



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.16.2.011>



Авдеева К.С.^{1,2}✉, Кичерова О.А.², Петелина Т.И.¹, Горбачевский А.В.¹,
Гуськова О.А.^{1,2}

¹ Тюменский кардиологический научный центр Томского национального
исследовательского медицинского центра, Томск, Россия

² Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

Взаимосвязь депрессии, ожирения и воспаления. Роль физических упражнений в их коррекции

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Авдеева К.С.; редактирование, обработка, написание текста – Кичерова О.А.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Петелина Т.И.; концепция и дизайн исследования, редактирование, написание текста – Горбачевский А.В.; редактирование, обработка, написание текста – Гуськова О.А.

Финансирование: работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Подана: 13.01.2025

Принята: 19.03.2025

Контакты: avdeeva_03@mail.ru

Резюме

В последние десятилетия отмечается значительный рост заболеваемости депрессией и ожирением. Данные нарушения имеют общие патогенетические механизмы, такие как низкоинтенсивное воспаление и нарушения метаболизма триптофана. Поиск новых биомаркеров воспаления, таких как миокины и метаболиты триптофана, будет способствовать повышению качества диагностики и прогнозирования течения данных заболеваний, а также факторов риска для развития сердечно-сосудистых заболеваний. Понимание взаимосвязи между депрессией и ожирением важно для разработки целевых методов профилактики и лечения таких состояний. Эффективным способом улучшения состояния пациентов с ожирением и симптомами депрессии представляется дополнение программы реабилитации оптимальными физическими нагрузками.

Поиск и отбор литературных источников осуществлялся в научных базах cyberleninka.ru, elibrary.ru, link.springer.com, frontiersin.org, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, Web of Science, Google Scholar и других.

Ключевые слова: депрессия, низкоинтенсивное воспаление, ожирение, миокин, триптофан, серотонин, кинуренин, стресс, физическая активность, реабилитация

Avdeeva K.^{1,2}✉, Kicherova O.², Petelina T.¹, Gorbachevskii A.¹, Guskova O.^{1,2}

¹ Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

² Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

The Relationship between Depression, Obesity and Inflammation. The Role of Physical Exercise in Their Correction

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of research, editing, collecting material, processing, writing text – Avdeeva K.; editing, processing, writing text – Kicherova O.; the concept and design of research, editing – Petelina T.; the concept and design of research, editing, collecting material, writing text – Gorbachevskii A.; editing, writing text – Guskova O.

Funding: the work was carried out on the initiative of the authors without attracting funding.

Submitted: 13.01.2025

Accepted: 19.03.2025

Contacts: avdeeva_03@mail.ru

Abstract

In recent decades, there has been a significant increase in the incidence of depression and obesity. These disorders have common pathogenetic mechanisms, such as low-grade inflammation and tryptophan metabolism disorders. The search for new inflammation biomarkers, such as myokines and tryptophan metabolites, will help improve the quality of diagnostics and prognosis of the course of these diseases, as well as risk factors for the development of cardiovascular diseases. Understanding the relationship between depression and obesity is important for developing targeted methods for the prevention and treatment of these conditions. An effective way to improve the condition of patients with obesity and depressive symptoms is to supplement the rehabilitation program with optimal physical activity. The search and selection of literary sources was carried out in scientific databases cyberleninka.ru, elibrary.ru, link.springer.com, frontiersin.org, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, Web of Science, Google Scholar, and others.

Keywords: depression, low-intensity inflammation, obesity, myokine, tryptophan, serotonin, kynurenine, stress, physical activity, rehabilitation

■ ВВЕДЕНИЕ

Депрессия – распространенное расстройство, которое формируют различные молекулярные и биологические механизмы [1]. В развитии депрессивных симптомов значительную роль играют нарушения в работе гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, снижение уровня нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и воспаление, поскольку при депрессии выявляются повышенные уровни провоспалительных цитокинов и белков острой фазы [2, 3].

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Поиск и обобщение имеющихся литературных данных о роли низкоинтенсивного воспаления и нарушения метаболизма триптофана в патогенезе депрессии и

ожирения, способов коррекции данных заболеваний путем определения оптимальных режимов физической активности, а также поиск оптимальных биомаркеров оценки данных процессов и заболеваний.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе применялись данные опубликованных исследований в научных базах PubMed, eLIBRARY, cyberleninka.ru, link.springer.com, frontiersin.org, Web of Science, Google Scholar, зарегистрированных с 2010 по 2024 год, о связи депрессии и ожирения с низкоинтенсивным воспалением и повышением физической активности как методом коррекции данных состояний. Было проанализировано более 160 источников, из которых были исключены из анализа статьи более ранних лет и не полностью соответствующие тематике запроса. Для данного литературного обзора мы использовали статьи, содержащие доказательную экспериментальную и клиническую базу по наиболее современным вопросам, касающимся патогенеза депрессии, ожирения, низкоинтенсивного воспаления и методов их коррекции путем увеличения физической активности.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным Kohler O. et al., тремя основными механизмами, связывающими воспаление и депрессию, являются:

- наличие соматических заболеваний, при которых развивается воспалительный процесс, повышающий риск депрессии;
- повышение уровня воспалительных маркеров у пациентов с депрессией;
- провоспалительные агенты, вызывающие депрессивные симптомы (например, у пациентов, получавших лечение интерфероном-альфа, в 80% случаев развивалось депрессивное расстройство) [2, 4].

К заболеваниям с хроническим воспалением Tate A.R. et al. относит все известные факторы кардиометаболического риска, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такие как гипертония, ожирение, СД 2-го типа, которые сопровождаются хроническим вялотекущим воспалением. К распространенным маркерам воспаления, связанным с данными заболеваниями, относятся интерлейкины IL-1 β , IL-6, фактор некроза опухоли (TNF- α), С-реактивный белок (СРБ), которые служат индикаторами системного воспаления, при этом не являясь специфичными для конкретного заболевания, но давая представление об общем хроническом воспалительном процессе [5]. Усиление воспаления является основным общим нейробиологическим фактором, лежащим в основе ожирения и депрессии, поскольку статус ожирения связан с более высокой экспрессией генов маркеров воспаления в висцеральной и подкожной жировой ткани, а увеличение адипоцитов при ожирении усиливает местное воспаление за счет повышенной секреции цитокинов [6].

Другим примером воспалительного заболевания, по данным Gusev E. et al., является длительный COVID (ДК, или постковид) – сложное, мультисистемное заболевание, сохраняющееся после острой фазы COVID-19. В основе ДК лежит воспаление малой интенсивности, способствующее хроническому течению и разнообразию наблюдаемых симптомов. Особенностью данной формы воспаления является отсутствие барьерной функции воспалительного очага, в результате чего воспаление может распространяться на ткани и организм в целом по мере хронического

прогрессирования, а также лежать в основе многих соматических и нервно-психических расстройств, включая хронический стресс, депрессию и нейродегенерацию. Признаки вялотекущего воспаления включают умеренную цитокинемию, дислипотеинемиию, инсулинорезистентность (ИР), ускоренное старение и сбой в работе иммунной системы [7].

Наблюдается двусторонняя взаимосвязь между провоспалительными маркерами и депрессией. Повышение уровня данных маркеров связано с последующим развитием депрессии. Аналогичным образом у пациентов с депрессией наблюдается повышение уровня IL-6, СРБ, TNF- α [2, 4].

Дополнительным подтверждением двусторонней связи между депрессией и ожирением являются полученные данные о том, что у людей с ожирением вероятность развития депрессии на 55% выше, в то время как у людей с депрессией – на 58% выше вероятность ожирения [6, 8]. По другим данным, у пациентов с депрессией вероятность ожирения выше на 37%, а у пациентов с ожирением вероятность депрессии выше на 18% [9]. На основании этих данных Dębski J. et al. рекомендует рассматривать ожирение и депрессию как единое двухстороннее расстройство [10].

Еще одним нарушением, связанным с депрессией, воспалением и ожирением, является стресс и повышение уровня кортизола. Хроническая активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы вызвана хроническим стрессом и изменениями в моноаминергических путях, включающих норадреналин, дофамин и серотонин. Высокий уровень кортизола приводит к ИР и отложению в организме висцерального жира. В соответствии с этим у пациентов с депрессией и высоким уровнем кортизола наблюдается повышенное количество висцерального жира и ИР по сравнению с пациентами с депрессией и нормальным уровнем кортизола [6]. Гиперактивность системы ГГН была обнаружена у 40–60% людей с депрессией, а такие цитокины, как IL-6, стимулируют ось ГГН, способствуя развитию ожирения или ИР через механизм резистентности глюкокортикоидных рецепторов к кортизолу [11].

По данным Molina K. et al., субъективно воспринимаемый хронический стресс связан с усилением симптомов депрессии [12]. В работе Sochacka et al. ожирение и депрессия также рассматриваются как взаимозависимые патологические состояния с сильным воспалительным эффектом, при этом акцент сделан на роль микробиоты кишечника и ее состава в данном процессе. Данная взаимосвязь требует отдельного рассмотрения [13].

В физиологических условиях цитокины вырабатываются постоянно в небольших концентрациях для обеспечения нормальной функции тканей, однако концентрация провоспалительных цитокинов значительно повышается при заболеваниях, описанных выше, а также при повреждениях ЦНС. Связь между хроническими заболеваниями, связанными со стрессом, и воспалением является двусторонней. Воспалительные цитокины поступают с периферии или вырабатываются локально в ЦНС, вызывая нейровоспаление. Проникновение провоспалительных цитокинов с периферии в ЦНС осуществляется через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). IL-1 β , TNF- α и IL-6 влияют на регуляцию плотных контактов в эндотелиальных клетках сосудов головного мозга, нарушая целостность гематоэнцефалического барьера и повышая его проницаемость [14].

Связь депрессии с воспалением и метаболической дисфункцией продемонстрирована в работе Goldsmith D.R. et al. Метаболические нарушения вызывают

воспаление, которое усугубляет метаболические последствия и в том числе ИР. Повышенная концентрация эндогенных маркеров воспаления, таких как СРБ, и низкая функциональная связность коры головного мозга и полосатого тела коррелируют с симптомами ангедонии и замедлением двигательной активности при большом депрессивном расстройстве [8].

Цитокины (адипокины) предполагаются в качестве биомаркеров депрессии с воспалительным или метаболическим компонентом [6]. Согласно Paganin W. et al. измерение периферических биомаркеров воспаления возможно связать с центральными нейровоспалительными процессами, что повысит эффективность диагностики и лечения этих состояний [15].

Несмотря на то, что BDNF, IL-6, IL-10 и СРБ показали себя как более надежные предикторы реакции, единый механизм или маркер, который достоверно указывает на наличие депрессии, на сегодняшний день не определен. Это свидетельствует о необходимости комплексной оценки цитокинового про- и противовоспалительного профиля при депрессии [3].

Повышение уровня интерлейкина (IL)-1 β , IL-6, IL-18 и TNF- α при депрессии вызывает нейровоспалительные процессы, изменения в метаболизме триптофана, что приводит к снижению синтеза серотонина [16]. Повышенный уровень IL-6, IL-1 β , IL-2, IL-10, TNF- α , интерферона гамма (IFN- γ), СРБ и метаболитов кинуренинового пути, а также сниженный уровень нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и триптофана характерны для депрессии после COVID-19 [17].

Депрессия, воспаление и метаболизм триптофана

Триптофан (TRP) – аминокислота, необходимая для синтеза белка, участвует в нескольких путях метаболизма. Первый, серотониновый путь связан с биосинтезом

Цитокины и другие маркеры воспаления, связанные с депрессией [15]
Cytokines and other markers of inflammation associated with depression [15]

Молекула	Основная функция	Где обнаружена	Значения при депрессии
IL-1 β	Способствует воспалению, вызывает лихорадку и активизирует иммунные реакции	Кровь, ликвор, мозг	Увеличение
IL-2	Стимулирует рост и дифференцировку Т-клеток, регулирует иммунные реакции	Кровь, ликвор	Увеличение
IL-4	Дифференцировка Th2-клеток, противовоспалительные свойства	Кровь, ликвор	Уменьшение
IL-6	Способствует воспалению, стимулирует реакции острой фазы и влияет на функцию мозга	Кровь, ликвор, мозг	Увеличение
IL-8	Способствует воспалению, хемотаксис нейтрофилов	Кровь, ликвор	Увеличение
IL-12	Дифференцировка Th-1 клеток, усиливающая цитотоксическую активность	Кровь, ликвор	Увеличение
IFN- γ	Активирует макрофаги, способствует Th-1 реакциям	Кровь, ликвор	
TNF	Способствует воспалению, индуцирует апоптоз	Кровь, ликвор, мозг	Увеличение
CRP	Маркер системного воспаления, острая фаза ответа	Кровь	Увеличение
BDNF	Способствует росту и дифференцировке нейронов	Кровь, ликвор, мозг	Уменьшение

серотонина и его производного мелатонина, которые участвуют в регуляции настроения и сна соответственно. На долю серотонинового пути приходится от 1 до 5% метаболизма триптофана.

Второй, кинурениновый путь (КП) метаболизирует 95% свободного триптофана в различные биологически активные формы кинуренина (KYN). Для преобразования триптофана в KYN требуются ферменты триптофан-2,3-диоксигеназа (TDO) или индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO). Важным является тот факт, что при высоком уровне кортизола и воспалительных цитокинов индуцируется IDO, что приводит к избыточной активации КП [18, 19].

Активность IDO1 может регулироваться путем активации IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-12 и др. Такая регуляция способствует ускорению метаболизма TRP при патологических состояниях. Так, при атеросклерозе повышение функции IDO стимулирует выработку KYN, способствует обострению сосудистого воспаления и образованию пенистых клеток, а образование пенистых клеток при воспалении сосудов связано с индуцированной AhR повышенной экспрессией IL-8, IL-1 β и TNF- α и прогрессированием атеросклероза, поэтому, по данным Liu J.J., метаболиты КП были предложены в качестве биомаркеров для выявления и прогрессирования атеросклероза и СД [20–22].

Согласно Koziel K. et al. [23] кинуренины обладают широким спектром биологических действий (которые часто противоречат друг другу), таких как цитотоксическое/цитопротекторное, окислительное/антиокислительное или про-/противовоспалительное. Общий эффект зависит от их локальной концентрации, клеточной среды, а также от сложных положительных и отрицательных циклов обратной связи. Дисбаланс между полезными и вредными кинуренинами связан с патогенезом различных психических заболеваний (включая депрессию) и нарушений обмена веществ, включая атеросклероз и СД. Так, при СД низкоинтенсивное воспаление может также сместить метаболизм TRP в сторону КП, поскольку провоспалительные факторы (например, IFN- γ , LPS, TNF- α) индуцируют экспрессию TDO/IDO *in vitro* и *in vivo*.

Mingoti M.E.D. et al. [24] полагают, что COVID-19 способен вызывать либо усугублять депрессию, поскольку активация IDO снижает уровень TRP и повышает уровень токсичных метаболитов КП, что усиливает активацию глии, нейровоспаление, токсичность и гибель нейронов.

Еще до появления результатов современных научных исследований, в 1969 году, было высказано предположение, что вызванная стрессом активация TDO, а позднее и индуцируемого воспалением IDO переключает метаболизм TRP с образования серотонина на выработку KYN при депрессии, поскольку активация IDO и TDO приводит к недостатку образования серотонина (и его метаболита мелатонина), что способствует бессоннице, нарушению регуляции биологических ритмов и нейрогенеза, наблюдаемым при депрессии [25].

Резюмируя связь воспаления, метаболизма TRP и депрессии, можно утверждать, что она состоит в активации неспецифических воспалительных процессов при ряде различных заболеваний и состояний фермента IDO с последующим переключением метаболизма с серотонинового пути на кинурениновый, истощением запасов TRP и снижением уровня серотонина. Данный механизм патогенеза объясняет необходимость в лечении депрессии не только восстановления синтеза серотонина, но и обязательного уменьшения воспаления, а также поиска оптимальных терапевтических и реабилитационных стратегий уменьшения воспаления [26].

Польза физической активности при депрессии

Клинические испытания показали, что многие противовоспалительные препараты оказывают антидепрессивное действие. В частности, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) по антидепрессивному эффекту превосходят плацебо. Антидепрессивный эффект могут оказывать статины, полиненасыщенные жирные кислоты [4].

Поскольку применение противовоспалительных средств (в первую очередь НПВС и ГКС) связано с большим количеством побочных эффектов, а фармакологические методы коррекции метаболитов KYN на данный момент не разработаны, то одним из возможных механизмов влияния на низкоинтенсивное воспаление, КП и депрессию могут быть различные виды физической активности в рамках реабилитации. Физические упражнения в сочетании со стандартными методами лечения приводят к значительно более выраженному антидепрессивному эффекту, чем медикаментозная терапия [27].

По данным Pedersen B.K. et al. [27], физические упражнения оказывают положительное влияние на здоровье, снижая риск развития стресса и депрессии. Прямая связь мышц и головного мозга обеспечивается выделением миокинов, вырабатываемых мышцами во время физической активности. Миокин катепсин В проходит через ГЭБ, усиливая выработку нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), нейрогенез и улучшая память. Физические упражнения повышают экспрессию нейронального гена FNDC5 (который кодирует PGC1 α -зависимый миокин FNDC5), что также способствует повышению уровня нейротрофических факторов головного мозга [28]. BDNF также вырабатывается в скелетных мышцах во время физических упражнений [29, 30].

Недавно открытый миокин иризин, который вырабатывается при расщеплении белка-предшественника фибронектина типа III, содержащего домен 5 (FNDC5), во время физических упражнений играет ключевую роль в регуляции энергетического обмена, способствует «окислению» жировой ткани и влияет на ИР. Также FNDC5 улучшает настроение, нейропластичность и когнитивные функции. В эксперименте Pignataro P. et al. подтвержден антидепрессивный эффект иризина, который модулировал экспрессию цитокинов (IL-1 β , IL-4, IL-6 и IL-10), влиял на экспрессию генов нейротрофинов, включающих BDNF [31, 32]. Влияние физических упражнений на снижение выраженности депрессии опосредовано метаболизмом KYN. В мышцах увеличивается PGC1 α -зависимая экспрессия ферментов кинуренин-аминотрансферазы, которая приводит к полезному сдвигу в балансе между нейротоксичным кинуренином и нейропротекторной кинуреновой кислотой. Таким образом снижение уровня KYN в плазме крови защищает головной мозг от вызванных стрессом изменений, связанных с депрессией [33, 34].

В работе Hird E.J. et al. описывается антидепрессивный эффект физических упражнений, основанный на дофаминовых механизмах, проявляющихся в нарушении мотивации, ангедонии и усталости [35]. В результате метаанализа рандомизированных контролируемых исследований, физические упражнения показали умеренное влияние на депрессию по сравнению с активным контролем как сами по себе, так и в сочетании с другими методами лечения. В связи с этим можно рассматривать повышение физической активности наряду с когнитивно-поведенческой психотерапией и антидепрессантами группы СИОЗС в качестве основных методов лечения депрессии.

Несмотря на эффективность физических упражнений в лечении депрессии, существует сложность разработки стандартизированных рекомендаций [36]. Британские источники предлагают общие рекомендации по увеличению любой физической активности, американская психиатрическая ассоциация рекомендует любые аэробные упражнения или тренировки с отягощениями, а австралийские и новозеландские рекомендации предполагают сочетание силовых и интенсивных аэробных упражнений по крайней мере два или три раза в неделю. Но все упомянутые руководства не содержат четких и последовательных рекомендаций относительно дозировки или вида упражнений, поэтому вопрос об оптимальных режимах двигательной активности, необходимой для лечения депрессии, остается открытым [37]. В работе Piercy K.L. et al. [38] показано, что взрослые должны уделять не менее 150–300 минут в неделю аэробной физической активности умеренной интенсивности или 75–150 минут в неделю аэробной физической активности высокой интенсивности, а также выполнять упражнения на укрепление мышц 2 дня в неделю или более. Пациентам с хроническими заболеваниями предлагается следовать основным рекомендациям, если их физическое состояние это позволяет, поскольку более высокая физическая активность приносит дополнительную пользу для здоровья [39].

Однако в отношении депрессии при более высоких уровнях физической активности наблюдаются лишь незначительные дополнительные преимущества. Выявлена U-образная зависимость «доза – эффект» между физическими упражнениями и симптомами депрессии. В работе Tang L. et al. [40] показано, что аэробные упражнения наиболее эффективны при дозировке 1000 MET-мин/неделю. Общая продолжительность тренировок в диапазоне от 600 до 970 MET-мин в неделю определена наиболее клинически эффективной. Наибольший эффект аэробных упражнений определен при нагрузках от 820 до 1000 MET-мин в неделю, силовых тренировок – от 520 до 1000 MET-мин в неделю, ходьбы – от 650 до 1000 MET-мин в неделю и йоги – от 680 до 1000 MET-мин в неделю.

Согласно Li W. et al. [41] наиболее эффективным режимом тренировок при депрессии является 40 минут аэробных упражнений средней интенсивности три раза в неделю в течение 6–11 недель, поскольку как короткие (менее 40 минут) так и длительные (более 40 минут) периоды аэробных упражнений эффективны в облегчении симптомов депрессии. Moraes H.S. et al. [42] отмечает, что дополнение фармакологического лечения силовыми тренировками способствует более выраженному уменьшению проявлений депрессии. Xu Y. et al. [43] и Ribeiro J.A. et al. [44] отмечают эффективность коротких и высокоинтенсивных интервальных тренировок в лечении депрессии. Аэробные упражнения, по сравнению с силовыми или упражнениями на гибкость, оказывают более положительное влияние на депрессию [45]. Seo E.Y. et al. отмечает эффективность 8-недельной программы упражнений в виде езды на велотренажере с использованием виртуальной реальности длительностью 40–60 мин. и частотой более 3 раз в неделю в лечении как депрессии, так и ожирения [46].

Ходьба как один из видов физических упражнений считается безопасным, удобным и неинвазивным методом, не требующим специального оборудования и подготовки. Согласно данным ряда авторов, различные виды ходьбы эффективно снижают выраженность симптомов депрессии. У соблюдающих рекомендации по физической активности взрослых (что эквивалентно 2,5 часа ходьбы в неделю) риск депрессии определен на 25% ниже, чем у неактивных. Таким образом, ходьба является

эффективным и легким в реализации вариантом реабилитационного вмешательства [39, 40, 43, 46].

Данные об эффективности различных видов физической активности при депрессии разнородны. Разработка структурированных программ тренировок и физической реабилитации является крайне актуальной.

Многие авторы отмечают, что реабилитационная программа может быть скорректирована в зависимости от исходного уровня физической подготовки конкретного человека и индивидуальных факторов, таких как возраст или состояние здоровья, поскольку у пациентов без предварительной подготовки отмечается значительное ухудшение симптомов депрессии и работы сердечно-сосудистой системы [3, 47, 48].

Также важно упомянуть, что пациенты при наличии депрессии часто не хотят прилагать усилия для физической активности и занятий спортом, поэтому важным элементом реабилитации пациентов с депрессией должна стать психологическая и поведенческая поддержка мотивации пациентов к изменению своего образа жизни, пищевых привычек и увеличению физической активности [10].

■ ВЫВОДЫ

1. Взаимосвязь воспаления и депрессии во многом определяется увеличением синтеза метаболитов кинуренина и уменьшением синтеза серотонина из общего субстрата триптофана на фоне ожирения.
2. Антидепрессивный эффект физической активности основан на уменьшении концентрации метаболитов кинуренинового пути в крови и обратном смещении баланса метаболизма триптофана в сторону пути синтеза серотонина.
3. Физическая активность приводит к смещению провоспалительного цитокинового баланса в сторону уменьшения низкоинтенсивного воспаления за счет активации противовоспалительных эффектов миокинов в мышцах.
4. Значение про- и противовоспалительных цитокинов определяется динамическим соотношением их суммарного действия. Это требует дополнительного изучения и поиска наиболее информативных биомаркеров.
5. Физическая активность оказывает положительное влияние на цитокиновый профиль и на метаболизм триптофана и кинуренина, что может быть использовано при немедикаментозном лечении депрессивных состояний.
6. Для полного понимания сложного взаимодействия между цитокинами, вырабатываемыми при физических нагрузках, воспалением и депрессией необходимы дальнейшие исследования, направленные на выявление конкретных механизмов взаимодействия этих факторов, а также разработка индивидуализированных режимов физической активности с наиболее эффективными параметрами коррекции как депрессии, так и факторов кардиометаболического риска.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Correia A.S., Vale N. Tryptophan Metabolism in Depression: A Narrative Review with a Focus on Serotonin and Kynurenine Pathways. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8493. doi: 10.3390/ijms23158493
2. Pastis I., Santos M.G., Paruchuri A. Exploring the role of inflammation in major depressive disorder: beyond the monoamine hypothesis. *Front Behav Neurosci.* 2024;17:1282242. doi: 10.3389/fnbeh.2023.1282242
3. Ross R.E., VanDerwerker C.J., Saladin M.E., Gregory C.M. The role of exercise in the treatment of depression: biological underpinnings and clinical outcomes. *Mol Psychiatry.* 2023;28(1):298–328. doi: 10.1038/s41380-022-01819-w. Epub 2022 Oct 17.

4. Kohler O, Krogh J, Mors O, Benros M.E. Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(7):732–42. doi: 10.2174/1570159x14666151208113700
5. Tate A.R., Rao G.H.R. Inflammation: Is it a Healer, Confounder, or a Promoter of Cardiometabolic Risks? *Biomolecules*. 2024;14(8):948. doi: 10.3390/biom14080948
6. Borgland S.L. Can treatment of obesity reduce depression or vice versa? *J Psychiatry Neurosci*. 2021;46(2):E313–E318. doi: 10.1503/jpn.210036
7. Gusev E., Sarapultsev A. Exploring the Pathophysiology of Long COVID: The Central Role of Low-Grade Inflammation and Multisystem Involvement. *Int J Mol Sci*. 2024;25(12):6389. doi: 10.3390/ijms25126389
8. Goldsmith D.R., Bekkhat M., Le N.A., Chen X., Woolwine B.J., Li Z., Haroon E., Felger J.C. Protein and gene markers of metabolic dysfunction and inflammation together associate with functional connectivity in reward and motor circuits in depression. *Brain Behav Immun*. 2020;88:193–202. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.013. Epub 2020 May 5.
9. Panda S.S., Nayak A., Shah S., Aich P. A Systematic Review on the Association between Obesity and Mood Disorders and the Role of Gut Microbiota. *Metabolites*. 2023;13(4):488. doi: 10.3390/metabo13040488
10. Dębski J., Przybyłowski J., Skibiak K., Czerwińska M., Walędzia M., Różańska-Walędzia A. Depression and Obesity-Do We Know Everything about It? A Narrative Review. *Nutrients*. 2024;16(19):3383. doi: 10.3390/nu16193383
11. Jakubowska P., Balcerzyk-Lis M., Fortuna M., Janiak A., Kopaczynska A., Skwira S., Mlynarska E., Rysz J., Franczyk B. Influence of Metabolic Dysregulation in the Management of Depressive Disorder-Narrative Review. *Nutrients*. 2024;16(11):1665. doi: 10.3390/nu16111665
12. Molina K., Baskin M.L., Long D., Carson T.L. Psychological and behavioral pathways between perceived stress and weight change in a behavioral weight loss intervention. *J Behav Med*. 2021;44(6):822–832. doi: 10.1007/s10865-021-00231-z. Epub 2021 May 18.
13. Sochacka K., Kotowska A., Lachowicz-Wisniewska S. The Role of Gut Microbiota, Nutrition, and Physical Activity in Depression and Obesity-Interdependent Mechanisms/Co-Occurrence. *Nutrients*. 2024;16(7):1039. doi: 10.3390/nu16071039
14. White A.G., Elias E., Orozco A., Robinson S.A., Manners M.T. Chronic Stress-Induced Neuroinflammation: Relevance of Rodent Models to Human Disease. *Int J Mol Sci*. 2024;25(10):5085. doi: 10.3390/ijms25105085
15. Paganin W., Signorini S. Inflammatory biomarkers in depression: scoping review. *BJPsych Open*. 2024;10(5):e165. doi: 10.1192/bjo.2024.787
16. Kouba B.R., de Araujo Borba L., Borges de Souza P., Gil-Mohapel J., Rodrigues A.L.S. Role of Inflammatory Mechanisms in Major Depressive Disorder: From Etiology to Potential Pharmacological Targets. *Cells*. 2024;13(5):423. doi: 10.3390/cells13050423
17. Lorkiewicz P., Waszkiewicz N. Biomarkers of Post-COVID Depression. *J Clin Med*. 2021;10(18):4142. doi: 10.3390/jcm10184142
18. Martin K.S., Azzolini M., Lira Ruas J. The kynurenine connection: how exercise shifts muscle tryptophan metabolism and affects energy homeostasis, the immune system, and the brain. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020;318(5):C818–C830. doi: 10.1152/ajpcell.00580.2019. Epub 2020 Mar 25.
19. Savitz J. The kynurenine pathway: a finger in every pie. *Mol Psychiatry*. 2020;25(1):131–147. doi: 10.1038/s41380-019-0414-4. Epub 2019 Apr 12.
20. Yang Y., Liu X., Xie C., Shi J. The role of the kynurenine pathway in cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1406856. doi: 10.3389/fcvm.2024.1406856
21. Chaves Filho A.J.M., Lima C.N.C., Vasconcelos S.M.M., de Lucena D.F., Maes M., Macedo D. IDO chronic immune activation and tryptophan metabolic pathway: A potential pathophysiological link between depression and obesity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;80(Pt C):234–249. doi: 10.1016/j.pnpb.2017.04.035. Epub 2017 Jun 12.
22. Liu J.J., Movassat J., Portha B. Emerging role for kynurenines in metabolic pathologies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019;22(1):82–90. doi: 10.1097/MCO.0000000000000529
23. Kozieł K., Urbanska E.M. Kynurenine Pathway in Diabetes Mellitus-Novels Pharmacological Target? *Cells*. 2023;12(3):460. doi: 10.3390/cells12030460
24. Mingoti M.E.D., Bertollo A.G., Simões J.L.B., Francisco G.R., Bagatini M.D., Ignácio Z.M. COVID-19, Oxidative Stress, and Neuroinflammation in the Depression Route. *J Mol Neurosci*. 2022;72(6):1166–1181. doi: 10.1007/s12031-022-02004-y. Epub 2022 Mar 23.
25. Oxenkrug G., Ratner R., Summergrad P. Kynurenines and vitamin B6: link between diabetes and depression. *J Bioinform Diabetes*. 2013;1(1). Available at: <http://openaccesspub.org/journals/download.php?file=51-OAP-JBD-IssuePDF.pdf>. doi: 10.14302/issn.2374-9431.jbd-13-218
26. McLachlan C., Shelton R., Li L. Obesity, inflammation, and depression in adolescents. *Front Psychiatry*. 2023;14:1221709. doi: 10.3389/fpsy.2023.1221709
27. Lee J., Gierc M., Vila-Rodriguez F., Puterman E., Faulkner G. Efficacy of exercise combined with standard treatment for depression compared to standard treatment alone: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord*. 2021;295:1494–1511. doi: 10.1016/j.jad.2021.09.043. Epub 2021 Sep 17.
28. Pedersen B.K. Physical activity and muscle-brain crosstalk. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(7):383–392. doi: 10.1038/s41574-019-0174-x
29. Al-Ibraheem A.M.T., Hameed A.A.Z., Marsool M.D.M., Jain H., Prajiwal P., Khazmi I., Nazzal R.S., Al-Najati H.M.H., Al-Zuhairi B.H.Y.K., Razaq M., Abd Z.B., Marsool A.D.M., Wahedaldin A.J., Amir O. Exercise-Induced cytokines, diet, and inflammation and their role in adipose tissue metabolism. *Health Sci Rep*. 2024;7(9):e70034. doi: 10.1002/hsr2.70034
30. Zarza-Rebollo J.A., López-Isac E., Rivera M., Gómez-Hernández L., Pérez-Gutiérrez A.M., Molina E. The relationship between BDNF and physical activity on depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2024;134:111033. doi: 10.1016/j.pnpb.2024.111033. Epub 2024 May 22.
31. Liu Y., Fu X., Zhao X., Cui R., Yang W. The role of exercise-related FND5/irisin in depression. *Front Pharmacol*. 2024;15:1461995. doi: 10.3389/fphar.2024.1461995
32. Pignataro P., Dicarlo M., Zerlotin R., Storlino G., Oranger A., Sanesi L., Lovero R., Buccoliero C., Mori G., Colaianni G., Colucci S., Grano M. Antidepressant Effect of Intermittent Long-Term Systemic Administration of Irisin in Mice. *Int J Mol Sci*. 2022;23(14):7596. doi: 10.3390/ijms23147596
33. Cervenka I., Agudelo L.Z., Ruas J.L. Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. *Science*. 2017;357(6349):eaaf9794. doi: 10.1126/science.aaf9794
34. Agudelo L.Z., Femenia T., Orhan F., Porsmyr-Palmer M., Gojny M., Martinez-Redondo V., Correia J.C., Izadi M., Bhat M., Schuppe-Koistinen I., Pettersson A.T., Ferreira D.M.S., Krook A., Barres R., Zierath J.R., Erhardt S., Lindskog M., Ruas J.L. Skeletal muscle PGC-1α1 modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression. *Cell*. 2014;159(1):33–45. doi: 10.1016/j.cell.2014.07.051
35. Hird E.J., Slanina-Davies A., Lewis G., Hamer M., Roiser J.P. From movement to motivation: a proposed framework to understand the antidepressant effect of exercise. *Transl Psychiatry*. 2024;14(1):273. doi: 10.1038/s41398-024-02922-y
36. Ge L.K., Huang Z., Wei G.X. Global research trends in the effect of exercise on depression: A bibliometric study over the past two decades. *Heliyon*. 2024;10(12):384:e32315. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e32315

37. Noetel M., Sanders T., Gallardo-Gómez D., Taylor P., Del Pozo Cruz B., van den Hoek D., Smith J.J., Mahoney J., Spathis J., Moresi M., Pagano R., Pagano L., Vasconcellos R., Arnott H., Varley B., Parker P., Biddle S., Lonsdale C. Effect of exercise for depression: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2024;384:e075847. doi: 10.1136/bmj-2023-075847. Erratum in: *BMJ*. 2024;385:q1024. doi: 10.1136/bmj.q1024
38. Piercy K.L., Troiano R.P., Ballard R.M., Carlson S.A., Fulton J.E., Galuska D.A., George S.M., Olson R.D. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA*. 2018;320(19):2020–2028. doi: 10.1001/jama.2018.14854
39. Pearce M., Garcia L., Abbas A., Strain T., Schuch F.B., Golubic R., Kelly P., Khan S., Utukuri M., Laird Y., Mok A., Smith A., Tainio M., Brage S., Woodcock J. Association Between Physical Activity and Risk of Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(6):550–559. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.0609
40. Tang L., Zhang L., Liu Y., Li Y., Yang L., Zou M., Yang H., Zhu L., Du R., Shen Y., Li H., Yang Y., Li Z. Optimal dose and type of exercise to improve depressive symptoms in older adults: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2024;24(1):505. doi: 10.1186/s12877-024-05118-7
41. Li W., Liu Y., Deng J., Wang T. Influence of aerobic exercise on depression in young people: a meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2024;24(1):571. doi: 10.1186/s12888-024-06013-6
42. Moraes H.S., Silveira H.S., Oliveira N.A., Matta Mello Portugal E., Araújo N.B., Vasques P.E., Bergland A., Santos T.M., Engedal K., Coutinho E.S., Schuch F.B., Laks J., Deslandes A.C. Is Strength Training as Effective as Aerobic Training for Depression in Older Adults? A Randomized Controlled Trial. *Neuropsychobiology*. 2020;79(2):141–149. doi: 10.1159/000503750. Epub 2019 Oct 28.
43. Xu Y., Li Y., Wang C., Han T., Wu Y., Wang S., Wei J. Clinical value and mechanistic analysis of HIIT on modulating risk and symptoms of depression: A systematic review. *Int J Clin Health Psychol*. 2024;24(1):100433. doi: 10.1016/j.ijchp.2023.100433. Epub 2024 Jan 9.
44. Ribeiro J.A., Schuch F.B., Tonello L., Meneghel Vargas K.F., Oliveira-Junior S.A., Müller P.T., Boulosa D. Effectiveness of short sprint interval training in women with major depressive disorder: a proof-of-concept study. *Front Psychiatry*. 2024;15:1356559. doi: 10.3389/fpsy.2024.1356559
45. Correia É.M., Monteiro D., Bento T., Rodrigues F., Cid L., Vitorino A., Figueiredo N., Teixeira D.S., Couto N. Analysis of the Effect of Different Physical Exercise Protocols on Depression in Adults: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Sports Health*. 2024;16(2):285–294. doi: 10.1177/19417381231210286. Epub 2023 Nov 22.
46. Seo E.Y., Kim Y.S., Lee Y.J., Hur M.H. Virtual Reality Exercise Program Effects on Body Mass Index, Depression, Exercise Fun and Exercise Immersion in Overweight Middle-Aged Women: A Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(2):900. doi: 10.3390/ijerph20020900
47. Xu Z., Zheng X., Ding H., Zhang D., Cheung P.M., Yang Z., Tam K.W., Zhou W., Chan D.C., Wang W., Wong S.Y. The Effect of Walking on Depressive and Anxiety Symptoms: Systematic Review and Meta-Analysis. *JMIR Public Health Surveill*. 2024;10:e48355. doi: 10.2196/48355
48. Grassini S. A Systematic Review and Meta-Analysis of Nature Walk as an Intervention for Anxiety and Depression. *J Clin Med*. 2022;11(6):1731. doi: 10.3390/jcm11061731
49. Li W., Liu Y., Deng J., Wang T. Influence of aerobic exercise on depression in young people: a meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2024;24(1):571. doi: 10.1186/s12888-024-06013-6
50. Chau R.M.W., Tsui A.Y.Y., Wong E.Y.W., Cheung E.Y.Y., Chan D.Y.C., Lau P.M.Y., Ng R.M.K. Effectiveness of a structured physical rehabilitation program on the physical fitness, mental health and pain for Chinese patients with major depressive disorders in Hong Kong – a randomized controlled trial with 9-month follow-up outcomes. *Disabil Rehabil*. 2022;44(8):1294–1304. doi: 10.1080/09638288.2020.1800833. Epub 2020 Aug 8.