

О.А. Осипова¹, Н.И. Ключников^{1,2}, Е.В. Гостева^{1,3},
О.Н. Белоусова¹, Н.И. Жернакова¹, А.Н. Хачатуров^{1,3}

РОЛЬ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ ДЕПРЕССИИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015, Белгород, ул. Победы, 85, e-mail: osipova@bsu.edu.ru; ² Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 8, 394090, Воронеж, ул. Ростовская, 90; ³ Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Цель исследования — изучение роли цитокинов, соотношения нейтрофилов и лимфоцитов в развитии постинсультной депрессии (ПД) у больных пожилого возраста. В исследование были включены 110 больных с острым ишемическим инсультом, из них 60 человек среднего возраста (52±5 лет) и 50 — пожилого возраста (66±4 года). Контрольную группу составили 20 человек среднего возраста без инсульта в анамнезе. Через 3 мес наблюдения ПД в пожилом возрасте развилась у 28 (56%) больных, в среднем возрасте — у 26 (43,3%). Больные пожилого возраста с ишемическим инсультом, у которых развилась ПД, были достоверно старше (7,9%, $p<0,05$), чаще имели артериальную гипертензию (12,4%, $p<0,05$), уровень гликемии выше на 16,1% ($p<0,05$), триглицеридов — на 14% ($p<0,05$), ЛПНП — на 12,8% ($p<0,05$). Больные среднего возраста с ПД имели ИМТ выше на 8,1% ($p<0,05$), уровень гликемии — на 9,6% ($p<0,05$), триглицеридов — на 10,9% ($p<0,05$), ЛПНП — на 9,7% ($p<0,05$), чем больные без депрессии. Пожилые больные с ишемическим инсультом и ПД имели более высокий уровень цитокинов — $IL-1\beta$ был выше на 35,4% ($p<0,01$), $TNF-\alpha$ — на 27% ($p<0,01$), $INF-\gamma$ — на 18% ($p<0,01$), чем у больных без ПД. У больных пожилого возраста с ПД соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (Н/Л) было на 46% ($p<0,001$) выше, чем у больных без ПД. В группе больных пожилого возраста при наличии ПД соотношение Н/Л было на 50% ($p<0,001$) выше, чем в аналогичной группе среднего возраста. Таким образом, у пожилых больных с ишемическим инсультом уровень маркеров воспаления может иметь прогностическое значение в развитии постинсультной депрессии.

Ключевые слова: пожилой возраст, постинсультная депрессия, цитокины

Инсульт является второй по значимости причиной смерти и третьей причиной заболеваемости во всем мире [20]. Ишемический инсульт (ИИ) составляет примерно 80–85% среди всех инсультов и характеризуется нарушением мозгового кровотока. После инсульта многие больные сталкиваются с целым рядом физических и психоневрологи-

ческих расстройств. Внезапный функциональный дефицит, страх эмоциональной нестабильности и смерти, а также необходимость реабилитации могут привести к стрессу и депрессии. Широкое использование нейровизуализационных методов, объективизирующих аффективные и когнитивные нарушения у пациентов, перенесших инсульт, применение антидепрессантов в комплексной реабилитационной терапии подтвердили коморбидную связь депрессии с цереброваскулярной патологией [3].

Постинсультная депрессия (ПД) — наиболее частое эмоциональное расстройство после инсульта, которым страдают около $1/3$ больных [2], оно оказывает важное влияние на течение, восстановление и прогноз инсульта. В пожилом возрасте симптомы депрессии наиболее распространены в первые 3–6 мес после инсульта [21]. Клинические симптомы ПД в основном включают депрессивное настроение, апатию, потерю или увеличение массы тела, изменение сна, усталость, чувство ненужности и ангедонию. ПД может быть связана с нарушением обучения, исполнительных и двигательных функций [7]. Депрессия отрицательно влияет на способность пациента участвовать в реабилитационной терапии и тесно связана с дальнейшим ухудшением физического и когнитивного восстановления, функциональных результатов и качества жизни, особенно у лиц старших возрастных групп [23]. Более того, ПД ассоциируется с более ранним повторением инсульта [23].

Патогенез ПД чрезвычайно сложен и может быть результатом взаимодействия множества факторов. Активация иммунной системы во время инсульта запускает каскад продукции цитокинов [16], которые повышают эксайтотоксическую гибель нейронов в результате чрезмерной активации глутаматергической системы. В последующем

взаимодействие цитокинов, глюкокортикоидов и нейтрофилов приводит к снижению нейрогенеза гиппокампа, что, как было доказано, важно для контроля настроения [7]. В недавнем метаанализе установлено наличие нейровоспаления у пациентов с депрессией, обусловленное повышенным уровнем провоспалительных цитокинов в паренхиме мозга [5]. Продолжается активный поиск нейробиологических механизмов депрессии, при этом некоторые исследования приводят доказательства роли воспалительных реакций в этиологии депрессии [4, 17]. Так, О.А. Levada и соавт. в анализе данных литературы с октября 1977 г. по декабрь 2017 г. показали участие потенциальных маркеров воспаления в диагностике ПД. Согласно полученным данным, до 12 мес после инсульта сохраняются повышенные маркеры воспаления, такие как высокочувствительный С-РБ, ферритин, неоптерин и глутамат, а также провоспалительные цитокины, изучаемые в сыворотке крови (*TNF- α* , *IL-1 β* , *IL-6*, *IL-18*, *INF- γ*) у пациентов с ПД [15]. Интерферон- γ (*INF- γ*) является цитокином, способным вызывать и модулировать значительную часть иммунных ответов. Он представляет собой один из центральных модуляторов иммунной системы, который вовлечен в механизмы атерогенеза [8]. На сегодняшний день не определена связь механизмов воспаления в патогенезе депрессии у больных пожилого возраста, перенесших инсульт. Проведенные исследования свидетельствуют о вовлечении воспалительной реакции во все стадии инсульта, так как ишемизированные ткани высвобождают хемокины и цитокины и рекрутируют периферические циркулирующие лейкоциты [14]. В свою очередь, именно нейтрофилы усугубляют ишемическое повреждение головного мозга, а ранняя нейтрофилия связана с увеличением объема инфаркта мозга и тяжестью инсульта [10]. При этом лимфоциты, проникая в ишемизированные ткани, опосредуют воспалительные реакции [14]. Доказано, что более низкое количество лимфоцитов связано с плохим функциональным исходом через 3 мес [13], а соотношение нейтрофилов с лимфоцитами является предиктором краткосрочных исходов у пациентов с ИИ [25].

Цель исследования — изучение роли цитокинов и соотношения нейтрофилов и лимфоцитов в развитии ПД у больных пожилого возраста.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе лаборатории «Проблемы старения» НИУ БелГУ, неврологи-

ческого отделения БУЗ ВО БСМП № 8 и БУЗ ГКП № 18 (Воронеж). Проведено проспективное когортное исследование, в которое были включены 130 человек, из них 110 — с острым ИИ (основная группа), 20 человек среднего возраста без ИИ (контрольная группа). Критерии включения: пациенты среднего и пожилого возраста, поступившие в стационар в остром периоде первого церебрального инсульта легкой степени тяжести. Критерии исключения: тяжелые соматические заболевания, отказ от участия в исследовании. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Длительность наблюдения составила 3 мес. В зависимости от возраста больные основной группы были разделены на две подгруппы: 1-я — 60 человек среднего возраста (52 ± 5 лет); 2-я — 50 человек пожилого возраста (66 ± 4 года). Тяжесть состояния больных оценивали по шкале NIHSS, средний балл — 5 ± 3 .

Определение в сыворотке крови уровня *IL-1 β* , *TNF- α* , *INF- γ* проводили методом ИФА с помощью набора реактивов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Больные были обследованы на 2-е сутки (± 1 день) инсульта и спустя 3 мес после инсульта. Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (Н/Л) в периферической крови рассчитывали по формуле: $\text{Н/Л} = \text{число нейтрофилов} / \text{число лимфоцитов}$. Депрессивные расстройства диагностировали на основании самооценки по шкале Цунга и критериев DSM-V. Все больные получали идентичную базисную терапию, направленную на коррекцию центральной и церебральной гемодинамики, нормализацию гомеостаза, улучшение перфузии ткани мозга в соответствии с клиническими рекомендациями [1, 20].

Статистическую обработку проводили с использованием пакета Statistica 10.0. Количественные показатели представлены в виде медианы (*Me*), интерквартильных размахов (*Q25%*; *Q75%*), непрерывные количественные значения выражали как среднее $\pm SD$, достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлена клиничко-лабораторная характеристика больных основной группы с ИИ в зависимости от возраста.

Женщины составили 54% в подгруппе лиц пожилого возраста и 40% — среднего. В пожилом возрасте больные имели достоверно более высокий балл по шкале NIHSS на 20% ($p < 0,01$), ИМТ — на 10,3% ($p < 0,05$), более высокий уровень тригли-

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов основной группы с ишемическим инсультом

Показатель	1-я подгруппа — средний возраст, n=60	2-я подгруппа — пожилой возраст, n=50
Мужчины/женщины, чел.	36/24	23/27
Артериальная гипертензия (II–III степень), абс. число (%)	51 (85)	40 (80)
Стенокардия (I–II ФК), абс. число (%)	21 (35)	19 (38)
Сахарный диабет 2-го типа, абс. число (%)	14 (23,3)*	8 (16)
Абдоминальное ожирение, абс. число (%)	26 (43,3)**	12 (24)
ИМТ, кг/м ²	30,1 (26–34,1)	33,2 (28,9–36,8)*
Глюкоза, ммоль/л, 1-е сутки	6,8 (5,9–8,2)	7,2 (6–8,3)
Глюкоза, ммоль/л, 5-е сутки	5,4 (4,7–7,8)	5,9 (5,3–7,9)*
Триглицериды, ммоль/л	2,74 (2,42–3,27)	3,18 (2,77–3,68)*
ЛПНП, ммоль/л	3,17 (2,71–3,70)	3,45 (2,88–3,90)*
NIHSS	5 (3; 7)	6 (4; 7) **

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ — между изучаемыми группами больных.

Таблица 2

Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и соотношение нейтрофилов и лимфоцитов у пациентов основной и контрольной групп, Me (Q25%; Q75%)

Показатель	Контрольная группа, n=20	Основная группа	
		средний возраст, n=60	пожилой возраст, n=50
<i>IL-1β</i> , пг/мл	26,8 (17,5; 34,2)	47,5 (38,1; 56,4) ^{1)*}	74,3 (56,3; 93,7) ^{1)* 2)*}
<i>TNF-α</i> , пг/мл	8,7 (6,8; 11,3)	23,9 (18,4; 27,5) ^{1)*}	35,1 (27,9; 42,3) ^{1)* 3)*}
<i>INF-γ</i> , пг/мл	18,6 (14,4; 24,7)	38,2 (27; 50,4) ^{1)*}	77,5 (57,1; 95,3) ^{1)* 3)*}
Нейтрофилы/лимфоциты	1,66 (1,47; 1,98)	2,13 (2,02; 2,33)	2,65 (2,11; 3,08)

^{1)*} $p < 0,001$ — по сравнению с контрольной группой; ^{2)*} $p < 0,01$; ^{3)*} $p < 0,001$ — по сравнению с группой среднего возраста.

церилов — на 16,1%, ($p < 0,05$), ЛПНП — на 8,8% ($p < 0,05$). Уровень глюкозы в момент манифестации инсульта достоверно не различался, в то время как на 5-е сутки у больных пожилого возраста он был выше на 9,3% ($p < 0,05$). Больные среднего возраста с ИИ по сравнению с пожилыми чаще имели сахарный диабет 2-го типа (на 7,3%, $p < 0,05$), абдоминальное ожирение (на 19,3%, $p < 0,01$).

В табл. 2 представлены результаты исследования маркеров воспаления в сыворотке крови у больных основной группы с ИИ в зависимости от возраста.

Уровень *IL-1β* в сыворотке крови у больных пожилого возраста с ИИ в 2,8 раза ($p < 0,001$) выше по сравнению с лицами контрольной группы и в 1,6 ($p < 0,001$) раза выше, чем в среднем возрасте; у больных среднего возраста — в 1,8 ($p < 0,001$) раза выше по сравнению с лицами контрольной группы.

Уровень *TNF-α* в сыворотке крови у больных пожилого возраста с ИИ был в 4 раза ($p < 0,001$)

выше по сравнению с лицами контрольной группы и в 1,5 ($p < 0,001$) выше, чем в среднем возрасте; у больных среднего возраста — в 2,6 ($p < 0,001$) раза выше по сравнению с контрольной группой.

Содержание *INF-γ* в сыворотке крови у пожилых больных с ИИ превышало значения у лиц контрольной группы в 4,2 ($p < 0,001$) раза и в 2 ($p < 0,001$) раза — у больных среднего возраста. Уровень *INF-γ* в сыворотке крови у больных среднего возраста с ИИ был выше в 2,1 раза, чем у лиц контрольной группы ($p < 0,001$).

При оценке соотношения Н/Л в периферической крови установлено, что у больных пожилого возраста с ИИ оно было в 1,6 ($p < 0,001$) раза выше, чем в контрольной группе, и в 1,2 раза ($p < 0,01$) выше, чем в среднем возрасте. У пациентов среднего возраста разница с контрольной группой составила 1,3 раза ($p < 0,01$).

Через 3 мес была проведена оценка ПД. Так, у 28 (56%) пациентов пожилого возраста и у 26 (43,3%) среднего возраста развилась ранняя ПД.

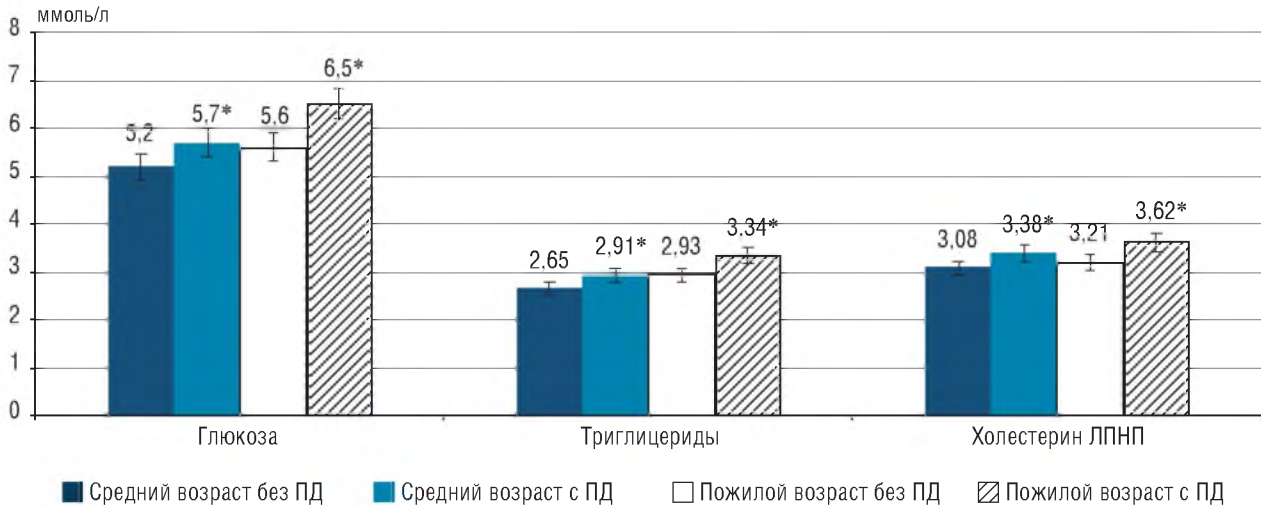


Рис. 1. Уровень глюкозы, триглицеридов и холестерина ЛПНП у пациентов разного возраста в зависимости от наличия постинсультной депрессии (ПД).

* $p < 0,05$ по сравнению с больными своей возрастной категории

В результате анализа факторов (рис. 1), играющих роль в развитии ранней ПД, было установлено, что среди лиц пожилого возраста пациенты с ПД были достоверно старше на 7,9% ($p < 0,05$), наличие артериальной гипертензии — чаще на 12,4% ($p < 0,05$), уровень гликемии — выше на 16,1% ($p < 0,05$), триглицеридов — на 14% ($p < 0,05$), ЛПНП — на 12,8% ($p < 0,05$). В среднем возрасте больные с ПД имели ИМТ выше на 8,1% ($p < 0,05$), уровень гликемии — на 9,6% ($p < 0,05$), триглицеридов — на 10,9% ($p < 0,05$), ЛПНП — на 9,7% ($p < 0,05$). Больные с ранней ПД в пожилом возрасте имели более высокий уровень глюкозы на 14% ($p < 0,05$), триглицеридов — на 14,8% ($p < 0,05$), ЛПНП — на 7,1% ($p < 0,05$), чем аналогичная группа больных среднего возраста.

При сравнительном анализе воспалительных маркеров у больных пожилого возраста с развившейся ПД установлено (рис. 2), что уровень $IL-1\beta$ в сыворотке крови был выше на 34% ($p < 0,001$), уровень $TNF-\alpha$ — на 31,4% ($p < 0,01$), $INF-\gamma$ — на 18% ($p < 0,01$), чем у больных без ПД.

У больных среднего возраста с развившейся ПД через 3 мес (см. рис. 2) установлено, что уровень $IL-1\beta$ в сыворотке крови был выше на 23,5% ($p < 0,01$), $TNF-\alpha$ — на 21,7% ($p < 0,01$), $INF-\gamma$ — на 29,1% ($p < 0,01$), чем у больных без ПД.

Через 3 мес наблюдения (рис. 3) нами был изучен уровень $IL-1\beta$, $TNF-\alpha$, $INF-\gamma$ в сыворотке крови у пациентов основной группы в зависимости от наличия ПД. У больных пожилого возраста уровень $IL-1\beta$ оставался в 1,73 раза, $TNF-\alpha$ —

в 1,65 раза, $INF-\gamma$ в — 1,88 раза выше аналогичной группы среднего возраста.

При развитии ПД у больных среднего возраста соотношение Н/Л составило 2,58 (2,13; 2,78), что на 21,1% ($p < 0,01$) выше, чем без ПД. В пожилом возрасте у больных с ПД соотношение Н/Л составило 3,87 (2,77; 4,49), что на 46% ($p < 0,001$) выше, чем у больных без ПД. В пожилом возрасте при наличии ПД соотношение Н/Л было на 50% ($p < 0,001$) выше, чем в аналогичной группе среднего возраста.

При сравнительном анализе через 3 мес установлено, что у больных пожилого возраста депрессия развивалась в 1,3 раза чаще, чем в среднем возрасте.

Все больше данных указывает на важную роль патофизиологических изменений после ишемического повреждения головного мозга. Возникающее при этом воспаление усиливает синтез цитокинов, определяемых как в поврежденной ткани головного мозга, так и в периферической крови [16], которые вызывают дополнительное повреждение клеток головного мозга [22].

В проведенном исследовании подтверждаются данные, что у больных с ИИ повышается уровень цитокинов, при этом в пожилом возрасте изменения выражены в большей степени. Полученные результаты представляют интерес в зависимости от развития ранней ПД у пациентов разных возрастных групп.

$TNF-\alpha$, с одной стороны, является важным медиатором воспаления после ишемии головного мозга, с другой стороны, играет ключевую роль в патофизиологических механизмах, приводящих

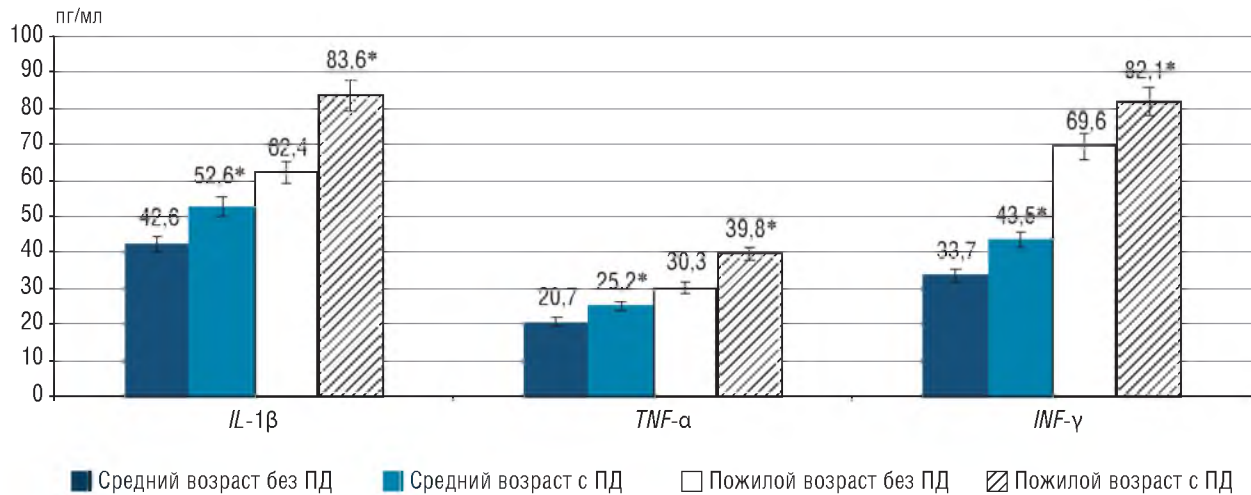


Рис. 2. Уровень $IL-1\beta$, $TNF-\alpha$, $INF-\gamma$ в сыворотке крови у пациентов разного возраста в зависимости от наличия постинсультной депрессии (ПД).

* $p < 0,01$ по сравнению с больными своей возрастной категории

к развитию инсульта [12, 19]. Прогрессирование атеросклероза (как основного фактора развития инсульта) всегда напрямую коррелирует как с уровнем $TNF-\alpha$ в крови, так и с локальным увеличением продукции $TNF-\alpha$ в атеросклеротической бляшке [6]. В нашем исследовании выявлено достоверное повышение уровня $TNF-\alpha$ в сыворотке крови у больных ИИ с ранней ПД. Так, в пожилом возрасте его уровень был выше на 31,4% и в среднем возрасте — на 21,7% ($p < 0,01$) по сравнению с больными без ПД. Через 3 мес у больных с ПД уровень $TNF-\alpha$ снизился на 7,8% в пожилом возрасте и на 11,9% — в среднем.

Анализ полученных данных показал повышение уровня $IL-1\beta$ в сыворотке крови в большей степени у больных пожилого возраста. Нами установлено, что больные, у которых впоследствии развилась ПД, имели более высокие значения $IL-1\beta$ в сыворотке крови в пожилом возрасте на 34% ($p < 0,01$), в среднем — на 23,5% ($p < 0,01$), чем без ПД. Через 3 мес у больных с ПД уровень $IL-1\beta$ снизился на 7,5% в пожилом возрасте и на 15% — в среднем.

Все больше данных свидетельствует о высокой экспрессии $INF-\gamma$ в процессе атерогенеза и участии данного цитокина в патогенезе ишемического инсульта [8]. В проведенном исследовании выявлено более выраженное увеличение содержания $INF-\gamma$ в сыворотке крови у больных пожилого возраста с ИИ. При этом больные пожилого возраста с ПД имели значения $INF-\gamma$ на 18% выше, в среднем — на 29,1% по сравнению с больными без ПД. Через 3 мес у больных с ПД уро-

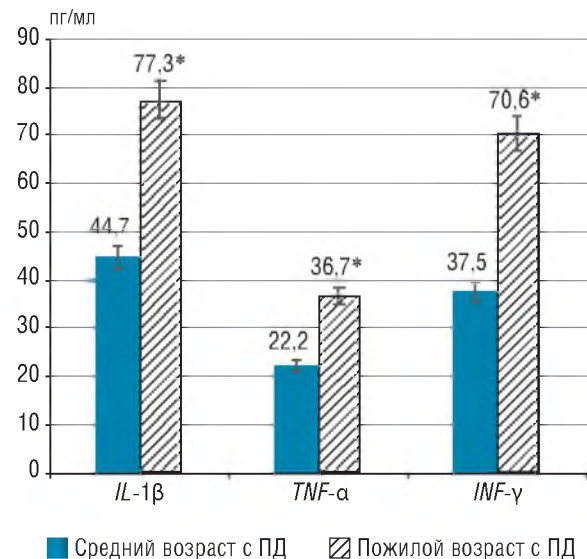


Рис. 3. Уровень $IL-1\beta$, $TNF-\alpha$, $INF-\gamma$ в сыворотке крови через 3 мес у пациентов разного возраста при наличии постинсультной депрессии (ПД).

* $p < 0,001$ по сравнению с больными среднего возраста

вень $INF-\gamma$ снизился на 14% в пожилом возрасте и на 13,8% — в среднем.

Полученные нами результаты полностью согласуются с данными литературы, которые продемонстрировали повышенное высвобождение провоспалительных цитокинов. В экспериментальных моделях церебральной ишемии, а также у пациентов с острым инсультом повышенная выработка цитокинов коррелировала с большей площадью ишемии и худшим неврологическим исходом [18, 19].

Точная функция нейтрофилов в развитии ишемического повреждения до сих пор не ясна, но имеются доказательства того, что нейтрофилы

продуцируют матриксную металлопротеиназу-9, способную повреждать ткань мозга, вызывая отек и геморрагическую трансформацию ИИ [24]. В исследовании G.C. Jickling и соавт. [11] объем инфаркта и функциональный дефицит пропорциональны увеличению числа нейтрофилов. С другой стороны, число лимфоцитов снижается после церебральной ишемии, увеличивая соотношение Н/Л, что напрямую коррелирует с увеличением площади, пораженной ишемией, и последующим риском смерти [9, 25]. Соотношение Н/Л, как маркер системного воспаления, коррелирует с плохим прогнозом у пациентов с острым коронарным синдромом. Соотношение Н/Л у больных ИИ в нашем исследовании было достоверно выше, чем в контрольной группе, при этом у лиц с ПД было выше (Δ 46%, $p < 0,001$), чем без ПД.

Таким образом, анализ полученных результатов выявил, что у пожилых больных ИИ показатели иммунного воспаления были достоверно выше, чем у лиц среднего возраста. Больные, у которых развилась ПД, имели более выраженные нарушения уровня цитокинов в плазме крови и соотношения Н/Л по сравнению с пациентами с ИИ без ПД.

Заключение

Определение уровня цитокинов (*IL-1 β* , *TNF- α* , *INF- γ*) в сыворотке крови может улучшить прогнозирование риска развития постинсультной депрессии. Наши результаты показывают, что выявление повышенного уровня цитокинов (*TNF- α* , *IL-1 β* , *INF- γ* , соотношение нейтрофилов и лимфоцитов) у пациентов с инсультом свидетельствует о необходимости особого внимания к ним для выявления контроля развития ранней постинсультной депрессии.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

- Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых: Клинические рекомендации. М., 2020.
- Максимова М.Ю., Хохлова Т.Ю., Суанова Е.Т. Постинсультная депрессия как частая медико-социальная проблема // Журн. неврол. и психиатр. 2016. Т. 116. № 3. С. 96–103. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161163196-103>
- Шахпаронова Н.В., Кадьков А.С. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях. Вопросы диагностики и лечения // Нервные болезни. 2015. № 3. С. 29–34.
- Arora P, Sagar R., Mehta M. et al. Serum S100B levels in patients with depression // Indian Psychiat. 2019. Vol. 61. № 1. P. 70–76. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_391_16
- Enache D., Pariante C.M., Mondelli V. Markers of central inflammation in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue // Brain Behav. Immun. 2019. Vol. 81. P. 24–40. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.06.015>
- Fatkullina A.R., Peshkova I.O., Koltsova E.K. The Role of Cytokines in the Development of Atherosclerosis // Biochemistry (Mosc). 2016. Vol. 81. № 11. P. 1358–1370. <https://doi.org/10.1134/S0006297916110134>
- Feng C., Fang M., Liu X.Y. The neurobiological pathogenesis of poststroke depression // Sci. Wld J. 2014. Vol. 2014. Article ID 521349. <https://doi.org/10.1155/2014/521349>
- Folsom A.R., Gottesman R.F., Appiah D. et al. Plasma d-Dimer and Incident Ischemic Stroke and Coronary Heart Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study // Stroke. 2015. Vol. 47. № 1. P. 18–23. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011035>
- Gökhan S., Ozhasenekler A., Durgun H.M. et al. Neutrophil lymphocyte ratios in stroke subtypes and transient ischemic attack // Europ. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2013. Vol. 17. № 5. P. 653–657.
- Herz J., Sabellek P, Lane T.E. et al. Role of neutrophils in exacerbation of brain injury after focal cerebral ischemia in hyperlipidemic mice // Stroke. 2015. Vol. 46. № 10. P. 2916–2925. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010620>
- Jickling G.C., Liu D., Ander B.P et al. Targeting Neutrophils in Ischemic Stroke: Translational Insights from Experimental Studies // Brit. J. Pharmacol. 2015. Vol. 35. № 6. P. 888–901. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.45>
- Kim J.W., Park M.S., Kim J.T. et al. The Impact of Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-1 β Levels and Polymorphisms on Long-Term Stroke Outcomes // Europ. Neurol. 2018. Vol. 79. № 1–2. P. 38–44. <https://doi.org/10.1159/000484599>
- Kim J.Y., Song T.J., Park J.H. et al. Different prognostic value of white blood cell subtypes in patients with acute cerebral infarction // Atherosclerosis. 2012. Vol. 222. № 2. P. 464–467. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.042>
- Kim J.Y., Park J.H., Chang J.Y. et al. Inflammation after ischemic stroke: the role of leukocytes and glial cells // Exp. Neurol. 2016. Vol. 25. № 5. P. 241–251. <https://doi.org/10.5607/en.2016.25.5.241>
- Levada O.A., Troyan A.S. Poststroke Depression Biomarkers: A Narrative Review // Front. Neurol. 2018. Vol. 9. P. 577. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00577>
- Maida C.D., Norrito R.L., Daidone M. et al. Neuroinflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke: Focus on Cardioembolic Stroke, Background, and Therapeutic Approaches // Int. J. molec. Sci. 2020. Vol. 21. № 18. P. 6454. <https://doi.org/10.3390/ijms21186454>
- Menard C., Pfau M.L., Hodes G.E. et al. Social stress induces neurovascular pathology promoting depression // Nat. Neurosci. 2017. Vol. 20. № 12. P. 1752–1760. <https://doi.org/10.1038/s41593-017-0010-3>
- Mosarrezaii A., Amiri-Nikpour M.R., Mehryar H.R. et al. Investigating the relationship between interleukin-6 serum levels and outcome in acute ischemic CVA // Brain Behav. 2020. Vol. 10. № 8. P. e01668. <https://doi.org/10.1002/brb3.1668>
- Pluta R., Januszewski S., Czuczwar S.J. Neuroinflammation in Post-Ischemic Neurodegeneration of the Brain: Friend, Foe, or Both? // Int. J. molec. Sci. 2021. Vol. 22. № 9. P. 4405. <https://doi.org/10.3390/ijms22094405>
- Powers W.J., Derdeyn C.P, Biller J. et al. American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. 2015. Vol. 46. № 10. P. 3020–3035. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000074>
- Rayasam A., Hsu M., Kijak J.A. et al. Immune responses in stroke: how the immune system contributes to damage and healing after stroke and how this knowledge could be translated to better cures? // Immunology. 2018. Vol. 154. № 3. P. 363–376. <https://doi.org/10.1111/imm.12918>
- Shi Y., Yang D., Zeng Y., Wu W. Risk Factors for Post-stroke Depression: A Meta-analysis // Front. Aging Neurosci. 2017. Vol. 9. P. 218. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00218>

23. *Tuttolomondo A., Maida C., Pinto A.* Inflammation and Inflammatory Cell Recruitment in Acute Cerebrovascular Diseases // *Curr. Immunol. Rev.* 2015. Vol. 11. № 1. P. 24–32. <https://doi.org/10.2174/157339551101150417101550>

24. *Villa R.F., Ferrari F., Moretti A.* Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment // *Pharmacol. Ther.*

2018. Vol. 184. P. 131–144. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.11.005>

25. *Xue J., Huang W., Chen X. et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic marker in acute ischemic stroke // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2017. Vol. 26. № 3. P. 650–657. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.11.010>

Поступила в редакцию 14.07.2021

После доработки 26.08.2021

Принята к публикации 30.08.2021

Adv. geront. 2021. Vol. 34. № 6. P. 841–847

*O.A. Osipova¹, N.I. Klushnikov^{1,2}, Ye.V. Gosteva^{1,3}, O.N. Belousova¹,
N.I. Zhernakova¹, A.N. Khachaturov^{1,3}*

THE ROLE OF INFLAMMATION IN THE DEVELOPMENT OF POST-STROKE DEPRESSION IN ELDERLY PATIENTS

¹ Belgorod State National Research University, 85 Pobedy str., Belgorod 308015, e-mail: osipova@bsu.edu.

ru; ² Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care № 8, 90 Rostovskaya str., Voronezh 394090;

³ N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, 10 Studencheskaya str., Voronezh 394036

The aim of the study was to study the role of cytokines, the ratio of neutrophils and lymphocytes in the development of post-stroke depression in elderly patients. The study included 110 patients with acute ischemic stroke, including 60 middle-aged people (52±5 years) and 50 elderly people (66±4 years). The control group consisted of 20 middle-aged people without a history of stroke. After 3 months of follow-up, post-stroke depression (PSD) developed in the elderly in 28 patients (56%), in the middle age in 26 patients (43,3%). Patients with ischemic stroke in the elderly who developed PSD were significantly older (7,9%, $p<0,05$), more often had arterial hypertension (12,4%, $p<0,05$), the level of glucose was 16,1% higher ($p<0,05$), triglycerides by 14% ($p<0,05$), LDL-C by 12,8% ($p<0,05$). In middle age, patients with post-stroke depression had a body mass index higher by 8,1% ($p<0,05$), a glucose level by 9,6% ($p<0,05$), triglycerides by 10,9% ($p<0,05$), LDL-C by 9,7% ($p<0,05$) than patients without PSD. Elderly patients with ischemic stroke and PSD had higher levels of cytokines — *IL-1 β* was 35,4% higher ($p<0,01$), *TNF- α* by 27% ($p<0,01$), *INF- γ* by 18% ($p<0,01$) than in patients without PSD. In elderly patients with PSD, the ratio of neutrophils and lymphocytes (N/L) is 46% ($p<0,001$) higher than in patients without PSD. In the elderly, in the presence of PSD, the N/L ratio was 50% ($p<0,001$) higher than in the same middle-aged group. Thus, in elderly patients with ischemic stroke, the level of inflammatory markers may have a prognostic value in the development of post-stroke depression.

Key words: elderly age, post-stroke depression, cytokines