doi.org/10.32878/suiciderus.25-16-02(59)-106-133

УДК 616.33-008.44 + 631.523

НЕРВНАЯ АНОРЕКСИЯ КАК ВАРИАНТ СУИЦИДАЛЬНОГО ФЕНОТИПА

В.А. Козлов[1,2], А.А. Хусаинова[1], А.В. Голенков[1,2], П.Б. Зотов[3]

[1]ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Россия
[2]ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей Минздрава Чувашии», г. Чебоксары, Россия
[3]ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Тюмень, Россия

ANOREXIA NERVOSA AS A VARIATION OF THE SUICIDAL PHENOTYPE

V.A. Kozlov[1,2], A.A. Khusainova[1], A.V. Golenkov[1], P.B. Zotov[3]

[1]Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia
[2]Institute for Advanced Training of Physicians, Cheboksary, Russia
[3]Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Сведения об авторах:

Козлов Вадим Авенирович – доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, доцент (SPIN-код: 1915- 5416; Researcher ID: I-5709-2014; ORCID iD: 0000-0001-7488-1240; Scopus Author ID: 56712299500). Место работы и должность: профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». Адрес: Россия, г. Чебоксары, Московский проспект, 45; ведущий научный сотрудник ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей Минздрава Чувашии». Адрес: Россия, г. Чебоксары, ул. Михаила Сеспеля, 27. Телефон: +7 (903) 379-56-44, электронный адрес: pooh12@yandex.ru

Хусаинова Айгуль Айратовна – студентка (SPIN-код: 8964-4870; Researcher ID: KSL-9479-2024; ORCID iD: 0009-0006-6561-7679). Место учёбы: студентка 5 курса медицинского факультета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». Адрес: Россия, г. Чебоксары, Московский проспект, 45. Телефон: +7 (919) 632-44-84, электронный адрес: husainova.aigiul@yandex.ru

Голенков Андрей Васильевич – доктор медицинских наук, профессор (SPIN-код: 7936-1466; Researcher ID: C-4806-2019; ORCID iD: 0000-0002-3799-0736; Scopus Author ID: 36096702300). Место работы и должность: профессор кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». Адрес: Россия, г. Чебоксары, ул. Пирогова, 6. Телефон: +7 (905) 197-35-25, электронный адрес: golenkovav@inbox.ru

Зотов Павел Борисович – доктор медицинских наук, профессор (SPIN-код: 5702-4899; ResearcherID: U-2807-2017; ORCID iD: 0000-0002-1826-486X). Место работы и должность: директор Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: Россия, 625023, г.Тюмень, ул. Одесская, 54. Телефон: +7 (3452) 69-07-53, электронный адрес (корпоративный): note72@yandex.ru

В результате анализа современной литературы показано, что нервная анорексия (АН) является мультифакторным полиэтиологичным психическим заболеванием с высокой склонностью совершения жёстких суицидов, патогенез которого связан с наличием в геноме больных группы полиморфных генов. Специфика накопления в геноме больных паттернов однонуклеотидных полиморфизмов, встречающихся в разных вариантах накопления, определяет клинический фенотип АН и тяжесть течения этой патологии. Запуск этой патологии, вероятно, связан с увеличением концентрации эстрогенов в пубертатном и постпубертатном периодах и, возможно, пищевым поступлением в организм стероидов животного и/или растительного происхождения, имеющих эстрогеновую активность, либо других алиментарных регуляторов липидной природы. Кроме того, изученные сведения позволили сделать вывод, что АН является одной из форм суицидального фенотипа.

Ключевые слова: нервная анорексия, расстройства пищевого поведения, суицидальное поведение, однонуклеотидные полиморфизмы, адипокины, нейромедиаторы

Комплекс расстройств пищевого поведения (РПП) включает нервную анорексию (АН), нервную булимию, компульсивное переедание – это серьёзные калечащие заболевания, которыми, например, в США страдают примерно 4,9% женщин и 2,2% мужчин [1]. Более того, утверждается, что с РПП в течение жизни столкнутся 9% населения США, или 28,8 млн американцев, из них 7,8 млн, живущих в 2018-19 гг., в будущем будут больны одной из форм РПП. При этом примерно 1,9 млн новых случаев заболевания в будущем будут наблюдаться у детей и лиц до 20 лет [1].

В период с 2000 по 2018 г. распространённость РПП в мире выросла с 3,5 до 7,8% [3]. В результате систематического обзора и метаана-

лиза 32 исследований, в которых использовался опросник *SCOFF*[1], объединивших 63181 участника из 16 стран, был сделан вывод, что РПП встречаются у 22% детей и подростков [4]. РПП связаны со значительной медицинской и психиатрической заболеваемостью и высокой смертностью вследствие медицинских осложнений и самоубийств, при этом наиболее высокая смертность наблюдается у больных АН [5], примерно в 12 раз более высокая, чем смертность от всех причин у женщин [6]. Смертность от АН оценивается как более высокая, чем при других психических расстройствах (ПР) [5, а результаты лечения – как чрезвычайно низкие [7]. Из перечисленного выше следует, что ясного понимания причин АН и понимания что делать – нет. Между тем, наследуемость АН по оценкам, полученным в результате применения близнецового метода, составляет 50-60% [8]. Из чего следует, что в основе АН находятся генетические причины.

Цель исследования – оценить АН как состояние с высокой частотой суицидального поведения (СП) с точки зрения генетики и нейробиологии.

Материал и методы

Для проведения анализа литературы о генетических причинах и нейробиологии АН нами был осуществлен поиск полнотекстовых публикаций в базе PubMed по ключевым словам и их сочетаниям: neurogenic, anorexia, eating disorders, suicidal behaviour, single nucleotide polymorphisms, adipokines, leptin, ghrelin, lipids, estrogens, neurotransmitters, dopamine receptors, serotonin receptors, cytochrome P 450, epoxide hydrolase, GWAS. Рефераты статей без полнотекстового сопровождения и статьи, содержащие сведения о моделировании АН на животных из анализа и обсуждения исключали. Также исключали публикации о *GWAS* исследованиях, в которых статистическая значимость ассоциаций генов и/или их полиморфизмов с АН была больше, чем 10^{-8}. Всего было отобрано 617 публикаций, для дальнейшего цитирования отобрано 86.

Результаты и их обсуждение

Краткое описание проблемы АН. Среди РПП АН определяется как нарушение пищевого поведения, характеризующееся постоянным стремлением к похудению, искажённым представлением о своём теле, чрезмерной боязнью ожирения, ограничением употребления пищи, приводящему к существенно низкой массе тела [1]. Фактически у пациенток с АН, нервной булимией, дисморфофобией наблюдается неправильное восприятие образа тела[2], влияющее на физическое и психологическое здоровье, а также на самооценку, настроение, компетентность, социальное функционирование и профессиональную деятельность [12]. Таким образом, АН фактически представляет собой своеобразное состояние изменённого сознания и соответствующим пищевым и СП [13].

АН – это серьёзное калечащее заболевание, связанное со значительной заболеваемостью и смертностью [14], высокой частотой рецидивов [15, 16]. Например, в метаанализе 36 исследований 2011 г. общий стандартизированный коэффициент смертности при АН (отношение наблюдаемых смертей среди страдающих расстройством к ожидаемым смертям в общей популяции) составил 5,86 [95% ДИ, 4,17-8,26] [1]. АН может возникнуть у людей любого телосложения, поскольку это заболевание связано с самоистязанием, независимо от общей массы тела [17].

Как медицинская проблема АН заключается в РПП, при котором больной сознательно отказывается от приёма пищи с целью снижения массы тела и коррекции фигуры, которая больной воспринимается как избыточно полная, начинается с выраженных нарушений эндокринной системы, а в последующем и других жизненно важных систем и органов. *Социальный аспект* АН заключается в том, что этому заболеванию подвержены подростки и молодые люди, значительно чаще женского пола. В частности, это связано с тем, что недовольство своим телом и его сексуальной привлекательностью значительно более характерно для девочек и

[1]Опросник SCOFF содержит 5 пунктов: Sick – наличие рвоты, Control – контроля потребления пищи, One stone (14 lbs/6.5 kg) – уменьшение массы тела на одну имперскую единицу, эквивалентную 6,5 кг, Fat – ощущение себя слишком полным/толстым несмотря на то, что вы слишком худы, Food – фиксация мыслей на потреблении пищи.

[2] Образ тела – это мысли, чувства и восприятие человеком эстетики или сексуальной привлекательности собственного тела, понятие, используемое в нейробиологии, психологии, медицине, психиатрии, психоанализе, философии, культурологии и в СМИ. Образ тела конкретного человека формируется из его воспоминаний, опыта, предположений отношения к своему росту, фигуре, весу и сравнений своей внешности с внешностью других людей [9]. Термин «образ тела» – телесное восприятие, следует отличать от термина «схема тела», которым обозначают телесные действия, модель тела, позволяющая воспринимать положение своего тела и его частей в трехмерном пространстве и соотносить части своего тела с телом в целом, а свои ощущения – с частями тела [10, 11].

женщин, чем для мальчиков и мужчин [18]. Они обычно отрицают наличие проблемы и стараются скрыть свои необычные пищевые предпочтения. Члены их семьи и друзья могут даже не подозревать о ситуации, пока она не станет слишком серьёзной. АН обычно начинается у подростков или молодых лиц, она редко начинается до полового созревания или после 40 лет. В течение жизни АН может развиться у 4% женщин, значительно реже встречается среди мужчин, а лёгкие формы АН могут быть не учтены в статистике [1]. Раннее начало АН в сочетании с сокрытием больной этой патологии, неблагоприятное рецидивное течение и склонность больных к прекращению социальных связей приводят к значительному нарушению их социализации, бегству от общества [19], что извлекает генотип больных из популяции, поскольку они, как правило, физиологически и психологически не способны к продолжению рода.

Для АН характерен ряд поведенческих феноменов и их последствий [20]:

– АН обычно начинается в подростковом возрасте и более свойственна девушкам.

– Люди, страдающие АН, несмотря на постоянное снижение веса, всё время придерживаются диет, одержимы мыслями (включая сверхценные и бредовые идеи) о еде и отрицают, что у них есть проблема, скрывают основные симптомы заболевания и избегают или откладывают обращение к специалистам из-за чувства неловкости, стигмы или амбивалентного отношения к лечению.

– Сильная или быстрая потеря массы тела может повлечь за собой опасные для жизни последствия.

АН протекает в двух клинических вариантах:

1. Ограничивающий тип – характеризуется ограничением количества потребляемой пищи. Эти пациенты регулярно не переедают и не удаляют из организма съеденную пищу, например, вызывая у себя рвоту или принимая слабительные. Некоторые пациенты с таким типом АН выполняют чрезмерное количество физических упражнений.

2. Компульсивное переедание / удаление пищи из организма – характеризуется ограничением потребления пищи, перемежающимся с регулярным безудержным перееданием (булимия) и/или выведением потребленной пищи из организма.

Для больных с АН характерна сильная озабоченность едой, наиболее часто встречающиеся поведенческие симптомы:

– пациенты замещают потребление пищи изучением диет и подсчётом калорийности еды;

– прячут или выбрасывают пищу, но при этом тайно делают запасы пищи;

– часто собирают кулинарные рецепты;

– нередко готовят изысканные блюда для других и с удовольствием наблюдают, как их кулинарные изыски поглощаются другими людьми.

Последний симптом по своему смыслу очень похож на поведение алкоголиков, находящихся в медикаментозной или психологической «завязке», они также испытывают интенсивное удовольствие, когда угощают других алкоголем, например, в ресторане: «Пей и рассказывай, как тебе хорошо и вкусно», – заместительное употребление алкоголя, когда алкоголик не может пить, но замещает себя тем, кого он угощает выпивкой. На заключительных этапах пациенты с АН ведут образ жизни затворников – полностью исключая себя из социальной жизни [19].

Таким образом очевидно, что развитие АН явно связано с нарушением высших психических функций мозга, приводящем к аномальному саморазрушительному поведению. Это ПР извлекает из популяции способных к деторождению особей и тем самым приводит к уменьшению генетического разнообразия популяций, количества социально активного и трудоспособного населения. Учитывая известные механизмы патогенеза и клиническое течение АН, в этой проблеме можно выделить биологическую, генетическую и нейробиологическую составляющие.

Определение АН как поликомпонентного патологического процесса. В соответствии с Международной классификации болезней (10 пересмотр, МКБ 10): нервная анорексия (F50.0) – расстройство, характеризующееся преднамеренной потерей массы тела, вызванной и поддерживаемой пациентом. Расстройство ассоциируется со специфической психопатологической боязнью ожирения и дряблости фигуры, которая становится назойливой идеей, и пациенты устанавливают для себя низкий предел массы тела. Тем не менее, нервная (F50.0), или психогенная анорексия нередко сопровождается эпизодами булимии. Ещё один почти постоянный симптом – это самоограничение потребления воды (олигодипсия). Таким образом, АН в соответствии с классификацией относится к РПП, и потому – к ПР. При этом среди специалистов-медиков существует убеждение, что АН

не имеет какой-то одной, однозначно определяемой причины.

Для лучшего понимания сложности проблемы изучения заостряем внимание читателей на таком поведенческом аспекте, как связь потребления пищи с потреблением воды. С одной стороны, потребление чистой воды, как и потребление пищи, является ситуационной потребностью, возникающей в результате многих физиологических эффектов: материальная потеря воды через почки, дыхание и кожу, сопровождающаяся увеличением осмоляльности крови, увеличение поступления в кровь осмотически активных веществ, чаще всего натрия, приводящее к увеличению осмолярности крови, пересыхание слизистых полости рта и дыхательных путей в условиях низкой влажности, чрезмерный нагрев кожи и т.п., – не связанной с приёмом пищи. С другой стороны, приём пищи, сопровождается непременным потреблением воды, как содержащейся в пище, так и в виде напитков и/или чистой воды, что облегчает проглатывание пищи. Установлено, что медленное потребление пищи даёт время на то, чтобы выпить больше воды во время приёма пищи, что *сопровождается более высоким общим потреблением калорий*, несмотря на то, что дополнительное потребление воды во время приёма пищи усиливает растяжение желудка и потому вызывает появление более быстрого и сильного чувства насыщения [21]. Интересно, что увеличение объёма предварительной порции еды за счёт добавления воды значительно увеличивает чувство насыщения и снижает чувство голода и последующее потребление калорий во время обеда, тогда как потребление эквивалентного количества просто воды в качестве напитка для запивания еды не влияет на чувство насыщения [22]. Авторы этого исследования сделали вывод, что употребление продуктов с высоким содержанием воды более эффективно снижает последующее потребление энергии, чем употребление воды во время еды [22]. Результаты этого исследования были в целом подтверждены позднее [23]. То есть, считать, что АН характеризуется только ограничением потребления пищи, означает впадать в заблуждение. Поэтому АН, по-видимому, нужно рассматривать как нарушение, в том числе питьевого поведения. Питьевая мотивация, как и пищевая, является врождённой базовой функцией и не требует научения [24].

Следует заметить, что уменьшенное потребление воды увеличивает осмолярность крови в первую очередь за счёт увеличения плазменных концентраций натрия. Например, у пожилых людей концентрации натрия в сыворотке крови 142,5–143 ммоль/л были связаны с 62%-ным увеличением вероятности постановки диагноза гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) OR=1,62 [95% ДИ 1,03–2,55]. А концентрации натрия в сыворотке крови выше 143 ммоль/л была связан с 107%-ным увеличением вероятности ГЛЖ OR=2,07 [95% ДИ 1,30–3,28] и 54%-ным увеличением вероятности сердечной недостаточности OR=1,54 [95% ДИ 1,06–2,23] [25]. Напоминаем, что сердечная недостаточность всегда осложняет финал АН, но объясняется белковым дефицитом, а не водно-электролитными нарушениями.

Ещё одно нарушение, как правило, сопутствующее АН – повышенная физическая активность, способствующая дополнительному снижению массы тела [26, 27].

АН сопутствует нарушение восприятия тела с формированием психических и поведенческих отклонений – несмотря на явную потерю массы тела и истощение, жертва анорексии воспринимает себя как тело с избыточной массой и потому стремится уменьшить его массу, ограничив потребление пищи [28]. Поэтому поведение пациентки с АН с точки зрения нормального восприятия кажется иррациональным – избытка массы тела нет, более того есть дефицит массы тела, а в финале – угрожающий дефицит массы тела уже с тяжёлыми расстройствами здоровья, но пациентка с АН воспринимает себя как сильно располневшую и продолжает совершать действия, направленные на уменьшение массы тела. Комплекс иррациональных поведенческих актов у пациенток с АН подробно описан, например М.В. Коркиной и соавт. [19]. Иррациональность поведения отмечена и у лиц с СП [29]. Поскольку АН сопровождается угрожающим жизни снижением массы тела она может расцениваться как самоповреждающее поведение, а в сочетании с самоограничением потребления воды АН, в финале, протекающем в крайне тяжёлой форме, – как сухая голодовка. При отсутствии квалифицированной медицинской помощи АН часто приводит к смерти и потому с точки зрения психиатрии и криминалистики может расцениваться как самотравмирующее (саморазрушающее) поведение, приводящее к «пассивному суициду» и, соответственно, как одна из форм СП.

Следует заметить, что, в отличие от других суицидальных фенотипов, АН с высокой частотой коморбидна с сопутствующими ПР, такими

как расстройства настроения и тревоги, обсессивно-компульсивные расстройства, расстройства личности, злоупотребления психоактивными веществами [30]. При этом наиболее частыми сопутствующими АН ПР были тяжёлый депрессивный эпизод (40%) и обсессивно-компульсивное расстройство (18,3%) [31]. Частота последнего может варьировать от 10 до 40% [32, 33]. Тем не менее, при *GWAS* исследовании 640 случаев РПП против 17050 случаев в контрольных группах из биобанка Великобритании компульсивное переедание и булимия имели общие геномные варианты с избыточным весом и ожирением, тогда как для АН направление этих ассоциаций было противоположным, то есть, было обнаружено геномное различие АН с компульсивным перееданием и булимией [34].

Таким образом, АН, вероятно, представляет собой комплекс нарушений функций головного мозга – первичных, очевидно связанных с врождённым нарушением клеточных структур головного мозга и вторичных, поведенческих реакций, вызванных первичными причинами: нарушение восприятия тела, повышенная двигательная активность, РПП (анорексия и булимия), нарушение питьевого поведения, склонность к совершению дополнительных самоповреждений и/или суицида. Запуск поведения АН может быть спровоцирован внешними факторами: оценка окружением жертвы как тела с избытком массы, сравнение своего тела с «эталонами красоты» (звезды конкурсов красоты, кукла Барби и т.п.), просто школьный или средовой буллинг, плохие отношения с родителями, учителями и т.п. Всё это позволяет расценивать АН как мультифакторную патологию, коморбидную с СП, и потому побуждает искать генетические причины, обеспечивающие врожденное предрасположение. На первый взгляд противоположностью АН является булимия, но на самом деле булимия оборотная сторона АН, при которой длительные периоды пищевого воздержания сменяются периодами булимии, которые заканчиваются голодовкой с целью наказания за пищевую невоздержанность.

Распространённость АН. Примерно 0,5% девочек-подростков в США имеют АН, от 5 до 10% всех случаев РПП приходится на мальчиков [35]. Возможно, это и связано с особенностями статистического учёта, но наиболее тяжёлая ситуация с заболеваемостью АН наблюдается в США, где в период с 1999 по 2006 гг. число госпитализаций по поводу РПП возросло на 119% среди детей младше 12 лет [36]. В целом распространённость АН составляет 1,4% в женской субпопуляции и 0,2% в мужской [3, 37]. Без половой стратификации распространённость анорексии оценивается в 0,6% [28]. Эти данные можно подтвердить следующим наблюдением, за период с 1988 по 2004 гг. в госпиталь святой Анны (Париж, Франция) поступило 1009 пациентов с АН, мужчин среди них было только 23. От женщин мужчины отличались более поздним возрастом манифеста АН, у них чаще, чем у женщин, наблюдался избыточный вес в анамнезе, и они реже совершали парасуицид [38]. Риск развития АН наиболее высок среди спортсменок и женщин-исполнителей, особенно тех, кто занимается видами спорта и исполнительской деятельностью, вознаграждающими стройное тело (например, гимнастика, бег, борьба, танцы, моделирование) [39]. Сообщается, что распространённость РПП у спортсменов-мужчин составляет от 0 до 19%, а у спортсменок-женщин – от 6 до 45% [40]. Ещё одной группой лиц, у которых РПП встречаются чаще, чем в популяции являются люди, «сидящие на тяжёлой диете». Риск развития РПП в этой субпопуляции был в 18 раз выше, чем у тех, кто не соблюдал никаких диет [41]. Возможно, что приверженность к соблюдению диет, в том числе с целью снижения действительно избыточной массы тела, является симптомом скрытой АН.

Смертность и СП при АН. Как вариант СП АН известна как психическая патология с самым высоким уровнем смертности среди ПР – ≈10% [28]. По данным немецкого бюро регистрации актов гражданского состояния при наблюдении в стационаре пациентов 5839 с РПП (3569 случаев АН, 363 – булимия, 1907 – РПП без диагностированного заболевания) стандартизированный коэффициент смертности в субпопуляции пациентов с АН 5,35 и 1,49 для булимии. Но только при булимии суицидальность оказалась однофакторным предиктором более короткого периода времени от начала заболевания до смерти, тогда как пациенты с АН в основном умерли от естественных причин, связанных с РПП [42].

При наблюдении в течение 40 лет у пациентов с АН средневзвешенный показатель смертности от всех причин составил 4,5 [95% ДИ 4,1–4,9]. Тем не менее, при АН риск смертности одинаков для обоих полов и это несмотря на то, что анорексия в 70 раз чаще встречается среди женщин, чем среди мужчин. Психиатрическая коморбидность выявлена у 47% пациен-

тов с анорексией на момент постановки диагноза. Коморбидность с ПР была связана с увеличением 10-летней смертности в 1,9 раз по сравнению с пациентами без коморбидности и с 4-кратным увеличением смертности при ранней диагностике анорексии в возрасте 6–25 лет. На самоубийства пришлось 13,9% всех смертей пациентов с анорексией. И даже риск смерти от естественных причин был выше в 3,8 [95% ДИ 3,4-4,2] раза, чем в популяции [43]. По мнению J. Holl-Denoma (доцент университета Вермонт): «Люди с анорексией совершают самоубийства примерно в 57 раз чаще, чем в аналогичных группах населения, не страдающих анорексией» [44].

При метаанализе 41 когорты из 40 рецензируемых исследований, опубликованных в период с 1966 по 2010 гг. у женщин с АН вероятность преждевременной смерти от любой причины была в 5,2 [3,7-7,5] раза выше, а вероятность самоубийства – в 18,1 [11,5-28,7] раза выше, чем у женщин в возрасте 15-34 лет в общей популяции. При этом авторы отмечают, что риск преждевременной смерти был самым высоким в исследованиях с участием пожилых людей, хотя и присутствовало смешение факторов, связанных с лечением [45].

Интересно что, перед попыткой совершения суицида жертвы АН полностью изолируют себя от общества, а для совершения суицида используют радикальные и надёжные методы, такие как прыжки под поезд, проглатывание чистящих средств и самосожжение [46]. То есть, АН как вариант самоповреждающего поведения, является противоположностью СП лиц без АН. В общей популяции суициды значительно чаще совершают мужчины, чем женщины, что явно связано с накоплением в их геномах сильно различающихся количественно паттернов полиморфных генов, ассоциированных с СП (у мужчин – больше): группа полиморфных генов, локализованных на Y-хромосоме мужчин, и группа полиморфных генов локализованных на единственной Х-хромосоме мужчин, то есть, не имеющих дикого (нормального) аллеля в геномах мужчин. При этом мужчины совершают суициды, как правило, более жестокими и надёжными способами, чем женщины [47, 48], то суицид при АН – преимущественная участь женщин.

Анорексия и СП. Если понимание, что суицид является мультифакторной патологией появилось относительно недавно и находится в стадии активного формирования, то анорексия является явной патологией, социальная значимость которой высока, поскольку поражает молодую, в основном женскую, часть населения. На первый взгляд это не позволяет отнести анорексию к мультифакторным заболеваниям, развитие которых начинается в более позднем возрасте. У старых людей АН может являться формой пассивного суицида, например при десятилетнем наблюдении 601 пожилого пациента с АН (по критериям DSM-IV) было зарегистрировано 40 смертей, обусловленных АН, стандартизированный коэффициент смертности (SMR) в этой когорте составил 10,6 [95% ДИ (7,6–14,4)] [49]. Для людей старше 65 лет смерть от анорексии / недоедания видимо является гораздо более частым явлением, чем об этом принято думать.

При первичном анализе 2218 исследований, из которых для дальнейшего полнотекстового изучения были отобраны 146 исследований, 58 публикаций оказались соответствовавшими критериям приемлемости. В зависимости от места жительства распространённость анорексии / недоедания варьировала от 0,20 до 55% среди лиц, проживающих в сообществе, от 5,8 до 61% среди лиц, находящихся на стационарном лечении, от 13 до 63% – в стационарных условиях и от 6,6 до 26,6% – в других условиях (смешанных и амбулаторных). Авторы сообщают, что потеря аппетита в целом увеличивала риск смерти на 30-35% [50]. Конечно, одной из ожидаемых причин была онкопатология, но случаи беспричинной анорексии у лиц старше 65 лет в этом исследовании также были отмечены. Беспричинная анорексия у лиц старше 65 лет получила название «старческая анорексия» [51]. В отличии от молодых жертв АН, у которых, по-видимому, единственной причиной отказа от пищи является восприятие себя как человека с избыточной массой тела, у стариков анорексия / недоедание имеет спектр вполне понятных причин. Среди таковых называют приём жизненно необходимых лекарств, подавляющих аппетит и/или извращающих вкус еды, психосоциальные причины, депрессию, изменения в пищеварительной системе (снижение образования слюны, ношение зубных протезов, рефлюкс-эзофагит, заболевания печени и т.п.) [52]. Очевидно, что среди пожилых людей могут быть и лица, у которых очередной рецидив АН пришёлся на пожилой возраст. Тем не менее, можно сделать вывод, что у пожилых людей АН является открытой формой «пассивного суицида».

Таким образом, учитывая высокую смертность при АН, в значительной части обеспе-

ченную совершением суицидов, допустимо считать АН разновидностью суицидального фенотипа.

Генетика АН (АН как мультифакторное заболевание). Из предыдущего изложения можно понять, что АН является полиэтиологичным заболеванием, тем не менее, считается, что генетические и не связанные с наследственностью факторы окружающей среды объясняют 74% и 26% вариативности синдрома АН соответственно [53]. В другом исследовании роль генетических нарушений как причины АН оценена примерно в 33–84% случаев, нервной булимии – в 28–83%, и в 41–57% – компульсивного переедания [54]. Из приведённого перечисления становится понятно несмотря на то, что периоды булимии и компульсивного переедания перемежаются с периодами резкого ограничения приёма пищи при АН и нередко являются неотъемлемой частью этой патологии, они могут встречаться как самостоятельные формы РПП. И это необходимо учитывать при дифференциальной диагностике этих состояний.

РПП встречаются чаще, чем АН, например, при опросе 877 студентов медицинского факультета (746 девушек и 131 юношей; 559 – младших курсов и 318 – старших) с помощью опросника EAT-26 (D.M. Garner Eating Attitudes Test – 26 в адаптации О.А. Скугаревского и С.В. Сивухи) РПП было выявлено у 144 (16,4%) респондентов, статистически значимо чаще у девушек (18,2%; $p<0,001$) и учащихся младших курсов (18,2%; $p=0,006$). При этом высокая сумма баллов (61-75) по EAT-26 определялась у двух студенток, повышенная (46-60) – у 10 (один юноша и девять девушек), что составило 1,37% (0,76% у юношей и 1,47% у девушек; $p>0,05$). Для этих студентов было характерно «Увлечение диетами» и «Стремление похудеть», с максимальными баллами по соответствующим шкалам [55]. То есть, они соответствовали критериям первой стадии АН. Как видим, в этом исследовании были получены частоты встречаемости АН, сопоставимые с процитированными выше результатами популяционных исследований M. Galmiche и соавт. [3] и F.R. Smink и соавт. [37] – 1,4% и 0,2% для женщин и мужчин, соответственно. Сопоставляя эти наблюдения с достаточной долей уверенности можно утверждать, что популяционная частота встречаемости АН в целом соответствует равновесию Харди-Вайнберга. Также допустимо сделать вывод, что группа возможных полиморфных генов, которые могут быть в перспективе ассоциированы с АН достаточно большая и сильно распределена в популяции, а проблемы РПП появляются у тех, у кого в геноме произошло значительное накопление соответствующих полиморфных генов. То есть, РПП в целом и АН в частности представляют собой полигенную патологию.

Большой интерес представляют две недавние публикации, в которых была исследована связь АН с длиной теломер. В приритетном исследовании (подано в редакцию 13 мая 2023 г., опубликовано 1 июня 2023 г.) 44 пациентки с АН в возрасте от 13 до 19 лет, не имевшие в анамнезе каких-либо органических заболеваний головного мозга, психических заболеваний (биполярное расстройства, расстройства шизофренического спектра, умственная отсталость, прием психоактивных веществ, метаболический расстройства (такие как сахарный диабет или заболевания щитовидной железы), проходившие лечение в период с 1 января 2015 г. по 31 декабря 2018 г. в отделении стационарного лечения подростков с РПП детской больницы «Сафра» в медицинском центре «Шиба» в Тель-ха-Шомере, Израиль, были подразделены на две подгруппы: 26 пациенток с АН при которой наблюдалось только ограничение приема пищи и 18 пациенток с АН с ограничением приема пищи, дополнительно практиковавших очищение от принятой пищи. У всех 44 пациенток против 22 пациенток из группы контроля было обнаружено укорочение теломер, статистически значимое у 18 пациенток, практиковавших очищение от принятой пищи [56]. Во втором исследовании (публикация в августе 2024) в результате сравнения длины теломер 452 пациенток с АН против 411729 случаев из группы контроля в результате применения менделевской рандомизации (вариант двунаправленного двухвыборочнго подхода), длина теломер значимо отрицательно коррелировала с АН однонаправленным образом ($p=0,017$) [57]. Эти данные позволяют предположить, что у больных с АН имеется склонность к укорочению теломер по мере утяжеления их состояния.

Наследуемость РПП выявлена в результате как семейных, так и близнецовых исследований и является многофакторной. Генетический компонент расценивается как общий для АН и булимии [58]. При обследовании 1831 родственника 504 пробандов с помощью личных структурированных клинических интервью и семейной истории было выявлено, что полных и частичных синдромов АН было больше у родственниц как анорек-

сичных, так и булимичных пробандов. Относительный риск для развития полного синдрома АН составил 11,3 и 12,3 у родственниц анорексичных и булимичных пробандов соответственно. У родственниц испытуемых булимия встречалась чаще, чем АН, соответствующие относительные риски для булимии составляли 4,2 и 4,4 для родственниц пробандов с АН и нервной булимией соответственно [59].

Результаты GWAS[1] *исследований*. Поиск генов предрасположения к АН был начат в 1977 г. с изучения ассоциации АН с серотониновыми рецепторами [60, 61] и не привёл к получению убедительных результатов до сих пор. Например, в результате проведения *GWAS* на основе стандартного анализа ассоциаций с последующим метаанализом по всем когортам исследования 3495 случаев нервной анорексии в сравнении с 10982 лиц контрольных групп были выявлены 10641224 SNP и вариантов вставка-делеция с незначительными частотами аллелей >1%. В результате авторы выявили один значимый локус, ассоциированный с АН, на 12-й хромосоме (rs4622308) в области, где ранее был обнаружен локус, связанный с сахарным диабетом 1-го типа и аутоиммунными заболеваниями. Также были выявлены значимые положительные генетические корреляции между АН и шизофренией, невротизмом, уровнем образования и содержанием холестерина в липопротеинах высокой плотности, а также значимые отрицательные генетические корреляции между АН и индексом массы тела, концентрациями инсулина, глюкозы и липидными фенотипами. Выявленный локус перекрывался с шестью генами IKZF4[2], RPS26[3], ERBB3[4], PA2G4[5], RPL41[6] и ZC3H10[7]. Но значимые ассоциации с АН были обнаружены только для гена *RPS26*, прогнозируемая экспрессия которого отрицательно коррелировала с ИМТ, весом и окружностью талии [63].

По мнению очень большой группы авторов, кроме гена *RPS26* ключевым геном АН может быть ген *DALRD3*[8] [64, 65]. В ещё одном исследовании, основанном на модели генетически вмененной экспрессии и сплайсинга из 14 тканей, с использованием альтернативных весов сплайсинга мРНК, белков и мРНК для идентификации генов, белков и транскриптов, связанных с риском АН было идентифицировано 134 гена, для которых после коррекции множественным тестированием генетически предсказанная экспрессия мРНК, четырёх белков и 16 альтернативно сплайсированных транскриптов была ассоциирована с АН. Из этой выборки при дальнейшем статистическом анализе было выделено 97 генов, независимо связанных с АН. Но в результате дальнейшего анализа с помощью тонкого картирования убедительный результат, для которого связи повышенной генетически предсказанной экспрессии мРНК коррелировали с АН, был получен только для гена *WDR6*[9]. Кроме того, был выделен ряд генов-кандидатов, кодирующих белки иммунной системы: *MST1* (OMIM *142408, ген, кодирующий белок 1, стимулирующий макрофаги), *TREX1* (OMIM *606609, ген, кодирующий белок 3-прайм-репарирующую экзонуклеазу 1), *PRKAR2A* (OMIM *176910, ген, кодирующий регуляторную цАМФ-зависимая протеинкиназу тип II, альфа), *PROS1* (OMIM *176880, ген, кодирующий протеин S – витамин-K-зависимый белок плазмы системы коагуляционного гемостаза) [66]. Кроме белоккодирующих областей генов патогенез заболеваний может быть связан и с некодирующими участками, например, интронными областями. В качестве таковых найдены ассоциированные с АН интронные области генов *SOX2OT*[10]

[1]GWAS – genome-wide association studies, полногеномный поиск ассоциаций.

[2]Ген IKZF4 кодирует белок цинковых пальцев, подсемейство 1A, член 4 – фактор транскрипции (OMIM *606239).

[3]Ген RPS26 кодирует 40S рибосомный белок S26 (OMIM *603701).

[4]Ген ERBB3 кодирует белок ERBB3 семейства рецепторов эпидермального фактора роста рецепторных тирозинкиназ (OMIM *190151).

[5]Ген PA2G4 кодирует РНК-связывающий белок PA2G4, участвующий в регуляции роста и сборке рибосом (OMIM *602145).

[6]Ген RPL41 кодирует белок RPL41 – 60S рибосомный белок L_{41} (OMIM *613315)

[7]Ген ZC3H10 кодирует белок ZC3H10 – регулирует адипогенез, контролируя трансляцию и взаимодействие F-актина/митохондрий [62].

[8]Ген DALRD3 кодирует белок с доменом связывания антикодона DALR, аналогичным домену аминоацил-тРНК-синтетаз класса Ia, участвующих в метилировании ДНК (OMIM *618904).

[9]WDR6 – ген, кодирующий одноименный белок, содержащий WD-повторы. WD-повторы – это минимально консервативные участки примерно из 40 аминокислот, обычно заключённые в глицин-гистидин и триптофан-аспарагиновую кислоту, способствующие образованию гетеротримерных или мультибелковых комплексов. Белки, принадлежащие к семейству WD-повторов, участвуют в различных клеточных процессах, включая клеточный цикл, передачу сигналов, апоптоз и регуляцию генов (OMIM *606031).

[10]Перекрывающийся транскрипт SOX2OT представляет собой длинную некодирующую РНК, содержащую по меньшей мере 5 экзонов. Ген SOX2 является регулятором нейрогенеза (OMIM *616338).

intronic (rs9839776) и *PPP3CA*[1] *intronic* (rs17030795) [67].

Несмотря на высокий технологический уровень *GWAS* исследований их результаты вызывают больше недоумение, чем принятие. Связано это с отсутствием повторяемости результатов. По крайней мере, при изучении литературы о *GWAS* исследованиях при АН нам не удалось найти хотя бы двух работ, в которых была бы найдена ассоциация с АН одних и тех же полиморфных генов. Мы сумели найти только две независимые работы – H.J. Watson и соавт. (2019) и N. Berthold с коллегами (2022) – в которых авторы сообщают о двух генах, ассоциированных обеими рабочими группами с АН в результате *GWAS* исследования: *CADM1* (ген, кодирующий белок клеточной адгезии – OMIM *605686) и *NCKIPSD* (ген, кодирующий *NCK*-взаимодействующий белок с доменом *SH3* – регулирует образование трубочек в клетках эндотелия и, возможно, ангиогенез, OMIM *606671) [64, 68]. При этом, если в качестве наиболее вероятных генов-кандидатов, ассоциируемых с АН, N. Berthold с коллегами. называют гены *CADM1* и *NCKIPSD*, то H.J. Watson с соавт. – *гены* CTNNB1 (кодирует катенин бета-1, являющийся частью адгезионных соединений, OMIM *116806) и DAG1 (кодирует дистрогликан, рецептор, связывающий белки внеклеточного матрикса, OMIM *128239).

Возможно, это связано с тем, что авторы использовали разные методы статистического анализа геномных ассоциаций с симптомами АН. Поэтому большее доверие вызывают *GWAS* исследования, в которых дополнительно изучался профиль экспрессии генов-кандидатов или хотя бы профиль метилирования ДНК. Хотя и наследуемость АН оценивается как высокая, паттерн метилирования ДНК также наследуем, более того, он может поддерживаться длительно, если внешний фактор, поддерживающий патологический паттерн метилирования, постоянно присутствует в окружающей среде, поскольку в данном конкретном случае может являться обычным компонентом пищи. Соответственно, если развитие АН связано не с изменением нуклеотидных последовательностей, а с изменением уровня экспрессии вследствие гипер- или гипометилирования ДНК, то есть эпигеномной регуляцией, ассоциация с конкретными генами и не может быть обнаружена, поскольку она не связана с *SNP*. Эти сложности с проведением *GWAS* исследований и оценкой их результатов, в том числе связанные с небольшими выборками, эпистатическим взаимодействием, возможным сетевым взаимодействием генов, при котором каждый ген генной сети вносит незначительный вклад в развитие фенотипического признака, отмечен и другими авторами, например, в обзоре Pei-an Betty Shih, D. Blake Woodside (2016) [69].

В первом же *GWAS* исследовании, в котором был в том числе изучен полногеномный профиль метилирования ДНК, выполненный при сравнении монозиготных близнецов, дискордантных по АН, с неродственными обследуемыми контрольной группы с помощью ранговой регрессии было выявлено два статистически значимых *CpG*[2], связанных с двумя генами, связанными с метаболическими признаками, *PPP2R2C*[3] и *CHST1*[4], которые были связаны с метаболическим признаком сахарного диабета 2 типа, аномалиями секреции инсулина и концентрацией глюкозы [71]. Кроме того, эти авторы обнаружили ассоциацию АН с генами *FCHO1*[5], *JAM3*[6], *ZER1*[7], *LMNA*[8], *UBAP2L*[9],

[1]PPP3CA – ген субъединицы альфа-изоформы кальциневрина (серин/треонин-белок фосфатазы 2Б каталитической субъединицы Альфа-изоформа), последняя образуется в результате альтернативного сплайсинга и участвует. Экспрессия доминантно-негативного мутанта кальциневрина подавляет дифференцировку и гипертрофию миоцитов (OMIM *114105).

[2]CpG или CG – это участки ДНК, где в направлении 5' → 3' за цитозином следует гуанин с фосфатом (p) между ними. Участки CpG часто встречаются в участках генома, называемых CpG-островками, под которыми обычно понимают участки длиной не менее 200 пар оснований, в которых доля GC-пар превышает 50%, а соотношение наблюдаемых и ожидаемых CpG-участков превышает 60% [70].

[3]PPP2R2C – ген, кодирующий протеинфосфатазу 2, регуляторный субъект B, гамма-изоформа, это фермент является одним из блокаторов пролиферативной активности клеток (OMIM *605997).

[4]CHST1 – ген, кодирующий карбогидрат-сульфотрансферазу 1 (OMIM *603797), из известных функций – участвует в сульфатировании полисахаридной части кератина, обеспечивая прозрачность роговицы. Тем не менее, аналогичные ферменты класса сульфотрансфераз катализируют сульфатную конъюгацию многих гормонов, нейротрансмиттеров, лекарств и других ксенобиотиков.

[5]FCHO1 – ген, кодирующий белок эндоцитарный адаптер 1, содержащий FCH и Mu-домен, участвует в основном пути интернализации белков и молекул клеточной поверхности посредством эндоцитоза (OMIM *613437).

[6]JAM3 – ген, кодирующий белок межклеточной адгезии C (OMIM *606871).

[7]ZER1 – ген, кодирующий белок-регулятор клеточного цикла, связанный с регулятором клеточного цикла ZYG11 (OMIM *617764).

[8]LMNA – ген, кодирующий белки ламины A и C – структурные белки внутренней ядерной мембраны (OMIM *150330).

[9]UBAP2L – ген, кодирующий белок, ассоциированный с убиквитином 2 типа (OMIM *616472).

SYNJ2[1] – как следует из описаний, представленных в подстрочнике, это гены, принимающие участие в клеточной пролиферации, регуляции работы генетического аппарата путем эндоцитоза и убиквитинового мечения и окончательного удаления белков.

Интерес представляет работа Y. Kim и соавт. (2013) в которой при оценке изменения экспрессии генов до и после восстановления веса у больных АН было обнаружено, что активность *CYP11A1* – фермент, превращающий холестерол в прегнолон – подавляется после восстановления массы тела [72]. Эта публикация оказалась одной из отправных точек для формулирования нами генно-эндокринной гипотезы патогенеза АН (см. ниже). Кроме того, эта же группа авторов после восстановления массы тела больных выявила снижение экспрессии расположенных на хромосоме 16 участков *C16orf11* (открытая рамка считывания 11) *LINC00235* (длинная межгенная некодирующая РНК), связанные с восприятием запахов и генов обонятельных рецепторов *OR52J3*, *OR51L1*, *OR51A4* и *OR51A2* [там же]. Соответственно, из всех проанализированных работ о *GWAS* исследованиях АН, данная публикация вызвала наибольшее доверие, поскольку её результаты хорошо сочетаются с известными механизмами патогенеза АН. Обращаем внимание читателей, на принципиальное различие дизайна процитированных исследований. Если в упомянутых выше работах генетический материал для исследования был получен непосредственно в разгар болезни и сравнивался со здоровыми лицами, то в работе Y. Kim и соавт. экспрессия генов сравнивалась в разгар болезни и после восстановления массы тела больных. Это говорит о том, что обнаруженные другими авторами изменения экспрессии генов могли быть связаны не с АН, а с её последствиями.

Таким образом, результаты *GWAS* исследований связи АН и других РПП с геномными нарушениями на настоящем этапе противоречивы, в них используются сильно различающиеся методы статистического анализа имеющихся данных, от чего может зависеть конечный вывод исследования.

Нейробиология АН. Удовлетворение чувства голода с точки зрения физиологии является ситуационной потребностью. Пациенты с АН, испытывающие постоянное чувство голода [19], не испытывают биологических потребностей, необходимых для выживания [73], а приём пищи у них часто вызывает отвращение [74, 75]. В процессе исследование личности больных АН в остром периоде была выявлена достаточно адекватная оценка своего ума и характера, но неадекватная оценка внешности [19].

Как оказалось, упомянутый выше поведенческий и метаболический фенотип АН с высокой физической активностью хорошо воспроизводится в эксперименте у значительной части популяции грызунов вивария со свободным доступом к добровольному беговому колесу, подвернутых ограничению в пище [76]. Этот эффект оказался связан с *AgRP*[2] нейронами гипоталамического пептида, также связанных с нейронами, продуцирующими агути-родственный пептид (*AgRP*) [там же].

Нейроанатомия АН. С учётом приведённых выше результатов *GWAS* исследований, в которых, несмотря на все противоречия, найдены ассоциации АН с генами-регуляторами клеточной пролиферации и адгезии, а также генома, неудивительно, что при АН выявлены выраженные макроморфологические изменения структуры головного мозга. Например, обнаружено, что у пациентов с АН значительно увеличено число складок коры головного мозга в правой дорсолатеральной префронтальной и зрительной коре [78]. Выраженные изменения в зрительной коре у женщин с АН можно умозрительно связать с нарушением восприятия образа тела, возможно, что эти женщины действительно «видят» себя более полными, чем есть на самом деле. В ходе исследования генов, ассоциированных с АН, было обнаружено, что они экспрессируются в латеральном парабрахиальном ядре, дугообразном ядре гипоталамуса, шве и вентральной области взрослого человека и плода [65]. У женщин с АН обнаружено снижение объёма серого вещества в билатеральной средней поясной извилине и задней поясной извилине, правой веретенообразной области, левой миндалине и левой передней части поясной извилины по срав-

[1]SYNJ2 – ген, кодирующий белок синаптоянин-2 – это повсеместно экспрессируемая инозитолполифосфатная 5-фосфатаза, ингибирующая эндоцитоз рецептора EGF (гепаранин-связывающий EGF-подобный фактор роста (OMIM *121650)) (OMIM *609410).

[2]*Агути-нейроны* – это группа нейронов гипоталамуса, формирующих чувство голода [76]. Они названы так за синтез агути-подобного пептида (*agouti-related peptide*), связывающегося с рецепторами меланокортинов и тормозящих их сигнальные пути, что в итоге стимулирует аппетит и желание подкрепиться. Деятельность *AgRP* тесно связана с автотаксином (*Autotaxin*, *ATX*) – секретируемым ферментом, необходимым для образования липидной сигнальной молекулы лизофосфатидной кислоты (LPA). Пациенты с нарушениями функций синаптического сигнального пути LPA более склонны к избыточному весу и чаще всего страдают от сахарного диабета II типа [77].

нению с женщинами без сопутствующей патологии [79].

С точки зрения нейроанатомии можно предположить, что АН обусловлена нарушением работы схемы тела – клеточного центра восприятия формы тела, повышенной возбудимости нейронов двигательной коры или/и соответствующих подкорковых ядер, зон мозга, обеспечивающих волевые эффекты.

Адипокины и эндокринный манифест АН. У больных с АН неожиданно были обнаружены мутации в генах лептина вариант p.Val94Met, приводящий к снижению функциональности гена, и сдвиг рамки считывания p.Leu211fsX в гене MC4R – ген рецептора 4 меланокортина. Один пациент с АН был гетерозиготен по двум вариантам MC4R (p.Val103Ile и p.Ser127Leu) [80].

У женщин с АН сывороточные концентрации лептина, адипокина, подавляющего чувство голода, снижены, тогда как концентрации грелина, адипокина, вызывающего чувство голода, повышены. Но при этом парадоксально увеличены концентрации нейропептида Y, адипокина, подавляющего чувство голода. Несмотря на то, что 5-15% пациентов с АН представлены мальчиками-подростками и мужчинами, данные об эндокринных нарушениях при АН у лиц мужского пола малочисленны [81].

При обследовании на содержание лептина в сыворотке крови 25 пациенток с АН, 20 женщин с нервной булимией, 6 женщин с диагнозом неспецифического РПП и 14 женщин с нормальной массой тела (эталонная группа сравнения) концентрации лептина в сыворотке крови во всех трёх группах, страдающих тяжёлыми РПП, оказались не связаны с конкретной патологией, но коррелировали с индивидуальным индексом массы тела [82].

Возможно, что в патофизиологию нервной анорексии вовлечён окситоцин, поскольку при обследовании в буккальных клетках 15 пациенток с АН по сравнению с 36 здоровыми женщинами был изменён статус метилирования пяти из шести участков CpG-сайтов в области от экзона 1 до участков MT2 гена окситоцина. В среднем, уровни метилирования у пациенток по сравнению с контрольной группой были более высокими – 64,9-88,8% против 6,6-45,0%. Уровни метилирования этих пяти участков CpG отрицательно коррелировали с индексом массы тела [83]. В другой работе также было обнаружено гиперметилирование участков рецептора окситоцина у 48 женщин с клинически выраженной АН против 21 женщины с АН в стадии ремиссии и 35 женщин без РПП [84]. Эти факты объясняют причину олигодипсии у женщин с АН, поскольку, аминокислотная последовательность окситоцина отличается от антидиуретического гормона всего двумя аминокислотами из девяти [85]. Соответственно, можно думать и о структурном сходстве их генов. Но в таком случае, если ген окситоцина подвергается гиперметилированию, то гиперметилироваться может и ген родственного ему вазопрессина. Гиперметилирование генов, как правило, сопровождается подавлением его экспрессии и, соответственно, уменьшением образования белка. Уменьшение образования и высвобождения вазопрессина будет сопровождаться снижением потребления воды. Кроме того, оба гормона известны как регуляторы социального поведения [85], соответственно, уменьшение их мозговых концентраций может приводить к поведенческим изменениям.

В другой работе была изучена связь частот *SNP* (rs53576, rs2254298, rs2228485, rs2268493 и rs918316) рецептора окситоцина у 124 женщин в возрасте старше 18 лет (здоровые, контрольная группа – 35 человек), с АН в настоящее время (АНН – 36), АН в анамнезе, но в длительном периоде восстановления массы тела (АНВ – 26), и с булимией (27). Средний возраст начала РПП был ниже в группе больных с АНН (13,5±0,7) по сравнению с группами АНВ (16,7±0,7) и с булимией (17,8±1,2). Из результатов исследования следует, что ни один из *SNP* рецептора окситоцина не был предиктором развития АН или нервной булимии. Тем не менее, при комбинации гаплотипов rs53576 и rs2228485 было обнаружено статистически значимое взаимодействие между группой и гаплотипом гомозигот *GG* в обоих локусах с носителями *C* в обоих локусах. У всех больных АНН с гаплотипами *GG*/*GG* rs53576/rs2254298 был связан с меньшей озабоченностью едой и формой тела, меньшей тревожностью и меньшим обсессивным / компульсивным поведением, тогда как носители гаплотипа *A* имели максимальное количество симптомов РПП, из чего авторы сделали вывод, что гаплотип *GG*, возможно, является защитным при АН [86]. Кроме окистоцина в патогенез АН может быть вовлечён регулируемый лептином анорексигенный пептид проопиомеланокортин [87].

Возможно, что в патогенезе АН в том числе принимают участие аутоиммунные процессы. Например, у всех 22 пациенток с АН с по-

мощью иммунофлуоресцентного анализа были выявлены антитела к нейронам гипоталамуса. При этом в сыворотке крови больных АН обнаруживались значительно увеличенные по сравнению с сывороткой группы контроля концентрации грелина, проопиомеланокортина и пептида родственного агути ($p<0,0001$). Тогда как сывороточные концентрации лептина у пациенток с АН были значительно ниже, чем в контрольной группе ($p<0,0001$) [88].

Связь АН с нейромедиаторными системами. Считается, что любое нарушение функционирования серотониновой системы вызывает симптомы, похожие на АН [89]. Эстрогены увеличивают обратный захват серотонина в синапсах и уменьшают его ферментативную деградацию. Связанные с этими нарушениями процессы могут предрасполагать к развитию АН [90]. У пациенток с АН обнаруживаются аномалии *SNP* в гене *HTR1D* (OMIM *182133, ген рецептора серотонина 1D) и опиатного рецептора дельта [91]. В целом эти факты наводят на мысль о связи этих изменений с нарушениями настроения.

В результате прижизненного исследования аффинности D_2-рецепторов в сенсомоторном полосатом теле, ассоциативном полосатом теле, лимбическом полосатом теле с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у 25 женщин с АН (средний возраст 25,2±7,3 года) против 25 здоровых испытуемых женского пола (средний возраст 25,6±5,0 лет) не было обнаружено различий связывания радиофармпрепарата [^{11}C] раклоприд ни до лечения, ни во время периода набора массы тела. Авторы отрицают роль дофаминовых D_2-рецепторов в развитии АН [92]. В противоположность этой работе приводим результат аналогичного исследования, в котором у 10 женщин с предшествующей АН, находящихся в периоде выздоровления, потенциал связывания [(11)C] раклоприда в передневентральном полосатом теле был значительно выше, чем у 15 женщин контрольной группы [93]. Столь различные результаты, возможно, связаны с анатомической областью измерения поглощения радиофармпрепарата.

Тем не менее, в китайской популяции ханьцев при сравнении 260 пациенток с анорексией, соответствующих критериям DSM-IV, и 247 здоровых женщин контрольной группы полиморфизм гена дофаминовых D_2-рецепторов (rs1800497) и гена катехолоксиметилтрансферазы (COMT, rs4633) были связаны с предрасположенностью к АН. Взаимодействие между полиморфизмами rs1800497 гена дофаминовых D_2-рецепторов и rs4633 гена COMT увеличивало риск развития АН [94]. При обследовании 91 пробанда с диагнозом АН по DSM-IV, 457 родителей и родственников с диагнозом РПП по DSM-IV были обнаружены аномалии дофаминового D_2-рецептора в виде вставки / делеции-141 C/- (-141 Indel), влияющей на эффективность транскрипции D_2-рецептора, а также множественные полиморфизмы в седьмом экзоне, влияющие на стабильность транскрипта D_2-рецептора. Эти аномалии не наблюдались у 98 неродственных женщин контрольной группы, имевших нормальный вес [95].

Кроме дофаминового D_2-рецептора с АН и свойственным ей перфекционизмом оказались связаны полиморфные варианты гена дофаминового D_4-рецептора и гена *IGF2* (инсулиноподобный фактор роста 2). Эти же гены оказались ассоциированы с перфекционизмом у здоровых представителей контрольной группы [96].

Можно было бы привести ещё достаточно большое количество публикаций, из которых следует, что любое нарушение экспрессии генов дофаминовых или серотониновых рецепторов, даже без изменения последовательности нуклеотидов, может быть ассоциировано с АН, но и приведенных фактов достаточно, несмотря на противоречивость результатов некоторых исследований, чтобы понять, что нарушение серотониновой и дофаминовой регуляции ассоциированы с АН также, как и описанные выше изменения структуры других генов. Из чего следует вывод, что единый непротиворечивый механизм патогенеза АН на сегодняшний день неизвестен, а патогенез реализуется через многие механизмы его активации. Особенно непонятно – что является триггером этой патологии и почему её манифест, как правило, приходится на пубертатный и ранний постпубертатный период развития. Проведённый нами комплексный анализ исследований материальных причин развития АН позволил разработать новую непротиворечивую гипотезу патогенеза АН.

Генно-эндокринная гипотеза патогенеза АН. Кроме приведённых выше фактов, следует заметить, что в районах, где действительно наблюдается дефицит продуктов питания, АН – достаточно редкое явление![1] [97].

[1]Эти наблюдения находятся в прямом противоречии с гипотезой C.M. Bulik (2005), предположившей, что АН может быть связана с тем, что мать ребёнка недоедала в период беременности [103].

Рис. 1. Генно-эндокринная гипотеза патогенеза психогнной анорексии.

Двухуровневая гипотеза АН предполагает, что, как и при любом мультифакторном заболевании, при АН имеется первичный врожденный генный дефект, приводящий к изменению цитоархитектоники головного мозга (ГМ) с неявным изменением поведенческих реакций. Дефект становится проявленным при воздействии внешних факторов среды, возможно алиментарным поступлением фитоэстрогенов пищи или/и других веществ ксенобиотиков стероидной структуры, вызывающих на фоне измененной цитоархитектоники ГМ нейроэндокринный дисбаланс и в итоге аддиктивное поведение. Не исключен и эндогенный синтез патологических эстрогенов вследствие наличия врожденных полиморфизмов генов цитохоромов Р450. Склонность к совершению суицида у больных АН может быть связана с нарушением функции митохондрий вследствие подавления теломеразной активности, проявляющей себя на хромосомно-молекулярном уровне регуляции укорочением длины теломер.

Из данного сообщения следует гипотетическое предположение, что развитие АН может быть связано с пищевым эпигенетическим регуляторным фактором, реализующим свой эффект через систему адипокинов у лиц с достаточным потреблением пищи, отсутствующим в пище людей, проживающих в местности с пищевым дефицитом. Поскольку из всех пищевых факторов только жирные кислоты и циклические липиды поступают в кровоток в неизменном виде и способны как накапливаться в жировом депо, так и легко проникать через гематоэнцефалический барьер, а также в соответствии с современными представлениями являться регуляторными факторами, можно предположить, что какой-то из липидов пищи у людей с патологически изменённым геномом может вызывать изменение поведения в виде РПП и АН, в частности. Поскольку АН наиболее часто подвержены молодые девушки и женщины, можно предполагать, что это вещество имеет эстрогенную природу (то есть, стероидную структуру). Только в этом случае АН, как правило, не будет наблюдаться у мужчин, поскольку при правильной первичной половой дифференцировке экспрессия рецепторов к эстрогенам у мужчин подавляется полностью и пожизненно. Кроме того, на втором этапе, возможно, наблюдается зависимое от тяжести АН укорочение длины теломер и нарушение митохондриального статуса, вызванные подавлением активности теломеразы, индуцирующим нарушение митохондриального статуса и выработку АТФ, ассоциируемые со склонностью к совершению суицда [98, 99]. Схематически наша гипотеза может изображена следующим образом (рис. 1). Веротяно, что такие внешние факторы как замечания окружающих по поводу мнимой или явной полноты и/или связанный с этими замечаниями буллинг также имеют значение как триггеры развития АН, но с этими факторами встречаются далеко не все пациенты с АН.

Соответственно, РПП ожидаемо обнаружить у молодых мужчин с сексуальными девиа-

циями. В подтверждение гипотезе приводим ряд сообщений. В США распространённость РПП в течение жизни по данным самоотчёта о диагнозе составляет 10,5% для трансгендерных мужчин и 8,1% для трансгендерных женщин, включая АН (4,2 и 4,1%) и нервную булимию (3,2 и 2,9%) соответственно [100]. Как видим, частота РПП у мужчин трансгендеров даже несколько выше, чем у женщин трансгендеров, а частота АН у тех и других не различается.

По критериям DSM-5 при анализе с помощью онлайн-скрининга 8531 студента к периоду раннего взросления РПП наблюдалось у 5,5-17,9% молодых женщин и 0,6-2,4% молодых мужчин. Из них о наличии АН, соответствующей критериями DSM-5, сообщили 0,8-6,3% женщин и 0,1-0,3% мужчин, о нервной булимии – 0,8-2,6% женщин и 0,1-0,2% мужчин, о компульсивном переедании – 0,6-6,1% женщин и 0,3-0,7% мужчин, о других определённых РПП или пищевом поведении – 0,6-11,5% женщин и 0,2-0,3% мужчин, а о неопределённых расстройствах питания или пищевого поведения – 0,2-4,7% женщин и 0-1,6% мужчин. В результате проведения логистического регрессионного анализа и расчёта риска РПП, сексуальные меньшинства оказались в группе особенно высокого риска развития РПП. Так, по сравнению с цисгендерными мужчинами у цисгендерных женщин OR=1,71 [95% ДИ: 1,46–2,00], а у студентов с гендерной дисфункцией – OR=1,68 [95% ДИ: 1,11–2,47] [***101***, 102]. Кроме того, у людей с РПП и АН, в частности, может быть экспрессия патологически измененного варианта одного из цитохромов P450, ответственного за внегонадный синтез эстрогенов в головном мозге, продуцирующего патологически измененный эстроген. В другом исследовании, изучавшем национальную выборку из 286720 студентов колледжей США бисексуалы (OR=3,259), геи, лесбиянки или квиры (OR=2,468) участники с большей вероятностью сообщали о диагнозах РПП в течение жизни, чем гетеросексуальные участники [103].

Доказано, что концентрации, упомянутой выше в подстрочнике ([23]) лизофосфатидной кислоты (ЛФК) – фосфолипид $C_{21}H_{41}O_7P$ – в крови и спинномозговой жидкости увеличиваются после ночного голодания, что возбуждает кору головного мозга и вызывает, либо усиливает чувство голода. Вызванное голодом потребление пищи снижается в результате ингибирования синтеза ЛФК. Авторы считают, что полученный ими результат доказывает прямое влияние циркулирующих ЛПВП, находящихся под контролем нейронов AgRP в гипоталамусе, на возбудимость коры головного мозга [77]. Поскольку ЛФК не поступает с пищей, она как регулятор пищевого поведения непосредственно синтезируется в организме нейронами AgRP из лизофосфолипидов, преимущественно из лизофосфатидилхолина [104]. Соответственно, нарушение синтеза ЛФК в результате, например, эпигенетического нокаута гена, может приводить к нарушению пищевого поведения. Однако больные АН чувство голода испытывают, но преодолевают его.

К настоящему времени обнаружено, что патогенез АН действительно связан с аномалиями экспрессии цитохромов P450, нарушением постпрандиального метаболизм полиненасыщенных жирных кислот и эйкозаноидов, зависящих от активности эпоксидгидролазы [105]. Изоформы цитохромов P450 участвуют в экстрагонадном синтезе эстрогенов, в том числе патологических, связанных с развитием онкологических процессов женской половой сферы [106].

Заключение

Таким образом, АН имеет все признаким мультифакторного заболевания, обусловленного первичными генными дефектами – наследуемым комплексом полиморфных генов (SNP), что приводит к структурным изменениям головного мозга и нарушению высших психических функций: восприятие тела, тревожность и депрессия, аддиктивное поведение, принятие решений, – в ответ на алиментарное поступление в организм фитоэстрогенов или других стероидов, имеющих отличную от естественных стеориодов химическую структуру и потому меняющих физиологические пищевые поведенческие реакции на патологические в виде отказа от приема пищи с целью уменьшения кажущейся полноты, пищевых ритуалов и др. свойственных АН симптомов. У здоровых мужчин эти фитоэстрогены не вызвают поведенческих изменений, поскольку в мужском организме не воспроизводятся белки эстрогеновых рецептов вследствие внутриутробной стойкой репрессии генов соответствующих белков. Но при нарушении этого процесса у мужского плода с последующим развитием девиантного секусального поведения у пациентов с генотипом XY и наличием сайтов связывания эстрогенов в головном мозге также может наблюдаться развитие АН с типичным манифестом в подростковом возрасте. У пожилых людей АН очевидно не связана с врожденными генными нарушениями и является следствием возрастных нейрометаболических нарушений.

ANOREXIA NERVOSA AS A VARIATION OF THE SUICIDAL PHENOTYPE

V.A. Kozlov[1,2], A.A. Khusainova[1], A.V. Golenkov[1], P.B. Zotov[3]

[1]Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia
[2]Institute for Advanced Training of Physicians, Cheboksary, Russia
[3]Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Abstract:

As a result of the analysis of modern literature it has been shown that nervous anorexia (AN) is a multifactorial polyetiological mental disorder with a high tendency to commit hard suicides, the pathogenesis of which is associated with the presence of a group of polymorphic genes in the genome of patients. The specificity of accumulation in the genome of patients of patterns of single-nucleotide polymorphisms, occurring in different accumulation variants, determines the clinical phenotype of AN and the severity of this pathology. The onset of this pathology is probably associated with an increase in the concentration of estrogens in the pubertal and post-pubertal periods and, possibly, dietary intake of steroids of animal and/or plant origin with estrogenic activity, or other alimentary regulators of lipid nature. In addition, the studied data allowed us to conclude that AN is one of the forms of the suicidal phenotype.

Keywords: anorexia nervosa, eating disorders, suicidal behavior, single nucleotide polymorphisms, adipokines, neurotransmitters

The complex of eating disorders (ED) includes anorexia nervosa (AN), bulimia nervosa, compulsive overeating – these are serious crippling diseases, which, for example, in the USA suffer from approximately 4.9% of women and 2.2% of men [1]. Moreover, it is claimed that 9% of the US population, or 28.8 million Americans, will face an ED in their lifetime, of which 7.8 million living in 2018-19 will suffer from one of the forms *of ED in the future*. At the same time, approximately 1.9 million new cases of the disease in the future will be observed in children and people under 20 years of age [1].

Between 2000 and 2018, the prevalence of eating disorders worldwide increased from 3.5% to 7.8% [3]. A systematic review and meta-analysis of 32 studies using the *SCOFF* questionnaire[1], involving 63,181 participants from 16 countries, concluded that eating disorders occur in 22% of children and adolescents [4]. Eating disorders are associated with significant medical and psychiatric morbidity and high mortality due to medical complications and suicide, with the highest mortality observed in patients with AN [5], approximately 12 times higher than all-cause mortality in women [6]. Mortality from AN is estimated as higher than with other mental disorders (MD) [5, and treatment outcomes are extremely low [7]. From the above, it follows that there is no clear understanding of the causes of AN and what to do. Meanwhile, the heritability of AN, according to estimates obtained as a result of the twin method, is 50-60% [8]. From which it follows that AN is based on genetic causes.

The aim of the study was to evaluate AN as a condition with a high frequency of suicidal behavior (SB) from the point of view of genetics and neurobiology.

Material and methods

To analyze the literature on the genetic causes and neurobiology of AN, we searched for full-text publications in the PubMed database using the keywords and their combinations: n eurogenic, anorexia, eating disorders, suicidal behavior, single nucleotide polymorphisms, adipokines, leptin, ghrelin, lipids, estrogens, neurotransmitters, dopamine receptors, serotonin receptors, cytochrome P450, epoxide hydrolase, GWAS. Abstracts of articles without full-text support and articles containing information on modeling AN in animals were excluded from the analysis and discussion. Publications on *GWAS* studies in which the statistical significance of associations of genes and/or their polymorphisms with AN was greater than 10^{-8} were also excluded. A total of 617 publications were selected, 86 were selected for further citation.

Results and discussion

Brief description of the problem of AN. Among the eating disorders, AN is defined as an eating disorder characterized by a constant desire to lose weight, a distorted idea of one's body, excessive fear of obesity, and restriction of food intake, leading to a significantly low body weight [1]. In fact, patients with AN, nervous bulimia, and dysmorphophobia have an incorrect perception of body image[2], which affects physical and psychological health, as well as self-esteem, mood, competence, social functioning, and professional activity [12]. Thus, AN is actually a specific state of altered consciousness and corresponding food and SB [13].

AN is a severely disabling disorder associated with significant morbidity and mortality [14] and high recurrence rates [15, 16]. For example, in a 2011 meta-analysis of 36 studies, the overall standardized mortality ratio for AN (the ratio of observed deaths among people with the disorder to expected deaths in the general

[1]SCOFF questionnaire contains 5 items: Sick – the presence of vomiting, Control – control of food consumption, One stone (14 lbs/6.5 kg) – a decrease in body weight by one imperial unit, equivalent to 6.5 kg, Fat – a feeling of being too full/fat despite being too thin, Food – fixation of thoughts on food consumption.

[2]Body image is a person's thoughts, feelings, and perception of the aesthetics or sexual attractiveness of their own body, a concept used in neuroscience, psychology, medicine, psychiatry, psychoanalysis, philosophy, cultural studies, and the media. A person's body image is formed from their memories, experiences, assumptions about their height, figure, weight, and comparisons of their appearance with the appearance of others [9]. The term " body image" – bodily perception, should be distinguished from the term "body scheme", which denotes bodily actions, a model of the body that allows one to perceive the position of one's body and its parts in three-dimensional space and to relate parts of one's body to the body as a whole, and one's sensations to parts of the body [10, 11].

population) was 5.86 [95% CI, 4.17–8.26] [1]. AN can occur in people of any body type, as it is a disorder associated with self-harm, regardless of overall body weight [17].

As a medical problem AN is an eating disorder in which the patient consciously refuses to eat in order to lose weight and correct a figure that the patient perceives as excessively overweight, begins with severe disorders of the endocrine system, and subsequently other vital systems and organs. *Social aspect* AN is that it affects adolescents and young adults, significantly more often than females. In particular, this is due to the fact that dissatisfaction with one's body and its sexual attractiveness is much more typical for girls and women than for boys and men [18]. They usually deny the existence of the problem and try to hide their unusual food preferences. Their family members and friends may not even suspect the situation until it becomes too serious. AN usually begins in adolescents or young adults, it rarely begins before puberty or after 40 years. During life, AN can develop in 4% of women, it is much less common among men, and mild forms of AN may not be taken into account in statistics [1]. Early onset of AN in combination with the patient's concealment of this pathology, unfavorable recurrent course and the tendency of patients to terminate social ties lead to a significant disruption of their socialization, flight from society [19], which extracts the genotype of patients from the population, since they, as a rule, are physiologically and psychologically incapable of procreation.

AN is characterized by a number of behavioral phenomena and their consequences [20]:

– AN usually begins in adolescence and is more common among girls.

– People suffering from AN, despite constant weight loss, constantly adhere to diets, obsess over thoughts (including overvalued and delusional ideas) about food and deny that they have a problem, hide the main symptoms of the disease and avoid or delay seeking help from specialists due to feelings of embarrassment, stigma or ambivalent attitude towards treatment.

– Severe or rapid weight loss can lead to life-threatening consequences.

AN occurs in two clinical variations:

1. The restrictive type is characterized by limiting the amount of food consumed. These patients do not regularly overeat or eliminate the food they eat, for example by inducing vomiting or taking laxatives. Some patients with this type of AN engage in excessive exercise.

2. Binge eating/pushing – characterized by restriction of food intake, interspersed with regular uncontrollable overeating (bulimia) and/or elimination of consumed food from the body.

Patients with AN are characterized by a strong preoccupation with food, the most common behavioral symptoms being:

– patients replace food consumption by studying diets and counting the calorie content of food;

– hide or throw away food, but at the same time secretly store up food;

– often collect culinary recipes;

– often prepare gourmet dishes for others and enjoy watching their culinary delights being consumed by other people.

The last symptom is very similar in its meaning to the behavior of alcoholics who are in medical or psychological withdrawal; they also experience intense pleasure when they treat others with alcohol, for example, in a restaurant: “Drink and tell them how good and tasty it is for you” – substitution alcohol use, when the alcoholic cannot drink, but replaces himself with the person he treats a drink to. In the final stages, patients with AN lead a reclusive lifestyle – completely excluding themselves from social life [19].

Thus, it is obvious that the development of AN is clearly associated with a violation of higher mental functions of the brain, leading to abnormal self-destructive behavior. This MD destroys individuals capable of childbearing and thereby leads to a decrease in the genetic diversity of population, the number of socially active and able-bodied people. Given the known mechanisms of pathogenesis and the clinical course of AN, this problem can be divided into biological, genetic and neurobiological components.

Definition of AN as a multicomponent pathological process. According to the International Classification of Diseases (10th revision, ICD 10): nervous anorexia (F50.0) is a disorder characterized by deliberate weight loss caused and maintained by the patient. The disorder is associated with a specific psychopathological fear of obesity and flabbiness of the figure, which becomes an obsessive idea, and patients set a low limit of body weight for themselves. However, nervous (F50.0), or psychogenic anorexia is often accompanied by episodes of bulimia. Another almost constant symptom is self-limitation of water consumption (oligodypsia). Thus, according to the classification, AN belongs to the eating disorder, and therefore to the disorder. At the same time, among medical specialists there is a belief that AN does not have anyone, clearly identifiable cause.

For better understanding of the complexity of the problem of study, we draw the readers' attention to such a behavioral aspect as connection between food consumption and water consumption. On the one hand, the consumption of pure water, like food consumption, is a situational need arising as a result of many physiological effects: material loss of water through the kidneys, respiration and skin, accompanied by an increase in blood osmolality, an increase in the entry of osmotically active substances into the blood, most often sodium, leading to an increase in blood osmolarity, drying of the mucous membranes of the oral cavity and respiratory tract in conditions of low humidity, excessive heating of the skin, etc. – not associated with food intake. On the other hand, food intake is accompanied by the inevitable consumption of water, both contained in food and in the form of drinks and/or pure water, which facilitates swallowing of food. It has been established that eating slow-

ly allows time to drink more water during a meal, which *is accompanied by a higher overall calorie intake*, despite the fact that additional water consumption during a meal increases gastric distension and therefore causes a faster and stronger feeling of satiety [21]. Interestingly, increasing the volume of a pre-meal meal by adding water significantly increases the feeling of satiety and reduces the feeling of hunger and subsequent calorie intake during lunch, whereas consuming an equivalent amount of just water as a drink to wash down a meal does not affect the feeling of satiety [22]. The authors of this study concluded that eating foods with a high-water content is more effective in reducing subsequent energy intake than drinking water during a meal [22]. The results of this study were generally confirmed later [23]. That is, to consider that AN is characterized only by restriction of food intake means to be misleading. Therefore, AN, apparently, should be considered a disorder that includs drinking behavior. Drinking motivation, like food motivation, is an innate basic function and does not require learning [24].

It should be noted that reduced water intake increases blood osmolarity primarily due to an increase in plasma sodium concentrations. For example, in older adults, serum sodium concentrations of 142.5–143 mmol/L were associated with a 62% increase in the likelihood of being diagnosed with left ventricular hypertrophy (LVH) OR=1.62 [95% CI 1.03–2.55]. And serum sodium concentrations above 143 mmol/L were associated with a 107% increase in the likelihood of LVH OR=2.07 [95% CI 1.30–3.28] and a 54% increase in the likelihood of heart failure OR = 1.54 [95% CI 1.06–2.23] [25]. We remind you that heart failure always complicates the final stage of angiotensin II antagonism, but it is explained by protein deficiency, not water-electrolyte disturbances.

Another disorder that usually accompanies AN is increased physical activity, which contributes to additional weight loss [26, 27].

AN is accompanied by a disturbance in body perception with the formation of mental and behavioral deviations – despite obvious weight loss and exhaustion, the victim of anorexia perceives themselves as having excess body weight and therefore seeks to reduce its weight by limiting food consumption [28]. Therefore, the behavior of a patient with AN from the point of view of normal perception seems irrational – there is no excess body weight, moreover, there is a body weight deficit, and in the end – a threatening body weight deficit with severe health disorders, but the patient with AN perceives herself as having gained a lot of weight and continues to perform actions aimed at reducing body weight. The complex of irrational behavioral acts in patients with AN is described in detail, for example, by M.V. Korkina et al. [19]. Irrationality of behavior is also noted in individuals with SB [29]. Since AN is accompanied by a life-threatening decrease in body weight, it can be regarded as self-harming behavior, and in combination with self-limitation of water consumption AN, in the final, occurring in an extremely severe form – as dry fasting. In the absence of qualified medical care, AN often leads to death and therefore, from the point of view of psychiatry and forensics, can be regarded as self-traumatizing (self-destructive) behavior, leading to "passive suicide" and, accordingly, as one of the forms of SB.

It should be noted that, unlike other suicidal phenotypes, AN has a high comorbidity rate with concomitant MDs, such as mood and anxiety disorders, obsessive-compulsive disorders, personality disorders, and substance abuse [30]. The MDs most often comorbid with AN included major depressive episode (40%) and obsessive-compulsive disorder (18.3%) [31]. The frequency of the latter can vary from 10 to 40% [32, 33]. However, in a *GWAS* study of 640 cases of eating disorders versus 17,050 cases in controls from the UK Biobank compulsive overeating and bulimia shared common genomic variants with overweight and obesity, whereas for AN the direction of these associations was opposite, i.e., a genomic difference of AN with binge eating disorder and bulimia was found [34].

Thus, AN probably represents a complex of disorders of brain functions – primary, obviously associated with a congenital disorder of cellular structures of the brain and secondary, behavioral reactions caused by primary causes: impaired body perception, increased motor activity, eating disorders (anorexia and bulimia), drinking disorder, tendency to commit additional self-harm and/or suicide. The triggering of AN behavior can be provoked by external factors: the assessment of the victim by the environment as a body with excess weight, comparison of oneself and one's body with "beauty standards" (beauty contest stars, Barbie dolls, etc.), simple school or environmental bullying, bad relationships with parents, teachers, etc. All this allows us to regard AN as a multifactorial pathology, comorbid with SB, and therefore encourages us to look for genetic causes that provide an innate predisposition. At first glance, the opposite of AN is bulimia, but in fact bulimia is the flip side of AN, in which long periods of food abstinence are followed by periods of bulimia, which end in a fast to punish food intemperance.

Prevalence of AN. Approximately 0.5% of adolescent girls in the USA have AN, from 5 to 10% of all cases of eating disorders occur in boys [35]. Perhaps this is due to the peculiarities of statistical recording, but the most severe situation with the incidence of AN is observed in the USA, where in the period from 1999 to 2006 the number of hospitalizations due to eating disorders increased by 119% among children under 12 years of age [36]. In general, the prevalence of AN is 1.4% in the female subpopulation and 0.2% in the male [3, 37]. Without gender stratification, the prevalence of anorexia is estimated at 0.6% [28]. These data can be confirmed by the following observation: for the period from 1988 to 2004. In 2009, 1009 patients with AN were admitted to the Sainte-Anne Hospital (Paris, France), among whom only 23 were men. Men differed from women by a later age of AN manifestation, they were more likely than women to have a history of ex-

cess weight, and they committed parasuicide less often [38]. The risk of developing AN is highest among female athletes and performers, especially those involved in sports and performance activities that reward a slim body (e.g., gymnastics, running, wrestling, dancing, modeling) [39]. It is reported that the prevalence of eating disorders in male athletes ranges from 0 to 19%, and in female athletes – from 6 to 45% [40]. Another group of people who have eating disorders more often than in the population are people "on a heavy diet". The risk of developing an eating disorder in this subpopulation was 18 times higher than in those who did not follow any diets [41]. It is possible that adherence to diets, including those aimed at reducing truly excess body weight, is a symptom of hidden AN.

Mortality and ED in AN. As a variant of ED, AN is known as a mental pathology with the highest mortality rate among EDs – ≈10% [28]. According to the German Civil Registry Office, during inpatient observation of 5839 patients with ED (3569 cases of AN, 363 – bulimia, 1907 – ED without a diagnosed disease), the standardized mortality rate in the subpopulation of patients with AN was 5.35 and 1.49 for bulimia. However, only in bulimia was suicidality a univariate predictor of a shorter period of time from onset to death, whereas patients with AN mostly died of natural causes associated with ED [42].

In patients with AN, the mean all-cause mortality rate was 4.5 [95% CI 4.1–4.9] after 40 years of follow-up. However, in AN, the mortality risk is the same for both sexes, despite the fact that anorexia is 70 times more common in women than in men. Psychiatric comorbidity was detected in 47% of patients with anorexia at diagnosis. Comorbidity with MD was associated with a 1.9-fold increase in 10-year mortality compared with patients without comorbidity and with a 4-fold increase in mortality in those with early diagnosis of anorexia at 6–25 years of age. Suicides accounted for 13.9% of all deaths in patients with anorexia. And even the risk of death from natural causes was 3.8 [95% CI 3.4–4.2] times higher than in the population [43]. According to J. Holl - Denoma (associate professor at the University of Vermont): “People with anorexia commit suicide approximately 57 times more often than similar populations who do not suffer from anorexia” [44].

In a meta-analysis of 41 cohorts of 40 peer-reviewed studies published between 1966 and 2010, women with AN were 5.2 [3.7–7.5] times more likely to die prematurely from any cause and 18.1 [11.5–28.7] times more likely to die by suicide than women aged 15–34 in the general population. The authors noted that the risk of premature death was highest in studies involving older adults, although there was confounding by treatment-related factors [45].

It is interesting that before attempting to commit suicide, AN victims completely isolate themselves from society, and use radical and reliable methods to commit suicide, such as jumping in front of a train, swallowing cleaning products, and self-immolation [46]. That is, AN as a variant of self-harming behavior is the opposite of SB in people without AN. In the general population, suicides are committed significantly more often by men than women, which is clearly associated with the accumulation in their genomes of greatly different quantitative patterns of polymorphic genes associated with SB (more in men): a group of polymorphic genes localized on the Y chromosome of men, and a group of polymorphic genes localized on the only X chromosome of men, that is, those that do not have a wild (normal) allele in the genomes of men. At the same time, men commit suicide, as a rule, in more cruel and reliable ways than women [47, 48], then suicide in AN is the predominant in women.

Anorexia and SB. If the understanding that suicide is a multifactorial pathology has appeared relatively recently and is in the stage of active formation, then anorexia is a clear pathology, the social significance of which is high, since it affects the young, mainly female, part of the population. At first glance, this does not allow us to classify anorexia as a multifactorial disease, the development of which begins at a later age. In old people, AN can be a form of passive suicide, for example, in a ten-year follow-up of 601 elderly patients with AN (according to DSM-IV criteria), 40 deaths due to AN were recorded, the standardized mortality ratio (SMR) in this cohort was 10.6 [95% CI (7.6–14.4)] [49]. For people over 65 years of age, death from anorexia / malnutrition is apparently a much more common occurrence than is commonly thought.

In the initial analysis of 2218 studies, of which 146 studies were selected for further full-text review, 58 publications met the eligibility criteria. Depending on the place of residence, the prevalence of anorexia/malnutrition ranged from 0.20 to 55% among community-dwelling individuals, from 5.8 to 61% among inpatients, from 13 to 63% in inpatient settings, and from 6.6 to 26.6% in other settings (mixed and outpatient). The authors report that loss of appetite in general increased the risk of death by 30-35% [50]. Of course, one of the expected causes was oncopathology, but cases of unexplained anorexia in individuals over 65 years of age were also noted in this study. Unmotivated anorexia in people over 65 years of age is called "senile anorexia" [51]. Unlike young victims of AN, who apparently have the only reason for refusing to eat as a self-perception of being overweight, in the elderly anorexia/malnutrition has a range of quite understandable causes. These include taking vital medications that suppress appetite and/or distort the taste of food, psychosocial causes, depression, changes in the digestive system (decreased saliva production, wearing dentures, reflux esophagitis and liver disease, etc.) [52]. Obviously, among the elderly there may be people who have had another relapse of AN in old age. Nevertheless, it can be concluded that in the elderly, AN is an open form of "passive suicide".

Thus, given the high mortality rate in AN, largely due to suicide, it is acceptable to consider AN as a type of suicidal phenotype.

Genetics of AN (AN as a multifactorial disease). From the previous presentation, it can be understood that AN is a polyetiological disease, however, it is believed that genetic and non-hereditary environmental factors explain 74% and 26% of the variability of the AN syndrome, respectively [53]. In another study, the role of genetic disorders as a cause of AN was estimated at approximately 33–84% of cases, nervous bulimia – at 28–83%, and 41–57% – of compulsive overeating [54]. From the list above, it becomes clear that despite the fact that periods of bulimia and compulsive overeating alternate with periods of severe restriction of food intake in AN and are often an integral part of this pathology, they can occur as independent forms of eating disorders. And this must be taken into account in the differential diagnosis of these conditions.

Eating disorders are more common than AN, for example, in a survey of 877 medical students (746 girls and 131 boys; 559 juniors and 318 seniors) using the EAT-26 questionnaire (DM Garner Eating Attitudes Test – 26 adapted by O.A. Skugarevsky and S.V. Sivukha), eating disorders were identified in 144 (16.4%) respondents, statistically significantly more often in girls (18.2%; $p<0.001$) and junior students (18.2%; $p=0.006$). At the same time, a high score (61-75) on the EAT-26 was determined in two female students, an elevated score (46-60) – in 10 (one boy and nine girls), which amounted to 1.37% (0.76% in boys and 1.47% in girls; $p>0.05$). These students were characterized by "Fascination with diets" and "Desire to lose weight", with maximum scores on the corresponding scales [55can see, this study obtained frequencies of AN occurrence comparable with the above-cited results of the population studies of M.Galmiche et al. [3] and F. R. Smink et al. [37] – 1.4% and 0.2% for women and men, respectively. Comparing these observations with a sufficient degree of confidence, we can state that the population frequency of AN occurrence as a whole corresponds to the Hardy-Weinberg equilibrium. It is also permissible to conclude that the group of possible polymorphic genes that may be associated with AN in the future is quite large and widely distributed in the population, and eating disorder problems appear in those who have a significant accumulation of the corresponding polymorphic genes in the genome. That is, eating disorders in general and anorexia nervosa in particular represent a polygenic pathology.

Of great interest are two recent publications that examined the relationship between AN and telomere length. In a pilot study (submitted May 13, 2023, published June 1, 2023), 44 female patients with AN, aged 13 to 19, with no history of organic brain disease, mental illness (bipolar disorder, schizophrenia spectrum disorder, intellectual disability, substance use, metabolic disorders (such as diabetes mellitus or thyroid disease), who were treated between January 1, 2015 and December 31, 2018, in the Adolescent Eating Disorders Inpatient Unit of Safra Children's Hospital, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel, were divided into two subgroups: 26 AN patients with only food intake restriction and 18 AN patients with both food intake restriction and regular cleansing from the food consumed. In all 44 patients versus 22 controls, there was found telomere shortening but for 18 patients who practiced cleansing of ingested food, it reached statistically significant levels [56]. In a second study (published August 2024), telomere length was significantly negatively correlated with AN in a unidirectional manner ($p=0.017$) using Mendelian randomization (a variant of the two-way two-sample approach) as a result of comparing 452 patients with AN versus 411,729 controls [57]. These data suggest that patients with AN tend to have shorter telomeres as their condition worsens.

The heritability of eating disorders has been identified in both family and twin studies and is multifactorial. The genetic component is considered to be common for both AN and bulimia [58]. In a study of 1831 relatives of 504 probands using personal structured clinical interviews and family history, it was found that complete and partial AN syndromes were more common in female relatives of both anorexic and bulimic probands. The relative risk for developing the complete AN syndrome was 11.3 and 12.3 in female relatives of anorexic and bulimic probands, respectively. Bulimia was more common in the female relatives of the subjects than AN, the corresponding relative risks for bulimia were 4.2 and 4.4 for female relatives of probands with AN and bulimia nervosa, respectively [59].

Results of GWAS [1]*studies*. The search for genes predisposing to AN was started in 1977 with the study of the association of AN with serotonin receptors [60, 61] and has not yielded convincing results so far. For example, as a result of conducting *GWAS* based on standard association analysis followed by meta-analysis across all study cohorts of 3495 cases of anorexia nervosa compared with 10982 controls identified 10641224 SNPs and insertion-deletion variants with minor allele frequencies >1%. As a result, the authors identified one significant locus associated with AN on chromosome 12 (rs4622308) in the region where a locus associated with -type 1 diabetes mellitus and autoimmune diseases was previously found. Significant positive genetic correlations were also found between AN and schizophrenia, neuroticism, educational level, and high-density lipoprotein cholesterol, as well as significant negative genetic correlations between AN and body mass index, insulin and glucose concentrations, and lipid phenotypes. The identified locus overlapped with six genes IKZF4[2], RPS26[3], ERBB3[4], PA2G4[5], RPL41[6] and

[1]GWAS – genome-wide association studies search associations.

[2]The IKZF 4 gene encodes a zinc finger protein, subfamily 1A , member 4, a transcription factor (OMIM * 606239).

[3]RPS26 gene encodes the 40 S ribosomal protein S 26 (OMIM * 603701).

[4]ERBB3 gene encodes the ERBB3 protein of the epidermal growth factor receptor family of receptor tyrosine kinases (OMIM) * 190151).

ZC3H10[1]. However, significant associations with AN were found only for the *RPS26 gene*, the predicted expression of which was negatively correlated with BMI, weight and waist circumference [63].

According to a very large group of authors, in addition to the *RPS26* gene, the key gene for AN may be the gene *DALRD3*[2] [64, 65]. Another study based on a genetically imputed expression and splicing model from 14 tissues using alternative mRNA, protein, and mRNA splicing weights to identify genes, proteins, and transcripts associated with AN risk identified 134 genes for which, after correction for multiple testing, the genetically predicted expression of mRNA, four proteins, and 16 alternatively spliced transcripts was associated with AN. From this sample, further statistical analysis identified 97 genes independently associated with AN. However, further fine mapping analysis yielded a convincing result that associations of increased genetically predicted mRNA expression were correlated with AN only for the *WDR6 gene*[3]. In addition, a number of candidate genes encoding immune system proteins were identified: *MST1* (OMIM * 142408, gene encoding macrophage stimulating protein 1, *TREX1* (OMIM* 606609, gene encoding protein 3-prime repair exonuclease 1), *PRKAR2A* (OMIM* 176910, gene encoding regulatory cAMP-dependent protein kinase type II, alpha), *PROS1* (OMIM* 176880, gene encoding protein S – vitamin K-dependent plasma protein of the coagulation hemostasis system) [66]. In addition to protein-coding regions of genes, the pathogenesis of diseases can also be associated with non-coding regions, such as intronic regions. Intronic regions of *the SOX2OT*[4]*intronic* (rs9839776) and *PPP3CA*[5]*intronic (rs17030795)* genes associated with AN have been found as such [67].

Despite the high technological level *of GWAS* studies, their results cause more confusion than acceptance. This is due to the lack of repeatability of the results. At least when studying the literature on *GWAS* In our studies of AN, we were unable to find at least two studies that found an association with AN of the same polymorphic genes. We were able to find only two independent studies – H. J. Watson et al. (2019) and N. Berthold et al. (2022) – in which the authors report two genes associated by both working groups with AN as a result of *a GWAS* study: *CADM1* (a gene encoding a cell adhesion protein – OMIM *605686) and *NCKIPSD* (the gene encoding *NCK*-interacting protein with *SH3 domain* – regulates the formation of tubes in endothelial cells and, possibly, angiogenesis, OMIM *606671) [64, 68]. Moreover, if N. Berthold and colleagues name the genes *CADM 1* and *NCKIPSD*, then H. J. Watson et al. – *genes* CTNNB 1 (encodes catenin beta-1, which is part of adherens junctions, OMIM*116806) and DAG 1 (encodes dystroglycan, an extracellular matrix protein-binding receptor, OMIM*128239).

This may be due to the fact that the authors used different methods of statistical analysis of genomic associations with AN symptoms. Therefore, *GWAS are more credible* studies that additionally examined the expression profile of candidate genes or at least the DNA methylation profile. Although the heritability of AN is estimated to be high, the DNA methylation pattern is also heritable, moreover, it can be maintained for a long time if the external factor that maintains the pathological methylation pattern is constantly present in the environment, since in this particular case it can be a common component of food. Accordingly, if the development of AN is associated not with a change in nucleotide sequences, but with a change in the expression level due to hyper- or hypomethylation of DNA, that is, epigenomic regulation, an association with specific genes cannot be detected, since it is not associated with *SNPs*. These difficulties with conducting *GWAS* studies and evaluation of their results, including those related to small samples, epistatic interaction, possible network interaction of genes, in which each gene of the gene network makes an insignificant contribution to the development of a phenotypic trait, is also noted by other authors, for example, in the review by P ei-an Betty Shih, D. Blake Woodside (2016) [69].

In the first *GWAS* In a study that included a genome-wide DNA methylation profile comparing monozygotic twins discordant for AN with unrelated controls, rank regression revealed two statistically significant *CpGs* [6]associated with two genes associated

[5]PA2G4 gene encodes RNA binding protein PA2G4, involved in growth regulation and ribosome assembly (OMIM * 602145).

[6]RPL41 gene encodes a protein RPL41–60 S ribosomal protein L 41 (OMIM * 613315)

[1]Gene ZC3H10 encodes the protein ZC3H10 – regulates adipogenesis by controlling translation and F-actin/mitochondria interaction [67].

[2]DALRD3 gene encodes a protein with a DALR anticodon binding domain similar to that of class Ia aminoacyl-tRNA synthetases involved in DNA methylation (OMIM * 618904).

[3]WDR 6 is a gene encoding a protein of the same name that contains WD repeats. WD repeats are minimally conserved regions of approximately 40 amino acids, typically enclosed in glycine-histidine and tryptophan-aspartic acid, that facilitate the formation of heterotrimeric or multiprotein complexes. Proteins belonging to the WD repeat family are involved in a variety of cellular processes, including the cell cycle, signal transduction, apoptosis, and gene regulation (OMIM * 606031).

[4]S OX2OT overlapping transcript is a long noncoding RNA containing at least 5 exons. The SOX2 gene is a regulator of neurogenesis (OMIM*616338).

[5]PPP3CA is the gene for the alpha-isoform subunit of calcineurin (serine/threonine-protein phosphatase 2B catalytic subunit Alpha-isoform), the latter is formed as a result of alternative splicing and is involved. Expression of a dominant-negative mutant of calcineurin suppresses myocyte differentiation and hypertrophy (OMIM *114105).

[6]CpG or CG are regions of DNA where, in the 5' → 3' direction, a cytosine is followed by a guanine with a phosphate (p) between them. CpG regions are often found in regions of the genome called CpG islands , which are usually defined as regions of at least 200 base pairs in length in which the proportion of GC pairs exceeds 50% and the ratio of observed to expected CpG regions exceeds 60% [70].

with metabolic traits, *PPP2R2C*[1] and *CHST1*[2], which were associated with the metabolic signature of type 2 diabetes mellitus, abnormalities in insulin secretion and glucose concentration [71]. In addition, these authors found an association of AN with the genes *FCHO1*[3], *JAM3*[4], *ZER1*[5], *LMNA*[6], *UBAP2L*[7], *SYNJ2*[8] – as follows from the descriptions presented in the interlinear translation, these are genes that participate in cell proliferation, regulation of the functioning of the genetic apparatus through endocytosis and ubiquitin labeling and final removal of proteins.

Of interest is the work of Y. Kim et al. (2013), in which, when assessing changes in gene expression before and after weight restoration in patients with AN, it was found that *CYP11A1 activity* – the enzyme that converts cholesterol into pregnolone – is suppressed after weight restoration [72]. This publication was one of the starting points for our formulation of the gene-endocrine hypothesis of the pathogenesis of AN (see below). In addition, after weight restoration of patients, the same group of authors identified a decrease in the expression of *the C16orf11* (open reading frame 11) *LINC00235 (long intergenic noncoding RNA)* regions located on chromosome 16 (linked to chromosome 16) associated with the perception of odors and the olfactory receptor genes *OR52J3*, *OR51L1*, *OR51A4* and *OR51A2* [ibid.]. Accordingly, of all the analyzed works on *GWAS* In the studies, this publication has gained the greatest confidence, since its results are well consistent with the known mechanisms of pathogenesis of AN. We draw the attention of readers to the fundamental difference in the design of the cited studies. If in the above-mentioned works the genetic material for the study was obtained directly at the height of the disease and compared with healthy individuals, then in the work of Y. Kim et al. gene expression was compared at the height of the disease and after the restoration of the body weight of patients. This suggests that the changes in gene expression discovered by other authors could be associated not with AN, but with its consequences.

Thus, the *GWAS results* studies of the relationship between AN and other eating disorders and genomic disorders are currently contradictory and use very different methods of statistical analysis of the available data, which may influence the final conclusion of the study.

Neurobiology of AN. Satisfaction of hunger from the physiological point of view is a situational need. Patients with AN, experiencing a constant feeling of hunger [19], do not experience biological needs necessary for survival [73], and food intake often causes disgust in them [74, 75]. In the process of studying the personality of patients with AN in the acute period, a fairly adequate assessment of their mind and character was revealed, but an inadequate assessment of appearance [19].

As it turned out, the above-mentioned behavioral and metabolic phenotype of AN with high physical activity is well reproduced experimentally in a significant part of the vivarium rodent population with free access to a voluntary running wheel, subjected to food restriction [76]. This effect was associated with *AgRP* [9]neurons of the hypothalamic peptide, also associated with neurons producing agouti-related peptide (*AgRP*) [ibid.].

Neuroanatomy of AN. Given the above results of *GWAS* studies, which, despite all the contradictions, found associations of AN with genes regulating cell proliferation and adhesion, as well as the genome, it is not surprising that pronounced macromorphological changes in the structure of the brain were found in AN. For example, it was found that patients with AN have a significantly increased number of cerebral cortex folds in the right dorsolateral prefrontal and visual cortex [78]. Pronounced changes in the visual cortex in women with AN can be theoretically associated with a violation of the perception of body image; it is possible that these women really "see" themselves as fatter than they actually are. In the course of studying the genes associated with AN, it was found that they are expressed in the lateral parabrachial nucleus, arcuate nucleus of the hypothalamus, raphe, and ventral area of the adult and fetus [65]. Women with AN were found to have reduced gray matter volume in the bilateral middle cingulate and posterior cingulate cortex, right fusiform area, left amygdala, and left anterior cin-

[1]PPP2R2C is a gene encoding protein phosphatase 2, regulatory entity B, gamma isoform, this enzyme is one of the blockers of cell proliferative activity (OMIM* 605997).

[2]CHST1 is a gene encoding carbohydrate sulfotransferase 1 (OMIM* 603797), of the known functions - it participates in the sulfation of the polysaccharide part of keratin, providing transparency of the cornea. However, similar enzymes of the sulfotransferase class catalyze the sulfate conjugation of many hormones, neurotransmitters, drugs and other xenobiotics.

[3]FCHO 1 is the gene encoding the protein endocytic adaptor 1, containing FCH and Mu domain, and is involved in the major pathway of internalization of cell surface proteins and molecules via endocytosis (OMIM*613437).

[4]JAM 3 is a gene encoding a protein intercellular adhesion C (OMIM*606871).

[5]ZER 1 is a gene encoding a cell cycle regulator protein associated with the cell cycle regulator ZYG11 (OMIM*617764).

[6]LMNA – the gene encoding the proteins lamins A and C – structural proteins of the inner nuclear membrane (OMIM*150330).

[7]UBAP 2L – the gene encoding the protein associated with type 2 ubiquitin (OMIM*616472).

[8]SYNJ 2 is the gene encoding the protein synaptojanin-2, a ubiquitously expressed inositol polyphosphate 5-phosphatase that inhibits endocytosis of the EGF receptor (heparin-binding EGF -like growth factor (OMIM *121650)) (OMIM*609410).

[9] agouti neurons - is a group of neurons in the hypothalamus that form feeling of hunger [76]. They are named for the synthesis of agouti-related peptide, which binds to melanocortin receptors and inhibits their signaling pathways, which ultimately stimulates appetite and the desire to eat. The activity of AgRP is closely associated with autotaxin (ATX), a secreted enzyme necessary for the formation of the lipid signaling molecule lysophosphatidic acid (LPA). Patients with dysfunction of the synaptic signaling pathway LPA are more prone to excess weight and most often suffer from type II diabetes mellitus [77].

gulate cortex compared to women without comorbidity [79].

From the point of view of neuroanatomy, it can be assumed that AN is caused by a disruption in the functioning of the body schema - the cellular center for perceiving the shape of the body, increased excitability of neurons in the motor cortex and/or corresponding subcortical nuclei, areas of the brain that provide volitional effects.

Adipokines and the endocrine manifestation of AN. Mutations in the leptin genes, the p.Val94Met variations leading to a decrease in gene functionality, and the p.Leu211fsX reading frame shift in the MC4 R gene – the melanocortin receptor 4 gene, were unexpectedly detected in patients with AN. One patient with AN was heterozygous for two MC4R variants (p.Val103Ile and p.Ser127Leu) [80].

In women with AN, serum concentrations of leptin, an adipokine that suppresses hunger, are decreased, while concentrations of ghrelin, an adipokine that induces hunger, are increased. However, paradoxically, concentrations of neuropeptide Y, an adipokine that suppresses hunger, are increased. Although 5–15% of patients with AN are adolescent boys and men, data on endocrine dysfunction in AN in males are scarce [81].

When examining the serum leptin content of 25 patients with AN, 20 women with nervous bulimia, 6 women diagnosed with non-specific eating disorders and 14 women with normal body weight (reference comparison group), serum leptin concentrations in all three groups suffering from severe eating disorders were not associated with a specific pathology, but correlated with the individual body mass index [82].

It is possible that oxytocin is involved in the pathophysiology of anorexia nervosa, since in buccal cells of 15 patients with AN compared with 36 healthy women, the methylation status of five of six CpG sites in the region from exon 1 to MT2 sites of the oxytocin gene was altered. On average, methylation levels were higher in patients compared with controls: 64.9-88.8% versus 6.6-45.0%. Methylation levels of these five CpG sites were negatively correlated with body mass index [83]. Another study also found hypermethylation of oxytocin receptor sites in 48 women with clinically evident AN versus 21 women with AN in remission and 35 women without eating disorders [84]. These facts explain the cause of oligodipsia in women with AN, since the amino acid sequence of oxytocin differs from that of antidiuretic hormone by only two amino acids out of nine [85]. Accordingly, one can also think about the structural similarity of their genes. But in this case, if the oxytocin gene is subject to hypermethylation, then the gene of its related vasopressin can also be hypermethylated. Hypermethylation of genes, as a rule, is accompanied by suppression of its expression and, accordingly, a decrease in protein formation. A decrease in the formation and release of vasopressin will be accompanied by a decrease in water consumption. In addition, both hormones are known as regulators of social behavior [85], accordingly, a decrease in their brain concentrations can lead to behavioral changes.

Another study examined the relationship between *SNP frequencies* (rs53576, rs2254298, rs2228485, rs2268493 and rs918316) of the oxytocin receptor in 124 women over the age of 18 (healthy, control group – 35 people), with current AN (AN – 36), AN in history, but in a long period of body weight restoration (ANV – 26), and with bulimia (27). The average age of onset of eating disorders was lower in the group of patients with ANV (13.5 ± 0.7) compared with the groups of ANV (16.7±0.7) and with bulimia (17.8±1.2). The results of the study show that none of *the SNPs* oxytocin receptor was not a predictor of the development of AN or bulimia nervosa. However, with a combination of haplotypes rs53576 and rs2228485, a statistically significant interaction was found between group and haplotype of homozygotes *GG* at both loci with carriers of *C* at both loci. All patients with AN with haplotypes *GG* / *GG* rs53576/rs2254298 was associated with less preoccupation with food and body shape, less anxiety, and less obsessive/compulsive behavior, while haplotype *A carriers* had the highest number of eating disorder symptoms, leading the authors to conclude that haplotype *GG* may be protective in AN [86].

In addition to oxytocin, the leptin-regulated anorexigenic peptide proopiomelanocortin may be involved in the pathogenesis of AN [87].

It is possible that autoimmune processes are also involved in the pathogenesis of AN. For example, antibodies to hypothalamic neurons were detected in all 22 patients with AN using immunofluorescence analysis. At the same time, significantly increased concentrations of ghrelin, proopiomelanocortin, and agouti-related peptide ($p<0.0001$) were detected in the blood serum of patients with AN compared to the serum of the control group. Whereas serum concentrations of leptin in patients with AN were significantly lower than in the control group ($p<0.0001$) [88].

The relationship of AN with neurotransmitter systems. It is believed that any disruption in the functioning of the serotonin system causes symptoms similar to AN [89]. Estrogens increase the reuptake of serotonin in synapses and reduce its enzymatic degradation. The processes associated with these disorders may predispose to the development of AN [90*SNP abnormalities* in the *HTR1D gene* (OMIM*182133, the serotonin receptor 1D gene) and the opiate receptor delta 91]. Overall, these facts suggest a connection between these changes and mood disorders.

In a lifetime study of D_2-receptor affinity in the sensorimotor striatum, association striatum, and limbic striatum using positron emission tomography (PET) in 25 women with AN (mean age 25.2±7.3 years) versus 25 healthy female subjects (mean age 25.6±5.0 years), no differences in the binding of the radiopharmaceutical [^{11}C] raclopride were found either before treatment or during the period of weight gain. The authors deny the role of dopamine D_2 -receptors in the development of AN [922]. In contrast to this work, we present the result

of a similar study in which 10 women with previous AN, who were in the recovery period, had a significantly higher [(11)C] raclopride binding potential in the anterior-ventral striatum than 15 women in the control group [93]. Such different results may be related to the anatomical region of measurement of the radiopharmaceutical uptake.

However, in a Chinese Han population, comparing 260 female anorexia patients meeting DSM-IV criteria with 247 healthy controls, dopamine D_2 receptor gene (rs1800497) and catecholoxymethyltransferase (COMT, rs4633) gene polymorphisms were associated with susceptibility to AN. The interaction between dopamine D_2 receptor gene rs1800497 and COMT gene rs4633 polymorphisms increased the risk of developing AN [94]. In a study of 91 probands with a DSM-IV diagnosis of AN and 457 parents and relatives with a DSM-IV diagnosis of eating disorders, dopamine D_2 -receptor abnormalities were found in the form of an insertion/deletion -141 C/-(-141 Indel) affecting the efficiency of D_2-receptor transcription, as well as multiple polymorphisms in the seventh exon affecting the stability of the D_2-receptor transcript. These abnormalities were not observed in 98 unrelated women in the control group who had normal weight [95].

In addition to the dopamine D_2 receptor, polymorphic variants of the dopamine D_4 receptor gene and the *IGF2* (insulin-related growth factor 2) gene were found to be associated with AN and its characteristic perfectionism. These same genes were found to be associated with perfectionism in healthy representatives of the control group [96].

It would be possible to cite a fairly large number of publications from which it follows that any disturbance in the expression of dopamine or serotonin receptor genes, even without a change in the nucleotide sequence, can be associated with AN, but the facts presented are sufficient, despite the contradictory results of some studies, to understand that a disturbance in serotonin and dopamine regulation is associated with AN in the same way as the above-described changes in the structure of other genes. From which it follows that a single consistent mechanism for the pathogenesis of AN is currently unknown, and the pathogenesis is realized through many mechanisms of its activation. It is especially unclear what is the trigger for this pathology and why its manifestation, as a rule, occurs during puberty and early post-puberty periods of development. Our comprehensive analysis of studies of the material causes of AN development allowed us to develop a new consistent hypothesis for the pathogenesis of AN.

Gene-endocrine hypothesis of the pathogenesis of AN. In addition to the above facts, it should be noted that in areas where there is a real food shortage, AN is a fairly rare phenomenon! [1][97]. From this report there follows a hypothetical assumption that the development of AN may be associated with a dietary epigenetic regulatory factor that realizes its effect through the adipokine system in individuals with sufficient food consumption, which is absent in the diet of people living in areas with food deficiency. Since of all the dietary factors, only fatty acids and cyclic lipids enter the bloodstream unchanged and are capable of both accumulating in fat depots and easily penetrating the blood-brain barrier, and, in accordance with modern concepts, are regulatory factors, it can be assumed that some of the dietary lipids in people with a pathologically altered genome can cause behavioral changes in the form of eating disorders and AN in particular. Since AN most often affects young girls and women, it can be assumed that this substance has an estrogenic nature (i.e., a steroid structure). However, in this case, AN, as a rule, will not be observed in men, since with correct primary sexual differentiation, the expression of estrogen receptors in men is completely and lifelong suppressed. In addition, at the second stage, a severity-dependent shortening of telomeres and a violation of the mitochondrial status caused by the suppression of telomerase activity, inducing a violation of the mitochondrial status and ATP production, associated with a tendency to commit suicide, may be observed [98, 99]. Schematically, our hypothesis can be depicted as follows (Fig. 1). It is likely that such external factors as comments from others about imaginary or obvious obesity and/or bullying associated with these comments are also important as triggers for the development of AN, but not all patients with AN encounter these factors.

Accordingly, Eds can be expected to be found in young men with sexual deviations. We are to present a number of reports to support this hypothesis. In the USA, the lifetime prevalence of eating disorders according to self-reported diagnosis is 10.5% for transgender men and 8.1% for transgender women, including AN (4.2 and 4.1%) and nervous bulimia (3.2 and 2.9%), respectively [100]. As we can see, the frequency of eating disorders in transgender men is even slightly higher than in transgender women, and the frequency of AN does not differ between them.

According to DSM-5 criteria, in an online screening of 8,531 students, EDs were observed in 5.5-17.9% of young women and 0.6-2.4% of young men before the early adulthood period. Of these, 0.8-6.3% of women and 0.1-0.3% of men reported having AN corresponding to DSM-5 criteria, 0.8-2.6% of women and 0.1-0.2% of men reported having bulimia nervosa, 0.6-6.1% of women and 0.3-0.7% of men reported having binge eating disorder, 0.6-11.5% of women and 0.2-0.3% of men reported having other specific eating disorders or eating behavior, and 0.2-4.7% of women and 0-1.6% of men reported having unspecified eating disorders or eating behavior. As a result of the logistic regression analysis and calculation of the risk of eating disorders, sexual minorities were found to be in a group of a particularly high risk of developing EDs.

[1]These observations are in direct contradiction with the hypothesis of C.M. Bulik (2005), who suggested that AN may be associated with the fact that the child's mother was undernourished during pregnancy [103].

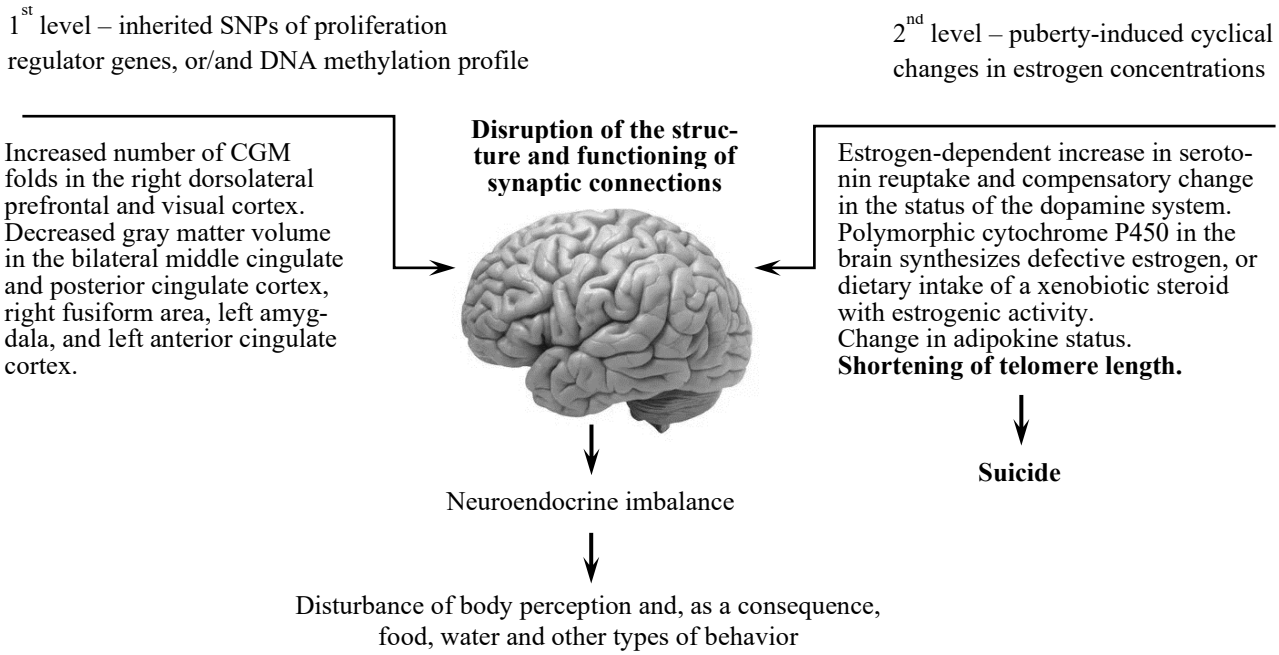

Fig. 1. Gene-endocrine hypothesis of the pathogenesis of psychogenic anorexia.

The two-level hypothesis of AN suggests that, as with any multifactorial disease, AN has a primary congenital gene defect that leads to changes in the cytoarchitecture of the brain (CM) with an implicit change in behavioral reactions. The defect becomes manifested under the influence of external environmental factors, possibly by alimentary intake of phytoestrogens in food and/or other substances of xenobiotic steroid structure, causing neuroendocrine imbalance against the background of altered cytoarchitecture of the CM and, ultimately, addictive behavior. Endogenous synthesis of pathological estrogens due to the presence of congenital polymorphisms of the P450 cytochrome genes cannot be ruled out. The tendency to commit suicide in patients with AN may be associated with a violation of mitochondrial function due to the suppression of telomerase activity, which manifests itself at the chromosomal-molecular level of regulation by shortening the length of telomeres.

Thus, compared with cisgender men, cisgender women had OR=1.71 [95% CI: 1.46–2.00], and students with gender dysfunction had OR=1.68 [95% CI: 1.11–2.47] [101, 102]. In addition, individuals with ED and particularly AN may express a pathologically altered variant of one of the cytochromes P450 proteins responsible for extragonadal estrogen synthesis in the brain, producing pathologically altered estrogen. In another study examining a national sample of 286,720 US college students, bisexual (OR=3.259), gay, lesbian, or queer (OR=2.468) participants were more likely to report lifetime diagnoses of an eating disorder than heterosexual participants [103].

It has been shown that concentrations of lysophosphatidic acid (LPA) mentioned above in the subtitle ([23]) – a phospholipid C_{21} H_{41} O_7 P – in the blood and cerebrospinal fluid increase after an overnight fast, which excites the cerebral cortex and causes or increases the feeling of hunger. Hunger-induced food intake decreases as a result of inhibition of LPA synthesis. The authors believe that their result proves the direct effect of circulating HDL, which are under the control of AgRP neurons in the hypothalamus, on the excitability of the cerebral cortex [77]. Since LPA does not enter the body with food, it is directly synthesized in the body by *AgRP* neurons from *lysophospholipids*, mainly from lysophosphatidylcholine, as a regulator of eating behavior [104]. Accordingly, a disruption of LPA synthesis as a result of, for example, epigenetic gene knockout, can lead to eating behavior disorders. However, people with AN experience a feeling of hunger, but overcome it.

It has recently been discovered that the pathogenesis of AN is indeed associated with abnormalities in the expression of cytochromes P450, disruption of postprandial metabolism of polyunsaturated fatty acids and eicosanoids, dependent on the activity of epoxide hydrolase [105]. Cytochrome P450 isoforms are involved in the extragonadal synthesis of estrogens, including pathological ones associated with the development of oncological processes in the female reproductive system [106].

Conclusion

Thus, AN has all the features of a multifactorial disease caused by primary gene defects – an inherited complex of polymorphic genes (SNP) that leads to structural changes in the brain and disruption of higher mental functions: body perception, anxiety and depression, addictive behavior, decision-making – in response to the alimentary intake of phytoestrogens or other steroids that have a chemical structure different from natural steroids and therefore change physiological food behavioral reactions to pathological ones in the form of

refusal to eat in order to reduce apparent fullness, food rituals and other symptoms characteristic of AN. In healthy men, these phytoestrogens do not cause behavioral changes, since the male body does not reproduce proteins of estrogen recipes due to intrauterine persistent repression of the genes of the corresponding proteins. However, if this process is disrupted in a male fetus with subsequent development of deviant sexual behavior in patients with the XY genotype and the presence of estrogen binding sites in the brain, the development of AN with a typical manifestation in adolescence can also be observed. In older people, AN is obviously not associated with congenital gene disorders and is a consequence of age-related neurometabolic disorders.

Литература / References

1. Attia E, Guarda AS. Prevention and Early Identification of Eating Disorders. *JAMA*. 20225; 327 (11): 1029-1031. DOI: 10.1001/jama.2022.2458
2. Deloitte Access Economics. The Social and Economic Cost of Eating Disorders in the United States of America: A Report for the Strategic Training Initiative for the Prevention of Eating Disorders and the Academy for Eating Disorders. June 2020. Available at: *https://www.hsph.harvard.edu/striped/report-economic-costs-of-eating-disorders/*
3. Galmiche M, Déchelotte P, Lambert G, Tavolacci MP. Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: a systematic literature review. *Am J Clin Nutr*. 2019; 109 (5): 1402-1413. DOI: 10.1093/ajcn/nqy342
4. López-Gil JF, García-Hermoso A, Smith L, Firth J, Trott M, Mesas AE, Jiménez-López E, Gutiérrez-Espinoza H, Tárraga-López PJ, Victoria-Montesinos D. Global proportion of disordered eating in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2023; 177 (4): 363-372. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2022.5848
5. Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, Nielsen S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2011; 68 (7): 724-731. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.74
6. Rosling AM, Sparén P, Norring C, von Knorring AL. Mortality of eating disorders: a follow-up study of treatment in a specialist unit 1974-2000. *Int J Eat Disord*. 2011; 44 (4): 304-310. DOI: 10.1002/eat.20827
7. Watson HJ, Bulik CM. Update on the treatment of anorexia nervosa: review of clinical trials, practice guidelines and emerging interventions. *Psychol Med*. 2013; 43 (12): 2477-2500. DOI: 10.1017/S0033291712002620
8. Yilmaz Z, Hardaway JA, Bulik CM. Genetics and Epigenetics of Eating Disorders. *Adv Genomics Genet*. 2015; 5: 131-150. DOI: 10.2147/AGG.S55776
9. Mills JS, Minister C, Samson L. Enriching sociocultural perspectives on the effects of idealized body norms: Integrating shame, positive body image, and self-compassion. *Front Psychol*. 2022; 13: 983534. DOI: 10.3389/fpsyg.2022.983534
10. Pitron V, de Vignemont F. Beyond differences between the body schema and the body image: insights from body hallucinations. *Conscious Cogn*. 2017; 53: 115-121. DOI: 10.1016/j.concog.2017.06.006
11. Gadsby S. Body representations and cognitive ontology: Drawing the boundaries of the body image. *Conscious Cogn*. 2019; 74: 102772. DOI: 10.1016/j.concog.2019.102772
12. Hosseini SA, Padhy RK. Body Image Distortion (Archived). 2023 Sep 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
13. Pitron V, Alsmith A, de Vignemont F. How do the body schema and the body image interact? *Conscious Cogn*. 2018; 65: 352-358. DOI: 10.1016/j.concog.2018.08.007
14. Shear M, Belak L, Kerrigan S, Smith-Roberts D, Attia E. The impact of open versus closed weighing on rate of weight gain and length of stay among inpatients with anorexia nervosa. *Eat Disord.* 2023; 31 (2): 151-160. DOI: 10.1080/10640266.2022.2086721
15. Walsh BT, Xu T, Wang Y, Attia E, Kaplan AS. Time Course of Relapse Following Acute Treatment for Anorexia Nervosa. *Am J Psychiatry*. 2021; 178 (9): 848-853. DOI: 10.1176/appi.ajp.2021.21010026
16. Steinglass JE, Attia E, Glasofer DR, Wang Y, Ruggiero J, Walsh BT, Thomas JG. Optimizing relapse prevention and changing habits (REACH+) in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2022; 55 (6): 851-857. DOI: 10.1002/eat.23724
17. An Z, Krug I, Portingale J, Butler D. Mirror, mirror, on the wall: During pandemics, how can self-perception research in people with eating disorders happen at all? *J Eat Disord*. 2022; 10 (1): 89. DOI: 10.1186/s40337-022-00608-8
18. Paterna A, Alcaraz-Ibáñez M, Fuller-Tyszkiewicz M, Sicilia Á. Internalization of body shape ideals and body dissatisfaction: A systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord*. 2021; 54 (9): 1575-1600. DOI: 10.1002/eat.23568
19. Коркина М.В., Цивилько М.А., Марилов В.В. Нервная анорексия. Москва: Медицина, 1986. 171 с. [Korkina MV, Tsivilko MA, Marilov VV. Nervous anorexia. Moscow: Medicine, 1986. 171 p.] (In Russ)
20. Attia E, Walsh BT. Anorexia Nervosa. MSD Manual [Digital] https://www.msdmanuals.com/home/mental-health-disorders/eating-disorders/anorexia-nervosa Attia E., Guarda A.S. Prevention and Early Identification of Eating Disorders. *JAMA*. 20225; 327 (11): 1029-1031. DOI: 10.1001/jama.2022.2458
21. de Graaf C, Blom WA, Smeets PA, Stafleu A, Hendriks HF. Biomarkers of satiation and satiety. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79 (6): 946-961. DOI: 10.1093/ajcn/79.6.946
22. Rolls BJ, Bell EA, Thorwart ML. Water incorporated into a food but not served with a food decreases energy intake in lean women. *Am J Clin Nutr*. 1999; 70 (4): 448-455. DOI: 10.1093/ajcn/70.4.448
23. Andrade AM, Kresge DL, Teixeira PJ, Baptista F, Melanson KJ. Does eating slowly influence appetite and energy intake when water intake is controlled? *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2012; 9: 135. DOI: 10.1186/1479-5868-9-135
24. Мельник К.Н. Физиологические аспекты адаптации иммунной системы при различном питьевом поведении: Автореф. дисс. … канд. мед. наук. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. Самара, 2020. 23 с. [Melnik KN. Physiological aspects of adaptation of the immune system at different drinking behaviour: autorref. diss. ... candidate of medical sciences. FGBOU VO 'Samara State Medical University' of the Ministry of Health of Russia. Samara, 2020. 23 c.]. (In Russ)
25. Dmitrieva NI, Liu D, Wu CO, Boehm M. Middle age serum sodium levels in the upper part of normal range and risk of heart failure. *Eur Heart J*. 2022; 43 (35): 3335-3348. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac138
26. Achamrah N, Coëffier M, Déchelotte P. Physical activity in patients with anorexia nervosa. *Nutr Rev*. 2016; 74 (5): 301-311. DOI: 10.1093/nutrit/nuw001
27. Rizk M, Mattar L, Kern L, Berthoz S, Duclos J, Viltart O, Godart N. Physical Activity in Eating Disorders: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020; 12 (1): 183. DOI: 10.3390/nu12010183
28. Ramoz N, Versini A, Gorwood P. Anorexia nervosa and estrogen receptors. *Vitam Horm.* 2013; 92: 141-163. DOI: 10.1016/B978-0-12-410473-0.00006-4
29. Lester D. Toward a new theory of suicide. *Suicide Studies*. 2024; 5 (1): 2-90.
30. Marucci S, Ragione LD, De Iaco G, Mococci T, Vicini M, Guastamacchia E, Triggiani V. Anorexia Nervosa and Comorbid Psychopathology. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018; 18 (4): 316-324. DOI: 10.2174/1871530318666180213111637
31. Kountza M, Garyfallos G, Ploumpidis D, Varsou E, Gkiouzepas I. La comorbidité psychiatrique de l'anorexie mentale: une étude comparative chez une population de patients anorexiques français et grecs [The psychiatric comorbidity of anorexia nervosa: A comparative study in a population of French and Greek anorexic patients]. *Encephale*. 2018; 44 (5): 429-434. (French) DOI: 10.1016/j.encep.2017.07.005.
32. Błachno M, Bryńska A. Współwystepowanie i charakter objawów obsesyjno-kompulsyjnych w jadłowstrecie psychicznym [Comor-

bidity and characteristic of obsessive-compulsive symptoms in anorexia nervosa]. *Psychiatr Pol*. 2012; 46 (6): 1019-1028. (Polish)
33. Kaye WH, Bulik CM, Thornton L, Barbarich N, Masters K. Comorbidity of anxiety disorders with anorexia and bulimia nervosa. *Am J Psychiatry*. 2004; 161 (12): 2215-2221. DOI: 10.1176/appi.ajp.161.12.2215
34. Hübel C, Abdulkadir M, Herle M, Loos RJF, Breen G, Bulik CM. Micali N. One size does not fit all. Genomics differentiates among anorexia nervosa, bulimia nervosa, and binge-eating disorder. I*nt J Eat Disord*. 2021; 54 (5): 785-793. DOI: 10.1002/eat.23481
35. Rosen DS. American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence. Identification and management of eating disorders in children and adolescents. *Pediatrics*. 2010; 126 (6): 1240-1253. DOI: 10.1542/peds.2010-2821
36. Agency for Healthcare Research and Quality. Eating disorders sending more Americans to the hospital. AHRQ News and Numbers. April 1, 2009. Available at: www.ahrq.gov/news/nn/nn040109.htm. Accessed May 6, 2010.
37. Smink FR, van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology, course, and outcome of eating disorders. *Curr. Opin. Psychiatry.* 2013; 26: 543–548. DOI: 10.1097/YCO.0b013e328365a24f
38. Gueguen J, Godart N, Chambry J, Brun-Eberentz A, Foulon C, Divac SM, Guelfi JD, Rouillon F, Falissard B, Huas C. Severe anorexia nervosa in men: comparison with severe AN in women and analysis of mortality. *Int J Eat Disord*. 2012; 45 (4): 537-545. DOI: 10.1002/eat.20987
39. Nichols JF, Rauh MJ, Lawson MJ, Ji M, Barkai H. Prevalence of the female athlete triad syndrome among high school athletes. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006; 160 (2): 137-142. DOI: 10.1001/archpedi.160.2.137
40. Bratland-Sanda S, Sundgot-Borgen J. Eating disorders in athletes: overview of prevalence, risk factors and recommendations for prevention and treatment. *Eur J Sport Sci*. 2013; 13 (5): 499-508. DOI: 10.1080/17461391.2012.740504
41. Patton GC, Selzer R, Coffey C, Carlin JB, Wolfe R. Onset of adolescent eating disorders: population-based cohort study over 3 years. *BMJ*. 1999; 318 (7186): 765-768. DOI: 10.1136/bmj.318.7186.765
42. Fichter MM, Quadflieg N. Mortality in eating disorders – results of a large prospective clinical longitudinal study. *Int J Eat Disord*. 2016; 49: 391–401. doi: 10.1002/eat.22501
43. Søeby M, Gribsholt SB, Clausen L, Richelsen B. Overall and cause-specific mortality in anorexia nervosa; impact of psychiatric comorbidity and sex in a 40-year follow-up study. *Int J Eat Disord.* 2024; 57 (9): 1842-1853. DOI: 10.1002/eat.24223
44. Kingsbury K. Suicidal Anorexics: Determined to Die? Times, 12.00, 28 February, 2008 [Digital] https://time.com/archive/6932458/suicidal-anorexics-determined-to-die/
45. Keshaviah A, Edkins K, Hastings ER, Krishna M, Franko DL, Herzog DB, Thomas JJ, Murray HB, Eddy KT. Re-examining premature mortality in anorexia nervosa: a meta-analysis redux. *Compr Psychiatry*. 2014; 55 (8): 1773-1784. DOI: 10.1016/j.comppsych.2014.07.017
46. Holm-Denoma JM, Witte TK, Gordon KH, Herzog DB, Franko DL, Fichter M, Quadflieg N, Joiner TEJr. Deaths by suicide among individuals with anorexia as arbiters between competing explanations of the anorexia-suicide link. *J Affect Disord*. 2008; 107 (1-3): 231-236. DOI: 10.1016/j.jad.2007.07.029
47. Козлов В.А., Зотов П.Б., Голенков А.В. Суицид: генетика и патоморфоз. Монография. Тюмень: Вектор Бук, 2023. 200 с. [Kozlov VA, Zotov PB, Golenkov AV. Suicide: genetics and pathomorphosis. Tyumen: Vector Book, 2023. 200 p.] (In Russ)
48. Козлов В.А., Зотов П.Б., Голенков А.В. Генетика суицида: монография. Тюмень: Вектор Бук, 2025. 352 с. [Kozlov VA, Zotov PB, Golenkov AV. Suicide: genetics: the monograph. Tyumen: Vector Book, 2025. 352 p.] (In Russ.)
49. Huas C, Caille A, Godart N, Foulon C, Pham-Scottez A, Divac S, Dechartres A, Lavoisy G, Guelfi JD, Rouillon F, Falissard B. Factors predictive of ten-year mortality in severe anorexia nervosa patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2011; 123 (1): 62-70. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2010.01627.x
50. Fielding RA, Landi F, Smoyer KE, Tarasenko L, Groarke J. Association of anorexia/appetite loss with malnutrition and mortality in older populations: A systematic literature review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 202; 14 (2): 706-729. DOI: 10.1002/jcsm.13186
51. Morley JE, Silver AJ. Anorexia in the elderly. *Neurobiol Aging*. 1988; 9 (1): 9-16. DOI: 10.1016/s0197-4580(88)80004-6
52. Pilgrim AL, Robinson SM, Sayer AA, Roberts HC. An overview of appetite decline in older people. *Nurs Older People*. 2015; 27 (5): 29-35. DOI: 10.7748/nop.27.5.29.e697
53. Klump KL, Miller KB, Keel PK, McGue M, Iacono WG. Genetic and environmental influences on anorexia nervosa syndromes in a population-based twin sample. *Psychol Med*. 2001; 31 (4): 737-740. DOI: 10.1017/s0033291701003725
54. Donato K, Ceccarini MR, Dhuli K, Bonetti G, Medori MC, Marceddu G, Precone V, Xhufi S, Bushati M, Bozo D, Beccari T, Bertelli M. Gene variants in eating disorders. Focus on anorexia nervosa, bulimia nervosa, and binge-eating disorder. *J Prev Med Hyg*. 2022; 63 (2 Suppl 3): E297-E305. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2772
55. Билалова А.А., Немешкин Н.И., Голенков А.В., Орлов Ф.В. Исследование расстройств пищевого поведения среди студентов-медиков. *Академический журнал Западной Сибири*. 2024; 20 (4): 3-9. [Bilalova AA, Nemeshkin NI, Golenkov AV, Orlov FV. Study of eating behaviour disorders among medical students. *Academic Journal of West Siberia*. 2024; 20 (4): 3-9.]. (In Russ) DOI: 10.32878/sibir.24-20-04(105)-3-9
56. Uziel O., Dickstein H., Beery E., Lewis Y., Loewenthal R., Uziel E., Shochat Z., Weizman A., Stein D. Differences in Telomere Length between Adolescent Females with Anorexia Nervosa Restricting Type and Anorexia Nervosa Binge-Purge Type. *Nutrients*. 2023; 15(11): 2596. doi: 10.3390/nu15112596.
57. Qiu H., Shi M., Zhong Z., Hu H., Sang H., Zhou M., Feng Z. Causal Relationship between Aging and Anorexia Nervosa: A White-Matter-Microstructure-Mediated Mendelian Randomization Analysis. *Biomedicines*. 2024; 12(8): 1874. doi: 10.3390/biomedicines12081874.
58. Bulik CM. Exploring the gene-environment nexus in eating disorders. *J Psychiatry Neurosci*. 2005; 30 (5): 335-339.
59. Strober M, Freeman R, Lampert C, Diamond J, Kaye W. Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. *Am J Psychia try*. 2000; 157 (3): 393- 401. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.3.393
60. Collier DA, Arranz MJ, Li T, Mupita D, Brown N, Treasure J. Association between 5-HT2A gene promoter polymorphism and anorexia nervosa. *Lancet*. 1997; 350 (9075): 412. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)64135-9
61. Hinney A., et al. Serotonin transporter gene-linked polymorphic region: allele distributions in relationship to body weight and in anorexia nervosa. *Life Sci*. 1997; 61 (21): PL 295-303. DOI: 10.1016/s0024-3205(97)00888-6
62. Audano M, Pedretti S, Ligorio S, Gualdrini F, Polletti S, Russo M, Ghisletti S, Bean C, Crestani M, Caruso D, De Fabiani E, Mitro N. Zc3h10 regulates adipogenesis by controlling translation and F-actin/mitochondria interaction. *J Cell Biol*. 2021; 220 (3): e202003173. DOI: 10.1083/jcb.20200317
63. Duncan L, Yilmaz Z, Gaspar H, Walters R, Goldstein J, Anttila V, Bulik-Sullivan B, Ripke S. Eating disorders working group of the psychiatric genomics consortium; Thornton L, Hinney A, Daly M, Sullivan PF, Zeggini E, Breen G, Bulik CM. Significant Locus and Metabolic Genetic Correlations Revealed in Genome-Wide Association Study of Anorexia Nervosa. *Am J Psychiatry*. 2017; 174 (9): 850-858. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.16121402
64. Watson HJ, et al. Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabo-psychiatric origins for anorexia nervosa. *Nat Genet*. 2019; 51 (8): 1207-1214. DOI: 10.1038/s41588-019-0439-2
65. Howard D, Negraes P, Voineskos AN, Kaplan AS, Muotri AR, Duvvuri V, French L. Molecular neuroanatomy of anorexia nervosa. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 11411. DOI: 10.1038/s41598-020-67692-1
66. Adams DM, Reay WR, Cairns MJ. Multiomic prioritisation of risk genes for anorexia nervosa. *Psychol Med.* 2023; 53 (14): 6754-6762. DOI: 10.1017/S0033291723000235
67. Boraska V, et al. A genome-wide association study of anorexia nervosa. *Mol Psychiatry*. 2014; 19 (10): 1085-1094. DOI: 10.1038/mp.2013.187

68. Berthold N, Pytte J, Bulik CM, Tschochner M, Medland SE, Akkari PA. Bridging the gap: Short structural variants in the genetics of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2022; 55 (6): 747-753. DOI: 10.1002/eat.23716
69. Shih PA, Woodside DB. Contemporary views on the genetics of anorexia nervosa. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016; 26 (4): 663-673. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2016.02.008
70. Saxonov S, Berg P, Brutlag DL. A genome-wide analysis of CpG dinucleotides in the human genome distinguishes two distinct classes of promoters. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103 (5): 1412-1417. DOI: 10.1073/pnas.0510310103
71. Iranzo-Tatay C, Hervas-Marin D, Rojo-Bofill LM, Garcia D, Vaz-Leal FJ, Calabria I, Beato-Fernandez L, Oltra S, Sandoval J, Rojo-Moreno L. Genome-wide DNA methylation profiling in anorexia nervosa discordant identical twins. *Transl Psychiatry*. 2022; 12 (1): 15. DOI: 10.1038/s41398-021-01776-y
72. Kim Y, Trace SE, Crowley JJ, Brownley KA, Hamer RM, Pisetsky DS, Sullivan PF, Bulik CM. Assessment of gene expression in peripheral blood using RNAseq before and after weight restoration in anorexia nervosa. *Psychiatry Res*. 2013; 210 (1): 287-293. DOI: 10.1016/j.psychres.2013.05.026
73. Stern SA, Bulik CM. Alternative frameworks for advancing the study of eating disorders. *Trends Neurosci*. 2020; 43 (12): 951-959. DOI: 10.1016/j.tins.2020.10.001
74. Calkin CV, Carandang CG. Certain eating disorders may be a neuropsychiatric manifestation of PANDAS: case report. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 16 (3): 13213-5.
75. Vincenzi B, O'Toole J, Lask B. PANDAS and anorexia nervosa – a spotters' guide: suggestions for medical assessment. *Eur Eat Disord Rev*. 2010; 18 (2): 116-123. DOI: 10.1002/erv.977
76. Sutton Hickey AK, Duane SC, Mickelsen LE, Karolczak EO, Shamma AM, Skillings A, Li C, Krashes MJ. AgRP neurons coordinate the mitigation of activity-based anorexia. *Mol Psychiatry*. 2023; 28 (4): 1622-1635. DOI: 10.1038/s41380-022-01932-w
77. Endle H, Horta G, Stutz B, Muthuraman M, Tegeder I, Schreiber Y, Snodgrass IF, Gurke R, Liu ZW, Sestan-Pesa M, Radyushkin K, Streu N, Fan W, Baumgart J, Li Y, Kloss F, Groppa S, Opel N, Dannlowski U, Grabe HJ, Zipp F, Rácz B, Horvath TL, Nitsch R, Vogt J. AgRP neurons control feeding behaviour at cortical synapses via peripherally derived lysophospholipids. *Nat Metab*. 2022; 4 (6): 683-692. DOI: 10.1038/s42255-022-00589-7
78. Schultz CC, Wagner G, de la Cruz F, Berger S, Reichenbach JR, Sauer H, Bär KJ. Evidence for alterations of cortical folding in anorexia nervosa. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2017; 267 (1): 41-49. DOI: 10.1007/s00406-015-0666-1
79. Zhang S, Wang W, Su X, Kemp GJ, Yang X, Su J, Tan Q, Zhao Y, Sun H, Yue Q, Gong Q. Psychoradiological investigations of gray matter alterations in patients with anorexia nervosa. *Transl Psychiatry*. 2018; 8 (1): 277. DOI: 10.1038/s41398-018-0323-3
80. Rajcsanyi LS, Zheng Y, Herpertz-Dahlmann B, Seitz J, de Zwaan M, Herzog W, Ehrlich S, Zipfel S, Giel K, Egberts K, Burghardt R, Föcker M, Antel J, Fischer-Posovszky P, Hebebrand J, Hinney A. Unexpected identification of obesity-associated mutations in LEP and MC4R genes in patients with anorexia nervosa. *Sci Rep*. 2024; 14 (1): 7067. DOI: 10.1038/s41598-024-57517-w
81. Schorr M, Miller KK. The endocrine manifestations of anorexia nervosa: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13 (3): 174-186. DOI: 10.1038/nrendo.2016.175
82. Ferron F, Considine RV, Peino R, Lado IG, Dieguez C, Casanueva FF. Serum leptin concentrations in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa and non-specific eating disorders correlate with the body mass index but are independent of the respective disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997; 46 (3): 289-293. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1997.1260938.x
83. Kim YR, Kim JH, Kim MJ, Treasure J. Differential methylation of the oxytocin receptor gene in patients with anorexia nervosa: a pilot study. *PLoS One*. 2014; 9 (2): e88673. DOI: 10.1371/journal.pone.0088673
84. Thaler L, Brassard S, Booij L, Kahan E, McGregor K, Labbe A, Israel M, Steiger H. Methylation of the OXTR gene in women with anorexia nervosa: Relationship to social behavior. *Eur Eat Disord Rev*. 2020; 28 (1): 79-86. DOI:10.1002/erv.2703
85. Baribeau DA, Anagnostou E. Oxytocin and vasopressin: linking pituitary neuropeptides and their receptors to social neurocircuits. *Front Neurosci.* 2015; 9: 335. DOI:10.3389/fnins.2015.00335
86. Acevedo SF, Valencia C, Lutter M, McAdams CJ. Severity of eating disorder symptoms related to oxytocin receptor polymorphisms in anorexia nervosa. *Psychiatry Res*. 2015; 228 (3): 641-648. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.05.040
87. Ma Q, Li X, Yan Z, Jiao H, Wang T, Hou Y, Jiang Y, Liu Y, Chen J. Xiaoyaosan Ameliorates chronic immobilization stress-induced depression-like behaviors and anorexia in rats: the role of the Nesfatin-1-Oxytocin-Proopiomelanocortin neural pathway in the hypothalamus. *Front Psychiatry*. 2019; 10: 910. DOI: 10.3389/fpsyt.2019.00910
88. Escelsior A, Cogorno L, Sukkar SG, Amerio A, Donini LM, Bellomo M, Iervasi E, Amore M, Saverino D. Anti-hypothalamus autoantibodies in anorexia nervosa: a possible new mechanism in neuro-physiological derangement? *Eat Weight Disord.* 2022; 27 (7): 2481-2496. DOI: 10.1007/s40519-022-01388-5
89. Paolacci S, Kiani AK, Manara E, Beccari T, Ceccarini MR, Stuppia L, Chiurazzi P, Dalla Ragione L, Bertelli M. Genetic contributions to the etiology of anorexia nervosa: New perspectives in molecular diagnosis and treatment. *Mol Genet Genomic Med*. 2020; 8 (7): e1244. DOI: 10.1002/mgg3.1244
90. Compan V. Serotonin 4 Receptors: A Cornerstone in AnorexiaNervosa? *Autism Open Access*. 2017; 7: 207. DOI: 10.4172/2165-7890.1000207
91. Brown KM, Bujac SR, Mann ET, Campbell DA, Stubbins MJ, Blundell JE. Further evidence of association of OPRD1 & HTR1D polymorphisms with susceptibility to anorexia nervosa. *Biol Psychiatry*. 2007; 61 (3): 367-373. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.04.007
92. Broft A, Slifstein M, Osborne J, Kothari P, Morim S, Shingleton R, Kenney L, Vallabhajosula S, Attia E, Martinez D, Timothy Walsh B. Striatal dopamine type 2 receptor availability in anorexia nervosa. *Psychiatry Res*. 2015; 233 (3): 380-387. DOI: 10.1016/j.pscychresns.2015.06.013
93. Frank GK, Bailer UF, Henry SE, Drevets W, Meltzer CC, Price JC, Mathis CA, Wagner A, Hoge J, Ziolko S, Barbarich-Marsteller N, Weissfeld L, Kaye WH. Increased dopamine D2/D3 receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [11c]raclopride. *Biol Psychiatry*. 2005; 58 (11): 908-912. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.05.003
94. Peng S, Yu S, Wang Q, Kang Q, Zhang Y, Zhang R, Jiang W, Qian Y, Zhang H, Zhang M, Xiao Z, Chen J. Dopamine receptor D2 and catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms associated with anorexia nervosa in Chinese Han population: DRD2 and COMT gene polymorphisms were associated with AN. *Neurosci Lett*. 2016; 616: 147-151. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.01.036
95. Bergen AW, Yeager M, Welch RA, Haque K, Ganjei JK, van den Bree MB, Mazzanti C, Nardi I, Fichter MM, Halmi KA, Kaplan AS, Strober M, Treasure J, Woodside DB, Bulik CM, Bacanu SA, Devlin B, Berrettini WH, Goldman D, Kaye WH. Association of multiple DRD2 polymorphisms with anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30 (9): 1703-1710. DOI: 10.1038/sj.npp.1300719
96. Bachner-Melman R, Lerer E, Zohar AH, Kremer I, Elizur Y, Nemanov L, Golan M, Blank S, Gritsenko I, Ebstein RP. Anorexia nervosa, perfectionism, and dopamine D4 receptor (DRD4). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Gene*t. 2007; 144B (6): 748-756. DOI: 10.1002/ajmg.b.30505
97. Neurogenic anorexia: what is it, causes, symptoms, treatment, prognosis. https://okeydoctors.com/en/advices/21050
98. Otsuka I., Izumi T., Boku S., Kimura A., Zhang Y., Mouri K., Okazaki S., Shiroiwa K., Takahashi M., Ueno Y., Shirakawa O., Sora I., Hishimoto A. Aberrant telomere length and mitochondrial DNA copy number in suicide completers. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 3176. doi: 10.1038/s41598-017-03599-8.
99. Kim H., Cho S.J., Yoo S.H., Kim S.H., Ahn Y.M. Association between telomere length and completed suicide observed in 71 suicide victims – Preliminary findings. *J Psychosom Res.* 2019; 120: 8-11. doi: 10.1016/j.jpsychores.2019.02.008.
100. Nagata JM, Ganson KT, Austin SB. Emerging trends in eating disorders among sexual and gender minorities. *Curr Opin Psychiatry*. 2020; 33 (6): 562-567. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000645

101. Silén Y, Keski-Rahkonen A. Worldwide prevalence of DSM-5 eating disorders among young people. *Curr Opin Psychiatry*. 2022; 35 (6): 362-371. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000818
102. Grammer AC, Vázquez MM, Fitzsimmons-Craft EE, Fowler LA, Rackoff GN, Schvey NA, Lipson SK, Newman MG, Eisenberg D, Taylor CB, Wilfley DE. Characterizing eating disorder diagnosis and related outcomes by sexual orientation and gender identity in a national sample of college students. *Eat Behav*. 2021; 42: 101528. DOI: 10.1016/j.eatbeh.2021.101528
103. Romano KA, Lipson SK, Beccia AL, Quatromoni PA, Gordon AR, Murgueitio J. Changes in the prevalence and sociodemographic correlates of eating disorder symptoms from 2013 to 2020 among a large national sample of U.S. young adults: A repeated cross-sectional study. *Int J Eat Disord*. 2022; 55 (6): 776-789. DOI: 10.1002/eat.23709
104. Michalczyk A, Budkowska M, Dołęgowska B, Chlubek D, Safranow K. Lysophosphatidic acid plasma concentrations in healthy subjects: circadian rhythm and associations with demographic, anthropometric and biochemical parameters. *Lipids Health Dis*. 2017; 16 (1): 140. DOI: 10.1186/s12944-017-0536-0
105. Shih PB. Integrating multi-omics biomarkers and postprandial metabolism to develop personalized treatment for anorexia nervosa. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2017; 132: 69-76. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2017.02.002
106. Берштейн Л.М. Внегонадная продукция эстрогенов (роль в физиологии и патологии). Санкт-Петербург: Наука: С.-Петерб. изд. фирма, 1998. 171 с. [Berstein LM. Vnegonadal production of estrogens (role in physiology and pathology). St. Petersburg: Nauka: SPb., 1998. 171 p.]. (In Russ)

Information about the authors:

Kozlov Vadim A. – MD, PhD, Professor (SPIN-code: 1915-5416; Researcher ID: I-5709-2014; ORCID iD: 0000-0001-7488-1240; Scopus Author ID: 56712299500). Place of work and position: Professor of the Department of Medical Biology with a course in Microbiology and Virology of Chuvash State University named after I.N. Ulyanov. Address: 45 Moskovsky prospect, Cheboksary, Russia; Leading Researcher, Postgraduate Doctors' Training Institute. Address: 27 Mikhail Sespelya str., Cheboksary, Russia. Phone: +7 (903) 379-56-44, email: pooh12@yandex.ru

Husainova Aigul A. – student (SPIN-code: 8964-4870; Researcher ID: KSL-9479-2024; ORCID iD: 0009-0006-6561-7679). Place of Study: student of the 5th year of the medical faculty of Chuvash State University named after I.N. Ulyanov. Address: 45 Moskovsky prospect, Cheboksary, Russia. Phone: +7 (919) 632-44-84, email: husainova.aigiul@yandex.ru

Golenkov Andrei V. – MD, PhD, Professor (SPIN-code: 7936-1466; Researcher ID: C-4806-2019; ORCID iD: 0000-0002-3799-0736; Scopus Author ID: 36096702300). Place of work and position: Professor of the Department of Psychiatrics, Medical Psychology and Neurology of I.N. Ulianov Chuvash State University. Address: 6 Pirogov Str, Cheboksary, Russia. Phone: +7 (905) 197-35-25, email: golenkovav@inbox.ru

Zotov Pavel B. – MD, PhD, Professor (SPIN-code: 5702-4899; Researcher ID: U-2807-2017; ORCID iD: 0000-0002-1826-486X). Place of work and position: Director of the Institute of Clinical Medicine, Tyumen State Medical University. Address: 54 Odesskaya str., Tyumen, 625023, Russia. Email: note72@yandex.ru

Вклад авторов:

В.А. Козлов: разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, написание и редактирование текста рукописи;
А.А. Хусаинова: участие в разработке концепции и дизайна исследования, сбор материала;
А.В. Голенков: сбор материала, написание текста рукописи, редактирование текста рукописи;
П.Б. Зотов: написание текста рукописи, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions:

V.A. Kozlov: development of the concept and design of the study, collection of material, writing and editing of the manuscript text;
A.A. Khusainova: participation in the development of the concept and design of the study, collection of material;
A.V. Golenkov: collection of material, manuscript writing, manuscript editing;
P.B. Zotov: manuscript writing, manuscript editing.

Финансирование: Данное исследование не имело финансовой поддержки.
Financing: The study was performed without external funding.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила / Article received: 11.05.2025. Принята к публикации / Accepted for publication: 15.06.2025.

Для цитирования: Козлов В.А., Хусаинова А.А., Голенков А.В., Зотов П.Б. Нервная анорексия как вариант суицидального фенотипа. *Суицидология.* 2025; 16 (2): 106-133. doi.org/10.32878/suiciderus.25-16-02(59)-106-133

For citation: Kozlov VA, Khusainova AA, Golenkov AV, Zotov PB. Anorexia nervosa as a variation of the suicidal phenotype. *Suicidology*. 2025; 16 (2): 106-133. (In Russ / Engl) doi.org/10.32878/suiciderus.25-16-02(59)-106-133