

ГЕНЕТИКА

Научная статья

УДК 575

EDN: MMBUEO

doi: 10.17072/1994-9952-2025-3-298-304



Анализ ассоциаций уровня личностной тревожности с аллельными вариантами генов обмена веществ

**Ю. С. Новокович¹, О. С. Глотов¹, М. В. Асеев¹, А. В. Кусакин¹, Д. Е. Полев¹,
А. С. Глотов²**

¹ Центр геномных технологий ООО «Сербалаб», Санкт-Петербург, Россия

² НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Юлия Сергеевна Новокович, novokovich@inbox.ru

Аннотация. Исследование посвящено выявлению генетических маркеров, ассоциированных с повышенной личностной тревожностью среди 119 психически здоровых лиц, преимущественно русской национальности, проживающих в европейской части России. Уровень личностной тревожности устанавливался при помощи опросника Спилбергера – Ханина и самоанкетирования. Варианты генов *COMT* rs4633, rs4680, *APOE* rs429358, rs7412, *CBS* rs234706, rs4920037, *MTHFR* rs1801131, rs1801133, *NOS3* rs1800779 и *VDR* rs2228570 определяли при помощи методов ПЦР-ПДРФ анализа и Реал-Тайм ПЦР. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием двустороннего точного теста Фишера, с пороговым уровнем значимости *p* value <0.05. Выявлена ассоциация с повышенной тревожностью для *APOE* rs7412 C/T (p=0.02), *APOE* e2/e3 (p=0.04), *CBS* rs4920037 A/A (p=0.019), *NOS3* rs1800779A/A (p=0.008), *VDR* rs2228570 G/G (p=0.034). С умеренной и низкой тревожностью ассоциированы 2 варианта: *NOS3* rs1800779A/G (p=0.01), *APOE* e3/e4 (p=0.035).

Ключевые слова: генетика тревожности, генетика человека, гены обмена веществ, психогенетика, аллельные варианты гена

Для цитирования: Анализ ассоциаций уровня личностной тревожности с аллельными вариантами генов обмена веществ / Ю. С. Новокович, О. С. Глотов, М. В. Асеев, А. В. Кусакин, Д. Е. Полев, А. С. Глотов // Вестник Пермского университета. Сер. Биология. 2025. Вып. 3. С. 298–304. <http://dx.doi.org/10.17072/1994-9952-2025-3-298-304>.

GENETICS

Original article

Analysis of associations of the level of personal anxiety with allelic variations of metabolic genes

**Yu. S. Novokovich¹, O. S. Glотов¹, M. V. Aseev¹, A. V. Kusakin¹, D. E. Polev¹,
A. S. Glотов²**

¹ Center for Genomic Technologies «Cerbalab», St. Petersburg, Russia

² D.O. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynaecology and Reproductology, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Yuliya S. Novokovich, novokovich@inbox.ru

Abstract. The study is devoted to the identification of genetic markers associated with increased personal anxiety among 119 mentally healthy people, mainly of Russian nationality, living in the European part of Russia. The level of personal anxiety was determined using the Spielberger-Khanin questionnaire and self-questioning. Gene variants *COMT* rs4633, rs4680, *APOE* rs429358, rs7412, *CBS* rs234706, rs4920037, *MTHFR* rs1801131, rs1801133, *NOS3* rs1800779, and *VDR* rs2228570 were determined using PCR-RDRF analysis and Real-Time PCR. Statistical processing of the results was carried out using a two-way accurate Fisher test, with a threshold significance level of *p* value <0.05. An association with increased anxiety was found for *APOE* rs7412 C/T (p=0.02), *APOE* e2/e3 (p=0.04), *CBS* rs4920037 A/A (p=0.019), *NOS3* rs1800779A/A (p=0.008), *VDR* rs2228570 G/G (p=0.034) with moderate and low anxiety are associated: *NOS3* rs1800779A/G (p=0.01), *APOE* e3/e4 (p=0.035).

Keywords: genetics of anxiety, human genetics, metabolic genes, psychogenetics, allelic variants of the gene

For citation: Novokovich Yu. S., Glotov O .S., Aseev M. V., Kusakin A. V., Polev D. E., Glotov A. S. [Analysis of associations of the level of personal anxiety with allelic variations of metabolic genes]. *Bulletin of the Perm University. Biology*. Iss. 3 (2025): pp. 298-304. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.17072/1994-9952-2025-3-298-304>.

Введение

Патологическая тревожность является одним из наиболее распространенных нарушений психического здоровья, о чем говорят данные исследований Всемирной организации здравоохранения. За время пандемии COVID-19 распространность тревожных расстройств и депрессий в мире выросла на 25% [WHO, 2022]. В работах различных исследователей можно встретить данные о том, что в России уровень тревожности среди населения колеблется от 35% до 70% [Сергеева, 2023].

Личностная тревожность характеризуется устойчивой предрасположенностью к переживанию тревожных состояний. Это состояние оказывает значительное влияние на качество жизни и уровень психологического благополучия индивида. Личностная тревожность рассматривается как комплексное нарушение, обусловленное взаимодействием генетических, биологических, психологических и социальных факторов [Холщевников, 2024].

Согласно исследованиям, вероятность передачи тревожных расстройств по наследству составляет от 30 до 40% [Kalin et al., 2021]. Однако полученные данные, связанные с вкладом генетических факторов, как и с факторами окружающей среды, широко варьируются между исследованиями [Borges-Vieira, Cardoso, 2023]. Таким образом, выявление новых генетических маркеров, предрасполагающих к развитию данного состояния, является актуальной задачей. Патогенез тревожных расстройств является многофакторным, включающим сложные взаимодействия между биологическими факторами, влиянием окружающей среды и психологическими механизмами [Ohi et al., 2020]. Следовательно, существует острая необходимость в понимании молекулярной основы тревожных расстройств и разработке более совершенных доклинических моделей, применимых для разработки новых персонализированных методов лечения [Garakani et al., 2020]. В данной работе мы исследовали как гены нейромедиаторного обмена, так и гены, задействованные в обмене липидов, оксида азота и витаминов.

Как показано в исследовании, прием фолатов и витамина D показал высокую эффективность при терапии тревожности и депрессии [Chubar et al., 2020]. Рецепторы витамина D имеются во многих тканях, в том числе в головном мозге. Их особенно много в префронтальной коре, гиппокампе, поясной извилине, таламусе, гипоталамусе и черной субстанции. Перечисленные регионы имеют важное значение в патофизиологии психических нарушений [Xie et al., 2022]. Достаточно хорошо изучена роль оксида азота в развитии психических нарушений. NO играет важную роль в нейропротекции, модуляции гематоэнцефалического барьера и защите нейронов от окислительного стресса. Кроме этого, NO вызывает расслабление гладкой мускулатуры, что увеличивает кровоснабжение головного мозга [Jankovic et al., 2024]. Локус *NOS3* rs1800779 может участвовать в закупорке артерий, гибели нейронов и демиелинизации. Поскольку он расположен в промоторной области гена, то может влиять на активность выработки или на снижение биодоступности оксида азота [Nasyrova et al., 2020]. Недавние исследования показали, что ген *APOE* связан не только с болезнью Альцгеймера, но и с повышенной тревожностью [Xu et al., 2023]. Поскольку тревожность является одним из наиболее распространенных нейропсихиатрических симптомов при болезни Альцгеймера, многие исследователи рассматривают эти два нарушения с учетом общих эпидемиологических и биологических корреляций [Patel, Masurkar, 2021]. Исходя из этого, можно предположить, что гены, регулирующие процессы обмена липидов, оксида азота, фолатов и витаминов, можно рассматривать в качестве генов-кандидатов, участвующих в патогенезе повышенной тревожности у человека.

Цель данной работы – изучение связи уровня личностной тревожности с вариантами генов обмена веществ, а именно: *COMT*, *APOE*, *CBS*, *MTHFR*, *NOS3*, *VDR* среди психически здоровых лиц, проживающих в городах европейской части России.

Материалы и методы исследования

В исследовании участвовало 119 человек, среди которых было 28 мужчин в возрасте от 18 до 64 лет (средний возраст – 37.5 лет) и 91 женщина в возрасте от 18 до 73 лет (средний возраст – 38 лет). Для определения уровня тревожности участников использовался опросник Спилбергера – Ханина и анкета, в которой участники могли указать наличие тревоги. Критерий включения в группу с высоким уровнем тревоги (ВУТ): балл опросника от 44 и выше, наличие отметки о наличии тревоги в анкете. Критерий включения в группу с нормальным или низким уровнем тревоги (НУУТ): балл опросника от 43 и ниже, отсутствие отметки о наличии тревоги в анкете. Критерии исключения: расхождение по данным

анкеты и опросника, наличие психических заболеваний, прием каких-либо лекарств на регулярной основе. Все участники исследования предоставляли информацию о месте проживания, росте и весе, а также о том, курят ли они и употребляют ли алкоголь. Все участники исследования проживали в городах европейской части России, преимущественно в Москве и Московской обл. – 39.8%, преимущественно русской национальности – 91.59%. Все лица, включенные в данное исследование, подписали информированное согласие, в соответствии с протоколом, одобренным этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного университета № 02-258 (РК115-03-20 от 23.11.2023). Для проведения молекулярно-генетического анализа была осуществлена процедура выделения ДНК из венозной крови по методу спин-колонок набором «К-СОРБ-50» (Синтол, Россия) или из buccального эпителия набором LumiPure Genomic DNA Blood and Buccal Kit manual (Lumiprobe, Россия). Генотипирование 10 вариантов генов проводили на базе Центра Геномных Технологий Сербалаб, в рамках коммерческой панели «Генетический тест». Варианты генов *COMT* rs4633, rs4680, *APOE* rs429358, rs7412, *CBS* rs234706, rs4920037, *MTHFR* rs1801131, rs1801133, *NOS3* rs1800779 и *VDR* rs2228570 определяли при помощи методов ПЦР-ПДРФ анализа и Реал-Тайм ПЦР. Амплификацию изученных локусов проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК на амплификаторе Real-Time CFX 96 (Bio-Rad, США) и Терцек (ДНК Технология, Россия). Перечень исследованных локусов и условий анализа – в табл. 1. Продукты реакции разделяли при помощи электрофореза в 7.5% полиакриламидном геле. Статистическая обработка данных: для анализа взаимосвязи ВУТ с социodemографическими параметрами был применен корреляционный анализ. Анализ ассоциаций с ВУТ по исследованным аллельным вариантам генов проводился с использованием двустороннего точного теста Фишера с пороговым уровнем значимости p value <0.05. Анализ соответствия исследованных частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга в группе сравнения (НУУТ) проводили методом χ^2 .

Таблица 1

Перечень исследованных локусов, условия амплификации, праймеры и ферменты для ПЦР, ПЦР-ПДРФ анализа, наборы для Real-Time PCR

[The list of studied loci, amplification conditions, primers and enzymes for PCR, PCR-PDF analysis, kits for Real-Time PCR]

Ген	SNP	Праймеры	Фермент	Т о	Фрагменты
<i>COMT</i>	rs4633	F_TTATCGGCTGGAACGAGTTC AT;R_GGGTGATAACAGCTTCT CCTGT	BstBAI	65°	C/C:191+83;C/T:274+19 1+83;T/T: 274
<i>COMT</i>	rs4680	F: CCAACCCTGCACAGGCAAG AT;R: CAAGGGTGACCTGGAAC AGCG	-	63°	K+ - 626 bp (контроль ПЦР);G - 451 bp; A - 222 bp
<i>APOE</i>	rs429358	F_AGACGCAGGCACGGCTGTC CAAGGA3';R_CCCTCGCGAGC CCCGGCCTGGTACAC 3'	Cys130Ar g	69°	91(E3)+85(E2)+76(E4)+ 38 (нет при E2)+29+23 E2 (rs429358-T,rs7412- T);E3 (rs429358- T,rs7412-C);E4 (rs429358-C, rs7412-C)
<i>APOE</i>	rs7412	F_AGACGCAGGCACGGCTGTC CAAGGA3';R_CCCTCGCGAGC CCCGGCCTGGTACAC 3'	Cys130Ar g	69°	
<i>CBS</i>	rs234706	F_CACACGGAATGCACATGTA GAAA R_GAAGCTCTCATGGCACTTAT TGTT	Bst4CI	65°	C/C:276+94;C/T: 370+276+94; T/T :370
<i>CBS</i>	rs4920037	F_GAGATGTGTACACTCCCAG GCA R_CGGCGGCTGAAGAACGAA ATC	FaiI	50°	C/C: 155+137;C/T: 155+137+100+37;T/T: 155+100+37
<i>MTHFR</i>	rs1801131, rs1801133	D-3803 РиалБест-Генетика Гемо- стаз (Вектор Бест, Россия)			Метод Реал-Тайм ПЦР
<i>NOS3/eN OS</i>	rs1800779	F_AGTCTGGCCAACACAAATC CTC R_ACTACAGTTCCCAGAATGC AGGT	BccI	37°	G/G: 196+83 G/A: 279+196+83 A/A: 279
<i>VDR</i>	rs2228570	Набор реагентов для определения полиморфизма Met/Thy гена <i>VDR</i> (Синтол, Россия)			Метод Реал-Тайм ПЦР

Примечание: SNP – (Single nucleotide polymorphism) – однонуклеотидный полиморфизм; Т о – температура отжига праймеров.

Результаты

Перед проведением анализа ассоциаций генов-кандидатов с повышенной тревожностью был произведен анализ взаимосвязи уровня тревожности с основными параметрами выборки. В нашем исследовании не было выявлено статистические значимых отличий между двумя группами по таким показателям, как пол, возраст, ИМТ, курение или употребление алкоголя. Далее был произведен анализ соответствия распределения частот аллелей и генотипов равновесию Харди – Вайнберга в группах ВУТ и НУУТ. Частоты генотипов для всех исследованных вариантов генов в группе сравнения находились в соответствии с равновесием, кроме *MTHFR* rs1801131 (табл. 2).

Таблица 2

Результаты двустороннего точного теста Фишера исследованных полиморфных локусов и тест Харди – Вайнберга для генотипов в контрольной группе

[The results of the two-way accurate Fisher test of the studied polymorphic loci and the Hardy-Weinberg test for genotypes in the control group]

Ген	rs ID	Генотип	НУУТ	ВУТ	OR	p-value	n = 70	HWE	χ^2	p
<i>COMT</i>	rs4633	C/C	14	8	1.28	0.641	0.200	0.190	0.07	0,8
	rs4633	C/T	33	29	0.62	0.263	0.471	0.492		
	rs4633	T/T	23	12	1.51	0.414	0.329	0.318		
<i>COMT</i>	rs4680	A/A	21	11	1.48	0.406	0.300	0.250	1.23	0.27
	rs4680	A/G	28	27	0.54	0.135	0.400	0.500		
	rs4680	G/G	21	11	1.48	0.406	0.300	0.250		
<i>APOE</i>	rs7412	C/C	64	39	2.74	0.099	0.914	0.889	3.37	0.07
	rs7412	C/T	4	10	0.24	0.02	0.057	0.108		
	rs7412	T/T	2	0	inf	0.511	0.029	0.003		
	rs429358	T/T	49	41	2.15	0.642	0.700	0.687	0.32	0.57
	rs429358	C/T	18	7	2.08	0.172	0.257	0.284		
	rs429358	C/C	3	1	0.46	0.128	0.043	0.029		
<i>APOE</i>	rs7412/rs 429358	e2/e2	1	0	inf	1	-	-	-	-
		e2/e3	3	8	0.23	0.049	-	-	-	-
		e3/e3	46	35	0.77	0.554	-	-	-	-
		e3/e4	19	5	3.28	0.035	-	-	-	-
		e4/e4	1	1	0.7	1	-	-	-	-
<i>CBS</i>	rs234706	G/G	35	20	1.45	0.355	0.500	0.520	0.27	0.6
	rs234706	G/A	31	26	0.7	0.359	0.443	0.402		
	rs234706	A/A	4	3	0.93	1	0.057	0.078		
<i>CBS</i>	rs4920037	G/G	49	25	2.24	0.054	0.700	0.710	0.36	0.55
	rs4920037	G/A	20	18	0.69	0.425	0.286	0.265		
	rs4920037	A/A	1	6	0.1	0.019	0.014	0.025		
<i>MTHFR</i>	rs1801131	T/T	32	23	0.95	1	0.457	0.451	0.01	0.92
	rs1801131	G/T	30	23	0.85	0.71	0.429	0.441		
	rs1801131	G/G	8	3	1.98	0.522	0.114	0.108		
	rs1801133	G/G	30	29	0.52	0.095	0.429	0.413	0.13	0.71
	rs1801133	G/A	30	18	1.29	0.571	0.429	0.459		
	rs1801133	A/A	10	2	3.92	0.119	0.143	0.128		
<i>NOS3</i>	rs1800779	A/A	20	26	0.35	0.008	0.286	0.327	1.09	0.3
	rs1800779	A/G	40	16	2.75	0.01	0.571	0.490		
	rs1800779	G/G	10	7	1	1	0.143	0.184		
<i>VDR</i>	rs2228570	G/G	13	18	0.39	0.034	0.186	0.243	1.85	0.2

Примечание: НУУТ – нормальный и умеренный уровень тревожности; ВУТ – высокий уровень тревожности; OR – отношение шансов; p-value – значение р для двустороннего точного теста Фишера; HWE – частота генотипа по равновесию Харди – Вайнберга; χ^2 – значение хи-квадрат для теста Харди – Вайнберга; р – значение p-value для теста Харди – Вайнберга.

Аллели соответствовали частотам европейской популяции по данным MAF (табл. 3)

Таблица 3

Распределение частот аллелей вариантов генов
[Frequency distribution of allele variants of genes]

Ген	rs ID	Аллели	MAF (European ALFA project):	Частота аллеля в данном исследовании
<i>COMT</i>	rs4680	G>A	A=0.48	0.55
	rs4633	C>T	T=0.49	0.50
<i>APOE</i>	rs7412	C>T	T=0.08	0.075
	rs429358	T>C	C=0.07	0.13
<i>CBS</i>	rs234706	G>A	A=0.33	0.29
	rs4920037	G>A	A=0.22	0.21
<i>MTHFR</i>	rs1801131	T>G	G=0.30	0.31
	rs1801133	G>A	A=0.34	0.30
<i>NOS3</i>	rs1800779	G>A	G=0.34	0.37
<i>VDR</i>	rs2228570	A>G	A=0.38	0.46

Примечание: MAF – частота минорного аллеля.

Статистически значимые различия по распределению частот генотипов исследованных вариантов в группе ВУТ по сравнению с НУУТ были выявлены для следующих вариантов при *p* value <0.05: *APOE* rs7412 C/T (*p* = 0.02), *APOE* e2/e3 (*p* = 0.04), *APOE* e3/e4 (*p* = 0.035), *CBS* rs4920037 A/A (*p* = 0.019), *NOS3* rs1800779A/A (*p* = 0.008), *NOS3* rs1800779A/G (*p* = 0.01), *VDR* rs2228570 G/G (*p* = 0.034). Таким образом, в группе ВУТ были значимо повышенены варианты *APOE* rs7412 C/T, e2/e3, *CBS* rs4920037 A/A, *NOS3* rs1800779A/A, *VDR* rs2228570 G/G, а *NOS3* rs1800779A/G, *APOE* e3/e4 были повышенены в группы НУУТ (табл. 2). Полученные нами данные согласуются с результатами некоторых исследователей. Показана ассоциация *APOE* rs7412 C/T с симптомами тревоги в бразильской популяции [de Moraes et al., 2022]. Вариант гена *VDR* rs2228570 G/G связан с плохим качеством сна [Menezes-Júnior et al., 2024], что косвенно может указывать на повышенную тревожность. Как показало исследование [Nasyrova et al., 2020], генотип A/A rs1800779 *NOS3* -922 T>G снижает активность фермента эндотелиальной синтазы оксида азота, что может иметь значение в этиологии тревожности. Эти данные подчеркивают значимость комплексного подхода к оценке факторов, влияющих на психическое здоровье. По гену *COMT* полученные нами данные не совпадают с результатами работы Е.В. Булычевой [Булычева, 2022], что может объясняться разными возрастными категориями. В нашей работе при сравнении частот генотипов вариантов *CBS* rs234706, *MTHFR* rs1801131, *MTHFR* rs1801133, *COMT* rs4633, *COMT* rs4680 не было выявлено статистически значимых различий между группами ВУТ и НУУТ. Ограничением нашего исследования является небольшой размер выборки. Требуются дополнительные исследования с большим количеством участников. В российской литературе большинство исследований, посвященных изучению генетических аспектов тревожности, сфокусировано на анализе вариантов генов дофаминовой и серотониновых систем. Нам не удалось найти других работ, посвященных тревожности по генам, представленным в нашем исследовании. Таким образом, изучение вклада генов обмена веществ в повышенной тревожности в российской литературе проведено впервые.

Заключение

Этиологию повышенной тревожности, как и большинства психических расстройств, можно рассматривать как взаимодействие между генетическими факторами риска и факторами окружающей среды. Изучение роли генетических аспектов в формировании тревожности может способствовать более глубокому пониманию ее патогенеза, терапии и профилактики. В данном исследовании внимание было сосредоточено на генах обмена веществ, что расширяет спектр возможных молекулярно-биологических причин формирования данного нарушения. Обнаруженная ассоциация с генами, регулирующими метаболизм витамина D, синтез оксида азота и метаболизм липопротеинов, говорит о том, что в развитие патологической тревоги могут вносить вклад не только гены нейромедиаторного обмена, но и гены обмена веществ. Тем не менее, их роль остается недостаточно изученной. Необходимы исследования, учитывающие эпигенетические, срёдовые и межэтнические факторы с большей выборкой. Полученные данные могут быть использованы в клинической и фармакологической практике для выявления новых возможных мишеней воздействия при терапии и профилактике.

Список источников

1. Булычева Е.В. Особенности когнитивных и некогнитивных показателей психического здоровья, ассоциированных с полиморфизмом VAL158MET гена СОМТ, у школьников подросткового возраста // Профилактическая медицина. 2022. № 25(2). С. 42–48. DOI: 10.17116/profmed20222502142. EDN: KQGNLY.
2. Сергеева А.М. Современные исследования тревожности в России // Проблемы теории и практики современной психологии: материалы XXII Всерос. конф. Иркутск, 2023. С. 186–190. EDN: JTQAUB.
3. Холщевников О.Г. Факторы, влияющие на развитие тревожных состояний // Достижения науки и образования. 2024. № 6(97). С. 31–36. EDN: FSMUOA.
4. Borges-Vieira J.G., Cardoso C.S. Efficacy of B-vitamins and vitamin D therapy in improving depressive and anxiety disorders: a systematic review of randomized controlled trials // Nutr. Neurosci. 2023. Vol. 26, № 3. P. 187–207. DOI: 10.1080/1028415X.2022.2031494. EDN: BZJSYK.
5. Chubar V. et al. Gene-environment interaction: New insights into perceived parenting and social anxiety among adolescents // Eur. Psychiatry. 2020. Vol. 63, № 1. Art. E64. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2020.62.
6. de Moraes I.F. et al. Depression and Anxiety Symptoms in Older Adults: A Joint Association Study of Candidate Genes // J. Dep. Anxiety. 2022. Vol. 11. P. 486. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1979357/v1. EDN: SXOKZC.
7. Garakani A. et al. Pharmacotherapy of anxiety disorders: current and emerging treatment options // Front. Psychiatry. 2020. Vol. 11. Art. 595584. DOI: 10.3389/fpsy.2020.595584.
8. Jankovic T. et al. The role of nitric oxide and hormone signaling in chronic stress, anxiety, depression, and post-traumatic stress disorder // Mol. Cell Endocrinol. 2024. Vol. 590. Art. 112266. DOI: 10.1016/j.mce.2024.112266. EDN: WDEMLO.
9. Kalin N.H. Anxiety, depression, and suicide in youth // Am. J. Psychiatry. 2021. Vol. 178(4). P. 275–279. DOI: 10.1176/appi.ajp.2020.21020186. EDN: WZNZFU.
10. Menezes-Júnior L.A. et al. The role of interaction between vitamin D and VDR FokI gene polymorphism (rs2228570) in sleep quality of adults // Sci. Rep. 2024. Vol. 14, № 1. Art. 8141. DOI: 10.1038/s41598-024-58561-2. EDN: KBWZDB.
11. Nasirova R.F. et al. Genetic Factors of Nitric Oxide's System in Psychoneurologic Disorders // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol. 21, № 5. Art. 1604. DOI: 10.3390/ijms21051604. EDN: TXGZJG.
12. Ohi K. et al. Shared genetic etiology between anxiety disorders and psychiatric and related intermediate phenotypes // Psychol. Med. 2020. Vol. 50, № 4. P. 692–704. DOI: 10.1017/S003329171900059X. EDN: QVKWAG.
13. Patel P., Masurkar A.V. The Relationship of Anxiety with Alzheimer's Disease: A Narrative Review // Curr Alzheimer Res. 2021. Vol. 18(5). P. 359–371. DOI: 10.2174/1567205018666210823095603. EDN: HVTSRD.
14. WHO. Mental Health and COVID-19: Early evidence of the pandemic's impact [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Mental_health-2022.1 (дата обращения: 02.03.2025).
15. Xie F. et al. Effect of vitamin D supplementation on the incidence and prognosis of depression: An updated meta-analysis based on randomized controlled trials // Front. Public Health. 2022. Vol. 10. Art. 903547. DOI: 10.3389/fpubh.2022.903547. EDN: TQEWTW.
16. Xu C. et al. APOE Gene Associated with Dementia-Related Traits, Depression, and Anxiety in the Hispanic Population // Genes (Basel). 2023. Vol. 14, № 7. Art. 1405. DOI: 10.3390/genes14071405. EDN: PFTVXX.

References

1. Bulycheva E.V. [Features of Cognitive and Non-Cognitive Indicators of Mental Health Associated with the VAL158MET Polymorphism of the COMT Gene in Adolescents]. *Profilaktičeskaja medicina*. No. 25(2) (2022); pp. 42-48. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed20222502142. EDN: KQGNLY.
2. Sergeeva A.M. [Modern Research on Anxiety in Russia]. *Problemy teorii i praktiki sovremennoj psixologii* [Problems of Theory and Practice of Modern Psychology: Proceedings of the XXII All-Russian Conference]. Irkutsk, 2023, pp. 186-190. (In Russ.). EDN: JTQAUB.
3. Kholshchevnikov O.G. [Factors Influencing the Development of Anxiety States]. *Dostizhenija nauki i obrazovanija*. No. 6 (97) (2024): pp. 31-36. (In Russ.). EDN: FSMUOA.
4. Borges-Vieira J.G., Cardoso C.S. Efficacy of B-vitamins and vitamin D therapy in improving depressive and anxiety disorders: a systematic review of randomized controlled trials. *Nutr. Neurosci.* V. 26, No. 3 (2023): pp. 187-207. DOI: 10.1080/1028415X.2022.2031494. EDN: BZJSYK.
5. Chubar V. et al. Gene-environment interaction: New insights into perceived parenting and social anxiety among adolescents. *Eur. Psychiatry*. V. 63, No. 1 (2020). Art. E64. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2020.62. EDN: MLYAUB.
6. de Moraes I.F. et al. Depression and Anxiety Symptoms in Older Adults: A Joint Association Study of Candidate Genes. *J. Dep. Anxiety*, V. 11 (2022): p. 486. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1979357/v1. EDN: SXOKZC.

7. Garakani A. et al. Pharmacotherapy of anxiety disorders: current and emerging treatment options. *Front. Psychiatry*. V. 11 (2020). Art. 595584. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.595584.
8. Jankovic T. et al. The role of nitric oxide and hormone signaling in chronic stress, anxiety, depression, and post-traumatic stress disorder. *Mol. Cell Endocrinol.* V. 590 (2024). Art. 112266. DOI: 10.1016/j.mce.2024.112266. EDN: WDEMLO.
9. Kalin N.H. Anxiety, depression, and suicide in youth. *Am. J. Psychiatry*. V. 178(4) (2021): pp.275-279. DOI: 10.1176/appi.ajp.2020.21020186. EDN: WZNZFU.
10. Menezes-Júnior L.A. et al. The role of interaction between vitamin D and VDR FokI gene polymorphism (rs2228570) in sleep quality of adults. *Sci. Rep.* V. 14, No. 1 (2024). Art. 8141. DOI: 10.1038/s41598-024-58561-2. EDN: KBWZDB.
11. Nasyrova R.F. et al. Genetic Factors of Nitric Oxide's System in Psychoneurologic Disorders. *Int. J. Mol. Sci.* V. 21, No. 5 (2020). Art. 1604. DOI: 10.3390/ijms21051604. EDN: TXGZJG.
12. Ohi K. et al. Shared genetic etiology between anxiety disorders and psychiatric and related intermediate phenotypes. *Psychol. Med.* V. 50, No. 4 (2020): pp. 692-704. DOI: 10.1017/S003329171900059X. EDN: QVKWAG.
13. Patel P., Masurkar A.V. The Relationship of Anxiety with Alzheimer's Disease: A Narrative Review. *Curr Alzheimer Res.* V. 18(5) (2021): pp. 359-371. DOI: 10.2174/1567205018666210823095603. EDN: HVTSRD.
14. WHO. Mental Health and COVID-19: Early evidence of the pandemic's impact. Available at: https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Mental_health-2022.1 (accessed 02.03.2025).
15. Xie F. et al. Effect of vitamin D supplementation on the incidence and prognosis of depression: An updated meta-analysis based on randomized controlled trials. *Front. Public Health*. V. 10 (2022). Art. 903547. DOI: 10.3389/fpubh.2022.903547. EDN: TQEWTW.
16. Xu C. et al. APOE Gene Associated with Dementia-Related Traits, Depression, and Anxiety in the Hispanic Population. *Genes* (Basel). V. 14, No. 7 (2023), Art. 1405. DOI: 10.3390/genes14071405. EDN: PFTVXX.

Статья поступила в редакцию 22.05.2025; одобрена после рецензирования 29.08.2025; принята к публикации 18.09.2025.

The article was submitted 22.05.2025; approved after reviewing 29.08.2025; accepted for publication 18.09.2025.

Информация об авторах

Юлия Сергеевна Новокович – novokovich@inbox.ru, коммерческий директор;
 Олег Сергеевич Глотов – olglotov@mail.ru, д-р биол. наук, директор по науке;
 Михаил Владимирович Асеев – micas@mail.ru, канд. биол. наук;
 Алексей Викторович Кусакин – kusakinax@gmail.com, биоинформатик;
 Дмитрий Евгеньевич Полев – brantozza@gmail.com, канд. биол. наук. главный биолог;
 Андрей Сергеевич Глотов – anglotov@mail.ru, д-р биол. наук, зав. отделом геномной медицины им. В.С. Баранова.

Information about the authors

Yuliya S. Novokovich – novokovich@inbox.ru, Commercial Director;
 Oleg S. Glotov – olglotov@mail.ru, Doctor of Biology, Director of Science;
 Mikhail V. Aseev – micas@mail.ru, Candidate of Biological Sciences;
 Alexey V. Kusakin – kusakinax@gmail.com, Bioinformatics;
 Dmitriy E. Polev – brantozza@gmail.com, Candidate of Biological Sciences, Chief Biologist;
 Andrey S. Glotov – anglotov@mail.ru, Doctor of Biology, Head of the V.S. Baranov Department of Genomic Medicine.

Вклад авторов:

Новокович Ю. С. – концепция исследования; написание исходного текста; итоговые выводы; лабораторная часть.
 Глотов О. С. – доработка текста; итоговые выводы; разработка методики.
 Асеев М. В. – доработка текста; итоговые выводы; разработка методики.
 Кусакин А. В – статистическая обработка данных.
 Полев Д. Е. – лабораторная часть.

Глотов А. С. – общее руководство; разработка методики.

Contribution of the authors:

Novokovich Yu. S. – research concept; writing the source text; final conclusions; laboratory part.
 Glotov O. S. – revision of the text; final conclusions; development of methodology.
 Aseev M. V. – revision of the text; final conclusions; development of methodology.
 Kusakin A. V. – statistical data processing.
 Polev D. E. – laboratory part.
 Glotov A. S. – general guidance; methodology development.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.