

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ТРЕВОГИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

Л. И. Копылова✉, А. А. Таппахов, Т. Я. Николаева,

Л. Р. Жожиков, П. И. Голикова

Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова,

г. Якутск, Россия

✉ kopylovalily@mail.ru

Аннотация

Болезнь Паркинсона (БП) – это хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, связанное в первую очередь с дефицитом дофамина в центральной нервной системе, которое сопровождается развитием моторных и немоторных симптомов. Нейропсихиатрические симптомы как часть немоторных симптомов заболевания играют ведущую роль в утяжелении заболевания и снижении качества жизни пациентов. Одним из ведущих симптомов данной группы является тревога, которая развивается не только как психологическая реакция на заболевание, но главным образом обусловлена нейротрансмиссивными нарушениями (дофаминергической, норадренергической, серотонинергической, ГАМКергической дисфункции в стриатуме, лимбической системе и таламусе). Предполагается, что тревога при БП может быть ассоциирована и с генетическими факторами.

Цель исследования: изучить предиктивную роль клинических проявлений и генетических биомаркеров (мутации Val66Met гена *BDNF* и мутации Ser9Gly гена *DRD3*) на развитие тревоги при болезни Паркинсона.

Исследованием охвачено 130 пациентов с болезнью Паркинсона, которые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия тревоги. В первую группу включены 33 пациента с БП и тревогой, медиана возраста составила 67,0 [60,0; 71,50] лет, во вторую группу включены 97 пациентов без тревоги, медиана возраста – 67,0 [61,0; 72,50] лет. Применялись унифицированные шкалы для оценки моторных и немоторных симптомов. Для описания номинальных данных применялись частоты. Для сравнения двух и более независимых групп номинальных данных использовались критерий χ^2 Пирсона. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, для их сравнения использовался U-критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми признавались различия при $p \leq 0,05$.

Пациенты с БП и тревогой отличались более большим стажем заболевания, высоким уровнем депрессии, частым наличием немоторных симптомов и более низким качеством жизни. Двигательный дефицит по 3 части шкалы UPDRS у пациентов с тревогой составил 41,0 [31,50; 48,50] баллов против 35,0 [21,0; 44,50] баллов – у пациентов без тревоги ($p = 0,047$). Напротив, по когнитивному статусу и уровню дневной сонливости различия между двумя группами пациентов не обнаружены. В результате молекулярно-генетического исследования выявлено статистически значимое преобладание у пациентов с БП и тревогой генотипов TC и CC полиморфизма rs6280 гена *DRD3* и генотипов GA и AA полиморфизма rs6265 гена *BDNF*.

В результате настоящего исследования выявлено, что на развитие тревоги при болезни Паркинсона влияют стаж заболевания, депрессия, количество немоторных симптомов, двигательный дефицит. Кроме того, пациенты с тревогой характеризовались более низким качеством жизни, чем пациенты, у которых тревога не выявлена. Что касается генетической основы, то наше исследование свидетельствует о вкладе в развитие тревоги при БП полиморфных вариантов гена *DRD3* (Ser9Gly, rs6280) и *BDNF* (Val66Met, rs6265).

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, немоторные симптомы, тревога, полиморфизм, *BDNF*, *DRD3*.

Финансирование. Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации на тему: «Геномика Арктики: диагностика, профилактика и лечение» (номер проекта № FSRG-2024-0001).

Для цитирования: Л.И. Копылова, А.А. Таппахов, Т.Я. Николаева, Л.Р. Жожиков, П.И. Голикова. Клинико-генетические предикторы тревоги у пациентов с болезнью паркинсона. *Вестник СВФУ*. 2025;2(39):23-31. <https://doi.org/10.25587/2587-5590-2025-2-23-31>

Original article

CLINICAL AND GENETIC PREDICTORS OF ANXIETY IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

Liliya I. Kopylova✉, Aleksey A. Tappakhov, Tatyana Ya. Nikolaeva,
Leonid R. Zhozhikov, Polina I. Golikova

M. K. Ammosov North-Eastern Federal University,
Yakutsk, Russian Federation
✉ kopylovalily@mail.ru

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a chronic progressive neurodegenerative disorder primarily associated with dopamine deficiency in the central nervous system, accompanied by the development of both motor and non-motor symptoms. Neuropsychiatric symptoms, as a subset of non-motor manifestations, play a major role in disease burden and reduced quality of life in patients. One of the leading symptoms in this category is anxiety, which develops not only as a psychological reaction to the disease but is mainly caused by neurotransmitter dysfunctions (dopaminergic, noradrenergic, serotonergic, and GABAergic dysfunctions in the striatum, limbic system, and thalamus). It is also suggested that anxiety in PD may be associated with genetic factors.

Objective: To examine the predictive role of clinical manifestations and genetic biomarkers (Val66Met mutation in the BDNF gene and Ser9Gly mutation in the DRD3 gene) in the development of anxiety in Parkinson's disease.

The study included 130 patients with Parkinson's disease, who were divided into two groups based on the presence of anxiety. The first group consisted of 33 PD patients with anxiety, with a median age of 67.0 [60.0; 71.5] years. The second group included 97 patients without anxiety, with a median age of 67.0 [61.0; 72.5] years. Standardized scales were used to assess motor and non-motor symptoms. Frequencies were used to describe nominal data. Pearson's χ^2 test was applied to compare two or more independent groups of nominal data. Quantitative data were presented as medians with interquartile ranges, and the Mann-Whitney U test was used for comparisons. Differences were considered statistically significant at $p \leq 0.05$.

The patients with PD and anxiety had a longer history of the disease, high levels of depression, frequent presence of non-motor symptoms and a lower quality of life. The motor deficit in the 3rd part of the UPDRS scale in patients with anxiety was 41.0 [31.50; 48.50] points versus 35.0 [21.0; 44.50] points in patients without anxiety ($p = 0.047$). On the contrary, there were no differences in cognitive status and daytime sleepiness between the two groups of patients. As a result of a molecular genetic study, a statistically significant predominance of TC and CC genotypes of rs6280 polymorphism of the DRD3 gene (c.25G>A p.Gly9Ser) and GA and AA genotypes of rs6265 polymorphism of the BDNF gene was revealed in patients with PD and anxiety.

As a result of this study, it was revealed that the development of anxiety in Parkinson's disease is influenced by the length of the disease, depression, the number of non-motor symptoms, and motor deficiency. In addition, the patients with anxiety were characterized by a lower quality of life than the patients whose anxiety was not detected. As for the genetic basis, our study indicates the contribution of polymorphic variants of the DRD3 (rs6280) and BDNF (rs6265) genes to the development of anxiety in PD.

Keywords: Parkinson's disease, non-motor symptoms, anxiety, polymorphism, BDNF, DRD3

Funding: The work was carried out within the framework of the State Assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation on the topic: "Arctic Genomics: diagnosis, prevention and treatment" (project number FSRG-2024-0001)

For citation: L.I. Kopylova, A.A. Tappakhov, T.Ya. Nikolaeva, L.R. Zhozhikov, P.I. Golikova. Clinical and genetic predictors of anxiety in patients with parkinson's disease. *Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences*. 2025;2(39):23-31 (in Russian). <https://doi.org/10.25587/2587-5590-2025-2-23-31>

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) характеризуется классическими двигательными симптомами и большим разнообразием немоторных симптомов [1]. Известно, что уже на ранних стадиях у 90-95 % больных БП наблюдаются нейropsychиатрические расстройства. Тревога является одним из распространенных аффективных нарушений при БП и встречается у 24,5-46,7 % пациентов [2, 3]. Спектр тревожных расстройств широкий и включает: генерализованное тревожное расстройство, социальные фобии, обсессивно-компульсивные расстройства и панические атаки [4, 5]. Кроме того, тревога является одним из доклинических симптомов БП, а также отрицательно влияет на качество жизни пациентов [6].

Тревога не только развивается как психологическая реакция на заболевание, но главным образом обусловлена нейротрансмиттерными нарушениями (дофаминергической, норадренергической, серотонинергической, ГАМКергической дисфункции в стриатуме, лимбической системе и таламусе). Кроме того, тревога при БП может быть ассоциирована с генетическими факторами. Одним из изучаемых в настоящее время генов является ген *BDNF* (Brain derived neurotrophic factor). Доказано, что повышенная экспрессия *BDNF* в астроцитах гиппокампа мышей способствует локальному нейрогенезу и вызывает анксиолитическую активность [7]. *BDNF* играет основную роль в развитии нейронов, их росте и выживаемости, а также в развитии нейродегенеративных и нейropsychиатрических заболеваний [8]. Работ, посвященных влиянию данного генетического фактора на развитие тревоги, мало, но есть работы, подтверждающие эту гипотезу. Так, в работе Lang UE и соавт. говорится о том, что черты личности, связанные с тревогой и депрессией, указывают на генотип Val/Val гена *BDNF* [9]. Но ассоциация генотипа с тревогой может быть разной в зависимости от этнических различий. Так, среди корейских участников был распространен генотип Met/Val, при этом только 50 % из них имели аллель Val, а у европеоидных лиц в основном преобладал генотип Val/Val [10].

В развитии как моторных, так и немоторных симптомов БП могут играть гены, регулирующие обмен дофамина, в частности ген рецептора дофамина *DRD3*, который локализуется на хромосоме 3q13.3 [11]. Наиболее часто изучаемой аллельной вариацией гена *DRD3* является полиморфизм *DRD3* Ser9Gly (rs6280), который вызывает замену серина (Ser) на глицин (Gly) [12]. Полиморфизм Ser9Gly *DRD3* связан не только с моторными нарушениями, но и с аффективными нарушениями [13].

Можно ожидать, что полиморфизмы Val66Met гена *BDNF* и Ser9Gly гена *DRD3* могут влиять на тревожность при БП.

Цель исследования: изучить предиктивную роль клинических проявлений и генетических биомаркеров (мутации Val66Met гена *BDNF* и мутации Ser9Gly гена *DRD3*) на развитие тревоги при болезни Паркинсона.

Материалы и методы

Исследование проводилось в Клинике ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (г. Якутск) и в неврологическом отделении Центра нейродегенеративных заболеваний Клиники ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (г. Якутск). Исследование одобрено на заседании локального биоэтического комитета при Медицинском институте ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (протокол № 34 от 30.03.2022 г.).

Критерии включения: 1) мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше; 2) клинически достоверный диагноз БП (MDS, 2013); 3) отсутствие тяжелых когнитивных нарушений. Критерии невключения: 1) вторичный паркинсонизм; 2) паркинсонизм при мультисистемных дегенерациях; 3) нежелание пациента участвовать в исследовании; 4) наличие когнитивных нарушений и тяжелых соматических заболеваний, препятствующих полному выполнению протокола исследования.

В исследование было включено 130 пациентов с БП: 58 мужчин и 72 женщины. В подборке преобладала смешанная форма заболевания. Двигательные нарушения оценивали по 3 части унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson's disease rating scale – UPDRS), для оценки когнитивных нарушений использовалась Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA), аффективные нарушения оценивали по госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression scale – HADS), дневную сонливость – по шкале Эпворта, немоторные симптомы – по шкале NMSQuest (Nonmotor symptoms Questionnaire), качество жизни измеряли по специальной шкале PDQ-39. Пациенты в зависимости от наличия тревоги были разделены на две группы: первая группа включала 33 пациента с БП и тревогой ($\text{HADS-A} \geq 8$ баллов), вторая группа – 97 пациентов с БП без тревоги ($\text{HADS-A} \leq 7$ баллов).

Молекулярно-генетическое исследование выполнено на базе научно-исследовательской лаборатории «Молекулярная медицина и генетика человека» медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова. Материалом служила венозная кровь из локтевой вены объемом 200 мкл. ДНК выделяли с использованием комплекта реактивов «MagPure Universal DNA Kit» («Magen»). Идентификацию вариантов проводили на амплификаторе CFX96 Real-Time PCR («Bio-Rad Laboratories») с использованием набора реагентов (ЗАО «Тестген»).

Для проведения полимеразной цепной реакции использовали реакционную смесь, которая приготовлена из расчета на одну пробу: 4 мкл смеси, 2 мкл Tag-полимеразы, 3 мкл деионизированной воды, 1 мкл исследуемой ДНК. В каждый анализ включался контрольный образец, содержащий 1 мкл стерильной воды.

Программа амплификации включала первую денатурацию при 95°C в течение 2 мин, 40 циклов при 94°C в течение 10 с и далее при температуре и времени указанными в инструкции к зондам. Сигнал флуоресценции измеряли на втором этапе по каналам флуоресценции FAM и HEX.

Обработка статистических данных проводилась в программе SPSS Statistica 22.0. Для описания номинальных данных применялись частоты. Для сравнения двух и более независимых групп номинальных данных использовались критерий χ^2 Пирсона. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, для их сравнения использовался U-критерий Манна Уитни. Статистически значимыми признавались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В первую группу включены 33 пациента с БП и тревогой, медиана возраста составила 67,0 [60,0; 71,50] лет, во вторую группу включены 97 пациентов без тревоги, медиана возраста – 67,0 [61,0; 72,50] лет. Статистически значимого различия по возрасту между двумя группами не выявлено ($p = 0,643$). По гендерному признаку тревога выявлена у 12 (20,7 %) мужчин и у 21 (29,2 %) женщин без статистически значимого различия ($p = 0,27$).

Пациенты с БП и тревогой отличались более большим стажем заболевания, высоким уровнем депрессии, частым наличием немоторных симптомов и более низким качеством жизни (табл. 1). Кроме того, двигательный дефицит по 3 части шкалы UPDRS у пациентов с тревогой составил 41,0 [31,50; 48,50] баллов против 35,0 [21,0; 44,50] баллов – у пациентов без тревоги ($p = 0,047$). Напротив, по когнитивному статусу и уровню дневной сонливости различия между двумя группами пациентов не обнаружены. Тревога не зависела от этнической принадлежности и формы болезни. Однако пациенты с тревогой чаще принимали препараты леводопы (72,7 % против 52,6 %, $p = 0,043$) (табл. 2).

Социальные факторы не влияли на тревогу пациентов с болезнью Паркинсона. Хотя среди пациентов с тревогой было больше вдовцов (33,3 % против 19,6 %) и разведенных (6,1 % против 2,1 %), статистически значимые различия не получены (табл. 2).

Таблица 1

Характеристика пациентов с болезнью Паркинсона в зависимости от наличия тревоги

Table 1

Characteristics of patients with Parkinson's disease depending on the presence of anxiety

Параметры	1-я группа (с тревогой), n = 33		2-я группа (без тревоги), n = 97		p-уровень
	Me [Q25; Q75]	MIN-MAX	Me [Q25; Q75]	MIN-MAX	
Возраст, лет	67,0 [67,0; 71,50]	45 – 83	67,0 [61,0; 72,50]	37 – 81	0,643
Продолжительность болезни, лет	5,0 [2,0; 10,0]	1 – 18	4,0 [1,0; 7,0]	0 – 20	0,024
UPDRS 3 часть, баллы	41,0 [31,50; 48,50]	20 – 63	35,0 [21,0; 44,50]	5 – 65	0,047
HADS-D, баллы	9,0 [6,0; 12,0]	3 – 16	4,0 [1,50;6,0]	0 – 13	< 0,001
NMSQuest, баллы	10,0 [8,0;14,0]	0 – 20	6,0 [3,0;8,50]	0 – 17	< 0,001
MoCA, баллы	25,0 [23,0;26,50]	17 – 29	25,0 [23,0;27,0]	5 – 30	0,343
Шкала дневной сонли- вости Эпворта, баллы	5,0 [2,0;8,50]	0 – 16	4,0 [2,0;8,0]	0 – 21	0,517
PDQ-39	64,0 [33,50;82,50]	11 – 118	26,0 [6,0; 51,50]	0 – 88	< 0,001
	N (%)		N (%)		
Этнос:					0,270
- русские	9 (27,3 %)		17 (17,5 %)		
- якуты	22 (66,7 %)		73 (75,3 %)		
- другие	2 (6 %)		7 (7,2 %)		
Форма заболевания:					0,784
- смешанная	26 (78,8 %)		71 (73,2 %)		
- акинетико-ригидная	6 (18,2 %)		21 (21,6 %)		
- дрожательная	1 (3 %)		5 (5,2 %)		
Прием леводопы:					0,043
- без леводопы	9 (27,3 %)		46 (47,4 %)		
- с леводопой	24 (72,7 %)		51 (52,6 %)		

Таблица 2

Социальные характеристики пациентов с болезнью Паркинсона в зависимости от наличия тревоги

Table 2

Social characteristics of patients with Parkinson's disease depending on the presence of anxiety

	1-я группа (с тревогой), n = 33	2-я группа (без тревоги), n = 97	p-уровень
Проживание:			
- с семьей	9 (27,2 %)	18 (18,6 %)	0,286
- один	24 (72,7 %)	79 (81,4 %)	
Семейное положение:			
- не женат / не замужем	2 (6,1 %)	14 (14,4 %)	0,168
- женат / замужем	18 (54,5 %)	62 (63,9 %)	
- вдовец / вдова	11 (33,3 %)	19 (19,6 %)	
- разведен / разведена	2 (6,1 %)	2 (2,1 %)	
Уровень образования:			
- высшее	50 (52,1 %)	13 (40,6 %)	0,310
- среднее специальное	36 (37,5 %)	18 (56,3 %)	
- среднее общее	9 (9,4 %)	1 (3,1 %)	
- среднее неоконченное	1 (1 %)	0 (0 %)	

Нами проведен анализ носительства полиморфизмов rs6280 гена *DRD3* и rs6265 гена *BDNF*. В результате молекулярно-генетического исследования выявлено статистически значимое преобладание у пациентов с БП и тревогой генотипов TC и CC полиморфизма rs6280 гена *DRD3* и генотипов GA и AA полиморфизма rs6265 гена *BDNF* (табл. 3).

Таблица 3

Ассоциация полиморфизмов rs6280 гена *DRD3* и rs6265 гена *BDNF* с тревогой у пациентов с болезнью Паркинсона

Table 3

Association of polymorphisms rs6280 of the *DRD3* gene and rs6265 of the *BDNF* gene with anxiety in patients with Parkinson's disease

	БП с тревогой	без тревоги	p-уровень
Полиморфизм rs6280 (Ser9Gly) гена <i>DRD3</i>			
<i>TT</i>	24 (72,7 %)	79 (81,4 %)	0,045
<i>TC</i>	7 (21,2 %)	18 (18,6 %)	
<i>CC</i>	2 (6,1 %)	0	
Аллель <i>T</i>	55 (83,3 %)	176 (91 %)	0,1
Аллель <i>C</i>	11 (16,7 %)	18 (9 %)	
Полиморфизма rs6265 (Val66Met) гена <i>BDNF</i>			
<i>GG</i>	17 (51,5 %)	60 (61,9 %)	0,04
<i>GA</i>	14 (42,4 %)	37 (38,1 %)	
<i>AA</i>	2 (6,1 %)	0	
Аллель <i>G</i>	48 (72,7 %)	157 (80,9 %)	0,159
Аллель <i>A</i>	18 (27,3 %)	37 (19,1 %)	

Наши результаты согласуются с результатами зарубежных и отечественных авторов и показывают, что полиморфизм Ser9Gly гена *DRD3* связан с нейropsychиатрическими симптомами. В работе Gonçalves A и соавт. (2024) носительство генотипа CC rs6280 полиморфизма Ser9Gly гена *DRD3* показало более значимые когнитивные нарушения у пациентов с БП, чем у пациентов с генотипом TT. Также в этом же исследовании авторы сообщают, что генотип rs6280 TC может играть защитную роль при тревоге, но не при депрессии [13]. По поводу нейтрофического фактора мнения ученых расходятся, но тем не менее говорится о связи когнитивных нарушений с полиморфизмом *BDNF*, но мало сообщений о связи с аффективными симптомами [14]. В нашей работе выявлена взаимосвязь генотипа AA *BDNF* тревогой. *BDNF* – это мозговой нейротрофический фактор, восстанавливающий повреждения после стресса, который считается одним из вероятных генетических факторов. Наиболее известным из одонуклеотидных полиморфизмов гена *BDNF* является (rs6265), приводящий к замене валина на метионин на 66 кодоне, при котором идут функциональные последствия с активностью секреции *BDNF* [15]. Похожие результаты выявлены в работе Chu L и его коллег, где говорится о связи генотипа Met/Met с паническими расстройствами, при низкой концентрации *BDNF* [16]. Противоречивые результаты были в работе Cagni, где имела связь аллеля Val с тревогой и депрессией [17].

Заключение

В результате настоящего исследования выявлено, что на развитие тревоги при болезни Паркинсона влияют стаж заболевания, депрессия, количество немоторных симптомов, двигательный дефицит. Кроме того, пациенты с тревогой характеризовались более низким качеством жизни, чем пациенты, у которых тревога не выявлена. Наше исследование свидетельствует о вкладе в развитие тревоги при БП полиморфных вариантов гена *DRD3* (rs6280) и *BDNF* (rs6265).

Литература

1. Жукова И.А., Жукова Н.Г., Алифирова В.М. Немоторные проявления болезни Паркинсона. *Бюллетень сибирской медицины*. 2009;1(2):136–142.
2. Ferreira R.M., Alves W.M., Lima T.A., et al. The effect of resistance training on the anxiety symptoms and quality of life in elderly people with parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*. 2018; 6(8): 499–506. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20180071>
3. Overton P.G., Coizet V. The neuropathological basis of anxiety in Parkinson's disease. *Medical Hypotheses*. 2020; (144):110048. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110048
4. Ахмадеева Г.Н, Магжанов Р.В., Таюпова Г.Н. Депрессия и тревожность при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2017;117 (1): 54–58. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171254-58>
5. Нодель М.Р. Болезнь Паркинсона: фокус на нейропсихиатрические нарушения. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; (3):205–211. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2020-205-211>
6. Ray S., Agarwal P. Depression and Anxiety in Parkinson Disease. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2020; 36(1): 93–104. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.09.012>.
7. Quesseveur G., David D.J., Gaillard M.C, et al. BDNF overexpression in mouse hippocampal astrocytes promotes local neurogenesis and elicits anxiolytic-like activities. *Translational psychiatry*. 2013; 3(4). <https://doi.org/10.1038/tp.2013.30>.
8. Palasz E., Wysocka A., Gasiorowska A., et al. BDNF as a promising therapeutic agent in parkinson's disease. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(3). <https://doi.org/10.3390/ijms21031170>.
9. Lang UE., Hellweg R., Kalus P., et al. Association of a functional BDNF polymorphism and anxiety-related personality traits. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005; 180(1):95–9. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-2137-7>.
10. Pivac N., Kim B., Nedic G., et al. Ethnic differences in brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in croatian and Korean healthy participants. *Croatian medical journal*. 2009; 50 (1): 43–48. <https://doi.org/10.3325/cmj.2009.50.43>.
11. Zhi Y., Yuan Y., Si Q, et al. The Association between DRD3 Ser9Gly Polymorphism and Depression Severity in Parkinson's Disease. *Parkinsons disease*. 2019; (2019): 1642087. <https://doi.org/10.1155/2019/1642087>.
12. Иванова С.А., Алифирова В.М., Жукова И.А, и др. Ассоциации полиморфизмов гена DRD3 с болезнью Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2016;116 (5):71-74. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161165171-74>
13. Gonçalves A., Mendes A., Damasio J, et al. DRD3 Predicts Cognitive Impairment and Anxiety in Parkinson's Disease: Susceptibility and Protective Effects. *Journal of parkinsons disease*. 2024; 14(2):313–324. <https://doi.org/10.3233/JPD-230292>.
14. Gao L., Diaz-Corrales F.J., Carrillo F, et al. Brain-derived neurotrophic factor G196A polymorphism and clinical features in Parkinson's disease. *Acta neurologica Scandinavica*. 2010; 122 (1):41–45. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01253.x>.
15. Wang Q., Liu J., Guo Y, et al. Association between BDNF G196A (Val66Met) polymorphism and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Brazilian journal of medical and biological research*. 2019; 52(8): e8443. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20198443>.
16. Chu L., Sun X., Jia X, et al. The Relationship Among BDNF Val66Met Polymorphism, Plasma BDNF Level, and Trait Anxiety in Chinese Patients With Panic Disorder. *Frontiers in Psychiatry*. 2022;13(6):1–9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.932235>
17. Cagni F.C., Campêlo CLDC, Coimbra D.G, et al. Association of BDNF Val66MET Polymorphism With Parkinson's Disease and Depression and Anxiety Symptoms. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2017; 29 (2):142–147. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.16040062>.

References

1. Zhukova IA, Zhukova NG, Alifirova VM. Non-motor manifestations of Parkinson's disease. *Bulletin of Siberian medicine*. 2009; 1(2):136–142 (in Russian).
2. Ferreira RM, Alves WM, et al. The effect of resistance training on the anxiety symptoms and quality of life in elderly people with parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*. 2018;76(8):499–506. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20180071>

3. Overton PG, Coizet V. The neuropathological basis of anxiety in Parkinson's disease. *Medical Hypotheses*. 2020;144:110048. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110048>
4. Ahmadeeva GN, Magzhanov RV, Tayupova GN, et al. Depression and anxiety in Parkinson's disease. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2017; 117(1):54–58. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171254-58>. (in Russian)
5. Nodel MR. Parkinson's disease: focus on neuropsychiatric disorders. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;3:205–211. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2020-205-211>. (in Russian)
6. Ray S, Agarwal P. Depression and Anxiety in Parkinson Disease. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2020;36(1):93–104. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.09.012>.
7. Quesseveur G, David DJ, Gaillard MC, et al. BDNF overexpression in mouse hippocampal astrocytes promotes local neurogenesis and elicits anxiolytic-like activities. *Translational psychiatry*. 2013;3(4). <https://doi.org/10.1038/tp.2013.30>.
8. Palasz E, Wysocka A, Gasiorowska A, et al. BDNF as a promising therapeutic agent in parkinson's disease. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(3). <https://doi.org/10.3390/ijms21031170>.
9. Lang UE, Hellweg R, Kalus P, et al. Association of a functional BDNF polymorphism and anxiety-related personality traits. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;180(1):95–9. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-2137-7>.
10. Pivac N, Kim B, Nedic G, et al. Ethnic differences in brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in croatian and Korean healthy participants. *Croatian medical journal*. 2009; 50(1):43–48. <https://doi.org/10.3325/cmj.2009.50.43>.
11. Zhi Y, Yuan Y, Si Q, et al. The Association between DRD3 Ser9Gly Polymorphism and Depression Severity in Parkinson's Disease. *Parkinsons disease*. 2019; 2019:1642087. <https://doi.org/10.1155/2019/1642087>.
12. Ivanova SA, Alifirova VM, Zhukova IA, et al. Associations of polymorphisms of the DRD3 gene with Parkinson's disease. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2016;116(5):71–74. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161165171-74>. (in Russian)
13. Gonçalves A, Mendes A, Damasio J, et al. DRD3 Predicts Cognitive Impairment and Anxiety in Parkinson's Disease: Susceptibility and Protective Effects. *Journal of parkinsons disease*. 2024; 14 (2):313–324. <https://doi.org/10.3233/JPD-230292>.
14. Gao L, Díaz-Corrales FJ, Carrillo F, et al. Brain-derived neurotrophic factor G196A polymorphism and clinical features in Parkinson's disease. *Acta neurologica Scandinavica*. 2010;122(1):41–45. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01253.x>.
15. Wang Q, Liu J, Guo Y, et al. Association between BDNF G196A (Val66Met) polymorphism and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Brazilian journal of medical and biological research*. 2019;52(8):e8443. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20198443>.
16. Chu L, Sun X, Jia X, et al. The Relationship Among BDNF Val66Met Polymorphism, Plasma BDNF Level, and Trait Anxiety in Chinese Patients With Panic Disorder. *Frontiers in Psychiatry*. 2022;13(6):1–9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.932235>
17. Cagni FC, Campêlo CLDC, Coimbra DG, et al. Association of BDNF Val66MET Polymorphism With Parkinson's Disease and Depression and Anxiety Symptoms. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2017;29(2):142–147. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.16040062>.

Об авторах

КОПЫЛОВА Лилия Ивановна – ассистент, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», ORCID: 0000-0003-3570-3403, SPIN:1498-8657, e-mail: kopylovailily@mail.ru

Татпахов Алексей Алексеевич – кандидат медицинских наук, доцент, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», ORCID: 0000-0002-4159-500X, ResearcherID: AAG-6629-2019, Scopus Author ID: 57193852084, SPIN:2062-1540, e-mail: dralex89@mail.ru

НИКОЛАЕВА Татьяна Яковлевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», ORCID:0000-0002-4201-8570, SPIN:6180-7862, e-mail: tyanic@mail.ru

ЖОЖИКОВ Леонид Русланович – ассистент, научный сотрудник, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», ORCID: 0000-0002-1107-0384, ResearcherID: O-3548-2017, Scopus Author ID: 58156861100, SPIN:5837-6994, e-mail: lr.zhozhikov@s-vfu.ru

ГОЛИКОВА Полина Иннокентьевна – кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», ORCID: 0000-0002-9459-5118, ResearcherID: A-5229-2014, Scopus Author ID: V-9373-57193859162, SPIN: 2003-6650, e-mail: golikova2906@gmail.com

About the author(-s)

KOPYLOVA Liliya I. – Assistant Lecturer, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, ORCID: 0000-0003-3570-3403, ResearcherID: Scopus Author ID: V-9373-..., SPIN: e-mail:kopylovalily@mail.ru

TAPPAKHOV Alexey A. – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, ORCID: 0000-0002-4159-500X, ResearcherID: AAG-6629-2019, Scopus Author ID: 57193852084, SPIN:2062-1540, e-mail: dralex89@mail.ru

NIKOLAEVA Tatiana Ya. – Doc. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, ORCID: 0000-0002-4201-8570, SPIN: 6180-7862, e-mail:tyanic@mail.ru

ZHOZHNIKOV Leonid R. – Assistant Lecturer, reseascher, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, ORCID: 0000-0002-1107-0384, ResearcherID: O-3548-2017, Scopus Author ID: 58156861100, SPIN:5837-6994, e-mail: lr.zhozhnikov@s-vfu.ru

GOLIKOVA Polina I. – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Senior reseascher, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, ORCID: 0000-0002-9459-5118, ResearcherID: A-5229-2014, Scopus Author ID: V-9373-57193859162, SPIN: 2003-6650, e-mail: golikova2906@gmail.com

Вклад авторов

Копылова Л.И. – 40 % (поиск исследований, анализ данных, написание текста, утверждение окончательного текста статьи).

Таппахов А.А. – 20 % (разработка дизайна исследования, анализ данных, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Николаева Т.Я. – 20 % (разработка дизайна исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Жожигов Л.Р. – 10 % (проведение молекулярно-генетического исследования, утверждение окончательного текста статьи).

Голикова П.И. – 10 % (консультирование по вопросам генетических исследований, материально-техническое обеспечение генетических исследований, утверждение окончательного текста статьи).

Authors' contribution

Kopylova L.I. – 35 % (research search, data analysis, text writing, approval of the final text of the article).

Tappakhov A.A. – 20 % (research design development, data analysis, scientific editing, approval of the final text of the article).

Nikolaeva T.Ya. – 20 % (development of research design, scientific editing, approval of the final text of the article).

Zhozhnikov L.R. – 10 % (conducting a molecular genetic study, approving the final text of the article).

Golikova P.I. – 10 % consulting on genetic research, logistical support for genetic research, approval of the final text of the article.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Submitted 12.05.2025

Принята к публикации / Accepted 31.05.2025