

Потенциальная роль провоспалительных цитокинов в развитии тревожно-депрессивных расстройств у больных ишемической болезнью сердца

С.Н. Козлова*, А.В. Голубев**, Ю.С. Крылова*, К.А. Сысоев***, Е.В. Шляхто*, Н.Г. Незнанов**

*ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова Росмедтехнологий», Санкт-Петербург, Россия

**ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

*** Научно-методический центр МЗ РФ по молекулярной медицине на базе ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Козлова С.Н. — к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Клеточные технологии» ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова Росмедтехнологий» (ФГУ ФЦСКИЭ); Голубев А.В. — ассистент кафедры психиатрии и наркологии ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» (СПбГМУ им. И.П. Павлова); Крылова Ю.С. — врач-кардиолог, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Сердечная недостаточность» ФГУ ФЦСКИЭ; Сысоев К.А. — к.м.н., старший научный сотрудник Научно-методического центра МЗ РФ по молекулярной медицине на базе СПбГМУ им. И.П. Павлова; Шляхто Е.В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, директор ФГУ ФЦСКИЭ; Незнанов Н.Г. — д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института психиатрии им. В.М. Бехтерева.

Контактная информация: ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», ул. Аккуратова, д. 2, 197341 Санкт-Петербург, Россия. Факс: +7 (812) 346–39–40. E-mail: senpolia58@yandex.ru (Козлова Светлана Николаевна).

Резюме

Целью исследования явилось изучение уровня интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-6 (IL-6) и тумор-некротизирующего фактора (TNF- α) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с тревогой и депрессией. Установлено, что эти показатели были достоверно выше у лиц с ИБС в сочетании с коморбидными аффективными расстройствами, чем у больных ИБС без нарушений настроения. У пациентов, страдающих изолированными тревожно-депрессивными расстройствами, достоверно ниже, чем в группе лиц с коморбидными нарушениями, был только уровень IL-6. Полученные результаты поддерживают «цитокиновую» гипотезу аффективных нарушений у больных ИБС с тревожно-депрессивными расстройствами.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, депрессия, тревога, цитокины.

A potential role for pro-inflammatory cytokines in progress of anxiety and depression in patients with coronary artery disease

S.N. Kozlova*, A.V. Golubev**, U.S. Krilova*, K.A. Syssoev***, E.V. Shlyakhto*, N.G. Neznanov**

* Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

** Pavlov St Petersburg State Medical University, St Petersburg, Russia

*** Center of Molecular Medicine, Pavlov St Petersburg State Medical University, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., 197341 St Petersburg, Russia. Fax: +7 (812) 346–39–40. E-mail: senpolia58@yandex.ru (Kozlova Svetlana, MD, PhD, senior researcher at the Research Laboratory of Cell Technologies at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

We studied levels of interleukines (IL) IL-1, IL-6 and tumor necrosis factor (TNF) in patients with coronary artery disease (CAD) and with concomitant anxiety and depression. The levels of these parameters were significantly higher in patients with CAD and with concomitant anxiety and depression, as compared to the patients with CAD without anxiety and depressive disorders. The level of IL-6 was significantly decreased in patients with isolated anxiety and depression, as compared to the patients with CAD and anxiety and depression. Our results support a cytokine hypothesis of depression in patients with CAD and concomitant anxiety and depression.

Key words: coronary artery disease, depression, anxiety, cytokines.

Статья поступила в редакцию: 31.03.09. и принята к печати: 24.04.09.

Введение

Коморбидность ишемической болезни сердца (ИБС) и аффективных расстройств тревожно-депрессивного спектра встречается все чаще и повышает летальность таких пациентов в 2–4 раза [1]. В настоящее время до конца не ясно, что лежит в основе этого феномена. Обсуждаются различные теории, которые могли бы объяснить «пересечение» разных аспектов патогенеза этих нозологических форм. Одним из таких аспектов является «цитокиновая» гипотеза депрессии [2–3]. В основе гипотезы лежит предположение о том, что депрессия может возникать вследствие секреции провоспалительных цитокинов, ассоциированных с активацией иммунной системы. Популярной версией «цитокиновой» гипотезы депрессии является идея о развитии цитокиновой активации непосредственно в мозге. В соответствии с этой моделью, иммунное воздействие на периферии вызывает синтез или появление цитокинов и их рецепторов в паренхиме мозга, что может приводить к хроническому, локальному воспалительному процессу в областях мозга, ответственных за депрессивные симптомы [4].

При этом преимущественно обсуждается участие монокинов, к которым относятся интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли- α (TNF- α), однако данные по этому вопросу достаточно противоречивы. В ранних исследованиях авторы указывали на снижение иммунной функции у лиц с депрессией [2]. Согласно более поздним источникам, у этих пациентов предполагалась иммунная активация [3]. Работ по изучению уровня цитокинов у больных хронической ИБС, страдающих депрессией, практически нет. Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение уровней IL-1 β , IL-6 и TNF- α у больных ИБС, страдающих аффективными расстройствами тревожно-депрессивного спектра.

Материалы и методы

Было обследовано 133 больных (102 мужчины и 31 женщина) в возрасте от 35 до 75 лет (средний возраст $62,6 \pm 0,8$ года), страдающих стабильными формами ИБС: стенокардией напряжения различных функциональных классов и постинфарктным кардиосклерозом.

Все больные тестировались с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии [5]. На основании этих результатов ряду больных проводилось психопатологическое обследование с использованием шкал тревоги [6] и депрессии Гамильтона [7]. Также было обследовано 26 больных, страдающих тревожно-депрессивными расстройствами без проявлений сердечно-сосудистых заболеваний.

В исследование не включались больные с нестабильной стенокардией, сердечной недостаточностью II–IV функционального класса, с гипертонической болезнью злокачественного течения, гемодинамически значимыми пороками сердца, сахарным диабетом, системными и онкологическими заболеваниями, любыми хроническими заболеваниями в стадии обострения, нарушением мозгового кровообращения и черепно-мозговыми травмами в прошлом, инфарктом миокарда, перенесенным менее, чем за 6 месяцев до включения в исследование, и лица, страдающие алкоголизмом. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Забор крови проводился натощак, между 9 и 10 часами утра. Содержание цитокинов оценивалось методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы BioPlex (Франция).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета SPSS 14.0. Данные представлены в виде среднего значения величины со среднеквадратичной ошибкой среднего. Достоверность различий оценивалась с помощью теста Манна-Уитни и t-критерия Стьюдента.

Результаты

На основании данных психопатологического обследования все пациенты были разделены на 3 группы. Первую группу составил 71 больной ИБС с клинически значимыми тревожно-депрессивными нарушениями, вторую (группу контроля 1) — 62 больных ИБС без аффективных расстройств, третью (группу контроля 2) — 46 больных, страдающих тревожно-депрессивными расстройствами без соматической патологии. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Параметры	ИБС + тревога/ депрессия n = 71	Контроль 1 (ИБС) n = 62	Контроль 2 (тревога/ депрессия) n = 46
Пол (мужчины)	48 (67,6 %)	54 (87,1 %) **	12 (26 %) ***
Возраст, лет	$62,7 \pm 1,9$	$62,5 \pm 1,04$	$45,9 \pm 2,1$ ***
ФК стенокардии	$2,1 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,1$ **	-
Длительность ИБС, лет	$9,5 \pm 1,02$	$6,8 \pm 0,9$	-
Курение (в настоящий момент или в прошлом)	38 (53,5 %)	46 (74,2 %) **	8 (17,4 %) *
Статины	31 (43,7 %)	26 (41,9 %)	-
Бета-блокаторы	49 (69,0 %)	42 (67,7 %)	-
ИАПФ	52 (73,2 %)	51 (82,3 %)	-
Дезагреганты	51 (71,8 %)	55 (88,7 %) **	-

Примечания: ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФК — функциональный класс; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; * — различия между группами значимы при $p < 0,05$; ** — различия между группами значимы при $p < 0,01$; *** — различия между группами значимы при $p < 0,0001$.

Таблица 2

СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ И В ГРУППЕ КОНТРОЛЯ 1

Показатель	ИБС + Т/Д	ИБС (контроль 1)
IL-1 β , пг/мл	0,34 \pm 0,05	0,19 \pm 0,02**
IL-6, пг/мл	1,15 \pm 0,16	0,58 \pm 0,08**
TNF- α , пг/мл	0,57 \pm 0,16	0,05 \pm 0,03**

Примечания: ИБС — ишемическая болезнь сердца; Т/Д — тревожно-депрессивное расстройство; IL-1 β — интерлейкин 1 β ; IL-6 — интерлейкин 6; TNF- α — фактор некроза опухоли α ; ** — различия между группами значимы при $p < 0,01$.

Таблица 3

СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ И В ГРУППЕ КОНТРОЛЯ 2

Показатель	ИБС+Т/Д	Т/Д (контроль 2)
IL-1 β , пг/мл	0,34 \pm 0,05	0,23 \pm 0,03
IL-6, пг/мл	1,15 \pm 0,16	0,6 \pm 0,13*
TNF- α , пг/мл	0,57 \pm 0,16	0,62 \pm 0,19

Примечания: ИБС — ишемическая болезнь сердца; Т/Д — тревожно-депрессивное расстройство; IL-1 β — интерлейкин 1 β ; IL-6 — интерлейкин 6; TNF- α — фактор некроза опухоли α ; * — различия между группами значимы при $p < 0,05$.

При сравнении основной обследуемой группы с группами контроля по основным демографическим и клиническим характеристикам был выявлен ряд достоверных статистических различий. Так, среди больных ИБС в сочетании с тревожно-депрессивными нарушениями было больше женщин, чем среди пациентов с ИБС, но меньше, чем среди лиц с изолированной тревогой и/или депрессией. В группах пациентов с ИБС возраст больных был практически одинаковым, в то время как в группе с аффективными расстройствами больные были достоверно моложе, чем все остальные пациенты. Функциональный класс стенокардии был достоверно выше у больных ИБС с коморбидными расстройствами. В этой группе было меньше курящих или куривших в прошлом пациентов, чем в группе ИБС, но больше, чем среди лиц с тревогой и/или депрессией. Меньшее количество пациентов принимало дезагреганты в основной обследуемой группе, чем в группе с ИБС.

Результаты исследования уровня цитокинов представлены в таблицах 2 и 3. Анализ содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови показал, что у больных ИБС с тревожно-депрессивными расстройствами эти параметры были выше, чем в контрольной группе больных ИБС, и эта разница была статистически достоверной. При сравнении основной обследуемой группы с пациентами, страдающими только аффективными расстройствами, были обнаружены достоверные различия по уровню IL-6: он был выше в группе больных ИБС с тревожно-депрессивными расстройствами. Значение IL-1 β было несколько выше в основной обследуемой группе (недостоверная тенденция). По уровню TNF- α достоверных различий между этими группами выявлено не было.

Обсуждение

По данным нашего исследования, в группе больных ИБС с тревожно-депрессивными расстройствами уровни всех трех цитокинов были достоверно выше, чем в контрольной группе ИБС без нарушений настроения, что может свидетельствовать в пользу «цитокиновой» теории

депрессии. При сравнении воспалительных маркеров в основной исследуемой группе с группой пациентов с изолированными аффективными расстройствами было выявлено достоверное различие лишь по одному параметру — уровню IL-6, который был выше у больных ИБС с коморбидными нарушениями.

Первые сообщения об иммунных аномалиях у лиц с депрессией появились около 30 лет назад, но полученные результаты были достаточно противоречивы. В ряде обзоров сообщалось, что большая депрессия ассоциируется с повышением уровня так называемых «позитивных» острофазовых белков в плазме крови: гаптоглобина, церулоплазмينا, С-реактивного белка, гемопексина, α 1-антитрипсина, α 1-гликопротеиновой кислоты и понижением «негативных» острофазовых белков: трансферрина, альбумина, ретинол-связывающего белка [8, 3]. Эти данные легли в основу постулата о том, что хроническая депрессия ассоциируется с хроническим воспалительным процессом [8]. Согласуются с этим и сообщения о пациентах с депрессией, демонстрирующих повышение концентрации воспалительных маркеров, таких как простагландин [9] и комплемент [10]. R.S. Smith (1991) первым предположил, что депрессия ассоциируется с повышенной секрецией цитокинов, особенно IL-1, макрофагами. В литературе встречаются сообщения о повышенной циркуляции лейкоцитов [10], активированных Т-клеток [12] и повышении уровня цитокинов при депрессивных расстройствах [3]. Неоптерин, маркер активации клеточно-опосредованного иммунитета, был увеличен в плазме и моче у депрессивных пациентов [13]. Однако другие авторы не нашли доказательств, касающихся иммунной активности при депрессии [14–15].

Депрессия превалирует у лиц, страдающих заболеваниями, ассоциированными с иммунной активацией. Так, депрессия обнаруживалась при таких аутоиммунных заболеваниях, как ревматоидный артрит [16], различных аллергических заболеваниях [17], рассеянном склерозе [18]. В то же время депрессивные расстройства встречаются и при заболеваниях, характеризующихся угнетением иммунной функции, таких, например, как

онкологические и инфекционные болезни. Исследователи связывают эти противоречия с методологическими проблемами и сложностью биологических механизмов [3]. При этом данные по корреляции между депрессией и иммунной активацией или плазменной концентрацией цитокинов у больных с аутоиммунными или воспалительными заболеваниями немногочисленны и достаточно противоречивы [19].

В разных исследованиях оценивался уровень интерлейкинов у депрессивных больных. О повышении уровня IL-1 β было сообщено в нескольких исследованиях [20–21], однако не нашло подтверждения в других [22]. Недавнее исследование выявило повышенный уровень IL-1 β и пониженный уровень IL-6 в цереброспинальной жидкости пациентов, страдающих депрессией [23]. При этом уровень цитокина коррелировал с выраженностью аффективного расстройства.

В исследованиях на животных моделях было показано, что введение липополисахарида или IL-1 вызывает нарушение поведения, которое позже получило название «болезнь поведения» [24]. R.S. Smith (1991) первым отметил, что введение IL-1 вызывает не только изменение поведения, характерное для депрессии, но и активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [11]. Еще в 1986 г. Н.О. Besedovsky сообщал о потенциальной активации этой оси IL-1 [25]. В результате иммунной стимуляции активируются кортикотропин-релизинг-фактор-содержащие нейроны паравентрикулярных ядер гипоталамуса с последующей секрецией адренокортикотропного гормона (АКТГ) [26]. TNF- α и IL-6 способны активировать ось в гораздо меньшей степени [26]. Однако активация оси выявляется лишь у 50–70 % пациентов [27]. Интересно то, что «цитокиновая» теория депрессии имеет точки соприкосновения с «серотониновой» теорией. Суть этого заключается в том, что некоторые инфекции могут индуцировать депрессию вследствие снижения уровня триптофана — предшественника серотонина. Вирусные инфекции способствуют тому, что интерлейкин-2, интерфероны γ и α индуцируют активацию фермента — индоламина-2,3-диоксигеназы, который разрушает триптофан. Низкий уровень триптофана ассоциируется с депрессией, так как это может ограничивать синтез серотонина [28].

Ассоциируется ли депрессия с ростом воспаления у лиц с ИБС? В литературе практически нет работ, посвященных анализу этой проблемы. Известны результаты одного исследования — Heart and Soul Study [29], в котором уровни IL-6 и фибриногена не были ассоциированы с симптомами депрессии. Полученные данные противоречили первоначальной гипотезе исследователей и объяснялись большим возрастом обследуемых больных, достоверно различавшимся в сравниваемых группах, и коморбидной патологией пациентов.

Результаты нашего исследования, напротив, поддерживают «цитокиновую» гипотезу депрессии. Возможно, определенную роль в ассоциации депрессии с маркерами воспаления оказало некоторое преобладание женщин в основной обследуемой группе, по сравнению с группой контроля, но все женщины в группах ИБС находились в

менопаузальном периоде. То, что в группе ИБС с коморбидными аффективными расстройствами были больные с более высоким функциональным классом стенокардии и что меньшая часть этих пациентов получала дезагреганты, тоже могло оказать определенное влияние на полученные результаты. Сложно однозначно судить о роли тех или иных факторов при анализе различий, если речь идет о заболеваниях со сходными патогенетическими аспектами. Применительно к когорте больных ИБС с коморбидными нарушениями настроения существует предположение об «интегративной модели» — каком-то общем механизме, лежащем в основе развития ИБС и депрессии [30]. В качестве этого механизма авторы предлагают рассматривать стресс, который запускает цепочку локальных и системных событий, опосредованных иммунными клеточными мессенджерами, ведущими к развитию нейротоксичности и снижению продукции серотонина. В качестве стресса может рассматриваться любой фактор внешней или внутренней среды, а одним из вариантов защиты — реакция макрофагов, циркулирующих как в сосудистом русле, так и в глиальных клетках мозга. В условиях повышения уровней цитокинов и глюкокортикоидов, также увеличивающихся при стрессе, нарушается метаболизм триптофана, что ведет к образованию квинолининовой кислоты, оказывающей нейротоксический эффект на синаптические щели [31]. Дополнительно продукция серотонина еще более снижается с потерей триптофана с последующим развитием депрессивных нарушений [32].

В то же время известно, какую роль играют стрессовые факторы в развитии эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. Цитокины стимулируют активность циклооксигеназы, ведя к синтезу тромбоксана A₂, который оказывает вазоконстрикторное действие, способствуя агрегации тромбоцитов [33]. При этом низкие концентрации серотонина плазмы могут повышать регуляцию рецепторов тромбоцитов и увеличивать за счет этого тромбоцитарную реактивность и агрегационный ответ [34]. Также в условиях стресса цитокины способны негативно влиять на концентрации атерогенных липопротеидов [35]. Эти комбинированные эффекты стрессорных факторов и гиперпродукции цитокинов на эндотелий сосудов, тромбоциты и липопротеиды могут вести к развитию атеросклероза и ИБС.

Выводы

Таким образом, при сравнении маркеров воспаления — монокинов — у больных ИБС в зависимости от наличия или отсутствия аффективных нарушений тревожно-депрессивного спектра были получены результаты, ассоциирующиеся с повышением IL-1 β , IL-6 и TNF- α у лиц с коморбидной патологией. Нельзя исключить, что в этом заключается причина высокой летальности больных ИБС с расстройствами настроения, но, возможно, это связано с другими факторами. Необходимы дальнейшие исследования в этой области, которые смогут всесторонне изучить эту проблему и дать ответ на все поставленные вопросы.

Литература

1. Barefoot J.C., Helms M.J., Mark D.V. et al. Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery diseases // *Am. J. Cardiol.* — 1996. — Vol. 78. — P. 613–617.
2. Weisse C.S. Depression and immunocompetence, a review of the literature // *Psych. Bull.* — 1992. — Vol. 111. — P. 475–489.
3. Kronfol Z. Immune dysregulation in major depression: a critical review of existing evidence // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2002. — Vol. 5. — P. 333–343.
4. Licinio J., Wong M.-L. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems and contribute to neurotoxicity and neuroprotection // *Mol. Psychiatr.* — 1999. — Vol. 4. — P. 317–327.
5. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale // *Acta Psychiatr. Scand.* — 1983. — Vol. 67. — P. 361–370.
6. Hamilton M. Hamilton anxiety scale // In: Gue W. editors. *ECDEU Assessment manual for psychopharmacology: Rev. Ed.* Washington DC: US Department of Health, Education and Welfare. — 1976. — P. 193–198.
7. Hamilton M. A rating for depression // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* — 1960. — Vol. 23. — P. 56–61.
8. Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatr.* — 1995. — Vol. 19. — P. 11–38.
9. Lieb J., Karmali R., Horrobin D. Elevated levels of prostaglandin E2 and thromboxane B2 in depression // *Prostaglandins Leukotriene Med.* — 1983. — Vol. 10. — P. 361–367.
10. Kronfol Z., House J.D. Lymphocyte mitogenesis, immunoglobulin and complement levels in depressed patients and normal controls // *Acta Psychiatr. Scand.* — 1989. — Vol. 80. — P. 142–147.
11. Smith R.S. The macrophage theory of depression // *Med Hypothesis.* — 1991. — Vol. 35. — P. 298–306.
12. Maes M., Lambrechts J., Bosmans E. et al. Evidence for a systemic immune activation during depression, results of leucocyte enumeration by flow cytometry in conjunction with monoclonal antibody staining // *Psychol. Med.* — 1992. — Vol. 22. — P. 45–53.
13. Duch D.S., Woolf J.H., Nichol C. Urinary excretion of biopterin and neopterin in psychiatric disorders // *Psychiatr. Res.* — 1984. — Vol. 11. — P. 83–89.
14. Landmann R., Schaub B., Link S. et al. Unaltered monocyte function in patients with major depression before and after three months of antidepressive therapy // *Biol. Psychiatr.* — 1999. — Vol. 15. — P. 675–681.
15. Natelson B.N., Denny T., Zhou X.D. et al. Is depression associated with immune activation? // *J. Affect. Disorders.* — 1999. — Vol. 53. — P. 179–184.
16. Dicknes C., McGowan L., Clark-Carter D. et al. Depression in rheumatoid arthritis, a systematic review of the literature with meta-analysis // *Psychosom. Med.* — 2002. — Vol. 64. — P. 52–60.
17. Marshall P.S. Allergy and depression, a neurochemical threshold model of the relation between the illnesses // *Psychol. Bull.* — 1993. — Vol. 113. — P. 23–24.
18. Minden S.L., Schiffer R.B. Affective disorders in multiple sclerosis: Review and recommendations for clinical research // *Acch. Neurol.* — 1990. — Vol. 47. — P. 98–104.
19. Pollmacher T., Haack M., Schuld A. et al. Low levels of circulating inflammatory cytokines — do they affect human brain functions? // *Brain Behav. Immun.* — 2002. — Vol. 16. — P. 525–532.
20. Griffiths J., Ravindran A.V., Merali Z. et al. Neuroendocrine measures and lymphocyte subsets in depressive illness: influence of a clinical interview concerning life experiences // *Psychoneuroendocrinology* — 1997. — Vol. 22. — P. 225–236.
21. Owen B.M., Eccleston D., Ferrier I.N. et al. Raised levels of plasma interleukin-1 β in major and postviral depression // *Acta Psychiatr. Scand.* — 2001. — Vol. 103. — P. 226–228.
22. Brambilla F., Maggioni M. Blood levels of cytokines in elderly patients with major depressive disorder // *Acta Psychiatr. Scand.* — 1998. — Vol. 97. — P. 309–313.
23. Levine J., Barak V., Chegappa K.N. et al. Cerebrospinal cytokine levels in patients with acute depression // *Neuropsychobiology.* — 1999. — Vol. 40. — P. 171–176.
24. Kent S., Bluth R.-M., Kelley K.W. et al. Reduction in food and water intake induced by microinjection of interleukin-1 β in the ventromedial hypothalamus of the rat // *Physiol. Behav.* — 1994. — Vol. 56. — P. 1031–1036.
25. Besedovsky H.O., delRay A., Sorkin A. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones // *Science.* — 1986. — Vol. 233. — P. 652–654.
26. Silvermann M.N., Pearse B.D., Miller A.H. Cytokines and HPA axis regulation / In: Kronfol Z. Editor. *Cytokines and Mental Health*, Kluwer, Norvell, Maas. — 2003. — P. 85–122.
27. Strohle A., Holsboer F. Stress responsive neurohormones in depression and anxiety // *Pharmacopsychiatry.* — 2003. — Vol. 36. — P. S207–S214.
28. Coppen A., Wood K. Tryptophan and depressive illness // *Psychol. Med.* — 1978. — Vol. 8. — P. 49–57.
29. Whooley M.A., Caska C.M., Hendrickson B.E. et al. Depression and inflammation in patients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul study // *Biol. Psychiatry.* — 2007. — Vol. 62. — P. 314–320.
30. Mosovich S.A., Boone R.T., Reichenberg A. New insights into the link between cardiovascular disease and depression // *Int. J. Clin. Pract.* — 2008. — Vol. 62. — P. 423–432.
31. Konsman J.P., Parnet P., Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications // *Trends Neurosci.* — 2002. — Vol. 25. — P. 154–159.
32. Owens M.J., Nemeroff C.B. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter // *Clin. Chem.* — 1994. — Vol. 40. — P. 288–295.
33. McAdam W. Aspirin / In: Cohen M. ed. *Handbook of Antiplatelet Therapy.* — London: Martin Dunitz, 2003. — P. 71–95.
34. Sheline Y.I., Bardgett M.E., Jackson J.L. et al. Platelet serotonin markers and depressive symptomatology // *Biol. Psychiatry.* — 1995. — Vol. 37. — P. 442–447.
35. Hardardottir I., Grunfeld C., Feingold K.R. Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism // *Curr. Opin. Lipidol.* — 1994. — Vol. 5. — P. 207–215.