

ВЛИЯНИЕ ЦИТОКИНОВ НА КОМОРБИДНОСТЬ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОГО СПЕКТРА

Козлова С.Н.¹, Голубев А.В.², Крылова Ю.С.¹,
Сысоев К.А.³, Шляхто Е.В.¹, Незнанов Н.Г.²,
Тотолян Арег А.⁴

¹ ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова Росмедтехнологий»,
Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

³ Научно-методический центр МЗ РФ по молекулярной медицине на базе СПбГМУ им. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург

⁴ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург

Резюме. Целью исследования явилось изучение уровня интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и тумор-некротизирующего фактора у больных ишемической болезнью сердца с тревогой и депрессией. Установлено, что интерлейкин-6 и тумор-некротизирующий фактор были достоверно выше у лиц с ишемической болезнью сердца в сочетании с коморбидными аффективными расстройствами, чем у больных ишемической болезнью сердца без нарушений настроения. Полученные результаты поддерживают «цитокиновую» гипотезу аффективных нарушений у больных ишемической болезнью сердца с тревожно-депрессивными расстройствами.

Ключевые слова: ИБС, депрессия, тревога, цитокины.

Kozlova S.N., Golubev A.V., Krylova U.S., Syssoev K.A., Shlyakhto E.V., Neznanov N.G., Totolian Areg A.

IMPACT OF CYTOKINES UPON COMORBID STATES OF CORONARY ARTERY DISEASE AND AFFECTIVE DISORDERS ASSOCIATED WITH DEPRESSION AND ANXIETY

Abstract. The aim of present work was to study IL-1 β , IL-6, and TNF α levels in the patients with coronary artery disease (CAD) accompanied by anxiety and depression. We have revealed a significant increase in IL-6 and TNF α in the patients with ischemic CAD associated with comorbid affective disturbances, as compared to the persons with CAD free of mood disorders. Our results support a «cytokine» hypothesis of affective disturbances in CAD patients, i.e., in cases associated with anxiety and depression. (*Med. Immunol.*, vol. 12, N 3, pp 235-240)

Keywords: coronary artery disease, depression, anxiety, cytokines.

Введение

Иммунное воспаление является одним из важных возможных аспектов ассоциации ишемиче-

ской болезни сердца (ИБС) и аффективных расстройств тревожно-депрессивного спектра.

Коморбидность ИБС и нарушений настроения встречается в последние годы все чаще и повышает летальность таких пациентов в 2-4 раза [2, 6]. Яркой иллюстрацией этого феномена стало развитие так называемой «цитокиновой» гипотезы депрессии [14, 32], в основе которой лежит предположение о влиянии провоспалительных

Адрес для переписки:

Козлова Светлана Николаевна
Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2.
Факс: (812) 346-39-40.
E-mail: senpolia58@yandex.ru

цитокинов на формирование депрессивных расстройств. 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 [17].

При этом преимущественно обсуждается участие таких цитокинов, как интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли- α (TNF α). Первые сообщения об иммунных аномалиях у лиц с депрессией появились около 30 лет назад, но полученные результаты были достаточно противоречивы. В ранних исследованиях авторы указывали на снижение иммунной функции при депрессивных нарушениях [32]. Согласно более поздним источникам, у этих пациентов предполагалась иммунная активация [14].

Работ по изучению содержания цитокинов в периферической крови больных хронической ИБС, страдающих депрессией и тревогой, практически нет. Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение уровней IL-1 β , IL-6 и TNF α в сыворотке крови пациентов с ИБС в сочетании с коморбидными 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 $62,57 \pm 0,75$ года), страдающих стабильными формами ИБС: стенокардией напряжения различных функциональных классов и постинфарктным кардиосклерозом. Все больные тестировались с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии [34]. На основании этих результатов ряду больных проводилось психопатологическое обследование с использованием шкал тревоги [9] и депрессии Гамильтона [10].

В исследование не включались больные с нестабильной стенокардией, сердечной недостаточностью II-IV функционального класса (NYHA), с гипертонической болезнью злокачественного течения, гемодинамически значимыми пороками сердца, сахарным диабетом, системными и онкологическими заболеваниями, любыми хроническими заболеваниями, находящимися 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.

Взятие крови производилось натощак, между 9 и 10 часами утра. Содержание цитокинов определялось методом мультиплексного анализа белков на приборе BioPlex (фирма BioRad, США), с использованием соответствующих коммерческих тест-систем для определения IL-1 β , IL-6 и TNF α (фирма BioRad, США).

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.

Результаты

На основании данных психопатологического обследования все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составил 71 больной ИБС с клинически значимыми тревожно-депрессивными нарушениями, вторую – группу сравнения – 62 больных ИБС без аффективных расстройств. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

В свою очередь, больные из основной обследуемой группы были разделены на три подгруппы в зависимости от вида аффективного расстройства: изолированного депрессивного, изолированного тревожного или коморбидного варианта подобных нарушений настроения – тревожной депрессии.

При сопоставлении основной обследуемой группы с группой сравнения по основным демографическим и клиническим характеристикам было выявлено несколько достоверных статистических различий. Так, среди больных ИБС в сочетании с тревожно-депрессивными нарушениями было больше женщин, чем среди пациентов с ИБС. Функциональный класс стенокардии был достоверно выше у больных ИБС с коморбидными расстройствами. В этой же группе было меньше курящих или куривших в прошлом пациентов, чем в группе ИБС. Меньшее количество пациентов принимало дезагреганты в основной обследуемой группе, чем в группе с ИБС.

Результаты исследования уровня цитокинов представлены в таблице 2. Анализ содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови показал, что у больных ИБС в сочетании с тревожно-депрессивными расстройствами уровни IL-6 и TNF α были выше, чем в контрольной группе сравнения ИБС без нарушений настроения и эти различия были статистически достоверными ($p < 0,05$). Различие по уровню IL-1 β было статистически недостоверным.

Также были проанализированы уровни цитокинов в группах больных ИБС, страдающих изолированными депрессивными, изолированными

ТАБЛИЦА 1. ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Параметры	ИБС + тревога/депрессия n = 71	ИБС (контроль) n = 62
Пол (мужчины)	48 (67,6%)	54 (87,1%)*
Возраст	62,65±1,9	62,48±1,04
ФК стенокардии	2,06±0,11	1,65±0,12*
Длительность ИБС	9,51±1,02	6,79±0,86
Курение (в настоящий момент или в прошлом)	38 (53,52%)	46 (74,2%)*
Статины	31 (43,7%)	26 (41,9%)
β-блокаторы	49 (69%)	42 (67,7%)
ИАПФ	52 (73,2%)	51 (82,3%)
Дезагреганты	51 (71,8%)	55 (88,7%)*

Примечание. * – различия между группами значимы при $p < 0,01$.

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ИБС В СОЧЕТАНИИ С ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ И БОЛЬНЫХ ИБС БЕЗ АФФЕКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Показатель	ИБС + все тревожно-депрессивные расстройства (n = 71)	ИБС + различные изолированные нарушения настроения			ИБС без коморбидных нарушений настроения (n = 62)
		ИБС + тревога (n = 29)	ИБС + депрессия (n = 14)	ИБС + тревожная депрессия (n = 28)	
IL-1β, пг/мл	0,34±0,05	0,36±0,08	0,48±0,14	0,31±0,07	0,19±0,02
IL-6, пг/мл	1,15±0,16*	1,14±0,17*	1,82±0,96*	1,06±0,22	0,58±0,08
TNFα, пг/мл	0,57±0,16*	0,75±0,48	0,54±0,32*	0,48±0,16*	0,05±0,03

Примечание. * – достоверность различий по сравнению с ИБС без коморбидных нарушений настроения при $p < 0,05$.

тревожными расстройствами и тревожной депрессией, в сравнении с группой контроля. В группе больных ИБС в сочетании с тревогой был достоверно выше уровень IL-6. В группе больных ИБС в сочетании с депрессией были достоверно выше уровни IL-6 и TNFα. В группе больных ИБС в сочетании с тревожной депрессией достоверно выше был уровень TNFα. Различия уровней цитокинов между подгруппами были статистически недостоверными.

Обсуждение

По данным нашего исследования, в группе больных ИБС с тревожно-депрессивными расстройствами уровни IL-6 и TNFα были достоверно выше, чем в контрольной группе ИБС без нарушений настроения, что может свидетельствовать в пользу «цитокиновой» теории депрессии.

Известно, что депрессия превалирует у лиц, страдающих заболеваниями, ассоциированными с иммунной активацией и, возможно, в этом причина корреляции с депрессией. Так, депрессия обнаруживалась при таких аутоиммунных заболеваниях, как ревматоидный артрит [7], различных аллергических заболеваниях [18], рассе-

янном склерозе [20]. 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 [14].

Несмотря на то что идеи о существовании и активности цитокинов в мозге постулируются уже более 10 лет, их влияние на физиологию мозговых функций остается достаточно неясным.

В ранних исследованиях роли цитокинов в мозге предполагалось, что их экспрессия и активность были индуцированы в ответ на инфекции, травмы головы, ишемию, инсульт или различные нейродегенеративные заболевания [15, 16, 24, 26]. Позднее было показано, что повышенный уровень провоспалительных цитокинов обнаружен у лиц с депрессивными нарушениями [1, 12, 31]. Пионером в этой области был Smith R.S., который предположил, что депрессия ассоциируется с повышенной секрецией цитокинов, особенно IL-1β, макрофагами [30]. В ряде работ сообщалось, что повышение уровней TNFα и IL-1β коррелирует со значимым риском депрессии

и недостаточным ответом на стандартную антидепрессантную терапию. Также есть данные, свидетельствующие о том, что центральная экспрессия TNF α и IL-1 β играет определенную роль в регуляции синаптической пластичности, влияя на баланс между физиологическим и патологическим уровнем этих цитокинов [27]. В ряде клинических и экспериментальных исследований было показано, что стресс и депрессия ассоциируются с увеличением концентрации TNF α и IL-1 β [4], что ведет к ухудшению синаптической пластичности и когнитивных процессов, а также способствует прогрессированию депрессивных нарушений.

Smith R.S. первым отметил, что введение IL-1 вызывает не только изменение поведения, характерное для депрессии, но и активацию гипоталамо-гипофизо-надпочечниковой оси [30]. Еще в 1986 г. Besedovsky H.O. сообщал о потенциальной активации этой оси IL-1 β [3]. В результате иммунной стимуляции активируются кортикотропин-релизинг-фактор-содержащие нейроны паравентрикулярных ядер гипоталамуса с последующей секрецией АКГТГ [29]. TNF α и IL-6 также способны активировать ось, но в меньшей степени [29]. В то же время есть работы, в которых показано снижение активности мононуклеарных фагоцитов и уменьшение продукции IL-1 β стимулированными моноцитами при эндогенной депрессии [35]. Полученные нами данные также не выявили достоверных различий по уровню этого цитокина у больных ИБС в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующих аффективных расстройств.

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 [5].

Работ о роли цитокинов в развитии тревожных расстройств практически нет. В исследованиях с участием приматов было показано, что интерферон- α повышает уровень адренокортикотропного гормона и IL-6 в ассоциации с развитием тревожных симптомов [8]. У крыс длительная терапия TNF α вызывала повышение периферических TNF α и IL-1 β в сочетании с повышенной тревожностью в поведении [22]. Quarantini L.C. сообщил о развитии панической

атаки у больных хроническим гепатитом С после лечения интерфероном- α [25].

Ассоциируется ли депрессия и тревога с ростом воспаления у лиц с ИБС? В литературе также практически нет работ, посвященных анализу этой проблемы. Известны результаты одного исследования — Heart and Soul Study [33], 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 большой 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. Тот факт, что в группе ИБС с коморбидными аффективными расстройствами были больные с более высоким функциональным классом стенокардии, и то, 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 с ИБС и коморбидными нарушениями настроения существует предположение об «интегративной модели» — каком-то общем механизме, лежащем в основе и ИБС, и депрессии [21]. В качестве этого механизма авторы предлагают рассмотреть 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 повышенного уровня цитокинов и глюкокортикоидов, которые также повышаются в условиях стресса, нарушается метаболизм триптофана, что ведет к образованию квинолининовой кислоты, оказывающей нейротоксический эффект на синаптические щели [13]. Дополнительно продукция серотонина еще более снижается с потерей триптофана, с последующим развитием депрессивных нарушений [23].

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 [19]. При этом низкие концентрации серотонина плазмы могут повышать регуляцию рецепторов тромбоцитов и увеличивать за счет этого тромбоцитарную реактивность и агрегационный ответ [28]. Также в условиях стресса цитокины способны негативно влиять на концентрации атерогенных липопротеидов [11]. Эти комбинированные эффекты стрессорных факторов и гиперпродукции цитокинов на эндотелий сосудов, тромбоциты и липопротеиды могут вести к развитию атеросклероза и ИБС.

Таким образом, при сравнении маркеров воспаления — цитокинов у больных ИБС в зависимости от наличия или отсутствия аффективных нарушений тревожно-депрессивного спектра были получены результаты, ассоциирующие с повышением IL-6 и TNF α у лиц с коморбидной патологией. Возможно, в этом причина высокой летальности больных ИБС с расстройствами настроения, 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.

Список литературы

1. Андросова Л.В., Кушнер С.Г., Абрамова Л.И., Олейчик И.В., Егорова М.Ю. Уровень интерлейкинов при эндогенных депрессиях // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2001. — Т. 101. — С. 45-48
2. Anisman H., Ravindran A.V., Griffiths J., Merali Z. Interleukin-1 beta production in dysthymia before and after pharmacotherapy // Biol. Psychiatr. — 1999. — Vol. 46. — P. 1649-1655.
3. Barefoot J.C., Helms M.J., Mark D.V. Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery diseases // Am. J. Cardiol. — 1996. — Vol. 78. — P. 613-617.
4. Besedovsky H.O., delRay A., Sorkin A. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones // Science. — 1986. — Vol. 233. — P. 652-654.
5. Connor T.J., Leonard B.E. // Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. Life Sciences. — 1998. — Vol. 62. — P. 583-606.
6. Coppen A., Wood K. Triptophan and depressive illness // Psychol. Med.. — 1978. — Vol. 8. — P. 49-57.
7. Coryell W., Noyes R., House J.D. Mortality among outpatients with anxiety disorders // Am. J. Psychiatr. — 1986. — Vol. 14, N 3. — P. 508-510.
8. Dicknes C., McGowan L., Clark-Carter D. Depression in rheumatoid arthritis, a systematic review of the literature with meta-analysis // Psychosom. Med. — 2002. — Vol. 64. — P. 52-60.
9. Felger J.C., Alagbe O., Hu F., Mook D., Freeman A.A., Sanchez M.M., Kalin N.H., Ratti E., Nemeroff C.B., Miller A.H. Effects of interferon-alpha on rhesus monkeys: a nonhuman primate model of cytokine-induced depression // Biol. Psychiatr. — 2007. — Vol. 62. — P. 1324-1333.
10. Hamilton M. Hamilton anxiety scale // In: Gue W. ed. ECDEU Assessment manual for psychopharmacology: Rev. Ed. Washington DC: US Department of Health, Education and Welfare. — 1976. — P. 193-198.
11. Hamilton M. A rating for depression // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. — 1960. — Vol. 23. — P. 56-61.
12. Hardardottir I., Grunfeld C., Feingold K.R. Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism // Curr. Opin. Lipidol. — 1994. — Vol. 5 — P. 207-215.
13. Kim J.J., Diamond D.M. The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories // Nature Reviews Neurosci. — 2002. — Vol. 3. — P. 453-462.
14. Konsman J.P., Parnet P., Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications // Trends. Neurosci. — 2002. — Vol. 25. — P. 154-159.
15. Kronfol Z. Immune dysregulation in major depression: a critical review of existing evidence // Int. J. Neuropsychopharmacol. — 2002. — Vol. 5. — P. 333-343.
16. Lacroix S., Rivest S. Effect of acute systemic inflammatory response and cytokines on the transcription of the genes encoding cyclooxygenase enzymes (COX-1 and COX-2) in the rat brain // J. Neurochem. — 1998. — Vol. 70. — P. 452-466.
17. Licinio J. Central nervous system cytokines and their relevance for neurotoxicity and apoptosis // J. Neural. Transmission (Suppl.). — 1997. — Vol. 49. — P. 169-175.
18. 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.
19. Marshall P.S. Allergy and depression, a neurochemical threshold model of the relation between the illnesses // Psychol. Bull. — 1993. — Vol. 113. — P. 23-24.
20. McAdam W. Aspirin. // In: Cohen M. ed. Handbook of Antiplatelet Therapy. London: Martin Dunitz. — 2003. — P. 71-95.

21. 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.
22. 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.
23. Myint A.M., Mahony S., Kubera M., Kim Y.K., Kenny C., Kaim-Basta A., Steinbush H.W., Leonard B.E. Role of paroxetine in interferon-alpha-induced immune and behavioural changes in male Wistar rats. // *J. Psychopharmacol.* — 2007. — Vol. 21. — P. 843-850.
24. 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.
25. Pitossi F., del Rey A., Kabiersch A., Besedovsky H. Induction of cytokine transcripts in the central nervous system and pituitary following peripheral administration of endotoxin to mice // *J. Neurosci. Research.* — 1997. — Vol. 48. — P. 287-298.
26. Quarantini L.C., Bressan R.A., Galvao A., Batista-Neves S., Parana R., Miranda-Scippa A. Incidence of psychiatric side effects during regulated interferon-alpha retreatment in nonresponder hepatitis C virus-infected patients // *Liver Int.* — 2007. — Vol. 27. — P. 1098-1102.
27. Rivest S., Lacroix S., Vallieres L., Nadeau S., Zhang J., Laflamme L. How the blood talks to the brain parenchyma and the paraventricular nucleus of the hypothalamus during systemic inflammatory and infectious stimuli // *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* — 2000. — Vol. 223. — P. 22-38.
28. Schloesser R.J., Huang J., Klein P.S., Manji H.K. Cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder // *Neuropsychopharmacol.* — 2008. — Vol. 33. — P. 110-133.
29. Sheline Y.I., Bardgett M.E., Jackson J.L. Platelet serotonin markers and depressive symptomatology // *Biol. Psychiatr.* — 1995. — Vol. 37. — P. 442-447.
30. 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.
31. Smith R.S. The macrophage theory of depression // *Med. Hypothesis.* — 1991. — Vol. 35. — P. 298-306.
32. Tsao C.W., Lin Y.S., Chen C.C., Bai C.H., Wu S.R. Cytokines and serotonin transporter in patients with major depression // *Progress in Neuropsychopharmacol. and Biological Psychiatry.* — 2006. — Vol. 30. — P. 899-905.
33. Weisse C.S. Depression and immuno-competence, a review of the literature // *Psych. Bull.* — 1992. — Vol. 111. — P. 475-489.
34. 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. Psychiatr.* — 2007. — Vol. 62. — P. 314-320.
35. Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression scale // *Acta Psychiatr. Scand.* — 1983. — Vol. 67. — P. 361-370.
- поступила в редакцию 17.12.2009
принята к печати 30.03.2010