

УДК 616.831:616.127-008.6-092

© Ю.В. Козлова, 2012.

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО КАРДИОЦЕРЕБРАЛЬНУ ПАТОЛОГІЮ (ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ УШКОДЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ СЕРЦЕВИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ)

Ю.В. Козлова*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедра патологічної фізіології (зав. – д.мед.н. Г.В. Довгаль), м. Дніпропетровськ.*

MODERN NOTION ABOUT CARDIOCEREBRAL PATHOLOGY (PATHOGENETIC MECHANISMS OF BRAIN INJURIES IN CONDITION OF HEART DISEASE)

Yu.V. Kozlova

SUMMARY

The analysis of the literature indicates that cardiocerebral pathology attracted attention not only to clinicians but also of pathophysiology and pharmacology. The problem this time has many unsolved problems, one of which is the dynamics of changes in the functional state of the central nervous system and pathogenic mechanisms of the appearance of brain disorders in the stages of formation and development of myocardial dysfunction. No pathophysiological models for studying disease causes cardiocerebral search and develop them to a comprehensive study of these disorders and processing of diagnostic and therapeutic strategies.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КАРДИОЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ (ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ СЕРДЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ)

Ю.В. Козлова

РЕЗЮМЕ

Проведенный анализ литературных источников показывает, что кардиоцеребральная патология привлекает к себе внимание не только клиницистов, но и фармакологов и патофизиологов. Рассмотрена проблема в настоящее время имеет множество нерешенных задач, одной из которых является динамика изменений функционального состояния центральной нервной системы и патогенетические механизмы появления церебральных расстройств на этапах формирования и развития миокардиальной дисфункции. Отсутствие патофизиологических моделей для изучения кардиоцеребральной патологии обуславливает поиск и разработку их с целью комплексного изучения этих расстройств и обработки диагностических и лечебных стратегий.

Ключові слова: кардіоцеребральна патологія, міокардіальна дисфункція, когнітивні та поведінкові розлади, маркери ураження головного мозку, патогенез.

Роль серцево-судинної патології в розвитку психічних та неврологічних ускладнень.

Проблема вивчення взаємозв'язків головного мозку та серця має багатовікову історію [42; 58]. Особливо ці зв'язки проявляються при патологічних станах [46; 55]. Прояви психо-соматичних та сомато-психічних взаємовідношень відрізняються явною різноманітністю [30]. Психічні розлади на фоні серцево-судинної патології є відомим фактом [24; 36; 51]. В окремих публікаціях зустрічаються клініко-анатомічні спостереження психічних порушень при гіпертензивній хворобі, атеросклеротичній серцево-судинній хворобі [57].

Процес пізнання навколишнього середовища та забезпечення цілеспрямованої взаємодії з ним відбувається завдяки складній діяльності вищих функцій головного мозку, а саме, пам'яті, інтелекту, цілеспрямованій руховій активності, цілісного уявлення. Всі ці складні функції у сукупності забезпечують когнітивну діяльність головного мозку [6; 10].

В клінічній практиці значною кількістю дослідників доведено, що причиною когнітивних

розладів є не тільки різноманітна цереброваскулярна патологія, але й серцево-судинні захворювання, зокрема хронічна ішемічна хвороба серця. В роботі [29] кардіальна патологія та артеріальна гіпертензія відносяться до найбільш значущих факторів ризику розвитку синдрому когнітивних розладів.

Дефіцит когнітивних функцій поступово збільшується у хворих з прогресуванням ішемічної хвороби серця. В цій групі пацієнтів з явищами хронічної серцевої недостатності порушення когнітивних функцій може бути першим симптомом ураження центральної нервової системи. У зв'язку з цим одною з головних тез I Національного конгресу «Кардіоневрологія» (Москва, 2008) було виділення в окрему нозологічну одиницю «кардіогенної енцефалопатії».

Патофізіологічною ланкою при розвитку когнітивних розладів на фоні міокардіальної дисфункції є порушення системної гемодинаміки, що призводять до ураження відділів головного мозку, відповідальних за мнестичні функції, орієнтацію в просторі, тощо.

В генезі ішемічної хвороби серця порушується нейроендокринна функція, що є фактором ризику депресивних станів, а це в свою чергу ускладнює течію серцево-судинних захворювань [34; 39; 41]. Як визнають [18] тяжкість серцевої недостатності корелює з симптомами депресії. Депресивний стан у людини трактується як розлад мислення, що проявляється афективними та фізичними симптомами.

Kendler K.S. et al. (2009) [44] вказує, що наявність ішемічної хвороби серця значно більше впливає на появу депресивного стану ніж оборотній зв'язок. Депресія та тривожний стан достовірно корелює з підвищенням тяжкості нестабільної стенокардії [20]. Боголепов Н.К. (1971) [4] описує розвиток онейроїдного стану, як особливого варіанту апоплектиформно виникнутих церебральних розладів при інфаркті міокарду.

При захворюваннях внутрішніх органах стан психіки є індикатором негаразду. При серцево-судинних захворюваннях психічні розлади проявляються у вигляді пароксизмальної та стійкої тривоги, депресивних розладів, деліріозного стану. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця депресію діагностували у 20 % випадків [52], частота тривоги коливалася в межах 10-34% [37; 38]. Перенесений гострий інфаркт міокарду призводив до розвитку симптомів депресії в 27% випадків [33], а тривога реєструвалася в майже половині госпіталізованих [47]. Частота психічних розладів корелювала з тяжкістю серцевої недостатності, обумовленої систолічною дисфункцією лівого шлуночка [40; 56].

Незважаючи на численні докази взаємозв'язків психічного стану та соматичних захворювань, ціла низка патофізіологічних механізмів досліджена фрагментарно та недостатньо.

Взаємозв'язок порушень церебральної гемодинаміки з перебігом серцево-судинних захворювань.

В патогенезі порушень мозкового кровообігу значне місце посідає міокардіальна дисфункція, яка проявляється порушенням скоротливої здатності серця, що призводить до порушення системного кровообігу. Хронічне порушення мозкової гемодинаміки, пов'язане з розладами серцевої діяльності, призводить до розвитку дисциркуляторної енцефалопатії [9; 16; 26].

Короткочасна ішемія міокарду в дослідженнях [19] призводила до констрикторних реакцій мозкових вен та підвищенню опору у венозному церебральному кровотоці. Бердичевский М.Я. (1989) [3] вказує, що при інфаркті міокарду розвиток порушень мозкової венозної гемодинаміки може бути гострим, а при хронічній правошлунковій недостатності – хронічним.

Хронічна серцева недостатність з систолічною дисфункцією лівого шлуночка досить суттєво впливає

на мозкову гемодинаміку, що особливо проявлялося за результатами [17] у осіб молодого віку з гіпертонічною хворобою. Однак з багатолітнього досвіду [4] відомо, що хронічна серцева недостатність без підвищеного артеріального тиску не супроводжується вогнищевими змінами в головному мозку. Але ці хворі переважно скаржаться на підвищену втому, зниження працездатності та порушення сону.

В окремих роботах останнім часом розглядаються гемодинамічні аспекти перебігу гострого інфаркту міокарду [7; 25]. В умовах експериментального інфаркту міокарду дослідниками [21] було встановлено, що в структурах головного мозку відбувається порушення антиоксидантного статусу та активується каспаза-3. Причому ці процеси по-різному впливали та мали функціональні відмінності в реакціях нейрохімічних систем в стоволових структурах та корі великих півкуль головного мозку. Ураження головного мозку при інфаркті міокарду може відбуватися внаслідок недостатнього кровопостачання мозку при падінні артеріального тиску, тромбозів мозкових судин, емболічних ускладнень.

Ішемія-гіпоксія головного мозку як ключова ланка морфо-функціональних змін нейроцитів при порушенні церебральної гемодинаміки.

Серцева патологія викликає порушення гемодинаміки та функції нервової системи шляхом рефлекторних впливів та при розвитку циркуляторної гіпоксії. Найбільш чутливими до гіпоксії за даними [8] є кора головного мозку (лобова частка), кора мозочка, зоровий бугор, corpus striatum, клітини Амонієвого рогу, зона Зоммера, поля гіпокампу CA1, CA2 і CA3. Але найбільш уразливими ділянками головного мозку при кардіогенному шоці внаслідок гострого інфаркту міокарду були сіра речовина тім'яних та поличних часток, ділянка гіпокампу (CA1 та CA4 сектори), базальні ядра, ядра таламуса, мозочок [54]. Гіпоксичний стан, який розвивається при порушенні церебральної гемодинаміки, має певні поступові етапи [14]. В компенсаторній стадії відбувається інактивація нікотінамідаденіндіуклеотид-залежного шляху окиснення, що супроводжується підсиленням сукцинатоксидазного шляху. В наступній фазі знижується електротранспортна функція дихального ланцюгу в ділянці цитохромів. Термінальна стадія гіпоксії характеризується інактивацією цитохромоксидази. Експериментальні дослідження гіпоксичних станів в центральній нервовій системі реєстрували зменшення концентрації АТФ, АДФ, креатінфосфату та підвищення неорганічного фосфату та лактату в тканинах мозку [13].

Дуже важливим резюмуючим етапом описаних явищ є те, що всі вони залежать та корелюють зі швидкістю та об'ємом церебрального

кровообігу. Експериментально доведено [8], що тяжкість і тривалість зниження мозкового кровообігу визначає ступінь і глибину ушкоджувальної дії церебральної ішемії. За даними [8] зниження рівня мозкового кровообігу до 70-80% в першу хвилину призводить до реакції гальмування білкового синтезу. Подальше погіршення кровообігу до 50 % від нормальної величини призводить до активації анаеробного гліколізу, збільшенню концентрації лактату, розвитку лактат-ацидозу і тканинному набряку. Подальше зниження кровообігу супроводжується зменшенням синтезу аденозинтрифосфату, формуванням енергетичної недостатності, дисфункцією іонних транспортних каналів, пошкодженням клітинних мембран. Головною патогенетичною ланкою ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку переважна кількість дослідників [1; 31] розглядає оксидативний стрес, який активує пероксидазне окиснення ліпідів. За даними [11] головним патобіохімічним компонентом є енергодефіцит, що викликає швидку гибель нейронів. Всі ці явища, а саме дефіцит макроергів, лактацидоз, що відбуваються в усіх структурах головного мозку, є пусковими в каскаді патобіохімічних реакцій, які призводять до смерті клітин мозку [5].

Патонейрохімічні та патонейрофізіологічні аспекти дисциркуляторної ішемії-гіпоксії головного мозку.

Відомо, що головний мозок це сукупність взаємопов'язаних високоспеціалізованих нейрохімічних систем, кожна з яких представляє собою морфо-функціональний комплекс з загальним нейротрансмітером та рецепторами, які з ним взаємодіють [2; 22; 28]. Дофамінергічна система складається з сьоми підсистем або трактів, серед яких нігростріатний тракт є найбільш потужним, причому тіла його дофамінових нейронів переважно розташовані в компактній частині чорної субстанції. Нейрони серотонінергічної системи розташовуються в передньому та задньому ядрах шва стовбура мозку. З порушенням функції серотоніну, як основного компонента цієї системи пов'язують розвиток психічних розладів у вигляді депресивного та тривожного станів [48; 49]. Джерелом норадреналінергічної системи є групи нейронів, розташованих в стовбурових відділах та ретикулярній формації [45]. Холінергічна система, нейротрансмітером якої є ацетилхолін, широко представлена в корі лобної, тім'яної та скроневої часток головного мозку, в гіпокампі, хвостатому ядрі та базальному ядрі Мейнєрта. Функція холінергічних нейронів пов'язана з когнітивними процесами. До ГАМКергічної системи відносяться інтернейрони кори, аферентні волокна, які йдуть від полосатого тіла до білого шару та чорної субстанції, а також клітини Пуркін'є. Співвідношення цих систем, зокрема

серотонін- та норадреналінергічних компонентів, визначає індивідуально-типові особливості поведінки [15].

Пошуку маркерів ішемічного ураження головного мозку присвячена велика кількість досліджень [12; 35]. З одного боку це пов'язано з визначенням прогностичних складових в динаміці патологічного процесу, з іншого – з розробкою фармакологічних засобів, що будуть впливати на ті чи інші патогенетичні ланки, які пов'язані зі смертю нейронів. Останнім часом все більше уваги приділяється лабораторним методам дослідження з визначенням концентрації нейроспецифічних білків [23]. Поширюється кількість досліджень нейрональних маркерів ушкодження центральної нервової системи при кардіальній патології [32; 43; 50; 53]. Визначення білкових нейрональних маркерів ушкодження головного мозку сприяє не тільки ранній діагностиці, але й дозволяє в окремих випадках визначити прогноз та кінцевий результат патологічного стану чи лікування [32; 50].

ВИСНОВКИ

Таким чином, проведений аналіз літературних джерел вказує, що кардіocereбральна патологія привертає до себе увагу не тільки клініцистів, але й фармакологів та патофізіологів. Розглянута проблема на цей час має безліч нерозв'язаних завдань, однією з котрих є динаміка змін функціонального стану центральної нервової системи та патогенетичні механізми появи церебральних розладів на етапах формування та розвитку міокардіальної дисфункції. Відкритими залишаються питання поліпрагмазії у хворих з кардіocereбральним синдромом [27]. З'ясування патогенетичних ланок розвитку функціональних змін центральної нервової системи при серцево-судинних захворюваннях дозволить суттєво зменшити фармакологічне навантаження на пацієнта. Відсутність патофізіологічних моделей для вивчення кардіocereбральної патології зумовлює пошук та розробку їх з метою комплексного вивчення цих розладів та опрацювання діагностичних та лікувальних стратегій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антофійчук Т. М. Стан прооксидантно-антиоксидантної системи структур головного мозку за умов його ішемічного ушкодження на тлі порушеного вуглеводного обміну в щурів / Т. М. Антофійчук, Б. В. Сирота, О. М. Леньков [та ін.] // Хист, Всеукраїнський медичний журнал студентів і молодих вчених. — 2012. — Вип. 14. — С. 117.
2. Ашмарина И. П. Нейрохимия: Учебник для биологических и медицинских вузов / И. Ашмарина, П. Стукалова. — 2-е изд. — М.: Институт биомедицинской химии РАН. 1996. — 470 с.
3. Бердичевский М. Я. Венозная дисциркуляторная патология головного мозга. — М.: Медицина, 1989. — 224 с.

4. Боголепов Н. К. Клинические лекции по невропатологии. — М.: Медицина, 1971. — 432 с.
5. Болдырев А. А. Окислительный стресс и мозг / А. А. Болдырев // Соросовский образовательный журнал. — 2001. — Т. 7, № 4. — С. 21—28.
6. Громов Л. А. Пептиды вазопрессинового ряда и поведение / Л. А. Громов, Г. В. Дзяк, А. Л. Дроздов, В. А. Крауз: Монография. — Днепропетровск: Пороги, 2009. — 176 с.
7. Гуйванюк І. І. Роль навантажувальних тестів у визначенні гемодинамічних особливостей перебігу гострого інфаркту міокарда / І. І. Гуйванюк // Хист, Всеукраїнський медичний журнал студентів і молодих вчених. — 2012. — Вип. 14. — С. 69—70.
8. Гусев Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. — М.: Медицина, 2000. — 328 с.
9. Дамулин И. В. Патогенетические, диагностические и терапевтические аспекты сосудистых когнитивных нарушений / И. В. Дамулин // Consilium Medicum. — 2006. — Т. 8, № 8. — С. 35—39.
10. Дроздов А. Л. Расстройства памяти в психоневрологической практике. Методическое пособие / А. Л. Дроздов, Л. А. Дзяк, А. Н. Кушнир, Н. Г. Вишневская. — Днепропетровск, 2005. — 38 с.
11. Житіна І. О. Вплив германійорганічної сполуки ОК-7 на енергетичний обмін у тварин за умов гострого ішемічного інсульту / І. О. Житіна // Хист, Всеукраїнський медичний журнал студентів і молодих вчених. — 2012. — Вип. 14. — С. 225.
12. Жукова А. И. Нейронспецифическая енолаза как неспецифический фактор нейродегенераторного процесса / А. И. Жукова, В. М. Алифирова, Н. Г. Жукова // Бюллетень сибирской медицины. — 2011. — № 2. — С. 15—21.
13. Зарубина И. В. Нейропротекторные эффекты антигипоксантов амтизола и триметазидина при острой гипоксии и ишемии мозга / И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов // Нейронауки. — 2005. — № 1. — С. 8—12.
14. Иванов К. П. Гипоксия мозга и гибель нейронов вследствие нарушения микроциркуляции в мозге и регионального мозгового кровообращения / К. П. Иванов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2010. — Т. 9, № 2 (34). — С. 5—17.
15. Исмаилова Х. Ю. Индивидуальные особенности поведения: (моноаминергические механизмы) / Х. Ю. Исмаилова, Т. М. Агаев, Т. П. Семенова. — Баку: «Нурлан», 2007. — 228 с.
16. Кадыков А. С. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (Дисциркуляторная энцефалопатия) / Кадыков А. С., Манвелов Л. С., Шахпаронова Н. В. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 224 с.
17. Краснов В. С. Церебральный кровоток у пациентов с систолической хронической сердечной недостаточностью / В. С. Краснов, А. А. Тимофеева, В. В. Ачкасова [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2010. — Т. 9, № 2 (34). — С. 44—48.
18. Коршунова Е. Н. Психосоматические аспекты формирования депрессии при хронической сердечной недостаточности / Е. Н. Коршунова, Н. А. Маршалкина, Е. В. Берднова // Фундаментальные исследования. — 2004. — № 1. — С. 13—15.
19. Кудряшов Ю. А. Реакции венозных сосудов головного мозга на вазоактивные вещества и при ишемии миокарда / Ю. А. Кудряшов, Е. Ю. Борюшкин // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2011. — Т. 37, № 1. — С. 66—70.
20. Мальцева Л. Е. Выраженность стенокардии и психическое состояние. / Л. Е. Мальцева, Р. Н. Ягудина // В кн.: Кардиологическая наука и практика. — 2009. — С. 17—9.
21. Менджерицкий А. М. Активность каспазы-3 и свободнорадикальные процессы в мозге крыс при инфаркте миокарда / А. М. Менджерицкий, Г. В. Карантыщ, О. Н. Кошелева, И. И. Михалева // Нейрохимия. — 2008. — Т. 2, № 4. — С. 283—288.
22. Нейрохимия: учебное пособие для вузов. Болдырев А. А., Ещенко Н. Д., Ильюха В. А., Кяйвярайнен Е. И.] — М.: Дрофа, 2010. — 398 с.
23. Таранушенко Т. Е. Уровни белков нейрональной и глиальной природы в крови новорожденных при церебральной ишемии / Т. Е. Таранушенко, О. С. Окунева, И. М. Демьянова // Педиатрия. — 2010. — Том 89, № 1. — С. 27—31.
24. Целибеев Б. А. Психические нарушения при соматических заболеваниях / Целибеев Б. А. — М.: Медицина, 1972. — 280 с.
25. Чуваев И. В. Оптимизация адреналиновой модели инфаркта миокарда на крысах / И. В. Чуваев, С. В. Глотова // Материалы Всероссийского съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов «Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии», СПб., 2009. — С. 28—31.
26. Широков Е. А. Принципы лечения дисциркуляторной энцефалопатии / Е. А. Широков // РМЖ. — 2004. — Т. 12, № 7. — С. 71—74.
27. Юр'єва Л. Н. Корекція психоемоційного стану у пацієнтів з ІХС після стентування коронарних артерій / Л. Н. Юр'єва, О. О. Дукельський, О. Й Мамчур [та ін.] // Медичні перспективи. — 2008. — Т. 13, № 4. — С. 34—36.
28. Якубенко Е. Д. Активность патохимических реакций в различных отделах головного мозга при черепно-мозговой травме / Е. Д. Якубенко, С. В. Пищулина, М. С. Кишеня [и др.] // Бюллетень IX читань ім. В. В. Підвисоцького, тези доп.; 27-28 травня 2010 р. — С. 97.
29. Яхно Н. Н. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии / Н. Н. Яхно, В. В. Захаров // Рус. мед. журн. — 2002. — Т. 10, № 12—13. — С. 531—551.
30. Ballard C. Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and associations / C. Ballard, D. Neill, O'Brien J. [et al.] // J. Affect. Disord. — 2000. — Vol. 59. — P. 97—106.
31. Barnham K. J. Neurodegenerative diseases and

- oxidative stress / K. J. Barnham, C. L. Masters, A. I. Bush // *Nat. Rev. Drug Discov.* — Vol. 3. — P. 205—214.
32. Bernd W. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans / W. Bernd, Buttiger, Stefan Mbes [et al.] // *Circulation.* — 2001. — № 103. — P. 2694—2698.
33. Burg M. M. Depression in chronic medical illness. The case of coronary heart disease / M. M. Burg, D. Abrams // *J Clin Psychol.* — 2001. — Vol. 57, № 11. — P. 1323—1337.
34. Bruce E. C. Depression, alterations in platelet function, and ischemic heart disease / E. C. Bruce, D. L. Musselman // *Psychosom Med.* — 2005. — Vol. 67, Suppl. 1. — P. S34—S36.
35. Cronberg T. Neuron-specific enolase correlates with other prognostic markers after cardiac arrest / T. Cronberg, M. Rundgren, E. Westhall [et al.] // *Neurology.* — 2011. — Vol. 77, sup. 7. — P. 623—630.
36. Esler M. Sympathetic nervous system activation in essential hypertension, cardiac failure and psychosomatic heart disease / M. Esler, D. Kaye // *J Cardiovasc Pharmacol.* — 2000. — Vol. 35, Suppl. 4. — P. S1—S7.
37. Fleet R. P. Panic disorder in coronary artery disease patients with noncardiac chest pain / R. P. Fleet, G. Dupuis, A. Marchand [et al.] // *J Psychosom Res.* — 1998. — Vol. 44, № 1. — P. 81—90.
38. Fleet R. Is panic disorder associated with coronary artery disease? A critical review of the literature / R. Fleet, K. Lavoie, B. D. Beitman // *J. Psychosom Res.* — 2000. — Vol. 48, № 4—5. — P. 347—56.
39. Frasure-Smith N. Depression and other psychological risks following myocardial infarction / N. Frasure-Smith, F. Lespérance // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2003. — Vol. 60. — P. 627—636.
40. Freedland K. E. Treatment of depression after coronary artery bypass surgery: A randomized controlled trial / K. E. Freedland, J. A. Skala, R. M. Carney [et al.] // *Arch Gen Psychiatry.* — 2009. — Vol. 66, № 4. P. 387—396.
41. Glassman A. H. Depression and cardiovascular comorbidity / A. H. Glassman // *Dialogues Clin Neurosci.* — 2007. — Vol. 9. — P. 9—17.
42. Grippo A. J. Mechanisms underlying altered mood and cardiovascular dysfunction: the value of neurobiological and behavioral research with animal models / A. J. Grippo // *Neurosci Biobehav Rev.* — 2009. — Vol. 33, № 2. — P. 171—180.
43. Joseph C. LaManna Structural and functional adaptation to hypoxia in the rat brain / Joseph C. LaManna, Juan Carlos Chavez, Paola Pichiulec // *The Journal of experimental biology.* — 2007. — P. 3163—3169.
44. Kendler K. S. Major depression and coronary artery disease in the Swedish twin registry: phenotypic, genetic, and environmental sources of comorbidity / K. S. Kendler, C. O. Gardner, A. Fiske [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2009. — Vol. 66, № 8, P. 857—863.
45. Lambert G. Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive illness: evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders / G. Lambert, M. Johansson, H. Egren, Friberg P. // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 57. — P. 787—793.
46. Mendes de Leon C. F. Depression and risk of coronary heart disease in elderly men and women / C. F. Mendes de Leon, H. M. Krumholz, T. S. Seeman [et al.] // *Arch. Int. Med.* — 1998. — Vol. 158. — P. 2341—2348.
47. Moser D. K. Is anxiety early after myocardial infarction associated with subsequent ischemic and arrhythmic events? / D. K. Moser, K. Dracup // *Psychosom Med.* — 1996. — Vol. 5. — P. 395—401.
48. Owens M. J. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter / M. J. Owens, C. B. Nemeroff // *Clin. Chem.* — 1994. — Vol. 40. — P. 288—295.
49. Ressler K. J. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders / K. J. Ressler, C. B. Nemeroff // *Depress. Anxiety.* — 2000. — Vol. 12, Suppl. 1. — P. 2—19.
50. Rosen H. Increased serum levels of the S-100 protein are associated with hypoxic brain damage after cardiac arrest / H. Rosen, L. Rosengren, J. Herlitz, C. Blomstrand // *Stroke.* — 1998. — Vol. 29. — P. 473—477.
51. Rudisch B. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression / B. Rudisch, C. B. Nemeroff // *Biol. Psychiatry.* — 2003. — Vol. 54. — P. 227—240.
52. Ruo B. Depressive symptoms and health-related quality of life: the Heart and Soul Study / B. Ruo, J. S. Rumsfeld, M. A. Hlatky [et al.] // *JAMA.* — 2003. — Vol. 290, № 2. — P. 215—221.
53. Shaaban Ali M. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery / M. Shaaban Ali, M. Harmer, R Vaughan // *British journal of anaesthesia.* — 2000. — Vol. 85, № 2. — P. 287—298.
54. Stewart W. Non-traumatic forensic neuropathology / W. Stewart, M. Black, H. Kalimo, D. I. Graham // *Forensic Science International.* — 2004. — Vol. 146. — P. 125—147.
55. Watkins L. L. Association of anxiety with reduced baroreflex cardiac control in patients after acute myocardial infarction / L. L. Watkins, J. A. Blumenthal, R. M. Carney // *Am. Heart J.* — 2002. — Vol. 143. — P. 460—466.
56. Van Melle J. P. Relationship between left ventricular dysfunction and depression following myocardial infarction: data from the MIND-IT / J. P. Van Melle, P. de Jonge, J. Ormel [et al.] // *Eur Heart J.* — 2005. — Vol. 26. P. 2650—2666.
57. Yamasaki Y. Decreased cerebral metabolism in stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP) with stroke and its possible improvement by solcoseryl / Y. Yamasaki, Y. Yamamoto, Y. Senga [et al.] // *Clin. Exp. Hypertens. A.* — 1991. — Vol. 13. — P. 1051—1057.
58. Zoeller R. F. Physical activity: depression, anxiety, physical activity, and cardiovascular disease: what's the connection? / R. F. Zoeller // *Am. J. Lifestyle Med.* — 2007. — Vol. 1. — Vol. 175—180.