Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2024, т. 124, №7, с. 82–88
https://doi.org/10.17116/jnevro202412407182

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2024, vol. 124, no. 7, pp. 82–88
https://doi.org/10.17116/jnevro202412407182

Ассоциация однонуклеотидного полиморфизма rs6265 гена нейротрофического фактора головного мозга с особенностями клинической картины болезни Паркинсона

© М.А. НИКИТИНА[1], Е.Ю. БРАГИНА[2], М.С. НАЗАРЕНКО[1, 2], В.М. АЛИФИРОВА[1]

[1]ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;
[2]Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить частоту и степень выраженности различных клинических проявлений болезни Паркинсона (БП) в зависимости от полиморфизма rs6265 гена *BDNF*.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 533 пациента с БП. Стадию БП оценивали по шкале Хен и Яра, степень двигательных нарушений — по шкале MDS-UPDRS. Оценка немоторных нарушений БП проводилась с использованием валидизированных опросников и шкал: шкала оценки депрессии Бека II, госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии, шкала апатии, Монреальская шкала оценки когнитивных функций, анкета для оценки импульсивно-компульсивных расстройств при БП с оценочной шкалой. Генотипирование полиморфного варианта гена *BDNF* (rs6265) выполнено методом ПЦР в режиме реального времени с использованием зондов TaqMan.

Результаты. У большинства пациентов с БП встречается сочетание немоторных симптомов, количество которых увеличивается по мере прогрессирования заболевания и определяется молекулярно-генетическими особенностями индивидуума. Установлены статистически значимые различия в выраженности моторных и немоторных нарушений: у индивидов с генотипом AA были выявлены достоверно выраженные двигательные нарушения (p<0,0001), эмоционально-аффективные (p<0,0001), когнитивные и импульсивные поведенческие расстройства (p<0,0001).

Заключение. Исследование показало, что аллель rs6265 *BDNF* (A) ассоциирован с широким спектром немоторных симптомов, увеличивая риск их развития у пациентов с БП, таким образом, играя важную роль в патогенезе данной патологии.

Ключевые слова: *болезнь Паркинсона, немоторные симптомы, моторные проявления, апатия, тревога, импульсивные поведенческие нарушения, мозговой нейротрофический фактор, BDNF, rs6265.*

Информация об авторах:
Никитина М.А. — https://orcid.org/0000-0002-2614-207X
Брагина Е.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-0673-4094
Назаренко М.С. — https://orcid.org/0000-0002-0673-4094
Алифирова В.М. — https://orcid.org/0000-0002-4140-3223
Автор, ответственный за переписку: Никитина М.А. — e-mail: nikitina_ma@mail.ru

Как цитировать:
Никитина М.А., Брагина Е.Ю., Назаренко М.С., Алифирова В.М. Ассоциация однонуклеотидного полиморфизма rs6265 гена нейротрофического фактора головного мозга с особенностями клинической картины болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(7):82–88. https://doi.org/10.17116/jnevro202412407182

The association of single-nucleotide polymorphism rs6265 of the brain-derived neurotrophic factor gene with clinical features in Parkinson's disease

© M.A. NIKITINA[1], E.YU. BRAGINA[2], M.S. NAZARENKO[1, 2], V.M. ALIFIROVA[1]

[1]Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;
[2]Scientific Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the frequency and severity of various clinical symptoms of Parkinson's disease (PD) depending on the *BDNF* rs6265 polymorphism.

Material and methods. The study included 533 patients with PD. The stage of PD was assessed using the Hoehn and Yahr scale (1967), motor symptoms were evaluated with MDS-UPDRS. Assessment of non-motor symptoms (NMS) in PD was conducted using the Beck Depression Inventory II (BDI-II); the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS); the Apathy Scale; the Montreal Cognitive Assessment (MoCA test); the Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in PD -Rating Scale (QUIP-RS). Genotyping of the *BDNF* variant (rs6265) was performed using real-time PCR with TaqMan probes.

Results. Most PD patients have a combination of NMS increasing as the disease progresses and is determined by molecular-genetic individual characteristics. There are significant differences in the severity of motor symptoms and NMS: individuals with the *AA* genotype showed significantly pronounced motor symptoms ($p<0.0001$); emotional-affective symptoms ($p<0.0001$); cognitive and impulsive behavioral disorders ($p<0.0001$).
Conclusion. The rs6265 *BDNF* allele *A* is associated with a wide range of NMS, increasing the risk of their development in patients with PD, thus playing the important role in the etiopathogenesis of this pathology.

Keywords: *Parkinson's disease, non-motor symptoms, motor manifestations, apathy, anxiety, impulsive behavioral disorders, brain-derived neurotrophic factor, BDNF, rs6265, G196A, Val66Met, neurodegenerative diseases.*

Information about the authors:
Nikitina M.A. — https://orcid.org/0000-0002-2614-207X
Bragina E.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-1103-3073
Nazarenko M.S. — https://orcid.org/0000-0002-0673-4094
Alifirova V.M. — https://orcid.org/0000-0002-4140-3223
Corresponding author: Nikitina M.A. — e-mail: nikitina_ma@mail.ru

To cite this article:
Nikitina MA, Bragina EYu, Nazarenko MS, Alifirova VM. The association of single-nucleotide polymorphism rs6265 of the brain-derived neurotrophic factor gene with clinical features in Parkinson's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(7):82–88. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202412407182

Болезнь Паркинсона (БП) — это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, для которого характерно сочетание двигательных и множества немоторных симптомов. В настоящее время нервно-психическим и когнитивным симптомам БП уделяется особое внимание, так как общепризнанно, что они влияют на качество жизни пациентов и их близких, способствуют увеличению потребности больных в госпитализации.

В результате многочисленных исследований установлено, что на момент верификации диагноза БП показатель распространенности немоторных проявлений составляет 21%, однако уже через 7 лет после манифестации заболевания достигает 88% [1—3].

Накопленные исследования показывают, что возникновение немоторных симптомов не может быть объяснено только дофаминергическими изменениями, а их формирование может быть связано с различными, но в то же время взаимосвязанными этиопатогенетическими путями [4]. В настоящее время пересматриваются традиционные взгляды на клинические проявления болезни. Например, апатия и импульсивно-компульсивные нарушения (ИКН) ранее считались взаимоисключающими категориями [4]. Более того, особое внимание уделяется исследованию широкого спектра немоторных симптомов в связи с молекулярно-генетическими факторами, лежащими в их основе.

Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) принадлежит к нейротрофинам — семейству белков, которые поддерживают функцию ЦНС. Нейротрофины синтезируются главным образом в ЦНС, а также в ненейрональных периферических клетках, таких как Т- и В-лимфоциты, моноциты, эндотелиоциты, а также клетки гладких и скелетных мышц [5]. Установлено, что BDNF экспрессируется в гиппокампе, лобной коре, среднем мозге, миндалевидном теле, гипоталамусе, полосатом теле, мосте и продолговатом мозге [6]. Всестороннее исследование BDNF свидетельствует о его плейотропном воздействии на многие биологические процессы организма [7]. Известно, что BDNF играет ключевую роль в развитии нервной системы, влияя на дифференцировку, развитие, рост и выживание нейронов, нейрогенез, синаптогенез и синаптическую пластичность [8]. Кроме того, было показано, что нейродегенеративные и психические заболевания могут быть частично обусловлены дефектами синаптической пластичности, связанными с недостаточным снабжением нейронов BDNF и другими нейротрофическими факторами [9].

Среди сотен полиморфных вариантов гена *BDNF* одним из наиболее изученных считается несинонимичный полиморфизм во 2-м экзоне rs6265 (G196A), приводящий к аминокислотной замене валина (Val) на метионин (Met) в 66-м кодоне. Установлено, что эта неконсервативная однонуклеотидная замена G (Val) на A (Met) влияет на внутриклеточный транспорт и секрецию зрелого белка [10]. Отмечено изменение уровня метилирования ДНК в зависимости от полиморфизма rs6265, что объясняет ассоциации этого варианта с развитием фенотипов, зависящих от средового фактора, например различные психические расстройства [11].

Регистрируется снижение уровня BDNF в сыворотке крови у пациентов с БП, отмечены корреляции между концентрацией BDNF с выраженностью симптомов заболевания [12], а также вариабельность сывороточного уровня BDNF в зависимости от полиморфизма rs6265 [13]. Тем не менее результаты ассоциативных исследований полиморфизма rs6265 с развитием клинических проявлений БП, особенно связанных с немоторными нарушениями различной степени выраженности, остаются противоречивыми.

Цель исследования — оценить частоту и степень выраженности различных клинических проявлений БП в зависимости от полиморфизма rs6265 гена *BDNF*.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 533 пациента (334 женщины и 199 мужчин, соотношение 1,67:1) с БП. Все пациенты, включенные в исследование, преимущественно русские, проживающие на территории Томска и Томской области. Для подтверждения диагноза БП использовали критерии Международного общества расстройств движений [14]. Все пациенты с БП, принимающие участие в ис-

следовании, находились на комбинированной противопаркинсонической терапии.

Стадию БП оценивали по шкале Хен и Яра (1967) у каждого пациента, когда он находился в оптимальном «включенном» состоянии. Степень тяжести заболевания определяли по шкале MDS-UPDRS [15]. Оценка немоторных нарушений, качества жизни и повседневной активности у наблюдаемых пациентов с БП проводилась с использованием валидизированных опросников и шкал: шкалы оценки депрессии Бека II (BDI-II) [16], госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии (HADS) [17], шкалы апатии [18], Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (МоСА) [19], анкеты для оценки импульсивно-компульсивных расстройств при БП (QUIP-RS) [20]. Характеристика обследованных пациентов представлена в **табл. 1**.

Геномная ДНК была выделена из лейкоцитов периферической крови стандартным методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфного варианта гена *BDNF* (rs6265) выполнено методом ПЦР в режиме реального времени с использованием зондов TaqMan (номер NP-6265, «ДНК-Синтез», Москва). Для ПЦР в реальном времени использовали набор БиоМастер HS-qPCR (2×) (ООО «Биолабмикс», Новосибирск), содержащий все необходимые компоненты для генотипирования, по следующему протоколу: начальная денатурация в течение 10 мин при 95 °С, затем 40 циклов 92 °С в течение 30 с и 55 °С в течение 1 мин.

Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «СибГМУ» Минздрава России (регистрационный номер №7813 от 27 мая 2019 г.).

Статистический анализ. Оценку нормальности распределения выполнили с помощью критерия Колмогорова—Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Учитывая отклонение от нормального распределения рассматриваемых в исследовании количественных параметров, корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Для многогруппового сравнения непараметрических данных использовали тест Краскела—Уоллиса.

Таблица 1. **Характеристика обследованных пациентов с БП**
Table 1. **Characteristics of the examined patients with Parkinson's disease**

Характеристика	Пациенты с БП (n=533) Me (Q_1; Q_3)
Возраст, годы	64 (57; 69)
Возраст дебюта, годы	58 (50; 62)
Длительность заболевания, годы	6 (4; 9)
MDS-UPDRS часть III, баллы	30 (23; 36)
HADS тревога, баллы	7 (4; 9)
HADS депрессия, баллы	8 (5; 10)
Шкала апатии, баллы	10 (7; 14)
BDI-II, баллы	18 (10; 27)
МоСА, баллы	24 (21; 26)
QUIP-RS, баллы	6 (2; 12)
Эквивалентная суточная доза леводопы (LEDD), мг	750 (530; 900)

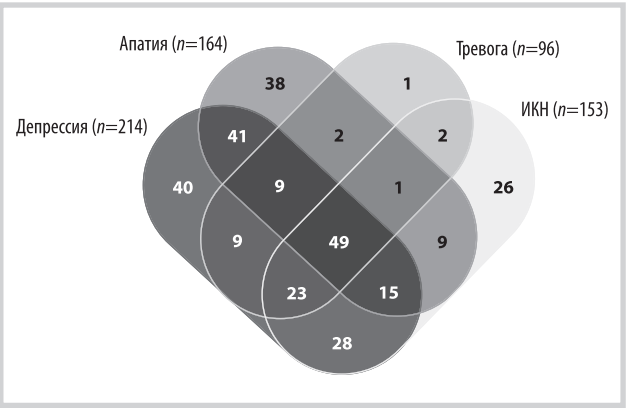
Примечание. n — число обследованных пациентов; Me — медиана количественного показателя; Q_1; Q_3 — интерквартильный размах.
Note. n — is the number of patients examined; Me is the median of the quantitative indicator; Q_1; Q_3 — is the interquartile range.

Для бинарных переменных использовали точный критерий Фишера. Статистически значимым считали значение p<0,05 с поправкой на множественное сравнение (FDR — False Discovery Rate). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0, а также статистического калькулятора (https://www.danielsoper.com/statcalc/default.aspx).

Результаты

У 30,7% (n=164) пациентов была выявлена апатия. Из них 30,5% (n=50), что составляет 9,4% от общей выборки больных БП, имели изолированный синдром апатии, без депрессии; 28,7% (n=153) пациентов были классифицированы как имеющие одно импульсивное поведенческое нарушение и более; 15,2% (n=74) выборки имели как клинически значимую апатию, так и поведенческие расстройства. Что касается симптомов расстройств настроения, 40,2% (n=214) пациентов сообщили о клинически значимых депрессивных симптомах, 18,2% (n=97) — о клинически значимых симптомах тревоги, 16,8% (n=90) — о сочетании этих двух эмоционально-аффективных расстройств. Перекрывающаяся распространенность расстройств настроения и мотивации проиллюстрирована на **рисунке**.

Установлены корреляции между рассматриваемыми количественными признаками, характеризующими выраженность немоторных нарушений в исследуемой группе пациентов. Выраженность апатии зависит от тяжести двигательных проявлений БП, оцененных с помощью шкалы MDS-UPDRS (r=0,461, p<0,001), депрессии (r=0,410, p<0,001), тревоги (r=0,344, p<0,001), длительности заболевания (r=0,300, p<0,001) и ИКН (r=0,252, p<0,001); об-



Перекрывающаяся диаграмма Эйлера—Венна, отражающая расстройства настроения и мотивации у пациентов с БП.
Для построения диаграммы использовали число пациентов в зависимости от рассчитанных клинически значимых баллов по опросникам, выявляющим немоторные симптомы. Более темные оттенки каждого цвета соответствуют сочетанию большего количества немоторных симптомов у одного пациента. Общее число пациентов в каждой группе (n) указано рядом с рассматриваемой клинической категорией.

Overlapping Euler-Venn diagram reflecting the burden of mood and motivation disorders in patients with PD.
The diagram was constructed using the number of patients depending on the clinically significant scores on questionnaires identifying non-motor symptoms. Darker shades of each color correspond to a combination of a greater number of non-motor symptoms in one patient. The total number of patients in each group (n) is indicated next to the clinical category under consideration.

ратно коррелирует с сохранностью когнитивных функций, определяемых по общему баллу МоСА (r=–0,474, p<0,001).

Выявлена корреляционная связь между степенью тяжести депрессии и тревоги (r=0,597, p<0,001), ИКН (r=0,597, p<0,001), возрастом дебюта (r=0,327, p<0,001), степенью тяжести двигательных нарушений по шкале MDS-UPDRS (r=0,311, p<0,001); отрицательная связь — с баллом когнитивных нарушений (r=–0,459, p<0,001).

При анализе тревоги установлена положительная корреляционная связь с баллами, отражающими тяжесть ИКН (r=0,453, p<0,001), двигательными симптомами (r=0,424, p<0,001); отрицательная корреляция — с баллами МоСА (r=–0,498, p<0,001) и возрастом дебюта (r=–0,342, p<0,001).

Установлено, что выраженность ИКН обратно коррелирует с возрастом дебюта БП (r=–0,504, p<0,001) и, соответственно, с возрастом пациентов (r=–0,403, p<0,001).

В исследуемой выборке преобладали пациенты с генотипом GG, частота которого составила 69,9% (n=369), гетерозиготный генотип GA встречался с частотой 26,5% (n=140), а генотип AA регистрировали у 3,6% (n=19) индивидов.

При сравнении групп пациентов с БП с различными генотипами не было выявлено различий в длительности заболевания, при этом у лиц с генотипом AA возраст дебюта оказался меньшим (50 (45; 55) лет) **(табл. 2)**.

Выявлены статистически значимые различия в выраженности двигательных нарушений, оцененных по шкале MDS-UPDRS: наиболее выраженные двигательные нарушения (44 (39; 48) балла) были зафиксированы у пациентов с генотипом AA по сравнению с индивидами с генотипами AG (30 (22; 35) баллов) и GG (30 (24; 35) баллов) **(см. табл. 2)**.

При анализе выраженности депрессии, выявленной с помощью шкалы BDI-II, в группах лиц с различными генотипами были установлены значительные различия (p<0,0001): медиана у индивидов с генотипом AA составила 49 (43; 53) баллов, с гетерозиготным вариантом GA — 24 (18; 29) баллов, и с гомозиготным вариантом GG — 13 (8; 20) баллов.

Несмотря на разную степень выраженности эмоционально-аффективных расстройств в группах с различными генотипами (p<0,0001), установлено преобладание когнитивно-аффективного компонента депрессии над соматопсихическим.

Обнаружены статистически значимые различия между медианой баллов согласно шкале МоСА в группах пациентов с различным генотипом: AA — 17 (14; 19) баллов, GA — 23 (21; 25) балла, GG — 24 (21; 26) балла.

Существенные различия между группами с различными генотипами были выявлены при анализе проявлений апатии. Максимальные баллы по шкале апатии наблюдали в группе индивидов с генотипом с генотипом AA: 15 (13; 17), более низкие — у индивидов с гетерозиготным генотипом GA: 13 (8; 16), наименьшие — в группе с генотипом GG: 9 (6; 13), p<0,0001.

Кроме того, при анализе выраженности импульсивных поведенческих расстройств, диагностированных с помощью опросника QUIP-RS, в группах пациентов с различными генотипами BDNF rs6265 установлены значимые различия (p<0,0001): медиана у пациентов с генотипом AA составила 36 (19; 52) баллов, при гетерозиготном варианте GA — 11 (6; 20) баллов, у носителей GG — 4 (2; 9) балла.

В проведенном исследовании была проанализирована частота встречаемости различных генотипов полиморфизма rs6265 в группах пациентов в зависимости от количества немоторных симптомов (апатия, ИКН, тревога и депрессия), результаты приведены в **табл. 3**.

Обсуждение

Помимо общепринятых для БП проявлений ригидности, тремора и брадикинезии, целый комплекс немоторных проявлений может многие годы предшествовать двигательным нарушениям. Несмотря на их важную клиническую

Таблица 2. **Вариабельность анализируемых признаков, характеризующих клинические особенности БП, в зависимости от полиморфизма гена *BDNF* (rs6265)**

Table 2. **Variability of the analyzed signs characterizing the clinical features of Parkinson's disease, depending on the polymorphism of the *BDNF* gene (rs6265)**

Показатель	GG (n=369) Me (Q_1; Q_3)	GA (n=140) Me (Q_1; Q_3)	AA (n=19) Me (Q_1; Q_3)	p*
Возраст дебюта, годы	58 (59; 63)	57 (50; 61)	50 (45; 55)	0,0013
Длительность заболевания, годы	6 (4; 9)	6 (4; 9)	5 (5; 8)	0,8376
Шкала MDS-UPDRS часть III, баллы	30 (24; 35)	30 (22; 35)	44 (39; 48)	<0,0001
Шкала апатии, баллы	9 (6; 13)	13 (8; 16)	15 (13; 17)	<0,0001
Тревога по шкале HADS, баллы	7 (4; 8)	7 (4; 10)	14 (13; 20)	<0,0001
Депрессия по шкале HADS, баллы	6 (4; 9)	9 (8; 14)	15 (13; 19)	<0,0001
Депрессия по шкале BDI-II, баллы	13 (8; 20)	24 (18; 29)	49 (43; 53)	<0,0001
Когнитивно-аффективный компонент по шкале BDI-II, баллы	10 (6; 16)	17 (15; 20)	25 (22; 28)	<0,0001
Соматопсихический компонент по шкале BDI-II, баллы	2 (1; 4)	8 (3; 10)	24 (21; 25)	<0,0001
Шкала МОСА, баллы	24 (21; 26)	23 (21; 25)	17 (14; 19)	<0,0001
Шкала QUIP-RS, баллы	4 (2; 9)	11 (6; 20)	36 (19; 52)	<0,0001

*Примечание. p** — уровень значимости достигнутых различий, критерий Краскела—Уоллиса.
*Note. p** — is the level of significance of the differences achieved, the Kraskel—Wallis criterion.

Таблица 3. **Распространенность генотипов полиморфизма rs6265 в группах пациентов в зависимости от количества эмоционально-аффективных и поведенческих проявлений**

Table 3. **Prevalence of rs6265 polymorphism genotypes in patient groups depending on the number of emotional-affective and behavioral manifestations**

Генотип/аллель	Количество немоторных нарушений (апатия, ИКН, тревога и депрессия)				*p*
	1 (*n*=104) *n* (%)	2 (*n*=91) *n* (%)	3 (*n*=48) *n* (%)	4 (*n*=49) *n* (%)	
GG	69 (66,4)	45 (49,5)	30 (62,5)	14 (28,5)	p_{12}=0,002
GA	34 (32,7)	45 (49,5)	15 (31,3)	21 (42,9)	p_{13}<0,0001
AA	1 (0,9)	1 (1,0)	3 (6,2)	14 (28,6)	p_{14}<0,0001
G	172 (82,7)	135 (74,2)	75 (78,1)	49 (50,0)	p_{12}=0,0002
A	36 (17,3)	47 (25,8)	21 (21,9)	49 (50,0)	p_{13}=0,0002 p_{14}<0,0001

Примечание. p — уровень значимости достигнутых различий при сравнении групп между собой с поправкой FDR.
Note. p — is the level of significance of the differences achieved when comparing groups with each other with the FDR correction.

значимость, говорить о немоторных симптомах в развитии БП стали в большей степени только в последние годы [21].

В выборке пациентов с БП в целом регистрируются сопоставимые с другими исследованиями частоты немоторных нарушений. Так, 30,7% пациентов зарегистрированы как апатичные, однако доля изолированной апатии во всей выборке относительно небольшая и составляет 9,4% от всех обследуемых, а у $^1/_3$ (28,7%) пациентов регистрируется одно нарушение и более. По данным литературы, апатия является одним из наиболее распространенных немоторных эмоционально-аффективных симптомов БП [22], ее распространенность достигает 40% у пациентов с БП, снижается под влиянием дофаминергической заместительной терапии и увеличивается по мере прогрессирования заболевания [23]. Некоторые расхождения могут быть связаны с характеристикой исследуемой выборки, например отмечено, что возраст, этническая принадлежность [24], так же как различный диагностический подход [25], могут влиять в широких пределах на вариабельность ИКН при БП.

Особый интерес вызывает подгруппа пациентов, имеющих как апатию, так и поведенческие расстройства, совместная распространенность которых достигает 15,2% у обследованных в общей выборке. Однако, как показал корреляционный анализ, выраженность апатии в большей степени зависит от тяжести двигательных проявлений БП, оцененных с помощью шкалы MDS-UPDRS (r=0,461, p<0,001), чем от ИКН (r=0,252, p<0,001).

Считается, что данные расстройства поведения (апатия и ИКН) представляют собой противоположные крайности одного и того же спектра мотивированного целенаправленного поведения, хотя доказательств, подтверждающих это, очень мало. Так, апатия относится к синдрому дефицита вознаграждения, который может проявляться в виде снижения интереса или удовольствия от деятельности и трудностей с инициированием желаемых действий, а ИКН — это повторяющееся поведение, направленное на получение вознаграждения, такое как патологическое пристрастие к азартным играм, гиперсексуальность, компульсивное переедание и компульсивный шопинг.

Наши результаты по частоте сопутствующих проявлений ИКН и апатии согласуются с данными недавнего исследования [4], установившего распространенность развития этих двух категорий нарушений в одной и той же когорте пациентов. Авторы работы предположили, что совместное развитие апатии и ИКН не может быть объяснено только дофаминергическими изменениями, и могут быть задействованы различные, но связанные патофизиологические пути.

В исследуемой выборке пациенты с гомозиготным генотипом (AA) по варианту rs6265 гена *BDNF* характеризовались наиболее выраженными проявлениями как моторных, так и немоторных нарушений по сравнению с индивидами с альтернативными генотипами (GG/GA) (p⩽0,05) **(см. табл. 3)**. Пациенты, по крайней мере с одним аллелем A, имели значительно более высокий общий балл по шкале BDI-II (p<0,0001), более высокие баллы при оценке апатии (p<0,0001) и импульсивных поведенческих нарушений (p<0,0001), а также двигательных нарушений, оцененных по шкале MDS-UPDRS часть III (p<0,0001). При этом общий балл MoCA был ниже, а показатели тревоги — выше (p<0,0001) в группе индивидов с генотипом AA (p<0,0001) по сравнению с индивидами с альтернативными генотипами.

Кроме того, при сравнении групп пациентов, различающихся по количеству немоторных нарушений (апатия, ИКН, тревога и депрессия), выявлено, что максимальное число пациентов с генотипом AA (28,6%) наблюдается в группе со всеми четырьмя нарушениями. Стоит отметить, что в нашей предыдущей работе генотип AA (rs6265) связан с низким уровнем BDNF в сыворотке крови пациентов с БП [13]. Таким образом, неблагоприятное течение заболевания, характеризующееся множественностью немоторных нарушений, может быть фенотипическим проявлением недостаточности нейротрофического фактора.

Эти результаты отражают в целом современное представление о роли полиморфизма rs6265 гена *BDNF* в развитии психических и когнитивных нарушений, несмотря на то, что ассоциации этого полиморфизма с развитием БП не обнаружено. Так, результаты полногеномных ассоциативных исследований демонстрируют связь rs6265 преимущественно с поведенческими расстройствами, включая экстернализирующее поведение [26, 27], алкогольную зависимость [28]. Большое количество выполненных исследований в различных популяциях демонстрирует связь этого варианта с курением [29—31]. Ни в одном GWAS rs6265 не был ассоциирован с БП, так же как не установлено связи с вариабельностью уровня BDNF в сыворотке.

Случай-контроль исследования полиморфизма rs6265 с когнитивными нарушениями при БП противоречивы [32, 33]. Распространенный генотип GG связывают с рядом корковых и подкорковых изменений головного мозга, которые могут способствовать снижению когнитивных функций при БП [34]. Между тем в других работах аллель A ассоциирован с когнитивными нарушениями и проявлениями депрессии у пациентов с БП [35, 36]. Результаты исследований эффекта генотипов в развитии патологических признаков заболевания, вероятно, зависят от возраста. В то время как в общей популяции когнитивное преимущество, связанное с генотипом GG, наблюдается в более молодом возрасте, генотип GA обеспечивает некоторую защиту от снижения когнитивных функций у пожилых [12, 37].

Также недавно сообщалось, что гомозиготные или гетерозиготные по аллелю A индивиды имеют худшие показатели по объединенной шкале оценки БП (UPDRS) при монотерапии леводопой по сравнению с гомозиготными носителями аллеля G полиморфного варианта rs6265 гена *BDNF* [38]. Кроме того, повышенный риск развития леводопа-индуцированных дискинезий выражен у носителей аллеля A на ранних этапах лечения по сравнению с гомозиготными носителями альтернативного аллеля [38]. Результаты нашего предыдущего исследования косвенно подтверждают эти данные: сывороточный уровень BDNF отрицательно коррелировал с баллами III части шкалы MDS-UPDRS, отражающими моторные нарушения (r=–0,43, p<0,001; r=–0,36, p=0,002 и r=–0,30, p=0,011 соответственно) и был статистически значимо ниже у лиц с генотипом AA [13].

Заключение

Настоящее исследование является первым, в котором анализируется широкий спектр немоторных симптомов при БП и связь выраженности этих проявлений в зависимости от полиморфизма rs6265 гена *BDNF* у пациентов Томска и Томской области. В результате проведенной работы были выявлены средней силы корреляционные взаимосвязи между выраженностью депрессии и тревоги, ИКН и возрастом дебюта; тяжестью тревоги и ИКН, двигательными проявлениями БП; выраженностью апатии и двигательными симптомами БП, депрессии, тревоги и длительности заболевания; отрицательная взаимосвязь между тяжестью эмоционально-аффективных нарушений и баллом, отражающим сохранность когнитивных функций.

Кроме того, генотип AA (rs6265) обнаруживает неблагоприятный эффект в отношении выраженности недвигательных проявлений БП. Следовательно, эти результаты подчеркивают роль BDNF в развитии депрессивного расстройства, тревоги, ИКН, апатии и, соответственно, служат потенциальным биомаркером для их раннего скрининга в будущем.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bonnet AM, Jutras MF, Czernecki V, et al. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease in 2012: relevant clinical aspects. *Parkinsons Dis.* 2012;2012:198316. https://doi.org/10.1155/2012/198316
2. Шипилова Н.Н., Титова Н.В., Катунина Е.А. Проблема немоторных симптомов при болезни Паркинсона и влияние дофаминергической терапии на их коррекцию. *РМЖ.* 2018;4(II):85-90.
Shipilova NN, Titova NV, Katunina EA. The problem of non-motor symptoms of Parkinson's disease and the effect of dopaminergic therapy on their correction. *RMJ.* 2018;(4-II):85-90. (In Russ.).
3. Никитина М.А., Жукова Н.Г., Брагина Е.Ю. и др. Гетерогенность немоторных симптомов у пациентов с болезнью Паркинсона в Томской области. *Якутский медицинский журнал.* 2019;3(67):70-74.
Nikitina MA, Zhukova NG, Bragina EYu, et al. Heterogeneity of non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease in the Tomsk region. *Yakut Medical Journal.* 2019;3(67):70-74. (In Russ.).
https://doi.org/10.25789/YMJ.2019.67.20
4. Scott BM, Eisinger RS, Burns MR, et al. Co-occurrence of apathy and impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology.* 2020;95(20):e2769-e2780. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010965
5. Palasz E, Wysocka A, Gasiorowska A, et al. BDNF as a Promising Therapeutic Agent in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):1170. https://doi.org/10.3390/ijms21031170
6. Murer MG, Yan Q, Raisman-Vozari R. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 2001;63(1):71-124. https://doi.org/10.1016/s0301-0082(00)00014-9
7. Nguyen VT, Hill B, Sims N, et al. Brain-derived neurotrophic factor rs6265 (Val66Met) single nucleotide polymorphism as a master modifier of human pathophysiology. *Neural Regen Res.* 2023;18(1):102-106. https://doi.org/10.4103/1673-5374.343894
8. Lu B, Nagappan G, Lu Y. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Handb Exp Pharmacol.* 2014;220:223-250. https://doi.org/10.1007/978-3-642-45106-5_9
9. Allen SJ, Watson JJ, Shoemark DK, et al. GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration. *Pharmacol Ther.* 2013;138(2):155-175. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.01.004
10. Chen ZY, Jing D, Bath KG, et al. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science.* 2006;314(5796):140-143. https://doi.org/10.1126/science.1129663
11. Nassan M, Veldic M, Winham S, et al. Methylation of Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Val66Met CpG site is associated with early onset bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2020;267:96-102. https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.02.002
12. Szarowicz CA, Steece-Collier K, Caulfield ME. New Frontiers in Neurodegeneration and Regeneration Associated with Brain-Derived Neurotrophic Factor and the rs6265 Single Nucleotide Polymorphism. *Int J Mol Sci.* 2022;23(14):8011. https://doi.org/10.3390/ijms23148011
13. Никитина М.А., Брагина Е.Ю., Назаренко М.С. и др. Связь полиморфизма rs6265 гена BDNF с уровнем сывороточного нейротрофического фактора у пациентов с болезнью Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2024;124(1):114-120.
Nikitina MA, Bragina EYu, Nazarenko MS, et al. The relationship between the rs6265 polymorphism of the BDNF gene and the level of serum neurotrophic factor in patients with Parkinson's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2024;124(1):114-120. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro2024124011114
14. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30:1591-1601. https://doi.org/10.1002/mds.26424
15. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Movement Disorders.* 2007;22(1):41-47. https://doi.org/10.1002/mds.21198

16. Beck C, Gable R. Postpartum Depression Screening Scale: Development and Psychometric Testing. *Nursing Research*. 2000;49(5):272-282. https://doi.org/10.1097/00006199-200009000-00006
17. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-370. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
18. Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, et al. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1992;4(2):134-139. https://doi.org/10.1176/jnp.4.2.134
19. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-699. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
20. Evans AH, Okai D, Weintraub D, et al. Members of the International Parkinson and Movement Disorder Society (IPMDS) Rating Scales Review Committee. Scales to assess impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord.* 2019;34(6):791-798. https://doi.org/10.1002/mds.27689
21. Сальков В.Н., Воронков Д.Н., Хачева К.К. и др. Клинико-морфологический анализ случая болезни Паркинсона. *Архив патологии*. 2020;82(2):52-56.
Sal'kov VN, Voronkov DN, Khacheva KK, et al. Clinical and morphological analysis of a caseof Parkinson's disease. *Russian Journal of Archive of Pathology.* 2020;82(2):52-56. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/patol20208202152
22. Gorzkowska A, Cholewa J, Cholewa J, et al. Risk Factors for Apathy in Polish Patients with Parkinson's Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(19):10196. https://doi.org/10.3390/ijerph181910196
23. den Brok MG, van Dalen JW, van Gool WA, et al. Apathy in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2015;30(6):759-769. https://doi.org/10.1002/mds.26208
24. Kimura I, Revankar GS, Ogawa K, et al. Neural correlates of impulsive compulsive behaviors in Parkinson's disease: A Japanese retrospective study. *Neuroimage Clin*. 2023;37:103307. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103307
25. Weintraub D, Simuni T, Caspell-Garcia C, et al. Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(7):919-927. https://doi.org/10.1002/mds.26170
26. Karlsson Linnér R, Biroli P, Kong E, et al. Genome-wide association analyses of risk tolerance and risky behaviors in over 1 million individuals identify hundreds of loci and shared genetic influences. *Nat Genet*. 2019;51(2):245-257. https://doi.org/10.1038/s41588-018-0309-3
27. Baselmans B, Hammerschlag AR, Noordijk S, et al. The Genetic and Neural Substrates of Externalizing Behavior. *Biol Psychiatry Glob Open Sci*. 2021;2(4):389-399. https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2021.09.007
28. Levchenko A, Malov S, Antonik A, et al. A Genome-Wide Association Study Reveals a BDNF-Centered Molecular Network Associated with Alcohol Dependence and Related Clinical Measures. *Biomedicines.* 2022;10(12):3007. https://doi.org/10.3390/biomedicines10123007
29. Xu K, Li B, McGinnis KA, et al. Genome-wide association study of smoking trajectory and meta-analysis of smoking status in 842,000 individuals. *Nat Commun*. 2020;11(1):5302. https://doi.org/10.1038/s41467-020-18489-3
30. Erzurumluoglu AM, Liu M, Jackson VE, et al. Meta-analysis of up to 622,409 individuals identifies 40 novel smoking behaviour associated genetic loci. *Mol Psychiatry.* 2020;25(10):2392-2409. https://doi.org/10.1038/s41380-018-0313-0
31. Saunders GRB, Wang X, Chen F, et al. Genetic diversity fuels gene discovery for tobacco and alcohol use. *Nature.* 2022;612(7941):720-724. https://doi.org/10.1038/s41586-022-05477-4
32. Białecka M, Kurzawski M, Roszmann A, et al. BDNF G196A (Val66Met) polymorphism associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2014;561:86-90. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.12.051
33. Altmann V, Schumacher-Schuh AF, Rieck M, et al. Val66Met BDNF polymorphism is associated with Parkinson's disease cognitive impairment. *Neurosci Lett.* 2016;615:88-91. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.01.030
34. Sampedro F, Marín-Lahoz J, Martínez-Horta S, et al. Pattern of cortical thinning associated with the BDNF Val66Met polymorphism in Parkinson's disease. *Behav Brain Res.* 2019;372:112039. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112039
35. van der Kolk NM, Speelman AD, van Nimwegen M, et al. BDNF polymorphism associates with decline in set shifting in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2015;36(3):1605.e1-6. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.08.023
36. Yin Y, Su X, Pan L, Li C. BDNF Val66Met polymorphism and cognitive impairment in Parkinson's disease-a meta-analysis. *Neurol Sci*. 2019;40(9):1901-1907. https://doi.org/10.1007/s10072-019-03907-2
37. Gajewski PD, Hengstler JG, Golka K, et al. The Met-allele of the BDNF Val66Met polymorphism enhances task switching in elderly. *Neurobiol Aging.* 2011;32(12):2327.e7-19. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.010
38. Fischer DL, Auinger P, Goudreau JL, et al. BDNF rs6265 Variant Alters Outcomes with Levodopa in Early-Stage Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics.* 2020;17(4):1785-1795. https://doi.org/10.1007/s13311-020-00965-9

Поступила 19.01.2024
Received 19.01.2024
Приинята в печати 02.04.2024
Accepted 02.04.2024