

ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА И БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА: ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, КЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ И НЕЙРОБИОЛОГИИ

М.Р. Хоммятов^{1*}, И.Г. Смоленцева^{2,3}, М.А. Самушия¹

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Москва

³ ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ, Москва

DEPRESSIVE DISORDERS AND PARKINSON'S DISEASE: EPIDEMIOLOGY, CLINICAL ASSESSMENT AND NEUROBIOLOGY

M.R. Khommyatov^{1*}, I.G. Smolentseva^{2,3}, M.A. Samushiya¹

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

³ Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

*E-mail: khommarat38@gmail.com

Аннотация

Среди всего многообразия клинических проявлений болезни Паркинсона особое место занимают нейropsychиатрические симптомы: депрессия, тревога, апатия, когнитивные нарушения, психотические расстройства, расстройства импульсного контроля, нарушения сна. Депрессия выступает одним из наиболее распространенных психических расстройств при болезни Паркинсона с частотой встречаемости в среднем 38%. Несмотря на накопленный значительный багаж знаний относительно этиологии, патогенеза, диагностики и терапии депрессивных расстройств, на сегодняшний день все еще остаются недостаточно проясненными некоторые важные аспекты взаимоотношений между депрессивными расстройствами и болезнью Паркинсона. Представленный обзор посвящен анализу накопленных на сегодняшний день данных относительно эпидемиологии, диагностики и нейробиологических основ депрессии при болезни Паркинсона.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, депрессия, обзор литературы.

Abstract

Among the variety of clinical manifestations of Parkinson's disease, neuropsychiatric symptoms occupy a special place: depression, anxiety, apathy, cognitive impairment, psychotic disorders, impulse control disorders, sleep disorders. Depression is one of the most common psychiatric disorders in Parkinson's disease, with an average incidence of 38%. Despite the accumulated considerable knowledge on the etiology, pathogenesis, diagnosis and therapy of depressive disorders, some important aspects of the relationship between depressive disorders and Parkinson's disease are still insufficiently clarified. This review analyzes data, accumulated by to date, on epidemiology, diagnostics, and neurobiological basis of depression in Parkinson's disease.

Keywords: Parkinson's disease, depression, literature review.

Ссылка для цитирования: Хоммятов М.Р., Смоленцева И.Г., Самушия М.А. Депрессивные расстройства и болезнь Паркинсона: вопросы эпидемиологии, клинической оценки и нейробиологии. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2025; 3: 75–80.

Введение

Длительное время болезнь Паркинсона (БП) рассматривалась как заболевание, проявляющееся главным образом двигательными нарушениями. Подобные воззрения берут свое начало от первого систематизированного описания данной патологии Джеймсом Паркинсоном в его работе «Эссе о дрожательном параличе», опубликованной в 1817 году [1]. В дальнейшем исследователи XIX и первой половины XX века также отводили моторным симптомам ведущую роль в структуре клинической картины данного заболевания, однако уже в работах Charcot (1878), Gowers (1886), Oppenheim (1911) и Wilson (1940) были приведены детальные описания таких симптомов БП, как боль, хроническая усталость, нарушения мочеиспускания, нарушения когнитивных функций и поведенческие расстройства [2]. Последующие клинические

исследования данной области, появление точных методов нейровизуализации, углубление представлений об этиологии и патогенезе БП привели исследователей к пониманию важности симптомов этого заболевания, не относящихся к моторной сфере, что стало основой для формирования концепции так называемых немоторных симптомов БП. Широкое распространение данная концепция приобрела лишь в последние десятилетия, в первую очередь благодаря работам Н. Braak и соавт. (2003), где была отражена стадийность поражения нервной системы белком альфа-синуклеином [3]. Полученные данные демонстрируют выход патологического процесса за пределы черной субстанции головного мозга с вовлечением широкого спектра структур центральной нервной системы, что стало важной вехой в понимании происхождения немоторных симптомов БП.

На сегодняшний день к немоторным симптомам БП относятся несколько кластеров патологических проявлений: сердечно-сосудистые (нарушения ритма, ортостатическая гипотензия), гастроинтестинальные (сиалорея, дисфагия, запоры), мочеполовые (недержание мочи, никтурия, эректильная дисфункция), нейропсихиатрические симптомы, а также еще ряд некоторых симптомов: боль, гипосмия, гипергидроз, потеря веса, утомляемость [4, 5].

К нейропсихиатрическим симптомам (НПС) относятся широкий спектр возможных проявлений, традиционно включающих в себя депрессию, тревогу, апатию, когнитивные нарушения, психотические расстройства, расстройства импульсного контроля, нарушения сна [6]. Современные исследования демонстрируют крайнюю важность НПС для течения БП в целом: НПС являются одним из ведущих факторов преждевременной инвалидизации, ухудшения качества жизни, неблагоприятных клинических исходов и увеличения нагрузки на лиц, осуществляющих уход [7]. Несмотря на растущее понимание значимости данных расстройств, современные исследователи отмечают ряд сохраняющихся проблем, связанных с диагностикой НПС: слабая разработанность унифицированных и валидированных протоколов оценки симптомов; перекрест клинических проявлений НПС и коморбидных психических расстройств с трудностями в разграничении данных состояний; недостаточный скрининг на предмет НПС и недостаточная осведомленность специалистов об особенностях клинических проявлений немоторных симптомов [9, 10]. Таким образом, создается противоречивая ситуация: хотя на сегодняшний день накоплен огромный багаж знаний в отношении НПС при БП (включая особенности этиологии, патогенеза, клинической картины и лечения данных расстройств), однако при этом в концепции НПС до сих пор имеется множество невыясненных моментов, что не позволяет сформировать однозначный и всеобъемлющий взгляд на нейропсихиатрические проявления БП и их взаимоотношения с истинными психическими расстройствами. Одними из наиболее важных и часто встречающихся нейропсихиатрических «спутников» БП являются депрессивные расстройства. Хотя первые упоминания депрессии при БП относятся к концу XIX века [2], пристальное внимание к депрессии как к клинически значимому феномену при БП начало формироваться с 60-х годов XX в. Представленный обзор посвящен основным аспектам эпидемиологии, нейробиологии и клинической оценки депрессии при БП.

Эпидемиология

Данные о распространенности депрессии при БП сильно варьируют в различных исследованиях, что объясняется рядом факторов: методологическими различиями в отношении определения границ депрессивного синдрома; разной распространенностью депрессии в зависимости от стадии БП; возможным наличием прочих коморбидных психических и соматических расстройств; разным уровнем доступности квалифицированной медицинской помощи в зависимости от региона исследования. Широкий разброс в показателях распространенности отмечался на протяжении всей истории изучения депрессивных расстройств в рамках БП. Так, в исследовании Patrick & Levy (1922) данный показатель составил 7%, Mjones (1949) – 40%, Strang (1965) – 67%, Hoehn & Yahr (1967) – 4% [10]. Современные

исследователи демонстрируют еще более широкий диапазон значений – от 4 до 90% [11]. При этом, согласно одному из крупнейших систематических обзоров и метаанализов C. Shengri и соавт. (2022), включающему 129 исследований 38 304 пациентов из 28 стран, средняя распространенность депрессивных симптомов составляет около 38% [12].

Одним из наиболее значимых факторов, влияющих на распространенность депрессивных расстройств в рамках БП, является стадия заболевания по Хен – Яру [13–16]. В литературе имеются единичные указания на «особый» рисунок распределения депрессии по стадиям БП. Так, в работе S. Starkstein и соавт. (1990) отмечается следующая динамика: на первой стадии 40% пациентов соответствовали критериям депрессии, при этом на второй стадии данный показатель снижался до 19% с последующим ростом на третьей стадии (36%), достижением пиковых значений на четвертой стадии (65%) и незначительным снижением на пятой стадии (50%) [17]. Однако большинство современных исследований указывают на прямую связь между частотой депрессии и стадией заболевания по Хен – Яру со значимым ростом данного показателя по мере прогрессирования заболевания, что подтверждается данными последних метаанализов [12, 18]. В отношении тяжести депрессивных симптомов отмечается схожая корреляция – поздние стадии БП ассоциированы с более выраженными симптомами депрессии [19]. Как правило, тяжелые формы депрессивных расстройств демонстрирует меньше половины пациентов, чаще всего встречаются легкие формы депрессии или субдепрессивные состояния. В обзоре J.R. Slaughter и соавт. (2001) средняя распространенность дистимии, малого депрессивного расстройства и большого депрессивного расстройства (по классификации DSM) составила 22.5, 36.6 и 24.8% соответственно [20]. Исследования последних лет демонстрируют несколько меньшую частоту депрессий: по данным метаанализа I. Chendo и соавт. (2022), общая частота депрессивных расстройств у пациентов с БП составила 30.7%, при этом большого депрессивного расстройства – 14.0%, легких депрессивных расстройств¹ – 20.6%, малого депрессивного расстройства – 22.0%, а хронических депрессивных расстройств (дистимии) – 11.3% [18].

Депрессия выступает одним из наиболее ранних и значимых продромальных симптомов БП, предшествуя развитию моторных симптомов. Отмечается возможность развития симптомов депрессии более чем за 17 лет до дебюта заболевания [21], хотя чаще всего упоминается временной интервал в несколько лет с ростом частоты выявляемых депрессий за 3–6 лет до появления моторных симптомов [22–24], при этом на момент постановки диагноза 25% пациентов имеют клинически значимую депрессию [25]. Депрессивные симптомы могут выявляться у 10% пациентов за два года до дебюта моторных симптомов [26].

На сегодняшний день выявлена существенная положительная корреляция между депрессией и последующим риском развития БП с отношением шансов 2.0–4.7 [27–29]. Депрессия ухудшает прогноз в отношении моторных симптомов и течения БП в целом, особенно при появлении симптомов на ранних стадиях заболевания [25]. Выраженность депрессии значимо коррелирует с частью II и III Унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона международного общества расстройств движений (MDS UPDRS PART II–III, шкалы

¹ По классификации DSM, под легкими депрессивными расстройствами (non-major depressive disorders) авторы подразумевают формы депрессии, отличающиеся наличием более легких и малочисленных симптомов по сравнению с большой депрессией.

оценки моторных симптомов) [30, 31]. Депрессия также тесно ассоциирована с акинетико-ригидной формой заболевания, выраженными постуральными нарушениями и правосторонним дебютом моторных нарушений [32–34], а также с такими проявлениями и симптомами БП, как моторные флуктуации, сниженная повседневная активность, применение больших доз леводопы [35]. Среди прочих немоторных симптомов ассоциированы с повышенным риском развития депрессии в первую очередь когнитивные нарушения, тревога, галлюцинации, нарушения сна (включая расстройства поведения в фазу быстрого сна), ортостатическая гипотензия [31, 36, 37]. Все вышеописанные симптомы и состояния представляют собой БП-ассоциированные факторы риска развития депрессии. Неспецифические предикторы развития депрессии при БП схожи с таковыми в общей популяции. Среди наиболее значимых факторов выделяют женский пол, пожилой возраст, наличие в анамнезе тревожных и депрессивных расстройств, наследственную отягощенность аффективными расстройствами, низкий уровень образования, курение, предшествующий низкий когнитивный статус; причем неспецифические факторы риска оказывают в три раза большее влияние на развитие депрессии в сравнении с БП-ассоциированными факторами [38–42].

Инструменты для оценки депрессии

На сегодняшний день существует ряд опросников и шкал для оценки депрессивных расстройств при БП. Используемые шкалы делятся на две группы: самоопросники (шкала депрессии Бека (BDI), шкала депрессии Центра эпидемиологических исследований (CESD-R), госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS-D), гериатрическая шкала депрессии (GDS-30 или GDS-15), перечень депрессивных симптомов (пациентский опросник, IDS-SR), шкала Цунга для самооценки депрессии (SDS), опросник по состоянию здоровья (PHQ-9) и часть I унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона международного общества расстройств движений (MDS UPDRS PART I)) и шкалы, оцениваемые клиницистами (шкала депрессии Гамильтона (HAMD-17), перечень депрессивных симптомов (клиническая часть, IDS-C), шкала депрессии Монтгомери – Асберга (MADRS)) [43–45]. Для проведения скрининга депрессии при БП валидизированы HAMD, BDI, HADS, MADRS и GDS, в то время как для углубленной оценки депрессии с верификацией степени тяжести симптомов предпочтительно использовать HAMD, MADRS, BDI и SDS [45]. Учитывая возрастную структуру пациентов с БП, в клинической практике часто используется гериатрическая шкала депрессии, к преимуществам которой относят минимизацию влияния на итоговые показатели соматических симптомов БП, что снижает частоту ложноположительных результатов, а также простоту и быстроту заполнения, что особенно важно для пациентов с сопутствующими когнитивными нарушениями [45, 46]. В отечественной практике краткая версия GDS-15 относится к наиболее часто используемым шкалам для скрининга депрессии при БП [47]. К главному ограничению данной шкалы можно отнести возрастной фактор, а именно использование данной шкалы для пациентов пожилого и старческого возраста, что ограничивает ее применение среди лиц с ранним дебютом БП. Другие часто используемые самоопросники – HADS-D и BDI – также демонстрируют высокую валидность и часто используются в клинической практике, однако имеют некоторые ограничения в использовании: HADS-D подходит в боль-

шей степени для оценки легкой и умеренной депрессии со снижением точности диагностики в случае тяжелых форм депрессивных расстройств [45], а BDI обладает повышенной когнитивной сложностью и включает ряд соматических симптомов, перекрывающихся с симптомами непосредственно БП [48], что снижает точность диагностики и возможности для ее применения среди пациентов с выраженными когнитивными нарушениями. Важно отметить, что шкалы с оценкой клинициста (например, HAMD и MADRS) обладают лучшими психометрическими свойствами, чем шкалы с самооценкой симптомов, в связи с чем их использование более предпочтительно [45], если это позволяет состояние пациента и временные ограничения.

Несмотря на вышеописанные преимущества и удобства использования шкал, диагностика депрессии все еще базируется на клиническом интервью, основывающемся на диагностических критериях [44]. Использование шкал в рутинной клинической практике целесообразно, в первую очередь в рамках скрининга на приеме у неврологов и терапевтов, когда проведение клинического интервью не представляется возможным ввиду временных ограничений. Применение вышеописанных шкал позволит выявить пациентов с повышенным риском развития депрессии и обеспечить своевременную консультацию профильного специалиста.

Нейробиологические основы депрессии

Как было упомянуто выше, в основе патологического процесса при БП лежит накопление патологического белка альфа-синуклеина в нервной системе. Н. Braak и соавт. (2003) продемонстрировали мультисистемность процесса, выходящего далеко за пределы черной субстанции головного мозга [3]. Таким образом, при БП наблюдается поражение ряда структур головного мозга и сопутствующих им нейротрансмиттерных систем.

Ведущим нейротрансмиттером, вовлеченным в патологический процесс при БП, является дофамин. Связь частоты встречаемости и выраженности депрессии с выраженностью моторных нарушений указывает на возможную связь между дофаминергической денервацией и развитием депрессивной симптоматики [25]. У пациентов с БП-ассоциированной депрессией количество дофамина в цереброспинальной жидкости статистически значимо ниже в сравнении с пациентами с БП, но без депрессии [49]; также отмечается сниженная активность переносчика дофамина (DAT) в области стриатума и всех моноаминовых транспортеров в среднем мозге/стволе головного мозга [50, 51]. Активная вовлеченность дофаминовой дисрегуляции в патогенез депрессии при БП также подтверждается клинически: так, у некоторых препаратов базисной противопаркинсонической терапии обнаружен антидепрессивный эффект, что особенно ярко прослеживается у агонистов дофаминовых рецепторов [52].

Дисфункция серотонинергической системы также принимает активное участие в патогенезе депрессии при БП. Результаты ПЭТ с применением ^{11}C -DASB демонстрируют сниженный захват препарата в миндалевидном теле, гипоталамусе, хвостатых ядрах шва и задней поясной коре, что связано с утратой терминалей 5-HT-рецепторов [53]. Результаты нейровизуализации пациентов с БП-ассоциированной депрессией демонстрируют снижение активности 5-HT_{1A}-рецепторов в дорсальной части левой передней поясной извилины и орбитофронтальной коре, правом гиппокампе и височной коре [54]. При БП также отмечается

дисфункция транспортеров серотонина (SERT) и 5-HT_{2A}-рецепторов [55], что ассоциировано с развитием депрессии в общей популяции [56, 57] и может играть важную роль в развитии депрессивных симптомов при БП.

Вопросы вовлечения норадреналиновой дисрегуляции в патогенез депрессии при БП изучены в несколько меньшей степени, однако в литературе есть указания на уменьшение захвата препарата [¹¹C]RTI-32, являющегося маркером связывания переносчиков как дофамина, так и норадреналина, в голубом пятне и в нескольких областях лимбической системы, включая переднюю поясную кору, таламус, миндалевидное тело и вентральный стриатум [58]; среди перечисленных структур вовлечение в патологический процесс норадренергической системы связано с поражением голубого пятна как одного из центров норадреналиновой нейротрансмиссии. В литературе также приводятся данные о роли холинергического дефицита в патогенезе депрессии при БП: у данной категории пациентов наблюдается ассоциированное с депрессией снижение связывания препарата 2-FA BP с α4β2-никотиновыми холинергическими рецепторами в передней поясной и лобно-теменной коре [59].

В настоящее время в качестве вероятного отдельного звена патогенеза БП рассматривается нейровоспаление. Чрезмерная активация микроглии, повышение уровня провоспалительных цитокинов, нарушение структуры гематоэнцефалического барьера усиливают процессы нейродегенерации, что может оказывать значимое влияние на развитие в том числе депрессивных симптомов. Так, у пациентов с БП-ассоциированной депрессией отмечаются повышенные уровни фактора некроза опухоли α и С-реактивного белка в спинномозговой жидкости [49, 60]; также отмечалась значимая корреляция показателей шкалы депрессии Бека и уровня цитокинов интерлейкина (ИЛ) 6 и ИЛ-8 [61]. Уровень провоспалительных маркеров CCL5, sICAM-1, sVCAM-1, NCAM, PAI-1 и МРО в сыворотке крови коррелирует с моторными и немоторными симптомами БП, в том числе с депрессией [62].

Депрессивные симптомы обнаруживают корреляцию со структурными изменениями головного мозга. В исследовании Y. Li и соавт. (2020) баллы HAMD-17 статистически значимо коррелировали с объемом серого и белого вещества в ряде структур головного мозга, в частности в прецентральной извилине, среднем мозге, правой верхней височной извилине [63]. У пациентов с депрессией при БП выявляются микроструктурные изменения в лимбической системе (в частности, в префронтально-височных областях) и в проводящих путях белого вещества [64]; отмечается значимое снижение индекса функционально-структурных связей (functional-structural coupling index, представляет собой коэффициент корреляции между показателями региональной однородности поверхности (2DReHo) и толщиной кортикального слоя) по всему головному мозгу с акцентом на левой нижней теменной доле и правой первичной и ранней зрительной коре [65]. При этом структурные изменения, связанные с развитием депрессивных расстройств, обнаруживаются у пациентов с БП еще на премоторной стадии, главным образом гиперэхогенность черной субстанции и атрофия гиппокампа [66].

Таким образом, патогенетические механизмы развития идиопатического паркинсонизма вносят значимый вклад в развитие депрессивных расстройств при БП, во многом перекрываясь с биологическими механизмами развития депрессии вне рамок БП.

Заключение

Депрессия при БП является комплексной и сложной проблемой. Высокая распространенность депрессивных расстройств, а также их этиопатогенетическая общность с БП обуславливают важность дальнейшего изучения взаимоотношений между депрессией и БП, в частности в отношении углубленного понимания факторов риска и предикторов развития депрессий, что позволит усовершенствовать не только терапевтические интервенции, но и профилактику аффективных нарушений в данной группе пациентов. Соответственно, требуется интеграция данных клинических, нейробиологических и психосоциальных исследований для более полного понимания природы депрессий при БП. В перспективе такой подход может способствовать созданию персонализированных стратегий ведения пациентов с БП и снижению бремени сопутствующих депрессивных расстройств.

Литература

1. Duvoisin R.C. A brief history of parkinsonism // *Neurol. Clin.* – 1992. – V. 10. – No 2. – P. 301–316.
2. Garcia-Ruiz P.J. et al. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: a review...from the past // *J. Neurol. Sci.* – 2014. – V. 338. – No 1. – P. 30–33. DOI: 10.1016/j.jns.2014.01.002.
3. Braak H. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease // *Neurobiology of Aging* – 2003. – V. 24 – No 2. – P. 197–211. DOI: 10.1016/S0197-4580(02)00065-9.
4. Van Wamelen D.J. et al. The non-motor symptoms scale in Parkinson's disease: validation and use // *Acta Neurol. Scand.* – 2021. – V. 143. – No 1. – P. 3–12. DOI: 10.1111/ane.13336.
5. Kumaresan M. Spectrum of Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease // *Cureus.* – 2021. – V. 13. – No 2. – e13275. DOI: 10.7759/cureus.13275.
6. Batzu L. A general clinical overview of the non-motor symptoms in Parkinson's disease: neuropsychiatric symptoms // *Int. Rev. Neurobiol.* – 2024. – V. 174. – P. 59–97. DOI: 10.1016/bs.irn.2023.11.001.
7. Weintraub D. The neuropsychiatry of Parkinson's disease: advances and challenges // *Lancet Neurol.* – 2022. – V. 21. – No 1. – P. 89–102. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00330-6.
8. Macías-García P. Neuropsychiatric symptoms in clinically defined Parkinson's disease: an updated review of literature // *Behav. Neurol.* – 2022. – V. 2022 – Article ID 1213393. DOI: 10.1155/2022/1213393.
9. Madabushi J.S. Parkinson's disease: diagnostic challenges amidst transdiagnostic and overlapping mental health symptoms // *Cureus.* – 2023. – V. 15. – No 3. – P. e36661. DOI: 10.7759/cureus.36661.
10. Cummings J.L. Depression and Parkinson's disease: a review // *Am. J. Psychiatry.* – 1992. – V. 149. – No 4. – P. 443–454. DOI: 10.1176/ajp.149.4.443.
11. Timmer M.H.M. et al. What a neurologist should know about depression in Parkinson's disease // *Pract. Neurol.* – 2017. – V. 17. – No 5. – P. 359–368. DOI: 10.1136/practneurol-2017-001650.
12. Cong S. et al. Prevalence and clinical aspects of depression in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of 129 studies // *Neurosci.*

- Biobehav. Rev. – 2022. – V. 141. – P. 104749. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2022.104749.
13. Cui S.-S. et al. Prevalence and risk factors for depression and anxiety in Chinese patients with Parkinson disease // BMC Geriatr. – 2017. – V. 17. – No 1. – Article number 270. DOI: 10.1186/s12877-017-0666-2.
 14. Hommel A.L.A.J. et al. Care of late-stage parkinsonism consortium. The prevalence and determinants of neuropsychiatric symptoms in late-stage parkinsonism // Mov. Disord. Clin. Pract. – 2020. – V. 7. – No 5. – P. 531–542. DOI: 10.1002/mdc3.12968.
 15. Riedel O. et al. Occurrence risk and structure of depression in Parkinson disease with and without dementia: results from the GEPAD Study // J. Geriatr. Psychiatry Neurol. – 2010. – V. 23. – No 1. – P. 27–34. DOI: 10.1177/0891988709351833.
 16. Khedr E.M. et al. Depression and anxiety among patients with Parkinson's disease: frequency, risk factors, and impact on quality of life // Egypt. J. Neurol. Psychiatry Neurosurg. – 2020. – V. 56. – No 116. DOI: 10.1186/s41983-020-00253-5.
 17. Starkstein S.E. et al. Depression in Parkinson's disease // J. Nerv. Ment. Dis. – 1990. – V. 178. – No 1. – P. 27–31. DOI: 10.1097/00005053-199001000-00005.
 18. Chendo I. et al. Frequency of Depressive Disorders in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis // J. Parkinsons Dis. – 2022. – V. 12. – No 5. – P. 1409–1418. DOI: 10.3233/JPD-223207.
 19. Samanta S. et al. Association of depression with disease duration, quality of life and adherence in parkinson's disease: a cross-sectional study // J. Family Med. Prim. Care. – 2023. – V. 12. – No. 7 – P. 1406–1411. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_2288_22.
 20. Slaughter J.R. et al. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. – 2001. – V. 13. – No 2. – P. 187–196.
 21. Seritan A.L. et al. Ages at onset of anxiety and depressive disorders in Parkinson's disease // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. – 2019. – V. 31. – No 4. – P. 346–352. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.18090201.
 22. Ahadiat S.A. et al. A look back at the prodromal findings in Parkinson's disease // Bull. Natl. Res. Cent. – 2023. – V. 47. – No 1. – Article number 167. DOI: 10.1186/s42269-023-01143-5.
 23. Кичерова О.А. и др. Особенности депрессивных нарушений при болезни Паркинсона // Современные проблемы науки и образования. – 2024. – № 4. [Kicherova O.A. et al. Features of depressive disorders in Parkinson's disease // Modern Problems of Science and Education. – 2024. – No 4. In Russian]. DOI: 10.17513/spno.33623.
 24. Пономарев В.В. и др. Диагностика болезни Паркинсона на ранних стадиях заболевания // Медицинские новости. – 2012. – № 1. – P. 13–16. [Ponomarev V.V. et al. Diagnosis of Parkinson's disease at early stages // Meditsinskie Novosti (Medical News). – 2012. – No 1. – P. 13–16. In Russian].
 25. Prange S. et al. Depression in patients with Parkinson's Disease: current understanding of its neurobiology and implications for treatment // Drugs Aging. – 2022. – V. 39. – No 6. – P. 417–439. DOI: 10.1007/s40266-022-00942-1.
 26. Таппахов А.А. и др. Нейропсихологическая картина болезни Паркинсона // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – V. 9. – № 4. – P. 82–87. [Tappahov A.A. et al. Neuropsychological picture of Parkinson's disease // Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. – 2017. – V. 9. – No 4. – P. 82–87. In Russian].
 27. Bareeqa S.B. et al. Prodromal depression and subsequent risk of developing Parkinson's disease: a systematic review with meta-analysis // Neurodegener Dis. Manag. – 2022. – V. 12. – No 3. – P. 155–164. DOI: 10.2217/nmt-2022-0001.
 28. Fang F. et al. Depression and the subsequent risk of Parkinson's disease in the NIH-AARP Diet and Health Study // Mov. Disord. – 2010. – V. 25. – No 9. – P. 1157–1162. DOI: 10.1002/mds.23092.
 29. Wang S. et al. Association between depression and the subsequent risk of Parkinson's disease: a meta-analysis // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2018. – V. 86. – P. 186–192. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.05.025.
 30. Hutabarat E.A.J. et al. Correlation between MDS UPDRS III with depression, anxiety, and fatigue symptoms in Parkinson's disease // J. Pharm. Pharmacogn. Res. – 2024. – V. 12. – Suppl. 1. – P. 52–56. DOI: 10.56499/jppres23.1763_12.s1.52.
 31. Antar T. et al. Longitudinal risk factors for developing depressive symptoms in Parkinson's disease // J. Neurol. Sci. – 2021. – V. 429. – P. 117615. DOI: 10.1016/j.jns.2021.117615.
 32. D'Alessandro R. et al. Premotor antidepressants use differs according to Parkinson's disease subtype: a cohort study // Parkinsonism Relat. Disord. – 2021. – V. 87. – P. 137–141. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2021.04.023.
 33. Reijnders J.S.A.M. et al. The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinson's disease // Parkinsonism Relat. Disord. – 2009. – V. 15. – No 5. – P. 379–382. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2008.09.003.
 34. Foster P.S. et al. Anxiety and depression severity are related to right but not left onset Parkinson's disease duration // J. Neurol. Sci. – 2011. – V. 305. – No 1–2. – P. 131–135. DOI: 10.1016/j.jns.2011.02.023.
 35. Marinus J. et al. Risk factors for non-motor symptoms in Parkinson's disease // Lancet Neurol. – 2018. – V. 17. – No 6. – P. 559–568. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30127-3.
 36. Dissanayaka N.N.W. et al. Factors associated with depression in Parkinson's disease // J. Affect Disord. – 2011. – V. 132. – No 1–2. – P. 82–88. DOI: 10.1016/j.jad.2011.01.021.
 37. Li L. et al. Prevalence and influencing factors of depression in patients with Parkinson's disease // Alpha Psychiatry. – 2023. – V. 24. – No 6. – P. 234–238. DOI: 10.5152/alphapsychiatry.2023.231253.
 38. Qin X.-L. et al. Gender was associated with depression but not with gastrointestinal dysfunction in patients with Parkinson's disease // Parkinsons Dis. – 2021. – V. 2021. – P. 3118948. DOI: 10.1155/2021/3118948.
 39. Niu L. et al. Sex- and age-specific prevalence and risk factors of depressive symptoms in Parkinson's disease // J. Neural. Transm. (Vienna). – 2023. – V. 130. – No 10. – P. 1291–1302. DOI: 10.1007/s00702-023-02658-x.

40. Rodríguez-Violante M. et al. Prevalence and determinants of depression in Mexican patients with Parkinson's disease // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2012. – V. 114. – No 10. – P. 1293–1296. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.03.035.
41. Gabbert C. et al. Lifestyle factors and clinical severity of Parkinson's disease // *Sci. Rep.* – 2023. – V. 13. – No 1. – P. 9537. DOI: 10.1038/s41598-023-31531-w.
42. Leentjens A.F.G. et al. Modeling depression in Parkinson disease: disease-specific and nonspecific risk factors // *Neurology.* – 2013. – V. 81. – No 12. – P. 1036–1043. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a4a503.
43. Williams J.R. et al. A comparison of nine scales to detect depression in Parkinson disease: which scale to use? // *Neurology.* – 2012. – V. 78. – No 13. – P. 998–1006. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824d587f.
44. Torbey E. et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: a critical review updating recent literature // *J. Affect. Disord.* – 2015. – V. 184. – P. 216–224. DOI: 10.1016/j.jad.2015.05.059.
45. Schrag A. et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations // *Mov. Disord.* – 2007. – V. 22 (8). – P. 1077–1092. DOI: 10.1002/mds.21333.
46. Richard I.H. et al. The under-recognition of depression in Parkinson's disease // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2006. – V. 2 (3). – P. 349–353. DOI: 10.2147/ndt.2006.2.3.349.
47. Ахмадеева Г.Н. и др. Депрессия и тревожность при болезни Паркинсона // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* – 2017. – V. 117. – No 1–2. – P. 54–58. [Akhmadeeva G.N. et al. Depression and anxiety in Parkinson's disease // *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special issues.* – 2017. – V. 117. – No 1–2. – P. 54–58. In Russian]. DOI: 10.17116/jnevro20171171254-58.
48. Elben S. et al. Screen fast, screen faster: a pilot study to screen for depressive symptoms using the beck depression inventory fast screen in Parkinson's disease with mild cognitive Impairment // *Front. Neurol.* – 2021. – V. 12. – P. 640137. DOI: 10.3389/fneur.2021.640137.
49. Lian T.-H. et al. Parkinson's disease with depression: the correlations between neuroinflammatory factors and neurotransmitters in cerebrospinal fluid // *Front. Aging Neurosci.* – 2020. – V. 12. – P. 574776. DOI: 10.3389/fnagi.2020.574776.
50. Hesse S. et al. Monoamine transporter availability in Parkinson's disease patients with or without depression // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2009. – V. 36. – No 3. – P. 428–435. DOI: 10.1007/s00259-008-0979-7.
51. Dubol M. et al. Lower midbrain dopamine transporter availability in depressed patients: report from high-resolution PET imaging // *J. Affect. Disord.* – 2020. – V. 262. – P. 273–277. DOI: 10.1016/j.jad.2019.10.041.
52. Weintraub D. et al. Striatal dopamine transporter imaging correlates with anxiety and depression symptoms in Parkinson's disease // *J. Nucl. Med.* – 2005. – V. 46. – No 2. – P. 227–232.
53. Politis M. et al. Depressive symptoms in PD correlate with higher 5-HTT binding in raphe and limbic structures // *Neurology.* – 2010. – V. 75. – No 21. – P. 1920–1927. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181feb2ab.
54. Ballanger B. et al. Role of serotonergic 1A receptor dysfunction in depression associated with Parkinson's disease // *Mov. Disord.* – 2012. – V. 27. – No 1. – P. 84–89. DOI: 10.1002/mds.23895.
55. Huot P. et al. The serotonergic system in motor and non-motor manifestations of Parkinson's disease // *Exp. Brain Res.* – 2013. – V. 230. – No 4. – P. 463–476. DOI: 10.1007/s00221-013-3621-2.
56. Bartlett E.A. et al. Serotonin transporter binding in major depressive disorder: impact of serotonin system anatomy // *Mol. Psychiatry.* – 2022. – V. 27. – No 8. – P. 3417–3424. DOI: 10.1038/s41380-022-01578-8.
57. Popova N.K. et al. Implication of 5-HT Receptor Family Members in Aggression, Depression and Suicide: Similarity and Difference // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – V. 23. – No 15. – P. 8814. DOI: 10.3390/ijms23158814.
58. Remy P. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system // *Brain.* – 2005. – V. 128. – Pt. 6. – P. 1314–1322. DOI: 10.1093/brain/awh445.
59. Meyer P.M. et al. Reduced alpha4beta2*-nicotinic acetylcholine receptor binding and its relationship to mild cognitive and depressive symptoms in Parkinson disease // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2009. – V. 66. – No 8. – P. 866–877. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.106.
60. Lindqvist D. et al. Cerebrospinal fluid inflammatory markers in Parkinson's disease – associations with depression, fatigue, and cognitive impairment // *Brain Behav. Immun.* – 2013. – V. 33. – P. 183–189. DOI: 10.1016/j.bbi.2013.07.007.
61. Stipanoni Bassi M. et al. Mood disturbances in newly diagnosed Parkinson's Disease patients reflect intrathecal inflammation // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2024. – V. 122. – P. 106071. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2024.106071.
- Никитина М.А. и др. Нейровоспалительные и нейродегенеративные аспекты болезни Паркинсона // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2025. – V. 125. – No 3. – P. 102–111. [Nikitina M.A. et al. Neuroinflammatory and neurodegenerative aspects of Parkinson's disease // *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* – 2025. – V. 125. – No 3. – P. 102–111. In Russian]. DOI: 10.17116/jnevro2025125031102.
62. Li Y. et al. Brain structural correlates of depressive symptoms in Parkinson's disease patients at different disease stage // *Psychiatry Res. Neuroimaging.* – 2020. – V. 296. – P. 111029. DOI: 10.1016/j.psychresns.2019.111029.
63. Salehi M.A. et al. Brain microstructural alterations of depression in Parkinson's disease: a systematic review of diffusion tensor imaging studies // *Hum. Brain Mapp.* – 2022. – V. 43. – No 18. – P. 5658–5680. DOI: 10.1002/hbm.26015.
64. Wang M. et al. Altered functional-structural coupling may predict Parkinson's patient's depression // *Brain Struct. Funct.* – 2024. – V. 229. – No 4. – P. 897–907. DOI: 10.1007/s00429-024-02780-w.
65. Borgonovo J. et al. Changes in neural circuitry associated with depression at pre-clinical, pre-motor and early motor phases of Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2017. – V. 35. – P. 17–24. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.11.009.