

## Клинико-генетические аспекты депрессий, коморбидных ишемической болезни сердца

Александр Вячеславович Должиков<sup>1</sup>, Дарья Викторовна Трошина<sup>2</sup>, Вера Евгеньевна Голимбет<sup>1</sup>, Беатриса Альбертовна Волель<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Дарья Викторовна Трошина, [dtroshina@mail.ru](mailto:dtroshina@mail.ru)

### Резюме

**Цель:** провести анализ доступных научных публикаций по проблеме клинико-генетических аспектов депрессивных расстройств у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). **Материал и методы:** по ключевым словам «coronary heart disease», «depression», «genetics», «genetic markers», «polymorphism», «personality», «ишемическая болезнь сердца», «психические расстройства», «депрессия», «генетика», «генетические маркеры», «личность» проведен поиск статей на английском и русском языках в базах данных MEDLINE/PubMed, Scopus, Web of science, eLibrary за период с 1990 по 2022 г. **Заключение:** депрессивные расстройства при ИБС представляют собой значимую клиническую проблему за счет высокой распространенности, а также влияния на особенности течения и прогноз ИБС, приверженность кардиотропной терапии. Гетерогенность клинической структуры депрессивных расстройств при ИБС (нозогенная, эндогенноморфная, эндогенная, соматогенная депрессии) обуславливает трудности дифференциальной диагностики и проведения комплекса терапевтических мероприятий. Вклад в формирование депрессивных расстройств при ИБС вносит целый ряд факторов: биологических, клинических, личностных. В свою очередь, генетические маркеры депрессий при ИБС, обладающие прогностической ценностью, требуют уточнения.

**Ключевые слова:** депрессия, ишемическая болезнь сердца, генетика, генетические маркеры, полиморфизм, личность

**Для цитирования:** Должиков А.В., Трошина Д.В., Голимбет В.Е., Волель Б.А. Клинико-генетические аспекты депрессий, коморбидных ишемической болезни сердца. *Психиатрия*. 2022;20(4):115–127. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-115-127>

### REVIEW

UDC 616.89-008.454; 616.12-005.4; 575.113

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-115-127>

## Clinical and Genetic Aspects of Depression Comorbid Coronary Heart Disease

Aleksander V. Dolzhiykov<sup>1</sup>, Daria V. Troshina<sup>2</sup>, Vera E. Golimbet<sup>1</sup>, Beatrice A. Volel<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of Health of Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Corresponding author: Daria V. Troshina, [dtroshina@mail.ru](mailto:dtroshina@mail.ru)

### Resume

**Objective:** to analyze available scientific publications on the problem of clinical and genetic aspects of depressive disorders in patients with coronary heart disease (CHD). **Material and methods:** by keywords "coronary heart disease", "mental disorders", "depression", "genetics", "genetic markers", "polymorphism", "personality" articles in English and Russian were searched in the MEDLINE/PubMed, Scopus, Web of science, eLibrary databases in the period from 2020 to 2021. **Conclusion:** depression comorbid CHD is considered as a clinical problem due to its high prevalence, as well as its influence on the features of the course and prognosis of CHD, as well as on the compliance of patients. Heterogeneity of the clinical structure of depressive disorders in CHD (nosogenic, endogenomorphic, endogenous, somatogenic depression) causes difficulties in differential diagnosis and complex therapeutic measures. There are several factors contributing to the onset of depression in CHD patients: biological, clinical, personal characteristics. Genetic markers of depression in CHD, which have prognostic value, require further clarification.

**Keywords:** depression, coronary heart disease, genetics, genetic markers, polymorphism, personality

**For citation:** Dolzhiykov A.V., Troshina D.V., Golimbet V.E., Volel B.A. Clinical and Genetic Aspects of Depression Comorbid Coronary Heart Disease. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(4):115–127. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-115-127>

## ВВЕДЕНИЕ

Депрессия является широко распространенным заболеванием, которым страдает около 10% населения [1, 2]. В то же время распространенность депрессий среди лиц с ишемической болезнью сердца (ИБС) превосходит популяционный показатель в два-три раза и составляет 15–30%, а для легких субдепрессивных состояний и отдельных симптомов депрессии может достигать 52% [3–5].

Коморбидные проявления депрессивного расстройства и ИБС наряду с высокой распространенностью характеризуются целым рядом негативных последствий как со стороны сердечно-сосудистой системы, так и психического состояния. К ним относят ухудшение кардиологического прогноза с повышением риска коронарных катастроф (инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома), снижение приверженности кардиотропной терапии, ухудшение комплаенса в общении с лечащим врачом, утяжеление депрессивной симптоматики (в том числе с возникновением суицидальных мыслей и намерений), снижение качества жизни и проч. [6–10].

В связи с высокой актуальностью изучения коморбидности депрессии и ИБС с эпидемиологической и клинической точек зрения важной мишенью исследований являются биологические (генетические) маркеры формирования депрессивного расстройства при ИБС, которые могли бы иметь прогностическую ценность.

**Целью** настоящего обзора было проведение анализа научных исследований, посвященных проблеме клинко-генетических аспектов депрессивных расстройств, коморбидных ИБС.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен поиск отечественных и зарубежных публикаций за период с 1990 по 2022 г. в базах данных MEDLINE/PubMed, Scopus, Web of science, eLibrary по ключевым словам «coronary heart disease», «depression», «genetics», «genetic markers», «polymorphism», «personality», «ишемическая болезнь сердца», «психические расстройства», «депрессия», «генетика», «генетические маркеры», «личность».

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### **Депрессия как фактор риска возникновения и тяжелого течения ИБС**

Психические расстройства (депрессивные, тревожные и др.) на сегодняшний день рассматриваются исследователями в качестве значимого фактора риска развития и более тяжелого течения сердечно-сосудистых заболеваний [11]. Накопленный к настоящему моменту пул данных демонстрирует влияние депрессии на манифестацию ИБС, а также возникновение ряда жизнеугрожающих сердечно-сосудистых состояний:

инфаркта миокарда (ИМ), острого коронарного синдрома, желудочковых аритмий и др. [12–17].

Согласно обширному метаанализу, посвященному риску сердечно-сосудистых заболеваний у людей с психической патологией, включившему 3 211 768 наблюдений с психическими расстройствами (депрессия, шизофрения, биполярное аффективное расстройство), выявлено статистически значимое повышение риска развития ИБС на фоне депрессии в сравнении с контрольной группой (лиц без психической патологии) [4]. В другом метаанализе 30 проспективных когортных исследований ( $n = 893\,850$ ) было продемонстрировано повышение риска развития ИБС на 30% для больных депрессией в сравнении с людьми, не страдающими депрессивным расстройством [8]. Более того, исследователями показана связь между тяжестью депрессивной симптоматики и повышением риска заболеваемости ИБС [18].

По результатам проведенного Q. Wu и соавт. метаанализа, в который вошли более 323 тыс. наблюдений 19 когортных исследований, обнаружена достоверная связь депрессии с повышением риска ИМ на 31%, а риска коронарной смерти — на 36% (в сравнении с больными ИБС без коморбидной депрессии) [19]. Авторы также демонстрируют значимое влияние депрессии на повышение смертности при ИБС. Выявлено, что смертность в группе больных ИБС, перенесших ИМ, и коморбидной депрессией превышает соответствующий показатель в группе без сопутствующих ИБС депрессивных расстройств на 13,5% спустя 6 мес. после коронарного события и на 14% спустя 18 мес. после ИМ [20, 21]. Сопоставимые данные получены и для больных ИБС, не переносивших коронарную катастрофу [22]. Эти негативные кардиотоксические эффекты депрессии сохраняются даже в условиях проводимого лечения — различных терапевтических вмешательств, медикаментозной терапии и специализированного ухода за больными [23, 24].

Среди факторов опосредованного влияния депрессии на сердечно-сосудистую систему выделяют не прямые, или поведенческие (злоупотребление никотином и алкоголем, диета с большим содержанием жиров и углеводов, недостаток или отказ от физической активности, социальная изоляция, ухудшение комплаенса с кардиологом и снижение приверженности терапии), и прямые, или патофизиологические (активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатико-адреналовой систем, подавление активности серотонинергической системы) [25, 26].

Пациенты с коморбидной депрессией и ИБС менее привержены лечению и изменению образа жизни, в частности они значительно реже придерживаются режима приема лекарств и следуют рекомендациям отказа от курения, снижения потребления высокоуглеводной и жирной пищи, выполнения физических упражнений [27]. Астенопатическая симптоматика со снижением повседневной активности в сочетании

с возникающими при депрессии когнитивными нарушениями (ухудшение памяти и внимания) зачастую приводит к несоблюдению режима приема и дозирования сложных многокомпонентных медикаментозных схем [28]. Трудности, возникающие при проведении лечебно-реабилитационных мероприятий у больных ИБС и коморбидной депрессией, ассоциированы с ослаблением мотивации к лечению и негативным пессимистическим восприятием проводимой терапии в целом [29]. Так, исследователи фиксируют более редкое участие пациентов с ИБС и коморбидной депрессией в программах кардиореабилитации после коронарных событий (в сравнении с пациентами без депрессии), что также приводит к более тяжелому течению заболевания и повышению риска неблагоприятного прогноза ИБС [30, 31].

#### **Общие патофизиологические аспекты депрессии и ИБС**

На сегодняшний день учеными убедительно продемонстрировано наличие общих патогенетических звеньев депрессивного расстройства и ИБС на иммунологическом, нейроэндокринном и вегетативном уровнях [32, 33].

Биологическая связь между депрессией, воспалением и ИБС ассоциирована с повышением уровня провоспалительных цитокинов, таких как С-реактивный белок, интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли  $\alpha$  [34]. Провоспалительные цитокины участвуют в патофизиологических механизмах возникновения депрессии за счет ограничения скорости метаболизма триптофана и изменения метаболизма серотонина [35]. В то же время хроническое воспаление ассоциировано с эндотелиальной дисфункцией и окислительным стрессом, что является биологической основой атеросклеротического поражения сосудов [36].

Другим важным патофизиологическим механизмом, определяющим связь депрессии и ИБС, является гиперактивность норадренергической системы, сопряженная с повышением выброса катехоламинов, кортизола и альдостерона в крови [37]. Влияние депрессии на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему приводит к повышению уровня кортикотропин-рилизинг фактора (CRF), который, в свою очередь, вызывает рост уровня кортикостероидов и приводит к таким последствиям, как атеросклероз, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия и гипертензия [38].

Значимую роль в патогенезе депрессии и ИБС играет также дисфункция вегетативной нервной системы и снижение вариабельности сердечного ритма. У больных ИБС симпатикотония в сочетании со снижением вариабельности сердечного ритма ассоциируется с повышением риска коронарных катастроф [39, 40]. При наличии депрессии у больных наблюдаются аналогичные изменения сердечного ритма, даже в отсутствии коронарного анамнеза [41, 42].

#### **Соотношение тяжести депрессии с выраженностью проявлений ИБС. Болевой синдром при ИБС и депрессия**

Наряду с обсужденным ранее влиянием депрессивных расстройств на возникновение, течение и прогноз ИБС авторами убедительно продемонстрирована и обратная связь.

В большом числе работ была установлена ассоциация тяжести проявлений ИБС с возникновением депрессивных расстройств. Так, тяжелые нарушения сердечно-сосудистой системы, возникающие в рамках прогрессирования ИБС (ИМ, нарушения проводимости, декомпенсация ХСН), значимо чаще сопровождаются депрессиями в сравнении с более легкими вариантами кардиологической патологии [43, 36].

Однако связь депрессии с тяжестью кардиологического состояния при ИБС подтверждается не во всех публикациях. По данным O. Smith и соавт., проанализировавших 401 случай с начальной стадией ИБС и 105 случаев с тяжелой стадией ИБС с выраженной ХСН, тяжесть сердечно-сосудистого заболевания не коррелировала с депрессивными проявлениями и их выраженностью [44].

Необходимо также отметить, что часть исследователей, напротив, сообщают об отсутствии связи между тяжестью кардиологического состояния и высокой распространенностью депрессий при ИБС. Так, в исследовании, посвященном изучению депрессии у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, значения распространенности патологии депрессивного спектра (до 40%) и, в частности, большой депрессии (15%) не отличаются от соответствующего показателя для пациентов, не подвергавшихся хирургическому вмешательству [45].

Особая роль в аспекте влияния на возникновение и персистирование депрессивной симптоматики при ИБС придается болевому синдрому. Хроническая боль при соматической патологии считается значимым фактором риска возникновения депрессии [46]. Соответствующие данные получены для целого ряда соматических заболеваний, таких как ревматоидный артрит [47], неврологическая патология [48], онкологические заболевания [49], а также боль в послеоперационном периоде [50]. Более того, по некоторым данным, длительный болевой синдром является прогностическим маркером суицидального риска у больных депрессией коморбидной соматической патологии [51].

Исследования, посвященные изучению депрессий при ИБС, также выявляют связь между болевым синдромом при ИБС и выраженностью депрессии. Так, при исследовании группы пациентов с высокими значениями по шкале депрессии MMPI ( $\geq 70$ ) отмечалась значимо большая интенсивность боли в сравнении с группой наблюдений с низкими показателями по шкале депрессии ( $p = 0,036$ ). Больные с выраженными симптомами депрессии достоверно чаще высказывали жалобы на болевые ощущения при функциональных тестах на ишемию миокарда [52]. В другом исследовании,

проведенном на выборке из 196 наблюдений с ИБС, также была продемонстрирована достоверная связь между стенокардией в рамках ИБС и выраженностью проявлений депрессии [53]<sup>1</sup>.

Следует отметить, что доступные исследования указывают на наличие корреляции между болью и депрессией, не уточняя направленности причинной связи. Так, жалобы на боли в грудной клетке у пациентов с депрессией могут быть связаны с изменениями в восприятии болевых ощущений [24].

### **Психопатологическая структура депрессий при ИБС**

Психопатологическая структура депрессивных расстройств при ИБС включает нозогенные, эндогенные, эндогенные и соматогенные депрессии, гетерогенные как по механизму возникновения, так и клиническим проявлениям [54, 55].

С эпидемиологической точки зрения наиболее актуальными являются нозогенные депрессии. Так, распространенность нозогенных депрессий при ИБС, согласно исследованиям, проведенным на контингенте кардиологических клиник, достигает 50% [56]. В работе, посвященной изучению депрессий при ИБС, Е.А. Степанова продемонстрировала накопление нозогенных депрессий (61,3% набл.) в выборке с ИБС, тогда как другие клинические варианты выявлялись значительно реже: эндогенные депрессии — 17,9% набл., эндогенные — 13,2% набл., дистимии — 4,7% набл. и соматогенные депрессии — 2,8% набл. [57].

Рассмотрим кратко особенности клинической картины каждого варианта депрессий, возникающих при ИБС.

Нозогенные депрессии — депрессивные расстройства, спровоцированные кардиологической патологией и обусловленные совокупностью психогенных, биологических, социальных и личностных факторов [43, 58]. По данным исследователей, в качестве основных клинических проявлений нозогенных депрессий при ИБС выступает содержательный комплекс, напрямую связанный с актуальным состоянием сердечно-сосудистой системы и прогнозом лечения, астеническая и тревожно-ипохондрическая симптоматика с опасениями повторного приступа стенокардии или развития ИМ и т.п. Клинически значимой особенностью нозогенных депрессий считается связь выраженности проявлений депрессивного расстройства с объективным кардиологическим статусом, что подтверждается разрешением психопатологического расстройства по мере редукции сердечно-сосудистых нарушений [59].

Эндогенные депрессии наряду с подавленностью, заниженной самооценкой, апатией, идеомоторным торможением, тревогой, характеризуются чувством тоски [43]. Ключевой клинической особенностью

эндогенной депрессии при ИБС является подверженность динамики состояния больного ритму эндогенного заболевания. Как правило, пациенты с эндогенными депрессиями при ИБС имеют предшествующий анамнез аффективного заболевания, не связанный с течением кардиологической патологии [57].

Эндогенные депрессии занимают промежуточное место в континууме, располагаясь между нозогенными и эндогенными депрессивными расстройствами. В отличие от больных эндогенными депрессиями, как правило, имеющих анамнез депрессивного заболевания, эндогенные депрессии формируются в непосредственной связи с манифестацией (или нарастанием тяжести) ИБС и протекают в дальнейшем в соответствии с динамикой кардиальной патологии [57].

Соматогенные депрессии непосредственно связаны с сосудистыми и нейробиологическими нарушениями ЦНС и возникают на фоне осложнений ИБС (последние стадии хронической сердечной недостаточности, желудочковые аритмии, острый коронарный синдром, осложнения при проведении кардиохирургических вмешательств) [17, 60]. Наряду с гипотимией в клинической картине соматогенных депрессий доминирует астенопатическая и дисфорическая симптоматика, также могут быть значительно выражены нарушения когнитивных функций (память, внимание, способность усваивать новую информацию) [61].

### **Личностный преморбид как фактор риска формирования депрессии при ИБС**

Личностная predisposition как значимый фактор риска развития психических расстройств, в том числе депрессии, при кардиологической патологии широко обсуждается в литературе. Вместе с тем число работ, сконцентрированных на конституциональных (личностных) особенностях, выступающих предиктором развития депрессии у пациентов с ИБС, остается весьма ограниченным.

Масштабное кросс-культуральное исследование, включавшее 6222 наблюдения с типом личности D и ИБС, выявило ассоциацию личностного типа D («distressed») с более высокой распространенностью депрессии при ИБС (наряду с повышенным артериальным давлением, курением и недостатком физической активности) [62]. В аналогичном исследовании, проведенном на выборке, включавшей 570 пациентов с ИБС, также отмечено значимое преобладание депрессивных расстройств (дистимии) у лиц с личностным типом D [60]. В свою очередь, депрессия в сочетании с типом личности D демонстрирует неблагоприятное влияние на течение ИБС и ухудшение прогноза заболевания, в том числе за счет ослабления или отказа от ухода за собой и выполнения врачебных предписаний [64, 65].

В части исследований в качестве паттерна, определяющего личностную predisposition к возникновению депрессии у больных ИБС, рассматривается нейротизм. Так, согласно результатам работы K.I. Kaptein,

<sup>1</sup> Следует отметить, что в работе M.W. Ketterer и соавт. была также выявлена связь между женским полом и стенокардией [53]. При этом поправок на независимость вклада стенокардии в генез депрессии авторами не проводилось. Таким образом, полученная корреляция стенокардии и депрессии может быть вторичной, обусловленной гендером.



проведенной на выборке из 475 пациентов с ИБС, выраженность показателя нейротизма коррелирует с наличием значимых симптомов депрессии [66].

Другим конституциональным паттерном, выступающим в качестве предиктора депрессии при ИБС, является высокая личностная тревожность [67]. Так, у больных с кардиологической патологией и коморбидной депрессией, выраженность личностной тревожности ассоциирована с тяжестью депрессивных симптомов [68].

В литературе, посвященной исследованиям в области психокardiологии, представлены данные о связи определенных расстройств личности с повышением риска формирования депрессии у пациентов кардиологического профиля [17, 43]. В то же время количество исследований, опирающихся на психопатологический метод и позволяющих оценить вклад личностного фактора в развитие депрессии у больных ИБС, в доступной литературе крайне ограничено.

#### **Генетические аспекты депрессивных расстройств коморбидных ИБС**

Коморбидность депрессии и ИБС может рассматриваться в рамках общей модели коморбидности психических и соматических заболеваний, которая предусматривает совместный вклад как биологических факторов, среди которых важная роль отводится генетическим эффектам, так и личностных и социальных факторов. Предполагается, что в основе формирования депрессии и коморбидной соматической патологии лежит каскад общих биологических (генетических) факторов, а также общие модифицирующие и преципитирующие средовые факторы [69]. Проведенные к настоящему моменту времени клинические исследования позволили выделить широкий круг факторов, оказывающих влияние на формирование депрессии при ИБС: биологических, клинических (психопатологических), психологических, личностных (конституциональных), социальных и проч. Между тем генетические аспекты риска депрессивных расстройств у пациентов с ИБС остаются неоднозначными.

В конце XX в. исследователями стали выдвигаться предположения о наличии общей генетической предрасположенности депрессии и ИБС, реализуемой через общие патогенетические звенья [70, 71]. В исследованиях геномных регионов было обнаружено перекрытие областей генома, сцепленных с возникновением депрессии и ИБС [72, 73]. Последующие работы были сосредоточены на поиске общих генов-кандидатов, принимающих участие в развитии депрессии и ИБС. В результате ряда генетических исследований, сосредоточенных на каждом из этих заболеваний по отдельности, были выявлены аномалии в участках 2q33–35 и 15q25.3–26.2, которые в свою очередь стали полем для поиска генов-кандидатов [74].

В последние годы в связи с расширением возможностей технологии полногеномного секвенирования и развитием биоинформатических методов обработки получаемых данных проведены исследования,

позволяющие определить генетические корреляции или, иначе говоря, оценить вклад общих генов между различными группами болезней. В частности, выявлены регионы в геноме, связанные как с риском депрессии, так и с сердечно-сосудистыми заболеваниями [75], включая отдельные подгруппы, в том числе ИБС. Поиск перекрывающихся регионов генома для депрессии и ИБС выявил 675 общих генов [76]. В другом исследовании обнаружено шесть регионов, общих для депрессии и ИБС, при этом варианты, ассоциированные с риском депрессии, составляли риск не только ИБС, но и повышенного содержания триглицеридов, липопротеина низкой плотности и С-реактивного белка [77].

Необходимо отметить, что результаты по оценке генетических корреляций между депрессией и ИБС противоречивы. В ряде работ сообщается о положительных корреляциях, хотя они оцениваются как низкие ( $r = 0,12–0,157$ ) [76, 78]. Другие исследователи обнаружили отрицательную корреляцию ( $r = -0,0289$ ) [79]. Следует отметить, что оценка генетических корреляций стала возможна лишь в последние годы, благодаря накоплению массивов данных по полногеномному секвенированию для различных заболеваний. Первые опубликованные результаты пока не подтверждены в других исследованиях и в значительной степени зависят от имеющихся размеров выборок по каждому заболеванию, поэтому их в целом следует рассматривать как предварительные.

Что касается конкретных генов риска развития депрессии и ИБС, то в их число могут входить гены, связанные с различными важными для обеспечения жизнедеятельности организма системами. Так, по данным метаанализа [77], выявлено 24 гена-кандидата, в том числе гены, участвующие в различных метаболических путях: в передаче сигналов кортикотропин-высвобождающего гормона, АМР-активированной протеинкиназы как ведущего регулятора энергетического гомеостаза; цАМФ-опосредованного и связанного с G-белками рецептора, а также гены моноаминергических и адренергической систем, фолатного цикла, нейротрофических и транскрипционных факторов, циркадианных ритмов и др. Список может быть пополнен за счет ключевых генов-кандидатов, ассоциированных с процессом воспаления и обменом серотонина, а также эндотелиальной дисфункцией, которые являются общими патогенетическими звеньями как депрессии, так и ИБС. Это гены провоспалительных интерлейкинов (IL-1B, IL-6), фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), маркера воспаления С-реактивного белка (CRP), гены серотонинергической системы (переносчик (5-HTTLPR) и рецептор (5-HT2B) серотонина), триптофангидроксилаза (TPH1 и TPH2), участвующая в синтезе этого нейротрансмиттера, гены селектина (SELP, SELE), специфического для миоцитов фактора энхансера 2A (MEF2A), миелопероксидазы (MPO), молекул клеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1) [81–83].

На настоящий момент времени сравнительно хорошо изучен в аспекте ассоциации с депрессией

при ИБС полиморфизм гена — переносчика серотонина 5-HTTLPR [81–83], тогда как другим генам посвящены лишь единичные работы [87, 88]. Полиморфизм 5-HTTLPR представлен двумя вариантами — длинным (L) и коротким (S) аллелям<sup>2</sup>. Рассматриваемый полиморфизм — функциональный: аллель L создает более высокий уровень экспрессии гена и большую интенсивность метаболизма серотонина в сравнении с аллелем S. В свою очередь генотип SS обеспечивает более низкую способность связывания серотонина [89]. В ряде публикаций обсуждается ассоциация полиморфизма 5-HTTLPR с депрессией, а также определенными личностными паттернами — конституциональной тревожностью и нейротизмом [86]. Так, в работе С.М. Celano и соавт. было обнаружено, что в наблюдениях с кардиологической патологией и коморбидной депрессией высокий уровень тревожности ассоциирован с выраженностью депрессивной симптоматики [68]. S-аллель локуса 5-HTTLPR гена — переносчика серотонина, судя по сообщениям исследователей, также обладает модулирующим эффектом в отношении снижения эмоциональной устойчивости к стрессовым триггерам, что опосредованно повышает риск возникновения психогенно спровоцированного депрессивного расстройства [89]. При этом кардиологическое заболевание и ассоциированное с ним ухудшение соматического состояния выступает в качестве самостоятельного триггера (как биологического, так и психогенного) для развития депрессии, что в наибольшей степени выражено для носителей S-аллеля 5-HTTLPR гена — транспортера серотонина [90]. Так, исследователями подтверждается связь между обсуждаемым генетическим маркером и манифестацией депрессии после ИМ [84, 86]. Также отмечено, что у носителей короткого аллеля чаще появлялись мысли о суициде после развития инфаркта [91], что указывает на снижение стрессоустойчивости у этой группы пациентов. Важно, что в процессе длительного наблюдения за тяжестью симптомов депрессии у пациентов с ИБС наибольшее повышение выраженности симптомов через 1 год наблюдения обнаружено в группе носителей короткого аллеля 5-HTTLPR в сочетании с генотипом, содержащим два аллеля с делецией в гене ангиотензинпревращающего фермента [93].

В части работ авторы оценивают вклад генов и их полиморфизмов, кодирующих рецепторы серотонина типа 2A (5HTR2A) и 2C (5HTR2C). Рецепторы 5-HTR2A расположены в гиппокампе и передней коре, рецепторы 5-HTR2C — в среднем мозге, гипоталамусе и стриатуме. Полиморфизм -1438A/G гена 5-HTR2A расположен в области промотора, что определяет его влияние на функциональную активность рецептора в зависимости от замены нуклеотидов (A — более

высокая функциональная активность или G — более низкая). В нескольких работах выявлена ассоциация между полиморфизмом -1438A/G и депрессией: риск формирования депрессии ассоциирован с генотипом GG [94, 95]. В то же время в более поздних исследованиях сделан вывод об отсутствии соответствующего генетического детерминирования. Так, в метаанализе L. Gu и соавт. были получены данные о влиянии полиморфизма -1438A/G на риск развития шизофрении при отсутствии такой связи для биполярного аффективного расстройства и депрессии [96].

Объектом изучения является также ген 5-HTR2C и его функциональный полиморфизм Cys23Ser, аллель Ser которого связан с более высокой экспрессией. В отдельных работах демонстрируется сопряженность данного полиморфизма с депрессией и биполярным аффективным расстройством [97]. В то же время некоторые авторы высказывают предположения об отсутствии связи функционального полиморфизма гена рецептора серотонина 5-HTR2C с депрессивными симптомами [98].

Другой актуальной мишенью исследований является связь депрессии с полиморфизмом гена мозгового нейротрофического фактора (BDNF), участвующего в пролиферации, дифференциации и выживании нейронов различной специализации. В литературе рассматривается гипотеза о возможном влиянии BDNF на патогенез сердечно-сосудистой патологии и депрессии: увеличение количества BDNF обнаруживается в коронарных артериях, подвергшихся атеросклеротическим изменениям [99]. Согласно некоторым работам, высокий уровень BDNF в плазме крови может быть ассоциирован с резистентным течением депрессии [100].

Молекулярно-генетические исследования также указывают на ассоциацию гена BDNF и его полиморфизма Val66Met с депрессивным расстройством. Сообщается, что рассматриваемый полиморфизм ассоциирован с изменениями внутриклеточного транспорта и упаковки предшественника BDNF (pro-BDNF), что в свою очередь влияет на регуляцию секреции зрелого белка. У носителей аллеля Met обнаружено снижение секреции BDNF в культурах нейронов гиппокампа [101]. Ассоциации полиморфизма Val66Met с депрессивным расстройством являются предметом изучения большого числа исследователей. Однако, несмотря на широкое обсуждение в литературе, данный вопрос все еще остается дискуссионным.

Необходимо отдельно отметить, что в рассматриваемых генетических исследованиях авторы не анализировали психопатологическую структуру депрессивных расстройств и триггерные факторы, предшествующие манифестации депрессии (непосредственная связь с ИБС — нозогения или другие стрессоры).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем обзоре проанализированы различные аспекты коморбидности депрессивных расстройств

<sup>2</sup> Иногда исследуют триаллельный полиморфизм 5-HTTLPR, который обусловлен дополнительным расщеплением длинного аллеля на два фрагмента с использованием соответствующего фермента рестрикции. Однако в цитируемых в обзоре публикациях этот полиморфизм не исследовали.

и ИБС (клинические, клинко-динамические, генетические), обсуждены вопросы эпидемиологии и патогенеза рассматриваемых заболеваний.

Резюмируя изложенные в тексте обзора данные, необходимо отметить наличие факторов риска развития депрессивного расстройства при ИБС. В ряду таких факторов выявлены клинические (выраженность болевого синдрома, тяжелое течение ИБС с развитием осложнений), личностные (нейротизм, высокая личностная тревожность, тип личности D) и генетические. В свою очередь депрессия, коморбидная ИБС, по данным исследователей, выступает в качестве самостоятельного фактора ухудшения течения и прогноза ИБС.

С учетом существования большого числа работ, определяющих генетические маркеры депрессий у больных ИБС (S/L HTTPLR, -1438A/G 5-HTR2A, Cys23Ser 5-HTR2C, Val66Met BDNF и др.), представляется крайне актуальным дальнейшее совершенствование прогностических моделей риска возникновения депрессивного расстройства при ИБС.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Kessler RC, Demler O, Frank RG, Olfson M, Pincus HA, Walters EE, Wang P, Wells KB, Zaslavsky AM. Prevalence and treatment of mental disorders, 1990 to 2003. *N Engl J Med.* 2005;352.24:2515–2523. doi: [10.1056/NEJMsa043266](https://doi.org/10.1056/NEJMsa043266)
2. Lim GY, Tam WW, Lu Y, Ho CS, Zhang MW, Ho RC. Prevalence of depression in the community from 30 countries between 1994 and 2014. *Sci Rep.* 2018;8(1):1–10. doi: [10.1038/s41598-018-21243-x](https://doi.org/10.1038/s41598-018-21243-x)
3. Cassano P, Fava M. Depression and public health: an overview. *J Psychosom Res.* 2002;53(4):849–857. doi: [10.1016/s0022-3999\(02\)00304-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00304-5) PMID: 12377293
4. Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P, Thapa-Chhetri N, Fornaro M, Gallicchio D, Collantoni E, Pigato G, Favaro A, Monaco F, Kohler C, Vancampfort D, Ward PV, Gaughran F, Carvalho AF, Stubbs B. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry.* 2017;16(2):163–180. doi: [10.1002/wps.20420](https://doi.org/10.1002/wps.20420)
5. Moradi M, Doostkami M, Behnamfar N, Rafiemanesh H, Behzadmehr R. Global prevalence of depression among heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2021;100848. doi: [10.1016/j.cpcardiol.2021.100848](https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2021.100848)
6. Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, Thombs BD, van Melle JP, de Jonge P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *Gen Hosp Psychiatry.* 2011;33(3):203.
7. Leung YW, Flora DB, Gravely S, Irvine J, Carney RM, Grace SL. The impact of pre-morbid and post-morbid depression onset on mortality and cardiac morbidity among coronary heart disease patients: A meta-analysis. *Psychosom Med.* 2012;74(8):786. doi: [10.1097/PSY.0b013e31826ddb6d](https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31826ddb6d)
8. Gan Y, Gong Y, Tong X, Sun H, Cong Y, Dong X, Wang Y, Xu X, Yin X, Deng J, Li L, Cao S, Lu Z. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC psychiatry.* 2014;14(1):1–11. doi: [10.1186/s12888-014-0371-z](https://doi.org/10.1186/s12888-014-0371-z)
9. Лебедева ЕВ, Симуткин ГГ, Счастный ЕД, Репин АН, Сергиенко ТН. Особенности тревожно-депрессивных расстройств и суицидального поведения у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической ишемической болезнью сердца. *Суицидология.* 2014;5(2):69–76.
- Lebedeva EV, Simutkin GG, Schastnyy ED, Repin AN, Sergienko TN. Particularly disturbing, depressive disorders and suicidal behavior in patients of elderly and senile age with chronic CAD. *Suicidology.* 2014;5(2):69–76. (In Russ.).
10. Лебедева ЕВ, Счастный ЕД, Симуткин ГГ, Сергиенко ТН, Нонка ТГ, Репин АН, Аксенов ММ, Перчаткина ОЭ, Рахмазова ЛД. Влияние аффективных расстройств с различным риском суицидального поведения на выживание больных, получающих консервативную терапию хронической ИБС и проживающих в Томске и Томской области. *Суицидология.* 2017;8(3):84–94.
- Lebedeva EV, Schastnyy ED, Simutkin GG, Sergienko TN, Nonka TG, Repin AN, Axenov MM, Perchatkina OE, Rakhmazova LD. Influence of affective disorders with different risk of suicidal behavior on survival of patients receiving conservative therapy of chronic coronary artery disease. *Suicidology.* 2017;8(3):84–94. (In Russ.).
11. De Hert M, Detraux J, Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20(1):31–40. doi: [10.31887/DCNS.2018.20.1/mdehert](https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.1/mdehert) PMID: 29946209; PMCID: PMC6016051.
12. Frasure-Smith N, Lespérance F. Depression and other psychological risks following myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(6):627–636. doi: [10.1001/archpsyc.60.6.627](https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.6.627)
13. Ziegelstein RC. Acute emotional stress and cardiac arrhythmias. *JAMA.* 2007;298(3):324–329. doi: [10.1001/jama.298.3.324](https://doi.org/10.1001/jama.298.3.324)
14. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, Strauman T, Robins C, Newman MF. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med.* 2004;66(3):305–315.
15. Pimple P, Lima BB, Hammadah M, Wilmot K, Ramadan R, Levantsevych O, Sullivan S, Kim JH, Kaseer BL, Shah AJ, Ward L, Raggi P, Bremner JD, Hanfelt J, Quyyumi AA, Lewis T, Vaccarino V. Psychological distress and subsequent cardiovascular events in



- individuals with coronary artery disease. *JAHA*. 2019;8(9):e011866. doi: [10.1161/JAHA.118.011866](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011866)
16. Silverman AL, Herzog AA, Silverman DI. Hearts and minds: stress, anxiety, and depression: un-sung risk factors for cardiovascular disease. *Cardiol Rev*. 2019;27(4):202–207. doi: [10.1097/CRD.0000000000000228](https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000228)
  17. Беляевская АА, Петелин ДС, Волель БА, Тернов-  
вой КС. Впервые возникшая депрессия у паци-  
ентов с острым коронарным синдромом. *Россий-  
ский электронный журнал лучевой диагностики*.  
2022;12(1):89–97.  
Beliaevskaia AA, Petelin DS, Volel BA, Ternovoy SK.  
First-time depression in patients with acute coronary  
syndrome. *Rossiiskij elektronnyj zhurnal luchevoj diag-  
nostiki*. 2022;12(1):89–97. (In Russ.).
  18. Carney RM, Freedland KE. Depression and coronary  
heart disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(3):145–155.  
doi: [10.1038/nrcardio.2016.181](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.181) Epub 2016 Nov 17.  
PMID: 27853162
  19. Wu Q, Kling JM. Depression and the risk of myocar-  
dial infarction and coronary death: a meta-analysis  
of prospective cohort studies. *Medicine*. 2016;95(6).  
doi: [10.1097/MD.0000000000002815](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002815)
  20. Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression  
and 18-month prognosis after myocardial infarction.  
*Circulation*. 1995;91(4):999–1005.
  21. Mathur R, Pérez-Pinar M, Foguet-Boreu Q, Ayis S.  
Risk of incident cardiovascular events amongst in-  
dividuals with anxiety and depression: A prospective  
cohort study in the east London primary care data-  
base. *J Affect Disord*. 2016;206:41–47. doi: [10.1016/j.jad.2016.07.046](https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.07.046)
  22. Lebedeva EV, Schastnyy ED, Simutkin GG, Sergien-  
ko TN, Nonka TG, Repin AN. Patients with mood dis-  
orders and chronic coronary artery disease receiv-  
ing conservative therapy have a higher risk of death  
during affective episode. Abstracts of the 25<sup>th</sup> Euro-  
pean Congress of Psychiatry 1–4 April, Florence, Ita-  
ly. *Europ Psychiat*. 2017;41:476–S476. doi: [10.1016/j.eurpsy.2017.01.554](https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.01.554)
  23. Parashar S, Rumsfeld JS, Spertus JA, Reid KJ,  
Wenger NK, Krumholz HM, Amin A, Weintraub WS,  
Lichtman J, Dawood N, Vaccarino V. Time course of de-  
pression and outcome of myocardial infarction. *Arch  
Intern Med*. 2006;166(18):2035–2043. doi: [10.1001/  
archinte.166.18.2035](https://doi.org/10.1001/archinte.166.18.2035)
  24. Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD, Cenko E, Cube-  
do J, Dorobantu M, Duncker D, Koller A, Manfrini O,  
Milicic D, Padro T, Pries AR, Quyyumi AA, Tousou-  
lis D, Trifunovic D, Vasiljevic Z, de Wit C, Bugiardi-  
ni R. Depression and coronary heart disease: 2018  
position paper of the ESC working group on coronary  
pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J*.  
2020;41(17):1687–1696. doi: [10.1093/eurheartj/  
ehy913](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy913)
  25. Ghosh RK, Ball S, Prasad V, Gupta A. Depression in  
heart failure: Intricate relationship, pathophysiology  
and most updated evidence of interventions from re-  
cent clinical studies. *Int J Cardiol*. 2016;224:170–177.  
doi: [10.1016/j.ijcard.2016.09.063](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.063)
  26. Goldstein CM, Gathright EC, Garcia S. Relationship  
between depression and medication adherence in  
cardiovascular disease: the perfect challenge for  
the integrated care team. *Patient Prefer Adherence*  
2017;11:547. doi: [10.2147/PPA.S127277](https://doi.org/10.2147/PPA.S127277)
  27. Holvast F, Wouters H, Hek K, Schellevis F, Voshaar RO,  
van Dijk L, Burger H, Verhaak P. Non-adherence to  
cardiovascular drugs in older patients with de-  
pression: A population-based cohort study. *Int  
J Cardiol*. 2019;274:366–371. doi: [10.1016/j.ij-  
card.2018.08.100](https://doi.org/10.1016/j.ij-card.2018.08.100)
  28. Rieckmann N, Gerin W, Kronish IM, Burg MM, Chap-  
lin WF, Kong G, Lesperance F, Davidson KW. Course  
of depressive symptoms and medication adher-  
ence after acute coronary syndromes: an electron-  
ic medication monitoring study. *J Am Coll Cardiol*.  
2006;48(11):2218–2222.
  29. Rao A, Zecchin R, Newton PJ, Phillips JL, DiGia-  
como M, Denniss AR, Hickman LD. The preva-  
lence and impact of depression and anxiety in  
cardiac rehabilitation: A longitudinal cohort  
study. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(5):478–489.  
doi: [10.1177/2047487319871716](https://doi.org/10.1177/2047487319871716)
  30. Gehi A, Haas D, Pipkin S, Whooley MA. Depression  
and medication adherence in outpatients with coro-  
nary heart disease: findings from the Heart and Soul  
Study. *Arch intern medicine*. 2005;165(21):2508–  
2513. doi: [10.1001/archinte.165.21.2508](https://doi.org/10.1001/archinte.165.21.2508)
  31. Swardfager W, Herrmann N, Marzolini S, Saleem M,  
Farber SB, Kiss A, Oh PL, Lanctot KL. Major depressive  
disorder predicts completion, adherence, and out-  
comes in cardiac rehabilitation: a prospective cohort  
study of 195 patients with coronary artery disease.  
*J Clin Psychiatry*. 2010;71(9):11022. doi: [10.4088/  
JCP.09m05810blu](https://doi.org/10.4088/JCP.09m05810blu)
  32. Розин АИ, Гарганеева НП, Счастный ЕД, Репин АН.  
Депрессивные расстройства у пациентов кардио-  
логического стационара. *Сибирский журнал клини-  
ческой и экспериментальной медицины*. 2010;25(3–  
1):29–33.  
Rozin AI, Garganeyeva NP, Schastny ED, Repin AN.  
Depressive disorders in cardiac patients. *Sibirskij  
zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noj mediciny*.  
2010;25(3–1):29–33. (In Russ.).
  33. Bremner JD, Campanella C, Khan Z, Fani N, Kasher N,  
Evans S, Reiff C, Mishra S, Ladd S, Nye JA, Raggi P, Vac-  
carino V. Brain mechanisms of stress and depression in  
coronary artery disease. *J Psychiat Res*. 2019;109:76–  
88. doi: [10.1016/j.jpsychires.2018.11.017](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.11.017)
  34. Caruso G, Fresta CG, Grasso M, Santangelo R, Lazza-  
rino G, Lunte SM, Caraci F. Inflammation as the com-  
mon biological link between depression and cardio-  
vascular diseases: Can carnosine exert a protective  
role? *Curr Med Chem*. 2020;27(11):1782–1800. doi: [10.2174/0929867326666190712091515](https://doi.org/10.2174/0929867326666190712091515)



35. Petralia MC, Mazzone E, Fagone P, Basile MS, Lenzo V, Quattropiani MC, Nicoletti F. The cytokine network in the pathogenesis of major depressive disorder. Close to translation? *Autoimmun Rev.* 2020;19(5):102504. doi: [10.1016/j.autrev.2020.102504](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102504)
36. Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Parissis J, Butler J, Farmakis D. Pathogenesis of chronic heart failure: cardiovascular aging, risk factors, comorbidities, and disease modifiers. *Heart Fail Rev.* 2022;27(1):337–344. doi: [10.1007/s10741-020-09987-z](https://doi.org/10.1007/s10741-020-09987-z)
37. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Europ Heart J.* 2014;35(21):1365–1372.
38. Узбеков МГ, Максимова НМ. Моноамино-гормональные связи в патогенезе тревожной депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2015;115(1–2):52–55. doi: [10.17116/jnevro20151151252-55](https://doi.org/10.17116/jnevro20151151252-55)  
Uzbekov MG, Maximova NM. Monoamine-hormonal interactions in the pathogenesis of anxious depression. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2015;115(1–2):52–55. (In Russ.).
39. Buccelletti E, Gilardi E, Scaini E, Galiuto L, Persiani R, Biondi A, Basile F, Silveri NG. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009;13(4):299–307.
40. Kidwell M, Ellenbroek BA. Heart and soul: heart rate variability and major depression. *Behav Pharmacol.* 2018;29(2):152–164. doi: [10.1097/FBP.0000000000000387](https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000387)
41. Dao TK, Youssef NA, Gopaldas RR, Chu D, Bakaeen F, Wear E, Menefee D. Autonomic cardiovascular dysregulation as a potential mechanism underlying depression and coronary artery bypass grafting surgery outcomes. *J Cardiothorac Surg.* 2010;5:36. doi: [10.1186/1749-8090-5-36](https://doi.org/10.1186/1749-8090-5-36) PMID: 20465820; PMCID: PMC2882369
42. Koch C, Wilhelm M, Salzmann S, Rief W, Euteneuer F. A meta-analysis of heart rate variability in major depression. *Psychological Medicine.* 2019;49(12):1948–1957.
43. Смулевич АБ. Депрессии при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Психические расстройства в общей медицине.* 2013;4:4–9.  
Smulevich AB. Depression in cardiovascular diseases. *Psichicheskie rasstrojstva v obshchej medicine.* 2013;4:4–9. (In Russ.).
44. Smith OR, Van Den Broek KC, Renkens M, Denollet J. Comparison of fatigue levels in patients with stroke and patients with end-stage Heart failure: application of the fatigue assessment scale. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(10):1915–1919. doi: [10.1111/j.1532-5415.2008.01925.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01925.x)
45. Tully PJ, Baker RA. Depression, anxiety, and cardiac morbidity outcomes after coronary artery bypass surgery: a contemporary and practical review. *JGC.* 2012;9(2):197. doi: [10.3724/SP.J.1263.2011.12221](https://doi.org/10.3724/SP.J.1263.2011.12221)
46. IsHak WW, Wen RY, Naghdechi L, Vanle B, Dang J, Knosp M, Dascal J, Marcia L, Gohar Y, Eskander L, Yadegar J, Hanna S, Sadek A, Aguilar-Hernandez L, Danovitch I, Louy C. Pain and depression: a systematic review. *Harv Rev Psychiatry* 2018;26(6):352–363.
47. Maldonado G, Ríos C, Paredes C, Ferro C, Intriago MJ, Aguirre C, Avila V, Moreno M. Depression in rheumatoid arthritis. *Revista Colombiana de Reumatología (English Edition).* 2017;24(2):84–91. doi: [10.1016/j.rcreue.2017.07.001](https://doi.org/10.1016/j.rcreue.2017.07.001)
48. Волель БА, Петелин ДС, Рожков ДО. Хроническая боль в спине и психические расстройства. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(S1):17–24.  
Volel BA, Petelin DS, Rozhkov DO. Chronic back pain and mental disorders. *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika.* 2019;11(S1):17–24. (In Russ.).
49. Farrant L, Harding R, Anderson D, Greeff L, Kassanje R, Krause R, Mohamed Z, Parkers J, Gwyther L. Symptom prevalence and burden, and the risk of depression among patients with advanced cancer attending two South African oncology units. *Ecancermedicalscience.* 2022;16. doi: [10.3332/ecancer.2022.1349](https://doi.org/10.3332/ecancer.2022.1349) eCollection 2022
50. Цединова ЮБ, Чурюканов МВ, Медведева ЛА, Загорюлько ОИ, Болтенкова ВИ, Галеев НА. Психологические особенности пациентов с хронической послеоперационной болью. *Российский журнал боли.* 2020;18(2):29–33.  
Tsedinova YB, Churuykanov MV, Medvedeva LA, Zagorulklo OI, Boltenkova VI, Galeev NA. Psychological characteristics of patients with chronic postsurgical pain. *Rossiiskij zhurnal boli.* 2020;18(2):29–33. (In Russ.).
51. Conejero I, Olié E, Calati R, Ducasse D, Courtet P. Psychological Pain, Depression, and Suicide: Recent Evidences and Future Directions. *Curr Psychiatry Rep.* 2018;20(5):33. doi: [10.1007/s11920-018-0893-z](https://doi.org/10.1007/s11920-018-0893-z) PMID: 29623441
52. Light KC, Herbst MC, Bragdon EE, Hinderliter AL, Koch GG, Davis MR, Sheps DS. Depression and type A behavior pattern in patients with coronary artery disease: relationships to painful versus silent myocardial ischemia and beta-endorphin responses during exercise. *Psychosom Med.* 1991;53(6):669–683. doi: [10.1097/00006842-199111000-00007](https://doi.org/10.1097/00006842-199111000-00007) PMID: 1758950
53. Ketterer MW, Bekkouche NS, Goldberg AD, McMahon RP, Krantz DS. Symptoms of anxiety and depression are correlates of angina pectoris by recent history and an ischemia-positive treadmill test in patients with documented coronary artery disease in the pimi study. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2011;2011:134040. doi: [10.1155/2011/134040](https://doi.org/10.1155/2011/134040) Epub 2011 Nov 17. PMID: 22175000; PMCID: PMC3226294
54. Смулевич АБ, Дубницкая ЭБ. Депрессия — актуальные проблемы систематики. *Журнал неврологии*

- и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2012;112(11–2):11–20.
- Smulevich AB, Dubnitskaia EB. Actual problems of systematics of depression. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(11–2):11–20. (In Russ.).
55. Петрова НН. Структура психических расстройств и личностно-психологические особенности у больных кардиологического профиля. *Acta biomedica scientifica*. 2019;4(1):81–86. doi: [10.29413/ABS.2019-4.1.12](https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.1.12)
- Petrova NN. Mental disorders and personal psychological characteristics in patients with cardiovascular diseases. *Acta biomedica scientifica*. 2019;4(1):81–86. (In Russ.) doi: [10.29413/ABS.2019-4.1.12](https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.1.12)
56. Андриященко АВ. Распространенность и структура психических расстройств в общей медицине. *Психические расстройства в общей медицине*. 2011;1:14–27.
- Andryushchenko AV. Prevalence and structure of psychiatric disorders in general medicine. *Psichicheskie rasstrojstva v obshchej medicine*. 2011;1:14–27. (In Russ.).
57. Степанова ЕА. Депрессивные расстройства в кардиологической практике и подходы к терапии. *Психическое здоровье*. 2011;3(58):78–84.
- Stepanova EA. Depressive disorders in cardiology and approaches to therapy. *Psichicheskoe zdorov'e*. 2011;3(58):78–84. (In Russ.).
58. Белялов ФИ. Депрессия, тревога и стресс у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):104–109.
- Belialov FI. Depression, anxiety, and stress in patients with coronary heart disease. *Terapevticheskij arhiv*. 2017;89(8):104–109. (In Russ.).
59. Смулевич АБ. Депрессии в клинической практике врачей общемедицинских специальностей. *РМЖ*. 2011;19(9):597–600.
- Smulevich AB. Depressii v klinicheskoy praktike vrachej obshchemedicinskih special'nostej. *RMZH*. 2011;19(9):597–600. (In Russ.).
60. Liblik K, Mulvagh SL, Hindmarch CCT, Alavi N, Johri AM. Depression and anxiety following acute myocardial infarction in women. *Trends Cardiovasc Med*. 2022;32(6):341–347. doi: [10.1016/j.tcm.2021.07.005](https://doi.org/10.1016/j.tcm.2021.07.005) Epub 2021 Aug 5. PMID: 34363978
61. Warraich HJ, Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan PW, Mentz RJ, Pastva AM, Nelson MB, Upadhy B, Reeves GR. Physical function, frailty, cognition, depression, and quality of life in hospitalized adults ≥ 60 years with acute decompensated heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: insights from the REHAB-HF trial. *Circ Heart Fail*. 2018;11(11):e005254. doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005254](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005254)
62. Kupper N, Pedersen SS, Höfer S, Saner H, Oldridge N, Denollet J. Cross-cultural analysis of type D (distressed) personality in 6222 patients with ischemic heart disease: a study from the International HeartQoL Project. *Int J Cardiol*. 2013;166(2):327–333. doi: [10.1016/j.ijcard.2011.10.084](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.10.084)
63. Lambertus F, Herrmann-Lingen C, Fritzsche K, Hamacher S, Hellmich M, Jünger J, Ladwig KH, Michal M, Ronel J, Schultz JH, Vitinius F, Weber C, Albus C. Prevalence of mental disorders among depressed coronary patients with and without Type D personality. Results of the multi-center SPIRR-CAD trial. *Gen Hosp Psychiatry*. 2018;50:69–75. doi: [10.1016/j.genhosppsych.2017.10.001](https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2017.10.001)
64. de Jonge P, Denollet J, van Melle JP, Kuypers A, Honig A, Schene AH, Ormel J. Associations of type-D personality and depression with somatic health in myocardial infarction patients. *J Psychosom Res*. 2007;63(5):477–482. doi: [10.1016/j.jpsychores.2007.06.002](https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.06.002)
65. Widdershoven J, Kessing D, Schiffer A, Denollet J, Kupper N. How are depression and type D personality associated with outcomes in chronic heart failure patients? *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10(3):244–253. doi: [10.1007/s11897-013-0139-7](https://doi.org/10.1007/s11897-013-0139-7)
66. Kaptein KI, De Jonge P, Van Den Brink RH, Korf J. Course of depressive symptoms after myocardial infarction and cardiac prognosis: a latent class analysis. *Psychosom Med*. 2006;68(5):662–668. doi: [10.1097/01.psy.0000233237.79085.57](https://doi.org/10.1097/01.psy.0000233237.79085.57)
67. Stafford L, Berk M, Jackson HJ. Are illness perceptions about coronary artery disease predictive of depression and quality of life outcomes? *J Psychosom Res*. 2009;66(3):211–220. doi: [10.1016/j.jpsychores.2008.09.005](https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.09.005)
68. Celano CM, Huffman JC. Depression and cardiac disease: a review. *Cardiol Rev*. 2011;19(3):130–142. doi: [10.1097/CRD.0b013e31820e8106](https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e31820e8106)
69. Рукавишников ГВ, Кибитов АО, Мазо ГЭ, Незнанов НГ. Генетическая детерминированность коморбидности депрессии и соматических заболеваний. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2019;119(1):89–96. doi: [10.17116/jnevro201911901189](https://doi.org/10.17116/jnevro201911901189)
- Rukavishnikov GV, Kibitov AO, Mazo GE, Neznanov NG. Genetic comorbidity of depression and somatic disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(1):89–96. (In Russ.).
70. Lesperance F, Frasere-Smith N, Talajic M. Major depression before and after myocardial infarction: its nature and consequences. *Psychosom Med*. 1996;58:99–110. doi: [10.1097/00006842-199603000-00001](https://doi.org/10.1097/00006842-199603000-00001)
71. Empana JP, Sykes DH, Luc G, Juhan-Vague I, Arveiler D, Ferrieres J, Amouyel P, Bingham A, Montaye M, Ruidavets JB, Haas B, Evans A, Jouven X, Ducimetiere P; PRIME Study Group. Contributions of depressive mood and circulating inflammatory markers to coronary heart disease in healthy European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME).

- Circ.* 2005;111(18):2299–2305. doi: [10.1161/01.CIR.0000164203.54111.AE](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000164203.54111.AE)
72. Huezo-Diaz P, Tandon K, Aitchison KJ. The genetics of depression and related traits. *Curr Psychiatry Rep.* 2005;7(2):117–124. doi: [10.1007/s11920-005-0008-5](https://doi.org/10.1007/s11920-005-0008-5)
  73. Hamet P, Tremblay J. Genetics and genomics of depression. *Metabolism.* 2005;54(5):10–15. doi: [10.1016/j.metabol.2005.01.006](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.01.006)
  74. McCaffery JM, Frasure-Smith N, Dubé MP, Thérioux P, Rouleau GA, Duan Q, Lespérance F. Common genetic vulnerability to depressive symptoms and coronary artery disease: a review and development of candidate genes related to inflammation and serotonin. *Psychosom Med.* 2006;68(2):187–200. doi: [10.1097/01.psy.0000208630.79271.a0](https://doi.org/10.1097/01.psy.0000208630.79271.a0)
  75. Lu Y, Wang Z, Georgakis MK, Lin H, Zheng L. Genetic Liability to Depression and Risk of Coronary Artery Disease, Myocardial Infarction, and Other Cardiovascular Outcomes. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(1):e017986. doi: [10.1161/JAHA.120.017986](https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017986)
  76. Zhang F, Cao H, Baranova A. Shared Genetic Liability and Causal Associations Between Major Depressive Disorder and Cardiovascular Diseases. *Front Cardiovasc Med.* 2021;11(8):735136. doi: [10.3389/fcvm.2021.735136](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.735136)
  77. Torgersen K, Rahman Z, Bahrami S, Hindley GFL, Parker N, Frei O, Shadrin A, O'Connell KS, Tesli M, Smeland OB, Munkhaugen J, Djurovic S, Dammen T, Andreassen OA. Shared genetic loci between depression and cardiometabolic traits. *PLoS Genet.* 2022;18(5):e1010161. doi: [10.1371/journal.pgen.1010161](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010161)
  78. Hagenaars SP, Coleman JRI, Choi SW, Gaspar H, Adams MJ, Howard DM, Hodgson K, Traylor M, Air TM, Andlauer TFM, Arolt V, Baune BT, Binder EB, Blackwood DHR, Boomsma DI, Campbell A, Cearns M, Czamara D, Dannlowski U, Domschke K, de Geus EJC, Hamilton SP, Hayward C, Hickie I, Hottenga JJ, Ising M, Jones I, Jones LA, Kutalik Z, Lucae S, Martin NG, Milanese Y, Mueller-Myhsok B, Owen MJ, Padmanabhan S, Penninx BWJH, Pistis G, Porteous DJ, Preisig M, Ripke S, Shyn SI, Sullivan PF, Whitfield J, Wray NR, McIntosh AM, Deary IJ, Breen G, Lewis CM. Genetic comorbidity between major depression and cardio-metabolic traits, stratified by age at onset of major depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2020;183(6):309–330. doi: [10.1002/ajmg.b.32807](https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32807)
  79. Wong BC, Chau CK, Ao FK, Mo CH, Wong SY, Wong YH, So HC. Differential associations of depression related phenotypes with cardiometabolic risks: Polygenic analyses and exploring shared genetic variants and pathways. *Depress Anxiety.* 2019;36(4):330–344. doi: [10.1002/da.22861](https://doi.org/10.1002/da.22861)
  80. Amare AT, Schubert KO, Klingler-Hoffmann M, Cohen-Woods S, Baune BT. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. *Transl Psychiatry.* 2017;24;7(1):e1007. doi: [10.1038/tp.2016.261](https://doi.org/10.1038/tp.2016.261)
  81. López-León S, Janssens ACJW, Gonzalez-Zuloe-ta Ladd AM, Del-Favero J, Claes SJ, Oostra BA, Van Duijn CM. Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Mol Psychiatry.* 2008;13(8):772–785. doi: [10.1038/sj.mp.4002088](https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002088)
  82. Tamatam A, Khanum F, Bawa AS. Genetic biomarkers of depression. *Indian J Hum Genet.* 2012;18(1):20–33. doi: [10.4103/0971-6866.96639](https://doi.org/10.4103/0971-6866.96639) PMID: 22754217; PMCID: PMC3385174
  83. Hepgul N, Cattaneo A, Zunszain PA, Pariante CM. Depression pathogenesis and treatment: what can we learn from blood mRNA expression? *BMC medicine.* 2013;11(1):1–13. doi: [10.1186/1741-7015-11-28](https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-28)
  84. Otte C, McCaffery J, Ali S, Whooley MA. Association of a serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) with depression, perceived stress, and norepinephrine in patients with coronary disease: the Heart and Soul Study. *Am J Psychiatry.* 2007;164(9):1379–1384. doi: [10.1176/appi.ajp.2007.06101617](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06101617)
  85. Warnke K, Brandt J, Jörgens S, Arolt V, Beer K, Domschke K, Haverkamp W, Fuhlmann SL, Muller-Nordhorn J, Rieckmann N, Schwarte K, Grosse L. Association of 5-HTTLPR/rs25531 with depressive symptoms in patients with coronary heart disease: A prospective study. *J Aff Disord.* 2020;277:531–539. doi: [10.1016/j.jad.2020.08.046](https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.046)
  86. Zhang LJ, Zeng XT, Zhao MJ, He DF, Liu JY, Liu MY. The important effect of 5-HTTLPR polymorphism on the risk of depression in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2020;20(1):1–8. doi: [10.1186/s12872-020-01424-1](https://doi.org/10.1186/s12872-020-01424-1)
  87. Otte C, Wüst S, Zhao S, Pawlikowska L, Kwok PY, Whooley MA. Glucocorticoid receptor gene and depression in patients with coronary heart disease: The Heart and Soul Study-2009 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(10):1574–1581. doi: [10.1016/j.psyneuen.2009.08.016](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.08.016)
  88. Wigner P, Czarny P, Synowiec E, Bijak M, Biatek K, Talarowska M, Galecki P, Szemraj J, Sliwinski T. Association between single nucleotide polymorphisms of TPH1 and TPH2 genes, and depressive disorders. *J Cell Mol Med.* 2018;22(3):1778–1791. doi: [10.1111/jcmm.13459](https://doi.org/10.1111/jcmm.13459) Epub 2018 Jan 5. Erratum in: *J Cell Mol Med.* 2018;22(10):5171. PMID: 29314569; PMCID: PMC5824396
  89. Stoltenberg SF, Twitchell GR, Hanna GL, Cook EH, Fitzgerald HE, Zucker RA, Little KY. Serotonin transporter promoter polymorphism, peripheral indexes of serotonin function, and personality measures in families with alcoholism. *Am J Med Genet.* 2002;114(2):230–234. doi: [10.1002/ajmg.10187](https://doi.org/10.1002/ajmg.10187)
  90. Daniele A, Divella R, Paradiso A, Mattioli V, Romito F, Giotta F, Cassamassima P, Quaranta M. Serotonin transporter polymorphism in major depressive



- disorder (MDD), psychiatric disorders, and in MDD in response to stressful life events: causes and treatment with antidepressant. *In vivo*. 2011;25(6):895–901.
91. Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch gen psychiatry*. 2011;68(5):444–454. doi: [10.1001/archgenpsychiatry.2010.189](https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.189)
  92. Kang HJ, Bae KY, Kim SW, Shin IS, Hong YJ, Ahn Y, Jeong MH, Yoon JS, Kim JM. Genetic predisposition toward suicidal ideation in patients with acute coronary syndrome. *Oncotarget*. 2017;8:94951–94958. doi: [10.18632/oncotarget.21661](https://doi.org/10.18632/oncotarget.21661)
  93. Meyer T, Rothe I, Staab J, Deter HC, Fangauf SV, Hamacher S, Hellmich M, Jünger J, Ladwig KH, Michal M, Petrowski K, Ronel J, Söllner W, Weber C, de Zwaan M, Williams RB, Albus C, Herrmann-Lingen C; SPIRR-CAD Investigators. Length Polymorphisms in the Angiotensin I-Converting Enzyme Gene and the Serotonin-Transporter-Linked Polymorphic Region Constitute a Risk Haplotype for Depression in Patients with Coronary Artery Disease. *Biochem Genet*. 2020;58(4):631–648. doi: [10.1007/s10528-020-09967-w](https://doi.org/10.1007/s10528-020-09967-w)
  94. Chee IS, Lee SW, Kim JL, Wang SK, Shin YO, Shin SC, Lee YH, Hwang HM, Lim MR. 5-HT2A receptor gene promoter polymorphism-1438A/G and bipolar disorder. *Psychiatr Genet*. 2001;11(3):111–114. doi: [10.1097/00041444-200109000-00001](https://doi.org/10.1097/00041444-200109000-00001) PMID: 11702051
  95. Choi MJ, Lee HJ, Lee HJ. Association between major depressive disorder and the -1438A/G polymorphism of the serotonin 2A receptor gene. *Neuropsychobiology*. 2004;49:38–41.
  96. Gu L, Long J, Yan Y, Chen Q, Pan R, Xie X, Mao X, Hu X, Wei B, Su L. HTR2A-1438A/G polymorphism influences the risk of schizophrenia but not bipolar disorder or major depressive disorder: a meta-analysis. *J Neurosci Res*. 2013;91(5):623–633. doi: [10.1002/jnr.23180](https://doi.org/10.1002/jnr.23180) Epub 2013 Feb 13. PMID: 23404241
  97. Chagraoui A, Thibaut F, Skiba M, Thuillez C, Bourin M. 5-HT2C receptors in psychiatric disorders: A review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;66:120–135. doi: [10.1016/j.pnpbp.2015.12.006](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.12.006) Epub 2015 Dec 29. PMID: 26739950
  98. Brummett BH, Babyak MA, Singh A, Hauser ER, Jia R, Huffman KM, Kraus WE, Shah SH, Siegler IC, Williams RB. Lack of association of a functional polymorphism in the serotonin receptor gene with body mass index and depressive symptoms in a large meta-analysis of population based studies. *Front Genet*. 2018;9:423. doi: [10.3389/fgene.2018.00423](https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00423)
  99. Taşçı İ, Kabul HK, Aydoğdu A. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) in cardiometabolic physiology and diseases. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2012;12(8):684–648. doi: [10.5152/akd.2012.221](https://doi.org/10.5152/akd.2012.221) Epub 2012 Sep 18. PMID: 22989797
  100. Uint L, Bastos GM, Thurow HS, Borges JB, Hirata TDC, França JID, Sousa A. Increased levels of plasma IL-1b and BDNF can predict resistant depression patients. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2019;65:361–369. doi: [10.1590/1806-9282.65.3.361](https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.3.361)
  101. Chen ZY, Patel PD, Sant G, Meng CX, Teng KK, Hempstead BL, Lee FS. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J Neurosci*. 2004;24(18):4401–4411. doi: [10.1523/JNEUROSCI.0348-04.2004](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0348-04.2004) PMID: 15128854; PMCID: PMC6729450

#### Сведения об авторах

Александр Вячеславович Должигов, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6936-6559>

[Dolgikovav@yandex.ru](mailto:Dolgikovav@yandex.ru)

Дарья Викторовна Трошина, кандидат медицинских наук, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5046-6699>

[troshina\\_d\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:troshina_d_v@staff.sechenov.ru)

Вера Евгеньевна Голимбет, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9960-7114>

[golimbet@mail.ru](mailto:golimbet@mail.ru)

Беатриса Альбертовна Волель, доктор медицинских наук, профессор, директор, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

[volel\\_b\\_a@staff.sechenov.ru](mailto:volel_b_a@staff.sechenov.ru)



**Information about the authors**

*Aleksander V. Dolzhikov*, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6936-6559>

[Dolgikovav@yandex.ru](mailto:Dolgikovav@yandex.ru)

*Daria V. Troshina*, Candidate of Medical Sciences, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of Health of Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5046-6699>

[troshina\\_d\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:troshina_d_v@staff.sechenov.ru)

*Vera E. Golimbet*, Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Head of the Laboratory of Clinical Genetics, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9960-7114>

[golimbet@mail.ru](mailto:golimbet@mail.ru)

*Beatrice A. Volel*, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of Health of Russian Federation (Sechenov University), FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

[volel\\_b\\_a@staff.sechenov.ru](mailto:volel_b_a@staff.sechenov.ru)

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*There is no conflicts of interest.*

Дата поступления 20.06.2022  
Received 20.06.2022

Дата рецензии 10.08.2022  
Revised 10.08.2022

Дата принятия 27.09.2022  
Accepted for publication 27.09.2022