

УДК 612.82

БИОМАРКЕРЫ ИНСУЛЬТА И ДЕПРЕССИИ: СУЩЕСТВУЮТ ЛИ СПЕЦИФИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ ДЕПРЕССИИ?

© 2020 г. М. Ю. Касаткина^{1, 2, *}, И. С. Жанин³, Н. В. Гуляева^{1, 2}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Научно-практический психоневрологический центр
им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

³Федеральное государственное автономное учреждение “Национальный медицинский исследовательский центр
здоровья детей” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Поступила в редакцию 15.05.2020 г.

После доработки 08.06.2020 г.

Принята к публикации 15.06.2020 г.

Постинсультная депрессия — сложное многофакторное заболевание, поражающее более 30% больных, переживших инсульт. Несмотря на широкую распространенность заболевания, остаются не до конца изученными важные аспекты его классификации, этиологии и патогенеза, существуют значительные сложности в его диагностике и профилактике. Использование субъективных шкал оценки депрессии и физикального осмотра, основные способы диагностики постинсультной депрессии, существенно зависят от квалификации врача. Полезным может быть использование специфических биомаркеров, однако обнаружить, валидировать и внедрить их в повседневную практику пока не удалось. До сих пор неизвестно, являются ли потенциальные биомаркеры постинсультной депрессии интерференцией маркеров депрессии и инсульта, или они в определенной степени специфичны. В обзоре проанализированы данные о биомаркерах, общих для инсульта, депрессии и постинсультной депрессии. Целый ряд биомаркеров ПД совпадает с таковыми инсульта и депрессии, но имеются и различия (ИФН- γ , сывороточный ферритин, VEGF, серотонин, дофамин, экспрессия мкРНК). С другой стороны, инсульт оказывает влияние на экспрессию маркеров депрессии. Для выявления биомаркеров, специфичных именно для постинсультной депрессии, необходимы дальнейшие масштабные исследования.

Ключевые слова: постинсультная депрессия, ишемический инсульт, депрессия, большое депрессивное расстройство, биомаркеры

DOI: 10.31857/S1027813320040032

Принятые сокращения:

BDNF — нейротрофический фактор мозга

VEGF — фактор роста эндотелия сосудов

ГНО — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось

длРНК — длинноцепочечная некодирующая РНК

ИИ — ишемический инсульт

мкРНК — микроРНК

ПД — постинсультная депрессия

СРБ — С-реактивный белок

ВВЕДЕНИЕ

Инсульт является третьей по распространенности причиной смерти во всем мире. Заболеваемость

инсультом резко увеличивается с возрастом, а эффективность реабилитационных мероприятий после инсульта напрямую зависит от эмоционального состояния пациента. Одним из часто встречающихся постинсультных аффективных расстройств является постинсультная депрессия (ПД). По данным мета-анализа, включающего 25488 пациентов с инсультом, в среднем у 31% больных развивается депрессия в течение первых 5 лет [1]. ПД негативно влияет на процесс реабилитации и увеличивает вероятность повторных инсультов, возникновения когнитивных нарушений, а также ухудшает качество жизни. Ранняя диагностика позволяет своевременно начать лечение и уменьшить негативные эффекты от ПД, однако при диагностике возникает ряд сложностей, связанных с необходимостью дифференцировать коморбидные заболевания и субъективностью шкальной оценки депрессии и критериев

* Адресат для корреспонденции: 117485 Россия, Москва, ул. Бутлерова, д. 5а; e-mail: m.u.kasatkina@gmail.com.

клинической картины. Выявление специфических биомаркеров ПД позволило бы объективизировать диагностику и решить эти проблемы.

ПОСТИНСУЛЬТНАЯ ДЕПРЕССИЯ: КЛАССИФИКАЦИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

ПД считается наиболее частым и важным психоневрологическим следствием инсульта, однако современная классификация заболеваний МКБ-10 не выделяет ее как отдельную нозологию. В рамках этой классификации ПД можно отнести ко вторичным депрессиям с различными степенями тяжести, сосудистым депрессиям [2]. Всем пациентам с ПД ставят диагноз “органические расстройства настроения” с использованием шкал Бека, Гамильтона, а также на основании критериев и симптомов по МКБ-10. При этом тяжесть депрессии определяется сочетанием критериев и симптомов. Так, для тяжелой степени (большое депрессивное расстройство) характерно наличие всех общих критериев, всех основных симптомов и как минимум 5 дополнительных симптомов; для средней степени всех общих критериев, двух основных симптомов и как минимум 4-х дополнительных; для легкой – всех общих критериев и 2-х основных симптомов (малая депрессия) [3].

Диагностика различных видов депрессий и, в частности, ПД часто осложняется дополнительными факторами [4]: нежеланием пациентов обращаться за медицинской помощью; недостатком знаний у врачей о депрессивных расстройствах, терапевтическим нигилизмом (убежденность в том, что пожилые люди не поддаются лечению или лечение трудноосуществимо), а также убежденностью в том, что депрессивное расстройство или подавленное настроение являются неизбежными спутниками старости; общими симптомами с коморбидными заболеваниями. Утомляемость и потеря аппетита могут быть как симптомами депрессии, так и сердечно-сосудистых заболеваний, рака или инсульта. Кроме того, даже если врач распознает депрессивные симптомы, он может расценивать их как адекватную реакцию на серьезную соматическую патологию. Сложность клинической диагностики депрессии (в частности, ПД) диктует необходимость поиска специфических биологических маркеров заболевания.

БИОМАРКЕРЫ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА, ДЕПРЕССИИ И ПОСТИНСУЛЬТНОЙ ДЕПРЕССИИ

Направленный поиск биомаркеров любой нозологии непременно опирается на знание патогенеза заболевания. Патогенез ПД является сложным и многофакторным, он формируется в результате сочетания нейробиологических нарушений, вызван-

ных ишемией и индивидуальной реактивностью на стресс [5]. Задействованные в патогенезе ПД сигнальные пути могут быть общими как для инсульта, так и для депрессии, но, возможно, имеют и свою специфику. При этом не все биомаркеры инсульта или депрессии могут быть свойственны ПД. Важно дифференцировать именно специфические для ПД биомаркеры, на основании которых можно проводить диагностику заболевания, поэтому в рамках данной статьи мы выбрали для анализа не все маркеры, характерные для инсульта, депрессии и ПД, а те из них, которые могут быть общими для этих заболеваний. Молекулы, участвующие в патогенезе ПД, которые потенциально могут быть биомаркерами, можно разделить на несколько групп: медиаторы воспаления, нейротрофические и ростовые факторы, метаболиты, нейротрансмиттеры, нейроэндокринные маркеры (табл. 1), а также генетические и эпигенетические факторы.

Воспалительные биомаркеры

Цитокины. Цитокины – это белки, которые путем трансдукции внеклеточного сигнала регулируют важные биологические функции, такие как врожденный и приобретенный иммунитет, воспаление, пролиферацию и восстановление клеток. Различные представители группы цитокинов могут иметь про- и противовоспалительные свойства.

Хроническое воспаление часто сопровождается возникновением симптомов депрессии, а у пациентов с диагнозом депрессия наблюдается повышение уровня циркулирующих цитокинов. Кроме того, было показано, что введение провоспалительных цитокинов лабораторным животным вызывает у них депрессивно-подобное поведение [6]. Во время ишемического инсульта (ИИ) происходит активация микроглии и астроцитов (клеточные компоненты нейровоспалительного ответа), в которых происходит синтез цитокинов. Вышедший из-под контроля нейровоспалительный процесс может лежать в основе развития аффективных и когнитивных нарушений [7]. Таким образом, предполагается, что изменения в уровне цитокинов, вызванные ИИ, могут играть важную роль в патогенезе ПД [8, 9].

В норме у человека уровень цитокинов в системном кровотоке минимален и может быть детектирован только с использованием высокочувствительных методов. Однако было показано, что в сыворотке пациентов в остром периоде ИИ по сравнению с контрольной выборкой повышается уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6, а также противовоспалительного ИЛ-4, при этом провоспалительные ФНО α и ИФН γ не изменяются [10, 11]. Важно отметить, что уровень цитокинов при ИИ не постоянен и зависит от времени, прошедшего с момента поражения, а

Таблица 1. Изменения уровней биомаркеров при инсульте, депрессии и постинсультной депрессии

Название маркера	Инсульт (острая фаза)	Депрессия	Постинсультная депрессия
ИЛ-1 β	↑ [10]	↑ [14]/= [13]	= [16]
ИЛ-6	↑ [10]	↑ [13]	↑ [15]
ИЛ-2	↑↓ [12]	= [13]	—
ИЛ-4	↑ [11]	= [13]	—
ИФН- γ	= [10]	= [13]	↑ [15]
ИЛ-10	↑↓ [12]	= [13]	↑ [15]
ФНО α	= [10]	↑ [13]/= [14]	↑ [15]
С-реактивный белок	↑ [20]	= [14]	↑ [26]
Сывороточный ферритин	↑ [21]	↓ [24]	↑ [28]
Альбумин	↓ [23]	↓ [25]	↓ [29]
Неоптерин	↑ [22]	↑ [25]	↑ [26]
VEGF	↑ [35]	↑ [36]	↓ [40]
BDNF	↓ [35]	↓ [37]	↓ [39]
Глюкоза	↑ [41]	↑ [43]	↑ [45]
Лептин	↑ [42]	↓ [44]	↑ [46]
Кортизол	↑ [47]	↑ [50]	↑ [48]
Глутамат	↑ [49]	↑ [52]	↓ [53]/↑ [54]
Норадреналин	↑ [55]	↓ [57]	↓ [60]
Серотонин	= [56]	= [59]	↓ [60]
Дофамин	= [55]	= [58]	↓ [60]

Условные обозначения: ↑ повышение; ↓ понижение; = нет изменения; — данные отсутствуют.

также может служить прогностическим фактором функционального исхода. Было обнаружено, что концентрация провоспалительного ИЛ-2 в сыворотке крови пациентов в первые сутки после инсульта выше, чем у контрольной выборки. Однако к шестому дню она значительно снижается у пациентов с благоприятным исходом, но остается повышенной у пациентов с прогрессирующим неврологическим дефицитом. Уровень противовоспалительного ИЛ-10 в сыворотке крови пациентов в острой фазе ИИ изменяется только у пациентов с улучшением состояния: через сутки после поражения он существенно понижается, а к шестым суткам значительно возрастает [12].

Данные об уровне цитокинов у пациентов с депрессией достаточно противоречивы. Несколькими группами показано, что по сравнению с контрольной выборкой у них повышено содержание ФНО α и ИЛ-6 в сыворотке крови; при этом не изменяются уровни ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 и ИФН γ [13]. Однако другие авторы показали, что уровень у пациентов с депрессией ИЛ-1 β повышен, а ФНО α не меняется [14]. Такие противоречия могут объясняться тем, что разные исследования задействуют различные когорты пациентов, которые, несмотря на идентичный диагноз, могут различаться по многим другим показателям.

У пациентов с ПД продемонстрировано повышение уровней ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО α , и ИФН γ в первый год после инсульта [15]. При этом в другом исследовании уровень ИЛ-1 β не отличался от контрольных значений, но был выше у пациентов с ПД, чем у больных с инсультом [16].

Белки острой фазы. Белки острой фазы представляют собой большую группу белков сыворотки крови (до 30), образующихся в печени, концентрация которых увеличивается в ответ на патологические процессы разного характера (воспаление, повреждение). Уровни этих белков в крови зависят от степени и/или стадии патологического процесса. Их синтез усиливается под влиянием провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО α , а также глюкокортикоидов. Обычно концентрация этих белков повышена в остром периоде заболевания и это отражает нормальную реакцию организма. Однако, если происходит нарушение механизмов регуляции белков острой фазы, их избыток может оказывать повреждающее действие и привести к развитию последующих осложнений.

При инсульте, депрессии и ПД изучали С-реактивный белок (СРБ), неоптерин, ферритин, альбумин и др. С-реактивный белок, принадлежащий к семейству пентраксинов, — мультифункциональный белок острой фазы, играющий

важную роль при воспалительных реакциях, в защите от чужеродных агентов и в аутоиммунных процессах [17]. Неоптерин – производное птерина и побочный продукт гуанозинтрифосфат-биоптеринового пути, секретируемый активированными макрофагами после стимуляции ИФН γ . Предполагается, что неоптерин является биомаркером иммунной и макрофагальной активности [18]. Ферритин – внутриклеточный белок, который активно участвует в метаболизме железа в организме. Концентрация ферритина в сыворотке крови изменяется при различных заболеваниях, сопровождающихся воспалительными и некротическими процессами, при этом ферритин также может служить стимулятором клеточной пролиферации [19]. Альбумины – наиболее гомогенная фракция белков крови. Основная их функция – связывание воды, что обеспечивает онкотическое давление в крови. Снижение содержания альбуминов наблюдается при повышении проницаемости сосудов и заболеваниях печени.

Было показано, что при ИИ уровень СРБ выше, чем у контрольной выборки, и он положительно коррелирует с тяжестью заболевания [20]; также были увеличены уровни сывороточного ферритина и неоптерина [21, 22]. Более высокий уровень сывороточного неоптерина, который рассматривается как гуморальный компонент иммуноопосредованной воспалительной реакции, подтверждает концепцию о повышении концентрации маркеров воспаления у пациентов с ИИ [22]. В то же время у таких пациентов наблюдается гипоальбуминемия [23], что говорит о воспалительной реакции в организме и повышении проницаемости сосудов.

По данным мета-анализа не было обнаружено различий в уровне СРБ у пациентов с депрессией по сравнению со здоровым контролем [14]. Показано, что при депрессии уровень ферритина ниже, чем у контрольной выборки и отрицательно коррелирует с тяжестью заболевания (баллами по шкале Бека). Кроме того, у пациентов с депрессией был более выражен дефицит железа по сравнению со здоровыми людьми [24]. Как и при ИИ, уровень альбуминов у пациентов с депрессией понижен, хотя уровень неоптерина повышен [25].

Уровни СРБ и неоптерина у пациентов с ПД значительно повышены по сравнению с пациентами после инсульта без ПД [26, 27]. У пациентов, у которых диагноз ПД был поставлен через 2 месяца после инсульта, уровень сывороточного ферритина на момент поступления был выше по сравнению с пациентами, у которых впоследствии не развилась ПД и по сравнению с контрольной группой [28]. В одном из исследований было показано, что низкий уровень сывороточного альбумина ассоциирован с симптомами депрессии у пожилых людей в отдаленном периоде после инсульта [29].

Нейротрофические и ростовые факторы

Одним из ключевых звеньев в патогенезе депрессии является изменение пластичности нейронных сетей. Нейропластичность тесно связана с состоянием нейронов, процессами их гибели и нейрогенеза. К важнейшим регуляторам пластичности мозга относятся нейротрофические факторы, полипептиды, участвующие в регуляции роста и созревания клеточных популяций центральной и периферической нервной системы, а также в процессах адаптации клеток к внешним воздействиям, обеспечивающей выживание в экстремальных условиях. При поражении головного мозга развивается воспалительный каскад, опосредованный активацией различных молекулярных путей и связанных с ними медиаторов (свободнорадикальные формы кислорода, провоспалительные цитокины), способствующих гиперэкспрессии матриксных металлопротеиназ в астроцитах и микроглии, нарушению гематоэнцефалического барьера и каскаду событий, которые в конечном итоге стимулируют гибель нейронов [30]. Нейротрофические факторы играют важную роль в защите нейронов и в восстановлении нейропластичности [31]. Было показано, что усиленная и длительная секреция нейротрофических факторов в ответ на лечение антидепрессантами способствует нейропротекции. Это наблюдение легло в основу нейротрофической гипотезы депрессии, которая предполагает, что сниженные уровни нейротрофических факторов предрасполагают к депрессии, а повышенные оказывают антидепрессивное воздействие [32].

Нейротрофический фактор мозга (BDNF) является одним из важнейших нейротрофических факторов в ЦНС. BDNF оказывает влияние на рост, структурно-функциональное состояние, синаптическую и структурную пластичность нейронов [33]. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) – высокоспецифичный митоген для клеток эндотелия сосудов. Экспрессия VEGF усиливается в ответ на гипоксию за счет активации онкогенов и различных цитокинов. VEGF индуцирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, а также ингибирует апоптоз, индуцирует ангиогенез и проницаемость кровеносных сосудов, играя центральную роль в регуляции васкулогенеза [34].

В рамках мета-анализа была рассмотрена ассоциация высоких уровней нейротрофических факторов в сыворотке крови с благоприятным исходом ИИ [35]. Уровень VEGF был максимальным на 7-й день и оставался повышенным в течение первых 3-х мес. При этом высокие уровни VEGF в сыворотке крови на 7-й день и через 3 мес. после инсульта были ассоциированы с хорошим функциональным исходом и с меньшим остаточным поражением мозга через 1 год [35].

При депрессии уровень VEGF повышается в крови у пациентов по сравнению с контрольной

группой [36]. В тоже время уровень BDNF в сыворотке крови при депрессии снижен [37]. Было показано, что снижение концентрации BDNF в сыворотке крови в раннем периоде инсульта предрасполагает к развитию ПД [38]. Пациенты, у которых была обнаружена депрессия после инсульта, через 3 месяца имели более низкий уровень BDNF, чем на момент поступления в стационар [39]. Также было обнаружено, что у пациентов с ПД уровень VEGF ниже по сравнению с пациентами без ПД [40].

Метаболические биомаркеры

Воспалительные реакции вызывают сдвиги в метаболических процессах, включающие локальное истощение питательных веществ, увеличение потребления кислорода и образование большого количества активных промежуточных соединений кислорода и азота. Уровень глюкозы и лептина у больных с ИИ в острой фазе обычно превышает референсный диапазон нормы, что может быть ассоциировано с неблагоприятным функциональным исходом в будущем [41]. При этом уровень лептина коррелирует с объемом поражения [42].

У многих пациентов с депрессией в сыворотке крови наблюдались более высокие уровни глюкозы [43], а уровень лептина был снижен по сравнению с контрольной группой [44]. Показано, что повышение концентрации глюкозы в сыворотке крови (>126 мг/дл) в остром периоде ИИ может быть предиктором ПД [45]. Более высокие уровни лептина в сыворотке крови были обнаружены в группе пациентов с ПД по сравнению группой без ПД [46].

Нейроэндокринные биомаркеры

Одной из современных гипотез возникновения ПД является ключевая роль в ее патогенезе дистантного повреждения гиппокампа, индуцируемая избыточными глюкокортикоидами в крови [8, 9]. Инсульт – это острый стрессорный фактор, который провоцирует гиперактивацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО) и вызывает нейровоспалительный ответ, сопровождающийся локальным выбросом цитокинов и других медиаторов воспаления (простагландинов, активных форм азота и кислорода). Гиперактивность ГГНО приводит к избыточному высвобождению кортикостероидов, что ассоциировано с ослаблением ингибирования ими активности ГГНО по типу отрицательной обратной связи. Длительное избыточное высвобождение глюкокортикоидов и изменение реактивности рецепторов, с которыми они взаимодействуют (глюкокортикоидные и минералокортикоидные), приводят к структурным и функциональным изменениям нейронов, особенно в гиппокампе, структуре, в которой сосре-

доточено большое число кортикостероидных рецепторов [8]. Нарушение нейрогенеза и нейродегенерация в гиппокампе являются структурно-функциональной основой для развития депрессии и коморбидных ей когнитивных расстройств.

Основными сигнальными молекулами, обеспечивающими функционирование ГГНО, являются кортикотропин-релизинг гормон, адренкортикотропный гормон (АКТГ) и кортизол. У пациентов с ИИ наблюдается более высокий уровень кортизола в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой [47]. У пациентов с депрессией, как правило, наблюдается повышенный уровень кортизола и АКТГ в крови, при этом концентрация кортикотропин-релизинг гормона не меняется [48]. Имеются данные о том, что у пациентов с ПД уровень кортизола во второй половине дня значительно выше, чем у пациентов без ПД [49].

Нейромедиаторы

Нейромедиаторы – ключевые молекулы, осуществляющие передачу электрохимического импульса между нейронами. Любое нарушение нормального функционирования нейромедиаторов может негативно повлиять как на работу мозга, так и на нервную систему в целом.

Глутамат, основной возбуждающий нейромедиатор, играет ключевую роль при различных неврологических расстройствах. Его уровень повышается при ИИ, что вызывает глутаматную эксайтотоксичность – один из ранних этапов патологического каскада [50]. У пациентов с неблагоприятным функциональным исходом инсульта уровень глутамата в плазме выше, чем у пациентов с благоприятным исходом [51]. Повышение уровня глутамата характерно и для пациентов с депрессией [52]. Уровень глутамата в плазме на 1-й день после инсульта был значительно ниже у пациентов с ПД, по сравнению с пациентами без нее [53]. Авторы этой работы показали, что низкий уровень глутамата в совокупности с выраженным неврологическим дефицитом (по шкале NIHSS) в первые сутки после инсульта могут служить прогностическими факторами раннего развития ПД. Однако в другом исследовании было показано, что более высокий уровень глутамата в плазме в первые дни после инсульта является предиктором ПД [54]. Возможно, это противоречие хотя бы частично можно объяснить тем, что сроки обнаружения ПД в этих исследованиях были разными. В первом случае ПД диагностировали у пациентов через две недели после инсульта, а во втором – через три месяца.

Катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин, серотонин), важные компоненты стрессорного ответа, это физиологически активные вещества, которые являются нейромедиаторами ЦНС и вегетативной нервной системы, а также выполняют

функции гормонов. Кроме нервной системы, норадреналин и адреналин продуцируются клетками мозгового вещества надпочечников. Их секреция и выброс в кровь усиливаются при стрессе, а также ситуациях, которые требуют быстрой перестройки организма. Дофамин — один из медиаторов возбуждения в нервной системе, а серотонин — преимущественно тормозный медиатор. Существенное количество серотонина содержится в тромбоцитах; он синтезируется и хранится в специальных клетках желудочно-кишечного тракта, откуда поступает в кровь и депонируется тромбоцитами.

У пациентов с ИИ было показано увеличение уровня норадреналина, но не изменялся уровень дофамина [55] и уровень серотонина (в плазме и в тромбоцитах) по сравнению с контрольной группой [56]. У пациентов с депрессией уровень норадреналина в крови, как правило, снижен, что согласуется с теорией о нарушении обратной отрицательной связи ГНО у депрессивных больных [57]; уровень дофамина [58] и уровень серотонина [59] не различаются у пациентов с депрессией и здоровых людей. У пациентов с ПД уровни норадреналина, дофамина и серотонина снижены по сравнению с пациентами без ПД [60].

Генетические и эпигенетические маркеры

В патогенезе депрессии и инсульта, как и большинства других многофакторных заболеваний, присутствует существенный генетический компонент. Не являясь триггером этих болезней, он, тем не менее, важен для большинства звеньев патогенеза. В связи с этим было проведено множество исследований, в которых рассматривались генетические и эпигенетические компоненты как факторы риска, биомаркеры и прогностические факторы соответствующих заболеваний.

Благодаря широкому применению ДНК микрочипов высокой плотности и секвенирования нового поколения стал возможен поиск локусов, в которых однонуклеотидные замены могут являться факторами риска определенных болезней. При анализе генетического материала более 12000 пациентов было обнаружено, что варианты в генах *HDAC9*, *CDKN2A*, *CDKN2B* и *ANRIL* могут быть факторами риска для ИИ, вызванного закупоркой крупных артерий [61]. В то же время была обнаружена ассоциация развития любого типа ИИ с вариантом rs10744777 [62]. Для выявления генетических предикторов депрессии проводились гораздо более обширные исследования. Самый крупный мета-анализ обобщил данные более чем 240000 пациентов с депрессивными расстройствами [63]. Среди 17842 генов, включенных в этот анализ, было обнаружено 269, которые могут быть ассоциированы с депрессией. Однако среди них не было тех, которые, исходя из крупных мета-анализов, могли быть ассоциированы с ИИ. К

сожалению, до сих пор не проводилось подобных полномасштабных исследований по определению ассоциаций генетических вариантов с развитием ПД. Тем не менее, имеются исследования, в которых осуществлялся поиск генов, ассоциированных как с развитием ИИ, так и депрессии [64]. Было обнаружено, что полиморфизмы в генах *MTHFR*, *APOE*, *ACE* и *PON1* могут быть описаны как предикторы и депрессии, и инсульта. Вследствие этого было выдвинуто предположение, что они также могут быть предикторами ПД. Позднее в одном из исследований была показана ассоциация между генотипом *APOE* и развитием ПД [65]. При этом отмечено, что измерение концентрации *APOE* в крови пациентов, совместно с генотипированием, более точно предсказывает вероятность развития ПД.

Наряду с исследованием генетических факторов риска инсульта проводятся работы по поиску диагностических и прогностических маркеров заболевания [66]. Подобный поиск может дать не только более простой и чувствительный метод диагностики ИИ, но и позволит корректировать лечение, исходя из полученных данных. В последнее время поиск ведется преимущественно в области не генетики, а эпигенетики. Чаще всего рассматриваются эффекты метилирования промотора генов и изменения экспрессии некодирующих РНК. Некодирующие РНК, такие как микроРНК (мкРНК) и длинные некодирующие РНК (длРНК), играют важную роль в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. При этом мкРНК могут выделяться из клеток вместе с везикулами и свободно циркулировать в кровотоке. Таким образом, определение концентрации мкРНК в плазме или сыворотке крови может отражать экспрессию этих мкРНК в мозге [67].

В одном из последних исследований были обнаружены изменения в экспрессии трех длРНК в мононуклеарных клетках периферической крови больных инсультом. Эти данные могут быть использованы не только для ранней диагностики заболевания, но также для дифференцирования ИИ от транзиторной ишемической атаки [68]. Использование длРНК для диагностики депрессии также представляет очень перспективное направление. Однако пока не удалось добиться значимых результатов в этой области, что может быть связано как с недавним появлением подхода, так и с гетерогенностью заболевания [69]. Исследование экспрессии длРНК при ПД пока не проводилось.

В мета-анализе, в котором исследовалась ассоциация экспрессии циркулирующих мкРНК с ИИ, были выделены 22 мкРНК (12 с повышенной и 10 с пониженной экспрессией), которые потенциально могут быть маркерами заболевания. Среди данных мкРНК только одна, miR-106b-5p, продемонстрировала одинаковое направление изменения экспрессии

в нескольких исследованиях [70]. Эта мкРНК также фигурирует в работах, посвященных эпигенетическим маркерам в психиатрии [71]. Однако в настоящее время она рассматривается как возможный биомаркер для шизофрении, биполярных расстройств и расстройств аутистического спектра, но не депрессии. В одном из последних обзорных исследований было проанализировано 178 мкРНК, которые потенциально могут быть биомаркерами депрессии. Среди всех кандидатов только одна miR-132-3p встречалась более чем в трех различных работах и имела одинаковое направление изменения экспрессии [72]. Исследование экспрессии мкРНК при ПД почти не проводилось, работ, посвященных этой тематике, немного [73, 74]. В плазме пациентов с ПД, по сравнению с пациентами без ПД через 2 недели была обнаружена гиперэкспрессия miR-22-3p, miR-4476, miR-486-5p, miR-92a-3p и гипоекспрессия miR-187-5p, miR-5571-5p, miR-4310, miR-3202, miR-133a, miR-548ai, miR-4769-5p, miR-4716-3p, miR-4738-3p, miR-1247-3p, miR-183-3p, miR-3615, miR-629-3p, miR-887, miR-3184-3p, miR665, miR-4741-5p, miR-636, miR-1234-5p, miR-3667-5p, miR-1185-1-3p. Среди этих мкРНК только две, miR-92a-3p [75] и miR-183-3p [75] были ранее ассоциированы с развитием депрессии.

Как указывалось выше, BDNF является одним из наиболее важных нейротрофических факторов, обеспечивающих координацию различных процессов в ЦНС. Его концентрация в крови меняется как при депрессии, так и на некоторых стадиях инсульта, но молекулярные механизмы таких изменений не до конца изучены [76]. Полиморфизмы гена BDNF могут быть ассоциированы с функционированием системы этого нейротрофина. Показано, что наличие варианта val66met (rs6265) негативно сказывается на восстановлении пациентов после инсульта, а также может способствовать развитию ПД [77]. Другим возможным механизмом является гиперметилирование. Было показано, что гиперметилирование CpG островков промотора гена BDNF значительно понижает его экспрессию и может служить биомаркером как большого депрессивного расстройства, так и ПД [76, 78].

Изучение генетических и эпигенетических факторов в патогенезе и диагностике различных заболеваний является важной и актуальной задачей. Выполнено немало исследований, посвященных изучению экспрессии мкРНК при инсульте и при депрессии, при этом почти нет исследований, связанных с ПД. В то же время, результаты работ, представленных в данном обзоре, свидетельствуют о схожести маркеров некоторых молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе развития депрессивных расстройств, не связанных с инсультом, и ПД: метилирование генов, наличие специфических полиморфизмов. Дальнейшее изучение генетических особенностей ПД мо-

жет способствовать ее ранней диагностике и более эффективному лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика ПД является сложной задачей, однако разработка и использование специфических биомаркеров сможет помочь вовремя обнаружить первые признаки заболевания и начать лечение. Для поиска, валидации и внедрения в широкую практику специфических биомаркеров постинсультной депрессии необходимы дополнительные данные, однако ряд закономерностей можно выявить на основании уже собранных результатов. Как следует из данных, приведенных выше, целый ряд биомаркеров ПД совпадает с биомаркерами инсульта и/или депрессии, но есть те, которые отличаются (напр. сывороточный ферритин, ряд цитокинов, VEGF, серотонин, дофамин). Перспективной областью для поиска специфических биомаркеров ПД является изучение генетических и эпигенетических факторов (в т.ч. мкРНК).

Использование маркеров большого депрессивного расстройства для диагностики ПД не всегда представляется оправданным. Инсульт оказывает влияние на маркеры депрессии: одни маркеры исчезают (сывороточный ферритин, С-реактивный белок), а другие появляются (микроРНК, дофамин). Исследований, касающихся ряда потенциально перспективных биомаркеров ПД, до сих пор не проводилось (например, ИЛ-2, ИЛ-4). Для поиска специфических биомаркеров ПД необходимы дополнительные теоретические и масштабные экспериментальные исследования.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Данное исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 20-65-47029.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Hackett M.L., Pickles K.* // Int. J. Stroke. 2014. V. 9. № 8. P. 1017–1025.
2. *Ranga Rama Krishnan K., McDonald W.M.* // Med. Hypotheses. 1995. V. 44. № 2. P. 111–115.
3. *Краснов В.Н.* // Образовательная программа по депрессивным расстройствам. Том 1. Общая часть. Основные аспекты депрессии. М.: МНИИ Психиатрии, 2008. 119 с.
4. *Rost K., Smith G.R., Matthews D.B., Guise B.* // Arch. Fam. Med. 1994. V. 3. № 4. P. 333–337.
5. *Villa R.F., Ferrari F., Moretti A.* // Pharmacol. Ther. 2018. V. 184. P. 131–144.

6. Miller A.H., Maletic V., Raison C.L. // *Biol. Psychiatry*. 2009. V. 65. № 9. P. 732–741.
7. Li W., Ling S., Yang Y., Hu Z., Davies H., Fang M. // *Neuroendocrinol. Lett.* 2014. V. 35. № 2. P. 104–109.
8. Gulyaeva N.V. // *Biochemistry (Moscow)*. 2019. V. 84. № 11. P. 1306–1328.
9. Gulyaeva N.V. // *Neurochem. Res.* 2019. V. 44. № 6. P. 1306–1322.
10. Wytrykowska A., Prosba-Mackiewicz M., Nyka W.M. // *J. Oral Sci.* 2016. V. 58. № 4. P. 509–513.
11. Kim H.M., Shin H.Y., Jeong H.J., An H.J., Kim N.S., Chae H.J., Kim H.R., Song H.J., Kim K.Y., Baek S.H., Cho K.H., Moon B.S., Lee Y.M. // *J. Mol. Neurosci.* 2000. V. 14. № 3. P. 191–196.
12. Nayak A.R., Kashyap R.S., Purohit H.J., Kabra D., Taori G.M., Dagainawala H.F. // *Inflamm. Res.* 2009. V. 58. № 10. P. 687–691.
13. Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W., Liu H., Sham L., Reim E.K., Lancôt K.L. // *Biol. Psychiatry*. 2010. V. 67. № 5. P. 446–457.
14. Ng A., Tam W.W., Zhang M.W., Ho C.S., Husain S.F., McIntyre R.S., Ho R.C. // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. P. 12050.
15. Su J.A., Chou S.Y., Tsai C.S., Hung T.H. // *Gen. Hosp. Psychiatry*. 2012. V. 34. № 1. P. 35–39.
16. Kim J.M., Kang H.J., Kim J.W., Bae K.Y., Kim S.W., Kim J.T., Park M.S., Cho K.H. // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2017. V. 25. № 12. P. 1300–1308.
17. Вельков В.В. // *Лабораторная медицина*. 2006. № 8. С. 1–7.
18. Lin H., Tsai T., Liu C., Lu C., Chang W., Chen S., Huang C., Huang C., Tsai N., Huang C., Liou C. // *Clin. Biochem.* 2012. V. 45. № 18. P. 1596–1601.
19. Torti F.M., Torti S.V. // *Blood*. 2002. V. 99. № 10. P. 3505–3516.
20. Irimie C.A., Vârciu M., Irimie M., Ifteni P.I., Minea D.I. // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018. V. 27. № 10. P. 2731–2737.
21. Mandal S., Majumder M., Hossain M., Sarker M. // *Bangladesh J. Med. Biochem.* 2018. V. 10. № 1. P. 16–20.
22. Cojocaru I.M., Cojocaru M., Burcin C., Atanasiu A. // *Rom. J. Intern. Med.* 2007. V. 45. № 4. P. 365–369.
23. Dziejczak T., Pera J., Slowik A., Gryz-Kurek E.A., Szczudlik A. // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2007. V. 61. № 11. P. 1318–1322.
24. Shariatpanaahi M.V., Shariatpanaahi Z.V., Moshtaaghi M., Shahbaazi S.H., Abadi A. // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2007. V. 61. № 4. P. 532–535.
25. Celik C., Erdem M., Cayci T., Ozdemir B., Ozgur Akgul E., Kurt Y.G., Yaman H., Isintas M., Ozgen F., Ozsahin A. // *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*. 2010. V. 34. № 2. P. 372–375.
26. Tang C.Z., Zhang Y.L., Wang W.S., Li W.G., Shi J.P. // *Mol. Neurobiol.* 2016. V. 53. № 4. P. 2152–2160.
27. Tang C.Z., Zhang Y.L., Wang W.S., Li W.G., Shi J.P. // *Mol. Neurobiol.* 2016. V. 53. № 5. P. 3194–3204.
28. Zhu L., Han B., Wang L., Chang Y., Ren W., Gu Y., Yan M., Wu C., Zhang X.Y., He J. // *J. Affect. Disord.* 2016. V. 190. P. 98–102.
29. Pascoe M.C., Skoog I., Blomstrand C., Linden T. // *Psychiatry Res.* 2015. V. 230. № 2. P. 658–663.
30. Liguz-Leczna M., Kossut M. // *Neural Plast.* 2013. V. 2013. P. 1–9.
31. Mitre M., Mariga A., Chao M.V. // *Clin. Sci.* 2017. V. 131. № 1. P. 13–23.
32. Zhang X., Li J., Sha W., Bu R. // *Major Depressive Disorder – Cognitive and Neurobiological Mechanisms*. Seoul: InTech, 2015. 155 p.
33. Park H., Poo M. // *Nat. Rev. Neurosci.* 2013. V. 14. № 1. P. 7–23.
34. Neufeld G., Cohen T., Gengrinovitch S., Poltorak Z. // *FASEB J.* 1999. V. 13. № 1. P. 9–22.
35. Sobrino T., Rodríguez-Yáñez M., Campos F., Iglesias-Rey R., Millán M., la Ossa N.P. de, Dávalos A., Delgado-Mederos R., Martínez-Domeño A., Martí-Fàbregas J., Castellanos M., Serena J., Lago A., Díez-Tejedor E., Castillo J. // *Transl. Stroke Res.* 2019. P. 1–11.
36. Carvalho A.F., Köhler C.A., McIntyre R.S., Knöchel C., Brunoni A.R., Thase M.E., Quevedo J., Fernandes B.S., Berk M. // *Psychoneuroendocrinology*. 2015. V. 62. P. 18–26.
37. Bocchio-Chiavetto L., Bagnardi V., Zanardini R., Molteni R., Gabriela Nielsen M., Placentino A., Giovannini C., Rillosi L., Ventriglia M., Riva M.A., Gennarelli M. // *World J. Biol. Psychiatry*. 2010. V. 11. № 6. P. 763–773.
38. Xu H.B., Xu Y.H., He Y., Xue F., Wei J., Zhang H., Wu J. // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018. V. 27. № 3. P. 709–715.
39. Li J., Zhao Y.D., Zeng J.W., Chen X.Y., Wang R.D., Cheng S.Y. // *J. Affect. Disord.* 2014. V. 168. P. 373–379.
40. Tan Y., Shang B., Zhao Y., Liu X. // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2017. V. 10. № 1. P. 1259–1266.
41. Nukui S., Akiyama H., Soga K., Takao N., Tsuchihashi Y., Iijima N., Hasegawa Y. // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2019. V. 28. № 12. P. 104346.
42. Liu G., Dong M., Ma S., Fu L., Xiao Y., Zhong L., Geng J. // *Neurol. Res.* 2019. V. 41. № 2. P. 125–131.
43. Peng Y.-F., Zhong S.-M., Yu-Hua Q., Hui-Dan X., Wu-Jun W. // *Adv. Clin. Exp. Med.* 2017. V. 26. № 4. P. 665–659.
44. Lu X.-Y. // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2007. V. 7. № 6. P. 648–652.
45. Ormstad H., Aass H.C.D., Amthor K.F., Lund-Sorensen N., Sandvik L. // *Int. J. Neurosci.* 2012. V. 122. № 11. P. 682–690.
46. Lee J.Y., Lim O.K., Lee J.K., Park Y., Kim C., Yoon J.W., Park K.D. // *Ann. Rehabil. Med.* 2015. V. 39. № 5. P. 786–792.
47. Marklund N., Peltonen M., Nilsson T.K., Olsson T. // *J. Intern. Med.* 2004. V. 256. № 1. P. 15–21.
48. Zhang X.fan, Zou W., Yang Y. // *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. – Med. Sci.* 2016. V. 36. № 5. P. 732–735.

49. *Kostandy B.B.* // *Neurol. Sci.* 2012. V. 33. № 2. P. 223–237.
50. *Stetler C., Miller G.E.* // *Psychosom. Med.* 2011. V. 73. № 2. P. 114–126.
51. *Meng X.en, Li N., Guo D.Z., Pan S.Y., Li H., Yang C.* // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2015. V. 35. № 2. P. 159–165.
52. *Inoshita M., Umehara H., Watanabe S.Y., Nakataki M., Kinoshita M., Tomioka Y., Tajima A., Numata S., Ohmori T.* // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2018. V. 14. P. 945–953.
53. *Geng L.-Y., Qian F.-Y., Qian J.-F., Zhang Z.-J.* // *J. Psychosom. Res.* 2017. V. 96. P. 35–41.
54. *Cheng S.Y., Zhao Y.D., Li J., Chen X.Y., Wang R.D., Zeng J.W.* // *Psychoneuroendocrinology.* 2014. V. 47. P. 126–135.
55. *Myers M.G., Norris J.W., Hachinski V.C., Sole M.J.* // *Stroke.* 1981. V. 12. № 2. P. 200.
56. *Blardi P., Palazzuoli A., Lalla A. De, Auteri A.* 2006. P. 210–214.
57. *Koenigsberg H.W., Teicher M.H., Mitropoulou V., Navalta C., New A.S., Trestman R., Siever L.J.* // *J. Psychiatr. Res.* 2004. V. 38. № 5. P. 503–511.
58. *Ambade V., Arora B.M.M., Retd C.P.S., Somani B.L., Basannar D.* // *Med. J. Armed Forces India.* 2000. V. 65. № 3. P. 216–220.
59. *Saldanha B.D., Kumar M.N., Capt S., Ryali V., Srivastava K., Capt S., Pawar A.A.* // *Med. J. Armed Forces India.* V. 65. № 2. P. 108–112.
60. *Meng G., Ma X., Li L., Tan Y., Liu X., Liu X., Zhao Y.* // *BMC Neurol.* 2017. V. 17. P. 1–8.
61. *Traylor M., Farrall M., Holliday E.G., Sudlow C., Hopewell J.C., Cheng Y.C., Fornage M., Ikram M.A., Malik R., Bevan S., Thorsteinsdottir U., Nalls M.A., Longstreth W.T., Wiggins K.L., Yadav S., Parati E.A., DeStefano A.L., Worrall B.B., Kittner S.J., Khan M.S., Reiner A.P., Helgadottir A., Achterberg S., Fernandez-Cadenas I., Abboud S., Schmidt R., Walters M., Chen W.M., Ringelstein E.B., O'Donnell M., Ho W.K., Pera J., Lemmens R., Norrving B., Higgins P., Benn M., Sale M., Kühlenbäumer G., Doney A.S.F., Vicente A.M., Delavaran H., Algra A., Davies G., Oliveira S.A., Palmer C.N.A., Deary I., Schmidt H., Pandolfo M., Montaner J., Carty C., Bakker P.I.W. de, Kostulas K., Ferro J.M., Zuydam N.R. van, Valdimarsson E., Nordestgaard B.G., Lindgren A., Thijs V., Slowik A., Saleheen D., Paré G., Berger K., Thorleifsson G., Hofman A., Mosley T.H., Mitchell B.D., Furie K., Clarke R., Levi C., Seshadri S., Gschwendtner A., Boncoraglio G.B., Sharma P., Bis J.C., Gretarsdottir S., Psaty B.M., Rothwell P.M., Rosand J., Meschia J.F., Steffansson K., Dichgans M., Markus H.S.* // *Lancet Neurol.* 2012. V. 11. № 11. P. 951–962.
62. *Kilariski L.L., Achterberg S., Devan W.J., Traylor M., Malik R., Lindgren A., Pare G., Sharma P., Slowik A., Thijs V., Walters M., Worrall B.B., Sale M.M., Algra A., Kappelle L.J., Wijmenga C., Norrving B., Sandling J.K., Rönnblom L., Goris A., Franke A., Sudlow C., Rothwell P.M., Levi C., Holliday E.G., Fornage M., Psaty B., Gretarsdottir S., Thorsteinsdottir U., Seshadri S., Mitchell B.D., Kittner S., Clarke R., Hopewell J.C., Bis J.C., Boncoraglio G.B., Meschia J., Ikram M.A., Hansen B.M., Montaner J., Thorleifsson G., Stefansson K., Rosand J., Bakker P.I.W. de, Farrall M., Dichgans M., Markus H.S., Bevan S.* // *Neurology.* 2014. V. 83. № 8. P. 678–685.
63. *Howard D.M., Adams M.J., Clarke T.K., Hafferty J.D., Gibson J., Shiri M., Coleman J.R.I., Hagenaars S.P., Ward J., Wigmore E.M., Alloza C., Shen X., Barbu M.C., Xu E.Y., Whalley H.C., Marioni R.E., Porteous D.J., Davies G., Deary I.J., Hemani G., Berger K., Teismann H., Rawal R., Arolt V., Baune B.T., Dannowski U., Domschke K., Tian C., Hinds D.A., Trzaskowski M., Byrne E.M., Ripke S., Smith D.J., Sullivan P.F., Wray N.R., Breen G., Lewis C.M., McIntosh A.M.* // *Nat. Neurosci.* 2019. V. 22. № 3. P. 343–352.
64. *Zhao F., Yue Y., Jiang H., Yuan Y.* // *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry.* 2019. V. 93. P. 55–70.
65. *Li X. Bin, Wang J., Xu A.D., Huang J.M., Meng L.Q., Huang R.Y., Wang J.L.* // *Neural Regen. Res.* 2016. V. 11. № 11. P. 1790–1796.
66. *Li Y., Liu Y., Wang Z., Hou H., Lin Y., Jiang Y.* // *ISRN Stroke.* 2013. V. 2013. P. 1–7.
67. *Deng Q.W., Li S., Wang H., Sun H.L., Zuo L., Gu Z.T., Lu G., Sun C.Z., Zhang H.Q., Yan F.L.* // *Clin. Sci.* 2018. V. 132. № 14. P. 1597–1614.
68. *Huang X., Luo Y., Mao Y., Ji J.* // *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry.* 2017. V. 73. P. 73–78.
69. *Gruzdev S.K., Yakovlev A.A., Druzhkova T.A., Guekht A.B., Gulyaeva N.V.* // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2019. V. 39. № 6. P. 729–750.
70. *Dewdney B., Trollope A., Moxon J., Thomas Manaprathe D., Biros E., Golledge J.* // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018. V. 27. № 3. P. 522–530.
71. *Geaghan M., Cairns M.J.* // *Biol. Psychiatry.* 2015. V. 78. № 4. P. 231–239.
72. *Yuan H., Mischoulon D., Fava M., Otto M.W.* // *J. Affect. Disord.* 2018. V. 233. № March. P. 68–78.
73. *Yan H., Fang M., Liu X.-Y.* // *Sci. World J.* 2013. V. 2013. P. 1–6.
74. *Zhang Y., Cheng L., Chen Y., Yang G., Liu J., Zeng L.* // *J. Affect. Disord.* 2016. V. 193. P. 51–58.
75. *Muñoz-Llanos M., García-Pérez M.A., Xu X., Tejos-Bravo M., Vidal E.A., Moyano T.C., Gutiérrez R.A., Aguayo F.I., Pacheco A., García-Rojo G., Aliaga E., Rojas P.S., Cidowski J.A., Fiedler J.L.* // *Front. Mol. Neurosci.* 2018. V. 11. .
76. *Zhang E., Liao P.* // *J. Neurosci. Res.* 2020. V. 98. № 3. P. 537–548.
77. *Balkaya M., Cho S.* // *Neurobiology of Disease.* 2019. T. 126. 36–46 c.
78. *Li M., D'Arcy C., Li X., Zhang T., Joobar R., Meng X.* // *Transl. Psychiatry.* 2019. V. 9. № 1. P. 68.

Ischemic Stroke and Depression Biomarkers: Are There Specific Markers for Post-Stroke Depression?

M. Yu. Kasatkina^{a, b}, I. S. Zhanin^c, and N. V. Gulyaeva^{a, b}

^a*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

^b*Moscow Research and Clinical Center for Neuropsychiatry, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia*

^c*National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health, Moscow, Russia*

Post-stroke depression (PD) is a complex multifactorial disease that affects over 30% of stroke survivors. Despite a high prevalence of the disease, important aspects of its classification, etiology, and pathogenesis are still not fully understood, which is complicated even further by significant difficulties in its diagnostics and prevention. Subjective depression rating scales and physical examination as primary methods for diagnostics of post-stroke depression strongly depend on the doctor's qualification. The use of specific biomarkers may be effective, however, their identification, validation, and introduction to everyday practice continues to be a challenge. It is still not known whether potential biomarkers for post-stroke depression are a combination of depression and stroke markers, or whether they bear a certain specificity. The current review analyzes data on biomarkers shared by stroke, depression, and post-stroke depression. A number of PD biomarkers overlaps with stroke and depression markers, however, some differences are also present (IFN- γ , serum ferritin, VEGF, serotonin, dopamine, and miRNA expression). On the other hand, stroke has an impact on the expression of depression markers. To identify biomarkers specific for post-stroke depression, further extensive studies are necessary

Keywords: post-stroke depression, ischemic stroke, depression, major depressive disorder, biomarkers