

УДК 616.89+312.015+065

НАРУШЕНИЯ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КОМОРБИДНОСТИ

© 2019 г. Г. Э. Мазо^{1, *}, Г. В. Рукавишников^{1, **}, А. О. Кибитов^{1, 2},
Л. Л. Кельин¹, А. В. Бобровский³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»
Минздрава России, 192019, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского»
Минздрава России, 119034, Москва, Россия

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
199034, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: galina-mazo@yandex.ru

**E-mail: grigory_v_r@mail.ru

Поступила в редакцию 16.10.2018 г.

Изменения пищевого поведения (в частности, веса и аппетита) представляют собой симптомокомплекс, который входит в диагностические критерии депрессивного расстройства и является одним из определяющих при выделении подтипов этого заболевания. Высокая частота коморбидности депрессии и расстройств пищевого поведения со значительной вероятностью указывает на наличие общих этиопатогенетических механизмов развития данных нарушений. В настоящее время на основании анализа данных литературы можно выделить несколько основных биологических систем, которые определяют механизмы взаимосвязи между нарушениями пищевого поведения и расстройствами настроения. К ним относят нейромедиаторные системы, систему стрессорной реактивности, а также систему гормонов пищевого поведения «лептин–грелин». Понимание изменений и взаимосвязей в указанных биологических системах может быть использовано в разработке новых подходов в диагностике и терапии расстройств пищевого поведения и депрессии и даст возможность сформировать комплекс направленных против них профилактических мер.

Ключевые слова: расстройства пищевого поведения, депрессия, патофизиология, стрессорная реактивность, гормоны пищевого поведения, нейромедиаторные системы

DOI: 10.1134/S0301179819020073

ВВЕДЕНИЕ

Расстройства пищевого поведения — группа психических заболеваний, которые заключаются не только в собственно нарушениях пищевого поведения, но зачастую также сопряжены с патологическим отношением к пище, весу и своим внешнему виду [87]. В настоящее время остается дискуссионным вопрос, касающийся подходов к систематике расстройств пищевого поведения [71]. Классификации, используемые в общемировой психиатрической практике (DSM/МКБ), выделяют в качестве основных диагностических категорий расстройств пищевого поведения анорексию, булимию, а также отдельный раздел подпороговых нарушений, куда входит все чаще используемая в последнее время категория приступообразного переедания. Анорексия — является психическим заболеванием с самым высоким уровнем смертности и сопряжена с патологическими идеями

об избыточной массе тела, которые ведут к ограничению приема пищи и выраженному снижению веса [87]. При булимии у пациентов наблюдаются приступы неконтролируемого потребления пищи, которые после их завершения компенсируются различными поведенческими паттернами (вызванной рвотой, приемом слабительных/диуретиков, ограничением себя в пище и проч.). В отличие от случаев анорексии пациентам с булимией не свойственны выраженные изменения веса [87]. В случаях приступообразного переедания эпизоды неконтролируемого употребления пищи не сопровождаются в дальнейшем компенсаторным поведением [87]. При этом в настоящее время растущее число данных об идентичных клинических, психологических и биологических аспектах выделяемых нозологий дает все больше оснований говорить о нарушениях пищевого поведения как о едином нозологическом континууме [1, 3, 71].

Расстройства пищевого поведения представляют собой менее распространенную группу психических нарушений, чем расстройства настроения и тревожные расстройства [28]. В то же время данная группа заболеваний требует пристального внимания исследователей и клиницистов как психиатрического, так и соматического профилей в связи с высоким риском их осложнений и коморбидности.

Коморбидная психическая патология при нарушениях пищевого поведения встречается от 20 до 95% случаев [86]. Высокая вариабельность результатов, вероятно, обусловлена методологическими различиями проведенных исследований, однако большинство данных указывает на то, что наиболее часто нарушения пищевого поведения сопряжены с депрессивным расстройством [58]. Изменения пищевого поведения (в частности, веса и аппетита) представляют собой симптомокомплекс, который входит в диагностические критерии депрессивного расстройства и является одним из определяющих при выделении подтипов этого заболевания [8].

Депрессия — сложное психическое мультифакториальное заболевание полигенной природы с наследственным предрасположением. Типичный депрессивный синдром характеризуется патологическим снижением настроения, замедлением мышления и двигательной заторможенностью. В МКБ к основным критериям депрессивного расстройства также относят утрату интересов и удовольствия и снижение энергетического потенциала [8, 9]. Клинические проявления или фенотип депрессий формируется в результате сложного взаимодействия генетических и эпигенетических факторов, семейной отягощенности, особенностей перинатального развития, а также влияний внешней среды, прежде всего стресса: как на ранних этапах развития индивидуума, так и в течение жизни [9].

Американская психиатрическая ассоциация (АРА) сообщает о том, что наличие нарушений пищевого поведения связано с развитием депрессии в 50–75% случаев [10]. При этом депрессивная симптоматика усугубляет течение и прогноз расстройств пищевого поведения, в том числе в связи с тем, что наличие депрессии значительно повышает у таких пациентов риск суицида [19].

Важной проблемой является и то, что сочетание расстройств пищевого поведения и депрессии вызывает ряд значительных трудностей в терапевтическом процессе. Так, было показано, что даже одобренные методическими рекомендациями для терапии нарушений пищевого поведения антидепрессанты были малоэффективны в отношении коморбидной депрессивной симптоматики [73, 90]. Данные исследований также продемонстрировали, что зачастую после терапевтической коррек-

ции нарушений пищевого поведения у пациентов сохранялась выраженная депрессивная симптоматика [86].

Таким образом, высокая частота коморбидности депрессии и расстройств пищевого поведения со значительной вероятностью указывает на наличие общих этиопатогенетических механизмов развития данных нарушений. Понимание этих механизмов может быть использовано в разработке новых подходов в диагностике и терапии указанных групп психических заболеваний и даст возможность сформировать комплекс направленных против них профилактических мер.

В связи с вышеуказанным, целью данного обзора была оценка возможных механизмов взаимосвязи нарушений пищевого поведения и депрессивного расстройства.

КОМОРБИДНОСТЬ ДЕПРЕССИИ И РАССТРОЙСТВ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ

Сочетание расстройств пищевого поведения, в частности анорексии и булимии, с депрессией было установлено в значительном числе исследований [18]. Однако этиопатогенетические вопросы выявленной коморбидности в большинстве случаев не имеют однозначных ответов. С одной стороны, имеются данные о том, что депрессивная и тревожная симптоматика зачастую предшествуют нарушениям пищевого поведения и являются их предикторами [46, 79]. С другой стороны, коморбидная депрессивная симптоматика нередко появляется на высоте пищевых расстройств [18].

По имеющимся данным, распространенность депрессивного расстройства в течение жизни у пациентов с анорексией по рестриктивному типу колебалась между 9.5% и 64.7%, а у пациентов с булимическим подтипом анорексии — между 50 и 71.3% [41]. В выборке из 135 мужчин с нарушениями пищевого поведения, у 54% в течение жизни было диагностировано депрессивное расстройство [21].

Анализ обширной медицинской базы данных пациентов с расстройствами пищевого поведения в Швеции (7156 участников) выявил, что для женщин наиболее часто отмечалась коморбидность депрессии с приступообразным перееданием [86]. При этом анорексия у женщин была сопряжена с наиболее низкой, хотя и значительной в сравнении со здоровой популяцией, частотой депрессивных/тревожных расстройств. Для мужчин в данном исследовании наибольшая частота депрессии была отмечена в сочетании с булимией.

Вариабельность полученных цифр связываются авторами исследований с различиями выборок и методологий. Также, ряд исследователей отмечает трудности при дифференциальной диагно-

стике коморбидной психической патологии, т.к. нарушения аппетита и приема пищи могут быть как собственно симптомами депрессии, так и носить первичный характер [41].

ОСНОВНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ВЗАИМОСВЯЗИ ДЕПРЕССИИ И РАССТРОЙСТВ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ

В настоящее время на основании анализа данных литературы можно выделить несколько основных биологических систем, которые определяют механизмы взаимосвязи между нарушениями пищевого поведения и аффективными расстройствами:

1. Стрессорная реактивность и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось

Известно, что пищевое поведение и аффективная сфера человека и животных чувствительны к воздействию стресса. Так, ряд исследований показал, что эмоциональный стресс вызывал тревогу, проявления депрессивного поведения и снижал аппетит у людей и лабораторных животных [14]. При этом, снижение потребления пищи отмечалось как при остром, так и при хроническом стрессовом воздействии. Более того, в экспериментальных исследованиях было отмечено, что животные так и не смогли потом вновь набрать нормальную массу тела после устранения стрессора [13].

Центральные механизмы, отвечающие за нарушения пищевого поведения, в настоящее время не до конца ясны, однако имеется ряд предположений о роли определенных структур ЦНС [14]. Так, одной из наиболее важных структур в регуляции пищевого поведения, в этих случаях, считается гипоталамус (в частности, вентромедиальная и латеральные его области, паравентрикулярные ядра и арукатное ядро), который также несет ответственность и за регуляцию ответа на стрессоры [14]. Доказано, что кортикотропин-релизинг-гормон (КТРГ) и меланокортиновая система являются одними из связующих элементов между стрессовым ответом и анорексией у грызунов [64]. Помимо ГН-оси, важную роль в снижении приема пищи при воздействии стрессоров играют также амигдала, дорсальный вагальный комплекс и область дорсального шва [14].

В то же время имеются данные, что воздействие стрессора способно приводить не только к снижению потребления пищи, но и к его повышению [14]. Так, в эксперименте было отмечено, что если после воздействия стрессора лабораторным мышам предлагался рацион с повышенным содержанием сахаров вместо обычной диеты, то это способствовало гиперфагии и значительному

повышению массы тела [27]. Предполагается связь этого феномена с несколькими причинами. Во-первых, повышенное потребление сахарозы и жиров в подобных случаях может быть направлено на подавление секреции КТРГ гипоталамусом и терминальной полоской (*stria terminalis*). Это, в свою очередь, ведет к снижению экспрессии аденокортикотропного гормона (АКТГ) и глюкокортикоидов и способствует “разрыву” порочного круга, в котором повышенная секреция глюкокортикоидов (ГКС) под действием стрессора ведет к комплексным нейроэндокринным и поведенческим нарушениям (включая аффективные и пищевые расстройства) [66]. С другой стороны, имеются предположения, что спровоцированное стрессом увеличенное потребление калорий свидетельствует об аддиктивном поведении, а не о метаболических нуждах [47]. Потребление высококалорийной пищи в таком случае ведет к снижению аппетита, раздражительности и развитию положительного аффекта, что позволяет говорить о возможных общих элементах в механизмах формирования ожирения и аддиктивного поведения, вплоть до выделения специфической формы аддикции – зависимости от пищи (*food addiction*) [4, 47]. Еще один из возможных механизмов передаточности на фоне стрессового воздействия – нарушения двухсторонней системы взаимосвязей между ГН-осью и желудочно-кишечным трактом [80]. При этом одним из основных инициальных элементов указанных нарушений рассматриваются изменения микробиоты кишечника.

Таким образом, следует отметить, что воздействие стресса способствует развитию как анорексигенного (со снижением аппетита, потребления пищи, веса), так орексигенного (с повышением аппетита, потребления пищи, веса) типов расстройств пищевого поведения. При этом одним из основных провокационных элементов для развития того или иного типа нарушений, по данным исследований, является не столько характер и длительность действия стрессора, сколько индивидуальные особенности питания на период стрессовой нагрузки [66].

2. Роль гормонов пищевого поведения

Пищевое поведение контролируется сложным комплексом взаимных влияний целого ряда нейрональных структур: гипоталамуса, дорсолатеральной префронтальной коры, амигдалы, стриатума и среднего мозга [15]. Совместно указанные системы регулируют как гомеостатический (направленный на поддержание энергетического баланса), так и гедонистический (регулируемый системой награды) аспекты потребления пищи.

Лептин и грелин – гормоны-регуляторы гомеостатического аспекта пищевого поведения – также в значительной степени влияют на гедонистиче-

ское потребление пищи [30]. Лептин оказывает анорексигенное действие, подавляя аппетит и повышая расход энергии. Грелин в свою очередь является “гормоном голода” и способствует повышению количества принимаемой пищи и увеличению массы тела. При этом в экспериментах была показана их тесная взаимосвязь и взаимная регуляция с дофаминэргическими системами мозга, прежде всего с системой награды [2, 29]. Так, было установлено, что введение лептина крысам снижало тягу к употреблению сахарозы, что вероятнее всего было связано с модуляцией дофаминовых систем [29].

Имеются сведения об активном участии грелина и лептина в работе системы награды в рамках DA мезокортиколимбической системы мозга, формирующей эмоциональную мотивацию к витальным функциям и являющейся субстратом аддиктивных состояний. Лептин и грелин вовлечены в предвкушение, ожидание и мотивационную структуру потребления пищи, через прямое и косвенное влияние на систему подкрепления [93].

Данные современных исследований также дают возможность предположить, что лептин и грелин играют существенную роль в регуляции не только пищевого поведения, но и настроения и эмоций [2, 5, 6].

Лептин регулирует пищевое поведение и гомеостаз веса тела, ингибируя орексигенный нейропептид Y (НПУ) и стимулируя анорексигенные проопиомеланокортиновые (ПОМК) арукатные ядра (АРЯ), аксоны нейронов которых проецируются в латеральный гипоталамус и паравентрикулярные ядра (ПВЯ) [65]. При голодании показатели лептина снижаются, что ведет к повышению секреции орексигенных нейротрансмиттеров – нейропептида Y, агутин-подобного пептида – и увеличению потребления пищи [49]. Повышение уровня лептина наблюдается при употреблении калорийной пищи, снижение – при недостаточном питании.

Оценка роли гормонов пищевого поведения в патогенезе депрессии была подтверждена рядом экспериментов на животных. Так лептин обнаруживал противотревожный и антидепрессивный эффекты при введении его лабораторным мышам [53]. При этом вышеуказанные свойства лептина нивелировались при формировании у мышей искусственного ожирения [91]. У *Ob/ob* мышей с недостаточностью лептина отмечалось депрессивное поведение на фоне снижения мРНК белка-переносчика серотонина в ЦНС, редукции показателей кортикостерона и КТРГ [91]. У *Db/db* мышей с дефектом “длинной” формы лептинового рецептора и повышенным уровнем циркулирующего лептина также было отмечено тревожно-депрессивное поведение [76].

Предполагается, что один из связующих звеньев между лептином и депрессивной симптоматикой может быть серотониновая нейромедиаторная система. Было отмечено, что у грызунов лептин способен ингибировать нейрональную NO-синтазу, что отчасти схоже с механизмом действия селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) – ингибирование NO-синтазы препятствует обратному захвату серотонина в синапсах, повышая концентрацию серотонина [20]. Более того, изменение уровня серотонина под влиянием лептина может оказывать влияние на пищевое поведение (см. ниже “Роль нейротрансмиттерных систем и их метаболитов”).

Несмотря на приведенные данные исследований, изучение показателей лептина у людей дало противоречивые результаты. Kraus и соавт. сообщили о значительном снижении уровня лептина у пациентов с депрессией, в сравнении со здоровой контрольной группой, при одинаковых средних показателях индекса массы тела (ИМТ) [50]. У мужчин старшего возраста повышение показателей лептина в сочетании с ожирением значительно повышало риск развития депрессии [57]. В исследовании без контроля ИМТ у пациентов с депрессией наблюдались более низкие показатели лептина и холестерина [43]. Другое исследование продемонстрировало, что уровень лептина у женщин обратно коррелировал с показателями шкал тревоги и депрессии Гамильтона вне зависимости от веса [52]. Более низкий уровень лептина в сравнении со здоровой контрольной группой наблюдался также у пациентов, предпринявших попытку суицида [11]. Pasco и соавт. в эпидемиологическом исследовании отмечали повышение показателей лептина у женщин с депрессивным эпизодом в анамнезе вне зависимости от ИМТ [69]. На основании подобных диаметрально противоположных результатов исследований было сделано предположение, что взаимосвязь между лептином и депрессией может быть представлена U-образной кривой [88]. В подобном случае как чрезмерно высокие, так и низкие уровни лептина способствуют формированию депрессивной симптоматики.

Грелин является орексигенным (аппетит-стимулирующим) гормоном. Он участвует в регуляции энергетического гомеостаза, аппетита и уровня глюкозы крови [56, 63]. Грелин, стимулируя гипоталамические нейроны, содержащие орексигенные пептиды, способствует повышению приема пищи [44]. Повышения уровня грелина отмечаются при чувстве голода и в момент приема пищи; снижение – после еды [25]. Введение грелина лабораторным крысам вело к повышению потребления пищи, причем с предпочтением продуктов с большим содержанием жиров и сахаров [61].

Ряд клинических исследований показал повышение показателей грелина у пациентов с невро-

генной анорексией, в сравнении со здоровым контролем [59, 67, 75, 77, 82]. При этом у пациентов с анорексией показатели грелина были выше, чем у конституционально худых женщин, с сопоставимыми ИМТ [84].

Показатели грелина натошак у пациентов с булимией варьировали в различных исследованиях. Отмечалось как повышение показателей грелина в сравнении со здоровым контролем [48], так и отсутствие каких-либо значимых различий [59, 83]. Подобная вариабельность данных может быть объяснена различиями в методологических особенностях исследований.

Существуют предположения о том, что компульсивный прием пищи у пациентов с булимией может быть спровоцирован повышенным уровнем грелина [59]. На это указывает более выраженное, чем у здоровых людей, повышение грелина в цефалической фазе пищеварения (при виде еды, ощущении ее запаха). Помимо этого, снижение уровня грелина после приема пищи у пациентов с булимией было меньше, чем у здоровых людей [48]. Отсутствие понижения уровня гормона, скорее всего, является причиной отсутствия чувства насыщения после эпизодов переедания. Сходные с булимией изменения показателей грелина были обнаружены и при приступообразном переедании [85]. У пациентов с данной патологией уровень грелина был изначально снижен и мало изменялся на фоне приема пищи [39].

Данные о взаимосвязи грелина и формирования депрессивной симптоматики у людей ограничены и весьма противоречивы. Так, была установлена ассоциация между полиморфизмом гена грелина и депрессией [62]. Однако в клинических исследованиях уровень грелина в крови пациентов с депрессивным расстройством могли быть ниже [12], выше, чем у здоровых [68], или сравнимы с таковыми [55]. В одном из исследований сообщалось о том, что уровни грелина выше при терапевтически резистентной депрессии, но не при вариантах заболевания с ответом на терапию [42]. Так как уровень грелина зависит от индекса массы тела и приема пищи, различия в полученных данных могут быть обусловлены гетерогенными методиками обследования.

Некоторые исследования показали наличие у грелина протривожного и депрессогенного эффектов [34, 45]. В одном исследовании введение грелина крысам в течение 4-х недель привело к снижению серотониновой трансмиссии в дорсальном ядре шва и появлению признаков депрессивного поведения [33]. В другом исследовании, попытка заблокировать действие грелина в латеральных мозговых желудочках крыс вела к антидепрессивному эффекту [45]. Есть предположения, что в нестрессовой обстановке низкий уровень грелина способствует формированию легкой

тревоги, при стрессовых же ситуациях его возросшие показатели уменьшают избыточную тревожность [78]. Также есть предположения, что депрессивное/тревожное поведение у грызунов возникает лишь в первые минуты введения грелина и во многом зависит от наличия доступной пищи в этот момент [26]. Хотя сегодня точная роль грелина в патогенезе депрессии полностью неясна, большинство исследований сходятся на том, что его эффект является преимущественно антидепрессивным [54]. У генномодифицированных мышей с дефектом синтеза грелина отмечалась большая частота депрессивного поведения, чем у их обычных сородичей [89]. Известно, что грелин повышает гиппокампальный нейрогенез, а мыши без рецептора к грелину имели сниженную клеточную пролиферацию и более высокий уровень апоптоза нейронов в области зубчатой извилины [60]. Настоящие результаты подтверждают, что грелин в определенной степени регулирует построение путем гиппокампального нейрогенеза, хотя точный механизм этого процесса пока неясен. Это позволило авторам исследования сделать выводы о том, что в определенной степени антидепрессивный эффект грелина обусловлен его пронеурогенными свойствами [89]. Данное исследование дает возможность не только предположить вероятный механизм антидепрессивного эффекта грелина, но и связать нейродегенеративные процессы с аффективными нарушениями.

Лептин и грелин находятся в сложном регуляторном взаимодействии, которое дает возможность говорить о целостной системе “лептин-грелин”, имеющей высокий уровень генетического контроля. Грелин и лептин действуют противоположно в регуляции энергетического гомеостаза и функционального контроля массы тела, однако делеция грелинового рецептора в результате генно-инженерных манипуляций не приводит к изменениям чувствительности к экзогенному лептину в виде анорексигенного эффекта и снижения массы тела [70]. Генетически модифицированные животные, не имеющие грелина или грелинового рецептора, не обнаруживают изменений в потреблении пищи и массе тела [16]. По всей вероятности, грелин не является прямым регулятором уровней лептина и инсулина и не критичен для жизненно важных функций организма [81]. Эксперимент с трансгенными животными с избытком грелина в желудке и мозге выявил у них повышенный уровень циркулирующего грелина, гиперфагию, избыточный расход энергии, интолерантность к глюкозе, снижение секреции инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой и сниженную чувствительность к лептину [16].

Лептинорезистентность, как было установлено в экспериментах на культурах клеток, может быть следствием ингибирующего эффекта грелина на возбуждение нейронов под действием лептина,

причем первый процесс протекает с использованием цитокиновых механизмов [35]. При этом диета с высоким содержанием жира у животных приводит к грелинрезистентности — рецепторы клеток аркуатного ядра гипоталамуса не отвечают на грелин и не происходит увеличения потребления пищи, что может быть результатом гиперлептинемии [17].

Врожденный лептинодефицит — это редкое генетическое моногенное заболевание, вызванное состоянием гомозиготности по мутации в гене лептина, связано с выраженным ожирением и гиперфагией. У таких субъектов уровень грелина не изменяется в процессе потребления пищи, в отличие от гетерозигот и здоровых субъектов. Уровень лептина у гетерозигот не отличается от контроля и практически не изменяется при потреблении пищи [74].

Оценка связи полиморфизма генов лептина и грелина с сопутствующими метаболическими нарушениями (в частности, ожирением) включает в основном наиболее распространенные генетические варианты: полиморфизм *G-2548A* гена лептина (*LEP*), полиморфизмы *Q223R*, гена лептинового рецептора (*LEPR*) и полиморфизм *Leu72Met* гена грелинового рецептора (*GHSR*) [40]. Однако результаты генетических исследований в данной области остаются противоречивыми и нуждаются в репликации

Интересно, что полиморфизм 3111 Т/С в гене *CLOCK*, одного из важнейших генов, контролирующих внутренние ритмы, связан с результатами терапии по снижению веса, так, носители минорного аллеля С более резистентны к снижению веса, имеют сниженную длительность сна и повышенное содержание грелина в плазме, а также хронобиологические изменения: сдвинутое время завтрака и повышенную активность в вечернее время [37], что характерно для депрессивноподобных состояний.

3) Роль нейромедиаторов и их метаболитов

Нарушения функционирования серотониновой нейромедиаторной системы в настоящее время рассматриваются как один из ключевых элементов в формировании тревожных и депрессивных расстройств, а также расстройств пищевого поведения [38].

При анорексии по рестриктивному типу в качестве исходного “повреждения” серотониновой нейромедиации рассматривается дефицит триптофана — эссенциальной аминокислоты, необходимой для синтеза серотонина [32]. Исследование метаболизма серотонина у пациентов с анорексией показало, что при поступлении в стационар у них часто обнаруживалась тревожно-депрессивная симптоматика в сочетании со снижением по-

казателей триптофана, серотонина и соотношения триптофан/большие нейтральные аминокислоты (*TRP/LNAA*), к последним относятся триптофан, тирозин и аминокислоты с разветвленной цепью [38]. Данный показатель используется для оценки транспорта триптофана через ГЭБ в цереброспинальную жидкость. В указанном исследовании также было отмечено, что хотя в процессе коррекции питания и лечения у пациентов отмечалось повышение всех вышеуказанных показателей, они по-прежнему были ниже, чем в среднем у здорового контроля. Авторы исследования полагают, что пациенты с анорексией имеют исходные нарушения функции серотониновой системы, которые проявляются нарушениями баланса между различными подтипами серотониновых рецепторов. Таким образом, тревога изначально представлена у этих пациентов в виду конституциональной гиперфункции серотониновой передачи, а рестриктивный паттерн пищевого поведения на первых стадиях заболевания направлен на уменьшение употребления триптофана и купирование проявлений тревожной симптоматики. С течением времени, хроническая недостаточность необходимых аминокислот для синтеза нейромедиаторов (в частности, серотонина) у таких пациентов ведет к формированию хронической тревожно-депрессивной симптоматики.

При этом различная последовательность и интенсивность воздействия на те или иные серотониновые рецепторные системы может способствовать изменениям и в видах нарушений пищевого поведения [38]. Так активация *5HT1B* и *5HT2C* постсинаптических рецепторов ведет к снижению аппетита, а изначальные дефекты в функционировании данных рецепторов могут способствовать патологическому стремлению к ограничению приема пищи [38]. В то же время постепенное снижение концентрации серотонина из-за дефектов питания ведет к ингибированию данной системы и обратным эффектам в виде импульсивности и компульсивных приемов пищи. Это может объяснять частое сочетание различных нарушений пищевого поведения и смену клинической картины заболевания у одних и тех же пациентов.

Имеются данные и об участии гормонов пищевого поведения в нейротрансмиттерной регуляции [34]. Установлено, что грелин способен активировать норадренергическую и серотонинергическую нейромедиацию [22, 34]. Таким образом, способность грелина снижать проявления депрессивноподобного поведения у животных (условная “антидепрессивная” активность) отчасти может быть объяснена с позиции моноаминовой теории депрессии [51]. На сегодняшний день не выявлена точная локализация вероятного центра, отвечающего за этот “антидепрессивный” эффект грелина, возможно через регуляцию уровня экспрес-

сии его рецептора, в качестве возможных кандидатов рассматривают, например, вентральную покрышку среднего мозга и голубое пятно [23].

Данные о влиянии экзогенного введения лептина на показатели серотониновой нейромедиации достаточно разрознены и вариабельны. Сообщается о том, что систематическое введение лептина грызунам приводило к повышению уровней периферического серотонина [32], однако в различных участках ЦНС концентрация серотонина могла как увеличиваться, так и уменьшаться [24].

ОБСУЖДЕНИЕ

Депрессивное расстройство и нарушения пищевого поведения относятся к большой группе мультифакториальных заболеваний, в формировании которых участвуют схожие системы патофизиологических нарушений. На определенных этапах происходит перекрытие биологических механизмов, что клинически может проявляться в специфических клинических фенотипах. Несовершенство диагностики психических заболеваний, наличие определенных диагностических подтипов, диагностическая устойчивость, которых сомнительна, существование множества переходных форм, отсутствие надежных биологических маркеров — все это вносит трудности в выделение определенных биологических показателей, играющих пусковую роль, как в развитии одного расстройства, так и сочетанной патологии.

В исследованиях последних лет наиболее пристально изучаются пептидные гормоны. Такой подход определяется получением результатов как экспериментальных, так и клинических исследований, демонстрирующими связь этих гормонов как в ответе на стресс, так и с функционированием моноаминовых систем.

Влияние лептина и грелина на метаболизм, энергетический гомеостаз, нарушения пищевого поведения и регуляцию сна изучено достаточно хорошо, однако данные о связи данных гормонов с депрессией остаются противоречивыми и зачастую конфликтными [92], а генетических исследований в указанной области проведено не достаточно.

В большинстве публикаций установленные противоречия объясняются неоднородностью изучаемых выборок по ИМТ и полу. Вместе с тем, в большинстве существующих публикаций депрессия рассматривается как единый психопатологический конструкт, без выделения ее различных подтипов. Однако ряд клинических симптомов депрессии в виде нарушений пищевого поведения, изменений аппетита и массы тела, которые выделяют в качестве важных критериев при выделении подтипов депрессии, могут быть сопряжены с уровнем пептидных гормонов. Есть

данные, подтверждающие, что высокий уровень грелина коррелирует с такими депрессивными симптомами как снижение аппетита, массы тела и энергии [54], т.е. симптоматике, представленной у пациентов с меланхолической депрессией. Соответственно, логично ожидать, что депрессия с повышенным аппетитом может быть сопряжена, напротив, со снижением уровня лептина. Однако имеются данные, свидетельствующие о высоком уровне лептина у пациентов с атипичной депрессией [7]. При этом наиболее значимыми симптомами для выделения гомогенной группы пациентов с атипичной депрессии предполагаются два важнейших сочетанных соматических симптома: повышение аппетита и увеличение продолжительности сна. Это дает возможность рассматривать выделенный симптомокомплекс в качестве нейровегетативного синдрома у пациентов с депрессивным эпизодом [36, 72], а повышение показателей лептина скорее всего говорит о лептинорезистентности у таких пациентов. С повышением уровня лептина может быть связан низкий уровень кортизола, зарегистрированного в этом исследовании у пациентов с атипичной депрессией.

Интересная закономерность выявлена при оценке роли грелина и лептина в формировании отдельных депрессивных проявлений, выделяемых в качестве диагностических критериев в *DSM*. Экспериментальные данные показывают, что в развитии соматовегетативных депрессивных проявлений, свойственных атипичной депрессии, в большей степени артикулируется влияние грелина. В то время как в формировании симптомов из круга стрессорной реактивности, т.е. близких к личностной сенситивности, роль лептина более весома. Это дает основание предположить, что субфенотип, который в настоящее время рассматривается в качестве атипичной депрессии, не является однородным. Такое предположение возвращает к существовавшей на начальном этапе концептуализации атипичной депрессии точке зрения, когда под термином “атипичная депрессия” рассматривались два самостоятельных подтипа депрессии: первый тип включал пациентов с тревогой и личностными нарушениями; второй тип — с неглубоким снижением настроения и повышенными сонливостью и аппетитом.

Учитывая влияние на уровень лептина и грелина характера питания, оправданы предположения о том, что особенности нарушений пищевого поведения, а также питания и диеты (например, высококалорийная и/или жирная пища с избытком сладкого) могут быть вовлечены в этиологию депрессивных состояний. Причинно-следственные связи по данному вопросу, однако, остаются неизученными. Изменения пищевого поведения могут быть и результатом депрессии, и ее причиной. В тоже время, коррекция диеты и образа

жизни могут быть рассмотрены как возможные варианты профилактики и терапии депрессий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время данные проведенных исследований дают возможность говорить о наличии сложных комплексных взаимосвязей в этиопатогенезе депрессии и расстройств пищевого поведения. Установленные механизмы позволяют сформировать значительную преคลินิกую базу данных, которая в дальнейшем может быть использована как для разработки прогноза риска развития коморбидной патологии, так и для формирования новых терапевтических подходов в лечении депрессии и нарушений пищевого поведения. Гормоны пищевого поведения могут быть рассмотрены как одна из основных общих “мишеней” в создании новых терапевтических методик. Однако требуются дальнейшие подробные исследования, включая исследования в клинической практике, для более полного понимания вопросов коморбидности аффективных нарушений и расстройств пищевого поведения и возможностей их эффективного лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Григорьева Е.А., Кибитов А.О., Мазо Г.Э., Горобец Л.Н., Хохлов Л.К. Нарушения пищевого поведения: различия в общности // Журн. психическое здоровье. 2016. № 9. С. 26–37.
2. Депрессия и риск развития соматических заболеваний. Руководство для врачей // Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Кибитов А.О. (ред.). Издательство: Специальное издательство медицинских книг, 2018. 248 с.
3. Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Генетические исследования нарушений пищевого поведения: выход из замкнутого круга нозологической систематики // Социальная и клиническая психиатрия. 2016. Т. 26. Вып. 4. С. 63–71.
4. Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Синдром приступообразного переедания как клиническая форма пищевой аддикции: генетические аспекты // Неврологический вестник. 2016. Т. 48(4). С. 98–101.
5. Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В. Патологические механизмы формирования депрессии: фокус на лептин // Журн. психическое здоровье. 2016. Т. 121(6). С. 72–78.
6. Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В. Патологические механизмы формирования депрессии: фокус на грелин // Журн. Психическое здоровье. 2017. Т. 122(1). С. 63–69.
7. Мазо Г.Э., Шманева Т.М., Соколян Н.А. Факторы риска фармакогенной прибавки веса у пациентов с депрессивным расстройством // Психические расстройства в общей медицине. 2013. № 1. С. 15–21.
8. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Кибитов А.О., Горобец Л.Н. Атипичная депрессия: от фенотипа к эндофенотипу // Журн. Социальная и клиническая психиатрия. 2016. Т. 26. № 3. С. 5–16.
9. Alhaji L., Nemeroff C.B. Personalized Medicine and Mood Disorders // Psychiatr. Clin. North. Am. 2015. V. 38(3). P. 395–403.
10. American Psychiatric Association Workgroup on Eating Disorders. Practice Guideline for the treatment of patients with eating disorders (revision) // American J. Psychiatry. 2006. V. 163. P. 1–39.
11. Atmaca M., Kuloglu M., Tezcan E. et al. Serum leptin and cholesterol values in suicide attempters // Neuro-psychobiology. 2002. V. 45(3). P. 124–7.
12. Barim A.O., Aydin S., Colak R. et al. Ghrelin, paraoxonase and arylesterase levels in depressive patients before and after citalopram treatment // Clin. Biochem. 2009. V. 42. P. 1076–1081.
13. Bazhan N.V., Makarova E.N., Shevchenko A., Iakovleva T.V. Repeating of emotional stress prevents development of melanocortin obesity and type 2 diabetes in the mice with the Agouti yellow mutation // Ros. Fiziologicheskii Zhurnal Imeni I.M. Sechenova. V. 93. P. 1237–1244.
14. Bazhan N., Zelena D. Food-intake regulation during stress by the hypothalamo-pituitary-adrenal axis // Brain Res Bull. 2013. V. 95. P. 46–53.
15. Berthoud H.R. Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: who is the boss? // Curr. Opin. Neurobiol. 2011. V. 21. P. 888–896.
16. Bewick G.A., Kent A., Campbell D. et al. Mice with hyperghrelinemia are hyperphagic and glucose intolerant and have reduced leptin sensitivity // Diabetes. 2009. Apr.; V. 58(4). P. 840–846.
17. Briggs D.I., Lockie S.H., Benzler J. et al. Evidence that diet-induced hyperleptinemia, but not hypothalamic gliosis, causes ghrelin resistance in NPY/AgRP neurons of male mice // Endocrinology. 2014. Jul. V. 155(7). P. 2411–2422.
18. Bühren K., Schwarte R., Fluck F. et al. Comorbid psychiatric disorders in female adolescents with first-onset anorexia nervosa // Eur. Eat. Disord. Rev. 2014. V. 22(1). P. 39–44.
19. Bulik C.M., Thornton L., Pinheiro A.P. et al. Suicide attempts in anorexia nervosa // Psychosomatic Medicine. 2008. V. 70. P. 378–383.
20. Calapai G., Corica F., Corsonello A. et al. Leptin increases serotonin turnover by inhibition of brain nitric oxide synthesis // J. Clin. Invest. 1999. V. 104(7). P. 975–82.
21. Carlat D.J., Camargo Jr C.A., Herzog D.B. Eating disorders in males: a report on 135 patients // Am. J. Psychiatry. 1997. V. 154. P. 1127–32.
22. Carlini V.P., Machado D.G., Buteler F. et al. Acute ghrelin administration reverses depressive-like behavior induced by bilateral olfactory bulbectomy in mice // Peptides. 2012. V. 35. P. 160–165.
23. Chuang J.C., Perello M., Sakata I. et al. Ghrelin mediates stress-induced food reward behavior in mice // J. Clin. Invest. 2011. V. 121. P. 2684–2692.
24. Clark K.A., Mohan Kumar S.M., Kasturi B.S. et al. Effects of central and systemic administration of leptin on neurotransmitter concentrations in specific areas of the hypothalamus // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2006. V. 290. P. R306–R312.

25. *Cummings D.E., Purnell J.Q., Frayo R.S. et al.* A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans // *Diabetes*. 2001. V. 50. P. 1714–1719.
26. *Currie P.J., Khelemsky R., Rigsbee E.M. et al.* Ghrelin is an orexigenic peptide and elicits anxiety-like behaviors following administration into discrete regions of the hypothalamus // *Behav. Brain Res*. 2012. V. 226. P. 96–105.
27. *Dallman M.F.* Stress-induced obesity and the emotional nervous system // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2010. V. 21. P. 159–165.
28. *Dennard E.E., Richards C.S.* Depression and coping in subthreshold eating disorders // *Eat Behav*. 2013. V. 14(3). P. 325–9.
29. *Domingos A.I., Vaynshteyn J., Voss H.U. et al.* Leptin regulates the reward value of nutrient // *Nat. Neurosci*. 2011. V. 14. P. 1562–1568.
30. *Egecioglu E., Skibicka K.P., Hansson C. et al.* Hedonic and incentive signals for body weight control // *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2011. V. 12. P. 141–151.
31. *Haleem D.J.* Serotonin neurotransmission in anorexia nervosa // *Behav. Pharmacol*. 2012. V. 23. P. 478–495.
32. *Haleem D.J., Haque Z., Inam Q.U. et al.* Behavioral, hormonal and central serotonin modulating effects of injected leptin // *Peptides*. 2015. Dec. V. 74. P. 1–8.
33. *Hansson C., Haage D., Taube M. et al.* Central administration of ghrelin alters emotional responses in rats: behavioral, electrophysiological and molecular evidence // *Neuroscience*. 2011. V. 180. P. 201–211.
34. *Hansson C., Alvarez-Crespo M., Taube M. et al.* Influence of ghrelin on the central serotonergic signaling system in mice // *Neuropharmacology*. 2014. V. 79C. P. 1–8.
35. *Heldsinger A., Grabauskas G., Wu X. et al.* Ghrelin induces leptin resistance by activation of suppressor of cytokine signaling 3 expression in male rats: implications in satiety regulation // *Endocrinology*. 2014. Oct. V. 155(10). P. 3956–3969.
36. *Horwath E., Johnson J., Weissman M.M. et al.* The validity of major depression with atypical features based on a community study // *J. Affect. Disord*. 1992. V. 26. P. 117–126.
37. *Garaulet M., Sánchez-Moreno C., Smith C.E. et al.* Ghrelin, sleep reduction and evening preference: relationships to CLOCK 3111 T/C SNP and weight loss // *PLoS One*. 2011. Feb. 28. V. 6(2). P. e17435.
38. *Gauthier C., Hassler C., Mattar L. et al.* Symptoms of depression and anxiety in anorexia nervosa: links with plasma tryptophan and serotonin metabolism // *Psychoneuroendocrinology*. 2014. V. 39. P. 170–8.
39. *Geliebter A., Gluck M.E., Hashim S.A.* Plasma ghrelin concentrations are lower in binge-eating disorder // *J. Nutr*. 2003. V. 135. P. 1326–1330.
40. *Ghalandari H., Hosseini-Esfahani F., Mirmiran P.* The Association of Polymorphisms in Leptin/Leptin Receptor Genes and Ghrelin/Ghrelin Receptor Genes With Overweight/Obesity and the Related Metabolic Disturbances. A Review // *Int. J. Endocrinol. Metab*. 2015. V. 13(3). P. e19073.
41. *Godart N.T., Perdereau F., Rein Z. et al.* Comorbidity studies of eating disorders and mood disorders. Critical review of the literature // *J. Affect. Disord*. 2007. V. 97. P. 37–49.
42. *Ishitobi Y., Kohno K., Kanehisa M. et al.* Serum ghrelin levels and the effects of antidepressants in major depressive disorder and panic disorder // *Neuropsychobiology*. 2012. V. 66. P. 185–192.
43. *Jow G.M., Yang T.T., Chen C.L.* Leptin and cholesterol levels are low in major depressive disorder, but high in schizophrenia // *J. Affect. Disord*. 2006. V. 90(1). P. 21–7.
44. *Kamegai J., Tamura H., Shimizu T. et al.* Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats // *Diabetes*. 2001. V. 50. P. 2438–2443.
45. *Kanehisa M., Akiyoshi J., Kitaichi T. et al.* Administration of antisense DNA for ghrelin causes an antidepressant and anxiolytic response in rats // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2006. V. 30. P. 1403–1407.
46. *Kaye W.H., Bulik C.M., Thornton L. et al.* Comorbidity of Anxiety Disorders With Anorexia and Bulimia Nervosa // *American J. Psychiatry*. 2004. V. 161(12). P. 2215–2221.
47. *Kiefer F., Grosshans M.* What can addiction research contribute towards the understanding of obesity? // *Nervenarzt*. 2009. V. 80. P. 1040–1049.
48. *Kojima S., Nakahara T., Nagai N. et al.* Altered ghrelin and peptide YY responses to meals in bulimia nervosa // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2005. V. 62. P. 74–78.
49. *Korner J., Savontaus E., Chua S.C. Jr. et al.* Leptin regulation of AgRP and Npy mRNA in the rat hypothalamus // *J. Neuroendocrinol*. 2001. V. 13(11). P. 959–66.
50. *Kraus T., Haack M., Schuld A. et al.* Low leptin levels but normal body mass indices in patients with depression or schizophrenia // *Neuroendocrinology*. 2001. V. 73(4). P. 243–7.
51. *Krishnan V., Nestler E.J.* The molecular neurobiology of depression // *Nature*. 2008. V. 455. P. 894–902.
52. *Lawson E.A., Miller K.K., Blum J.I. et al.* Leptin levels are associated with decreased depressive symptoms in women across the weight spectrum, independent of body fat // *Clin. Endocrinol (Oxf)*. 2012. V. 76(4). P. 520–5.
53. *Liu J., Garza J.C., Bronner J. et al.* Acute administration of leptin produces anxiolytic-like effects: a comparison with fluoxetine // *Psychopharmacology*. 2010. V. 207. P. 535e45.
54. *Lutter M., Sakata I., Osborne-Lawrence S. et al.* The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress // *Nat. Neurosci*. 2008. V. 11. P. 752–753.
55. *Matsuo K., Nakano M., Nakashima M. et al.* Neural correlates of plasma acylated ghrelin level in individuals with major depressive disorder // *Brain Res*. 2012. V. 1473. P. 185–192.
56. *McFarlane M.R., Brown M.S., Goldstein J.L. et al.* Induced ablation of ghrelin cells in adult mice does not decrease food intake, body weight, or response to high-fat diet // *Cell Metab*. 2014. V. 20. P. 54–60.
57. *Milaneschi Y., Sutin A.R., Terracciano A. et al.* The association between leptin and depressive symptoms is modulated by abdominal adiposity // *Psychoneuroendocrinology*. 2014. V. 42. P. 1e10.

58. *Mischoulon D., Eddy K.T., Keshaviah A. et al.* Depression and Eating Disorders: Treatment and Course // *J. Affective Disorders*. 2011. V. 130(3). P. 470–477.
59. *Monteleone P., Serritella C., Martiadis V. et al.* Plasma obestatin, ghrelin, and ghrelin/obestatin ratio are increased in underweight patients with anorexia nervosa but not in symptomatic patients with bulimia nervosa // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. V. 93. P. 4418–4421.
60. *Moon M., Kim S., Hwang L., Park S.* Ghrelin regulates hippocampal neurogenesis in adult mice // *Endocr J.* 2009. V. 56. P. 525–531.
61. *Morin V., Hozer F., Costemale-Lacoste J.F.* The effects of ghrelin on sleep, appetite, and memory, and its possible role in depression: A review of the literature // *Send to Encephale*. 2018. V. 44(3). P. 256–263.
62. *Nakashima K., Akiyoshi J., Hatano K. et al.* Ghrelin gene polymorphism is associated with depression, but not panic disorder // *Psychiatr. Genet.* 2008. V. 18. P. 257.
63. *Nakazato M., Murakami N., Date Y. et al.* A role for ghrelin in the central regulation of feeding // *Nature*. 2001. V. 409. P. 194–198.
64. *Ohata H., Shibasaki T.* Involvement of CRF2 receptor in the brain regions in restraint-induced anorexia // *Neuroreport*. 2011. V. 22. P. 494–498.
65. *Oomura Y., Hori N., Shiraishi T. et al.* Leptin facilitates learning and memory performance and enhances hippocampal CA1 long-term potentiation and CaMK II phosphorylation in rats // *Peptides*. 2006. V. 27(11). P. 2738–49.
66. *Ortolani D., Oyama L.M., Ferrari E.M. et al.* Effects of comfort food on food intake, anxiety-like behavior and the stress response in rats // *Physiology and Behavior*. 2011. V. 103. P. 487–492.
67. *Otto B., Cuntz U., Fruehauf E. et al.* Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa // *Eur. J. Endocrinol.* 2001. V. 145. P. 669–673.
68. *Ozsoy S., Besirli A., Abdulrezzak U., Basturk M.* Serum ghrelin and leptin levels in patients with depression and the effects of treatment // *Psychiatry Investig.* 2014. V. 11. P. 167–172.
69. *Pasco J.A., Jacka F.N., Williams L.J. et al.* Leptin in depressed women: cross-sectional and longitudinal data from an epidemiologic study // *J. Affect Disord.* 2008. V. 107(1–3). P. 221–5.
70. *Perello M., Scott M.M. et al.* Functional implications of limited leptin receptor and ghrelin receptor coexpression in the brain // *J. Comp. Neurol.* 2012. Feb. 1. V. 520(2). P. 281–94.
71. *Perosa L.M., Perosa S.L.* The Continuum Versus Categorical Debate on Eating Disorders: Implications for Counselors // *J. Counseling & Development*. 2004. V. 82(2). P. 203–206.
72. *Resta O., Foschino-Barbaro M.P., Bonfitto P. et al.* Low sleep quality and daytime sleepiness in obese patients without obstructive sleep apnoea syndrome // *J. Intern. Med.* 2003. V. 253. P. 536–543.
73. *Romano S.J., Halmi K.A., Sarkar N.P. et al.* A placebo-controlled study of fluoxetine in continued treatment of bulimia nervosa after successful acute fluoxetine treatment // *American J. Psychiatry*. 2002. V. 159. P. 96–102.
74. *Saeed S., Bech P.R., Hafeez T. et al.* Changes in levels of peripheral hormones controlling appetite are inconsistent with hyperphagia in leptin-deficient subjects // *Endocrine*. 2014. Apr. V. 45 (3). P. 401–408.
75. *Sedláčková D., Kopecková J., Papezová H. et al.* Changes of plasma obestatin, ghrelin and NPY in anorexia and bulimia nervosa patients before and after a high-carbohydrate breakfast // *Physiol. Res*. 2011. V. 60 P. 165–173.
76. *Sharma D., Wang J., Fu P.P. et al.* Adiponectin antagonizes the oncogenic actions of leptin in hepatocellular carcinogenesis // *Hepatology*. 2010. V. 52(5). P. 1713–22.
77. *Soriano-Guillén L., Barrios V., Campos-Barros A., Argente J.* Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation // *J. Pediatr.* 2004. V. 144. P. 36–42.
78. *Spencer S.J., Xu L., Clarke M.A. et al.* Ghrelin regulates the hypothalamic–pituitary–adrenal axis and restricts anxiety after acute stress // *Biol. Psychiatry*. 2012. V. 72. P. 457–465.
79. *Stice E., Ng J., Shaw H.* Risk factors and prodromal eating pathology // *J. Child Psychology and Psychiatry*. 2010. V. 51(4). P. 518–525.
80. *Sudo N.* Role of microbiome in regulating the HPA axis and its relevance to allergy // *Chemical Immunology and Allergy*. 2012. V. 98. P. 163–175.
81. *Sun Y., Ahmed S., Smith R.G.* Deletion of ghrelin impairs neither growth nor appetite // *Mol. Cell. Biol.* 2003. V. 23(22). P. 7973–7981.
82. *Tanaka M., Naruo T., Yasuhara D. et al.* Fasting plasma ghrelin levels in subtypes of anorexia nervosa // *Psychoneuroendocrinology*. 2003. V. 28. P. 829–835.
83. *Tanaka M., Nakahara T., Kojima S. et al.* Effect of nutritional rehabilitation on circulating ghrelin and growth hormone levels in patients with anorexia nervosa // *Regul. Pept.* 2004. V. 122. P. 163–168.
84. *Tolle V., Kadem M., Bluet-Pajot M.T. et al.* Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. V. 88. P. 109–116.
85. *Troisi A., Di Lorenzo G., Lega I. et al.* Plasma ghrelin in anorexia, bulimia, and binge-eating disorder: relations with eating pat-terns and circulating concentrations of cortisol and thyroid hormones // *Neuroendocrinology*. 2005. V. 81. P. 259–266.
86. *Ulfvebrand S., Birgegård A., Norring C., Högdahl L., von Hausswolff-Juhlin Y.* Psychiatric comorbidity in women and men with eating disorders results from a large clinical database // *Psychiatry Res*. 2015. V. 230(2). P. 294–9.
87. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Mental Health. (February 2016). Eating Disorders. Retrieved from <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/eating-disorders/index.shtml>.
88. *Valleau J.C., Sullivan E.L.* The impact of leptin on perinatal development and psychopathology // *J. Chem. Neuroanat.* 2014. V. 61–62. P. 221–32.
89. *Walker A.K., Rivera P.D., Wang Q. et al.* The P7C3 class of neuroprotective compounds exerts antidepressant efficacy in mice by increasing hippocampal neurogenesis // *Mol Psychiatry*. 2014. [published online ahead of print April 22].
90. *Walsh B.T., Kaplan A.S., Attia E. et al.* Fluoxetine after weight restoration in anorexia nervosa: A randomized

- controlled trial // J. American Medical Association. 2006. V. 295. P. 2605–2612.
91. Yamada N., Katsuura G., Ochi Y. *et al.* Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity // Endocrinology. 2011. V. 152(7). P. 2634–43.
92. Zarouna S., Wozniak G., Papachristou A.I. Mood disorders: A potential link between ghrelin and leptin on human body? // World J. Exp. Med. 2015. V. 5(2). P. 103–109.
93. van Zessen R., van der Plasse G., Adan R.A. Contribution of the mesolimbic dopamine system in mediating the effects of leptin and ghrelin on feeding // Proc. Nutr. Soc. 2012. V. 71(4). P. 435–445.

Eating Disorders in Patients with Depression: Pathological Mechanisms of Comorbidity

G. E. Mazo^{a,*}, G. V. Rukavishnikov^{a,**}, A. O. Kibitov^{a,b}, L. L. Kelin^a, and A. V. Bobrovsky^c

^a*Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, 192019, St. Petersburg, Russia*

^b*Serbsky National Medical Research Center on Psychiatry and Addictions, 119034, Moscow, Russia*

^c*Saint-Petersburg State University, 199034, St. Petersburg, Russia*

**e-mail: galina-mazo@yandex.ru*

***e-mail: grigory_v_r@mail.ru*

Received October 16, 2018

Changes in eating behaviors (especially, weight and appetite changes) are essential symptoms in depression diagnostic criteria and its subtypes differential. Depression and eating disorders are likely to share common etiopathological mechanisms due to high rates of their comorbidity. According to recent data, several major biological systems mediate interactions between mood and eating disorders. They are systems of neuromodulation, stress reactivity and feeding behavior neuroendocrine (“leptin–ghrelin”) system. The understanding of changes and interactions in the abovementioned systems will allow to create new approaches to mood and eating disorders diagnosis and treatment and also to develop the complex of preventative strategies.

Keywords: eating disorders, depression, pathophysiology, stress reactivity, feeding behavior hormones, neuromediation system