

DOI 10.29254/2077-4214-2023-1-168-17-29

UDC 616.379-008.64

Kostrikova U. A., Myakinkova L. O., Pustovoit G. L., Yarmola T. I.**VASCULAR DEPRESSION AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS OF TYPE 2 DIABETES****Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)****ulia41593@gmail.com**

The paper highlights the scientific foundations that link the two-way pathophysiological mechanisms of the development of depression with the worsening of type 2 diabetes and coronary heart disease, congestive heart failure, and an increase in cardiovascular risk. The term "vascular depression" is defined as associated with organic changes in the brain characteristic of cerebrovascular diseases and type 2 diabetes; according to magnetic resonance imaging, they are identified as hyperintensity of the white matter of the brain. The development of white matter hyperintensity is facilitated by vascular dysregulation, transient ischemia, inflammation, and ischemic damage. Disturbances in the regulation of vascular tone that occur during the development of depressive states and their connection with somatic pathology, a decrease in cerebral blood flow, and the appearance of affective and cognitive symptoms are described. The importance of increased arterial stiffness and endothelial dysfunction in the development of depression is highlighted. The regulatory mechanisms of the influence of glucose, nitric oxide, pro-inflammatory cytokines, arachidonic acid, and eicosanoids on vascular regulation and their disturbances in patients with depression and type 2 diabetes are described. The features of astrocytic and neuronal homeostasis of the brain, the neurotoxicity of carbohydrate metabolism disorders and glutamate metabolism, their importance in the violation of vasoactive reactions, and the depression development in patients with type 2 diabetes are indicated. The mechanisms of neuro-endocrine, metabolic and enzymatic vascular regulation, their features in patients with type 2 diabetes and depression, their influence on the course, the prognosis of the disease and cardiovascular risk are considered.

Key words: depression, diabetes mellitus, vascular endothelial regulation, cardiovascular diseases, vasoactive substances.

Connection of the publication with planned research works.

The work was performed at the Department of Internal Medicine № 2 and is a fragment of the department's research topic: "Study of the assessment of the combined effect of cardiovascular risk factors on the comorbid course of arterial hypertension, coronary heart disease and chronic kidney disease, features of prevention and rehabilitation." State registration number 0119U102851.

Introduction.

According to data published on the WHO website, approximately 280 million people worldwide suffer from depression [1]. Depression is the world's leading cause of disability and a significant contributor to the global burden of disease [2]. It has acted as an independent risk factor for developing cardiovascular, cerebrovascular, and neurodegenerative diseases in the last ten years. On the other hand, vascular and neurodegenerative diseases of the brain can cause depression [3].

"Vascular depression" as a concept was first mentioned in the works of G.S. Alexopoulos and co-authors in 1997 [4]. Their hypothesis suggested that "...cerebrovascular disease may cause, accelerate, or maintain some depressive syndromes." The authors proposed a working definition based on the presence of vascular risk factors. The clinical picture of "vascular depression", according to this definition, was characterized by cognitive deficits, psychomotor retardation, lack of understanding and disability, which was disproportionate to the severity of the depressive disorder [5]. Also confirmed is the fact that depression is a chronic mood disorder widespread in the vascular pathology of the

brain; its severe course is more common in people with vascular lesions than in those suffering from Alzheimer's disease [6].

Depression and anxiety are two common mood changes among patients with cardiovascular disease associated with poor prognosis and increased cardiovascular risk [7]. Depressive disorder is increasingly recognized as an independent risk factor for developing and associated with a worse course of coronary heart disease (CHD). Numerous studies have demonstrated a direct relationship between depression and increased mortality or non-fatal cardiovascular events by more than two times in this group of patients. Furthermore, it was established that mild depression and its moderate and severe forms could be risk factors for re-hospitalization for vascular and non-vascular reasons [8, 9, 10, 11]. At the same time, the prevalence of depression, defined as major depressive disorder or an exacerbation of its symptoms based on questionnaires, is almost twice as high among adults with diabetes compared with those without this chronic metabolic condition. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a pathology that causes significant morbidity and mortality and is associated with considerable treatment costs [12]. Analysis of the bidirectional relationship between depression and macrovascular and microvascular complications of diabetes revealed that depression increases the risk of myocardial infarction, coronary heart disease, and congestive heart failure associated with T2DM [13]. A cohort study of 192,685 patients with and without diabetes and depression showed that the risk of macrovascular complications, such as acute coronary syndrome and stroke, was 1.35 times higher in patients with diabetes and depres-

sion than in nondepressed patients [14]. T2DM with comorbid depression increases the risk of cardiovascular diseases and the probability of fatal events. Depression is a common disorder among asymptomatic elderly patients with T2DM. In a study of 274 patients with asymptomatic T2DM, comorbid depression increased the risk of heart failure by 2.5 times [15]. In addition, depression can affect overall mortality in patients with prediabetes, significantly increasing its probability [16]. Since depression is an adverse factor influencing the course of T2DM and CHD, its impact on the combined course of these diseases remains to be determined in the future.

The aim of the study.

Summarize existing scientific data characterizing the impact of depression on the course of type 2 diabetes, coronary heart disease, and vascular endothelial dysfunction.

Object and research methods.

Analysis of modern scientific experimental and clinical research.

Research results and their discussion.

A distinctive feature of vascular depression determined by magnetic resonance imaging (MRI) is the presence of lesions of the brain's white matter, identified as its hyperintensity. White matter hyperintensities (WMHI) are particularly associated with cerebrovascular risk factors, including diabetes, heart disease, and hypertension [17, 18, 19]. WMHI is more significant in volume in patients with type 2 diabetes and is associated with pronounced cognitive impairment and depressive states [20]. Vascular dysregulation contributes to the development of WMHI, as it is susceptible to transient ischemia, and many of the described cases are of ischemic origin [21, 22]. In addition, it was noted that pathological processes accompanied by arterial hypertension and changes in blood pressure are directly associated with depressive states [23, 24] and also contribute to the development of WMHI [25], especially when there is a violation of cerebral vasomotor reactivity and a change in the processes of the tone autoregulation of cerebral vessels [26, 27]. "Vascular depression" as a potential diagnostic entity may not be limited to patients of older age groups. Individuals with an early onset of this pathological condition have an increased vascular risk, as it is associated with the development of vasopathies and stroke [28].

Neuroimaging and neuropathological studies demonstrate that WMHI reflects a comprehensive process range, including perivascular demyelination, arteriosclerosis, ischemia, gliosis, or partial loss of myelin and axons by nerve cells [22], and deep WMHI directly correlates with ischemic processes in the brain [29].

Processes associated with various diseases contribute to developing pro-inflammatory conditions in the human body [30]. It was found that the activation of the immune system can be a characteristic feature of depressive disorders [31] and accelerate the development and manifestations of depressive symptoms [32]. Therefore, there is an assumption that immune dysregulation can contribute to the development of affective disorders and the appearance of cognitive disorders in depression. Even without the manifestation of diseases, patients with depression have an increased level of pro-inflammatory [33] and a decreased level of anti-inflammatory cytokines [34]. Pro-inflammatory processes also contribute to accelerated

neurodegeneration. An increase in peripheral markers of inflammation is associated with an increased risk of dementia, and increased cytokine levels are associated with depressive symptoms in humans, with elevated IL-6 most likely, but also IL-1 β , IL-8, and TNF α [35]. Chronic, low-intensity inflammation is a common feature of CHD and diabetes. In both conditions, activation of the release of neutrophil extracellular traps is observed, which will induce macrophages to release cytokines IL-1 β and IL-18, and this process is enhanced in chronic aseptic inflammation [36].

Dysregulation of vascular tone is common in depressive disorders [37]. Decreased blood flow in the brain can disrupt its regional functions, contributing to affective and cognitive symptoms. Regional cerebral metabolic activity is closely correlated with blood flow, which is regulated by local interactions between neurons, glia, and the vasculature. In addition, cerebral blood flow is influenced by systemic hemodynamics and cerebrovascular autoregulation when cerebral arteries contract or dilate in response to changes in pressure. These processes interact to maintain stable perfusion, but they are disturbed in the context of the development of vascular diseases: hypertension, diabetes, and atherosclerosis lead to intimal proliferation, hypertrophy of the vascular wall, a decrease in the diameter of the arteries lumen, a reduction in their distensibility and dysfunction of endothelial cells.

Vascular intima growth, increased arterial stiffness, and endothelial dysfunction are changes expressed in depression [38]. Vascular pathology decreases the volumetric velocity of blood flow and vasomotor reactivity, [39] negatively affecting cerebral blood flow. A mild reduction in cerebral circulation can impair cognitive and affective processes, whereas a more considerable decrease in the context of autoregulatory deficits can cause ischemic damage. The subcortical white matter is susceptible to these changes because terminal arterioles supply it with limited collateral blood flow [40].

To understand the possible mechanisms of vascular depression in patients with coronary heart disease and diabetes, it is necessary to remember that the brain is one of the most active metabolic organs of the human body. The oxygen demand of the brain tissue is more than 20% of the total body. Thus, adequate cerebral circulation must meet the oxygen demand of the brain tissue. Regulation of cerebral circulation is based on the complex interaction of cardiovascular, respiratory and nervous physiology. Typically, these systems maintain adequate cerebral circulation by modulating hydrodynamic parameters (cerebral vascular resistance, arterial, intracranial, and venous pressure) [41]. Vasoactive agents released from the brain's parenchyma can affect cells located in the vascular system, causing an appropriate vascular response. Different types of cells are found at different levels of the vascular tree. Smooth muscle cells of the vascular wall are susceptible to the action of vasoactive substances: both vasoconstrictors and vasodilators. Synaptic transmission is essential to neurovascular communication by producing vasoactive metabolites such as arachidonic acid derivatives, lactate, adenosine, and nitric oxide. The site of synthesis of these metabolites is the neuron, astrocyte, and smooth muscle cells. Neurons and astrocytes are located near the neuronal synapse, where the signal is initiated, and the smooth muscle cells of the

microcirculatory regulatory system ensure neurovascular connection [42]. Regardless of the place of formation, the point of the activity is the smooth muscle fibres surrounding arterioles and capillaries [43].

Nitric oxide (NO) is the primary mediator regulating the vascular brain tone [42, 44]. Nitric oxide synthase (NOS) has several isoforms. Endothelial NOS (eNOS) is an isoform found in the brain's blood vessels, particularly in the endothelium [45]. Neuronal NOS (nNOS) is the isoform found in neurons. A third isoform, inducible NOS (iNOS), has been found in brain tissue. Blockade of nNOS caused the most significant reduction (by 64%) in the neurovascular response. Recent human studies using a non-selective inhibitor of nitric oxide synthase confirmed the importance of its release for the realization of the phenomenon of functional hyperemia [46].

Nitric oxide is a vasodilator that exerts its effect through cGMP-dependent hyperpolarization of vascular smooth muscles due to the opening of potassium channels. Although it increases cGMP in vascular smooth muscle cells, this role is not observed in pericytes. During the activation of neurons, the relaxation of pericytes surrounding the capillaries is considered to cause a significant increase in blood flow [47]. In capillary pericytes, nitric oxide has an indirect vasodilatory effect by suppressing the production of the metabolite of arachidonic acid – 20-hydroxyeicosatetraenoic acid, which is synthesized through cytochrome P450 (CYP450), which inhibits calcium-activated potassium channels; this process leads to depolarization and vasoconstriction [48]. In patients with diabetes, there is a constant significant activation of protein kinase C under the influence of substantial concentrations of glucose in the blood, which leads to a decrease in the synthesis of nitric oxide in vascular smooth muscle cells [49] and suppresses the expression of endothelial nitric oxide synthase stimulated by insulin, [50] and also induces the expression of endothelial growth factor in vascular smooth muscle cells. In addition, the reduced activity of nitric oxide in patients with diabetes may be caused by a violation of its production due to impaired signal transmission, a deficiency of NO-synthase substrate, or a decrease in the availability of cofactors necessary for the optimal functioning of this enzyme. Furthermore, the activation of peroxidation in diabetes initiates the rapid inactivation of nitric oxide by reactive oxygen species with the formation of peroxynitrite, which has a toxic, damaging effect on biological molecules [51].

The brain is enriched with polyunsaturated fatty acids, especially arachidonic acid [52]. Three central enzyme systems involved in metabolism have been identified: cyclooxygenase (COX), lipoxygenase (LOX) and epoxygenase (EPOX). Arachidonic acid is a substrate for the enzyme mentioned above systems [53]. Different concentrations of enzymes and their isoforms in different places determine the overall effect on cerebral blood flow. Of the many metabolites produced by COX, the vasodilators prostacyclin (PGI₂) and prostaglandin E₂ (PGE₂) and epoxyeicosatrienoic acids (EET) predominate in normal endothelium.

Eicosanoids are a group of vasoactive derivatives of arachidonic acid. They are endothelial hyperpolarizing factors that protect against ischemic tissue damage and have an anti-inflammatory effect [54]. Vasodilation in response to EET activity has been observed in sev-

eral organs, including the heart, brain, kidney, skeletal muscle, and intestine [55]. All active substances of the cyclooxygenase pathway (prostaglandin H₂ and its followers' prostaglandin F₂ α and thromboxane A₂) are essential in developing pathological processes. PGE₂ affects capillary pericytes through the EP₄ receptor [47, 56]. A biphasic, dose-dependent action via EP₄ and EP₁ receptors is observed at low and high concentrations. Binding to EP₁ occurs in high concentrations and causes vasospasm. EETs can also function inside the cell by binding to ion channels and activating them by signalling proteins or transcription factors. Experimental data confirm the intracellular mechanism of action, which consists in the fact that EETs are embedded in phospholipids of the cell membrane, bind to fatty acid-binding proteins, and peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ [57].

EETs have been shown to promote blood circulation at the capillary level and act on the EP₄ receptor. Two regioisomeric EETs produced by endothelial cells dilate blood vessels by exciting large conductance calcium-activated K⁺ (K-Ca) channels on vascular smooth muscle cells, [58] leading to K⁺ efflux from smooth muscle cells and subsequent membrane hyperpolarization. In addition, there is evidence that EETs reduce inflammation. The anti-inflammatory effects of EET include the reduction of human polymorphonuclear leukocyte aggregation and leukocyte adhesion to endothelial cells [59] and attenuating IL-1 β -induced fever. While free (released) EETs can be substrates for partial β -oxidation or chain elongation, their main catabolic pathway is rapid hydrolysis to the corresponding dihydriol forms (DHET) by soluble epoxide hydrolase (sEH), a cytosolic enzyme. sEH is mainly expressed in astrocytes [60], and studies suggest that polyunsaturated fatty acid metabolism may be involved in the pathophysiology of depressive disorders [61, 62]. The conversion of EET epoxides to the corresponding diols by soluble epoxide hydrolases is responsible for the reduction of EET levels and thus reduces their protective properties [63]. Therefore, inhibition of this enzyme may be a target for treating cardiovascular diseases and brain disorders, which would prevent the conversion of EET to DHET and improve dilator activity in human blood vessels [64].

EET and soluble epoxide hydrolase blockers (sEHIs) counteract the vasoconstrictor activity of the hypertensive hormones endothelin-1 and angiotensin II [65]. A recent clinical study found higher concentrations of sEH-related oxylipins in individuals with white matter hyperintensities on MRI, which were also associated with impaired executive function [66]. Subsequently, it was established that sEH metabolites were specifically related to the speed of psychomotor information processing [67]. Overall, these results suggest that elevated sEH activity may be a marker and factor in cerebral small vessel disease.

Dysfunction of the CYP450-sEH pathway has been reported in clinical trials of seasonal depression, major depression without T2DM, and significant depression with T2DM [68, 69, 70]. Higher levels of sEH activity were found in depressed patients with type 2 diabetes compared to non-depressed T2DM patients matched for glycated haemoglobin (HbA_{1c}), age, and body mass index, whereas epoxides were generally lower. A large amount of literature has linked depression to inflammatory cytokine concentrations in individuals with and

without type 2 DM [71]; however, these relationships are highly heterogeneous. In carefully selected patients with type 2 DM, serum IL-6, a classical marker of inflammation, did not differ between depressed and non-depressed patients and was not associated with depressive symptoms, whereas CYP450-sEH metabolites showed a robust association that suggests that systemic depression may be related to a poor pro-soluble lipid response rather than inflammation per se [70, 72]. In animal experiments, chronic stress increased the expression of sEH in the liver of mice and caused depressive phenotypes. In contrast, genetic deletion of hepatic Ephx2 (which encodes the sEH enzyme) resulted in resistance to developing depressive symptoms [73]. Elevated sEH protein levels have also been reported in studies of postmortem brain and liver samples from depressed patients, where quantitative brain and liver sEH values are positively correlated, suggesting a possible disruption of communication between these organs as a result of metabolic changes in type 2 diabetes [74].

Astrocytes support almost all aspects of brain function, including ion and neurotransmitter homeostasis, neural circuit formation, synaptic plasticity and function, and neurovascular communication [75]. Available data confirm that the dysfunction of astrocytes in frontolimbic regions is involved in the pathophysiology of depressive disorders [76]. In addition, astrocytes release adenosine ATP, specifically adenosine, d-serine, and glutamate, which are vital for the induction of depressive symptoms and the strength of antidepressant responses [77].

Increasing evidence suggests that the frontolimbic zone is an affected region in the pathophysiology of depression [78]. A sustained increase in the excitability of this brain region is sufficient to induce anhedonia, the main symptom of depression [79]. The frontolimbic area is essential for behavioural adaptation in response to stress. Based on previous studies and data, it was hypothesized that EET signalling in astrocytes of this region might play an important role in behavioural adaptation in response to stress. Glutamatergic neurotransmission occurs mainly within the tripartite synapse, including astrocyte processes, presynaptic axon terminals, and postsynaptic elements [80]. Acute exposure to stress rapidly increases extracellular glutamate, which stimulates the release of ATP from astrocytes. This extracellular ATP is rapidly cleaved to adenosine, which activates presynaptic A1 or P2Y receptors to inhibit neuronal activity [81]. Such feedback regulation probably provides behavioural adaptation, which leads to a correct response to changes in the surrounding environment. There is evidence that acute stress transiently increases glutamate release before ATP release [82], and data showing that A1 receptors mediate the antidepressant effect of sleep deprivation [83]. Chronic stress has been shown to induce higher levels of sEH oligomerization, which disrupts EET signalling. It thus decreases ATP release from astrocytes in response, ultimately leading to increased excitability of the frontolimbic region, which may cause anhedonia in depression [79, 84]. Hyperglycemia in diabetes can dramatically increase the glucose level in brain cells, leading to their damage, a phenomenon called glucose neurotoxicity [85]. Astrocytes respond to all forms of CNS injury by a process commonly referred to as reactive astrogliosis. It is not a simple "all-or-nothing" phenomenon but rather a finely graded continuum of changes

that occur depending on the context and are regulated by certain signalling events. These changes range from reversible changes in gene expression and cell hypertrophy with preservation of cellular domains and tissue structure to long-term scarring with the remodelling of tissue structure [86]. They can also be the reason for the development of diabetic cerebral neuropathy. High glucose increases the production of reactive oxygen species, the expression of inflammatory cytokines, and cell apoptosis in primary astrocytes [87]. Anatomically, glucose can be transported mainly in the astrocyte, as it is a component of the blood-brain barrier (BBB) [88]. Astrocytes have processes that, on the one hand, are in contact with blood vessels, and on the other, with neuronal axons (in nodes of Ranvier) and synapses, aptly located to absorb glucose from blood vessels and supply energy with metabolites to various nerve cells. The utilization of astrocytic glycogen can support neuronal activity during hypoglycemia and periods of high activity [89]. Astrocytes have a higher glucose metabolism than neurons, and activation of the somatosensory cortex increases its absorption mainly by astrocytes [90]. High glucose irreversibly suppresses astrocyte proliferation, an essential component of reactive gliosis in response to various brain injuries [91], while diabetes suppresses activation of the somatosensory cortex after perfusion [92]. Inhibition of astrogliosis in diabetes can be explained by the inhibitory effect of high glucose on astrocytic proliferation. High glucose increases glycolysis and increases lactate production and ATP content in astrocytes. Recent studies have shown that the astrocyte-neuron lactate pathway supplies substrate for the latter's metabolism [93]. Lactate can be an essential source of energy for neurons; at the same time, its excessive level can cause their damage [94].

The exact mechanism by which depression increases the risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes is currently unknown. It has been suggested that it is related to several pathways, such as neuroendocrine disorders and the inflammatory response of the vascular endothelium [95]. Depression leads to overstimulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal circuit, which causes an increase in cortisol secretion, which increases damage to the vascular endothelium and contributes to insulin resistance. It is also known that depression, diabetes, and cardiovascular disease may share several potential pleiotropic genes, thus affecting multiple signalling pathways, such as corticotropin-releasing hormone, adenosine monophosphate-activated protein kinase, and 5-hydroxytryptamine [96].

Conclusions.

The above materials emphasize the hypothesis that vascular depression can be a manifestation of more severe, profound, structural and functional changes in the body, associated with a more severe course and higher mortality from type 2 diabetes, coronary heart disease and other cardiovascular diseases.

Prospects for further research.

Further study of the mechanisms and connections between depressive disorders, diabetes and coronary heart disease would allow the development of pharmacological and non-pharmacological technologies to influence these processes and reduce aggravating chains, improve the prognosis of diseases, and improve the quality of life of patients.

**СУДИННА ДЕПРЕСІЯ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННІ УСКЛАДНЕННЯ
ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ**

Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

ulia41593@gmail.com

В роботі висвітлені наукові підґрунтя, які пов'язують двосторонні патофізіологічні механізми розвитку депресії з погіршенням перебігу цукрового діабету 2 типу та ішемічної хвороби серця, застійної серцевої недостатності та збільшенням кардіоваскулярного ризику. Визначається термін «судинна депресія», асоційована з органічними змінами головного мозку характерними для церебро-васкулярних захворювань та цукрового діабету 2 типу, за даними магнітно-резонансної томографії їх ідентифікують як гіперінтенсивність білої речовини головного мозку. Розвитку гіперінтенсивності білої речовини сприяють судинна дисрегуляція, транзиторна ішемія, запалення та ішемічне пошкодження. Описані порушення регуляції судинного тону, які відбуваються при розвитку депресивних станів та їх зв'язок з соматичною патологією, зниженням кровотоку головного мозку та появою афективних і когнітивних симптомів. Висвітлюється значення підвищення артеріальної жорсткості та ендотеліальної дисфункції у розвитку депресії. Описані регуляторні механізми впливу глюкози, оксиду азоту, прозапальних цитокінів, арахідонової кислоти, ейкозаноїдів на судинну регуляцію та їх порушення у пацієнтів з депресією та цукровим діабетом 2 типу. Особливості астроцитарного, нейронного гомеостазу головного мозку, нейротоксичність порушень вуглеводного обміну та метаболізму глутамату, їх значення у порушенні вазоактивних реакцій, розвитку депресії у пацієнтів з ЦД 2 типу. Розглянуті механізми нейро-ендокринної, метаболічної та ферментативної судинної регуляції, їх особливості у хворих з цукровим діабетом 2 типу та депресією, вплив на перебіг, прогноз захворювання та серцево-судинний ризик.

Ключові слова: депресія, цукровий діабет, судинна ендотеліальна регуляція, серцево-судинні захворювання, вазоактивні речовини.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини № 2 та є фрагментом науково-дослідної теми кафедри: «Дослідження оцінки поєданого впливу факторів кардіоваскулярного ризику на коморбідний перебіг артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця і хронічної хвороби нирок, особливості профілактики та реабілітації». Державний реєстраційний № 0119U102851.

Вступ.

За даними, опублікованими на сайті ВООЗ, приблизно 280 мільйонів людей у світі страждають на депресію [1]. Депресія є основною світовою причиною інвалідності та головним фактором загального глобального тягаря захворювань [2]. В останні десять років, вона виступає незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних, цереброваскулярних, а також нейродегенеративних захворювань, з іншого боку, судинні та нейродегенеративні захворювання головного мозку здатні спричинити розвиток депресії [3].

«Судинна депресія», як поняття, вперше згадується в роботах G.S. Alexopoulos та співавторів в 1997 році [4]. Їх гіпотеза припустила, що «...цереброваскулярна хвороба може спричиняти, прискорювати або підтримувати деякі депресивні синдроми». Автори запропонували робоче визначення, засноване на наявності судинних факторів ризику. Клінічна картина «судинної депресії» за цим визначенням характеризувалася когнітивним дефіцитом, психомоторною відсталістю, відсутністю розуміння та інвалідизацією, що була непропорційною тяжкості депресивного розладу [5]. Також підтверджено є факт що депресія являє собою хронічний розлад настрою широко

поширений при судинній патології головного мозку, її тяжкий перебіг частіше зустрічається у людей із ураженням судин, ніж у тих, хто страждає на хворобу Альцгеймера [6].

Депресія та тривога є двома частими змінами настрою серед пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями що пов'язані з погіршенням прогнозу та збільшенням кардіоваскулярного ризику [7]. Депресивний розлад все більше визнається незалежним фактором ризику розвитку та асоціюється з гіршим перебігом ішемічної хвороби серця (ІХС). Численними дослідженнями продемонстрований прямий зв'язок між депресією та підвищенням смертності або випадків нефатальних кардіоваскулярних подій у більше ніж 2 рази в цій групі пацієнтів. Було встановлено, що як легка депресія, так і помірна та важка її форми, можуть бути факторами ризику для повторної госпіталізації з судинних так і з не судинних причин [8, 9, 10, 11]. В той же час, поширеність депресії, визначеної як великий депресивний розлад або посилення її симптомів на основі опитувальників, майже вдвічі вища серед дорослих із діабетом порівняно з тими, хто не має цього хронічного метаболічного стану. Цукровий діабет 2 типу (ЦД2) є патологією, яка викликає значну захворюваність і смертність, а також пов'язана зі значними витратами на лікування [12]. Аналіз двостороннього зв'язку між депресією та макросудинними й мікросудинними ускладненнями діабету, виявило, що депресія підвищує ризик інфаркту міокарду, ішемічної хвороби серця, застійної серцевої недостатності, пов'язаних із ЦД2 [13]. Когортне дослідження за участю 192685 пацієнтів з діабетом та депресією а також без неї показало, що ризик макросудинних ускладнень, таких як гострий коронарний синдром та інсульт, був у 1,35

раза вищим у пацієнтів із діабетом та депресією, ніж у пацієнтів без депресії [14]. ЦД2 з коморбідною депресією підвищує ризик серцево-судинних захворювань та вірогідність фатальних подій. Депресія є поширеним розладом серед безсимптомних пацієнтів літнього віку з ЦД2. При дослідженні 274 пацієнтів з безсимптомним ЦД2, коморбідна депресія підвищувала ризик серцевої недостатності у 2,5 рази [15]. Крім того, депресія може впливати на загальну смертність у пацієнтів із переддіабетом, істотно підвищуючи її вірогідність [16]. Оскільки депресія є несприятливим фактором, що впливає як на перебіг ЦД2 так і на ІХС, її вплив при поєднаному перебігу цих захворювань ще мають бути визначені в майбутньому.

Мета дослідження.

Узагальнити існуючі наукові дані, які характеризують вплив депресії на перебіг цукрового діабету 2 типу, ішемічної хвороби серця та судинної ендотеліальної дисфункції.

Об'єкт і методи дослідження.

Аналіз сучасних наукових експериментальних та клінічних досліджень.

Результати дослідження та їх обговорення.

Відмінною ознакою судинної депресії, визначеної за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ), є наявність уражень білої речовини головного мозку, ідентифікованих як її гіперінтенсивність. Гіперінтенсивність білої речовини (ГБР) пов'язана зокрема з цереброваскулярними факторами ризику, включаючи діабет, серцеві захворювання та артеріальну гіпертензію [17, 18, 19]. ГБР є більшою за об'ємом у хворих на ЦД 2 типу та пов'язана з вираженими когнітивними порушеннями й депресивними станами [20]. Судинна дисрегуляція сприяє розвитку ГБР, оскільки вона надзвичайно чутлива до транзиторної ішемії, а багато описаних випадків мають ішемічне походження [21, 22]. Окрім того було зазначено, що патологічні процеси, які супроводжуються артеріальною гіпертензією та зміною артеріального тиску безпосередньо асоційовані з депресивними станами [23, 24] і також сприяють розвитку ГБР [25], особливо коли спостерігається порушення церебральної вазомоторної реактивності та зміна процесів ауторегуляції тиску мозкових судин [26, 27]. «Судинна депресія», як потенційна діагностична сутність може не обмежуватися пацієнтами старших вікових груп. Особи з раннім початком цього патологічного стану, мають підвищений судинний ризик, оскільки він пов'язаний з розвитком вазопатій та інсульту [28].

Нейровізуалізаційні та невропатологічні дослідження демонструють, що ГБР відзеркалює перебіг широкого спектру процесів, в тому числі периваскулярну демієлінізацію, артеріосклероз, ішемію, гліоз або часткову втрату мієліну та аксонів нервовими клітинами [22], а глибока ГБР, на пряму корелює з ішемічними процесами в головному мозку [29].

Процеси, асоційовані з різноманітними захворюваннями, сприяють розвитку прозапальних станів в організмі людей [30]. Було виявлено, що активація імунної системи, може бути характерною ознакою депресивних розладів [31], прискорювати розвиток та прояви депресивних симптомів [32]. Існує припущення, що імунна дисрегуляція може сприяти розвитку афективних розладів, та появи когнітивних

порушень при депресії. Навіть без прояву захворювань, у пацієнтів з депресією спостерігається підвищений рівень прозапальних [33] і знижений рівень протизапальних цитокінів [34]. Прозапальні процеси також сприяють вираженій нейродегенерації. Зростання периферичних маркерів запалення пов'язане з підвищеним ризиком деменції, а збільшені рівні цитокінів – з депресивними симптомами у людей, причому найбільш вірогідним є виявлення підвищеного рівню IL-6, але також в цей процес залучено IL-1 β , IL-8 і TNF α [35]. Хронічне запалення низької інтенсивності є спільною ознакою для ІХС та цукрового діабету. При обох станах спостерігається активація вивільнення нейтрофільних позаклітинних пасток, які будуть спонукати макрофаги для виходу цитокінів IL-1 β та IL-18, а цей процес посилюється при хронічному асептичному запаленні [36].

Порушення регуляції судинного тиску є поширеним при депресивних розладах [37]. Зниження кровотоку в головному мозку може порушити його регіональні функції, сприяючи появі афективних і когнітивних симптомів. Регіональна церебральна метаболічна активність тісно корелює з кровотоком, який регулюється локальними взаємодіями між нейронами, глією та судинною системою. На мозковий кровотік впливають системна гемодинаміка та цереброваскулярна ауторегуляція, коли церебральні артерії скорочуються або розширюються реагуючи на зміни тиску. Ці процеси взаємодіють, для підтримки стабільної перфузії, проте вони порушуються в контексті розвитку судинних захворювань: гіпертонія, діабет і атеросклероз призводять до проліферації інтими, гіпертрофії судинної стінки, зменшення діаметра просвіту артерій, зниження їх розтяжності та дисфункції ендотеліальних клітин.

Розростання інтими судин, підвищення артеріальної жорсткості і ендотеліальна дисфункція є змінами, що виражені при депресії [38]. Судинна патологія призводить до зниження об'ємної швидкості кровотоку та вазомоторної реактивності, [39] негативно впливаючи на мозковий кровотік. Легке зниження мозкової циркуляції може порушити когнітивні та афективні процеси, тоді як більше її зниження у контексті дефіциту ауторегуляції може спричинити ішемічне пошкодження. Підкіркова біла речовина особливо чутлива до цих змін, оскільки вона постачається термінальними артеріолами з обмеженим колатеральним кровотоком [40].

Для розуміння можливих механізмів розвитку судинної депресії у хворих з ІХС та з цукровим діабетом, необхідно згадати, що головний мозок є одним з найбільш активних метаболічних органів людського організму. Потреба тканини мозку в кисні становить понад 20% всього тіла, таким чином, адекватний церебральний кровообіг має задовольнити кисневу потребу мозкової тканини. Регуляція мозкового кровообігу ґрунтується на складній взаємодії серцево-судинної, дихальної та нервової фізіології. У нормі, ці системи діють для підтримки адекватного церебрального кровообігу шляхом модуляції гідродинамічних параметрів (опір судин головного мозку, артеріальний, внутрішньочерепний і венозний тиск) [41]. Вазоактивні агенти, що вивільняються з паренхіми головного мозку, можуть впливати на клітини, які знаходяться в судинній системі, викликаючи від-

повідну реакцію судин. На різних рівнях судинного дерева розташовані різні типи клітин. Гладком'язові клітини судинної стінки надзвичайно чутливі до дії вазоактивних речовин: як вазоконстрикторів так і вазодилаторів. Синаптична передача є важливим стимулом нервово-судинного зв'язку через виробництво вазоактивних метаболітів, таких як похідні арахідонової кислоти, лактат, аденозин і оксид азоту. Місцем синтезу цих метаболітів є нейрон, астроцит і самі гладком'язові клітини. Нейрони і астроцити розташовані в безпосередній близькості як до нейронального синапсу, де ініціюється сигнал, так і до гладком'язових клітин регулюючої мікроциркуляторної системи для забезпечення нервово-судинного зв'язку [42]. Незалежно від місця утворення, їх точкою активності є гладком'язові волокна, що оточують артеріоли і капіляри [43].

Оксид азоту (NO) є основним медіатором регуляції судинного тонуусу мозку [42, 44]. Синтаза оксиду азоту (NOS), має кілька ізоформ. Ендотеліальна NOS (eNOS) – це ізоформа, що міститься в кровноносних судинах головного мозку, зокрема в ендотелії [45]. Нейрональна NOS (nNOS) – це ізоформа, що міститься в нейронах. Третя ізоформа, індукована NOS (iNOS), була виявлена в мозковій тканині. Блокада nNOS спричиняє найбільше зниження (на 64%) нервово-судинної реакції. Останні дослідження на людях із застосуванням неселективного інгібітора синтази оксиду азоту підтвердили важливість його вивільнення для реалізації явища функціональної гіперемії [46].

Оксид азоту є вазодилатором, що реалізує свій вплив через залежну від цГМФ гіперполяризацію гладких м'язів судин внаслідок відкриття калієвих каналів. Хоча він діє на підвищення цГМФ у гладком'язових клітинах судин, ця його роль в перичитах не спостерігається. Під час активації нейронів, розслаблення перичитів, що оточують капіляри, вважається причиною значного збільшення потоку крові [47]. В капілярних перичитах оксид азоту має непрямий вазодилаторний ефект шляхом пригнічення продукції метаболіту арахідонової кислоти – 20-гідроксіейкозатетраєнової кислоти, яка синтезується через цитохром P450 (CYP450), що інгібує активовані кальцієм калієві канали; цей процес призводить до деполаризації та вазоконстрикції [48]. У хворих на цукровий діабет спостерігається постійна значна активація протеїнкінази C під впливом значних концентрацій глюкози в крові, що призводить до зниження синтезу оксиду азоту в гладком'язових клітинах судин [49] і пригнічує експресію ендотеліальної синтази оксиду азоту, стимульовану інсуліном, [50] а також індукує експресію фактору росту ендотелію у гладком'язових клітинах судин. Окрім цього, знижена активність оксиду азоту у хворих на цукровий діабет може бути спричинена порушенням його виробництва внаслідок погіршення передачі сигналу, дефіциту субстрату NO-синтази або зниженням доступності кофакторів, необхідних для оптимального функціонування цього ферменту. Активація перекисного окиснення при цукровому діабеті ініціює швидку інактивацію оксиду азоту активними формами кисню з утворенням пероксинітриту, який чинить токсичну ушкоджуючу дію на біологічні молекули [51].

Мозок збагачений поліненасиченими жирними кислотами, особливо арахідоновою кислотою [52]. Виявлено три основні ферментні системи, що беруть участь в метаболізмі: циклооксигеназу (ЦОГ), ліпоксигеназу (ЛОГ) і епоксигеназу (ЕРОХ). Арахідонова кислота є субстратом для вищезгаданих ферментних систем [53]. Різні концентрації ферментів та їх ізоформ у різних місцях визначають загальний вплив на церебральний кровотік. З багатьох метаболітів, що продукуються ЦОГ, вазодилатори простагландин (PGI₂) і простагландин E₂ (PGE₂), а також епоксіейкозатрієнові кислоти (ЕЕК) переважають у нормальному ендотелії.

Ейкозаноїди – це група вазоактивних похідних арахідонової кислоти. Вони є ендотеліальними гіперполяризуючими факторами, що захищають від ішемічного пошкодження тканини та мають проти-запальну дію [54]. Вазодилатація у відповідь на активність ЕЕК спостерігається в ряді органів, включаючи серце, мозок, нирки, скелетні м'язи та кишечник [55]. Усі активні речовини циклооксигеназного шляху (простагландин H₂ і його послідовники простагландин F_{2α} і тромбоксан A₂) мають надзвичайно важливе значення в розвитку патологічних процесів. PGE₂ впливає на капілярні перичити, через рецептор EP₄ [47, 56]. Спостерігається двофазна, дозозалежна дія через рецептори EP₄ та EP₁ у низьких та високих концентраціях відповідно. Зв'язування з EP₁ відбувається у високих концентраціях та викликає вазоспазм. ЕЕТ також можуть функціонувати всередині клітини, з'єднуючись із іонними каналами та активуючи їх сигнальними білками або факторами транскрипції. Експериментальні дані підтверджують внутрішньоклітинний механізм дії, який полягає в тому, що ЕЕК вбудовуються у фосфоліпіді клітинної мембрани, сполучаються з білками, що зв'язують жирні кислоти, і рецептором, активованим проліфераторами пероксисом (PPAR) у [57]. Показано, що ЕЕК сприяють кровообігу на капілярному рівні, та також діють на рецептор EP₄. Два регіоізомерних ЕЕК, що продукуються ендотеліальними клітинами, розширюють кровноносні судини шляхом збудження активованих кальцієм K⁺ (K-Ca) каналів з великою провідністю на судинних гладком'язових клітинах, [58] що призводить до витоку K⁺ з гладком'язових клітин і подальшої гіперполяризації мембрани. Є докази того, що ЕЕК зменшують запалення. Проти-запальні ефекти, які чинять ЕЕК, включають зниження агрегації поліморфноядерних лейкоцитів людини та адгезії лейкоцитів до ендотеліальних клітин, [59] а також ослаблення лихоманки, спричиненої IL-1β. У той час як вільні (вивільнені) ЕЕК можуть бути субстратами для часткового β-окислення або подовження ланцюга, основним їх катаболічним шляхом є швидкий гідроліз до відповідних дигідрилних форм (DHET) за допомогою розчинної епоксидгідролази (sEH), що є цитозольним ферментом. sEH в основному експресується в астроцитах [60], а дослідження показують, що метаболізм поліненасичених жирних кислот може бути залучений до патофізіології депресивних розладів [61, 62]. Перетворення ЕЕК епоксидів у відповідні діоли за допомогою розчинних епоксидгідролаз відповідає за зниження рівня ЕЕК і, таким чином, зменшує їх протективні властивості, [63] тому інгібування цього ферменту може бути мішенню для лікування

серцево-судинних захворювань та мозкових порушень, що перешкоджатиме перетворенню ЕЕК на DHET та покращуватиме дилататорну активність в кровоносних судинах людини [64].

ЕЕК та блокатори розчинних епоксидгідролаз (sEHs) протидіють вазоконстрикторній активності прогіпертензивних гормонів ендотеліну-1 та ангіотензину II [65]. Нещодавні клінічні дослідження виявили більш високі концентрації оксиліпінів, пов'язаних із sEH, у людей із гіперінтенсивністю білої речовини на МРТ, що було також пов'язано з погіршенням виконавчих функцій [66]. Згодом було встановлено, що метаболіти sEH були пов'язані саме зі швидкістю психомоторної обробки інформації [67]. Загалом ці результати свідчать про те, що підвищена активність sEH може бути маркером та фактором захворювання дрібних судин головного мозку.

У клінічних дослідженнях сезонної депресії, великої депресії без ЦД2 і великої депресії з ЦД2 повідомлялося про порушення функціонування шляху CYP450-sEH [68, 69, 70]. Більш високі рівні активності sEH, були виявлені у пацієнтів з депресією та цукровим діабетом 2 типу, порівняно з пацієнтами з ЦД2 без депресії, співставними за глікованим гемоглобіном (HbA1c), віком та індексом маси тіла, тоді як епоксиди були загалом нижчими. Велика кількість літератури пов'язує депресію із запальними концентраціями цитокінів як у людей із ЦД 2 типу, так і без нього [71]; однак ці відносини дуже неоднорідні. У ретельно підібраних пацієнтів із ЦД 2 типу сироватковий ІЛ-6, класичний маркер запалення, не відрізнявся між пацієнтами з депресією та без депресії, а також не був пов'язаний із симптомами депресії, натомість метаболіти CYP450-sEH демонстрували стійкий зв'язок, що свідчить про те, що системно депресія може бути пов'язана з недостатньою прозорчиною ліпідною відповіддю, а не із запаленням як таким [70, 72]. В експериментах на тваринах, хронічний стрес збільшував експресію sEH у печінці мишей та викликав депресивні фенотипи, тоді як генетична делеція печінкового *Erx2* (який кодує фермент sEH) призвела до стійкості до розвитку депресивних симптомів [73]. Про підвищені рівні білка sEH також повідомлялося при вивченні посмертних зразків мозку та печінки пацієнтів з депресією, де кількісні значення sEH у мозку та печінці мають позитивну кореляцію, що свідчить про можливість порушення зв'язку між цими органами як результат метаболічних змін при цукровому діабеті 2 типу [74].

Астроцити мають велике значення для підтримки майже всіх аспектів функцій мозку, включаючи гомеостаз іонів і нейромедіаторів, формування нейронних ланцюгів, синаптичну пластичність і функції, а також нервово-судинний зв'язок [75]. Наявні дані підтверджують, що дисфункція астроцитів у фронтолімбічних областях бере участь у патофізіології депресивних розладів [76]. Астроцити вивільняють аденозин АТФ, власне аденозин, d-серин і глутамат, які є життєво важливими для індукції депресивних симптомів і сили антидепресивних реакцій [77].

Все більше доказів свідчать про те, що фронтолімбічна зона є ураженою областю в патофізіології депресії [78]. Стабільне підвищення збудливості цієї ділянки мозку є достатнім для індукції ангедонії, основного симптому депресії [79]. Фронтолімбічна зона

має важливе значення для поведінкової адаптації у відповідь на стрес. На основі попередніх досліджень і даних, було зроблене припущення, що передача сигналів ЕЕК в астроцитах цієї ділянки може відігравати важливу роль у адаптації поведінки у відповідь на стрес. Глутаматергічна нейротрансмісія відбувається переважно в межах тристороннього синапсу, включаючи відростки астроцитів, пресинаптичні закінчення аксона та постсинаптичні елементи [80]. Гострий вплив стресу швидко збільшує позаклітинний глутамат, який стимулює вивільнення АТФ з астроцитів. Цей позаклітинний АТФ швидко розщеплюється на аденозин, який, активує пресинаптичні рецептори А1 або Р2У для пригнічення активності нейронів [81]. Така регуляція зворотного зв'язку, вірогідно, забезпечує поведінкову адаптацію, що призводить до правильної реакції на зміни в оточуючому середовищі. Існують дані, що гострий стрес тимчасово посилює вивільнення глутамату перед вивільненням АТФ [82] і дані, які показують, що рецептори А1 опосередковують антидепресантний ефект депривації сну [83]. Було показано, що хронічний стрес індуктує вищий рівень олігомеризації sEH, що порушує передачу сигналів ЕЕК і, таким чином, зменшує вивільнення АТФ з астроцитів у відповідь, що в кінцевому підсумку призводить до підвищеної збудливості фронтолімбічної ділянки, що може викликати ангедонію при депресії [79, 84]. Гіперглікемія при діабеті може різко підвищувати рівень глюкози в клітинах мозку, що призводить до їх пошкодження, явище, яке називають нейротоксичністю глюкози [85]. Астроцити відповідають на всі форми ураження ЦНС процесом, який зазвичай називають реактивним астрогліозом. Він не є простим явищем «все або нічого», а являє собою тонко градований континуум змін, які відбуваються залежно від контексту та регулюються певними сигнальними подіями. Ці зміни варіюють від оборотних змін у експресії генів і гіпертрофії клітин із збереженням клітинних доменів і структури тканини до утворення тривалого рубця з перебудовою структури тканини [86]. Вони також можуть бути причиною розвитку діабетичної церебральної нейропатії. Високий рівень глюкози збільшує виробництво активних форм кисню, експресію запальних цитокінів і клітинний апоптоз у первинних астроцитах [87]. Анатомічно глюкоза може транспортуватися в основному в астроцит, оскільки він є компонентом гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) [88]. Астроцити мають відростки, які, з одного боку, контактують з кровоносними судинами, а з іншого, з нейрональними аксонами (у вузлах Ранв'є) і синапсами, влучно розташовані для поглинання глюкози з кровоносних судин і постачання енергії метаболітами до різних нервових клітин. Утилізація астроцитарного глікогену може підтримувати активність нейронів під час гіпоглікемії та в періоди їх високої активності [89]. Астроцит має вищий метаболізм глюкози порівняно з нейронами і активація соматосенсорної кори підвищує її поглинання переважно астроцитом [90]. Високий рівень глюкози необоротно пригнічує проліферацію астроцитів, яка є важливим компонентом реактивного гліозу у відповідь на різні ушкодження мозку [91], тоді як діабет пригнічує активацію соматосенсорної кори після порушення кровопостачання [92]. Інгібування астрогліозу при цукровому діабеті можна пояснити інгібі-

торною дією високого рівня глюкози на астроцитарну проліферацію. Високий вміст глюкози посилює гліколіз і збільшує виробництво лактату та вміст АТФ в астроцитах. Дослідження останніх років показали, що лактатний шлях астроцит-нейрон забезпечує постачання субстрату для метаболізму останніх [93]. Лактат може використовуватися як важливе джерело енергії для нейронів, в той же час, надмірний його рівень може спричинити їх пошкодження [94].

Чіткий механізм, за яким депресія підвищує ризик серцево-судинних захворювань при ЦД2 типу наразі невідомий. Є припущення, що він пов'язаний з кількома шляхами, такими як нейроендокринні розлади та запальна відповідь ендотелію судин [95]. Депресія призводить до надмірної стимуляції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкового ланцюга, що викликає підвищення секреції кортизолу, яке посилює пошкодження ендотелію судин і сприяє інсулінорезистентності. Відомо також, що депресія, діабет і серцево-судинні захворювання можуть мати кілька спільних

потенційних плейотропних генів, таким чином впливаючи на численні сигнальні шляхи, такі як кортикотропін-релізінг-гормон, протейніназа, активована аденозинмонофосфатом, і 5-гідрокситриптамін [96].

Висновки.

Викладені вище матеріали підкреслюють гіпотезу, що судинна депресія може бути проявом більш тяжких, глибоких, структурних та функціональних змін в організмі, асоційованими з важчим перебігом та вищою смертністю від цукрового діабету 2 типу, ішемічної хвороби серця та інших серцево-судинних захворювань.

Перспективи подальших досліджень.

Подальше вивчення механізмів та зв'язків між депресивними розладами, цукровим діабетом й ішемічною хворобою серця, дозволили б розробити фармакологічні та не фармакологічні технології впливу на ці процеси та зменшити обтяжуючі ланцюги, покращити прогноз захворювань, підвищити якість життя пацієнтів.

References / Література

1. The World Health Organization. Depression [Internet]. Geneva: WHO; 2021 Sep 13 [cited 2022 Dec 01]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
2. Institute for Healthcare Improvement. Author in the Room: Association Between Depressive Symptoms and Diabetes [Internet]. Author in the Room Teleconference; 2008 July [cited 2022 Dec 01]. Available from: <https://www.ihf.org/resources/Pages/AudioandVideo/AIRJul2008AssociationBetweenDepressiveSymptomsandDiabetes.aspx>.
3. Winter Y, Korchounov A, Zhukova TV, Bertschi NE. Depression in elderly patients with Alzheimer dementia or vascular dementia and its influence on their quality of life. *J. Neurosci Rural. Pract.* 2011;2(1):27-32.
4. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. "Vascular depression" hypothesis. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54(10):915-922.
5. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kakuma T, Silbersweig D, Charlson M. Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry.* 1997;154(4):562-565.
6. Schneider B, Maurer K, Frolich L. Dementia and suicide. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2001 Apr;69(4):164-9.
7. Suls J, Bunde J. Anger, anxiety, and depression as risk factors for cardiovascular disease: the problems and implications of overlapping affective dispositions. *Psychol Bull [Internet].* 2005 Mar [cited 2022 Dec 01];131(2):260-300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15740422/>.
8. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J [Internet].* 2006 Dec [cited 2022 Dec 02];27(23):2763-74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17082208/>.
9. van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, Tijssen JG, Ormel J, van Veldhuisen DJ, et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med [Internet].* 2004 [cited 2022 Dec 02];66(6):814-22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15564344/>.
10. Grewal K, Gravely-Witte S, Stewart DE, Grace SL. A simultaneous test of the relationship between identified psychosocial risk factors and recurrent events in coronary artery disease patients. *Anxiety Stress Coping [Internet].* 2011 Jul [cited 2022 Dec 02];24(4):463-75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21271407/>.
11. Bai B, Yin H, Guo L, Ma H, Wang H, Liu F, et al. Comorbidity of depression and anxiety leads to a poor prognosis following angina pectoris patients: a prospective study. *BMC Psychiatry [Internet].* 2021 Apr 20 [cited 2022 Dec 03];21(1):202. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8056494/>.
12. Huang CJ, Wang SY, Lee MH, Chiu HC. Prevalence and incidence of mental illness in diabetes: a national population-based cohort study. *Diabetes Res Clin Pract [Internet].* 2011 Jul [cited 2022 Dec 03];93(1):106-14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21514965/>.
13. Nouwen A, Adriaanse MC, van Dam K, Iversen MM, Viechtbauer W, Peyrot M, et al. Longitudinal associations between depression and diabetes complications: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med [Internet].* 2019 Dec [cited 2022 Dec 03];36(12):1562-1572. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31215077/>.
14. Wu CS, Hsu LY, Wang SH. Association of depression and diabetes complications and mortality: a population-based cohort study. *Epidemiol Psychiatr Sci [Internet].* 2020 Jan 29 [cited 2022 Dec 03];29:e96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31992379/>.
15. Wang Y, Yang H, Nolan M, Burgess J, Negishi K, Marwick TH. Association of depression with evolution of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol [Internet].* 2018 Jan 24 [cited 2022 Dec 04];17(1):19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29368650/>.
16. Liwo ANN, Howard VJ, Zhu S, Martin MY, Safford MM, Richman JS, et al. Elevated depressive symptoms and risk of all-cause and cardiovascular mortality among adults with and without diabetes: The REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *J Diabetes Complications [Internet].* 2020 Oct [cited 2022 Dec 04];34(10):107672. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32684424/>.
17. Dufouil C, de Kersaint-Gilly A, Besançon V, Levy C, Auffray E, Brunnerau L, et al. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities: the EVA MRI Cohort. *Neurology [Internet].* 2001 Apr 10 [cited 2022 Dec 04];56(7):921-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11294930/>.
18. Taylor WD, MacFall JR, Provenzale JM, Payne ME, McQuoid DR, Steffens DC, et al. Serial MR imaging of volumes of hyperintense white matter lesions in elderly patients: correlation with vascular risk factors. *AJR Am J Roentgenol [Internet].* 2003 Aug [cited 2022 Dec 04];181(2):571-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12876050/>.
19. Jokinen H, Kalska H, Ylikoski R, Madureira S, Verdelho A, Gouw A, et al. MRI-defined subcortical ischemic vascular disease: baseline clinical and neuropsychological findings. *The LADIS Study. Cerebrovasc Dis [Internet].* 2009 Feb 14 [cited 2022 Dec 04];27(4):336-44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19218799/>.
20. Biessels GJ, Reijmer YD. Brain changes underlying cognitive dysfunction in diabetes: what can we learn from MRI? *Diabetes [Internet].* 2014 Jul [cited 2022 Dec 04];63(7):2244-52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24931032/>.

21. Thomas AJ, O'Brien JT, Davis S, Ballard C, Barber R, Kalaria RN, et al. Ischemic basis for deep white matter hyperintensities in major depression: a neuropathological study. Arch Gen Psychiatry [Internet]. 2002 Sep [cited 2022 Dec 04];59(9):785-92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12215077/>.
22. Thomas AJ, Perry R, Barber R, Kalaria RN, O'Brien JT. Pathologies and pathological mechanisms for white matter hyperintensities in depression. Ann N Y Acad Sci [Internet]. 2002 Nov [cited 2022 Dec 05];977:333-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12480770/>.
23. Taylor WD, McQuoid DR, Krishnan KR. Medical comorbidity in late-life depression. Int J Geriatr Psychiatry [Internet]. 2004 Oct [cited 2022 Dec 05];19(10):935-43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15449369/>.
24. Vasudev A, O'Brien JT, Tan MP, Parry SW, Thomas AJ. A study of orthostatic hypotension, heart rate variability and baroreflex sensitivity in late-life depression. J Affect Disord [Internet]. 2011 Jun [cited 2022 Dec 05];131(1-3):374-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21122918/>.
25. Puisieux F, Monaca P, Deplanque D, Delmaire C, di Pompeo C, Monaca C, et al. Relationship between leuko-araiosis and blood pressure variability in the elderly. Eur Neurol [Internet]. 2001 [cited 2022 Dec 05];46(3):115-20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11598328/>.
26. Markousis-Mavrogenis G, Bacopoulou F, Kolovou G, Pons MR, Giannakopoulou A, Papavasiliou A, et al. Pathophysiology of cognitive dysfunction and the role of combined brain/heart magnetic resonance imaging (Review). Exp Ther Med [Internet]. 2022 Jul 14 [cited 2022 Dec 05];24(3):569. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35978932/>.
27. Tamura Y, Araki A. Diabetes mellitus and white matter hyperintensity. Geriatr Gerontol Int [Internet]. 2015 Dec [cited 2022 Dec 05];15(1):34-42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26671155/>.
28. Glassman AH, Bigger JT, Gaffney M, Shapiro PA, Swenson JR. Onset of major depression associated with acute coronary syndromes: relationship of onset, major depressive disorder history, and episode severity to sertraline benefit. Arch Gen Psychiatry [Internet]. 2006 Mar [cited 2022 Dec 05];63(3):283-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16520433/>.
29. Schmidt R, Schmidt H, Haybaeck J, Loitfelder M, Weis S, Cavalieri M, et al. Heterogeneity in age-related white matter changes. Acta Neuropathol [Internet]. 2011 Aug [cited 2022 Dec 05];122(2):171-85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21706175/>.
30. Dilger RN, Johnson RW. Aging, microglial cell priming, and the discordant central inflammatory response to signals from the peripheral immune system. J Leukoc Biol [Internet]. 2008 Oct [cited 2022 Dec 06];84(4):932-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18495785/>.
31. Maes M. Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry [Internet]. 2011 Apr 29 [cited 2022 Dec 06];35(3):664-75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20599581/>.
32. Raison CL, Demetrasvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. CNS Drugs [Internet]. 2005 [cited 2022 Dec 06];19(2):105-23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15697325/>.
33. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. Trends Immunol [Internet]. 2006 Jan [cited 2022 Dec 07];27(1):24-31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16316783/>.
34. Kim YK, Na KS, Shin KH, Jung HY, Choi SH, Kim JB. Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry [Internet]. 2007 Jun 30 [cited 2022 Dec 07];31(5):1044-53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17433516/>.
35. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. Neuropsychopharmacology [Internet]. 2011 Nov [cited 2022 Dec 07];36(12):2452-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21796103/>.
36. Conforti A, Wahlers T, Paunel-Görgülü A. Neutrophil extracellular traps modulate inflammatory markers and uptake of oxidized LDL by human and murine macrophages. PLoS One [Internet]. 2021 Nov 19 [cited 2022 Dec 07];16(11):e0259894. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34797846/>.
37. Paranthaman R, Greenstein AS, Burns AS, Cruickshank JK, Heagerty AM, Jackson A, et al. Vascular function in older adults with depressive disorder. Biol Psychiatry [Internet]. 2010 Jul 15 [cited 2022 Dec 07];68(2):133-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20609838/>.
38. Greenstein AS, Paranthaman R, Burns A, Jackson A, Malik RA, Baldwin RC, et al. Cerebrovascular damage in late-life depression is associated with structural and functional abnormalities of subcutaneous small arteries. Hypertension [Internet]. 2010 Oct [cited 2022 Dec 07];56(4):734-40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20713917/>.
39. Direk N, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA, Hoogendijk WJ, Tiemeier H. Cerebral hemodynamics and incident depression: the Rotterdam Study. Biol Psychiatry [Internet]. 2012 Aug 15 [cited 2022 Dec 07];72(4):318-23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22381733/>.
40. Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. Mol Psychiatry [Internet]. 2013 Sep [cited 2022 Dec 07];18(9):963-74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23439482/>.
41. Donnelly J, Budohoski KP, Smielewski P, Czosnyka M. Regulation of the cerebral circulation: bedside assessment and clinical implications. Crit Care [Internet]. 2016 May 5 [cited 2022 Dec 07];20(1):129. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27145751/>.
42. Atwell D, Buchan AM, Charpak S, Lauritzen M, Macvicar BA, Newman EA. Glial and neuronal control of brain blood flow. Nature [Internet]. 2010 Nov 11 [cited 2022 Dec 08];468(7321):232-43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21068832/>.
43. Jackman K, Iadecola C. Neurovascular regulation in the ischemic brain. Antioxid Redox Signal [Internet]. 2015 Jan 10 [cited 2022 Dec 08];22(2):149-60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24328757/>.
44. Kisler K, Nelson AR, Montagne A, Zlokovic BV. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. Nat Rev Neurosci [Internet]. 2017 Jul [cited 2022 Dec 08];18(7):419-34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28515434/>.
45. Benyó Z, Lacza Z, Hortobágyi T, Görlach C, Wahl M. Functional importance of neuronal nitric oxide synthase in the endothelium of rat basilar arteries. Brain Res [Internet]. 2000 Sep 15 [cited 2022 Dec 09];877(1):79-84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10980246/>.
46. Hoiland RL, Caldwell HG, Howe CA, Nowak-Flück D, Stacey BS, Bailey DM, et al. Nitric oxide is fundamental to neurovascular coupling in humans. J Physiol [Internet]. 2020 Nov [cited 2022 Dec 09];598(21):4927-4939. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32785972/>.
47. Hall CN, Reynell C, Gesslein B, Hamilton NB, Mishra A, Sutherland BA, et al. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. Nature [Internet]. 2014 Apr 3 [cited 2022 Dec 09];508(7494):55-60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24670647/>.
48. Gebremedhin D, Lange AR, Lowry TF, Taheri MR, Birks EK, Hudetz AG, et al. Production of 20-HETE and its role in autoregulation of cerebral blood flow. Circ Res [Internet]. 2000 Jul 7 [cited 2022 Dec 09];87(1):60-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10884373/>.
49. Ganz MB, Seftel A. Glucose-induced changes in protein kinase C and nitric oxide are prevented by vitamin E. Am J Physiol Endocrinol Metab [Internet]. 2000 Jan [cited 2022 Dec 10];278(1):E146-52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10644549/>.
50. Kuboki K, Jiang ZY, Takahara N, Ha SW, Igarashi M, Yamauchi T, et al. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo: a specific vascular action of insulin. Circulation [Internet]. 2000 Feb 15 [cited 2022 Dec 10];101(6):676-81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10673261/>.
51. Honing ML, Morrison PJ, Banga JD, Stroes ES, Rabelink TJ. Nitric oxide availability in diabetes mellitus. Diabetes Metab Rev [Internet]. 1998 Sep [cited 2022 Dec 10];14(3):241-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9816472/>.
52. Bazinet RP, Layé S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. Nat Rev Neurosci [Internet]. 2014 Dec [cited 2022 Dec 10];15(12):771-85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25387473/>.
53. Bogatcheva NV, Sergeeva MG, Dudek SM, Verin AD. Arachidonic acid cascade in endothelial pathobiology. Microvasc Res [Internet]. 2005 May [cited 2022 Dec 10];69(3):107-27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15896353/>.

54. Spector AA, Fang X, Snyder GD, Weintraub NL. Epoxyeicosatrienoic acids (EETs): metabolism and biochemical function. *Prog Lipid Res* [Internet]. 2004 Jan [cited 2022 Dec 11];43(1):55-90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14636671/>.
55. Imig JD, Hammock BD. Soluble epoxide hydrolase as a therapeutic target for cardiovascular diseases. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2009 Oct [cited 2022 Dec 11];8(10):794-805. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19794443/>.
56. Mishra A, Reynolds JP, Chen Y, Gourine AV, Rusakov DA, Attwell D. Publisher Correction: Astrocytes mediate neurovascular signaling to capillary pericytes but not to arterioles. *Nat Neurosci* [Internet]. 2020 Sep [cited 2022 Dec 11];23(9):1176. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32661397/>.
57. Spector AA. Arachidonic acid cytochrome P450 epoxygenase pathway. *J Lipid Res* [Internet]. 2009 Apr [cited 2022 Dec 12];50():S52-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18952572/>.
58. Archer SL, Gragasin FS, Wu X, Wang S, McMurtry S, Kim DH, et al. Endothelium-derived hyperpolarizing factor in human internal mammary artery is 11,12-epoxyeicosatrienoic acid and causes relaxation by activating smooth muscle BK(Ca) channels. *Circulation* [Internet]. 2003 Feb 11 [cited 2022 Dec 12];107(5):769-76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12578883/>.
59. Falck JR, Reddy LM, Reddy YK, Bondlela M, Krishna UM, Ji Y, et al. 11,12-epoxyeicosatrienoic acid (11,12-EET): structural determinants for inhibition of TNF-alpha-induced VCAM-1 expression. *Bioorg Med Chem Lett* [Internet]. 2003 Nov 17 [cited 2022 Dec 12];13(22):4011-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14592496/>.
60. Marowsky A, Burgener J, Falck JR, Fritschy JM, Arand M. Distribution of soluble and microsomal epoxide hydrolase in the mouse brain and its contribution to cerebral epoxyeicosatrienoic acid metabolism. *Neuroscience* [Internet]. 2009 Oct 6 [cited 2022 Dec 12];163(2):646-61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19540314/>.
61. Liu L, Zhang K, Sandoval H, Yamamoto S, Jaiswal M, Sanz E, et al. Glial lipid droplets and ROS induced by mitochondrial defects promote neurodegeneration. *Cell* [Internet]. 2015 Jan 15 [cited 2022 Dec 12];160(1-2):177-90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25594180/>.
62. Spector AA, Norris AW. Action of epoxyeicosatrienoic acids on cellular function. *Am J Physiol Cell Physiol* [Internet]. 2007 Mar [cited 2022 Dec 13];292(3):996-1012. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16987999/>.
63. Imig JD. Epoxide hydrolase and epoxygenase metabolites as therapeutic targets for renal diseases. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2005 Sep [cited 2022 Dec 13];289(3):F496-503. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16093425/>.
64. Larsen BT, Miura H, Hatoum OA, Campbell WB, Hammock BD, Zeldin DC, et al. Epoxyeicosatrienoic and dihydroxyeicosatrienoic acids dilate human coronary arterioles via BK(Ca) channels: implications for soluble epoxide hydrolase inhibition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2006 Feb [cited 2022 Dec 13];290(2):H491-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16258029/>.
65. Zhang Y, Chen K, Sloan SA, Bennett ML, Scholze AR, O'Keefe S, et al. An RNA-sequencing transcriptome and splicing database of glia, neurons, and vascular cells of the cerebral cortex. *J Neurosci* [Internet]. 2014 Sep 3 [cited 2022 Dec 13];34(36):11929-47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25186741/>.
66. Shinto L, Lahna D, Murchison CF, Dodge H, Hagen K, David J, et al. Oxidized Products of Omega-6 and Omega-3 Long Chain Fatty Acids Are Associated with Increased White Matter Hyperintensity and Poorer Executive Function Performance in a Cohort of Cognitively Normal Hypertensive Older Adults. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2020 [cited 2022 Dec 13];74(1):65-77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32176647/>.
67. Borkowski K, Taha AY, Pedersen TL, De Jager PL, Bennett DA, Arnold M, et al. Serum metabolomic biomarkers of perceptual speed in cognitively normal and mildly impaired subjects with fasting state stratification. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Sep 23 [cited 2022 Dec 13];11(1):18964. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34556796/>.
68. Hennebelle M, Otoki Y, Yang J, Hammock BD, Levitt AJ, Taha AY, et al. Altered soluble epoxide hydrolase-derived oxylipins in patients with seasonal major depression: An exploratory study. *Psychiatry Res* [Internet]. 2017 Jun [cited 2022 Dec 13];252:94-101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28259037/>.
69. Borsini A, Nicolaou A, Camacho-Muñoz D, Kendall AC, Di Benedetto MG, Giacobbe J, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids protect against inflammation through production of LOX and CYP450 lipid mediators: relevance for major depression and for human hippocampal neurogenesis. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2021 Nov [cited 2022 Dec 13];26(11):6773-6788. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34131267/>.
70. Anita NZ, Forkan N, Kamal R, Nguyen MM, Yu D, Major-Orfao C, et al. Serum soluble epoxide hydrolase related oxylipins and major depression in patients with type 2 diabetes. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2021 Apr [cited 2022 Dec 13];126:105149. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33503568/>.
71. Nguyen MM, Perlman G, Kim N, Wu CY, Daher V, Zhou A, et al. Depression in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of blood inflammatory markers. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2021 Oct 13 [cited 2022 Dec 13];134:105448. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34687965/>.
72. Anita NZ, Swardfager W. Soluble Epoxide Hydrolase and Diabetes Complications. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Jun 2 [cited 2022 Dec 13];23(11):6232. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35682911/>.
73. Ren Q, Ma M, Ishima T, Morisseau C, Yang J, Wagner KM, et al. Gene deficiency and pharmacological inhibition of soluble epoxide hydrolase confers resilience to repeated social defeat stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2016 Mar 29 [cited 2022 Dec 13];113(13):E1944-52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26976569/>.
74. Qin XH, Wu Z, Dong JH, Zeng YN, Xiong WC, Liu C, et al. Liver Soluble Epoxide Hydrolase Regulates Behavioral and Cellular Effects of Chronic Stress. *Cell Rep* [Internet]. 2019 Dec 3 [cited 2022 Dec 13];29(10):3223-3234.e6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31801085/>.
75. Allen NJ, Eroglu C. Cell Biology of Astrocyte-Synapse Interactions. *Neuron* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 Dec 13];96(3):697-708. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29096081/>.
76. Torres-Platas SG, Nagy C, Wakid M, Turecki G, Mechawar N. Glial fibrillary acidic protein is differentially expressed across cortical and subcortical regions in healthy brains and downregulated in the thalamus and caudate nucleus of depressed suicides. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2016 Apr [cited 2022 Dec 13];21(4):509-15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26033239/>.
77. Cao X, Li LP, Wang Q, Wu Q, Hu HH, Zhang M, et al. Astrocyte-derived ATP modulates depressive-like behaviors. *Nat Med* [Internet]. 2013 Jun [cited 2022 Dec 13];19(6):773-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23644515/>.
78. Price JL, Drevets WC. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2010 Jan [cited 2022 Dec 13];35(1):192-216. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19693001/>.
79. Ferenczi EA, Zalocusky KA, Liston C, Grosenick L, Warden MR, Amatya D, et al. Prefrontal cortical regulation of brainwide circuit dynamics and reward-related behavior. *Science* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Dec 13];351(6268):aac9698. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26722001/>.
80. Popoli M, Yan Z, McEwen BS, Sanacora G. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2011 Nov 30 [cited 2022 Dec 13];13(1):22-37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22127301/>.
81. Chung WS, Welsh CA, Barres BA, Stevens B. Do glia drive synaptic and cognitive impairment in disease? *Nat Neurosci* [Internet]. 2015 Nov [cited 2022 Dec 13];18(11):1539-1545. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26505565/>.
82. Iwata M, Ota KT, Li XY, Sakaue F, Li N, Duthel S, et al. Psychological Stress Activates the Inflammasome via Release of Adenosine Triphosphate and Stimulation of the Purinergic Type 2X7 Receptor. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Dec 13];80(1):12-22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26831917/>.
83. Hines DJ, Schmitt LI, Hines RM, Moss SJ, Haydon PG. Antidepressant effects of sleep deprivation require astrocyte-dependent adenosine mediated signaling. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2013 Jan 15 [cited 2022 Dec 13];3(1):e212. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23321809/>.

84. Xiong W, Cao X, Zeng Y, Qin X, Zhu M, Ren J, et al. Astrocytic Epoxyeicosatrienoic Acid Signaling in the Medial Prefrontal Cortex Modulates Depressive-like Behaviors. *J Neurosci* [Internet]. 2019 Jun 5 [cited 2022 Dec 14];39(23):4606-4623. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30902874/>.
85. Tomlinson DR, Gardiner NJ. Glucose neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2008 Jan [cited 2022 Dec 14];9(1):36-45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18094705/>.
86. Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2022 Dec 14];119(1):7-35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20012068/>.
87. Wang J, Li G, Wang Z, Zhang X, Yao L, Wang F, et al. High glucose-induced expression of inflammatory cytokines and reactive oxygen species in cultured astrocytes. *Neuroscience* [Internet]. 2012 Jan 27 [cited 2022 Dec 14];202:58-68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22178606/>.
88. Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2006 Jan [cited 2022 Dec 14];7(1):41-53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16371949/>.
89. Brown AM, Ransom BR. Astrocyte glycogen and brain energy metabolism. *Glia* [Internet]. 2007 Sep [cited 2022 Dec 14];55(12):1263-1271. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17659525/>.
90. Jakoby P, Schmidt E, Ruminot I, Gutiérrez R, Barros LF, Deitmer JW. Higher transport and metabolism of glucose in astrocytes compared with neurons: a multiphoton study of hippocampal and cerebellar tissue slices. *Cereb Cortex* [Internet]. 2014 Jan [cited 2022 Dec 14];24(1):222-31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23042735/>.
91. Bardehle S, Krüger M, Buggenthin F, Schwausch J, Ninkovic J, Clevers H, et al. Live imaging of astrocyte responses to acute injury reveals selective juxtavascular proliferation. *Nat Neurosci* [Internet]. 2013 May [cited 2022 Dec 14];16(5):580-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23542688/>.
92. Jing L, Mai L, Zhang JZ, Wang JG, Chang Y, Dong JD, et al. Diabetes inhibits cerebral ischemia-induced astrocyte activation – an observation in the cingulate cortex. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2013 Sep 25 [cited 2022 Dec 14];9(9):980-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24163590/>.
93. Bélanger M, Allaman I, Magistretti PJ. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell Metab* [Internet]. 2011 Dec 7 [cited 2022 Dec 14];14(6):724-38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22152301/>.
94. Li W, Roy Choudhury G, Winters A, Prah J, Lin W, Liu R, et al. Hyperglycemia Alters Astrocyte Metabolism and Inhibits Astrocyte Proliferation. *Aging Dis* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Dec 14];9(4):674-684. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30090655/>.
95. Hackett RA, Steptoe A. Psychosocial Factors in Diabetes and Cardiovascular Risk. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2016 Oct [cited 2022 Dec 14];18(10):95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27566328/>.
96. Zhu M, Li Y, Luo B, Cui J, Liu Y, Liu Y. Comorbidity of Type 2 Diabetes Mellitus and Depression: Clinical Evidence and Rationale for the Exacerbation of Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2022 Mar 10 [cited 2022 Dec 14];9:861110. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35360021/>.

СУДИННА ДЕПРЕСІЯ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННІ УСКЛАДНЕННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Кострікова Ю. А., М'якінькова Л. О., Пустовойт Г. Л., Ярмола Т. І.

Резюме. В останні роки значно зросла розповсюдженість депресії у світі. Депресія є незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних, цереброваскулярних, нейродегенеративних захворювань. Депресія широко поширена при судинній патології головного мозку, діабеті та ішемічній хворобі серця. Метою роботи було узагальнення існуючих наукових даних, які висвітлюють вплив депресії на перебіг цукрового діабету 2 типу, ішемічної хвороби серця та судинної ендотеліальної дисфункції.

Аналіз двостороннього зв'язку між депресією та макросудинними й мікросудинними ускладненнями діабету, виявило, що депресія підвищує ризик інфаркту міокарду, ішемічної хвороби серця, застійної серцевої недостатності, пов'язаних із ЦД 2 типу. Відмінною ознакою судинної депресії, визначеної за допомогою магнітно-резонансної томографії, є наявність уражень білої речовини головного мозку, ідентифікованих як її гіперінтенсивність. Гіперінтенсивність білої речовини пов'язана зокрема з цереброваскулярними факторами ризику, включаючи діабет, серцеві захворювання та артеріальну гіпертензію, та асоційована з когнітивними порушеннями й депресивними станами. Розвитку гіперінтенсивності білої речовини сприяють судинна дисрегуляція, транзиторна ішемія, ішемічне пошкодження та патологічні процеси, які супроводжуються артеріальною гіпертензією.

При депресивних розладах виражено порушення регуляції судинного тону. Зниження кровотоку головного мозку може призвести до порушення його регіональних функцій, сприяючи появі афективних і когнітивних симптомів.

Розростання інтими судин, підвищення артеріальної жорсткості і ендотеліальна дисфункція є змінами, що виражені при депресії. Судинна патологія призводить до зниження об'ємної швидкості кровотоку та вазомоторної реактивності. Вазоактивні агенти, що вивільняються з паренхіми головного мозку, можуть впливати на клітини, які знаходяться в судинній системі, викликаючи відповідну реакцію судин.

Описані регуляторні механізми впливу глюкози, оксиду азоту, прозапальних цитокінів, арахідонової кислоти, ейкозаноїдів на судинну регуляцію та їх порушення у пацієнтів з депресією та цукровим діабетом 2 типу. Особливості астроцитарного, нейронного гомеостазу головного мозку, нейротоксичність порушень вуглеводного обміну та метаболізму глутамату, їх значення у розвитку депресії, порушенні вазоактивних реакцій у пацієнтів з ЦД 2 типу та серцево-судинному ризику.

Ключові слова: депресія, цукровий діабет, судинна ендотеліальна регуляція, серцево-судинні захворювання, вазоактивні речовини.

VASCULAR DEPRESSION AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS OF TYPE 2 DIABETES

Kostrikova U. A., Myakinkova L. O., Pustovoit G. L., Yarmola T. I.

Abstract. In recent years, the prevalence of depression in the world has increased significantly. Depression is an independent risk factor for the development of cardiovascular, cerebrovascular, and neurodegenerative diseases. Depression is widespread in vascular pathology of the brain, diabetes and coronary heart disease. The aim of the work was to generalize existing scientific data, which highlight the impact of depression on the course of type 2 diabetes, coronary heart disease and vascular endothelial dysfunction.

Analysis of the bidirectional relationship between depression and macrovascular and microvascular complications of diabetes found that depression increases the risk of myocardial infarction, coronary heart disease, and congestive heart failure associated with type 2 diabetes. A distinctive feature of vascular depression determined by magnetic resonance imaging is the presence of lesions of the white matter of the brain, identified as its hyperintensity. White matter hyperintensities are particularly associated with cerebrovascular risk factors, including diabetes, heart disease, and hypertension, and are associated with cognitive impairment and depression. The development of white matter hyperintensity is facilitated by vascular dysregulation, transient ischemia, ischemic damage, and pathological processes that are accompanied by arterial hypertension.

In depressive disorders, a violation of the regulation of vascular tone is expressed. Decreased cerebral blood flow can lead to impairment of its regional functions, contributing to affective and cognitive symptoms.

Vascular intima growth, increased arterial stiffness, and endothelial dysfunction are changes expressed in depression. Vascular pathology leads to a decrease in the volumetric velocity of blood flow and vasomotor reactivity. Vasoactive agents released from the parenchyma of the brain can affect cells located in the vascular system, causing an appropriate vascular response. The regulatory mechanisms of the influence of glucose, nitric oxide, pro-inflammatory cytokines, arachidonic acid, eicosanoids on vascular regulation and their disturbances in patients with depression and type 2 diabetes are described. Features of astrocytic and neuronal homeostasis of the brain, neurotoxicity of disorders of carbohydrate metabolism and glutamate metabolism, their importance in the development of depression, violation of vasoactive reactions in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk.

Key words: depression, diabetes, vascular endothelial regulation, cardiovascular diseases, vasoactive substances.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Kostrikova U. A.: [0000-0002-8675-8896](https://orcid.org/0000-0002-8675-8896)^{ABDEF}

Miakinkova L. O.: [0000-0002-3889-3735](https://orcid.org/0000-0002-3889-3735)^{ABDEF}

Pustovoyt A. L.: [0000-0001-6879-8088](https://orcid.org/0000-0001-6879-8088)^{ABDEF}

Yarmola T. I.: [0000-0002-7428-0223](https://orcid.org/0000-0002-7428-0223)^{ABDEF}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Kostrikova Yuliya Anatoliyivna / Кострікова Юлія Анатоліївна

Poltava State Medical University / Полтавський державний медичний університет

Ukraine, 36011, Poltava, 23 Shevchenko str. / Адреса: Україна, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23

Tel.: +380679836036 / Тел.: +380679836036

E-mail: ulia41593@gmail.com

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 20.08.2022 / Стаття надійшла 20.08.2022 року

Accepted 26.01.2023 / Стаття прийнята до друку 26.01.2023 року