

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ: ВЫХОД ИЗ ЗАМКНУТОГО КРУГА НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ СИСТЕМАТИКИ

¹ А.О. Кибитов, ^{2,3} Г.Э. Мазо

¹ ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

² ФГБУ СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева Минздрава России

³ СПбГУ

Нарушения пищевого поведения объединяют группу психических расстройств, отличающуюся по возрасту манифеста, клиническому течению и прогнозу [22]. Основанием для их объединения являются стойкие поведенческие нарушения, сопряженные с приемом пищи и способствующие формированию проблем с физическим здоровьем. При этом исключаются пищевые расстройства, которые можно расценивать как вторичные, сопряженные с соматическими заболеваниями. До 1994 года эта рубрика включала в себя три диагностические категории – нервную анорексию, нервную булимию и неспецифические расстройства пищевого поведения (eating disorders not otherwise specified, EDNOS). В DSM-IV в рамках рубрики EDNOS особо выделили в качестве диагностической категории, требующей дальнейшего изучения для подтверждения клинической валидности, binge-eating disorder (BED) – приступообразное переедание. Только в DSM-5 приступообразное переедание было выделено как формально признанная новая диагностическая категория [20]. В течение многих лет открытым остается вопрос – является ли булимия отдельным заболеванием или этапом прогрессирования анорексии [21]. Выделение приступообразного переедания в качестве самостоятельной медицинской проблемы, близость по клиническим проявлениям к булимии актуализировало дискуссию о возможном рассмотрении данной патологии как отдельного подтипа булимии. Этому способствовало выделение в DSM-IV специфического типа булимии – неочистительной булимии.

Большая часть экспертов, последовательно занимающихся этой проблемой, доказывают существование отличий приступообразного переедания от булимии, а также достоверность и практическую пользу выделения приступообразного переедания как самостоятельного расстройства [9, 27].

Однако ряд исследователей [14, 23] приводят данные, указывающие на нозологическую близость нервной булимии и приступообразного переедания. Оба расстройства начинаются, как правило, в одном возрасте – в 18 и 19 лет, соответственно; пациенты обеих групп имеют высокий образовательный уровень; доказана значительная коморбидность с другими психическими расстройствами, однако у больных нервной булимией частота сопутствующих заболеваний выше, чем при приступообразном переедании; отмечаются значительные нарушения в области межличностных отношений, особенно часто встречаются супружеские проблемы. И при булимии и при приступообразном переедании применяют когнитивно-поведенческую и межличностную психотерапию без какой-либо специфичности используемых психотерапевтических стратегий, что свидетельствует об общих этиологических факторах, способствующих формированию этих расстройств [48]. Это дает возможность выделить отдельный класс – булимические расстройства, разделенный на два подтипа: очистительную и неочистительную нервную булимию, ко второму подтипу отнести приступообразное переедание. Или можно рассматривать класс булимических расстройств как некий континуум, на одном полюсе которого находится приступообразное переедание, на противоположном – очистительная булимия, а между ними – неочистительная булимия.

Необходимо признать, что современные клинические, эпидемиологические исследования не дают возможность провести демаркационную линию между выделенными в классификациях нарушениями пищевого поведения. Трудности связаны с неопределенностью современных диагностических подходов, а также с высокой представленностью нарушений пищевого поведения в структуре других психических заболеваний. Именно это определяет

интерес к исследованиям, нацеленным на изучение этиопатогенеза группы нарушений пищевого поведения в целом и отдельных подтипов. Генетические исследования этого вопроса представляются наиболее важными, как с точки зрения изучения биологических механизмов развития заболевания, так и анализа патогенетических механизмов взаимосвязи разных диагностических форм нарушений пищевого поведения в качестве проявлений фенотипического континуума единого генетического феномена.

Предполагается, что, несмотря на неясные механизмы этиологии и патогенеза, генетическая основа всех нарушений пищевого поведения близка и часто наблюдается дрейф пациентов между отдельными заболеваниями [7, 50], что подтверждает их генетическую общность, но существенно затрудняет формирование гомогенных клинических групп для генетических исследований.

Использование генетического подхода и, в частности, близнецового метода, было полезным для верификации диагностических категорий нарушений пищевого поведения по DSM-IV: монозиготные близнецы женского пола оказались наиболее схожи между собой по психологическим профилям, но при этом имеется значительное расхождение по клиническому проявлению симптомов, позволяющих разделить заболевания на анорексию, булимию и приступообразное переедание, имеющих генетические и клинические различия [7]. Дименсиональный подход при анализе нарушений пищевого поведения полезен для выявления этиологических и патогенетических механизмов их развития с учетом важных семейных, нейробиологических и генетических факторов, а также сложного взаимодействия между ними в процессе развития и формирования заболеваний [50].

Генетические факторы в этиологии и патогенезе нарушений пищевого поведения

Нарушения пищевого поведения, как и большинство психических заболеваний, относятся к обширному классу болезней наследственного предрасположения, мультифакториального генеза и полигенной природы [28, 52]. В рамках биопсихосоциальной модели формирование таких заболеваний происходит при взаимодействии трех доменов: биологического (генетического), личностного и социального, каждый из которых имеет свой уровень генетического контроля. Все домены важны для возникновения, формирования, развития и поддержания заболевания, с учетом их тесного взаимодействия, они не могут рассматриваться отдельно и представляют собой единый этиопатогенетический комплекс [50].

Генетические факторы в виде особенностей генов, контролируемых нейробиохимические системы этиопатогенеза заболевания, непосредственно определяют его биологическую основу и существенно влияют на

прочие домены и их эффекты. Личностные факторы в виде специфических особенностей темперамента, характера и черт личности имеют большое значение как проявления предрасположенности и заметны уже в преморбиде. Личностные факторы непосредственно связаны с биологическими и имеют значительный уровень генетического контроля [5]. Влияние социальных факторов опосредуется биологическими и личностными, через которые осуществляется генетический контроль на уровне типов социального функционирования и социальной адаптации. Имеется значительное генетическое влияние на индивидуальный характер реакций на стрессорные воздействия [17] и процессы социализации [49], формирующие интегральный паттерн эффекта воздействия социальных факторов. С учетом многоуровневого генетического контроля всех доменов этиопатогенеза, роль генетического влияния еще более возрастает и приобретает критическое значение для конкретного человека.

Клиническая генетика

Изучение генетики нарушений пищевого поведения проводится как традиционными методами клинической генетики (близнецовый метод, метод приемных детей и семейные исследования) [51], так и методами молекулярной генетики с использованием схем «случай-контроль» и дизайна семейных исследований с анализом семейной отягощенности, а также изучения сцепления в семьях пациентов с большим количеством случаев заболевания [28]. Картированы хромосомные области для: анорексии – 1p33–36, 1q41 и 11q22; для количественных поведенческих параметров анорексии – 1q31.3; для нервной булимии – 10p14 [28], для приступообразного переедания подобных данных нет.

Нарушения пищевого поведения в целом имеют значительный уровень генетического контроля и слабый уровень средового влияния [28, 30], присутствует семейная отягощенность по этим заболеваниям в виде их накопления в семьях [52], установлен высокий уровень наследуемости – 50–70% [25, 52], что говорит о серьезном вкладе генетических факторов. Данные, полученные методом изучения приемных детей, не имеющих ограничений близнецового метода, оценивают вклад генетических факторов еще выше – в размере 59–82% [32], при этом уровень генетической корреляции (отражает долю общих генетических факторов или степень «генетической общности») всех расстройств пищевого поведения между собой очень высок и оценивается в 64% [43].

В среднем наследуемость (оценка доли вклада наследственности или генетической изменчивости в фенотипические проявления) булимии оценивается в 55% [53], анорексии – в 56–70%, [10, 26]. Наследуемость в узких диагностических рамках по DSM-IV для анорексии составляет 57%, для булимии – 62%,

а коэффициент генетической корреляции между анорексией и булимией составляет 46%. Расширенная диагностика приводит к снижению оценки наследуемости для анорексии до 29%, для булимии показатель не изменяется, а коэффициент генетической корреляции составляет уже 79% [11]. Этот факт подтверждает условность формальной диагностики, важность синдромального и симптоматического анализа и значительную генетическую общность нарушений пищевого поведения.

Для приступообразного переедания уровень наследуемости оценивается в 49–57% [8, 30], прямой вклад генетических факторов в формирование этого расстройства составляет 40–49% [37, 43, 44,]. Более широкий диапазон диагностики в близнецовых исследованиях на уровне симптома приступообразного переедания (binge eating, BE), а не отдельного расстройства (BED), показывает сходный уровень наследуемости – 41%, при отсутствии гендерных различий, что доказывает валидность выделения приступообразного переедания в отдельную диагностическую категорию [47].

Вклад генетических факторов значителен и хорошо выявляется при анализе вариантов клинических фенотипов нарушений пищевого поведения [38, 51] – отдельных клинических характеристик заболевания с высоким уровнем генетического контроля. Уровень генетического влияния на симптомы BED оценивается в интервале от 29–43%, при этом влияние средовых факторов очень мало (8–14%), а для диагноза в целом генетическое влияние составляет 45% [37].

Семейные исследования показали высокий уровень семейной коагрегации нарушений пищевого поведения в целом с расстройствами аффективного спектра (депрессивное расстройство и биполярное аффективное расстройство – БАР), что может быть проявлением их общих генетических механизмов [36].

Генетический риск болезней предрасположения и в том числе нарушений пищевого поведения, как вероятность их развития, обусловленная только генетическими причинами, является следствием совместного участия многих генов (полигенность), вклад каждого из которых не велик, однако общий (аддитивный) эффект значителен и существенно влияет на возраст манифестации заболевания, клиническую динамику и уровень терапевтической доступности.

Уровень генетического риска является исходным и врожденным, а реализация риска – переход вероятности в факт заболевания, происходит при совместном действии личностных и социальных доменов как «триггеров» или «модификаторов» риска. При высоком уровне генетического риска требуется их минимальное воздействие, формирование заболевания «облегчено» и происходит быстро, внешне «самопроизвольно». Например, уровень риска развития приступообразного пере-

едания увеличивается при высоком уровне негативного аффекта и наличии специфических черт личности, прежде всего тревожного спектра [34, 46], а риск анорексии – при высоких показателях нейротизма [10], что подтверждает роль личностных факторов как триггеров и модификаторов уровня генетического риска.

При невысоком уровне генетического риска, напротив, требуется серьезное совместное воздействие «триггеров» и «модификаторов», развитие заболевания замедлено, клиническая манифестация может быть столь поздней и малозаметной, что такие больные не попадают в поле зрения специалистов.

Молекулярная генетика

Генетическим субстратом болезней предрасположения считается феномен генетического полиморфизма: многие гены содержат варибельные участки ДНК (полиморфные локусы или полиморфизмы), структура и частота встречаемости которых различна в популяции, но значительно выше, чем частота мутаций – некоторые полиморфизмы встречаются у 40–50% индивидуумов.

Для анализа ассоциации различных вариантов полиморфизма генов с риском развития болезней предрасположения проводят исследования типа «случай-контроль» (case-control), где пациенты составляют группу «случай», а «контролем» служит группа здоровых индивидуумов. Возможность вклада полиморфизма в уровень генетического риска развития заболевания оценивают по различию частоты встречаемости полиморфного варианта в группах сравнения. Исследования проводят с применением двух методологических подходов, имеющих несколько принципиальных различий, идеологических и технологических: 1) полногеномных ассоциативных исследований (Genome Wide Association Studies, GWAS) при принципиальном отсутствии гипотезы о роли тех или иных генов; 2) в основе другого подхода – ассоциативных исследований генов-кандидатов (Candidate Genes Studies, CGAS), лежит гипотеза о роли тех или иных систем и генов, их контролирующих (генов-кандидатов), в этиопатогенезе заболевания на основе доказательств по результатам исследований на животных.

Полногеномное исследование анорексии, включавшее более 5 000 пациентов и более 20 000 здоровых индивидуумов, хотя и не показало достаточного уровня достоверности, выявило несколько полиморфных локусов – однонуклеотидных замен (single nucleotide polymorphism, SNP) с высокой значимостью: rs 9839776 в гене SOX2OT (длинная некодирующая РНК гена SOX2, принимающего участие в процессах нейрогенеза) и rs17030795 в гене PPP3CA (каталитическая субъединица протеинфосфатазы 3, связанная с обменом кальция в процессе иммунного ответа) [6]. Полногеномное исследование нарушений пищевого поведения,

проведенное на выборке близнецов женского пола выявило ряд сигналов в нескольких генах: 1) для расстройств спектра анорексии: гены CLEC5A (процессы миелинизации), LOC136242 (распад и процессинг пептидов), TSHZ1 (транскрипционная регуляция процессов развития), SYTL5 (лизосомальные процессы); 2) для расстройств спектра булимии: NT5C1B (синтез аденозина); 3) для группы диагнозов в целом – ATR8A2 (синтез фосфолипидов клеточной мембраны) [55].

Полногеномных исследований отдельно приступообразного переедания до сих пор не проводилось. В полногеномном исследовании БАР с историей BED выявлен существенный сигнал ряда полиморфизмов: rs6006893 в гене PRR5 (почечный белок, обогащенный пролином, регулирует клеточный рост и выживаемость клеток под воздействием гормональных сигналов), rs17045162 в гене ANK2 (белок клеточного скелета), rs13233490 в районе PER4 (псевдоген системы циркадианных ритмов), rs4665788 и rs10198175 ниже региона APOB (аполипопротеин B), rs2367911 в гене CACNA2D1 (альфа 2 и дельта субъединицы кальциевых каналов), и rs7249968 около гена ZNF536 (белок, негативно регулирующий дифференциацию нейронов) [56].

Исследования нарушений пищевого поведения включают разнообразные гены-кандидаты: нейромедиаторных систем (серотониновой (5-НТ), дофаминовой, опиоидной и каннабиноидной), BDNF (brain-derived neurotrophic factor, нейротрофический фактор мозга), пептидных систем регуляции аппетита (лептин, грелин, агути-протеин (AgRP), меланокортиновых рецепторов, нейропептида Y), систем энергетического баланса митохондрий, генов, имеющих отношение к ожирению в целом (fat mass and obesity-associated protein, FTO или фермент альфа-кетоглутарат-зависимая диоксигеназа), систем половых гормонов.

Исследование анорексии и булимии с использованием панели генов систем, связанных с регуляцией пищевого поведения (лептина, меланокортина и нейротрофина), не выявило связи генетических вариантов с диагнозами, но показано, что полиморфизм rs13338499 в гене AGRP (агути-протеин, гормон, увеличивающий аппетит) связан с минимальными показателями индекса массы тела (ИМТ) при анорексии, а rs1042571 в гене NTRK2 (тирозинкиназа 2 нейротрофинового рецептора), напротив, с максимальными показателями ИМТ при булимии [57]. Видно, что генетическое влияние имеет место не для диагноза, как механистического и несовершенного конструкта, а для отдельных измеряемых биологических показателей в рамках отдельных симптомов нарушений пищевого поведения.

Предполагается связь риска развития приступообразного переедания с лептин-меланокортиновой системой регуляции потребления пищи гипоталамуса, одним из важных элементов которой считается меланокортин-4 рецептор (MC4R), в некоторых

работах показана связь полиморфизма rs17782313 в регионе этого гена гена MC4R с изменениями пищевого поведения и/или пищевой мотивацией [54].

Имеются данные о связи функционального полиморфизма 196G/A (Val66Met) гена BDNF как с ожирением (Val вариант), так и с нарушениями пищевого поведения (Met вариант) [19]. В других работах эта связь не подтвердилась, у женщин полиморфизм (Val66Met) не связан с риском развития булимии или приступообразного переедания, однако носители генотипа Met/Met имеют существенно более частые и более тяжелые приступы переедания, чем носители прочих генотипов [42], что вновь акцентирует внимание на генетическом контроле симптомов и их выраженности, но не на диагностических категориях.

В смешанной выборке пациентов с нарушениями пищевого поведения (33% – приступообразное переедание, 40% – анорексия и 27% – булимия) не выявлено связи диагноза с полиморфизмом генов нейропептида Y (Leu7Pro) и грелина (Arg51Gln, Leu72Met, Gln90Leu)[31]. В японской популяции полиморфизм 3056 T>C гена препрогрелина (предшественник грелина) не связан с развитием симптомов приступообразного переедания у пациентов с исходным диагнозом анорексии, но повышает вероятность восстановления у них нормального веса [4], показана связь полиморфизмов Leu72Met (408 C>A) и 3056 T>C в гене препрогрелина с риском развития булимии очистительного типа [3]. На небольшой выборке женщин показано, что C214A (Leu72Met) полиморфизм в гене грелина связан с риском возникновения приступообразного переедания, причем в этой выборке были как пациенты с ожирением, так и без ожирения, а контроль включал только женщин нормального веса [39].

Большинство генетических исследований нейромедиаторных систем сосредоточено на генах серотониновой (5-НТ) системы в связи с ее ролью как в механизмах регуляции процессов питания и голодания [25], так и в механизмах депрессивных расстройств, а также с широким применением СИОЗС в терапии нарушений пищевого поведения и приступообразного переедания, в частности.

Показан протективный эффект на уровне тренда для полиморфизма rs2296972 в гене серотонинового рецептора 5HT2A в отношении риска развития BED у женщин молодого возраста [33]. В японской популяции показано, что аллель G полиморфизма (-1438A/G) в промотерном регионе гена 5HT2A рецептора увеличивает риск приступообразного переедания в рамках булимии и коморбидных пограничных психических расстройств [45]. При этом ряд полиморфизмов в генах 5-НТ2А рецептора и BDNF обнаружили связь с анорексией [38]. По данным мета-анализа, аллель A полиморфизма (-1438A/G) гена 5-НТ2А связан с анорексией [26]. Не выявлено влияния полиморфизма в кодирующей области (cys23ser) гена 5-НТ2С рецептора на риск

развития булимии и приступообразного переедания у женщин [12].

Существенное влияние нейроэндокринной системы, в частности, эстрогенов, на 5-НТ нейромедиацию делает перспективным изучение совместного генетического влияния этих систем на риск развития приступообразного переедания [29]. Изучение других компонентов нейроэндокринной системы, например, глюкокортикоидов, выявило связь полиморфизма rs6198 гена глюкокортикоидного рецептора с симптомами BED, но не с анорексией и булимией, а полиморфизм rs56149945 (N363S) в этом же гене оказался связан с показателями ИМТ при ожирении вне зависимости от психопатологического варианта нарушения пищевого поведения [16].

Полиморфизм A218C в гене триптофангидроксилазы, фермента синтеза 5-НТ, оказался не связан с диагнозом булимии, однако женщины-носители генотипа AA оказались подвержены более тяжелым симптомам приступообразного переедания и имели более высокие показатели черты личности «избегание вреда», чем носители CC генотипа [41], что хорошо иллюстрирует роль черт личности как медиатора влияния генетического риска.

Имеются предположения, что трансмембранный переносчик (транспортёр) 5-НТ, регулирующий действующие концентрации 5-НТ в синаптической щели, может играть важную роль в развитии нарушений пищевого поведения и, по некоторым данным, его биодоступность снижена у пациентов с булимией и приступообразным перееданием [25]. Функциональный полиморфизм 5-НТTLPR в гене транспортёра 5-НТ, вызывающий интерес при изучении разнообразных психических заболеваний от депрессивных расстройств до аддиктивных состояний, имеет связь с влиянием депрессивной коморбидности на длительный катамнез пациентов с анорексией, но не с булимическими расстройствами [15]. Предполагается, что короткий S-аллель 5-НТTLPR связан с менее эффективной и более ригидной серотониновой нейромедиацией, что, возможно, важно в патогенезе приступообразного переедания [2]. Женщины, носители S-аллеля 5-НТTLPR, чаще оказываются подвержены расстройствам пищевого поведения булимического типа в результате серьезных стрессорных воздействий в подростковом возрасте [1].

Согласно другим данным, сам по себе S-аллель 5-НТTLPR не связан с риском развития приступообразного переедания, даже при учете модулирующего влияния таких черт личности, как импульсивность и тревожность. Однако среди пациенток с приступообразным перееданием носительство S-аллеля и, в особенности, SS генотипа, способствует большей клинической тяжести заболевания и проявлению аффективной нестабильности, в первую очередь тревожности [2]. На небольшой выборке женщин (71 – с диагнозом приступообразное переедание как с ожирением, так и без него, и 61 – контроль нормаль-

ного веса) показано, что, не S-аллель, а L-аллель 5НТTLPR увеличивает риск развития приступообразного переедания [40]. Согласно результатам мета-анализов, S-аллель 5-НТTLPR может являться фактором риска развития нарушений пищевого поведения в целом [13], особенно анорексии [25], для которой в рамках мета-анализа получены наилучшие показатели достоверности [35], однако доказательств влияния на риск развития BED не имеется.

Причиной разнообразия и конфликтности результатов являются недостаточные объемы и клиническая гетерогенность выборок, возможные эффекты влияния пола и этнической гетерогенности, существенное влияние смешанных и разнообразных фенотипов, что является общей проблемой генетических исследований в психиатрии и актуально и для нарушений пищевого поведения [44].

Фенотипы и субфенотипы нарушений пищевого поведения, прежде всего булимического спектра, в том числе и приступообразного переедания, могут быть построены с использованием таких черт личности как импульсивность и аффективная нестабильность. Субфенотипы – варианты фенотипов, основанные на отдельных чертах или признаках (trait-based) могут быть связаны с определенными эндофенотипами – вариантами фенотипов на основе измеряемых, простых, биологизированных характеристик, например сниженной активности переносчика 5-НТ, и с определенными генотипами, включающими гены, контролирующие нейромедиаторные системы, например, 5-НТ систему [50].

Эндофенотипы (или «внутренние» фенотипы) – это измеряемые, количественные или ранговые переменные, или специфические биомаркеры, коррелирующие с заболеванием, по меньшей мере частично, за счет общих или максимально близких генетических механизмов [24]. Использование эндофенотипов полезно для выявления генов, изменяющих риск развития заболевания, так как эти маркеры генетически проще и ближе к непосредственному уровню эффекта гена и, возможно, уровень генетического влияния на них выше и лучше поддается статистическому и логическому анализу. Наиболее часто используемые варианты биомаркеров – элементов эндофенотипа: данные нейровизуализации, электрофизиологические, когнитивные и ряд биохимических показателей. Перспективными и максимально близкими к генетическому уровню контроля можно считать протеомные и транскриптомные эндофенотипы [24], отражающие непосредственную активность генов на этапах транскрипции и синтеза белков.

Заключение

Попытки выделения биологических маркеров риска и прогноза психических заболеваний и, в частности, нарушений пищевого поведения, в настоящее время представляют собой замкнутый круг. С одной стороны, не вызывает сомнений несовершенство

современных классификаций, заключающееся не только в возможности дифференцировать различные варианты психической патологии, но и провести четкую границу между нормой и патологией [18]. С другой – именно эти классификации представляют собой базу для исследований тонких биологических механизмов, которые лежат в основе этиопатогенеза заболевания и, как предполагается, смогут быть использованы для выделения биологических маркеров.

Возможный выход из создавшейся ситуации – переход от категориального принципа построения классификации к дименсиональному. С этих позиций нарушения пищевого поведения можно рассматривать в виде транснозологического феномена, включающего анорексию, булимию и приступообразное переедание. Основания для этого – низкая диагностическая устойчивость каждого из подтипов нарушений пищевого поведения и миграция пациентов между ними.

Представленные данные генетических исследований подтверждают генетическую близость диагностических вариантов нарушений пищевого поведения как на уровне клинических проявлений генетического влияния, так и на уровне близких генетических систем, контролируемых основными звеньями этиопатогенеза. Как ожидается, в результате дальнейших генетических исследований могут быть

выявлены и валидизированы специфические и объективные биологические маркеры в виде, например, эндофенотипов, на основе которых будет возможна качественная и непротиворечивая диагностика психических заболеваний и, в частности, нарушений пищевого поведения, необходимая для разработки эффективной терапии.

Анализ эндофенотипов – перспективное направление генетических исследований сложных мультифакториальных заболеваний. Такой подход дает возможность понимания более простых взаимодействий «ген-маркер», а не «ген-клинический фенотип» в связи с большей близостью элементов эндофенотипов – биомаркеров собственно генетическим системам, в отличие от многообразия, сложности и конфликтности диагностических категорий и клинических проявлений. В то же время, если уровень взаимодействия «ген-маркер» высокий, то и результаты анализа окажутся более валидными, статистически значимыми и дадут возможность выявления специфических биомаркеров подтипов заболевания при существенном генетическом контроле.

Современные генетические данные предоставляют наиболее явные доказательства биологической близости нарушений пищевого поведения и дают основания для построения адекватных клинических спектральных диагностических моделей в рамках транснозологического дименсионального подхода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akkermann K., Kaasik K., Kiive E., Nordquist N., Orelund L., Harro J. The impact of adverse life events and the serotonin transporter gene promoter polymorphism on the development of eating disorder symptoms // *J. Psychiatric Res.* 2012. Vol. 46. N. 1. P. 38–43. doi:10.1016/j.jpsychires.2011.09.013.
2. Akkermann K., Nordquist N., Orelund L., Harro J. Serotonin transporter gene promoter polymorphism affects the severity of binge eating in general population // *Progress Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2010. Vol. 34, N. 1. P. 111–114. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.10.008.
3. Ando T., Komaki G., Naruo T. et al. Possible role of preproghrelin gene polymorphisms in susceptibility to bulimia nervosa // *Am. J. Med. Genet.* 2006. Vol. 141B, N 8. P. 929–934. doi:10.1002/ajmg.b.30387.
4. Ando T., Komaki G., Nishimura H. et al. A ghrelin gene variant may predict crossover rate from restricting-type anorexia nervosa to other phenotypes of eating disorders: a retrospective survival analysis // *Psychiatric Gen.* 2010. Vol. 20, N. 4. P. 153–159. doi:10.1097/ypg.0b013e32833a1f0e.
5. Balestri M., Calati R., Serretti A., De Ronchi D. Genetic modulation of personality traits // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2014. Vol. 29, N. 1. P. 1–15. doi:10.1097/yic.0b013e328364590b.
6. Boraska V., Franklin C.S., Floyd J.A., Thornton L.M., Huckins L.M., Southam L., Rayner N.W., Tachmazidou I., Klump K.L., Treasure J., et al. A genome-wide association study of anorexia nervosa // *Mol. Psychiatry.* 2014. Vol. 19, N. 10. P. 1085–1094. doi: 10.1038/mp.2013.187.
7. Bulik C. An Empirical Study of the Classification of Eating Disorders // *Am. J. Psychiatry.* 2000. Vol. 157, N. 6. P. 886–895. doi:10.1176/appi.ajp.157.6.886.
8. Bulik C., Sullivan P., Kendler K. Genetic and environmental contributions to obesity and binge eating // *Int. J. Eat. Disord.* 2003. Vol. 33, N 3. P. 293–298. doi:10.1002/eat.10140.
9. Bulik C.M. Developmental disruption by binge-eating disorder and bulimia nervosa: critical windows for detection and intervention // *Epid. Psychiatr. Sci.* 2013. Vol. 23. P. 1–3.
10. Bulik C.M., Sullivan P.F., Tozzi F., Furberg H., Lichtenstein P., Pedersen N.L. Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006. Vol. 63, N 3. P. 305–312.
11. Bulik C.M., Thornton L.M., Root T.L., Pisetsky E.M., Lichtenstein P., Pedersen N.L. Understanding the relation between anorexia nervosa and bulimia nervosa in a Swedish national twin sample // *Biol. Psychiatry.* 2010. Vol. 67, N 1. P. 71–77. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.08.010.
12. Burnet P., Smith K., Cowen P., Fairburn C., Harrison P. Allelic variation of the 5-HT2C receptor (HTR2C) in bulimia nervosa and binge eating disorder // *Psychiatric Gen.* 1999. Vol. 9, N 2. P. 101–104. doi:10.1097/00041444-199906000-00009.
13. Calati R., De Ronchi D., Bellini M., Serretti A. The 5-HTTLPR polymorphism and eating disorders: A meta-analysis // *Int. J. Eat. Disord.* 2011. Vol. 44, N 3. P. 191–199. doi:10.1002/eat.20811.
14. Carrard I., Van der Linden M., Golay A. Comparison of Obese and Nonobese Individuals with Binge Eating Disorder: Delicate Boundary Between Binge Eating Disorder and Non-Purging Bulimia Nervosa // *Eur. Eating Dis. Rev.* 2012, Issue 5. P. 350–354.
15. Castellini G., Ricca V., Lelli L. et al. Association between serotonin transporter gene polymorphism and eating disorders outcome: A 6-year follow-up study // *Am. J. Med. Genet.* 2012. Vol. 159B, N 5. P. 491–500. doi:10.1002/ajmg.b.32052.
16. Cellini E., Castellini G., Ricca V. et al. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms in Italian patients with eating disorders and obesity // *Psychiatric Gen.* 2010. Vol. 20, N 6. P. 282–288. doi: 10.1097/ypg.0b013e32833a2142.
17. Clarke T.K., Nymberg C., Schumann G. Genetic and environmental determinants of stress responding // *Alcohol. Res.* 2012. Vol. 34. N 4. P. 484–494.
18. Cuthbert B.N., Kozak M.J. Constructing constructs for psychopathology: The NIMH research domain criteria // *J. Abnorm. Psychol.* 2013. Vol. 122, N 3. P. 928–937.
19. Day J., Ternouth A., Collier D.A. Eating disorders and obesity: two sides of the same coin? // *Epid. Psychiatr. Soc.* 2009. Vol. 18, N 2. P. 96–100.
20. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013. 991 p.
21. Fairburn C.G., Bohn K. Eating disorder NOS (EDNOS): an example of the troublesome “not otherwise specified” (NOS) category in DSM-IV // *Behav. Res. Ther.* 2005. Vol. 43. P. 691–701.
22. Fairburn C.G., Cooper Z. Eating disorders. DSM-V and clinical reality

- // Br. J. Psychiatry. 2011. Vol. 198. P. 8–10.
23. Fichter M.M., Quadflieg N., Hedlund S. Long-term course of binge eating disorder and bulimia nervosa: relevance for nosology and diagnostic criteria // *Int. J. of Eating Disorders*. 2008. Vol. 41, N 7. P. 577–586.
 24. Glahn D.C., Knowles E.E., McKay D.R., Sprooten E., Raventós H., Blangero J., Gottesman I.I., Almasy L. Arguments for the sake of endophenotypes: examining common misconceptions about the use of endophenotypes in psychiatric genetics // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2014. Vol. 165B, N 2. P. 122–130. doi: 10.1002/ajmg.b.32221.
 25. Gorwood P. Eating Disorders, Serotonin Transporter Polymorphisms and Potential Treatment Response // *Am. J. Pharmacogenomics*. 2004. Vol. 4, N 1. P. 9–17. doi:10.2165/00129785-200404010-00002.
 26. Gorwood P., Kipman A., Foulon C. The human genetics of anorexia nervosa // *Eur. J. Pharmacol.* 2003. Vol. 480, N. 1–3. P. 163–170.
 27. Gruzca R.A., Przybeck T.R., Cloninger C.R. Prevalence and correlates of binge eating disorder in a community sample // *Compr. Psychiatry*. 2007. Vol. 48, N 2. P. 124–131.
 28. Helder S.G., Collier D.A. The genetics of eating disorders // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2011. Vol. 6. P. 157–175. doi: 10.1007/7854_2010_79.
 29. Hildebrandt T., Alfano L., Tricamo M., Pfaff D. Conceptualizing the role of estrogens and serotonin in the development and maintenance of bulimia nervosa // *Clin. Psychol. Rev.* 2010. Vol. 30, N 6. P. 655–668. doi:10.1016/j.cpr.2010.04.011.
 30. Javaras K., Laird N., Reichborn-Kjennerud T., Bulik C., Pope H., Hudson J. Familiality and heritability of binge eating disorder: Results of a case-control family study and a twin study // *Int. J. Eat. Disord.* 2008. Vol. 41, N 2. P. 174–179. doi:10.1002/eat.20484.
 31. Kindler J., Bailer U., de Zwaan M. et al. No association of the neuropeptide Y (Leu7Pro) and ghrelin gene (Arg51Gln, Leu72Met, Gln90Leu) single nucleotide polymorphisms with eating disorders // *Nord. J. Psychiatry*. 2011. Vol. 65, N 3. P. 203–207. doi:10.3109/08039488.2010.525258
 32. Klump K., Suisman J., Burt S., McGue M., Iacono W. Genetic and environmental influences on disordered eating: An adoption study // *J. Abnorm. Psychol.* 2009. Vol. 118, N 4. P. 797–805. doi:10.1037/a0017204.
 33. Koren R., Duncan A., Munn-Chernoff M. et al. Preliminary evidence for the role of HTR2A variants in binge eating in young women // *Psychiatric Genetics*. 2014. Vol. 24, N 1. P. 28–33. doi:10.1097/ypg.0000000000000014.
 34. Koren R., Munn-Chernoff M., Duncan A. et al. Is the Relationship Between Binge Eating Episodes and Personality Attributable to Genetic Factors? // *Twin Res. Human Gen.* 2014. Vol. 17, N 2. P. 65–71. doi:10.1017/thg.2013.92.
 35. Lee Y., Lin P. Association between serotonin transporter gene polymorphism and eating disorders: A meta-analytic study // *Int. J. Eat. Disord.* 2010. Vol. 43, N 6. P. 498–504. doi:10.1002/eat.20732
 36. Mangweth B., Hudson J., Pope H. et al. Family study of the aggregation of eating disorders and mood disorders // *Psychol. Med.* 2003. Vol. 33, N 7. P. 1319–1323. doi:10.1017/s0033291703008250.
 37. Mitchell K., Neale M., Bulik C., Aggen S., Kendler K., Mazzeo S. Binge eating disorder: a symptom-level investigation of genetic and environmental influences on liability // *Psychol. Med.* 2010. Vol. 40, N 11. P. 1899–1906.
 38. Monteleone P., Maj M. Genetic susceptibility to eating disorders: associated polymorphisms and pharmacogenetic suggestions // *Pharmacogenomics*. 2008. Vol. 9, N 10. P. 1487–1520. doi:10.2217/14622416.9.10.1487.
 39. Monteleone P., Tortorella A., Castaldo E., Di Filippo C., Maj M. The Leu72Met polymorphism of the ghrelin gene is significantly associated with binge eating disorder // *Psychiatric Gen.* 2007. Vol. 17, N 1. P. 13–16. doi: 10.1097/ypg.0b013e328010e2c3
 40. Monteleone P., Tortorella A., Castaldo E., Maj M. Association of a functional serotonin transporter gene polymorphism with binge eating disorder // *Am. J. Med. Genet.* 2005. Vol. 141B, N 1. P. 7–9. doi:10.1002/ajmg.b.30232.
 41. Monteleone P., Tortorella A., Martiadis V., Serino I., Di Filippo C., Maj M. Association between A218C polymorphism of the tryptophan-hydroxylase-1 gene, harm avoidance and binge eating behavior in bulimia nervosa // *Neuroscience Letters*. 2007. Vol. 421, N 1. P. 42–46. doi:10.1016/j.neulet.2007.05.018.
 42. Monteleone P., Zanardini R., Tortorella A. et al. The 196G/A (val66met) polymorphism of the BDNF gene is significantly associated with binge eating behavior in women with bulimia nervosa or binge eating disorder // *Neurosci. Letters*. 2006. Vol. 406, N 1–2. P. 133–137. doi: 10.1016/j.neulet.2006.07.040.
 43. Munn M., Stallings M., Hyun Rhee S. et al. Bivariate analysis of disordered eating characteristics in adolescence and young adulthood // *Int. J. Eat. Disord.* 2010. Vol. 43, N 8. P. 751–761. doi:10.1002/eat.20854.
 44. Munn-Chernoff M., Grant J., Agrawal A. et al. Are there common familial influences for major depressive disorder and an overeating-binge eating dimension in both European American and African American Female twins? // *Int. J. Eat. Disord.* 2014. Vol. 48, N 4. P. 375–382. doi:10.1002/eat.22280.
 45. Nishiguchi N., Matsushita S., Suzuki K., Murayama M., Shirakawa O., Higuchi S. Association between 5HT2A receptor gene promoter region polymorphism and eating disorders in Japanese patients // *Biol. Psychiatry*. 2001. Vol. 50, N 2. P. 123–128. doi:10.1016/s0006-3223(00)1107-0
 46. Racine S., Keel P., Burt S. et al. Exploring the relationship between negative urgency and dysregulated eating: Etiologic associations and the role of negative affect // *J. Abnorm. Psychol.* 2013. Vol. 122, N 2. P. 433–444. doi:10.1037/a0031250.
 47. Reichborn-Kjennerud T., Bulik C., Tambs K., Harris J. Genetic and environmental influences on binge eating in the absence of compensatory behaviors: A population-based twin study // *Int. J. Eat. Disord.* 2004. Vol. 36, N.3. P. 307–314. doi:10.1002/eat.20047
 48. Spielmans G.I., Benish S.G., Marin C. et al. Specificity of psychological treatments for bulimia nervosa and binge eating disorder? A meta-analysis of direct comparisons // *Clin. Psychol. Rev.* 2013. Vol. 33, N 3. P. 460–469.
 49. St Pourcain B., Haworth C., Davis O. et al. Heritability and genome-wide analyses of problematic peer relationships during childhood and adolescence // *Hum. Genet.* 2014. Vol. 134, N 6. P. 539–551. doi:10.1007/s00439-014-1514-5.
 50. Steiger H., Bruce K.R. Phenotypes, endophenotypes, and genotypes in bulimia spectrum eating disorders // *Can. J. Psychiatry*. 2007. Vol. 52, N 4. P. 220–227.
 51. Thornton L., Mazzeo S., Bulik C. The heritability of eating disorders: methods and current findings // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2011. N 6. P. 141–156. doi: 10.1007/7854_2010_91.
 52. Trace S., Baker J., Peñas-Lledó E., Bulik C. The genetics of eating disorders // *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2013. N 9. P. 589–620. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050212-185546.
 53. Trace S.E., Thornton L.M., Baker J.H., Root T.L., Janson L.E., Lichtenstein P., Pedersen N.L., Bulik C.M. A behavioral-genetic investigation of bulimia nervosa and its relationship with alcohol use disorder // *Psychiatry Res.* 2013. Vol. 208, N 3. P. 232–237. doi: 10.1016/j.psychres.2013.04.030.
 54. Valette M., Bellisle F., Carette C. et al. Eating behaviour in obese patients with melanocortin-4 receptor mutations: a literature review // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2012. Vol. 37, N 8. P. 1027–1035. doi:10.1038/ijo.2012.169.
 55. Wade T.D., Gordon S., Medland S., Bulik C.M., Heath A.C., Montgomery G.W., Martin N.G. Genetic variants associated with disordered eating // *Int. J. Eat. Disord.* 2013. Vol. 46, N 6. P. 594–608. doi: 10.1002/eat.22133.
 56. Winham S., Cuellar-Barboza A., McElroy S. et al. Bipolar disorder with comorbid binge eating history: A genome-wide association study implicates APOB // *J. Affect. Dis.* 2014. Vol. 165. P. 151–158. doi:10.1016/j.jad.2014.04.026.
 57. Kaplan A.S., Tiwari A.K. et al. The role of leptin, melanocortin, and neurotrophin system genes on body weight in anorexia nervosa and bulimia nervosa // *J. Psychiatr. Res.* 2014. Vol. 55. P. 77–86. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.04.005.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ: ВЫХОД ИЗ ЗАМКНУТОГО КРУГА НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ СИСТЕМАТИКИ

А.О. Кибитов, Г.Э. Мазо

Попытки выделения биологических маркеров риска развития и прогноза нарушений пищевого поведения представляют собой замкнутый круг: не вызывает сомнений несовершенство современных категориальных классификаций, но именно эти классификации представляют собой базу для выделения биологических маркеров. Возможный выход – переход от категориального принципа к

дименсиональному и рассмотрению нарушений пищевого поведения в виде транснозологического феномена, включающего анорексию, булимию и приступообразное переедание.

Современные генетические данные предоставляют наиболее явные доказательства биологической близости и взаимосвязи разных диагностических форм нарушений пищевого поведения как

проявлений фенотипического континуума единого генетического феномена. Имеется значительный уровень генетического контроля и слабый уровень средового влияния, накопление в семьях, высокий уровень наследуемости (до 70%). Доля общего генетического влияния для анорексии, булимии и приступообразного переедания составляет 64%, имеется генетическая близость клинических фенотипов и генетических систем, контролирующих основные звенья этиопатогенеза – нейротрофических факторов, серотонина и

системы «лептин-грелин». На основе специфических субфенотипов и эндофенотипов нарушений пищевого поведения могут быть построены качественные и непротиворечивые клинические диагностические модели в рамках трансоэологического дименсионального подхода.

Ключевые слова: нарушения пищевого поведения, булимия, анорексия, приступообразное переедание, генетика, наследственность, полиморфизм генов, систематика, классификация, дименсиональный подход.

GENETIC INVESTIGATIONS OF EATING DISORDERS: BREAKING THE VICIOUS CIRCLE OF NOSOLOGICAL SYSTEM

A.O. Kibitov, G.E. Mazo

Attempts to find biological markers for development /prediction of eating disorders seem to be caught in a vicious circle: on the one hand, current categorical classifications are undoubtedly imperfect and, on the other hand, these classifications form the basis for establishing biological markers. A possible solution could be found in switching over from categorical to dimensional principle and looking at eating disorders as a transnosological phenomenon that includes anorexia, bulimia and binge eating disorder.

Modern genetic data provide obvious evidence of biological similarities and interrelation between different diagnostic forms of eating disorders that happen to be a phenotypic continuum of a single genetic phenomenon.

Recent research points to significant level of genetic control and weak environmental impact, accumulation in families and high level of heritability (up to 70%). Total genetic contribution for anorexia, bulimia and binge eating is 64%, with genetic similarity of clinical phenotypes and genetic systems that control the key links of etiopathogenesis, specifically neurotrophic factors, serotonin and 'leptin-ghrelin' system. Higher quality and consistent clinical diagnostic models can be developed within framework of transnosological dimensional approach on the basis of specific subphenotypes and endophenotypes of eating disorders.

Key words: eating disorders, bulimia, anorexia, binge eating genetics, heredity, gene polymorphism, classification, dimensional approach.

Кибитов Александр Олегович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярной генетики ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: druggen@mail.ru

Мазо Галина Элевна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель Группы эндокринологической психиатрии СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, профессор кафедры психиатрии СПбГУ; e-mail: galina-mazo@yandex.ru