

# Эндотелиальная дисфункция – фармакологическая мишень в терапии аффективных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

В.В.Фатеева<sup>✉1</sup>, О.В.Воробьева<sup>1</sup>, А.Б.Глазунов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉v.v.fateeva@mail.ru

Эндотелиальная дисфункция рассматривается в качестве общего звена патогенеза расстройств тревожно-депрессивного спектра и сердечно-сосудистых заболеваний. Лабораторные маркеры дисфункции эндотелия представлены широким спектром биологически активных веществ, исследование которых применяется для диагностики нарушенной функции эндотелия. Фармакотерапия эндотелиальной дисфункции позволит оптимизировать ведение пациентов и улучшить прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и аффективных расстройств.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, аффективные расстройства, сердечно-сосудистые заболевания, препараты, влияющие на эндотелий.

**Для цитирования:** Фатеева В.В., Воробьева О.В., Глазунов А.Б. Эндотелиальная дисфункция – фармакологическая мишень в терапии аффективных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.1): 86–89.

## Review

### Endothelial dysfunction is a pharmacological target for therapy of affective disorders in patients with cardiovascular diseases

V.V.Fateeva<sup>✉1</sup>, O.V.Vorobieva<sup>1</sup>, A.B.Glazunov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 1;

<sup>2</sup>N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

✉v.v.fateeva@mail.ru

#### Abstract

Endothelial dysfunction is considered as a common link in the pathogenesis of anxiety and depressive disorders and cardiovascular diseases. The broad spectrum of biologically active substances is represented by the laboratory markers of endothelial dysfunction that applied for diagnostics of endothelial impairment. Pharmacotherapy of endothelial dysfunction allows optimizing management and improve prognosis of patients with cardiovascular diseases and affective disorders.

**Key words:** endothelial dysfunction, affective disorders, cardiovascular diseases, drugs affecting the endothelium.

**For citation:** Fateeva V.V., Vorobieva O.V., Glazunov A.B. Endothelial dysfunction is a pharmacological target for therapy of affective disorders in patients with cardiovascular diseases. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.1): 86–89.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – основная причина смерти населения в большинстве промышленных стран мира. Ежегодно от ССЗ умирают 16,7 млн человек [1–3]. Другими часто встречаемыми состояниями является целая группа расстройств, называемых аффективными нарушениями. Расстройства тревожно-депрессивного спектра диагностируются у 120 млн человек каждый год и наряду с ССЗ представляют одну из ведущих причин инвалидизации населения [4].

О влиянии расстройств тревожно-депрессивного спектра на механизмы формирования болезней системы кровообращения известно давно [5–7]. Аффективные расстройства непосредственно связаны с развитием ССЗ [8, 9] и могут считаться независимым фактором риска их возникновения [10], а выявление тревожно-депрессивных симптомов как потенциально модифицируемых механизмов развития сердечно-сосудистых событий может стать одним из направлений снижения риска возникновения сердечно-сосудистых катастроф [11, 12].

Вместе с тем механизмы, определяющие связь между этими двумя нозологическими группами, раскрыты не в полной мере [13–16]. В качестве общего звена патогенеза

расстройств тревожно-депрессивного спектра и ССЗ рассматривается активация воспалительных процессов. В исследовании M.Irwin и соавт. (2005 г.) получены данные о корреляции между аффективными расстройствами и повышенным уровнем воспалительных маркеров в крови [17]. A.Prather и соавт. (2015 г.) выявили взаимосвязь системного воспаления с изменением продолжительности сна и риском возникновения тревожно-депрессивного состояния [18]. По данным других исследователей, тяжелая степень тревожно-депрессивного расстройства сочеталась с высоким уровнем воспалительных цитокинов у пациентов с инсомнией [19, 20]; восстановление сна приводило к снижению маркеров воспаления в крови, уровня тревоги, депрессии и улучшению качества жизни, что положительно сказывалось на прогнозе ССЗ [21]. Выявленная связь между аффективными расстройствами и нарушениями физиологической регуляции сосудистого тонуса, развивающимися при атеросклеротическом процессе [22] и артериальной гипертензии, сочеталась с повышенным риском сердечно-сосудистых событий [23].

Другим патологическим процессом, объединяющим тревожно-депрессивные расстройства и сердечно-сосуди-

стью патологии, является эндотелиальная дисфункция (ЭД) [24], представляющая собой дисбаланс медиаторов, обеспечивающих течение эндотелийзависимых процессов.

Основными диагностическими молекулами ЭД считаются маркеры воспаления (С-реактивный белок, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин, Р-селектин), провоспалительные цитокины), гомоцистеин, тканевой активатор плазминогена, липопротеин- $\alpha$ , фактор роста эндотелия сосудов, эндотелин-1 и др. В настоящее время общепризнанными маркерами также являются фактор Виллебранда и фибриноген [25].

Начиная с 1990-х годов получено большое количество данных о ведущей роли ЭД в инициации атеросклеротического поражения [26–28], развитии патологических изменений сосудистого тонуса, структуры сосудов. ЭД запускает процессы воспаления, тромбообразования, фибринолиза [29–32]. В результате развития ЭД формируется дисбаланс между разнонаправленными по действию биологически активными веществами, синтезируемыми эндотелием, приводящий к нарушению регуляции гемостаза, снижению тромборезистентности сосудистой стенки, повышению риска тромботических осложнений [33]. Одновременно нарастает дефицит оксида азота (NO), синтезирующегося под действием эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), в результате чего нарушаются сосудистый тонус и тромбоцитарно-сосудистый гемостаз [34].

В то же время расстройство тревожно-депрессивного спектра могут выступать в качестве хронического стрессора, который участвует в развитии ЭД, вызывая аномалии в клеточной адгезии, приводя к миграции и пролиферации эндотелиоцитов и гиперкоагуляции тромбоцитов [35]. Не исключается связь тревожно-депрессивной симптоматики с высокими уровнями молекул межклеточной адгезии, MCP-1 [36].

На сегодняшний день дисфункция серотониновой нейротрансмиссии рассматривается как основной механизм возникновения расстройств тревожно-депрессивного спектра [37]. Помимо участия в синаптической передаче, серотонин увеличивает агрегацию тромбоцитов и является основным эндотелиальным вазоконстриктором [38–42]. Таким образом, разносторонние механизмы действия серотонина обуславливают общий патогенез тревожно-депрессивных расстройств и ЭД [43, 44].

Результаты исследований J.Kim и соавт. (1996 г.), T.Coppor, V.Leonard и соавт. (1998 г.) демонстрируют повышение воспалительных маркеров, в том числе С-реактивного белка, при атеросклерозе, что, в свою очередь, приводит к «раздражению» церебральных структур и обуславливает развитие тревожно-депрессивных расстройств [29, 30]. У пациентов с тревожными расстройствами обнаружено увеличение экспрессии маркеров межклеточной адгезии в дорсолатеральной префронтальной коре [45, 46].

В качестве дополнительного механизма, связывающего тревожно-депрессивные расстройства с ЭД, может рассматриваться нарушение метаболизма NO [47]. Известна роль NO в регуляции поведенческих, эмоциональных и когнитивных процессов [48, 49], а eNOS – в формировании тревоги [50–55]. Антидепрессантоподобные свойства ингибиторов eNOS подтверждают такую гипотезу [50–52].

Таким образом, дисфункция эндотелия является одним из ключевых компонентов взаимосвязи между расстройствами тревожно-депрессивного спектра и ССЗ, что позволяет использовать ее в качестве фармакологической мишени, для уменьшения риска развития сердечно-сосудистых катастроф и выраженности аффективных расстройств.

Дисфункция эндотелия в большинстве случаев обратима. Устранение причин, приводящих к нарушению функционирования эндотелия, ведет к нормализации показателей эндотелийзависимой вазодилатации. Восстановление

функции эндотелия – перспективная патогенетически обоснованная стратегия терапии ССЗ, которая может с успехом использоваться в качестве первичной [56] и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий [57]. На сегодняшний день известно несколько фармакологических групп лекарственных препаратов, благотворно влияющих на функциональное состояние эндотелия [58].

Статины помимо коррекции дислипидемии обладают достаточной эффективностью в восстановлении нарушенной эндотелиальной функции. В ходе изучения влияния статинов на эндотелий было показано, что препараты данной группы улучшают барьерную функцию эндотелиоцитов в отношении липопротеинов низкой плотности, предотвращают активацию адгезивных свойств эндотелия и снижают проницаемость сосудистой стенки [59].

Синтетические аналоги простаглицина. Простаглицин относится к биологически активным веществам, образующимся в клетках организма из арахидоновой и некоторых других ненасыщенных жирных кислот (например, дигомолиноленовой), содержащихся в фосфолипидах клеточных мембран. Препараты подавляют агрегацию, адгезию и активацию тромбоцитов, вызывают вазодилатацию, снижают повышенную сосудистую проницаемость, активируют фибринолиз, подавляют адгезию и миграцию лейкоцитов после повреждения эндотелия. Синтетические аналоги простаглицина используют при облитерирующих заболеваниях периферических сосудов, легочной гипертензии (илопрост). Использование препаратов при ССЗ ограничено в связи с повышенным риском развития острых сердечно-сосудистых осложнений [60].

Ацетилсалициловая кислота – «золотой стандарт» антиагрегантной терапии. В основе ее антиагрегантного действия лежит необратимое связывание фермента циклооксигеназы-1 тромбоцитов с последующим уменьшением синтеза индукторов агрегации тромбоцитов: простаглицидов и тромбоксана  $A_2$ , дополнительно являющегося мощным вазоконстриктором. Альтернативные механизмы действия ацетилсалициловой кислоты препятствуют окислению липопротеинов высокой плотности, уменьшают образование свободных радикалов. Доказано снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца за счет способности ацетилсалициловой кислоты восстанавливать эндотелийзависимую вазодилатацию [61].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на образование эндотелием биологически активных веществ, обладающих протромбогенным и митогенным действием, предупреждает возникновение или прогрессирование атеротромбоза, вызывает регресс структурно-функциональных изменений в стенках сосудов – тормозит рост и пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов [62].

Нитраты. Длительная вазодилатация на фоне постоянного приема нитропрепаратов по механизму обратной связи способна возбуждать симпатoadреналовую систему, что рассматривается как нежелательное действие при ССЗ. Существуют данные, подтверждающие образование пероксинитрита на фоне терапии нитратами, обладающего агрессивными свойствами по отношению к ДНК с возникновением мутаций, индуцирующего окисление фосфолипидов клеточных мембран. Длительный прием вазодилаторов истощает эндогенный запас сульфгидрильных групп, благодаря которым реализуется эффект NO, и может блокировать работу данной системы. Таким образом, применение нитропрепаратов, рекомендованных отдельным категориям пациентов с ишемической болезнью сердца, для лечения и профилактики ЭД нецелесообразно [63].

Препараты на основе релиз-активных антител к eNOS. Среди лекарственных средств, влияющих на состояние эн-

дотелия, особое место занимает отечественный препарат Диваза. В состав Дивазы входят релиз-активные антитела к мозгоспецифическому белку S100 и eNOS. Феномен «релиз-активности» заключается в высвобождении в результате технологической обработки исходной субстанции новой физической формы вещества. Таким образом, феномен «релиз-активности» представляет собой новый метод фармакологического воздействия, позволяющий напрямую модулировать активность эндогенных регуляторов (S100, eNOS).

На экспериментальных моделях было доказано, что Диваза улучшает метаболизм эндотелия сосудов и статистически значимо снижает содержание десквамированных эндотелиоцитов в крови [64–66]; в условиях индуцированного дефицита NO участвует в регуляции сосудистого тонуса, приближая показатель экспрессии eNOS к его значению у интактных животных [67]. У животных с моделированной ишемией Диваза статистически значимо увеличивает уровень микроциркуляции [68, 69].

Клиническая эффективность препарата Диваза изучалась в серии сравнительных рандомизированных исследований.

Е.И.Чуканова, А.Н.Боголепова и соавт. (2015 г.) исследовали влияния Дивазы на показатели свертывающей системы крови – фибриногена и фактора Виллебранда. В результате терапии у пациентов основной группы отмечено уменьшение уровней фактора Виллебранда и фибриногена в плазме крови ( $p < 0,01$ ), повышение которых считается факторами риска развития осложнений ССЗ [70].

В исследовании О.В.Колоколова и соавт. (2016 г.) на фоне приема Дивазы отмечено снижение до нормальных значений уровней С-реактивного белка, тогда как в группе сравнения подобной динамики не отмечалось ( $p < 0,05$ ). В основной группе уровень эндотелина-1 приблизился к норме, в группе сравнения – повысился ( $p < 0,05$ ) [71].

Г.И.Шумахер и соавт. (2016 г.) продемонстрировали снижение на фоне терапии препаратом Диваза исходно повышенного уровня eNOS до референтных значений ( $p < 0,01$ ). Количество циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов, отражающих степень «старения» эндотелиального слоя, также снизилось ( $p < 0,05$ ) [72].

Таким образом, на фоне приема препарата Диваза отмечается восстановление функций эндотелия, играющих важную роль в патогенезе аффективных расстройств и ССЗ. Терапевтическая эффективность препарата в лечении ЭД у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями продолжает изучаться.

## Заключение

Эндотелий имеет решающее значение для поддержания физиологического равновесия в сосудистой системе. Эндотелиальные клетки синтезируют и высвобождают множество биологически активных веществ, действие которых разнонаправленно, но сбалансировано. Нарушение баланса приводит к развитию ЭД, объединяющей тревожно-депрессивные расстройства и ССЗ. Выявление и коррекция ЭД при коморбидности аффективных нарушений и ССЗ позволяет оптимизировать тактику ведения пациентов и улучшить прогноз данных заболеваний. К известным и используемым в клинической практике препаратам, влияющим на ЭД, относятся статины, ацетилсалициловая кислота, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Новую возможность влияния на ЭД представляют препараты на основе релиз-активных антител к eNOS (Диваза).

## Литература/References

- Dahlöf B. Cardiovascular disease risk factors: epidemiology and risk assessment. *Am J Cardiol* 2010; 105 (Suppl. 1): 3A–9A.
- Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction. *Circulation* 2010; 121 (4): 586–613.

- Waldman SA, Terzic A. Cardiovascular health: the global challenge. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90 (4): 483–5.
- Lepin JP, Briley M. The increasing burden of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7 (Suppl. 1): 3–7.
- Brodthmann A. Vascular risk, depression, and stroke: post hoc ergo propter hoc ... or not. *Neurology* 2014; 83: 1688–9. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000968
- Kubzansky LD, Winning A, Kawachi I. Affective states and health. In: Berkman LF, Kawachi I, Glymour MM, eds. *Social Epidemiology*. New York: Oxford University Press, 2014; p. 320–64.
- Gilsanz P, Kubzansky LD, Tchetgen Tchetgen EJ et al. Changes in Depressive Symptoms and Subsequent Risk of Stroke in the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 2017; 48–50. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013554
- Pan A, Sun Q, Okereke OI et al. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA* 2011; 306: 1241–9. DOI: 10.1001/jama.2011.1282
- Dong JY, Zhang YH, Tong J, Qin LQ. Depression and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Stroke* 2012; 43: 32–7. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.630871
- Wulsin L, Singal B. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med* 2003; 65: 201–10.
- Robins JM, Hernán MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology* 2000; 11: 550–60.
- Gilsanz P, Walter S, Tchetgen Tchetgen EJ et al. Changes in depressive symptoms and incidence of first stroke among middle-aged and older US adults. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: 19–23.
- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9 (1): 46–56.
- Dinan TG. Inflammatory markers in depression. *Curr Opin Psychiatry* 2008; 22: 32–6.
- Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology Meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacol Rev* 2012; 37: 137–62.
- Leonard BE. The concept of depression as a dysfunction of the immune system. *Curr Immunol Rev* 2010; 6 (3): 205–12.
- Irwin MR, Cole JC. Depression and psychoneuroimmunology. *Human Psychoneuroimmunology* [Internet]. Oxford University Press, 2005; p. 243–64.
- Prather AA, Vogelzangs N, Penninx BWJH. Sleep duration, insomnia, and markers of systemic inflammation: Results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Psychiatr Res* 2015; 60: 95–102.
- Motivala SJ, Sarfatti A, Olmos L, Irwin MR. Inflammatory Markers and Sleep Disturbance in Major Depression. *Psychosomatic Medicine. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health)* 2005; 67 (2): 187–94. DOI: 10.1097/01.psy.0000149259.72488.09
- Cho HJ, Seeman TE, Kiefe CI et al. Sleep disturbance and longitudinal risk of inflammation: Moderating influences of social integration and social isolation in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Brain Behav Immun* 2015; 1–8. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.02.023
- Michetti F, Massaro A, Murazio M. The nervous system-specific S-100 antigen in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Neuroscience Letters* 1979; 11 (2): 171–5.
- Pizzi C, Costa GM, Santarella L et al. Depression symptoms and the progression of carotid intima-media thickness: a 5-year follow-up study. *Atherosclerosis* 2014; 233: 530–6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.012
- Herrmann LL, Le Masurier M, Ebmeier KP. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 619–24. DOI: 10.1136/jnnp.2007.124651
- Aydin Sunbul E, Sunbul M, Gulec H. The impact of major depression on heart rate variability and endothelial dysfunction in patients with stable coronary artery disease. *Gen Hosp Psychiatry* 2017; 44: 4–9. DOI: 10.1016/j.genhosppsych
- Tilton RG, Chang KC, LeJeune WS et al. Role for nitric oxide in the hyperpermeability and hemodynamic changes induced by intravenous VEGF. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 689–96.
- Taddei S, Virdis A, Mattei P et al. Endothelium-dependent forearm vasodilation is reduced in normotensive subjects with familial history of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (Suppl. 12): S193–S195.
- Landmesser U, Drexler H. Endothelial function and hypertension. *Curr Opin Cardiol* 2007; 22 (4): 316–20.
- Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23 (2): 168–75.
- Kim JS. Cytokines and adhesion molecules in stroke and related diseases. *J Neurol Sci* 1996; 137: 69–78.
- Connor TJ, Leonard BE. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life Sci* 1998; 62: 583–606.
- Thomas AJ, Ferrier IN, Kalaria RN et al. Elevation in late-life depression of intercellular adhesion molecule-1 expression in the dorsolateral prefrontal cortex. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1682–4.
- Thomas AJ, Ferrier IN, Kalaria RN et al. Cell adhesion molecule expression in the dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex in major depression in the elderly. *Br J Psychiatry* 2002; 181: 129–34.
- Небиеридзе Д.В., Погов В.А., Оганов П.Г. Агонисты имидазолиновых рецепторов: новое поколение препаратов центрального действия с новыми возможностями контроля артериальной гипертензии. *Рос. кардиол. журн.* 2001; 6: 68–73. / Nebieridze D.V., Rogov V.A., Oganov R.G. Agonist imidazolinovykh retseptorov: novoe pokolenie preparatov tsentral'nogo deistviia s novymi vozmozhnostiami kontrolya arterial'noi gipertonii. *Ros. kardiol. zhurn.* 2001; 6: 68–73. [in Russian]

34. Ota H, Eto M, Kano MR et al. Induction of endothelial nitric oxide synthase, sirt1, and catalase by statins inhibits endothelial senescence through the akt pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 2205–11.
35. Nemeroff CB, Musselman DL. Are platelets the link between depression and ischemic heart disease? *Am Heart J* 2000; 140 (Suppl. 4): 57–62.
36. Piletz JE, Halaris A, Iqbal O et al. Pro-inflammatory biomarkers in depression: treatment with venlafaxine. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10: 313–23.
37. Piletz JE, Zhu H, Madakasira S et al. Elevated P-selectin on platelets in depression: response to bupropion. *J Psychiatry Res* 2000; 34: 397–404.
38. Charney DS, Menkes DB, Heninger GR. Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment. Implications for the etiology and therapy of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 1160–80.
39. Cook EH, Fletcher KE, Wainwright M et al. Primary structure of the human platelet serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor: identify with frontal cortex serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor. *J Neurochem* 1994; 63: 465–9.
40. Marcusson JO, Ross SB. Binding of some antidepressants to the 5-hydroxytryptamine transporter in brain and platelets. *Psychopharmacology* 1990; 102: 145.
41. De Clerck F. Effects of serotonin on platelets and blood vessels. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17 (Suppl. 5): S1–S5.
42. Nemeroff C, Musselman D. Are platelets the link between depression and ischemic heart disease? *Am Heart J* 2000; 140: 57–62.
43. Pollock BGM, Laghrissi-Thode FM, Wagner WRP. Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 137–40.
44. Nakashima MN, Ajiki K, Nakashima K, Takahashi M. Possible role of nitric oxide in anxiety following transient cerebral ischemia in mice. *J Pharmacol Sci* 2003; 91: 47–52.
45. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 168–75.
46. Cleland SJ, Sattar N, Petrie JR et al. Endothelial dysfunction as a possible link between C-reactive protein levels and cardiovascular disease. *Clin Sci* 2000; 98: 531–5.
47. Markovitz JH, Shuster JL, Chitwood WS et al. Platelet activation in depression and effects of sertraline treatment: An open-label study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1006–8.
48. Ziegelstein RC, Parakh K, Sakhuja A, Bhat U. Depression and coronary artery disease: is there a platelet link? *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1366–8.
49. Tiemeier H. Vitamin B12, folate and homocysteine in depression. The Rotterdam Study. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 2099–101.
50. Zhou L, Zhu DY. Neuronal nitric oxide synthase: structure, subcellular localization, regulation, and clinical implications. *Nitric Oxide* 2009; 20: 223–30.
51. Joca SR, Guimaraes FS. Inhibition of neuronal nitric oxide synthase in the rat hippocampus induces antidepressant-like effects. *Psychopharmacology* 2006; 185: 298–305.
52. Herken H, Uz E, Ozyurt H et al. Red blood cell nitric oxide levels in patient with schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 52: 289–90.
53. Miguel TT, Nunes-de-Souza RL. Anxiogenic like effects induced by NMDA receptor activation are prevented by inhibition of neuronal nitric oxide synthase in the periaqueductal gray in mice. *Brain Res* 2008; 13: 39–46.
54. Workman JL, Trainor BC, Finy MS et al. Inhibition of neuronal nitric oxide reduces anxiety-like responses to pair housing. *Behav Brain Res* 2008; 187: 109–15.
55. Яковлев В.М., Семенкин А.А., Юдин С.М. и др. Влияние терапии эналаприла малеатом на функцию сосудистого эндотелия и тромбозитарно-эндотелиальные взаимодействия у больных гипертонической болезнью. *Терапевт. арх.* 2000; 1: 12–5. / Iakovlev V.M., Semenkina A.A., Iudin S.M. et al. Vliyanie terapii enalapriila maleatom na funktsiiu sosudistogo endotelii i trombotitsarno-endotelial'nye vzaimosvyazi u bolnykh gipertoničeskoj bolezniyu. *Terapevt. arkh.* 2000; 1: 12–5. [in Russian]
56. Ситникова М.Ю., Иванов С.Г., Хмельницкая К.А. Фармакологическая защита эндотелия в рамках стандартной терапии хронической сердечной недостаточности. *Бюл. НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова.* 2004; 2 (1): 101–8. / Sitnikova M.Yu., Ivanov S.G., Khmel'nitskaia K.A. Farmakologičeskaia zashchita endotelii v ramkakh standartnoi terapii khroničeskoj serdečnoj nedostatočnosti. *Biul. NII kardiologii im. V.A.Almazova.* 2004; 2 (1): 101–8. [in Russian]
57. Luscher TF, Noll G. The endothelium as a regulator of vascular tone and growth. The endothelium in cardiovascular disease: pathophysiology, clinical presentation, and pharmacotherapy. *Berlin*, 1995; p. 1–24. DOI: 10.1007/978-3-642-79803-0\_1
58. Артюшкова Е.Б. Фармакологическая коррекция эндотелиальной дисфункции на ADMA-подобной модели дефицита оксида азота препаратами с различными механизмами действия как дополнение к существующим методам профилактики и лечения сердечнососудистого континуума: информационное письмо. *Курск*, 2009. / Artiushkova E.B. Farmakologičeskaia korrektsiia endotelial'noi disfunktsii na ADMA-podobnoi modeli defitsita oksida azota preparatami s razlichnymi mekhanizmami deistviia kak dopolnenie k sushchestvuiushim metodam profilaktiki i lecheniia serdechnososudistogo kontinuum: informatsionnoe pis'mo. *Kursk*, 2009. [in Russian]
59. Трухан Д.И. Коррекция нарушений липидного обмена у пациентов с метаболическим синдромом: фокус на розувастатин. *Справочник поликлинического врача.* 2015; 11–12: 4–8. / Trukhan D.I. Korrektsiia narushenii lipidnogo obmena u patsientov s metaboličeskim sindromom: fokus na rozuvastatin. *Handbook for Practitioners Doctors.* 2015; 11–12: 4–8. [in Russian]
60. Гончарова Н.С., Моисеева О.М. Простаноиды при легочной венозной гипертензии: зачем, кому, когда и как? *ПМЖ.* 2015; 5: 284. / Goncharova N.S., Moiseeva O.M. Prostanoidy pri legochnoi vnoznoi gipertenzii: zachem, komu, kogda i kak? *RMZh.* 2015; 5: 284. [in Russian]
61. Шилов А.М. Ацетилсалициловая кислота – антиагрегант для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Трудный пациент.* 2013; 4: 3–8. / Shilov A.M. Atsetilsalitsilovoiia kislota – antiagregant dlia profilaktiki i lecheniia serdečno-sosudistykh zabolovani. *Trudnyi patsient.* 2013; 4: 3–8. [in Russian]
62. Петрова М.М., Салмина А.Б., Инжутова А.И., Бахметьева О.С. Ингибиторы АПФ – рациональная фармакотерапия эндотелиальной дисфункции. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2008; 2: 30–4. / Petrova M.M., Salmi-na A.B., Inzhutova A.I., Bakhmet'eva O.S. Ingibitory APF – ratsional'naia farmakoterapiia endotelial'noi disfunktsii. *Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii.* 2008; 2: 30–4. [in Russian]
63. Бритов А.Н. Эндотелиальная дисфункция и роль нитратов и бета-адреноблокаторов в ее коррекции при ишемической болезни сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2016; 2: 43–7. / Britov A.N. Endotelial'naia disfunktsiia i rol' nitratov i beta-adrenoblokatorov v ee korrektsii pri ishemicheskoi bolezni serdtsa. *Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii.* 2016; 2: 43–7. [in Russian]
64. Белоус А.С., Покровская Т.Г., Покровский М.В. и др. Изучение эндотелиопротективных эффектов импазы в комплексе с лозартаном при экспериментальном моделировании L-NAME индуцированного дефицита оксида азота. В кн.: XV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2008; с. 589. / Belous A.S., Pokrovskaiia T.G., Pokrovskii M.V. et al. Izuchenie endotelioprotektivnykh effektivov impazy v komplekse s lozartanom pri eksperimental'nom modelirovanii L-NAME indutsirovannogo defitsita oksida azota. V kn.: XV Rossiiskii natsional'nyi kongress "Chelovek i lekarstvo". M., 2008; s. 589. [in Russian]
65. Белоус А.С., Покровский М.В., Покровская Т.Г. и др. Эндотелиопротективные эффекты препарата импаза на 30-дневной модели L-NAME индуцированного дефицита оксида азота. В кн.: XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2010; с. 579. / Belous A.S., Pokrovskii M.V., Pokrovskaiia T.G. et al. Endotelioprotektivnye effektivy preparata impaza na 30-dnevnoi modeli L-NAME indutsirovannogo defitsita oksida azota. V kn.: XVII Rossiiskii natsional'nyi kongress "Chelovek i lekarstvo". M., 2010; s. 579. [in Russian]
66. Панкова Т.М., Старостина М.В., Штарк М.Б., Эпштейн О.И. Нейропротекторное действие сверхмалых доз антител к белку S100 в культуре нейроblastомы при депривации кислорода и глюкозы. *Бюл. экспериментальной биологии и медицины.* 2007; 144 (9): 260–3. / Pankova T.M., Starostina M.V., Shtark M.B., Epshtein O.I. Neuroprotetkornoe deistvie sverkhmal'nykh doz antitel k belku S100 v kul'ture neuroblastomy pri deprivatsii kisloroda i glukozy. *Biul. eksperimental'noi biologii i meditsiny.* 2007; 144 (9): 260–3. [in Russian]
67. Арустамова А.А. Противоишемическое и эндотелиопротективное действие потенцированных антител к эндотелиальному фактору роста сосудов. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Белгород, 2011. / Arustamova A.A. Protivoishemicheskoe i endotelio-protektivnoe deistvie potentsirovannykh antitel k endotelial'nomu faktoru rosta sosudov. *Avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. Belgorod.* 2011. [in Russian]
68. Белоус А.С. Оценка коррекции морфологических изменений при моделировании эндотелиальной дисфункции сверхмалыми дозами антител к ENOS на 28-дневной модели L-NAME индуцированного дефицита оксида азота. *Науч. ведомости.* 2014; 11 (182. Вып. 26/1): 127–30. / Belous A.S. Otsenka korrektsii morfologicheskikh izmenenii pri modelirovanii endotelial'noi disfunktsii sverkhmal'nyimi dozami antitel k ENOS na 28-dnevnoi modeli L-NAME indutsirovannogo defitsita oksida azota. *Nauch. vedomosti.* 2014; 11 (182. Vyp. 26/1): 127–30. [in Russian]
69. Хакимова Г.Р., Воронина Т.А., Дугина Ю.Л. и др. Спектр фармакологических эффектов антител к белку S-100 в релиз-активной форме и механизмы их реализации. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2016; 4: 100–13. / Khakimova G.R., Voronina T.A., Dugina Yu.L. et al. Spekr farmakologicheskikh effektivov antitel k belku S-100 v reliz-aktivnoi forme i mekhanizmy ikh realizatsii. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova.* 2016; 4: 100–13. [in Russian]
70. Чуканова Е.И., Боголепова А.Н., Чуканова А.С. Опыт применения препарата диваза в терапии цереброваскулярной недостаточности. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2015; 6: 110–4. / Chukanova E.I., Bogolepova A.N., Chukanova A.S. Opyt primeneniia preparata divaza v terapii tserebrovaskuliarnoi nedostatočnosti. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova.* 2015; 6: 110–4. [in Russian]
71. Фатеева В.В., Колоколов О.В., Захарова Н.Б. и др. Хроническая ишемия головного мозга. *Лечащий врач.* 2016; 5: 1–6. / Fateeva V.V., Kolokolov O.V., Zakharova N.B. et al. Khronicheskaiia ishemiiia golovnogo mozga. *Lechashchii vrach.* 2016; 5: 1–6. [in Russian]
72. Фатеева В.В., Шумахер Г.И., Воробьева Е.Н. и др. Клинико-лабораторное исследование эффективности и безопасности применения препарата Диваза в терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2017; 2: 1–6. / Fateeva V.V., Shumakher G.I., Vorob'eva E.N. et al. Kliniko-laboratornoe issledovanie effektivnosti i bezopasnosti primeneniia preparata Divaza v terapii patsientov s khroničeskoj ishemiiie golovnogo mozga. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova.* 2017; 2: 1–6. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Фатеева Виктория Вячеславовна** – соискатель ученой степени канд. мед. наук каф. нервных болезней ИПО ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: v.v.fateeva@mail.ru

**Воробьева Ольга Владимировна** – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней ИПО ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

**Глазунов Алексей Борисович** – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»