ПАТОГЕНЕЗ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ КОМОРБИДНОЙ ДЕПРЕССИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: ВЗГЛЯД КАРДИОЛОГА

М. Е. Стаценко, И. А. Тыщенко

**Кафедра внутренних болезней педиатрического
и стоматологического факультетов ВолгГМУ**

Проблема коморбидности депрессивных расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний остается достаточно актуальной на протяжении многих лет. И это не случайно. Эксперты ВОЗ предполагают, что эти две группы заболеваний станут основными причинами сокращения полно-

ценной жизни человека к 2020 г. (см. рис.). Изучение влияния коморбидной депрессии на течение ишемической болезни сердца (ИБС) еще продолжается. На сегодняшний день установлены следующие основные патологические механизмы взаимосвязи депрессии и ИБС.

1990		2020	
1	Инфекции нижних дыхательных путей	1	Ишемическая болезнь сердца
2	Болезни, связанные с диареей	2	Большая униполярная депрессия
3	Перинатальные патологии	3	Дорожно-транспортный травматизм
4	Большая униполярная депрессия	4	Цереброваскулярные болезни
5	Ишемическая болезнь сердца	5	Хронические обструктивные болезни легких
6	Цереброваскулярные болезни	6	Инфекции нижних дыхательных путей
7	Туберкулез	7	Туберкулез
8	Корь	8	Военные действия
9	Дорожно-транспортный травматизм	9	Болезни, связанные с диареей
10	Врожденные аномалии	10	ВИЧ

Ранжирование заболеваний по индексу DALY в мире на 1990 г. и прогноз на 2020 г. (база данных о здоровье ВОЗ/ЕВРО)

1. **Воспаление.** Воспаление играет большую роль в развитии и прогрессировании атеросклероза, нестабильности атеросклеротической бляшки [27]. Именно воспаление способствует дестабилизации атеросклеротической бляшки с последующим тромбозом и развитием ишемии миокарда, приводящей к нестабильной стенокардии и инфаркту миокарда. Доказано, что воспаление играет важную роль в патогенезе сердечной недостаточности [19]. В ряде исследова-

ний установлено, что воспалительные цитокины [С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (IL-6)] являются прогностически независимыми факторами, влияющими на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [16, 18]. При развитии депрессии также происходит увеличение воспалительных цитокинов (СРБ, IL-6, IL-1), причем как у пациентов с имеющимися заболеваниями сердечно-сосудистой системы, так и без коронарного анамнеза [17, 22, 26]. В популяционном ко-

гортном исследовании с участием 908 пациентов без коронарного анамнеза было обнаружено, что наличие депрессии повышает риск сердечно-сосудистой смерти [23]. В некоторых исследованиях было показано, что развитие депрессии и иммунного воспаления может быть генетически детерминировано. При проведении генотипирования у 360 близнецов было установлено 20 вариантов гена-транспортера серотонина SLC6A4 [31].

2. Эндотелиальная дисфункция и агрегация тромбоцитов. Дисфункция эндотелия играет важную роль в развитии ИБС у пациентов с атеросклерозом [30], так как в пораженных артериях не происходит NO-зависимая вазодилатация для обеспечения адекватного коронарного кровотока в ответ на выброс серотонина. У пациентов с депрессивным расстройством также выявляется эндотелиальная дисфункция независимо от наличия сердечно-сосудистой патологии [11, 32]. В реализации данного механизма большую роль играет нарушение обмена серотонина, имеющееся у больных с депрессивным расстройством. В исследованиях показано, что длительное воздействие серотонина способствует пролиферативным процессам в эндотелии и может вызывать утолщение клапанов сердца [33]. Кроме этого, выброс серотонина приводит к развитию вазоконстрикции и активации агрегации тромбоцитов, при этом у пациентов с депрессией отмечается более выраженная реакция тромбоцитов на серотонин [36]. Все это приводит к повышению агрегации тромбоцитов у пациентов с депрессивными расстройствами и может провоцировать развитие тромбозов коронарных артерий.

3. Нейрогормональная и автономная дисфункция нервной системы. Повышение уровня катехоламинов, кортизола и альдостерона в крови при нарушения в работе в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе ассоциирован с повышением смертности у пациентов с ИБС и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [15, 24]. Немаловажную роль играет и дисфункция вегетативной нервной системы. У пациентов

с ИБС отмечается гиперсимпатикотония и снижение вариабельности сердечного ритма (ВСР), что ассоциируется с повышенным риском внезапной смерти у этой категории пациентов [10, 14]. При наличии депрессии у больных наблюдаются аналогичные изменения ВСР, даже при отсутствии коронарного анамнеза [12, 20]. Кроме того, пациенты с ИБС и депрессией имеют большее снижение ВСР по сравнению с пациентами с депрессией или только ИБС, что свидетельствует об аддитивности влияния на вегетативную систему [12].

4. Механизм, связанный с влиянием нейротрофического фактора мозга (BDNF). BDNF играет немаловажную роль в объяснении взаимного отягощения ИБС и депрессии. Взаимосвязь дефицита BDNF и депрессии можно объяснить с точки зрения нейропластической теории депрессии [34]. Согласно этой теории, депрессивные расстройства обусловлены нарушением нейропластичности гиппокампа, что приводит к снижению адаптивных способностей мозга. При этом доказано, что хронический стресс, являющийся одним из основных факторов риска развития депрессии, сопровождается снижением содержания гиппокампального BDNF и нарушением нейропластичности гиппокампа. [2]. Кроме того, BDNF экспрессируется эндотелиальными клетками, способствует ангиогенезу и выживанию эндотелиальных клеток в условиях гипоксии [21]. Таким образом, снижение уровня BDNF оказывает негативное влияние как на течение депрессии, так и на развитие ИБС.

5. Поведенческие факторы. Влияние поведенческих факторов у больных, страдающих депрессией, проявляется меньшей комплаентностью, злоупотреблением алкоголем, несоблюдением диеты, снижением физической активности [9, 35]. Снижение приверженности к базисной терапии способствует прогрессированию ИБС и повышает риск сердечно-сосудистой смерти.

Таким образом, описанные механизмы способствуют прогрессированию патологи-

ческих изменений у пациентов с коморбидной депрессией и ИБС.

Понимание важности своевременной диагностики и лечения депрессии привело к появлению в отечественных рекомендациях по Кардиоваскулярной профилактике Российского общества кардиологов (РКО) в 2011 г. такого фактора риска, как «психосоциальные факторы».

Учитывая данный фактор риска в «Национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике 2011» предложено диагностику и лечение депрессивного расстройства легкой и средней степени тяжести проводить врачам общей практики или кардиологам.

Для диагностики депрессивного расстройства на приеме можно использовать различные опросники (шкалы депрессии Бека – BDI, структурированный клинический опросник – SCID, опросник состояния здоровья, PHQ-9, госпитальная шкала тревоги и депрессии – HADS). Применение опросников позволяет достаточно быстро выявить симптомы депрессивного расстройства, при этом интерпретация результатов не требует специальных знаний.

Согласно рекомендациям, следует проводить обследование всем пациентам, перенесшим инфаркт миокарда, с целью выявления депрессивного расстройства и повторять его с определенной периодичностью в течение всего периода реабилитации.

Подбор медикаментозной терапии для лечения депрессии имеет определенные трудности. При выборе антидепрессанта необходимо учитывать не только клиническую картину депрессивного расстройства, но и влияние антидепрессантов на сердечно-сосудистую систему.

На сегодняшний день известны следующие группы антидепрессантов:

- трициклические антидепрессанты (ТЦА): амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, нортриптилин, доксепин;

- ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО): ниламид, фенелзин;

- обратимые ингибиторы моноаминоксидазы типа А (ОИМАО-А): пиразидол, моклобемид;

- селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина – антагонисты норадреналина (СИОЗН): миансерин, мапротилин;

- селективные стимуляторы обратного захвата серотонина (ССОЗС): тианептин (коаксил);

- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): флуоксетин, флувоксамин, циталопрам, сертралин, пароксетин;

- ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина (СИОЗСН): венфлаксин, милнацебран;

- норадренергические и селективные серотонинергические антидепрессанты (НаССА): миртазапин;

- ингибиторы обратного захвата серотонина – антагонисты серотонина (ИОЗ-САС): тразодон;

- селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина (СИОЗ-НиД) – представителем этого класса антидепрессантов является бупропион (велбутрин, зибан).

Хорошо известно, что по наличию риска применения в кардиологии антидепрессанты подразделяют на три группы (табл. 1).

Учитывая возможное негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему, основной группой назначаемых антидепрессантов будет группа с низким риском. Средние дозировки и особенности назначения антидепрессантов приведены в табл. 2.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) считаются препаратом выбора у пациентов с ИБС особенно в постинфарктном периоде в связи с безопасностью и достаточной эффективностью.

Таблица 1

**Антидепрессанты с различной степенью риска применения в кардиологии
[Смулевич А. Б. с соавт. 2005 г.]**

Низкая степень риска	Средняя степень риска	Высокая степень риска
ССОЗС: тианептин. СИОЗС: флуоксетин, сертралин, циталопрам, праоксетин. ИМАО-А: пирлиндол. НаССА: мirtазапин. СИОЗНАН: миансерин. ИОЗСАС: тразодон	ТЦА (малые дозы): амитрипирин, имипрамин, ИМАО-А: моклобемид. СИОЗСН: венфлаваксин. ИОЗНАН: мапротилин. ИОЗСАС: нефазолон. ИМАО; ниаламид	ТЦА (средние и высокие дозы)

Таблица 2

Средние дозировки и особенности назначения антидепрессантов пациентам с ИБС

Препарат/группа	Средние дозировки у пациентов с ИБС	Особенности назначения и дополнительные эффекты
Тианептин/ ССОЗС	12,5 мг 3 р/сут.	Обладает анксиолитическим эффектом, подходит при сочетании депрессии с тревожным синдромом
Сертралин/ СИОЗС	50–100 мг/сут., средняя доза у кардиологических больных – 50 мг/сут.	Отмечается положительное влияние на когнитивные функции, снижает аппетит, обладает анксиолитическим действием
Циталопрам/ СИОЗС	20 мг/сут., не рекомендуется доза более 40 мг/сут.	Стимулирующее действие, обладает анксиолитическим действием
Пирлиндол/ ИМАО-А	Начальная доза – 25–50 мг/сут., средняя 75–150 мг/сут.	Сбалансированного действия, назначается 2 раза в день
Миансерин/ СИОЗНАН	Начальная доза 30 мг/сут., средняя 60–90 мг/сут.	С осторожностью при наличии у пациента СД
Венфлаваксин/ СИОЗСН	До 75–150 мг/сут.	В высоких дозах (более 300 мг/сут.) повышает частоту сердечных сокращений и артериальное давление. Назначать в 2 приема, во время еды. Не рекомендуется пациентам в раннем постинфарктном периоде
Буприпион/ СИОЗНид	150 мг/сут.	Рекомендуется назначать в дополнение к препаратам СИОЗС (сертралин, циталопрам). Хороший эффект при лечении никотиновой зависимости
Агомелатин/стимулятор мелатониновых рецепторов	25–50 мг/сут.	Назначается перед сном. Подходит при депрессивных расстройствах с нарушением сна

Но при их назначении необходимо учитывать возможные межлекарственные взаимодействия. СИОЗС ингибируют печеночные изоэнзимы цитохрома Р 450, обладают антикоагулянтным действием, что требует более детального изучения в плане возможных межлекарственных взаимодействий при их назначении постинфарктным больным.

Интересные результаты были получены в исследовании Е. L. Fosbol с соавт [13].

За период с 1997 по 2005 гг. были обследованы 99 335 пациентов с сердечной недостаточностью. Из них 19 411 пациентов получали терапию антидепрессантами 4045 человек получали препараты из группы СИОЗС и β-адреноблокаторы, а 980 – получали препараты из группы трициклических антидепрессантов и β-адреноблокаторы. Было установлено, в обеих группах увеличилась общая смертность и риск смерти от сердеч-

но-сосудистых заболеваний. Кроме этого, установлено, что назначение СИОЗС совместно с β -адреноблокаторами приводило к наиболее неблагоприятному прогнозу в сравнении с другими видами терапии (только СИОЗС, только трициклические антидепрессанты или трициклические антидепрессанты совместно с β -адреноблокаторами). Было показано, что прием СИОЗС приводит к уменьшению приверженности к терапии β -адреноблокаторами и ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы. Исследователи рассматривают три возможных механизма неблагоприятного взаимодействия СИОЗС и β -адреноблокаторов:

- ингибирование СИОЗС метаболизма β -адреноблокаторов в печени;
- прямое воздействие на миокард у пациентов с хронической сердечной недостаточностью серотонина, что увеличивает риск фиброза миокарда и поражения клапанов сердца;
- активация агрегационной активности тромбоцитов серотонином [13].

В то же время ряд исследователей продемонстрировали достаточно высокую эффективность СИОЗС при лечении депрессии на фоне ИБС [8, 28, 29]. Таким образом, требуется дальнейшее изучение безопасности назначения СИОЗС больным с ИБС и ХСН.

В кардиологической практике достаточно часто применяется препарат из группы селективных стимуляторов обратного захвата серотонина (ССОЗС) тианептин (коаксил). Тианептин отличается благоприятный кардиологический профиль, наличие анксиолитического эффекта, что позволяет назначать его больным с выраженным тревожным компонентом [6].

Хорошо изученной группой препаратов является группа обратимых ингибиторов моноаминоксидазы (ОИМАО-А): моклобемид и пирлиндол (пиразидол). Их также относят к группе с низким риском при применении в кардиологии. Данные литературы и собственного опыта применения пирлиндола подтверждают отсутствие неблагоприят-

ного влияния на сердечно-сосудистую систему на фоне высокой эффективности препарата [4, 7].

К группе среднего риска относится группа селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина и серотонина (СИОЗНС) – милнаципран, венлафаксин. Они сопоставимы с группой СИОЗС по эффективности и безопасности, но при назначении в кардиологической практике необходимо помнить о том, что при повышении дозы усиливается воздействие препарата на норадренергическую систему.

Достаточно новая группа антидепрессантов – селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина (СИОЗ-НиД). Они обладают достаточно благоприятным кардиологическим профилем. Бупропион действует на системы дофамина и норадреналина.

Отмечается отсутствие его влияния на сердечную сократимость и проводимость. Необходимо помнить, что препарат повышает концентрации β -адреноблокаторов и антиаритмических препаратов класса IC, назначенных в одно и то же время [3].

В настоящее время активно изучаются мелатонинергические рецепторы, мелатонин и их участие в развитии депрессивных состояний. Первый моноаминергический антидепрессант вальдоксан (тиманакс) был предложен в 2009 г. Его основной терапевтический эффект связан с нормализацией уровня мелатонина, выработка которого снижается при развитии депрессии. В дальнейших исследованиях были созданы производные мелатонина, которые более липофильны, что облегчает их проникновение в головной мозг. Агомелатин оказался самым многообещающим препаратом в этой группе. Проведенные исследования показали, что у препарата благоприятный кардиологический профиль, а также отсутствует влияние на желудочно-кишечный тракт и препарат нейтрален к массе тела и сексуальной функции [25]. Имеются данные об эффективности и безопасности применения агомелатина у боль-

ных депрессией на фоне сердечно-сосудистой патологии [5].

Интересным направлением в поиске новых препаратов для лечения депрессии может быть создание лекарства на основе пептидных аналогов BDNF. В НИИ фармакологии имени В.В. Закусова был получен аналог BDNF – дипептид – миметик ГСБ-106 [гексаметилендиамид бис (моносукцинил-сериллизина)] [1], который единственный из всех аналогов BDNF, полученных на сегодняшний день в мире, продемонстрировал в эксперименте антидепрессивную активность [2].

Заключение: Накопленная на сегодняшний день информация подтверждает клиническую значимость коморбидной депрессии как прогностически неблагоприятного фактора, влияющего на течение ИБС.

Врачи общей практики и кардиологи должны своевременно выявлять наличие депрессивного расстройства и проводить его медикаментозную коррекцию.

Понимание механизмов патогенеза депрессии открывает новые возможности в создании эффективных и безопасных антидепрессантов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гудашева Т. А., Поварнина П. Ю., Середенин С. Б., Тарасюк А. В. Мозговой нейротрофический фактор и его низкомолекулярные миметики // Фармакокинетика и Фармакодинамика. – 2017. – № 3. – С. 3–13.
2. Гудашева Т. А., Тарасюк А. В., Помогайло С. В. и др. Дизайн и синтез дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора // Биоорганическая химия. – 2012. – Т. 38, № 3. – С. 280–290.
3. Котов А. М., Стоцкий А. Д., Колесников Д. Б. Антидепрессанты в кардиологии // Клиническая медицина. – 2012. – № 10. – С. 11–16.
4. Малин Д. И. Побочное действие психотропных средств. – М.: Вузовская книга, 2000. – 200 с.
5. Медведев В. Э. Перспективы использования мелатонинергических препаратов в терапии депрессий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Психiatr. и психофармакотер. – 2010. – № 3. – С. 19–23.
6. Стаценко М. Е., Рыбак В. А., Говоруха О. А. Коррекция тревожно-депрессивных расстройств тианептином у больных с сердечной недостаточностью в раннем постинфарктном периоде // Кардиология. – 2005. – № 12 (45). – С. 48–52.
7. Стаценко М. Е., Тыщенко И. А. Эффективность комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности при назначении пирлиндолла пациентам пожилого возраста с психосоматическими расстройствами в постинфарктном периоде // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – № 4. – С. 47–53.
8. Стаценко М. Е., Шилина Н. Н. Применение циталопрама в восстановительном периоде инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом II типа и аффективными расстройствами // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 4 (72). – С. 56–60.
9. Bauer L. K., Caro M. A., Beach S. R., et al. Effects of depression and anxiety improvement on adherence to medication and health behaviors in recently hospitalized cardiac patients // The American Journal of Cardiology. – 2012. – № 9 (109). – P. 1266–1271.
10. Buccelletti F., Gilardi E., Scaini E., et al. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2009. – № 4 (13). – P. 299–307.
11. Cooper D. C., Milic M. S., Tafur J. R., et al. Adverse impact of mood on flow-mediated dilation // Psychosomatic Medicine. – 2010. – № 2 (72). – P. 122–127.
12. Dao T. K., Youssef N. A., Gopaldas R. R., et al. Autonomic cardiovascular dysregulation as a potential mechanism underlying depression and coronary artery bypass grafting surgery outcomes // Journal of Cardiothoracic Surgery. – 2010. – № 1 (5) article 36.
13. Fosbol E. L., Gislason G. H., Poulsen H. E., et al. Prognosis in heart failure and the value of beta-blockers are altered by the use of antidepressants and depend on the type of antidepressants used // Circulation: Heart Failure. – 2009. – № 2 (6). – P. 582–590.
14. Frenneaux M. P. Autonomic changes in patients with heart failure and in post-myocardial infarction patients // Heart. – 2004. – № 11 (90). – P. 1248–1255.

15. Gold P. W., Wong M. L., Goldstein D. S., et al. Cardiac implications of increased arterial entry and reversible 24-h central and peripheral norepinephrine levels in melancholia // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2005. – № 23 (102). – P. 8303–8308.
16. Heeschen C., Hamm C. W., Bruemmer J., Simoons M. L. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2000. – № 6 (35). – P. 1535–1542.
17. Howren M. B., Lamkin D. M., Suls J. Associations of depression with c-reactive protein, IL-1, and IL-6: a metaanalysis // *Psychosomatic Medicine*. – 2009. – № 2 (71). – P. 171–186.
18. Jimenez J. A., Mills P. J. Neuroimmune mechanisms of depression in heart failure // *Methods in Molecular Biology*. – 2012. – № 934. – P. 165–182.
19. Kania G., Blyszczuk P., Eriksson U. Mechanisms of cardiac fibrosis in inflammatory heart disease // *Trends in Cardiovascular Medicine*. – 2009. – № 8 (19). – P. 247–252.
20. Kemp A.H., Quintana D. S., Gray M. A., et al. Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis // *Biological Psychiatry*. – 2010. – № 11 (67). – P. 1067–1074.
21. Kim H., Li Q., Hempstead B. L., Madri J. A. Paracrine and autocrine functions of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) in brain-derived endothelial cells // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2004. – № 32 (279). – P. 33538–33546.
22. Kop W. J., Kuhl E. A., Barasch E. J., et al. Association between depressive symptoms and fibrosis markers: the cardiovascular health study // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2010. – № 2 (24). – P. 229–235.
23. Kop W. J., Stein P. K., Tracy R. P., et al. Autonomic nervous system dysfunction and inflammation contribute to the increased cardiovascular mortality risk associated with depression // *Psychosomatic Medicine*. – 2010. – № 7 (72). – P. 626–635.
24. Kop W. J., Synowski S. J., Gottlieb S. S. Depression in heart failure: biobehavioral mechanisms // *Heart Failure Clinics*. – 2011. – № 1 (7). – P. 23–38.
25. Montejo A. L., Prieto N., Terleira A., et al. Better sexual acceptability of agomelatine (25 and 50 mg) compared with paroxetine (20 mg) in healthy male volunteers: An 8-week, placebo-controlled study using the PRSEXDQ-SALSEX scale // *J. Psychopharmacol.* – 2010. – № 24 (1). – P. 111–120.
26. Pizzi C., Manzoli L., Mancini S., et al. Autonomic nervous system, inflammation and preclinical carotid atherosclerosis in depressed subjects with coronary risk factors // *Atherosclerosis*. – 2010. – № 1 (212). – P. 292–298.
27. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // *The New England Journal of Medicine*. – 1999. – № 2 (340). – P. 115–126.
28. Sauer W. H., Berlin J. A., Kimmel S. E. Effect of antidepressants and their relative affinity for the serotonin transporter on the risk of myocardial infarction // *Circulation*. – 2003. – № 108 (1). – P. 32–36.
29. Serebruany V. L., Glassman A. H., Malinin A. I., et al. Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline Anti Depressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy // *Circulation*. – 2003. – № 108 (8). – P. 939–944.
30. Skopand B. P., Brown T. M. Potential vascular and bleeding complications of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors // *Psychosomatics*. – 1996. – № 1 (37). – P. 12–16.
31. Su S., Zhao J., Bremner J. D., Miller A. H., et al. Serotonin transporter gene, depressive symptoms, and interleukin-6 // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2009. – № 2 (6). – P. 614–620.
32. Tomfohr L. M., Murphy M. L. M., Miller G. E., Puterman E. Multiwave associations between depressive symptoms and endothelial function in adolescent and young adult females // *Psychosomatic Medicine*. – 2011. – № 6 (73). – P. 456–461.
33. Voinov B., Richie W. D., Bailey R. K. Depression and chronic diseases: it is time for a synergistic mental health and primary care approach // *Prim. Care Companion CNS Disord.* – 2013. – № 15 (2). – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3733529/> (available: 28.05.2014).
34. Wainwright S. R., Galea L. A. The neuralplasticity theory of depression: assessing the role of adult neurogenesis and PSA NCAM within the hippocampus // *Neural. Plast.* – 2013. – P. 805497.
35. Ziegelstein R. C., Fauerbach J. A., Stevens S. S., et al. Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction // *Archives of Internal Medicine*. – 2000. – № 12 (160). – P. 1818–1823.
36. Ziegelstein R. C., Parakh K., Sakhuja A., Bhat U. Platelet function in patients with major depression // *Int. Med. J.* – 2008. – № 39 (1). – P. 38–43.