БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.002.3:616.151.1:616-002.4-008.8:612.112.95:612.018:616.89-008.454

Для цитирования: Васильева Е.Ф., Катасонов А.Б., Брусов О.С., Патявина О.И. Интегративная оценка взаимодействия процессов воспаления и гемостаза у больных с депрессией позднего возраста: пилотное исследование. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2026. № 3 (132). С. 5-13. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2026-3(132)-5-13

Интегративная оценка взаимодействия процессов воспаления и гемостаза у больных с депрессией позднего возраста: пилотное исследование

Васильева Е.Ф., Катасонов А.Б., Брусов О.С., Патявина О.И.

Российский научный центр психического здоровья (ФГБНУ РНЦПЗ)
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Установлено, что провоспалительные моноциты и цитокины играют важную роль в развитии системного воспаления в патогенезе психических расстройств. Известно, что цитокины и тромбоциты при воспалении могут активировать моноциты и стимулировать экспрессию тканевого фактора, который активирует внешний путь свертывания крови и вызывает гиперкоагуляцию. Это состояние является причиной образования микротромбов при многих патологических процессах, в том числе связанных с нейровоспалением. В связи с этим несомненный интерес представляет одновременная интегративная оценка факторов воспаления и гемостаза у пациентов с психическими расстройствами. **Цель.** Оценка молекулярно-клеточных механизмов взаимодействия параметров системного воспаления и показателей гемостаза у больных с рекуррентно-депрессивным расстройством (РДР) позднего возраста для выявления воспаления, ассоциированного с гиперкоагуляцией у пациентов с этой патологией. **Материалы**. Обследовано до назначения психотропной терапии 26 больных женщин в возрасте от 62 до 81 года с диагнозом РДР (по МКБ-10 F33), проходивших стационарное лечение в ФГБНУ РНЦПЗ, и 27 здоровых женщин соответствующего возраста. **Методы**. Определяли провоспалительную активность моноцитов (ПАМ), уровни ИЛ-1, ИЛ-6, СРБ и ряд параметров гемостаза, в том числе Lag-период (интервал, характеризующий период до начала образования сгустка). Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики с помощью статистической программы STATISTICA 13 и языка R. **Результаты и обсуждение**. Сравнение больных женщин в общей группе со здоровыми выявило статистически значимое повышение значений ПАМ, уровня ИЛ-6 и сниженную продолжительность Lag-периода у части больных женщин по сравнению со здоровыми ($p<0,001$, $p<0,05$, $p<0,05$ соответственно). Среди больных обнаружены два кластера с низким (в пределах референсных значений) и высоким уровнями ИЛ-6, которые статистически значимо ($p<0,001$) различались между собой. Результаты, полученные с помощью предлагаемой интегративной оценки, могут иметь клиническое значение, так как позволяют до назначения курса психофармакотерапии выявить системное воспаление, ассоциированное с гиперкоагуляционной активностью крови, которое можно рассматривать в качестве потенциального маркера нейровоспалительных процессов у больных с РДР. **Заключение**. В работе представлены результаты пилотного исследования взаимосвязи процессов системного воспаления с гиперкоагуляцией в патогенезе РДР. Выявлены два кластера по уровню ИЛ-6, что может указывать на биологическую гетерогенность больных с РДР. Полученные результаты могут быть использованы в будущем в практических целях для снижения нейровоспаления и улучшения качества психофармакотерапии. Вместе с тем установленные закономерности нуждаются в дальнейшем подтверждении на более крупной репрезентативной выборке больных.

Ключевые слова: системное воспаление, гемостаз, гиперкоагуляция, моноциты, тромбоциты, ИЛ-6, Lag-период, рекуррентно-депрессивное расстройство.

ВВЕДЕНИЕ

В многочисленных исследованиях последних лет установлено, что активированные моноциты и секретируемые ими провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО-альфа и хемокины играют важную роль в развитии системного воспаления, связанного с такими заболеваниями, как опухолевые и аутоиммунные заболевания, диабет, ревматоидный артрит и др. При системных инфекциях количество CD14+CD16+ моноцитов в крови возрастает. Воспалительные клетки активно секретируют медиаторы IL-1β, IL-6, IL-8 и TNF-α. Эти

молекулы усиливают воспалительный ответ, привлекают другие иммунные клетки в очаг инфекции и участвуют в уничтожении патогенов [1]. Стареющие CD14+CD16+ моноциты – активированные клетки с повышенной воспалительной активностью, обладают способностью взаимодействовать с эндотелием. Их накопление может частично объяснять развитие хронического воспаления и атеросклероза у пожилых и пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями [2].

Предполагается, что активацию моноцитов может запускать тромбоцитарный селектин, который вызывает секрецию моноцитами ТФ, что, в свою очередь, приводит к активации тромбина и превращению фибриногена в фибрин. Установлено, что моноциты быстро экспонируют TF на своей поверхности, за это отвечает Р-селектин, появляющийся на поверхности активированных тромбоцитов [3]. Моноциты, стимулированные липополисахаридом, подавляли лизис сгустков плазмы через механизм, зависимый от TF и TAFI (активируемого тромбином ингибитора фибринолиза). Ключевой механизм – усиление активации TAFI. Сгустки, содержащие моноциты с TF, выражали резистентность к профибринолитической активности нефракционированного и низкомолекулярного гепарина [4]. Связь между системным воспалительным ответом и нарушениями в системе свёртывания крови часто приводит к развитию диссеминированного внутрисосудистого свёртывания и синдрома полиорганной дисфункции. Сочетание образования микротромбов и повреждения эндотелия нарушает микроциркуляцию и предшествует развитию ишемии и дисфункции органов [5]. Высказано предположение о наличии компенсаторных механизмов во взаимосвязи между функцией тромбоцитов и эндотелия у лиц, не имеющих клинически выраженных сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Повышенные уровни иммунных молекул (цитокинов, хемокинов, адипокинов) в сыворотке крови пациентов с шизофренией связаны как с самим заболеванием, так и с наличием метаболического синдрома [7].

Кроме того, в условиях патологического процесса, наблюдаемого при синдроме системного воспалительного ответа, такие цитокины, как ФНО-альфа и ИЛ-1 бета, могут активировать моноциты, также стимулируя экспрессию ТФ на их поверхности. ТФ активирует внешний путь свертывания крови, что приводит к образованию микротромбов [5].

Результаты недавних исследований показали, что активированные тромбоциты и моноциты отщепляют от своей мембраны микровезикулы (МВ), которые экспрессируют ТФ и катализируют на своей поверхности каскад коагуляции [6], что усиливает процессы плазменного гемостаза за счет образования МВ спонтанных сгустков, которые являются одной из причин гиперкоагуляции при многих патологических состояниях. При этом известно, что у больных с нарушением когнитивных функций уровень ТФ повышен.

В настоящее время с высокой степенью достоверности доказано, что психические заболевания, сопровождающиеся высоким уровнем секретируемых моноцитами провоспалительных цитокинов, можно отнести к заболеваниям, ассоциированным с системным иммунным воспалением. Накопленные за последнее время данные свидетельствуют о высоком уровне в крови больных шизофренией, БАР и аффективными расстройствами секретируемых активированными моноцитами провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО-альфа [7, 8, 9].

При изолированных алкогольной зависимости и аффективных расстройствах в мононуклеарах повышались уровни IL-1α и TGFα по сравнению со здоровыми людьми. При коморбидности уровень противовоспалительных цитокинов (IL-10) оказался снижен. На разных этапах лечения уровень IL-1α демонстрировал корреляцию с баллами по клиническим шкалам (тревога, ангедония) [8]. Макрофаги, подвергавшиеся воздействию сыворотки пациентов в маниакальном и депрессивном эпизодах, демонстрировали повышенную экспрессию провоспалительных цитокинов: IL-1β и TNF-α по сравнению с макрофагами, обработанными сывототкой пациентов в эутимном состоянии, т.е. изменения в периферических кровяных маркерах могут модулировать поляризацию макрофагов (M1/M2) при БР [9]. У пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми выявлен более высокий уровень общего количества лейкоцитов, а также обнаружено статистически значимое повышение нейтрофилов, моноцитов, нейтрофильно-лимфоцитарного, моноцитарно-лимфоцитарного и тромбоцитарно-лимфоцитарного соотношения [10]. До лечения провоспалительная активность моноцитов (ПАМ) у половины пациентов была значительно выше контрольного ($p<0,001$). После терапии уровень ПАМ у пациентов-респондеров снижался до значений контроля ($p<0,001$). Установлена положительная корреляция между исходно низким ПАМ и меньшей выраженностью депрессивных расстройств по шкале HDRS. Положительная связь между исходно низким уровнем ПАМ и слабой выраженностью депрессивных расстройств может использоваться в качестве прогностического ответа на лечение [11, 12]. В ряде исследований в крови больных [10] выявлен рост количества моноцитов, субпопуляции провоспалительных моноцитов CD14+/CD16+ у пациентов с юношескими депрессиями и депрессивными состояниями в рамках шизофрении.

Исследования параметров коагуляции у больных шизофренией выявили значительно повышенные уровни тромбодинамических показателей, в частности начальной и стационарной скорости роста тромба, а также высокое количество опосредованных МВ спонтанных сгустков. Обнаружены положительные корреляции между суммарной выраженностью негативных синдромов и показателями скорости роста и размера сгустка на 30-й минуте. Чем выше эти значения, тем сильнее выражены негативные симптомы в целом [13]. Исследование системы гемостаза при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра выявило статистически более высокие значения показателей общего потенциала свертывания крови, фибринолиза и гемостаза у пациентов по сравнению со здоровыми добровольцами в контрольной группе [14].

Проведенные нами ранее исследования показателей тромбодинамики и воспаления у женщин, больных депрессией в рамках шизофрении, выявило существенно повышенное по сравнению с контролем значение ПАМ и, напротив, значительно сниженную величину Tlag до начала образования сгустка. При депрессии запускается целый комплекс клеточно-молекулярных событий, который связывает иммунное воспаление с повышенной склонностью крови к тромбообразованию [15]. Полученные результаты свидетельствуют об увеличении скорости образования сгустка, т.е. об активации процесса коагуляции на фоне повышенного уровня провоспалительной активности моноцитов. У пациентов с рецидивирующими депрессивными расстройствами исследования тромбоцитов показали значительное увеличение плотности сгустка и прокоагулянтной активности ТФ, связанного с тромбоцитами. Приводятся данные, что тяжёлые психические заболевания, такие как рекуррентная депрессия и шизофрения, ассоциированы с повышенным риском тромбозов и сердечно-сосудистых осложнений [16]. Обсуждаются данные современных исследований, которые указывают на фибриноген как на биомаркер и патогенетический фактор в развитии ряда неврологических и психических расстройств [17].

Известно, что процессы воспаления и нарушения гемостаза включаются в нейроиммунные процессы, связанные с психическими расстройствами. При воспалении активированные моноциты выделяют провоспалительные цитокины и активные формы кислорода, нарушающие гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что позволяет периферическим цитокинам проникать в ЦНС и приводит к активации микроглии (резидентные макрофаги мозга), вызывает нейровоспаление и нейродегенерацию [18] и в конечном итоге способствует когнитивному дефициту. Активированные моноциты при воспалении могут рекрутироваться в мозг через проницаемый ГЭБ, дифференцироваться в макрофаги или микроглиоподобные клетки, секретировать цитокины и ТФ и усиливать нейровоспаление, связанное с когнитивными и негативными симптомами при шизофрении. Ряд иммуновоспалительных факторов связан с тяжестью негативных симптомов: TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, С-реактивный белок, аутоантитела к нейротрофину S100b и основному белку миелина, гематологические индексы системного воспаления (соотношения нейтрофилов к лимфоцитам и моноцитов к лимфоцитам). Эти данные подкрепляют гипотезу о патогенетической роли нейроиммунных нарушений в формировании негативных симптомов при шизофрении [19]. Большинство негативных симптомов показывали слабую и умеренную положительную корреляцию с воспалительными индексами. Значимые связи обнаружены между NLR и MLR и оценками по шкалам PANSS, CAINS, BNSS. У мужчин выявлена корреляция между PLR и выраженностью негативных симптомов [20].

Приведенные данные свидетельствует о важной роли, которую играют моноциты и тромбоциты крови в молекулярно-клеточных механизмах системного воспаления, ассоциированного с коагуляцией. Наряду с этим в патогенезе психических расстройств взаимодействие процессов воспаления и гемостаза до настоящего времени остается до конца не изученным.

ЦЕЛЬ

Оценка молекулярно-клеточных механизмов взаимодействия параметров системного воспаления и показателей гемостаза у больных с рекуррентно-депрессивным расстройством позднего возраста для выявления воспаления, ассоциированного с гиперкоагуляцией у пациентов с этой патологией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пилотное исследование пациентов с рекуррентно-депрессивным расстройством (РДР, по МКБ-10 F33) выполнено в клинико-биологическом стационаре клинического отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ РНЦПЗ (Москва), специализирующегося на изучении психозов позднего возраста. Обследовали до применения психофармакотерапии 26 женщин (средний возраст 67 лет на момент поступления в стационар). Все обследованные дали письменное информированное согласие на взятие крови и участие в исследовании. Исследование проводилось с соблюдением защиты персональных данных пациентов.

Критерии включения: возраст 62-81 год, наличие психического расстройства – рекуррентно-депрессивное расстройство позднего возраста (по МКБ-10 F33); подписание пациентом информированного согласия на исследование.

Критерии исключения: пациенты с другими нозологиями, употреблением ПАВ и тяжелыми соматическими заболеваниями в стадии обострения.

В качестве контроля было обследовано 27 психически и соматически здоровых женщин в возрасте, соответствующем возрасту больных.

Клинические исследования проводили с помощью психометрических методов исследования, включая психометрическое шкалирование.

Биологические исследования включали изучение активности показателей воспаления и гемостаза на клетках, выделенных из периферической венозной крови, и в сыворотке крови больных и здоровых на базе лаборатории нейрохимии ФГБНУ РНЦПЗ.

Показатели воспаления оценивали в соответствии с уровнем ПАМ, показателями секреции провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и уровнем С-реактивного бенка. Моноциты выделяли стандартным способом в градиенте плотности фиколл-урографина (ρ=1,077 г/мл, ПанЭко, РФ). ПАМ определяли с помощью разработанного в лаборатории и запатентованного способа подсчета в процентах количества «больших» моноцитов диаметром от 12,5 до 15 мкм по отношению к общему количеству моноцитов диаметром от 9 до 15 мкм на многофункциональном счетчике и анализаторе клеток Multisizer MS-4 (Beckman Coulter, USA, патент № RU 2755493C1 от 16.09.2021 г.). Уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6 в сыворотке крови определяли в пг/мл с помощью стандартных наборов для иммуноферментного метода анализа (ИФА, Вектор-Бест, РФ), уровень С-реактивного белка измеряли в МЕ/л с помощью высокочувствительного ИФА метода (Вектор-Бест, РФ).

Показатели коагуляции, такие как Lag-период (интервал, характеризующий период до начала образования сгустка), интервал с момента образования сгустка до достижения им фиксированной прочности, ANG (угол наклона кривой коагуляции), MA (максимальная амплитуда кривой коагуляции, отражающая максимальную плотность сгустка), TPI (коагуляционный индекс) оценивали с помощью метода ротационной тромбоэластометрии на автоматическом экспресс-анализаторе гемостаза TEM-A (Framar BioMedica s.r.l., Italy).

Статистический анализ проводили с использованием базовых модулей программного пакета STATISTICA 13 и языка R. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью теста Шапиро-Уилка, дополненного в случае необходимости проверкой на унимодальность (тест Хартигана). В случае нормального распределения использовали t-критерий Стьюдента. При отклонении от нормального распределения применяли U-критерий Манна-Уитни или тест Краскела-Уоллиса с последующим применением критерия Данна для множественных сравнений. Порог статистической значимости установлен на уровне $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

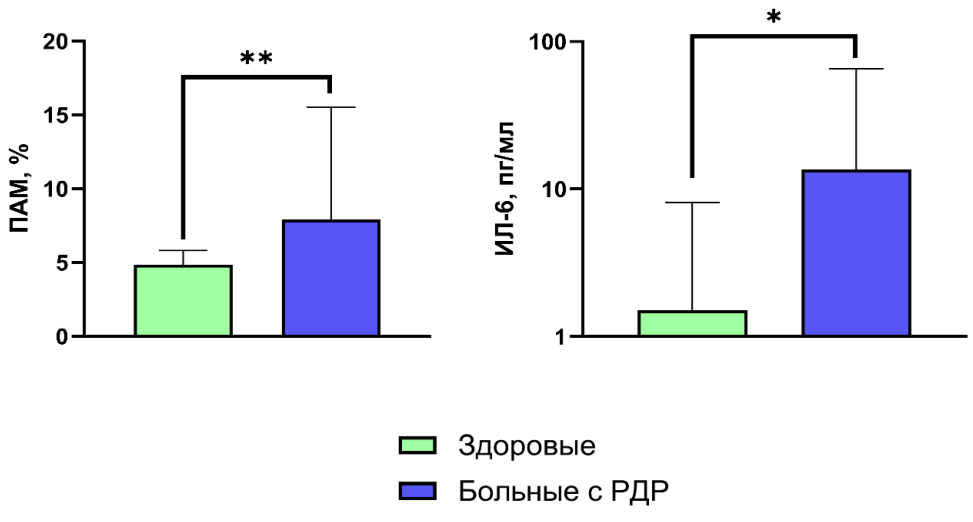
Результаты сравнительного анализа значений лабораторных показателей воспаления и коагуляции у пациентов с РДР и в контрольной группе здоровых представлены в таблице 1. Полученные данные приведены в виде медиан с 95% доверительным интервалом.

Таблица 1. **Сравнение показателей воспаления и коагуляции в общей группе больных с РДР и у здоровых доноров**

Показатель	Больные с РДР	Здоровые
СРБ, МЕ/л	1,8 [0,5; 4,1]	0,9 [0,6; 2,5]
IL-1, пг/мл	0,65 [0,35; 8,7]	0,85 [0,1; 2,5]
IL-6, пг/мл	13, 5 [0,1; 32,3]*	1,5 [0,8; 2,1]
Lag-период, min	11,1 [9; 12,2]*	12,7 [12,0; 13,8]
K, min	2,85 [2,2; 3,2]	2,75 [4,5; 2,5]
ANG, пмоль/л	53,9 [50,4;60,2]	59,9 [47,65;57,25]
Индекс тромбодинамического потенциала, TPI	25,55 [20,8; 38,0]	27,05 [15,15; 38,7]
Моноклональные антитела (MA), Ед/мл	58,1 [56,2; 64,7]	62,1 [54,0; 65,95]

Примечание. Статистически значимые различия между значениями показателей у больных и здоровых: * – $p<0,05$; ** – $p<0,001$.

Как видно из таблицы 1, в общей группе больных с РДР на момент поступления в стационарное отделение значения показателей воспаления (ПАМ и ИЛ-6) статистически значимо превышали таковые у здоровых доноров ($p<0,001$ и $p<0,05$). Продолжительность Lag-периода у больных имела более низкие значения по сравнению с её величиной в контроле ($p<0,05$). На рисунке схематично изображено соотношение значений ПАМ (а) и уровня ИЛ-6 (б) в общей группе больных и у здоровых. В случае с ИЛ-6 обнаружено статистически значимое различие в кривых распределения в группах больных и здоровых ($p<0,05$). Результаты непараметрического теста Манна-Уитни применительно к ИЛ-6 указывают на общую тенденцию к превышению уровня ИЛ-6 у больных по сравнению со здоровыми, что вызвало необходимость проведения дополнительного теста на унимодальность распределения ИЛ-6 (тест Хартигана).

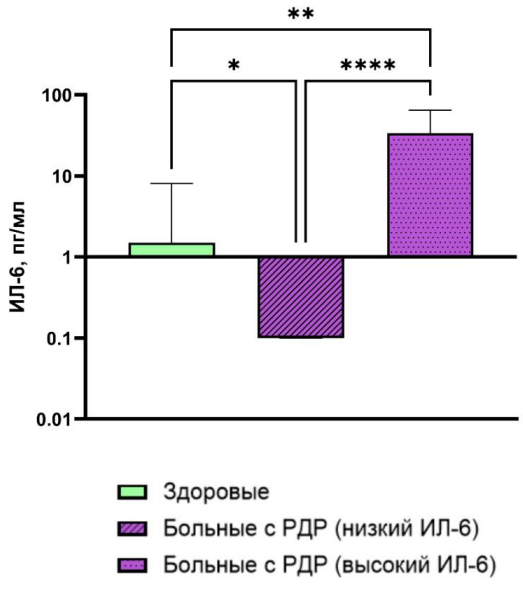


Р и с у н о к 1. **Соотношение значений ПАМ (а) и уровня ИЛ-6 (b) в общей группе больных с РДР и контрольной группе здоровых**

П р и м е ч а н и е. Статистически значимые различия между значениями показателей у больных и здоровых: * – p<0,05; ** – p<0,01.

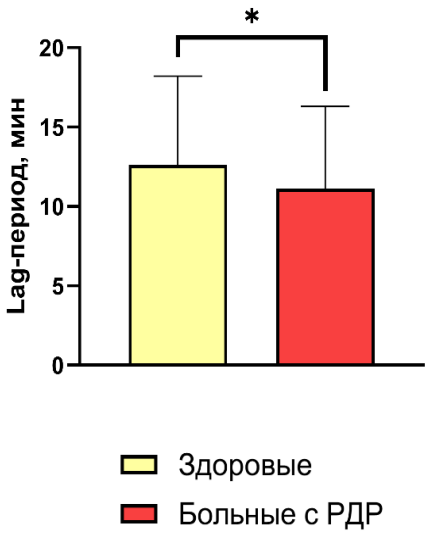
В результате было обнаружено, что распределение значений ИЛ-6 в группе пациентов в отличие от контрольной группы здоровых имело более одной моды. Расчет коэффициента бимодального распределения (альтернатива коэффициенту Сарла, Sarle'Bimodality Coefficient) определил его значение как 0,647, которое превышало его пороговое значение, равное 0,55, что подтверждало наличие двух мод в распределении ИЛ-6 у больных в отличие от здоровых.

Последующее применение EM-алгоритма (Expectation-Maximization), предоставляющего возможность задать необходимое количество кластеров, позволило разложить бимодальную кривую на два кластера: с низким 0,13 [0,07; 0,26] и высоким 26,3 [14,1; 49,0] значениями ИЛ-6 со статистически значимой разницей в значениях между этими кластерами (p<0,001) и между кластерами и здоровыми (p<0,05, p<0,01). Эти результаты свидетельствует о том, что пациенты с РДР в общей группе разделились на две подгруппы или два кластера: с низким и высоким уровнями ИЛ-6.



Р и с у н о к 2. **Соотношение значений ИЛ-6 у пациентов с РДР с низким и высоким уровнями ИЛ-6**

П р и м е ч а н и е. Статистически значимые различия между значениями показателей у пациентов с РДР и здоровых: * – p<0,05; ** – p<0,01; **** – p<0,0001.



Р и с у н о к 3. **Соотношение значений Lag-периода в группах пациентов с РДР и здоровых**

П р и м е ч а н и е. Статистически значимые различия между значениями показателей у пациентов с РДР и здоровых: * – p<0,05.

На рисунке 2 в виде схемы представлено соотношение значений ИЛ-6 с низким и высоким уровнями.

На рисунке 3 показано соотношение значений Lag-периода у больных с РДР и здоровых. Следует отметить, что в процентном отношении группа больных с РДР с высоким уровнем ИЛ-6 и соответствующим ему высокими значениями ПАМ и сниженной продолжительностью Lag-периода составила 56% от всех обследованных больных женщин с этой патологией. По уровню остальных изученных показателей воспаления и коагуляции статистически значимые различия между пациентами с РДР и здоровыми отсутствовали. Корреляционный анализ, проведенный в общей группе больных и у здоровых, выявил у больных значимые положительные корреляции между уровнем ИЛ-1 и значением индекса коагуляции (TPI) ($r=0,7$; $p=0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты не обнаружили статистически значимые различия по уровням СРБ и ИЛ-1 у пациентов с РДР по сравнению с их значениями у здоровых, что свидетельствует об отсутствии выраженного острого воспалительного процесса у пациентов с этой патологией. Вместе с тем у пациентов с РДР отмечалось высокое значение ПАМ по сравнению со здоровыми лицами, т.е. доля «больших» моноцитов у больных была значительно выше нормативных показателей. Исходя из того, что «большие» моноциты обладают провоспалительной и прокоагуляционной активностью, следовательно, зарегистрированные у части пациентов высокие уровни ПАМ и ИЛ-6 могут свидетельствовать о наличии системного воспаления в патогенезе РДР. Показано, что существует несколько отличающихся визуально по объёму субпопуляций моноцитов, которые функционально различаются. Авторами сделан вывод, что именно М3-клетки преимущественно отвечают за направленную миграцию [21].

Вместе с тем у больных с РДР наблюдалось статистически значимое ($p<0,05$) уменьшение Lag-периода по сравнению с его значением в группе контроля. Этот временной интервал характеризует начальную фазу образования незрелого фибринового сгустка и в первую очередь зависит от скорости образования тромбина и уровня фибриногена, т.е. чем короче Lag-период, тем выше прокоагулянтная активность крови. Поскольку остальные параметры тромбоэластографической кривой (K, ANG, MA и TPI), которые в значительной мере отражают вклад тромбоцитарного звена гемостаза, соответствовали нормативным показателям, можно предположить, что усиление коагуляционной активности крови при РДР (укорочение Lag-периода) обусловлено в основном плазматическим звеном гемостаза [7]. В пользу такого предположения свидетельствует тот факт, что «большие» моноциты, количество которых повышено у пациентовс РДР, являются источником ТФ и прокоагулянтных МВ [3]), которые, как известно, способны активировать коагуляционный каскад по внутреннему и внешнему пути [5, 7]. Тем не менее вопрос о долевом вкладе этих звеньев гемостаза в формирование гиперкоагуляции, ассоциированной с нейровоспалением, остается открытым.

Результаты проведенного анализа распределения значений ИЛ-6 у пациентов с РДР выявили два кластера больных с низким и высоким уровнями ИЛ-6, что может свидетельствовать о связи отмеченного явления с гетерогенностью факторов, влияющих на уровень этого цитокина. Такими факторами, ослабляющими иммунитет, могут быть острый стресс, инфекция, эндогенный источник и др., завершающие период ремиссии и служащие причиной поступления пациента на стационарное лечение.

При этом дополнительный анализ обнаружил группу больных с повышенными значениями ПАМ и уровня ИЛ-6, которым соответствовало укорочение Lag-периода, что косвенно, на основании данных литературы, может свидетельствовать о наличии нейровоспаления у пациентов с РДР.

Результаты нашей работы носят предварительный характер и нуждаются в подтверждении на более крупной репрезентативной выборке больных. Вместе с тем даже эти результаты позволяют обратить внимание на биологическую гетерогенность РДР. Возможно, что группа больных с высокими уровнями ПАМ и ИЛ-6 и коротким Lag-периодом нуждается в дополнительной противовоспалительной и противокоагуляционной терапии. Однако для решения этих вопросов требуется дальнейшее детальное изучение взаимодействия выявленных биологических параметров с выраженностью клинической симптоматики у больных с РДР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты интегративной оценки взаимодействия процессов воспаления и гемостаза впервые выявили у части пациентов с РДР системное иммунное воспаление, ассоциированное с гиперкоагуляционной активностью крови. Обнаружена гетерогенность биологических параметров в патогенезе РДР. Можно предположить, что полученные результаты имеют потенциал в будущем для применения в клинической практике в качестве маркеров для снижения нейровоспаления и улучшения качества психофармакотерапии у пациентов с РДР. Вместе с тем выявленные закономерности нуждаются в дальнейшем подтверждении на более крупной репрезентативной выборке больных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках плановой тематики ФГБНУ РНЦПЗ «Биологические маркеры психических и нейродегенеративных заболеваний: фундаментальные и прикладные аспекты (номер госрегистрации 124020700032-9, уникальный номер научной темы FURU-2024-0016).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование осуществлено согласно «Этическим принципам проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правилам клинической практики в Российской Федерации». Одобрено Локальным этическим комитетом при ФГБНУ РНЦПЗ (протокол № 926 от 27.03.2025 г.).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ziegler-Heitbrock L. The CD14+ CD16+ blood monocytes: their role in infection and inflammation. J Leukoc Biol. 2007 Mar;81(3):584-92. https://doi.org/10.1189/jlb.0806510. Epub 2006 Nov 29. PMID: 17135573.
2. Merino A, Buendia P, Martin-Malo A, Aljama P, Ramirez R, Carracedo J. Senescent CD14+CD16+ monocytes exhibit proinflammatory and proatherosclerotic activity. J Immunol. 2011 Feb 1;186(3):1809-15. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001866. Epub 2010 Dec 29. PMID: 21191073.
3. Ivanov II, Apta BHR, Bonna AM, Harper MT. Platelet P-selectin triggers rapid surface exposure of tissue factor in monocytes. Sci Rep. 2019 Sep 16;9(1):13397. https://doi.org/10.1038/s41598-019-49635-7. PMID: 31527604; PMCID: PMC6746844.
4. Semeraro F, Ammollo CT, Semeraro N, Colucci M. Tissue factor-expressing monocytes inhibit fibrinolysis through a TAFI-mediated mechanism, and make clots resistant to heparins. Haematologica. 2009 Jun;94(6):819-26. https://doi.org/10.3324/haematol.2008.000042. Epub 2009 Apr 18. PMID: 19377079; PMCID: PMC2688573.
5. Okajima K. SIRS and the coagulation of normality. Rinsho Byori. 2000 Jun;48(6):510-5. Japanese. PMID: 10897668.
6. Haynes A, Linden MD, Robey E, Naylor LH, Cox KL, Lautenschlager NT, Green DJ. Relationship between monocyte-platelet aggregation and endothelial function in middle-aged and elderly adults. Physiol Rep. 2017 May;5(10):e13189. https://doi.org/10.14814/phy2.13189. PMID: 28533260; PMCID: PMC5449553.
7. Beumer W, Drexhage RC, De Wit H, Versnel MA, Drexhage HA, Cohen D. Increased level of serum cytokines, chemokines and adipokines in patients with schizophrenia is associated with disease and metabolic syndrome. Psychoneuroendocrin. 2012 April;37(12):1901–1911. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.04.001.
8. Левчук Л.А., Михалицкая Е.В., Епимахова Е.В., Рощина О.В., Васильева С.Н., Бойко А.С., Симуткин Г.Г., Бохан Н.А., Иванова С.А. Содержание маркеров иммуновоспаления в мононуклеарах периферической крови при алкогольной зависимости и аффективных расстройствах. Психиатрия. 2026. Т. 24, № 2. С. 60-72. Levchuk LA, Mikhalitskaya EV, Epimakhova EV, Roschina OV, Vasilieva SN, Boiko AS, Simutkin GG, Bokhan NA, Ivanova SA. The content of immunoinflammation markers in peripheral blood mononuclears in alcohol dependence and affective disorders. Psychiatry (Moscow). 2026;24(2):60-72. https://doi.org/10.30629/2618-6667-2026-24-2-60-72 (in Russian).
9. Ferrari P, Parisi MM, Colombo R, Becker M, Fries G, Ascoli BM, Géa LP, Anna MK, Kapczinski F, Klamt F, Guma FTCR, Rosa AR, Barbé-Tuana FM. Depression and mania induce pro-inflammatory activation of macrophages following application of serum from individuals with bipolar disorder. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2018 Feb 28;16(1):103-108. https://doi.org/10.9758/cpn.2018.16.1.103. PMID: 29397672; PMCID: PMC5810451.
10. Jackson AJ, Miller BJ. Meta-analysis of total and differential white blood cell counts in schizophrenia. Acta Psych Scand. 2020 December;142(1):18-26. https://doi.org/10.1111/acps.13140.
11. Васильева Е.Ф, Секирина Т.П, Сарманова З.В, Зозуля С.А, Омельченко М.А, Клюшник Т.П. Оценка уровня субпопуляции моноцитов $CD14^{+}/CD16^{+}$ у больных юношескими депрессиями. Медицинская иммунология. 2019. Т. 21, № 2. С. 257-268. Vasilyeva EF, Sekirina TP, Sarmanova ZV, Zozulya SA, Omel'chenko MA, Klushnik TP. Estimation of level of subpopulation $CD14^{+}/CD16^{+}$ monocytes in patients with juvenile depressions. Medical Immunology (Russia). 2019;21(2):257-268. https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-2-257-268 (in Russian).
12. Васильева Е.Ф., Олейчик И.В., Баранов П.А., Сизов С.В., Брусов О.С. Провоспалительная активность моноцитов у больных с депрессивными состояниями в рамках шизофрении. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022. Т. 122, № 11. С. 131-136. Vasilyeva EF, Oleychik IV, Baranov PA, Sizov SV, Brusov OS. Evaluation of the levels of proinflammatory activity of monocytes in depressed patients with schizophrenia.. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2022;122(11):131-136. https://doi.org/10.17116/jnevro202212211113 (in Russian).
13. Брусов О.С., Олейчик И.В., Карпова Н.С., Фактор М.И., Сизов С.В. Корреляционная связь тромбодинамических показателей коагуляции и негативных синдромов у больных шизофренией. Журнал неврологии и психиатрии им.

С.С. Корсакова. 2020. Т. 120, № 12, С. 86-91. Brusov OS, Oleichik IV, Karpova NS, Faktor MI, Sizov SV. Correlations between thrombodynamic parameters of coagulation and negative syndromes in patients with schizophrenia. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2020;120(12):86–91. https://doi.org/10.17116/jnevro202012012186 (in Russian).

14. Karpova NS, Brusov OS, Oleichik IV, Stolyarov SA, Klyushnik TP. Hemostasis system in patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. Bull Exp Biol Med. 2024 Jan;176(3):390-393. https://doi.org/10.1007/s10517-024-06030-1. Epub 2024 Feb 12. PMID: 38345675.
15. Васильева Е.Ф., Карпова Н.А., Шилов Ю.Е., Брусов О.С. Клеточно-молекулярные механизмы провоспалительной активности моноцитов и процесса тромбообразования у больных с депрессивным синдромом. Международный научно-исследовательский журнал. 2022. Т. 12, № 126. С. 1-3. Vasilieva EF, Karpova NS, Shilov YY, Brusov OS. Cell and molecular mechanisms of proinflammatory activity of monocytes and thrombogenesis in patients with depressive syndrome. International Research Journal, 2022;12(126):1-3 https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.126.49 (in Russian).
16. Hoirisch-Clapauch S, Nardi AE, Gris JC, Brenner B. Coagulation and mental disorders. Rambam Maimonides Med J. 2014 Oct 29;5(4):e0036. https://doi.org/10.5041/RMMJ.10170. PMID: 25386352; PMCID: PMC4222425.
17. Patel S, Govindarajan V, Chakravarty S, Dubey N. From blood to brain: Exploring the role of fibrinogen in the pathophysiology of depression and other neurological disorders. Int Immunopharmacol. 2024 Dec 25;143(Pt 1):113326. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113326.
18. Sălcudean A, Bodo CR, Popovici RA, Cozma MM, Păcurar M, Crăciun RE, Crisan AI, Enatescu VR, Marinescu I, Cimpian DM, Nan AG, Sasu AB, Anculia RC, Strete EG. Neuroinflammation-A crucial factor in the pathophysiology of depression-A comprehensive review. Biomolecules. 2025 Mar 30;15(4):502. https://doi.org/10.3390/biom15040502. PMID: 40305200; PMCID: PMC12024626.
19. Моритц А.А., Теребова П.С., Иванов М.В. Роль иммуновоспалительных факторов в развитии негативной симптоматики при шизофрении. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2024. Т. 124, № 11. С. 42-48. Moritz AA, Terebova PS, Ivanov MV. The role of immuno-inflammatory factors in the development of negative symptoms in schizophrenia. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2024;124(11):42-48. https://doi.org/10.17116/jnevro202412411142 (in Russian).
20. Šagud M, Madžarac Z, Nedic Erjavec G, Šimunović Filipčić I, Mikulić FL, Rogić D, Bradaš Z, Bajs Janović M, Pivac N. The associations of neutrophillymphocyte, platelet-lymphocyte, monocytelymphocyte ratios and immune-inflammation index with negative symptoms in patients with schizophrenia. Biomolecules. 2023 Feb 4;13(2):297. https://doi.org/10.3390/biom13020297. PMID: 36830666; PMCID: PMC9952992.
21. Arenson EB Jr, Epstein MB, Seeger RC. Volumetric and functional heterogeneity of human monocytes. J Clin Invest. 1980 Mar;65(3):613-8. https://doi.org/10.1172/JCI109706. PMID: 7354131; PMCID: PMC371402.

Поступила в редакцию 29.04.2026
Утверждена к печати 14.09.2026

Васильева Елена Федоровна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории нейрохимии Института биологической психиатрии ФГБНУ «Российский научный центр психического здоровья». SPIN-код РИНЦ 1213-8670. ResearcherID J-8156-2016. Scopus Author ID 7101838935. ORCID iD 0000-0002-0218-833X.

Катасонов Андрей Борисович, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории нейрохимии Института биологической психиатрии ФГБНУ «Российский научный центр психического здоровья». ResearcherID MTG-4409-2025. Scopus Author ID 6701459450. ORCID iD 0000-0002-1450-5769. katasonov_andreyy@rambler.ru

Брусов Олег Сергеевич, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории нейрохимии Института биологической психиатрии ФГБНУ «Российский научный центр психического здоровья». ResearcherID E-2407-2016. Scopus Author ID 7004450384. ORCID iD 0000-003-1269-679X. oleg.brusow@yandex.ru

Патявина Ольга Игоревна, лаборант-исследователь лаборатории нейрохимии Института биологической психиатрии ФГБНУ «Российский научный центр психического здоровья». SPIN-код РИНЦ 5888-1491. ResearcherID QOC-3150-2026. ORCID iD 0009-0005-8441-8838. helga.ola5@yandex.ru

✉ Васильева Елена Федоровна, el_vasiliyeva@mail.ru

UDC 616.002.3:616.151.1:616-002.4-008.8:612.112.95:612.018:616.89-008.454

For citation: Vasilieva E.F., Katasonov A.B., Brusov O.S., Patyavina O.I. Integrative assessment of the interaction between inflammation and hemostasis processes in patients with late-life depression: a pilot study. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2026, 3 (132): 5-13. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2026-3(132)-5-13

Integrative assessment of the interaction between inflammation and hemostasis processes in patients with late-life depression: a pilot study

Vasilieva E.F., Katasonov A.B., Brusov O.S., Patyavina O.I.

Russian Research Center for Mental Health
Kashirskoe Highway 34, 115522, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. It has been established that proinflammatory monocytes and cytokines play a significant role in the development of systemic inflammation within the pathogenesis of mental disorders. It is known that, during inflammation, cytokines and platelets can activate monocytes and stimulate the expression of tissue factor (TF), which triggers the extrinsic coagulation pathway and induces hypercoagulability. This state drives microthrombus formation in numerous pathological processes, including those associated with neuroinflammation. Consequently, the simultaneous integrative assessment of inflammatory and hemostatic factors in patients with mental disorders is of considerable interest. **Objective.** To evaluate the molecular and cellular mechanisms underlying the interaction between systemic inflammation parameters and hemostatic indices in elderly patients with recurrent depressive disorder (RDD), in order to identify hypercoagulability-associated inflammation in this patient group. **Materials**. Prior to the initiation of psychotropic therapy, the study examined 26 female patients (aged 62–81 years) diagnosed with RDD (ICD-10 code F33) who were undergoing inpatient treatment at the Mental Health Research Center (MHRC), as well as 27 age-matched healthy women. **Methods**. Proinflammatory monocyte activity (PMA), levels of IL-1, IL-6, and CRP, and various hemostatic parameters – including the lag period (the interval preceding clot formation) – were measured. Statistical analysis was performed using parametric and non-parametric methods via the STATISTICA 13 software package and the R programming language. **Results and Discussion**. A comparison between female patients in the general group and healthy controls showed a statistically significant increase in PMA values and IL-6 levels, along with a shortened lag period, in a subset of patients ($p<0.001$, $p<0.05$, and $p<0.05$, respectively). Two clusters were identified among the patients – one with low (within reference ranges) and one with high IL-6 levels – which differed significantly ($p<0.001$) from each other. The findings acquired using the proposed integrative assessment can have clinical significance, as they allow for the detection of systemic inflammation associated with blood hypercoagulability prior to the initiation of psychopharmacotherapy; this state can be viewed as a potential marker of neuroinflammatory processes in patients with recurrent depressive disorder (RDD). **Conclusion**. This paper presents the results of a pilot study examining the relationship between systemic inflammation and hypercoagulability in the pathogenesis of RDD. Two clusters based on IL-6 levels were identified, suggesting biological heterogeneity among patients with RDD. These findings could be utilized in future clinical practice to mitigate neuroinflammation and improve the quality of psychopharmacotherapy. However, the observed patterns require further validation in a larger, representative patient sample.

Keywords: systemic inflammation, hemostasis, hypercoagulability, monocytes, platelets, IL-6, lag period, recurrent depressive disorder.

Received April 29, 2026 Accepted September 14, 2026

Vasilieva Elena F., Cand. Sc. (Biology), senior researcher, Laboratory of Neurochemistry of the Institute of Biological Psychiatry, Russian Research Center for Mental Health (RRCMH), Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 1213-8670. ResearcherID J-8156-2016. Scopus Author ID 7101838935. ORCID iD 0000-0002-0218-833X.

Katasonov Andrey B., Cand. Sc. (Medicine), senior researcher, Laboratory of Neurochemistry of the Institute of Biological Psychiatry, Russian Research Center for Mental Health (RRCMH), Moscow, Russian Federation. ResearcherID MTG-4409-2025. Scopus Author ID 6701459450. ORCID iD 0000-0002-1450-5769. katasonov_andreyy@rambler.ru

Brusov Oleg S., Cand. Sc. (Biology), lead researcher, Laboratory of Neurochemistry of the Institute of Biological Psychiatry, Russian Research Center for Mental Health (RRCMH), Moscow, Russian Federation. ResearcherID E-2407-2016. Scopus Author ID 7004450384. ORCID iD 0000-003-1269-679X. oleg.brusow@yandex.ru

Patyavina Olga I., laboratory research assistant, Laboratory of Neurochemistry of the Institute of Biological Psychiatry, Russian Research Center for Mental Health (RRCMH), Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 5888-1491. ResearcherID QOC-3150-2026. ORCID iD 0009-0005-8441-8838. helga.ola5@yandex.ru

✉ Vasilieva Elena F., el_vasiliyeva@mail.ru