

TaqIA полиморфизм гена ANKK1/DRD2 (rs1800497) как генетический маркер нарушений пищевого поведения, ассоциированных с пищевой зависимостью, у пациентов с избыточной массой тела

Кибитов А.А.¹, Касьянов Е.Д.², Рукавишников Г.В.², Чупрова Н.А.³, Бобровский А.В.⁴, Мазо Г.Э.²

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии
им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург,

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии
имени В.П. Сербского» Минздрава России, Москва,

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Резюме. Борьба с эпидемией избыточного веса и ожирения считается одним из важнейших вызовов для современного здравоохранения, особенно в странах с высоким уровнем дохода. Одной из возможных причин переедания и, следовательно, избыточного веса является приступообразное переедание, которое ряд исследователей рассматривает в рамках пищевой зависимости.

Для оценки ассоциации полиморфизма TaqI гена ANKK1/DRD2 (rs1800497), связанного с большинством химических и поведенческих зависимостей, с клиническими особенностями расстройств пищевого поведения (РПП) проведено кросс-секционное исследование с участием 527 пациентов европейского происхождения с избыточным весом (469 (89,0%) женщин, 58 (11,0%) мужчин; М±σ: ИМТ — 35,8±7,3 кг/м²; возраст — 46,7±11,8 лет). Для оценки клинических и психологических аспектов РПП применялись опросники Eating Disorder Examination — Questionnaire (EDE-Q); Eating Attitudes Test (EAT-26); Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ). Также использовались методы для оценки выраженности аффективной (HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), HRDS (Hamilton Rating Scale for Depression), HARS (Hamilton Anxiety Rating Scale)) и обсессивно-компульсивной симптоматики (Y-BOCS (Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale)). Для детекции полиморфизма использовался метод ПЦР в реальном времени.

На основании результатов генотипирования согласно доминантной модели генетического эффекта выборка была разделена на две группы: носители вариантного (минорного) аллеля TaqI (группа «СТ+ТТ») и гомозиготы по (мажорному) аллелю дикого типа (группа «СС»). Пациенты из группы «СТ+ТТ» демонстрировали более высокий балл по EDE-Q (p=0,075), а также были несколько моложе (p=0,063). Кроме того, по сравнению с группой «СС» данные пациенты имели более высокий риск развития проявлений РПП: 1) По EAT-26 — 15,2% vs. 9,0%, ОШ=1,82 (ДИ95% (1,054-3,134), p=0,03); 2) по EDE-Q — 46,6% vs. 37,5%, ОШ=1,45 (СИ95% (1,015-2,072), p=0,041). ИМТ коррелировал с баллом по подшкале эмоционального пищевого поведения DEBQ только в группе «СТ+ТТ» (ρ_s=0,199, p=0,004). В данной группе не было обнаружено статистически значимых корреляций между баллами по шкалам, оценивающим аффективную симптоматику и EDE-Q.

Таким образом, была обнаружена связь между ассоциированным с аддикциями TaqI полиморфизмом гена ANKK1/DRD2 и выраженностью проявлений РПП у пациентов с избыточной массой тела, что позволяет предположить роль аддиктивных процессов в развитии переедания и увеличения массы тела.

Ключевые слова. пищевое поведение, пищевая зависимость, ожирение, дофамин, генетика

ANKK1/DRD2 gene TaqIA polymorphism (rs1800497) as a possible genetic marker of food-addiction-related eating disturbances in overweight patients

Kibitov A.A.¹, Kasyanov E.D.², Rukavishnikov G.V.², Chuprova N.A.³, Bobrovsky A.V.⁴, Mazo G.E.²

¹Lomonosov Moscow State University,

²V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg,

³Serb'sky National Medical Research Center on Psychiatry and Addictions, Moscow,

⁴Saint Petersburg State University

Summary. Controlling the epidemic of overweight and obesity is one of the major challenges to modern healthcare. One of the possible causes of overweight and obesity can be food addiction manifesting as overeating and other eating disturbances (ED).

We conducted a cross-sectional study to test the association between addiction-related ANKK1/DRD2 gene TaqIA polymorphism (rs1800497) and ED in overweight patients. Overall, 527 outpatients (469 (89,0%) females, 58 (11,0%) males; mean ± SD: BMI — 35,8±7,3 kg/m²; age — 46,7±11,8 years) of European ancestry were included in the study. Eating Disorder Examination — Questionnaire (EDE-Q), Eating Attitudes Test (EAT-26) and Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) were used to assess the ED. We also used Hospital

Anxiety and Depression Scale (HADS), Hamilton Rating Scale for Depression (HRDS), Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) and Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (YBOCS) to assess depressive, anxiety and obsessive-compulsive disturbances respectively. DNA was extracted from blood samples and polymorphism rs1800497 was detected by RT-PCR.

According to the dominant genetic model, carriers of minor T allele ("CT+TT" group) in contrast to wild-type allele homozygous patients ("CC" group) were younger ($p=0,075$) and demonstrated higher scores of EDE-Q ($p=0,085$) and emotional eating subscale of DEBQ ($p=0,063$). Moreover, among them the proportion of patients with high ED risk was significantly increased vs. CC group: 1) EAT-26 score: 15,2% vs. 9,0%, OR=1,82 (CI95% (1,054-3,134), $p=0,03$; 2) EDE-Q score: 46,6% vs. 37,5%, OR=1,45 (CI95% (1,015-2,072), $p=0,041$). BMI was correlated with emotional eating subscale of DEBQ score in "CT+TT" group only ($\rho=0,199$, $p=0,004$). Correlation analysis showed weaker connections between ED and affective disturbances in "CT+TT" group.

Our results show that carriers of the addiction-related T allele of ANKK1/DRD2 gene *Taq1A* polymorphism comprise the at-risk group for eating disturbances in overweight individuals. This may support the role of food addiction in overweight and obesity.

Keywords. eating behavior, food addiction, obesity, dopamine, genetics

Введение

Одна из наиболее острых проблем современного здравоохранения — увеличение во многих регионах мира доли людей с избыточной массой тела и ожирением. По статистике Всемирной организации здравоохранения, в 2016-ом году более 1,9 миллиарда людей по всему миру имели избыточную массу тела, из них 650 миллионов страдали ожирением [29].

Ожирение может быть следствием различных эндокринологических и иных заболеваний, однако в подавляющем большинстве случаев повышенная масса тела и ожирение обусловлены избыточным приемом пищи, то есть, несоответствием большого количества поступающих питательных веществ энергетическим потребностям организма (первичное, конституционально-алиментарное ожирение).

Передача, безусловно, тесным образом связана с такими факторами жизни в городской среде, как гиподинамия, повсеместное распространение высококалорийной пищи и повышенные психоэмоциональные нагрузки. Однако к избытку массы тела могут приводить психопатологические состояния, ассоциированные, в том числе, и с повышенным стрессом. Известно, что ожирение взаимосвязано с депрессией. Казуальные отношения этих медицинских проблем показаны в многочисленных исследованиях и мета-анализах [25]. Также установлено влияние тревоги, и как эмоционального выражения дистресса, и как основного компонента генерализованного тревожного расстройства (ГТР), на увеличение приема пищи и, как следствие, на формирование ожирения [36, 39].

Однако повышенный аппетит и связанные с ним изменения пищевого поведения могут быть основными проявлениями самостоятельных заболеваний, относящихся к расстройствам пищевого поведения (РПП) — группе психогенных поведенческих синдромов, включающих нарушения приема пищи. В применяемой на данный момент Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) к РПП относят такие состояния, как нервная анорексия, нервная булимия, а также другие синдромы, связанные с нарушениями и извращениями аппетита [3]. В DSM-5 (пятое из-

дание Диагностического и статистического руководства по психическим заболеваниям (Diagnostic and Statistical Manual, 5th edition) отдельно также выделено приступообразное переедание (binge eating disorder, BED), хотя целесообразность подобного выделения до сих пор является предметом широкой дискуссии [1]. Под приступообразным перееданием понимают повторяющиеся эпизоды быстрого поглощения большого количества пищи без последующего компенсаторного поведения. При этом подобные эпизоды сопровождаются ощущением потери контроля над процессом принятия пищи, то есть, невозможности прекратить есть или контролировать количество съеденного. В отличие от булимии, приступы переедания не сопровождаются последующим компенсаторным поведением, выражающимся в сознательном вызове рвоты, использованием слабительных средств или использованием иных способов быстрого выведения поглощенной пищи. Компульсивная природа симптомов BED дает некоторым авторам возможность рассматривать данное состояние в свете обсессивно-компульсивной патологии, или хотя бы обсуждать связь данного состояния и обсессивно-компульсивной симптоматики [28, 32]. Часть исследователей расценивает BED как одну из клинических форм более широкого психопатологического феномена под названием «пищевая зависимость» [11].

Предпосылкой для выделения пищевой зависимости послужил тот факт, что значительная доля людей, страдающих лишним весом, не имеют каких-либо выраженных эндокринологических, аффективных или обсессивно-компульсивных нарушений. Ряд исследователей предполагает, что одной из возможных причин, объясняющей значительную часть случаев алиментарно-конституционального ожирения, может быть пищевая зависимость, или, как ее иначе называют, пищевая аддикция [9, 14, 24]. Под этим понятием рассматривают особый вид зависимости, сочетающий, по мнению ряда авторов, черты как химических, так и поведенческих аддикций, в которой стимулом, вызывающим привыкание, является крайне приятная субъективно пища, как правило, насыщенная простыми углеводами и жирами [4, 6, 9]. Важно, что, говоря о пищевой ад-

дикции, подразумевается тяга именно к избыточной, часто считающейся «нездоровой», пище. Патологическое влечение к ней и употребление ее в рамках пищевой зависимости не связаны прямо с удовлетворением чувства голода.

Корректное определение пищевой зависимости все еще остается предметом дискуссий. Хотя в планируемую к введению новую 11-ую редакцию МКБ включены некоторые поведенческие зависимости, например, зависимость от азартных игр и от видеоигр, пищевая зависимость все еще в ней не представлена. Нет соответствующей диагностической категории и в DSM-5 (за исключением приступообразного переедания как отдельной формы пищевой аддикции). Поэтому, из-за отсутствия четких клинических критериев пищевой зависимости, консенсуса в вопросе о том, что же именно подразумевается под пищевой зависимостью и как конкретно она проявляется, до сих пор не достигнуто. Неизученными остаются и вопросы течения пищевой зависимости.

Одной из наиболее популярных, но не менее спорной концепцией является практически полная синонимичность химической и пищевой аддикции [17]. Согласно данной концепции, пищевая зависимость клинически подобна зависимости химической, поэтому для ее определения можно использовать перефразированные критерии зависимости от ПАВ, представленные в современных классификациях. Однако несмотря на многие попытки, до сих пор не найдено доказательств наличия каких-либо «аддитивных субстанций», присутствующих в высококалорийной пище. Убедительных доказательств аддитивного потенциала сахара, как наиболее вероятного и наиболее изученного кандидата на роль данной «субстанции» получено не было [38]. Тем не менее, имеется предположение, что стимулом в развитии пищевой зависимости служат не только поведенческие акты, связанные с употреблением пищи, но и сам ее химический состав. Поэтому нет убедительных оснований рассматривать пищевую зависимость исключительно как поведенческую. Тем не менее, многие критерии зависимости от ПАВ все же спорны в отношении пищевой зависимости, говоря о которой, следует подразумевать особую форму с чертами как химических, так и поведенческих аддикций [4]. Пищевая зависимость, имея схожий биологический субстрат, дофаминергическую систему награды головного мозга, обладает менее выраженными клинически проявлениями синдрома зависимости. При пищевой зависимости нет клинически выраженного синдрома отмены с выраженными как психопатологическими, так и соматовегетативными проявлениями. Несомненно, выраженные симптомы отмены являются важнейшей составляющей синдрома зависимости, и отсутствие таковых для пищевой зависимости ставит под сомнение само ее существование. Однако при пищевой зависимости есть психоэмоциональный дистресс, возникающий при недоступности привлекательной пищи [23]. Возможно, говоря о пищевой зависимости,

не следует подводить ее под жесткие рамки, выработанные на основании химических аддикций.

Таким образом, есть основания воспринимать пищевую зависимость не как строгий аналог химической зависимости, а как определенный комплекс психологических и психопатологических черт, связанных с такими психическими проявлениями, как тяга к пище, озабоченность собственным весом, восприятие собственной фигуры, импульсивность и др. и выражающихся в аддитивном поведении, связанным с употреблением насыщенной углеводами, жирами и энергетическим богатой пищи. Подобное аддитивное поведение выражается в сильной тяге к подобной пище, постепенному увеличению ее потребляемого количества (как в относительных, так и в абсолютных цифрах), возникновении элементов синдрома отмены при прекращении ее употребления.

С аддикциями ассоциировано большое количество известных генетических полиморфизмов. Среди наиболее изученных выделяется Taq1A полиморфизм гена ANKK1/DRD2 (rs1800497), влияющий на экспрессию DRD2-рецепторов в различных отделах системы награды головного мозга и, соответственно, ассоциированный с риском возникновения как химических, так и поведенческих зависимостей [18, 30, 35]. Исходя из этого, при условии существования такого явления, как пищевая зависимость, предполагается, что наличие минорного аллеля по данному полиморфизму может влиять на риск развития и выраженность поведенческих нарушений, ассоциированных с перееданием и набором веса. Таким образом, целью данной работы являлось определение ассоциации Taq1A полиморфизма гена ANKK1/DRD2 с риском развития и степенью выраженности клинических и психологических аспектов нарушений пищевого поведения, ассоциированных с избыточной массой тела.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие пациенты сети клиник по снижению веса, базирующейся в России. Всего в исследовании принимало участие 527 пациентов европейского происхождения, из них 469 женщин (88,99%) и 58 мужчин (11,01%). Средний возраст пациентов составлял $46,7 \pm 11,8$ лет ($M \pm SD$). Средний индекс массы тела (ИМТ) — $35,8 \pm 7,3$ $\text{кг}/\text{м}^2$ ($M \pm SD$). Распределение выборки по степени ожирения на основании ИМТ представлена в таблице 1 (Table 1). Выделение групп проведено на основании критериев Всемирной организации здравоохранения [7]. ИМТ 79,9% пациентов ($n=421$) соответствовал ожирению, 18,59% ($n=98$) пациентов — избыточной массой тела.

Социодемографические характеристики выборки представлена в таблице 2 (Table 2). Большинство участников исследования составляли женщины (88,99%; $n=469$). 132 пациента (25,05%) не сообщили данные об образовании, занятости и

Таблица 1. Распределение выборки по степени увеличения массы тела
Table 1. Distribution of overweight and obesity classes in the sample

Степень увеличения массы тела	N
Норма ($18,5 \leq \text{ИМТ} < 25$)	8 (1,52%)
Избыточная масса тела ($25 \leq \text{ИМТ} < 30$)	98 (18,59%)
Ожирение I степени ($30 \leq \text{ИМТ} < 35$)	170 (32,25%)
Ожирение II степени ($35 \leq \text{ИМТ} < 40$)	131 (24,86%)
Ожирение III степени ($\text{ИМТ} \geq 40$)	120 (22,78%)

Таблица 2. Социодемографические характеристики исследуемой выборки
Table 2. Socio-demographic features of the sample

Признак	N
Пол	
Женщины	469 (88,99%)
Мужчины	58 (11,01%)
Образование	
Высшее	305 (77,22%)
Среднее	90 (22,78%)
Нет данных	132
Занятость	
Работают/учатся	305 (77,22%)
Незанятые	90 (22,78%)
Нет данных	132
Семейное положение	
Замужем/женаты	247 (62,53%)
Не замужем/не женаты	148 (37,47%)
Нет данных	132

семейном положении, однако среди сообщивших (74,95%, $n=395$) большинство имело высшее образование (77,22%; $n=305$), постоянную работу или место учебы (77,22%; $n=305$), а также находилось в браке (62,53%; $n=247$).

Для оценки выраженности симптомов нарушений пищевого поведения применялись шкалы EAT-26 (Eating Attitudes Test-26)[15] и EDE-Q (Eating Disorders Examination Questionnaire)[12]. Для оценки психологического типа пищевого поведения использовался опросник DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire)[34]. В данном исследовании оценивался общий балл по шкале EAT-26, суммарный рейтинг по шкале EDE-Q (EDE $_{\Sigma}$), а также отдельно баллы по подшкалам, отражающим озабоченность пищевым поведением (EDE $_{\text{ОПП}}$), озабоченность весом тела (EDE $_{\text{ОВТ}}$), озабоченность фигурой тела (EDE $_{\text{ОФТ}}$) и ограничение приема пищи (EDE $_{\text{О}}$). При использовании

DEBQ преимущественный психологический тип пищевого поведения (эмоциогенный (DEBQ $_{\text{Эм}}$), экстернальный (DEBQ $_{\text{Эк}}$) или ограничительный (DEBQ $_{\text{О}}$)) определялся на основании выявления соответствующей подшкалы, балл по которой является наибольшим. Также дополнительно использовались методы для оценки выраженности аффективной (HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [43], HRDS (Hamilton Rating Scale for Depression) [19], HARS (Hamilton Anxiety Rating Scale) [20]) и обсессивно-компульсивной симптоматики (Y-BOCS (Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale) [16]).

ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции из образцов венозной крови (3 мл), взятых из кубитальной вены пациентов. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на амплификаторе CFX-96 (BioRad, USA) с использова-

нием наборов типа TaqMan (ООО «ДНК- синтез», Россия) для детекции полиморфизма rs1800497 (экзон VIII Lys713Glu, C/T в гене ANKK1 (бывший Taq IA DRD2, DRD2_Taq I).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистического пакета IBM SPSS Statistics v.23.0 for Windows. Для проверки распределения исследуемых переменных на нормальность использовался одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова. Было установлено, что распределение ни одной из количественных переменных не было нормальным, поэтому для дальнейшей статистической обработки использовались непараметрические критерии. Для проверки статистической значимости различий средних значений переменных между группами использовался U-критерий Манна-Уитни. Анализ качественных переменных проводился при помощи построения таблиц сопряженности с применением метода χ^2 (хи-квадрат Пирсона). Для выявления корреляционной связи между исследуемыми переменными использовался корреляционный анализ Спирмена. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Распределение аллелей и генотипов по полиморфному локусу TaqIA (rs1800497) гена ANKK1/DRD2 соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 0.1514$, $p=0,7$). На основании результатов генотипирования пациенты были разделены на 2 генотипические группы согласно доминантной модели генетического эффекта. В одну группу вошли гомозиготы по мажорному аллелю (группа «СС»; $n=319$), в другую — гетерозиготы и гомозиготы по минорному аллелю (группа

«СТ+ТТ»; $n=208$), то есть, носители хотя бы одного аллеля Т.

Группы значимо не различались по социодемографическим показателям (половое соотношение, уровень образования, занятость, семейное положение). Результаты сравнения генетических групп по социодемографическим показателям приведены в таблице 3 (Table 3).

Различия в средних значениях баллов по психометрическим шкалам и ИМТ не достигли уровня статистической значимости. Тем не менее, достоверность различий некоторых переменных была близка к уровню статистической значимости, благодаря чему можно выделить ряд трендов. В группе носителей хотя бы одного рецессивного аллеля по сравнению с группой гомозигот по доминантному аллелю выше медиана общего балла по шкале EDE (Me (min-max): 2,23 (0,64-4,39) vs 2,11 (0,39-4,43); $p=0,085$). Кроме того, в данной группе также выше медиана балла по подшкале эмоционального пищевого поведения шкалы DEBQ (2,9 (1-4,7) vs 2,7 (1-4,5); $p=0,063$). Было также отмечено, что медиана возраста пациентов в группе СТ+ТТ была ниже по сравнению с группой СС (45 (18-76) vs 48 (18-82); $p=0,075$), следовательно, пациенты с данным генотипом имеют тенденцию к обращению за помощью в снижении веса в более раннем возрасте.

Однако было обнаружено, что в группе СТ+ТТ по сравнению с группой СС значимо выше риск попадания в когорту пациентов с высокой вероятностью наличия РПП, согласно интерпретации результатов опросников EAT-26 (15,2% vs 9,0% ($\chi^2=4,715$, $p=0,03$, ОШ=1,82 ДИ95% (1,054-3,134)) и EDE-Q (46,6% vs 37,5% ($\chi^2=4,181$, $p=0,041$, ОШ=1,45, ДИ95% (1,015-2,072)). Иными словами, носительство одной или двух копий ал-

Таблица 3. Сравнение генетических групп по социодемографическим характеристикам
Table 3. Comparison of genetic groups by socio-demographic features

	СТ+ТТ	СС	χ^2	p
N	208	319		
Пол				
Женщины	190 (91,35%)	279 (87,46%)	1,941	0,164
Мужчины	18 (8,65%)	40 (12,54%)		
Образование				
Высшее	127 (80,4%)	178 (75,1%)	1,499	0,221
Среднее	31 (19,6%)	59 (24,9%)		
Занятость				
Работают/учатся	119 (75,3%)	186 (78,5%)	0,540	0,463
Незанятые	39 (24,7%)	51 (21,5%)		
Семейное положение				
Замужем/женаты	102 (64,6%)	145 (61,2%)	0,461	0,525
Не замужем/холосты	56 (35,4%)	92 (38,8%)		

Таблица 4. Сравнение структуры генетических групп по степени риска РПП							
Table 4. Comparison of eating disorders risk in genetic							
Переменная	СТ+ТТ	СС	χ^2	Ст. свободы	Значимость	Точный критерий Фишера (2-ст.)	Точный критерий Фишера (1-ст.)
EAT-26							
Низкий риск РПП	84,8% (173)	91,0% (284)	4,715	1	0,030 (ОШ=1,82, ДИ95% (1,054-3,134))	0,034	0,022
Высокий риск РПП	15,2% (31)	9,0% (28)					
EDE_Σ							
Низкий риск РПП	53,4% (109)	62,5% (198)	4,181	1	0,041 (ОШ=1,45, ДИ95% (1,015-2,072))	0,045	0,026
Высокий риск РПП	46,6% (95)	37,5% (119)					

лея Т увеличивает риск развития РПП в 1,8 раз согласно опроснику EAT-26 и в 1,4 раза согласно опроснику EDE-Q. Пороговые значения для попадания в группу высокого риска РПП для EAT-26 (20 и более баллов) определены авторами методики [15], для EDE-Q (2,3 балла) – на основании исследования Mond et al.[27] Результаты представлены в таблице 4 (Table 4).

Для того чтобы понять, есть ли взаимосвязь между ИМТ и результатами психометрических шкал, а также взаимосвязи результатов шкал между собой, был проведен корреляционный анализ отдельно в двух генетических группах. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 4 (Table 4). Были обнаружены очень слабые положительные корреляционные связи между ИМТ и общим баллом по EDE-Q. При этом в группе СТ+ТТ коэффициент корреляции между ИМТ и EDE_Σ был несколько выше по сравнению с аналогичным значением в группе СС ($\rho_s=0,177$, $p=0,011$ vs $\rho_s=0,158$, $p=0,05$). В обеих группах была также обнаружена корреляционная связь между ИМТ и баллом по шкале HARS, причем коэффициент корреляции был несколько выше в группе СТ+ТТ ($\rho_s=0,179$, $p=0,015$ vs $\rho_s=0,15$, $p=0,014$). В обеих группах найдены слабые положительные корреляции между общим баллом по шкале EDE и баллом по EAT-26, а также баллами по все подшкалам DEBQ. Стоит отметить, что для группы СТ+ТТ значения коэффициента корреляции были несколько выше (см. табл. 5). Большие значения коэффициентов корреляции в группе носителей минорного аллеля могут быть проявлением более тесной связи изучаемых параметров в данной группе.

Многие значимые слабые корреляции были обнаружены только в одной из генетических групп. Так, только в группе СТ+ТТ была обнаружена положительная корреляционная связь между ИМТ и DEBQ_Эм. В группе СС была обнаружена положительная корреляция между ИМТ и значением EDE_ОФТ ($\rho_s=0,158$, $p=0,05$). Также в этой группе были выявлены слабые корреляционные связи между ИМТ и YBOCS ($\rho_s=0,122$, $p=0,044$) и между ИМТ и HDRS ($\rho_s=0,192$, $p=0,002$).

Стоит отметить, что, хотя положительная корреляционная связь для ИМТ и HDRS была выявлена только для группы СС, положительная корреляция между ИМТ и HADS-D (подшкалой HADS, оценивающей только депрессивную симптоматику), наоборот, была обнаружена только для группы СТ+ТТ ($\rho_s=0,150$, $p=0,042$). Кроме того, в данной выборке пациентов ни в одной из групп вообще не было обнаружено статистически значимой корреляции между баллом по подшкале HADS-D и баллом по шкале HDRS. Также важно, что только для группы СС была найдена статистически значимая отрицательная корреляция между DEBQ_Эм и DEBQ_Ог ($\rho_s=-0,193$, $p=0,01$). Для группы СТ+ТТ обнаружена слабая корреляция между баллом по подшкале экстерналичного пищевого поведения — DEBQ_Эк — и баллом по опроснику EAT-26 ($\rho_s=0,208$, $p=0,03$). Остальные корреляции, для которых имелась статистическая значимость хотя бы в одной из групп, приведены в таблице 5 (Table 5).

Обсуждение

Полученные результаты позволяют предположить, что носители минорного аллеля Т имеют тенденцию к более высокому риску развития расстройств пищевого поведения. Риск попадания носителей минорного аллеля в когорту пациентов с высоким риском развития РПП, в зависимости от используемого психометрического инструмента, от 1,45 до 1,82 раз выше по сравнению с остальными пациентами. Также у носителей минорного аллеля более выражен эмоциогенный мотиватор пищевого поведения, что позволяет предположить большую задействованность аффективной составляющей в формировании РПП у данных пациентов. Кроме того, было обнаружено, что носители минорного аллеля также имеют тенденцию к более раннему обращению за помощью в снижении веса, что может косвенно свидетельствовать о более быстром развитии ожирения у данной группы пациентов.

Результаты корреляционного анализа показали, что в обеих генетических группах имелись

Таблица 5. Обобщенные результаты корреляционного анализа Спирмена в генетических группах
Table 5. Summary of results based on Spearman correlation analysis in two genetic groups

	СТ+ТТ		СС	
	ρ_s	ρ	ρ_s	ρ
ИМТ/EDE_Σ	0,177	0,011	0,158	0,005
ИМТ/EDE_ОФТ	0,104	0,140	0,158	0,005
ИМТ/YBOCS	0,138	0,059	0,122	0,044
ИМТ/HADS-D	0,150	0,042	0,037	0,548
ИМТ/HARS	0,179	0,015	0,150	0,014
ИМТ/HDRS	0,115	0,121	0,192	0,002
ИМТ/DEBQ_Эм	0,143	0,041	-0,038	0,497
EDE_Σ/DEBQ_Эм	0,259	0,000	0,228	0,000
EDE_Σ/DEBQ_Эк	0,312	0,000	0,210	0,000
EDE_Σ/DEBQ_Ог	0,301	0,000	0,260	0,000
EDE_Σ/EAT-26	0,571	0,000	0,490	0,000
EDE_Σ/YBOCS	0,459	0,000	0,336	0,000
EDE_Σ/HADS-A	0,296	0,000	0,203	0,001
EDE_Σ/HADS-D	0,282	0,000	0,227	0,000
EDE_Σ/HARS	0,138	0,064	0,305	0,000
EDE_Σ/HDRS	0,116	0,122	0,210	0,001
DEBQ_Эм/DEBQ_Ог	-0,128	0,069	-0,193	0,001
DEBQ_Эм/EAT-26	0,536	0,000	0,442	0,000
DEBQ_Эм/YBOCS	0,092	0,215	0,122	0,044
DEBQ_Эк/DEBQ_Ог	0,433	0,000	0,366	0,000
DEBQ_Эк/EAT-26	0,208	0,003	0,098	0,084
DEBQ_Эк/YBOCS	0,173	0,019	0,049	0,419
DEBQ_Эк/HADS-A	0,397	0,000	0,344	0,000
DEBQ_Эк/HADS-D	0,095	0,206	0,177	0,000
DEBQ_Эк/HARS	0,260	0,000	0,090	0,140
DEBQ_Эк/HDRS	0,273	0,000	0,061	0,321
DEBQ_Ог/YBOCS	0,258	0,000	0,002	0,980
DEBQ_Ог/HADS-A	0,249	0,001	0,247	0,158
DEBQ_Ог/HADS-D	0,113	0,129	0,158	0,009
EAT-26/YBOCS	0,268	0,000	0,212	0,000
EAT-26/HADS-A	0,210	0,005	0,133	0,030
EAT-26/HARS	0,145	0,051	0,192	0,002
EAT-26/HDRS	0,093	0,215	0,170	0,005
YBOCS/HADS-A	0,357	0,000	0,313	0,000
YBOCS/HADS-D	0,224	0,002	0,291	0,000
YBOCS/HARS	0,089	0,242	0,203	0,001
HADS-A/HADS-D	0,360	0,000	0,432	0,000
HADS-A/HARS	0,259	0,001	0,329	0,000
HADS-A/HDRS	0,210	0,005	0,153	0,015
HADS-D/HARS	0,092	0,228	0,238	0,000
HARS/HDRS	0,731	0,000	0,688	0,000

корреляции между ИМТ и общим баллом по шкале EDE-Q, что свидетельствует о взаимосвязи массы тела и выраженности симптоматики РПП. Однако только в группе гомозигот по мажорному аллелю имелись корреляции между ИМТ и озабоченностью фигурой тела, оцененной по соответствующей подшкале EDE-Q. Отсутствие подобной корреляции у носителей минорного аллеля T дает возможность предположить, что данные пациенты, вероятно, имеют тенденцию к меньшему беспокойству об изменяющейся вследствие набора веса фигуре тела. Примечательно, что ни для одной из групп не было обнаружено корреляции между ИМТ и баллом по шкале EAT-26. Кроме того, между баллами по этому опроснику и общему баллу по EDE-Q в обеих группах имеется всего лишь средняя по своей силе корреляционная связь (СТ+ТТ: $\rho_s = 0,571$; СС: $\rho_s = 0,490$). Схожие значения силы корреляционной связи между результатами этих двух опросников приводятся в литературе, например, в исследовании Pliatskidou et al. (2015), проведенном на выборке, состоящей из здоровых подростков греческого происхождения [31]. Однако в других популяциях коэффициент корреляции может быть несколько выше, например, согласно данным Zohar et al. (2017) в выборке, состоящей из здоровых испытуемых еврейского происхождения, он составляет 0,71 [44].

Полученные результаты согласуются с известными литературными данными о влиянии TaqIA полиморфизма гена ANKK1/DRD2 на особенности пищевого поведения. Так, Yeh et al. (2016) сообщают о том, что носительство минорного аллеля по TaqIA полиморфизму ANKK1/DRD2 ассоциировано с большим влечением к пище, богатой калориями, жирами и углеводами у молодых американцев азиатского происхождения [40]. С этим результатом согласуются данные Rivera-Iñiguez et al (2019), продемонстрировавших, что носители минорного аллеля мексиканского происхождения потребляют больше простых углеводов и жиров, мяса и жареных продуктов. Кроме того, у данной группы были повышены уровни глюкозы, триглицеридов и ЛПОНП [33] the intake frequency of food groups and biochemical profile in Mexican mestizo subjects. Methods: A cross-sectional/analytical study with 276 Mexican subjects was performed. Dietary intake was assessed with a 24-h recall and a food frequency questionnaire (FFQ). Lek et al. (2018) показали, что студенты китайского и индийского происхождения, являющиеся носителями минорного аллеля TaqIA, набирают значимо больший балл по шкале неконтролируемого пищевого поведения шкалы Three Factor Eating Questionnaire-R18 [22]. Yokum et al. (2015) отдельно исследовали связь мажорного аллеля TaqIA полиморфизма с изменениями ИМТ на протяжении 2 лет. Исследователи не обнаружили значимой связи между мажорным аллелем и увеличением ИМТ [41]. На основании этого можно сделать предположение, что для предрасположенности к повышению ИМТ имеет значение не генетически обусловленное усиление дофаминергической передачи (наблюдаемое у го-

мозигот по мажорному аллелю), а, скорее всего, ее уменьшение (наблюдаемое у носителей минорного аллеля).

В научной литературе также встречаются работы, оценивающие вклад данного полиморфизма на пищевое поведение и вес у детей. Feistauer et al. (2018) в своем исследовании, проведенном при участии детей от 0 до 8 лет в качестве испытуемых, показали, что дети-носители минорного аллеля по TaqIA полиморфизму предпочитают более жирную пищу, чем их сверстники-гомозиготы по доминантному аллелю [13]. Тем не менее, значимых различий в ИМТ и других антропометрических показателях между данными группами обнаружено не было, что подтверждается и более ранними исследованиями [21]. Однако Cardel et al. (2019) в своем исследовании обнаружили, что американские дети, как европейского, так и латиноамериканского и африканского происхождения — гомозиготы по минорному аллелю — обладали значимо большим процентом жировой массы, а также потребляли значимо больше калорий и сахара, по сравнению с остальными детьми [8]. Вязова Л.с соавт. (2018) показали, что среди белорусских подростков в возрасте до 18 лет частота генотипа A1A1 была значимо выше в группе пациентов, страдающих алиментарным и морбидным ожирением, вне зависимости от пола [2].

Были обнаружены также корреляционные связи между ИМТ и шкалами, оценивающими депрессивную симптоматику, причем статистически значимая корреляционная связь между ИМТ и баллом по HDRS наблюдалась только в группе СС, а между ИМТ и HADS-D, наоборот, только в группе СТ+ТТ. Следует также отметить, что в данной выборке ни в одной из генетических групп не было обнаружено значимой корреляции между HADS-D и HDRS, что противоречит литературным данным, где в разных популяциях пациентов, не имеющих установленных психиатрических диагнозов, обнаруживается корреляционная связь с коэффициентом около 0,5 [37, 42]. Подобные результаты могут объясняться тем, что, предложенная авторами HADS двухфакторная структура и четкое разделение данного опросника на подшкалы, относящиеся к симптомам отдельно депрессии и тревоги соответственно, может быть неоправданно, так как из-за частой совместной представленности данных состояний может быть оправдано выделение смешанных или переходных форм. Cosco et al. (2012) в своем систематическом обзоре литературы по анализу HADS обнаружили, что хотя в 25-и из 50-и исследованиях подтверждается двухфакторная структура опросника, результаты 17-и из 50-и свидетельствуют о трехфакторной структуре, 5-и — однофакторной, 2 -х — четырехфакторной. Было показано, что одно исследование может подтверждать как двух-, так и трехфакторную структуру [10]. Подобная гетерогенность, по мнению авторов, свидетельствует о недостаточной эффективности HADS как дифференциального инструмента и, следовательно, препятству-

ет использованию субшкалы HADS-D для четкого выявления отдельно депрессивной симптоматики. Исходя из этого, выводы о взаимосвязи ИМТ и выраженности депрессивной симптоматики более оправдано делать на основании HDRS. Таким образом, исходя из обнаруженной статистически значимой корреляционной связи между ИМТ и HDRS только в группе СС, можно сделать вывод о том, что носительство аллеля Т, вероятно, уменьшает связь между депрессией и набором веса. Указанное выше противоречие можно трактовать и по-другому. В то время как клиническая шкала HDRS объективно оценивает выраженность актуальной депрессивной симптоматики, самоопросник HADS и, соответственно, его подшкалы, отражают скорее субъективную оценку депрессивной и тревожной симптоматики самим пациентом. Таким образом, хотя у носителей аллеля Т увеличение ИМТ и не связано с увеличением объективной оценки депрессивной симптоматики, оно все же может быть ассоциировано с увеличением ее субъективной оценки. Однако данный вывод представляется противоречивым, особенно учитывая отсутствие значимой корреляционной связи между субъективной и объективной оценкой выраженности симптомов депрессии в данной выборке. Вместе с тем, этот факт может свидетельствовать о неглубоких проявлениях снижения настроения, которые при объективной оценке не расценивались как клинически значимые. Также было обнаружено, что балл по HDRS коррелирует с общими баллами по EDE-Q и EAT-26 только в группе гомозигот по мажорному аллелю, следовательно, носительство минорного аллеля, по-видимому, уменьшает взаимосвязь РПП и депрессивной симптоматики.

Такими же неоднозначными являются результаты анализа корреляционных связей между подшкалами DEBQ и шкалами, оценивающими выраженность депрессивной симптоматики. Было обнаружено, что, хотя балл по шкале экстерналичного пищевого поведения коррелировал с баллом по HDRS только в группе носителей минорного аллеля, корреляция с баллом по HADS-D, наоборот, была обнаружена только в группе гомозигот по мажорному аллелю. Иными словами, выраженность экстерналичного компонента пищевого поведения взаимосвязана с выраженностью депрессивной симптоматики в группе СТ+ТТ, однако не взаимосвязана с субъективной ее оценкой. Кроме того, было обнаружено, что выраженность ограничительного компонента пищевого поведения коррелирует с баллом по подшкале HADS-D только в группе гомозигот по мажорному аллелю и не коррелирует с баллом по шкале HDRS ни в одной из групп. Следовательно, можно предположить, что ограничительный компонент пищевого поведения не взаимосвязан с выраженностью депрессивной симптоматики у носителей минорного аллеля Т.

Стоит отметить, что в данной выборке в обеих генетических группах обнаружена сильная корреляционная связь между HARS и HDRS,

причем в группе носителей минорного аллеля Т коэффициент корреляции выше ($r_s=0,731$; $p=0,00$). Таким образом, можно предположить, что в данной выборке пациентов усиление депрессивной симптоматики ассоциировано с усилением выраженности тревоги.

В обеих генетических группах была обнаружена положительная корреляционная связь между ИМТ и уровнем тревоги, оцененной при помощи HARS, при чем коэффициент корреляции был несколько выше в группе носителей минорного аллеля Т, что позволяет сделать предположение о чуть более выраженной взаимосвязи набора веса и тревожных расстройств у данных пациентов. Однако у носителей минорного аллеля отсутствовали значимые корреляционные связи между общими баллами по шкалам, оценивающим нарушения пищевого поведения (EDE-Q и EAT-26) и шкале HARS. Тем не менее, значимые положительные корреляционные связи между EDE-Q, EAT-26 и HARS не наблюдались в группе носителей минорного аллеля. Однако между баллами по EDE-Q, EAT-26 и HADS-A все же имелись положительные корреляции в обеих генетических группах. Следовательно, хотя выраженность нарушений пищевого поведения, по-видимому, не связана с объективной оценкой выраженности тревожных расстройств, она, тем не менее, связана с субъективной оценкой уровня тревоги. Кроме того, хотя значимые корреляционные связи между DEBQ_Эк и HADS-A были найдены для обеих генетических групп, корреляция между DEBQ_Эк и HARS была обнаружена только для носителей минорного аллеля, исходя из чего можно сделать вывод о взаимосвязи экстерналичного компонента пищевого поведения и уровня тревоги среди данной группы пациентов.

Неоднозначными являются также результаты анализа корреляций с баллом по шкале YBOCS, оценивающей выраженность обсессивно-компульсивных нарушений (ОКН). Значимая корреляционная связь между баллом по этой шкале и ИМТ была найдена только для группы СС. Следовательно повышение ИМТ, по-видимому, не взаимосвязано с тяжестью обсессивно-компульсивных нарушений у носителей аллеля Т. Однако с выраженностью ОКН в обеих генетических группах коррелируют как общий балл по шкале EDE-Q, так и балл по шкале EAT-26, причем коэффициенты корреляции были выше в группе носителей минорного аллеля Т. Таким образом, выраженность нарушений пищевого поведения в большей степени взаимосвязана с ОКН именно в данной группе пациентов. Кроме того, только в группе СТ+ТТ балл по YBOCS коррелировал с баллами по подшкалам ограничительного и экстерналичного пищевого поведения DEBQ, а балл по подшкале эмоциогенного пищевого поведения коррелировал с баллом по YBOCS, наоборот, только в группе СС. То есть, в группе носителей минорного аллеля Т выраженность ОКН взаимосвязана с ограничительным и экстерналичным, но не с эмоциогенным компонентом пищевого поведения.

Суммируя полученные выводы, можно предположить, что носительство минорного аллеля T TaqIA полиморфизма гена ANKK1/DRD2 у пациентов:

- повышает риск развития нарушений пищевого поведения;
- усиливает взаимосвязь эмоциогенного компонента пищевого поведения и развития РПП, ассоциированных с набором веса;
- уменьшает озабоченность фигурой тела;
- уменьшает взаимосвязь между депрессивной симптоматикой и выраженностью РПП, ассоциированных с набором веса;
- усиливает взаимосвязь между тревогой и набором веса;
- уменьшает связь между выраженностью РПП и уровнем тревоги (или, по меньшей мере, объективной ее оценкой);
- усиливает взаимосвязь экстернального компонента пищевого поведения и тревоги;
- уменьшает взаимосвязь набором веса и ОКН, но увеличивает взаимосвязь между ОКН и выраженностью РПП;
- усиливает ассоциацию экстернального и ограничительного компонентов пищевого поведения с выраженностью ОКН.

Таким образом, влияние TaqIA полиморфизма гена ANKK1/DRD2 противоречиво. В то время как носительство минорного аллеля, вероятно, усиливает эмоциогенный компонент пищевого поведения, оно же, вместе с тем, уменьшает взаимосвязь выраженности РПП и депрессивной и тревожной симптоматики, однако с выраженностью последней все же ассоциировано увеличение ИМТ. Можно предположить, что носительство минорного аллеля T, вероятно, несмотря на изначально большую «эмоциогенность» пищевого поведения, обуславливает патогенетически иное развитие нарушений пищевого поведения, ассоциированных с набором веса, в меньшей степени связанное с аффективными процессами. Однако сформированное в результате этих условно «независимых» процессов ожирение само по себе может вторично влиять на уровень тревоги, что позволяет объяснить положительную корреляцию между ИМТ и HARS, но не между EDE-Q и этой

шкалой. В литературе встречаются данные о влиянии ожирения на выраженность тревожных расстройств [26]. Кроме того, недавний мета-анализ показал значимое увеличение частоты тревожных расстройств у людей, страдающих ожирением [5].

Второе противоречие связано с тем, что, хотя в данной группе пациентов наблюдается тенденция к более раннему обращению за помощью, озабоченность изменяющейся вследствие набора веса фигурой тела, наоборот, снижена. Данное противоречие можно объяснить тем, что, несмотря на сниженную озабоченность фигурой тела, нарушения пищевого поведения у данной группы пациентов приводят к более быстрому набору веса и, соответственно, к более раннему развитию ожирения, коррекция которого требует специализированной помощи. Это косвенно подтверждает большее значение коэффициента корреляции между ИМТ и общим баллом по шкале EDE-Q в группе носителей минорного аллеля.

Тем не менее, можно сделать вывод о наличии ассоциации носительства минорного аллеля T с увеличением риска развития нарушений пищевого поведения, ассоциированных с набором веса, а также большей вовлеченности обсессивно-компульсивных нарушений в формирование этих процессов, что соотносится с гипотезой о возможной связи нарушений пищевого поведения и ОКН [28, 32]. Кроме того, согласно литературным данным, TaqIA полиморфизм гена ANKK1/DRD2 связан с увеличением риска ожирения, а также с изменением пищевого поведения в сторону большей тяги к высококалорийной пище и снижению контроля за собственным пищевым поведением. Обращает на себя внимание, что данные особенности имеют тенденцию к развитию в более раннем возрасте, что дополнительно подчеркивает важность именно генетических факторов.

Таким образом, наличие минорного аллеля по ассоциированному с аддиктивными процессами TaqIA полиморфизму гена ANKK1/DRD2 достоверно приводит к изменениям пищевого поведения, приводящим к повышению риска развития нарушения пищевого поведения, набора веса и развития ожирения, что может трактоваться как проявления особого психопатологического феномена пищевой зависимости.

Литература / References

1. Бобровский А.В., Мазо Г.Э., Колотильщикова Е.А., Чехлатый Е.И. Является ли приступообразное переедание самостоятельным заболеванием. *Социальная и Клиническая психиатрия*. 2015; 25(3);84-92. [Bobrovsky AV, Mazo GE, Kolotilshchikova EA, Chekhlaty EI. Is binge eating a separate disorder? *Sotsialnaya i klinicheskaya psikhiiatria*. 2015; 25(3);84-92. (In Russ.).]
2. Вязова Л.С., Солнцева А.В., Аксенова Е.А., Дашкевич Е.И. Гендерные и пубертатные особенности уровней дофамина и лептина в зависимости от генотипа по полиморфному локусу TaqIA гена дофаминового рецептора 2-го типа при разных формах ожирения у детей. *Медицинские Новости*. 2018; 12 (291):52-57. [Viazova LS, Solntseva AV, Aksenova EA, Dashkevitch EI. Gender and puberty features of dopamine and leptin levels depending on the TaqIA polymorphism of dopamine receptor 2 gene in children with various forms of overweight. *Meditsinskie novosti*. 2018; 12 (291):52-57. (In Russ.).]
3. Казаковцев Б.А., Голланд В.Б. Психические расстройства и расстройства поведения /F00-F99/ Класс V МКБ-10, адаптированный для исполь-

- зования в Российской Федерации. М: Издательство Прометей, 2013. [Kazakovtsev B.A., Golland V.B. Psihicheskie rasstrojstva i rasstrojstva povedenia /F00-F99/ Klass V MKB-10, adaptirovannyj dlya ispolzovania v Rossijskoj Federatsii. M. Izdatelstvo Prometei, 2013. (In Russ..)]
4. Albayrak Ö, Kliewer J, Föcke M. et al. Food addiction—substance use disorder or behavioral addiction? *Z. Kinder Jugendpsychiatr. Psychother.* 2015;43(3):173-181
 5. Amiri S, Behnezhad S. Obesity and anxiety symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatrie.* 2019;33(2):72-89.
 6. Ayaz A, Nergiz-Unal R, Dedebyraktar D u др. How does food addiction influence dietary intake profile? *PLoS One.* 2018;13(4):e0195541.
 7. Body mass index. WHO. –<http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
 8. Cardel MI, Lemas DJ. Taq1a polymorphism (rs1800497) is associated with obesity-related outcomes and dietary intake in a multi-ethnic sample of children. *Pediatr Obes.* 2019;14(2):1-9
 9. Carter A, Hendrikse J, Lee N et al. The Neurobiology of “Food Addiction” and Its Implications for Obesity Treatment and Policy. *Annu Rev Nutr.* 2016; 36(1):105-128.
 10. Cosco TD, Doyle F, Ward M, McGee H. Latent structure of the Hospital Anxiety And Depression Scale: A 10-year systematic review. *J Psychosom Res.* 2012;72(3):180-184.
 11. Davis C, Reid C, Levitan R et al. Dopamine for “wanting” and opioids for “liking”: a comparison of obese adults with and without binge eating. *Obes (Silver Spring).* 2009;17(6):1220-1225.
 12. Fairburn CG, Beglin SJ. Assessment of eating disorders: interview or self-report questionnaire? *Int J Eat Disord.* 1994;16(4):363-370.
 13. Feistauer V, Vitolo MR, Campagnolo PDB, Mattevi VS. Evaluation of association of DRD2 Taq1A and -141C InsDel polymorphisms with food intake and anthropometric data in children at the first stages of development. *Gen Mol Biol.* 2018;41(3):562-569.
 14. Frey L, Riva M, Grosshans M, Mutschler J. «Ess-Sucht» als eine mögliche Ursache der Adipositas [«Food addiction» as a possible risk factor for obesity]. *Praxis (Bern.* 1994).2016;105(7):397-404.
 15. Garner DM, Olmsted MP, Bohr Y, Garfinkel PE. The eating attitudes test : psychometric features and clinical correlates. *Psychol Med.* 1982; 12:871-878.
 16. Goodman WK. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. *Arch Gen Psychiatry.* 1989;46(11):1006.
 17. Gordon E, Ariel-Donges A, Bauman V, Merlo L. What Is the Evidence for “Food Addiction?” A Systematic Review. *Nutrients.* 2018;10(4):477
 18. Grant J, Potenza M, Weinstein A. Introduction to behavioral addictions. *Am J Drug Alcohol Abus.* 2011; 36(5):233-241.
 19. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol.* 1967;6(4):278-296.
 20. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1958;32(1):50-55.
 21. Hardman CA., Rogers PJ., Timpson NJ. Lack of association between DRD2 and OPRM1 genotypes and adiposity. *Int J Obes.* 2014;38(5):730-736.
 22. Lek F, Ong H, Say Y. Association of dopamine receptor D2 gene (DRD2) Taq1 polymorphisms with eating behaviors and obesity among Chinese and Indian Malaysian university students. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2018;27(3):707-717.
 23. Lennerz B, Lennerz J. Food addiction, high glycemic index carbohydrates and obesity. *Clin Chem.* 2019;64(1):64-71.
 24. Lerma-Cabrera JM, Carvajal F, Lopez-Legarrea P. Food addiction as a new piece of the obesity framework. *Nutr J.* 2015;15(1):5.
 25. Luppino F, Wit L de, Bouvy P et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(3):220-229.
 26. Lykouras L, Michopoulos J. Anxiety disorders and obesity. *Psychiatriki.* 2011; 22(4):307-313.
 27. Mond JM, Hay PJ, Rodgers B et al. Validity of the Eating Disorder Examination Questionnaire (EDE-Q) in screening for eating disorders in community samples. *Behav Res Ther.* 2006;42(2004):551-567.
 28. Neziroglu F. The Relationship Between Eating Disorders and OCD Part of the Spectrum. *OCD Newsl.* 2009;23(3).
 29. Obesity and overweight. Fact sheet. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
 30. Ouzir M, Errami M. Etiological theories of addiction: A comprehensive update on neurobiological, genetic and behavioural vulnerability. *Pharmacol Biochem Behav.* 2016;148:59-68.
 31. Pliatskidou S, Samakouri M., Kalamara E. et al. Validity of the Greek Eating Disorder Examination Questionnaire 6.0 (EDE-Q-6.0) among Greek adolescents. *Psychiatriki.* 2015; 26(3):204-216.
 32. Pollack L, Forbush K. Why do eating disorders and obsessive-compulsive disorder co-occur? *Eat Behav.* 2014;14(2):211-215.
 33. Rivera-Iñiguez I, Panduro A, Ramos-Lopez O. et al. DRD2/ANKK1 TaqI A1 polymorphism associates with overconsumption of unhealthy foods and biochemical abnormalities in a Mexican population. *Eat Weight Disord.* 2019;24(5):835-844.
 34. Strien T Van, Bergers GPA, Defares PB. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *Int J Eat Disord.* 1986;5(2):295-315.
 35. Sznabowicz M, Jasiewicz A, Iskra-Trifunović J, Małecka I. Case-control study analysis of DRD2 gene polymorphisms in drug addicted patients. *Psychiatr Pol.* 2018; 52(6):1013-1022.
 36. Ulrich-Lai Y, Fulton S, Wilson M et al. Stress exposure, food intake and emotional state. *Stress.* 2016;18(4):381-399.
 37. Watrowski R, Rohde A. Validation of the Polish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale in three populations of gynecologic patients. *Arch Med Sci.* 2014;3:517-524.

38. Westwater ML, Fletcher PC, Ziauddeen H. Sugar addiction: the state of the science. *Eur J Nutr.* 2016;55(2):55-69.
39. Wurtman J, Wurtman R. The Trajectory from Mood to Obesity. *Curr Obes Rep.* 2018;7(1):1-5.
40. Yeh J, Trang A, Henning S, Wilhalme H. Food cravings, food addiction, and a dopamine-resistant (DRD2 A1) receptor polymorphism in Asian American college students. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2016;25(2):424-429.
41. Yokum S, Marti CN, Smolen A, Sticea E. Relation of the multilocus genetic composite reflecting high dopamine signaling capacity to future increases in BMI. *Appetite.* 2015;87:38-45.
42. Yong N, Hu H, Fan X et al. Prevalence and risk factors for depression and anxiety among outpatient migraineurs in mainland China. *J Headache Pain.* 2012;13(4):303-310.
43. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-370.
44. Zohar AH., Lev-Ari L, Bachner-Melman R. The EDE-Q in Hebrew: Structural and Convergent/Divergent Validity in a Population Sample. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2017;54(3):14-20.

Сведения об авторах

Кибитов Андрей Александрович — студент 6-го курса Факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. E-mail: andreykibitov18@gmail.com

Касьянов Евгений Дмитриевич — аспирант ФГБУ «Национальный исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург. E-mail: ohkasyan@yandex.ru

Рукавишников Григорий Викторович -к.м.н., н.с. отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург. E-mail: grigory_v_r@mail.ru

Чупрова Наталья Александровна — научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики Национального научного центра наркологии — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, г. Москва. E-mail: chuprova.natalya.2014@mail.ru

Бобровский Андрей Вениаминович — к.м.н., доцент кафедры психотерапии и клинической психологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета. E-mail: a2104141@gmail.com

Мазо Галина Элевна — д.м.н., ученый секретарь, руководитель отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург. E-mail: galina-mazo@yandex.ru