

## Механизмы формирования коморбидности депрессии и ожирения

Мазо Г.Э.<sup>1</sup>, Кибитов А.О.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России,

<sup>2</sup> ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

**Резюме.** В статье представлены современные данные о коморбидности депрессии и ожирения с точки зрения причинно-следственных связей, общих патофизиологических механизмов формирования и развития, а также влияния одного из коморбидных заболеваний на успешность терапии другого заболевания в рамках поиска путей повышения эффективности терапии депрессии. Показана целесообразность выделения специфического депрессивно-метаболического эндотипа, что позволит получить новые знания об этиологии и патогенезе депрессии, а также оптимизировать терапию.

**Ключевые слова:** депрессия, ожирение, генетика, эпигенетика, антидепрессанты, сертралин

### Mechanisms of formation comorbidity depression and obesity

Mazo G.E.<sup>1</sup>, Kibitov A.O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> V.M. Bekhterev' National research medical center of psychiatry and neurology

<sup>2</sup> Federal State Institution «National Medical Scientific Center of Psychiatry and Narcology named by V.P. Serbsky» of Health Ministry of Russia, Moscow

**Summary.** The article presents modern data on the comorbidity of depression and obesity in terms of causation, general pathophysiological mechanisms of formation and development. It presents also the impact of one of the comorbid diseases on the success of the treatment another disease in the search for ways to improve the effectiveness of depression therapy. The expediency of isolation of specific depressive-metabolic endophenotype is shown. It allow to gain new knowledge about etiology and pathogenesis of depression, and to optimize therapy.

**Key words:** depression, obesity, genetics, epigenetics, antidepressants, sertraline

Ожирение и депрессия — два основных расстройства, стремительный рост которых в течение последних нескольких десятилетий сделал их предметом серьезной озабоченности общественного здравоохранения во всем мире [119, 120].

Депрессия и ожирение отличаются высокой частотой встречаемости и значительным влиянием на общественное здоровье. Оба расстройства независимо вносят значительный вклад в заболеваемость и уровень смертности среди населения.[57].

Избыточный вес (ИМТ — 25-30) и, как следствие, ожирение (ИМТ более 30) — по данным ВОЗ в настоящее время достигли уровня глобальной эпидемии. Это относится, в первую очередь, к высоко развитым странам. Эпидемиологические исследования показали, что 18% взрослого населения стран, входящих в Организацию Экономического Сотрудничества и Развития (ОЭСР), имеют ожирение [88].

По данным многоцентрового (11 регионов РФ) наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), проведенного в 2013 году с участием 25224 человек (возраст 25–64 года), распространенность ожирения в российской популяции составила 29,7% [15].

Ожирение представляет собой серьезную угрозу для общественного здоровья. Эта проблема в настоящее время обсуждается врачами различных направлений. Изучается связь ожирения с диабетом 2 типа, гипертонией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, астмой, синдромом поликистозных яичников, раком эндометрия, раком толстой

кишки, эзофагальным рефлюксом, бесплодием и другими широко распространенными медицинскими проблемами [40; 115; 18]. При этом, изменение массы тела не входит в диагностические критерии ни одного из этого множества соматических проблем, сопутствующих ожирению.

Хорошо известно, что ожирение является важным фактором риска огромного количества тяжелых заболеваний и служит причиной сокращения продолжительности жизни. Однако, в основном имеются данные обсервационных когортных наблюдений различного дизайна, которые имеют значительные методологические проблемы, не позволяющие проследить истинную причинную связь и выявить механизмы негативного влияния ожирения [48].

Генетические и эпигенетические механизмы формирования и реализации риска развития ожирения рассматриваются сегодня как инструменты понимания биологии и патофизиологии заболевания с важным эволюционным компонентом, который может объяснить стремительный рост заболеваемости ожирением в современном обществе [95].

Результаты полногеномных исследований (GWAS) ожирения, в частности с использованием ИМТ, соотношения окружности талии и бедер и других измеряемых показателей избыточного веса, обнаружили более 300 значимых сигналов в виде генетических полиморфизмов. Данные GWAS могут использоваться в моделях анализа с помощью mendelian randomization для доказательства существования причинно-следственных связей ожирения с другими тяжелыми соматическими осложнениями — диабетом, заболеваниями

сердечных артерий, некоторыми видами онкологических заболеваний [51].

Депрессия — одна из наиболее частых психиатрических проблем, которая связана со многими соматическими заболеваниями [92; 17; 77]. Одно из основных сомато-вегетативных проявлений депрессии, которое учитывается в диагностическом процессе, — изменение массы тела. Причем, при классических депрессиях, имеющих меланхолическую структуру, типично именно снижение аппетита и быстрое уменьшение массы тела. Но выделяется особый подтип депрессивного расстройства — атипичные депрессии, при которых характерно повышение аппетита, стремление к употреблению высококалорийной пищи и увеличение массы тела [22; 71; 16].

Результаты эпидемиологических исследований, клинических исследований и современных мета-анализов поддерживают наличие связи между депрессией и ожирением, которые часто сосуществуют и коморбидны друг другу в большинстве изученных популяций различной этнической принадлежности. [57]

Актуален вопрос: существует ли между ожирением и другими медицинскими проблемами коморбидная связь, или это сопутствующие заболевания, частая совместная (одновременная у одного индивидуума) регистрация которых в популяции создает иллюзию их взаимовлияния? Действительно, когда вопрос касается диабета 2 типа или сердечно-сосудистых нарушений, то в целом хорошо доказана общность патогенетических механизмов, и уменьшение массы тела существенно снижает риск развития этих заболеваний [19; 113]. В других случаях, зачастую, вопрос взаимовлияния остается открытым, особенно в плане анализа истинных причинно-следственных связей.

Большой систематический обзор, задачей которого был анализ возможностей преодоления барьера в понимании причинно-следственных связей ожирения и коморбидных заболеваний с использованием ряда аналитических подходов с применением генетического анализа (Mendelian randomization) выявил: 1) вероятную и значительную причинную связь между ожирением и заболеваниями костной ткани, рядом онкологических заболеваний, кратдиометаболическими нарушениями (кровяное давление, свободный инсулин, маркеры воспаления и липидный обмен), концентрацией мочевой кислоты, заболеваниями артерий сердца и венозным тромбозом; 2) возможную и более слабую причинную связь с объемом серого вещества мозга, депрессией и распространенными психическими заболеваниями, эзофагальным раком, микроальбуминурией, заболеваниями почек; 3) отсутствие причинно-следственных связей с болезнью Альцгеймера, раком поджелудочной железы, функцией печени [48]. Таким образом, ожирение действительно может быть причиной депрессии, хотя и на достаточном не высоком уровне эффекта причинного фактора.

Известно, что различные варианты соматической коморбидности имеют значительный вклад

в слабый ответ на антидепрессанты, формирование терапевтической резистентности и неудовлетворительный результат терапии пациентов с депрессией. Заболевания с существенной воспалительной компонентой — диабет и ожирение часто связаны с депрессией, возможно через общие патогенетические звенья воспалительных процессов. Повышение эффективности терапии депрессии требует учета общих патогенетических механизмов, подбора адекватной терапии с учетом коморбидности [114; 10].

Разработка новых подходов к терапии депрессии и оценка эффективности антидепрессивной терапии должна учитывать активное влияние метаболических процессов, прежде всего механизмов регуляции аппетита и влияние на функции ЦНС [103; 8; 9; 2].

Ряд исследований показал, что спектр биологических и физиологических систем являются активными участниками как процессов энергетического обмена, так и механизмов контроля и регуляции настроения и формирования эмоционального статуса (IGF-1, NPY, BDNF, грелин, лептин, ССК, GLP-1, AGE, метаболизм глюкозы и микробиота) [67; 4; 2; 11; 12].

Накапливается все больше данных о том, что ожирение и депрессия имеют глубокие внутренние связи и общие механизмы на уровне клинических, нейробиологических, генетических и поведенческих факторов [81; 13].

Предполагается, что здоровое питание может использоваться как элемент терапии депрессии, а несбалансированная диета, как показано в длительных, но ретроспективных по дизайну, исследованиях, напротив, связана с повышением риска развития депрессии. Кроме того, ряд компонентов пищи (кальций, хром, фолаты, полиненасыщенные жирные кислоты, витамины D, B12, цинк, магний и D-серин) могут, как предполагается, использоваться как дополнительные элементы терапии депрессии. Некоторые лекарственные препараты (пиоглитазон, метформин, эксенатид, аторвастатин, грамм-отрицательные антибиотики, которые традиционно используются для лечения метаболических нарушений), демонстрируют определённый потенциал в терапии депрессии, согласно первым рандомизированным контролируемым клиническим исследованиям [67].

Целью настоящего обзора стал анализ современных данных о коморбидности депрессии и ожирения с точки зрения их связей, в том числе и причинно-следственных, общих патофизиологических механизмов формирования и развития, а также влияния одного из коморбидных заболеваний на успешность терапии другого заболевания в рамках поиска путей повышения эффективности терапии депрессии.

#### **Связь депрессии и ожирения: поиск причинно-следственных связей**

Исследования вопроса о связи депрессии и ожирения и возможных причинно-следственных

связей между ними в рамках концепции коморбидности демонстрируют противоречивые результаты. Некоторые исследования отмечают повышенный риск депрессии у людей, страдающих ожирением [58], включая и проспективное исследование, где ожирение коррелировало с повышенным риском развития депрессии в течение последующих 5 лет [97].

Но опубликованы и данные, в которых либо не прослеживается влияния ожирения на риск развития депрессивной симптоматики [49; 33] либо предполагается значимая связь только среди пациентов с тяжелым ожирением [41; 42].

В трех систематических обзорах, основанных на проспективных исследованиях, сообщалось о связях между ожирением и депрессией, но результаты, как оценивают сами авторы, были неоднозначны [24; 45; 80].

В большинстве исследований, включенных в мета-анализ, ожирение оценивалось только по ИМТ (показателя, характеризующего общее распределение жира) без учета окружности талии, характеризующей абдоминальную форму ожирения. Различные подходы при оценке ожирения существенно затрудняют трактовку эпидемиологических исследований, нацеленных на оценку связи депрессии и ожирения. Но, как известно, наиболее неблагоприятная форма ожирения, ведущая к формированию метаболических нарушений, — это абдоминальное ожирение, которое определяется по окружности талии. Именно при оценке взаимовлияния депрессии и абдоминального ожирения в общей популяции связи между этими двумя проблемами прослеживаются более четко [14].

В большинстве исследований для выявления депрессии использовали психометрические шкалы, и лишь некоторые учитывали клинические критерии, необходимые для постановки этого диагноза. Но использование именно клинических критериев было более информативно при оценке риска формирования депрессии у пациентов с ожирением, чем симптоматический подход, который дают психометрические инструменты.

На сегодня хорошо известно по результатам длительных лонгитюдных исследований, что ожирение является фактором риска для развития депрессии и, наоборот, депрессия может быть фактором риска для развития ожирения [57].

Мнение о наличии двусторонней связи между депрессией и ожирением поддерживается многими исследователями. Результаты мета-анализа показали, что у пациентов с ожирением риск развития депрессии на 37% выше, в то время как у пациентов с депрессией риск формирования в будущем ожирения возрастает на 18% [80]. Доказательная база связи между связью избыточной массы тела и депрессией не так сильна, как для ожирения и депрессии, и это положение справедливо как для мужчин, так и для женщин, и было отмечено во всех представленных мета-анализах.

В проспективном (2 и 4 года наблюдения) исследовании пациентов с депрессией и тревожными расстройствами [55] психопатология обнару-

жила связь с худшими показателями нескольких компонентов метаболического синдрома, прежде всего с объемом талии и уровнем триглицеридов, причем связь была более достоверна не с диагнозом (как статической категорией), а с тяжестью симптомов (чем более выражен симптом, тем сильнее связь с ухудшением метаболического статуса). Эффект был выражен на интервале 2-х летнего наблюдения, но менее значим в 4-х летнем интервале. Обратная связь (влияние метаболических нарушений на симптомы депрессии и тревоги) была гораздо слабее

В систематическом обзоре Jantaratnotai N. [57] авторы сформулировали ряд важных вопросов: 1) может ли ожирение влиять на ответ пациентов с депрессией на антидепрессанты? 2) может ли присутствие депрессии влиять на развитие и исход ожирения? 3) может ли терапия ожирения влиять на исход депрессии? 4) может ли терапия депрессии влиять на исход ожирения? Для изучения проблемы были отобраны исследования, где изучали только пациентов с клинической депрессией и ожирением (ИМТ>30). Оказалось, что наибольший уровень доказательности соответствует связи ожирения и неблагоприятных исходов у пациентов с депрессией. Кроме того, терапия одного из заболеваний улучшает течение второго заболевания. Авторы справедливо полагают, что необходима диагностика второго коморбидного заболевания для улучшения результатов терапии и улучшения общего состояния пациента

Отдельные исследования, анализирующие связь депрессии и ожирения, не дают убедительного ответа на вопрос об их взаимовлиянии. Возможно, конфликтность этих результатов связана с рядом факторов. В первую очередь — демографическая неоднородность изучаемого контингента пациентов. Так известно, что и депрессия, и ожирение — заболевания, которые имеют гендерные и возрастные особенности в распространенности. Именно анализируя эти аспекты, мы пытались найти общие закономерности в их развитии.

Так и депрессия, и ожирение — заболевания, которые чаще выявляются у женщин. И если по существующим данным, депрессия в 2 раза чаще встречается у женщин [61], то с ожирением в течение жизни женщины сталкиваются от 1,5 до 3 раз чаще, чем мужчины [120].

Депрессия и ожирение — заболевания, в развитии которых существуют возрастные пики. До полового созревания распространенность депрессии не имеет гендерных различий [69]. Частота встречаемости депрессии повышается в период полового созревания, как у мужчин, так и у женщин, хотя женщины подвержены данному заболеванию в большей степени. И именно в пубертатном периоде регистрируется высокий риск развития ожирения, и появляются гендерные различия в распространенности. Так, у девочек в подростковом возрасте накапливается большее количество жировой ткани, в большей степени увеличивается вес тела и аппетит, по сравнению с мальчиками [52]. В этом возрасте описано боль-

шое количество факторов, влияющих как на вес и регуляцию аппетита, так и на развитие депрессии. К ним относятся алиментарные, психологические и бурные эндокринные изменения пубертатного периода [28].

Различные подходы при оценке ожирения существенно затрудняют трактовку эпидемиологических исследований, нацеленных на оценку связи депрессии и ожирения.

### Механизмы, определяющие коморбидность депрессии и ожирения

#### 1. Общность генетических механизмов депрессии и ожирения

Результаты многочисленных исследований подчеркивают значительный уровень общности патофизиологических механизмов депрессии и ожирения, имеющих близкие или даже общие генетические факторы [81].

И депрессия [87], и ожирение [51] относятся к большому классу болезней наследственного предрасположения мультифакториальной природы с полигенным типом наследования. Для таких заболеваний характерно накопление случаев заболеваний в семье пациента в виде семейной отягощенности и значительный вклад генетических факторов в этиологию и патогенез. В рамках биопсихосоциальной модели этиологии и патогенеза таких заболеваний существует концепция генетического риска — вероятности их развития, обусловленной только генетическими причинами. Каждый индивидум в популяции имеет свой уровень генетического риска, реализация которого в виде манифестации заболевания во многом определяется личностным и социальными доменами биопсихосоциальной модели: структура личности и уровень реакции на стрессоры могут выступать триггерами или модификаторами данного при зачатии уровня генетического риска. В случае предполагаемой генетической коморбидности заболеваний, например, депрессии и ожирения, может иметь место перекрывание уровней генетического риска каждого из заболеваний и их взаимное влияние [17]. Анализ механизмов формирования и реализации генетического риска позволяет глубже понять биологические и патофизиологические механизмы заболевания [95], в том числе и с учетом взаимодействия генома и внешней среды [29].

Фармакогенетический аспект также может быть связан с уровнями генетического риска депрессии и ожирения и обеспечивать высокий уровень варибельности как эффективности терапии, так и спектра и выраженности побочных эффектов препаратов (например, набора веса у пациентов с депрессией на фоне длительной терапии антидепрессантами). Важное место при анализе эффектов терапии отводится фармакоэпигенетике — изучению влияния антидепрессантов на экспрессию генов, в тесном взаимодействии с собственно генетическими факторами, влияющими на терапию ожирения [110] и депрессии [73].

Эпигенетическим факторам отводят существенное место и в качестве механизмов, часто косвенных и связанных со значительными метаболическими сдвигами, провоцирующих манифестацию ожирения [27] и депрессии [44].

Большой современный мета-анализ генетических данных Amare AT и соавт. [21], позволяющих выявить общие генетические домены с эффектом плейотропии для депрессии и кардиометаболических заболеваний, в том числе ожирения выявил 24 таких гена: MTHFR, CACNA1D, CACNB2, GNAS, ADRB1, NCAN, REST, FTO, POMC, BDNF, CREB, ITIH4, LEP, GSK3B, SLC18A1, TLR4, PPP1R1B, APOE, CRY2, HTR1A, ADRA2A, TCF7L2, MTNR1B и IGF1. Последующий анализ функциональных биохимических путей (pathway analysis) позволил выявить наиболее важные патофизиологические каскады, имеющие общие генетические детерминанты и обеспечивающие общие механизмы формирования риска развития депрессии и кардиометаболических нарушений: 1) система кортикотропин-релизинг гормона (КРГ); 2) система вторичных мессенджеров с участием цАМФ и G-белков; 3) система ориентации направления роста аксонов; 4) серотониновая и дофаминовая нейромедиация; 5) система обратной связи дофамин- DARPP32 внутри системы вторичных мессенджеров, включающей цАМФ; 6) система циркадианных ритмов; 7) система лептина. С учетом хорошо известного факта о том, что ожирение связано причинно-следственными связями с большинством кардио-метаболических нарушений и само является таковым, указанные результаты представляют собой ценный материал для дальнейших поисков общих механизмов этиологии и патогенеза депрессии и ожирения, базирующийся на адекватных генетических данных.

#### 2. Общность патофизиологических механизмов, определяющих связь депрессии и ожирения

##### *Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось*

Связь депрессии и ожирения может определяться гормональным статусом, в первую очередь функционированием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГН)-оси. Длительная активация ГН-оси лежит в основе развития депрессивной симптоматики и является объектом изучения при анализе патофизиологических механизмов формирования депрессии [46; 5] и механизмов развития терапевтической резистентности [10].

Кортикотропин-релизинг гормон (КРГ) участвует в стрессовом ответе организма и косвенно стимулирует высвобождение глюкокортикоидов. Исследования на животных показывают, что чрезмерная экспрессия КРГ приводит к увеличению потребления продуктов питания и увеличивает вес [29]. Действие КРГ связано с развитием депрессивного расстройства, так как гиперактивность ГН-оси, часто наблюдаемая у пациентов с депрессией, сопровождается повышенной секрецией КРГ [53]. Депрессия нередко сопровождается

повышенным числом КРГ секретирующих нейронов в лимбической системе, а также сниженным числом связывающих участков во фронтальной коре, что может являться компенсаторным механизмом. Гиперсекреция КРГ представляется маркером депрессии и возможно опосредует несколько депрессивных симптомов: нарушение аппетита, нарушения сна, снижение либидо и психомоторная неустойчивость [23].

Глюкокортикоиды, такие как кортизол, являющиеся стероидными гормонами коры надпочечников, участвуют в реакции на стресс. хроническое воздействие глюкокортикоидов оказывает не только нейротоксическое действие, но и повышает риск развития абдоминального ожирения, остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний [30]. В экспериментах на животных показано, что экзогенное введение глюкокортикоидов приводит к метаболическим изменениям типичным для ожирения [29]. Повышение уровня кортизола влечет уменьшение секреции гормона роста. Кортизол является катаболическим, а гормон роста анаболическим, т.е. снижение уровня последнего приводит к накоплению жира, потере мышечной массы, снижению скорости обмена веществ и повышает аппетит, результатом чего формируется ожирение [106].

В ряде исследований было выявлено увеличение базального и 24ч кортизола и АКТГ с возрастом [78]. Таким образом, связанное с возрастом увеличение кортизола способствует центральному ожирению [118] и может быть причиной большей уязвимости к формированию ожирения в старших возрастных группах.

Гиперфункцию ГГН-оси и, как следствие, гиперкортизолемию можно рассматривать как связывающее патогенетическое звено депрессии и ожирения. Но именно в этом случае мы сталкиваемся с противоречием. Известно, что гиперкортизолемия наиболее характерна при депрессивном нарушении меланхолического подтипа [98], где снижение аппетита и быстрое снижение массы тела рассматривается как один из значимых симптомов. С другой стороны, при атипичной депрессии, сопровождающейся повышением аппетита и массы тела, регистрируется гипофункция ГГН-оси, и, соответственно, гипокортизолемия и снижение уровня КРГ [94].

Этот факт указывает на то, что, вероятно, ожидать присутствия простых линейных связей в сложном комплексе общих патогенетических механизмов депрессии и ожирения не приходится. В развитии обоих заболеваний задействованы множественные механизмы, в том числе, и нейроэндокринные, которые тесно связаны между собой.

#### *Гипоталамо-гипофизарно-половая ось*

Так, одним из них можно считать нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-половой (ГПП) оси. Известно, что изменение уровня половых гормонов регулирует чувствительность нейромедиаторных систем, влияющих

на настроение [108; 1]. Например, отношение тестостерон/эстрадиол отрицательно связано с психопатологией в целом и, в частности, с депрессией, и более высокий уровень тестостерона по отношению к эстрадиолу связан с меньшей выраженностью депрессивного расстройства [111].

У мужчин уровень тестостерона обратно пропорционален тяжести депрессии, т.е. более низкий уровень коррелирует с более тяжелой депрессией [36]. У мужчин с гипогонадизмом регистрируется более высокий риск формирования ожирения [14].

Половые гормоны (в том числе тестостерон и эстрадиол) оказывают воздействие на колебания веса тела. Выделяют специфические формы ожирения, сопряженные с возрастным гипогонадизмом. Так же как и менопаузальные депрессии [74; 7], в научной литературе описаны менопаузальное ожирение и менопаузальный метаболический синдром. Эти состояния регистрируются 35–49% женщин в постменопаузе [104]. Менопаузальный метаболический синдром характеризуется быстрой прибавкой массы тела за короткое время (6–8 месяцев) и развитием абдоминального ожирения после наступления менопаузы. Абдоминальное ожирение и дефицит половых гормонов способствуют увеличению содержания свободных андрогенов в кровотоке, которые сами могут вызывать метаболические нарушения и «андройдное» распределение жира [123].

Существуют убедительные эпидемиологические доказательства того, что низкий уровень тестостерона является независимым фактором риска развития ожирения у мужчин [112]. В исследовании TROMSO (1548 мужчин в возрасте 25–84 лет) была обнаружена обратная корреляция с поправкой на возраст между окружностью талии и уровнем общего и свободного тестостерона ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,001$ ), причем у всех мужчин, у которых окружность талии превышала 102 см, уровень тестостерона был ниже нормальных значений [85].

Таким образом, роль половых стероидов в патофизиологических механизмах формирования депрессии и ожирения не вызывает сомнений, что ставит вопросы о потенциальной возможности применения гормонозаместительной терапии для профилактики этих заболеваний.

#### *Пептидные гормоны*

В настоящее время в изучении связи депрессии и ожирения важная роль отводится пептидным гормонам, в частности, лептину [12]. Лептин, синтезируемый преимущественно жировой тканью, хорошо известен как один из регуляторов пищевого поведения и изменения массы тела [70] — симптома, который широко представлен в клинической структуре депрессии. Различные отклонения уровня лептина могут быть ответственными за связанное с депрессией изменение веса. При этом интересно, что уровень лептина у пациентов с депрессией зависит от ее подтипа. У людей, страдающих депрессией и имеющих нормаль-

ный ИМТ, наблюдается сниженный уровень лептина по сравнению со здоровой группой контроля [64]. Тогда как Gecici O. et al., (2005) выявили, что лица с атипичной депрессией (характеризующейся гиперфагией, увеличением веса, повышенной сонливостью) имели более высокие уровни лептина в сыворотке крови, чем здоровые [50].

У Db/db мышей с дефектом «длинной» формы лептинового рецептора и повышенным уровнем циркулирующего лептина также было отмечено депрессивно-тревожное поведение [105]. При этом у мышей с низкими уровнями лептина введение последнего приводило к исчезновению депрессивных симптомов и повышению нейрональной активности в гиппокампе. В то же время введение лептина у мышей с искусственно вызванным ожирением не оказывало эффекта на депрессивное поведение и функцию гиппокампа [122]. Это дает возможность предположить, что связующим звеном между ожирением и депрессией может быть лептинорезистентность, определяющая, возможно, специфический эндотип атипичной депрессии [16].

Хорошо известно, что центральная серотонинергическая нейромедиаторная система активно вовлечена и в регуляцию аппетита и насыщения, а также и в формирование настроения. Важное значение имеют эндогенные пептидные гормоны, в частности лептин, который в свою очередь активно регулируется в рамках стрессорного ответа и обладает антидепрессивным эффектом. При этом и при ожирении, и при депрессии выявляются высокие уровни циркулирующего лептина и состояние лептинорезистентности. Вероятно, поиск новых фармакологических средств для терапии и депрессии, и ожирения может быть связан с лептином и механизмами лептинорезистентности [54].

Таким образом, при оценке возможных эндокринных факторов, определяющих связь депрессии и ожирения, очевидна необходимость комплексной оценки с учетом их взаимовлияния.

#### **Факторы внешней среды, влияющие на коморбидность депрессии и ожирения**

Ожирение и депрессивное расстройство имеют ряд общих факторов риска, которые способствуют реализации генетической предрасположенности и манифесту этих заболеваний. Хронический психосоциальный стресс считается одним из важнейших триггеров эпизодов депрессии и связан с увеличением веса и последующим развитием ожирения [65; 56].

Один из факторов, оказывающих существенное влияние на риск развития этих заболеваний, — травма детского возраста. Физическое, эмоциональное или сексуальное насилие в раннем возрасте — один из наиболее важных средовых факторов для манифеста депрессии в подростковом и взрослом периодах [32]. В последнее время все чаще появляются данные, показывающие, что эти травматические переживания имеют также значительное влияние на метаболическое здоровье и повышает риск развития ожирения,

СД2 и метаболического синдрома в зрелом возрасте [82;83].

Несбалансированная диета с преобладанием высококалорийных продуктов и отсутствие физических упражнений являются основой увеличения веса, но новые данные также подчеркнули возможную роль в формировании депрессии [76; 100]. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о высокой распространенности неблагоприятных социально-экономических ситуаций, включая нищету, социальную изоляцию, отсутствие поддержки и низкий уровень образования, как у пациентов с ожирением, так и расстройствами настроения [101].

#### **Ожирение и психопатологическая структура депрессии**

Немаловажным фактором, определяющим конфликтность выводов о связи депрессии и ожирения, может быть и то, что в большинстве исследований анализировались пациенты с депрессивным расстройством без учета клинической вариативности этого заболевания. Ведь как снижение массы тела, так и ее повышение может быть одним из проявлений депрессивного статуса. Наиболее часто ожирение регистрируется у пациентов с атипичной депрессией [116], в то время, как при меланхолической депрессии распространенность ожирения сравнима с общей популяцией [34; 66].

Когортные исследования, проведенные в последние годы, показали, что повышенный риск формирования ожирения имеется в большей степени у пациентов с атипичной депрессией [68]. Можно предположить, что повышенный риск развития ожирения у пациентов с атипичной депрессией является результатом увеличения потребления пищи и отсутствием физических нагрузок. Однако, риск развития ожирения у пациентов, перенесших эпизод атипичной депрессии, сохраняется и после достижения ремиссии, когда клинические симптомы депрессии, способствующие набору веса, уже разрешены. Кроме того, имеющиеся данные, что у пациентов с ожирением при формировании депрессивного расстройства преобладают атипичная структура, дают возможность предположить, что связь между этими двумя расстройствами обусловлена не только поведенческими факторами [81].

Взаимосвязи между депрессией и ожирением часто описываются как конвергентные и двусторонние. Предпринимаются попытки описания специфических подтипов депрессии, которые характеризуются большей частотой встречаемости ожирения и метаболических проблем, однако решение подобной задачи осложняется крайней гетерогенностью фенотипических проявлений и патофизиологических механизмов и ожирения, и депрессии. В то же время с позиций трансозологического подхода и концепции Research Domain Criteria Project (RDoC) существование специфического «аффективно-метаболического «синдрома» вполне вероятно [81]. Очевидно, что поиск

и самого синдрома, и пациентов с наиболее явными его проявлениями требует изменения точки зрения — от классификационной диагностики депрессии и ожирения к рассмотрению континуумов психопатологических и соматических симптомов разной степени выраженности, которые могут сходиться в области наиболее явных проявлений связи депрессии и ожирения.

Генетические исследования также подтверждают клиническую и генетическую гетерогенность депрессий, а генетический анализ отдельных диагностических признаков депрессии по DSM-IV выявил, что, по меньшей мере, три независимых генетических домена оказывают влияние на клинические проявления [59].

Фенотип депрессий формируется в результате сложного взаимодействия генетических и эпигенетических факторов, семейной отягощенности, особенностей перинатального развития, влияний внешней среды, прежде всего стресса как на ранних этапах, так и в течение жизни [21]. С этих позиций интерес представляет анализ механизмов, лежащих в основе формирования атипичной депрессии — подтипа, выделенного, прежде всего, на основе специфического соматического симптомокомплекса. Важно, что имеются прямые генетические доказательства в рамках современного близнецового исследования существования атипичной депрессии как феноменологического подтипа депрессивного расстройства с характерными сомато-вегетативными симптомами [109].

#### **Терапевтические аспекты связи депрессии и ожирения**

Проблема отсутствия адекватного терапевтического ответа при депрессивном расстройстве остается одной из наиболее актуальных и дискуссионных в клинической психиатрии: у 60% пациентов терапия первым назначенным антидепрессантом оказывается неэффективной, а 15-33% — не отвечают на терапию при использовании множественных адекватных терапевтических курсов [9].

Ожирение оказывает негативное влияние на терапевтический прогноз при использовании антидепрессантов у пациентов с депрессией [93].

С другой стороны, коморбидная депрессия рассматривается как предиктор отрицательного прогноза при коррекции ожирения с использованием не только поведенческих, но и фармакологических и хирургических методов [89].

Недостаточный терапевтический эффект на антидепрессивную терапию у пациентов с ожирением пытались связать с меньшей дозой препарата в пересчете на 1 кг массы тела. Этот показатель влиял на результативность терапии у мужчин, в то время как у женщин такой зависимости обнаружено не было [62]. Данные о половых различиях в механизмах формирования резистентности получены и при изучении гормональных показателей, влияющих на терапевтическую чувствительность [6].

В настоящее время не установлен механизм, объясняющий влияние ожирения на результативность терапии антидепрессантами, но недавнее исследование показывает, что полиморфизм гена лептина связан с устойчивостью к реакции на различные антидепрессанты [63]. Это предполагает существование общего генетического механизма, связывающего ожирение и депрессию.

#### **Влияние снижения массы тела при ожирении на депрессию**

Большинство исследований, анализирующие влияние лечения ожирения на депрессивную симптоматику, касаются использования бариатрической хирургии. Их результаты однозначно подтверждают, что потеря веса после бариатрической хирургии способствует снижению выраженности депрессивных проявлений [86]. Исследования также показали, что уменьшение ИМТ значительно коррелирует с уменьшением выраженности депрессии, т. е. у пациентов, потерявших большой вес, наблюдалось более значимое снижение депрессивных симптомов [31; 84].

Тем не менее, большинство из этих исследований не включали пациентов с диагностированным депрессивным расстройством, т.к. оценивались только результаты, полученные при заполнении пациентами с ожирением самоопросников, которые оценивают отдельные депрессивные симптомы.

Исследование, в ходе которого анализировались пациенты, отвечающие критериям депрессивных расстройств, показало, что число больных с текущими депрессивными эпизодами значительно уменьшилось после операции в течение 24-36 месяцев с 32,7% до 14,3% [37]. Кроме того, снижение депрессивных симптомов после бариатрической хирургии было связано со снижением маркеров воспаления, таких как ЦРБ и интерлейкин-6 [43].

#### **Влияние терапии депрессии на ожирение**

Прием антидепрессантов, хотя и в меньшей степени, чем антипсихотиков, связан с повышенным риском развития тяжелых соматических заболеваний, включая ожирение, дислипидемию, диабет, тироидит, гипонатриемию, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания дыхательных путей, ЖКТ, гематологические заболевания, заболевания почек и мышц, также как двигательные расстройства и судороги [35].

Поскольку исследования убедительно показывают, что лечение ожирения снижает выраженность депрессивных симптомов, логично ожидать, что лечение депрессии положительно влияет на ожирение. Анализ современных литературных источников показал, что исследований о лечении депрессии у пациентов с ожирением не так много, а результаты их не убедительны из-за малочисленности изучаемых когорт [57]. Поэтому при анализе этого вопроса приходится опираться на данные о влиянии антидепрессантов на массу тела.

Определенные антидепрессанты существенно отличаются по потенциальной возможности увеличения массы тела [102]. Повышение веса пациентов в процессе лечения клиницистами рассматривается как обычный ход терапевтического процесса. И действительно, зачастую нарастание веса на ранних этапах лечения оценивается как положительный эффект, свидетельствующий об антидепрессивной активности. Но данные литературы говорят о необходимости более осторожного подхода к оценке этих клинических изменений. Повышение массы тела более чем на 7% в течение первых 6 недель терапии года приема препарата оказывает негативное соматическое влияние [90], т.к. в дальнейшем снижение массы тела будет крайне проблематичным [26].

Генетические механизмы формирования нежелательных побочных эффектов наиболее важны при анализе варибельности их возникновения и степени выраженности, а эффекты конкретных препаратов не отражают истинной варибельности и один и тот же препарат у разных пациентов может оказывать совершенно разные эффекты, в том числе и неблагоприятные.

Значительная межиндивидуальная варибельность факта формирования, спектра и выраженности метаболических побочных эффектов при использовании антидепрессантов предполагает существенное влияние генетических факторов. В рамках концепции генетического риска развития метаболических побочных эффектов это сложное и многостороннее влияние может быть: 1) независимым источником рисков; 2) существенным модулятором прочих источников риска, связанных как с самим заболеванием, так и с нарушениями липидного, углеводного и энергетического обмена. Истинной причиной межиндивидуальной варибельности риска развития метаболических побочных эффектов антидепрессантов можно считать сложную комбинацию или систему нескольких вариантов генетических рисков, связанных между собой с иерархическими и аддитивными эффектами. Формальная оценка частоты встречаемости побочных эффектов с использованием «группового» (пол, возраст, стаж терапии) и «фармакологического» (конкретные препараты) уровней риска не достаточна, необходим поиск возможностей прогноза риска развития побочных эффектов до назначения терапии на уровне индивидуального генетического риска. Поиск валидных генетических маркеров на этом уровне выходит за рамки фармакогенетического анализа и требует учета систем генетического контроля патофизиологических механизмов самого заболевания, липидного, углеводного и энергетического обмена. Очевидно, что генетические панели для дальнейших исследований и разработки диагностических систем должны быть расширены с учетом комплексного характера оцениваемых генетических рисков и их взаимодействия.

Возможно, проводимая терапия повышает уровень генетического влияния на риск формирования ожирения, и этот уровень на определенном

этапе становится критическим. Риск ожирения в общей популяции связывают с вариантами гена, в частности, полиморфизма rs9939609, гена FTO, кодирующего белок семейства ферментов альфа-кетоглутарат — зависимой диоксигеназы, активно вовлеченной в энергетический гомеостаз. Его экспрессия усиливается в гипоталамусе в результате пищевой депривации, но не связана с мотивацией потребления пищи. Важным свойством FTO является его активность в отношении деметилирования ДНК и в особенности РНК, что имеет большое значение для эпигенетических процессов. [75]. В современном мета-анализе более чем 13 000 индивидуумов показано, что имеется значительный уровень связи между полиморфизмом гена FTO, депрессией и показателями ИМТ, и депрессия усиливает эффект гена FTO на ИМТ [96].

Кроме того, быстрый набор массы тела и развитие ожирения рассматривают, как предиктор отрицательной чувствительности к антидепрессантам у пациентов с депрессивным расстройством [93]. В более поздних исследованиях было показано, что эта закономерность в большей степени присуща трициклическим антидепрессантам и не прослеживается при использовании СИОЗС [117].

СИОЗС имеют различную вероятность индуцировать прибавку в весе, причем, пароксетин вызывал существенное увеличение веса, а флуоксетин и сертралин — незначительное [79], что связывают в первую очередь с влиянием на гистаминовые рецепторы.

В мета-обзорах показана ведущая роль антагонизма к H1 рецепторам в индуцированном антидепрессантами увеличения веса после коррекции по аффинитету к другим исследованным рецепторам [102; 99]. Именно поэтому антидепрессанты с низким аффинитетом к гистаминовым рецепторам (сертралин и буспирон) рассматривают как препараты выбора особенно при лечении пациентов с избыточным весом или пациентов с риском сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [99].

Помимо увеличения веса, антагонизм рецептора H1 также был связан с другими метаболическими нарушениями — более высоким уровнем глюкозы натощак у пациентов, принимающих антидепрессанты с высокой антигистаминной активностью [38].

В клинических исследованиях при использовании сертралина в течение 12 недель было обнаружено его положительное влияние на углеводный обмен, о чем свидетельствовало снижение уровня инсулина [60].

Имеются данные, что некоторые генетические варианты, например, в гене бета-адренорецептора ( $\beta 1AR$ ), связаны с эффективностью сертралина по шкале Гамильтона на интервале 6 недель — носители генотипа CC функционального полиморфизма G1165C, изменяющего пострецепторный эффект, гораздо лучше и чаще отвечали на сертралин, чем носители других генотипов [47].

Носители аллеля Del генотипа DelDel полиморфизма (I/D) rs4291 в гене ангиотензин-



превращающего фермента имели лучший терапевтический ответ на сертралин, чем на флуоксетин по шкале Гамильтона на интервале в 12 недель, чем остальные пациенты. [25].

Травмы детского возраста, в частности, жестокое обращение в возрасте менее 7 лет, связано с худшими показателями терапии тремя антидепрессантами на интервале 8 недель: эсциталопрамом, сертралином и венлафаксином. Кроме того, для терапии сертралином выявлен специфический эффект: жестокое обращение в возрасте 4-7 лет ухудшало показатели его эффективности [121]. Этот факт может говорить о специфических механизмах действия сертралина, в большей степени задействующих системы реагирования на стрессоры, возможно и с участием эпигенетических механизмов. Так, например, в экспериментах на животных показано, что сертралин способен снижать воспалительные процессы в мозге на уровне влияния на экспрессию генов IL-1 $\beta$  и TNF в гиппокампе [107].

### Заключение

Депрессия и ожирение — два широко распространенных заболевания, конвергентный эффект которых представляет важную социально-

экономическую проблему для медицины и для общества в целом. Общие патофизиологические механизмы формирования и общий генетический риск, а также средовые факторы, способствующие реализации этого риска, позволяют выделить специфический депрессивно-метаболический эндотип, изучение которого даст новые знания об этиологии и патогенезе депрессии, а также оптимизировать терапию. При этом используемые для лечения депрессии антидепрессанты могут рассматриваться, как один из факторов, способствующих реализации или модификации риска формирования ожирения у пациентов с депрессией. Различия во влиянии антидепрессантов на риск формирования метаболических нарушений должен учитываться при выборе терапевтических подходов у пациентов со смешанной патологией или имеющих высокий риск формирования ожирения и других кардио-метаболических расстройств.

Использование у пациентов с соматической патологией протективного влияния антидепрессантов в настоящее время имеет только теоретическое обоснование, из чего следует необходимость проведения проспективных исследований для определения соотношения риска и пользы в отношении соматического статуса пациентов. [17]

### Литература

1. Ганзенко М.А., Байрамов А.А., Грицевская Е.М., Мазо Г.Э. Роль прогестерона в формировании депрессии в период менопаузального перехода // Журнал Психическое здоровье. — 2017. — №2. — С. 85–90.
2. Дубинина Е.Е., Мазо Г.Э., Щедрина Л.В. Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии // Журнал Психическое здоровье. — 2017. — №7. — С. 26–27.
3. Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., Мазо Г.Э. Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии. Часть 1 // Успехи физиологических наук. — 2018. — Т. 49. — № 1. — С. 28–49.
4. Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., Мазо Г.Э., Юшин К.В. Процессы нейрогенеза и нейродегенерации при депрессивных расстройствах // Ж. Психическое здоровье. — 2016. — №7. — С. 29–36.
5. Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э. Функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при депрессии: актуальные состояния проблемы // Журнал Психическое здоровье. — 2017. — №8. — С. 27–34.
6. Крижановский А.С., Щедрина Л.В., Дубинина Е.Е., Мазо Г.Э. Роль нейроэндокринных показателей в формировании терапевтической резистентности при депрессивном расстройстве // Журнал Психическое здоровье. — 2017. — №4. — С. 10–16.
7. Мазо Г.Э., Ганзенко М.А. Депрессии у женщин в период менопаузального перехода // Журнал «Психиатрия и психофармакотерапия» им. П.Б. Ганнушкина. — 2016. — №6. — Т.18. — С. 30–37.
8. Мазо Г.Э., Дубинина Е.Е., Крижановский А.С. Нейровоспаление и депрессия: роль окислительного стресса, гормональных и клеточных факторов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2014. — Т.114. — №1. — С. 80–84.
9. Мазо Г.Э., Кибитов А.О., Рукавишников Г.В., Ганзенко М.А., Грицевская Е.М., Фадеев Д.В., Палкин Ю.Р., Лиманкин О.В., Незнанов Н.Г. Терапевтическая резистентность при депрессии как объект междисциплинарного биомедицинского исследования. — Социальная и клиническая психиатрия. — 2017. — Т.27. — № 4. — С. 70–80.
10. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. — Издание второе, дополненное. — 2013. — СПб., Ладога. — 372 с.
11. Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В. Патофизиологические механизмы формирования депрессии: фокус на грелин // Ж. Психическое здоровье. — 2017. — №1. — С. 63–69.
12. Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В. Патофизиологические механизмы формирования депрессии: фокус на лептин // Ж. Психическое здоровье. — 2016. — №6. — С. 72–78.
13. Мазо Г.Э., Шманева Т.М. Связь между депрессией и ожирением: иллюзия или реальность // Психические расстройства в общей медицине. — 2012. — №1. — С. 42–46.
14. Мазо Г.Э., Шманева Т.М., Соколян Н.А. Факторы риска фармакогенной прибавки веса у

- пациентов с депрессивным расстройством // Журнал Психические расстройства в общей медицине. — 2013. — №1. — С. 15–21.
15. Муромцева Г. А. с соавт. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2014. — Т. 13. — № 6. — С. 4–11.
  16. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Кибитов А.О., Горобец Л.Н. Атипичная депрессия: от фенотипа к эндотипу // Социальная и клиническая психиатрия. — 2016. — Т.26. — №3. — С. 5–16.
  17. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В., Кибитов А.О. Депрессия как предиктор соматических заболеваний: патофизиологические предпосылки и генетический риск // Успехи физиологических наук. — 2017. — Т. 48. — №4. — С. 29–39.
  18. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). — Санкт-Петербург. — 2017. — С. 164.
  19. Adams T.D., Gress R.E., Smith S.C. et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357. — P. 753–761.
  20. Alhajji L., Nemeroff C.B. Personalized Medicine and Mood Disorders // Psychiatr Clin North Am. — 2015. — Vol.38. — P. 395–403. doi: 10.1016/j.psc.2015.05.003.
  21. Amare A.T., Schubert K.O., Klingler-Hoffmann M., Cohen-Woods S., Baune B.T. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies // J Transl Psychiatry. — 2017. — Vol.24. doi: 10.1038/tp.2016.261
  22. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.). — APA. — Washington, DC. — 1994. — DSM-IV.
  23. Arborelius L., Owens M. J., Plotsky P. M., & Nemeroff C. B. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders // Journal of Endocrinology. — 1999. — Vol. 160. — P. 1–12.
  24. Atlantis E., Baker, M., 2008. Obesity effects on depression: systematic review of epidemiological studies // Int. J. Obes. — 2005. — Vol.32. — P. 881–891.
  25. Bahramali E., Firouzabadi N., Yavarian I., Shayesteh M.R., Erfani N., Shoushtari A.A., Asadpour R. Influence of ACE gene on differential response to sertraline versus fluoxetine in patients with major depression: a randomized controlled trial // Eur J Clin Pharmacol. — 2016. — Vol.72. — P. 1059–1064. doi: 10.1007/s00228-016-2079-0.
  26. Bak M., Fransen A., Janssen J., van Os J., Drukker M. Almost All Antipsychotics Result in Weight Gain: A Meta-Analysis. — PLoS ONE. — 2014. — Vol.9. — P.94–112.
  27. Bell C.G. The Epigenomic Analysis of Human Obesity // Obesity (Silver Spring). — 2017. — Vol.25. — P.1471–1481. doi: 10.1002/oby.21909.
  28. Blakemore S. J., & Choudhury S. Development of the adolescent brain: Implications for executive function and social cognition // Journal of Clinical Child Psychology and Psychiatry. — 2006. — Vol.47. — P. 296–312.
  29. Bornstein S.R., Schuppenies A., Wong M.L., Licinio J. Approaching the shared biology of obesity and depression: the stress axis as the locus of gene-environment interactions // Mol Psychiatry. — 2006. — Vol.11. — P. 892–902.
  30. Brown E. S., Varghese F. P. & McEwen B. S. Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? // Biol. Psychiatry. — 2004. — Vol.55. — P.1–9.
  31. Burgmer R., Legenbauer T., Muller A., de Zwaan M., Fischer C., Herpertz S. Psychological outcome 4 years after restrictive bariatric surgery // Obes Surg. — 2014. — Vol.24. — P. 1670–1678.
  32. Carr C.P., Martins C.M., Stingel A.M., Lemgruber V.B., Juruena M.F. The role of early life stress in adult psychiatric disorders: a systematic review according to childhood trauma subtypes // J. Nerv. Mental Dis. — 2013. — Vol.201. — P. 1007–1020.
  33. Chiriboga D.E., Ma, Y., Li, W., Olenzki, B.C., Pagoto, S.L., Merriam, P.A., Matthews, C.E., Herbert, J.R., Ockene I.S. Gender differences in predictors of body weight and body weight change in healthy adults // Obesity (Silver Spring, MD). — 2008. — Vol.16. — P.137–145.
  34. Cizza G., Ronsaville D.S., Kleitz H. et al. Clinical subtypes of depression are associated with specific metabolic parameters and circadian endocrine profiles in women: the power study // PLoS ONE. — 2012. — Vol.7. — P. 289–292.
  35. Correll C.U., Detraux J., De Lepeleire J., De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder // World Psychiatry. — 2015. — Vol.14. — P.119–136. doi: 10.1002/wps.20204
  36. Davis S.R., & Tran J. Testosterone influences libido and well being in women // Trends in Endocrinology and Metabolism. — 2001. — Vol.12. — P. 33–37.
  37. de Zwaan M., Enderle J., Wagner S., Muhlhans B., Ditzen B., Gefeller O. et al. Anxiety and depression in bariatric surgery patients: a prospective, follow-up study using structured clinical interviews // J Affect Disord. — 2011. — Vol.133. — P. 61–68.
  38. Derijks H.J., Meyboom R.H.B., Heerdink E.R., De Koning F.H., Janknegt R., Lindquist M., Egberts A.C. The association between antidepressant use and disturbances in glucose homeostasis: evidence from spontaneous reports // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2008. — Vol.64. — P. 531–538.
  39. Devaux M., Sassi F. Social inequalities in obesity and overweight in 11 OECD countries // Eur. J. Public Health. — 2013. — Vol.23. — P. 464–469.

40. Dixon J.B. *Endocrine Aspects of Obesity// Molecular and Cellular Endocrinology*. — 2010. — Vol.316. — Issue 2. — P. 104-108. doi:10.1016/j.mce.2009.07.008;
41. Dixon J., Dixon M., & O'Brien P. *Depression in association with severe obesity—Changes with weight loss // Archives of Internal Medicine*. — 2003. — Vol.163. — P. 2058–2065.
42. Dong C., Sanchez L., & Price R. *Relationship of obesity to depression: A family-based study // International Journal of Obesity*. — 2004. — Vol.28. — P. 790–795.
43. Emery C.F., Fondow M.D., Schneider C.M., Christofi F.L., Hunt C., Busby A.K. et al. *Gastric bypass surgery is associated with reduced inflammation and less depression: a preliminary investigation // Obes Surg*. — 2007. — Vol.17. — P. 759–763.
44. Fabbri C., Hosak L., Mössner R., Giegling I., Mandelli L., Bellivier F., Claes S., Collier D.A. et al. *Consensus paper of the WFSBP Task Force on Genetics: Genetics, epigenetics and gene expression markers of major depressive disorder and antidepressant response // World J Biol Psychiatry*. — 2017. — Vol.18. — P. 5-28. doi: 10.1080/15622975.2016.1208843.
45. Faith M.S., Butryn M., Wadden T.A., Fabricatore A., Nguyen A.M., Heymsfield S.B. *Evidence for prospective associations among depression and obesity in population-based studies // Obes. Rev*. — 2011. — Vol.12. — P.438–453. (An official journal of the International Association for the Study of Obesity).
46. Ferrari F., Villa R.F. *The Neurobiology of Depression: an Integrated Overview from Biological Theories to Clinical Evidence // Mol Neurobiol*. — 2017. — Vol.54. — P.4847–4865. doi: 10.1007/s12035-016-0032-y.
47. Firouzabadi N., Raeesi R., Zomorrodian K., Bahramali E., Yavarian I. *Beta Adrenoceptor Polymorphism and Clinical Response to Sertraline in Major Depressive Patients // J Pharm Pharm Sci*. — 2017. — Vol.20. — P. 1-7. doi: 10.18433/J3W31F.
48. Franks P.W., Atabaki-Pasdar N. *Causal inference in obesity research // J Intern Med*. — 2017. — Vol. 281. — P. 222-232. doi: 10.1111/joim.12577.
49. Friedman M. A., Brownell K. D. *Psychological correlates of obesity: Moving to the next research generation //Psychological Bulletin*. — 1995. — Vol.117. — P. 3–20.
50. Gecici O., Kuloglu M., Atmaca M., Tezcan A. E., Tunckol H., Emul H. M. et al. *High serum leptin levels in depressive disorders with atypical features // Psychiatry and Clinical Neuroscience*. — 2005. — Vol.59. — P. 736–738.
51. Goodarzi M.O. *Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications // Lancet Diabetes Endocrinol*. — 2017. — Vol.14. — P.2213. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30200-0.
52. Goodman E., Whitaker, R.C. *A prospective study of the role of depression in the development and persistence of adolescent obesity // Pediatrics*. — 2002. — Vol.110. — P.497–504.
53. Halbreich U. *Major depression is not a diagnosis: Clinical and hormonal considerations // Psychoneuroendocrinology*. — 2006. — Vol.21. — P. 16–22.
54. Haleem D.J. *Drug Targets for Obesity and Depression: From Serotonin to Leptin // Curr Drug Targets*. — 2016. — Vol.17. — P. 1282-1291.
55. Hiles S.A., Révész D., Lamers F., Giltay E., Penninx B.W. *Bidirectional prospective associations of metabolic syndrome components with depression, anxiety, and antidepressant use // Depress Anxiety*. — 2016. — Vol.33. — P.754-764. doi: 10.1002/da.22512.
56. Horesh N., Apter A., Zalsman G. *Timing, quantity and quality of stressful life events in childhood and preceding the first episode of bipolar disorder // J. Affect. Disord*. — 2011. — Vol.134. — P. 434–437.
57. Jantaratnotai N., Mosikanon K., Lee Y., McIntyre R. S. *The interface of depression and obesity. // Obesity Research & Clinical Practice*. — 2017. — Vol.11. — P.1–10. doi: 10.1016/j.orcp.2016.07.003.
58. Johnston E., Johnston S., McLeod P., & Johnston M. *The relation of body mass index to depressive symptoms // Canadian Journal of Public Health*. — 2004. — Vol.95. — P.179–183.
59. Kendler K.S., Aggen S.H., Neale M.C. *Evidence for multiple genetic factors underlying DSM-IV criteria for major depression // JAMA Psychiatry*. — 2013. — Vol.70. — P.599–607.
60. Kesim M., Tiryaki A., Kadioglu M., Muci E., Kalyoncu N.I., Yaris E. *The effects of sertraline on blood lipids, glucose, insulin and HBA1C levels: a prospective clinical trial on depressive patients // J. Res. Med. Sci*. — 2011. — Vol.16. — P.1525–1531.
61. Kessler R.C., McGonagle K.A., Swartz M., Blazer D.G., & Nelson C.B. *Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence // Journal of Affective Disorders*. — 1993. — Vol.29. — P. 85–96.
62. Khan A., Schwartz K.A., Kolts R.L., Brown W.A. *BMI, sex, and antidepressant response. // J Affect Disord*. — 2007. — Vol.99. — P. 101–106.
63. Kloiber S., Ripke S., Kohli M.A., Reppermund S., Salyakina D., Uher R. et al. *Resistance to antidepressant treatment is associated with polymorphisms in the leptin gene, decreased leptin mRNA expression, and decreased leptin serum levels // Eur Neuropsychopharmacol*. — 2013. — Vol.23. — P. 653–62.
64. Kraus T., Zimmermann U., Schuld A., Haack M., Hinze-Selch D., & Pollmacher T. *The pathophysiology of weight regulation during treatment with psychotropic drugs // Progress in Neurology*. — 2001. — Vol.69. — P. 116–137.
65. Kyrou I., Chrousos G.P., Tsigos C. *Stress, visceral obesity, and metabolic complications // Ann. N. Y. Acad. Sci*. — 2006. — Vol.1083. — P. 77–110.
66. Lamers F., de Jonge P., Nolen W.A. et al. *Identifying depressive subtypes in a large cohort study:*

- results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA) // *J. Clin. Psychiatry*. — 2010. — 71(12). — P. 1582–1589.
67. Lang U.E., Beglinger C., Schweinfurth N., Walter M., Borgwardt S. Nutritional aspects of depression // *Cell Physiol Biochem*. — 2015. — Vol.37. — P. 1029–43. doi: 10.1159/000430229. Epub 2015 ;
  68. Lasserre A.M., Glaus J., Vandeleur C.L., Marques-Vidal P., Vaucher J., Bastardot F. et al. Depression with atypical features and increase in obesity, body mass index, waist cir- cumference, and fat mass: a prospective, population-based study // *JAMA Psychiatry*. — 2014. — Vol.71. — P. 880–888.
  69. Lewinsohn P.M., Gotlib I.H., & Seeley J. R. Adolescent psychopathology: IV. Specificity of psychosocial risk factors for depression and substance abuse in older adolescents // *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. — 1995. — Vol.34. — P. 1221–1229.
  70. Licinio J., Caglayan S., Ozata M., Yildiz B.O., de Miranda P.B., O’Kirwan F. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults // *Proc Natl Acad Sci USA*. — 2004. — Vol.101. — P. 4531–4536.
  71. Liebowitz M.R., Quitkin F.M. Stewart J.W. et al. Phelzine vs imipramine in atypical depression. A preliminary report // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1984. — Vol.41. — P. 660–677.
  72. Lier H.O., Biringer E., Stubhaug B., Tangen T. Prevalence of psy- chiatric disorders before and 1 year after bariatric surgery: the role of shame in maintenance of psychiatric disorders in patients undergoing bariatric surgery // *Nord J Psychiatry*. — 2013. — Vol.67. — P. 89–96.
  73. Lisoway A.J., Zai C.C., Tiwari A.K., Kennedy J.L. DNA methylation and clinical response to anti-depressant medication in major depressive disorder: A review and recommendations // *Neurosci Lett*. — 2017. — Jan 4. pii: S0304-3940(16)31019-9. doi: 10.1016/j.neulet.2016.12.071.
  74. Llana P., Garcia-Portilla M.P. et al. Depressive disorders and the menopause transition // *Maturitas*. — 2012. — Vol.71. — P.120–130.
  75. Loos R.J., Yeo GS. The bigger picture of FTO: the first GWAS-identified obesity gene // *Nat Rev Endocrinol*. — 2014. — Vol.10. — P. 51–61. doi: 10.1038/nrendo.2013.227. Epub 2013 Nov 19.
  76. Lopresti A.L., Hood S.D., Drummond P.D. A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: diet, sleep and exercise // *J. Affect. Disord*. — 2013. — Vol.148. — P.12–27.
  77. Luppino F.S., de Wit L.M., Bouvy P.F., Stijnen T., Cuijpers P., Penninx B.W. et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies // *Arch Gen Psychiatry*. — 2010. — Vol.67. — P.220–229.
  78. Luz C., Dornelles F., Preissler T., Collaziol D., da Cruz I.M., Bauer M.E. Impact of psychological and endocrine factors on cytokine production of healthy elderly people // *Mech Ageing De*. — 2003. — Vol.124. — P. 887.
  79. Maina G., Albert U., Salvi V., Bogetto F. Weight gain during long-term treatment of obsessive-compulsive disorder: a prospective comparison between serotonin reuptake inhibitors // *J. Clin. Psychiatry*. — 2004. — Vol.65. — P.1365–1371.
  80. Mannan M., Mamun A., Doi S, Alexandra Clavarino A. Is there a bi-directional relationship between depression and obesity among adult men and women? Systematic review and bias-adjusted metaanalysis // *Asian Journal of Psychiatry*. — 2016. — Vol.21. — P.51–66.
  81. Mansur R.B., Brietzke E., McIntyre RS. Is there a «metabolic-mood syndrome»? A review of the relationship between obesity and mood disorders // *Neurosci Biobehav Rev*. — 2015. — Vol.52. — P.89–104. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.12.017.
  82. Midei A.J., Matthews K.A., Bromberger J.T. Childhood abuse is associated with adiposity in midlife women: possible pathways through trait anger and reproductive hormones // *Psychosom Med*. — 2010. — Vol.72. — P.215–223.
  83. Midei A.J., Matthews K.A., Chang Y.F., Bromberger J.T. Childhood physical abuse is associated with incident metabolic syndrome in mid-life women // *Health Psychol*. — 2013. — Vol.32. — P.121–127.
  84. Mitchell J.E., King W.C., Chen J.Y., Devlin M.J., Flum D., Garcia L. et al. Course of depressive symptoms and treatment in the longitudinal assessment of bariatric surgery (LABS-2) study // *Obesity (Silver Spring)*. — 2014. — Vol.22. — P.1799–1806.
  85. Moran L.J., Misso M.L., Wild R.A. et al. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update*. — 2010. — Vol.16. — P.347– 363.
  86. Muhlhans B., Horbach T., de Zwaan M. Psychiatric disorders in bariatric surgery candidates: a review of the literature and results of a German prebariatric surgery sample // *Gen Hosp Psychiatry*. — 2009. — Vol.31. — P.414–421.
  87. Mullins N., Lewis C.M. Genetics of Depression: Progress at Last // *Curr Psychiatry Rep*. — 2017. — Vol.19. — P.43. doi: 10.1007/s11920-017-0803-9
  88. OECD. Health at a Glance 2013: OECD Indicators / OECD Publishing. — 2013. <http://dx.doi.org/10.1787/health-glance-2013-en>
  89. Ohsiek S., Williams M. Psychological factors influencing weight loss main tenance: an integrative literature review // *J. Am. Acad. Nurse Pract*. — 2011. — Vol.23. — P. 592–601.
  90. Otanfio L.M., Izquierdo L.B., Mondragón A.G., Pinedo M.A., Ayerdi I.Q. After six months of anti-psychotic treatment: Is the improvement in mental health at the expense of physical health? // *Rev PsiquiatrSaludMent (Barc.)*. — 2013. — Vol.6. — P. 26–32.
  91. Pagoto S., Schneider K.L., Whited M.C. et al. Randomized controlled trial of behavioral treatment for comorbid obesity and depression in women: the Be Active Trial // *Int. J. Obes. (Lond.)* — 2013. — Vol.37. — P. 1427–1434.

92. Pan A., Keum N., Okereke O.I., Sun Q., Kivimaki M., Rubin R.R. et al Bidirectional Association Between Depression and Metabolic Syndrome: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies // *Diabetes Care*. — 2012. — Vol.35. — P. 1171–1180.
93. Papakostas G.I., Petersen T., Iosifescu D.V. et al Obesity among outpatients with major depressive disorder // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2005. — Vol.8. — P. 59–63.
94. Posternak M.A. Biological markers of atypical depression // *Harv. Rev. Psychiatry*. — 2003. — Vol.11. — P. 1–7.
95. Qasim A., Turcotte M., de Souza R.J., Samaan M.C., Champredon D., Dushoff J., Speakman J.R., Meyre D. On the origin of obesity: identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations. — *Obes Rev.* — 2018. — Vol.19. — P. 121–149. doi: 10.1111/obr.12625. Epub 2017 Nov 16.
96. Rivera M., Locke A.E., Corre T., Czamara D., Wolf C., Ching-Lopez A., Milaneschi Y., Kloiber S., Cohen-Woods S., Rucker J., Aitchison K.J. et al. Interaction between the FTO gene, body mass index and depression: meta-analysis of 13701 individuals // *Br J Psychiatry*. — 2017. — Vol.211. — P.70–76. doi: 10.1192/bjp.bp.116.183475.
97. Roberts R., Deleger S., Strawbridge W., & Kaplan G. Prospective association between obesity and depression: Evidence from the Alameda County Study // *International Journal of Obesity*. — 2003. — Vol.27. — P. 514–521.
98. Rubin R., Dinan T.G., Scott L.V. The neuroendocrinology of affective disorders. In *Hormones, Brain and Behaviour* (eds Pfaff D, Arnold AP, Etgen AM, Fahrbach SE, Moss RL, Rubin RT) // Academic Press. — New York. — 2001. — P.467–514.
99. Salvi V., Mencacci C, Barone-Ades F.H1-histamine receptor affinity predicts weight gain with antidepressants // *European Neuropsychopharmacology*. — 2016. — Vol.26. — P.1673–1677.
100. Sanhueza C., Ryan L., Foxcroft D.R. Diet and the risk of unipolar depression in adults: systematic review of cohort studies // *J. Hum. Nutr. Diet.* — 2013. — Vol.26. — P.56–70.
101. Sassi F., Devaux M., Church J. Education and Obesity in Four OECD Countries // *OECD Health Working Paper*. — OECD Publishing, Paris. — 2009. — N.46. <http://dx.doi.org/10.1787/5km4psmtn8zx-en>.
102. Serretti A., Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis // *J. Clin. Psychiatry*. — 2010. — Vol.71. — P.1259–1272.
103. Sestan-Pesa M., Horvath T.L. Metabolism and Mental Illness // *Trends Mol Med*. — 2016. — Vol.22. — P.174–183. doi: 10.1016/j.molmed.2015.12.003. Epub 2016 Jan 14.
104. Shah R., Gayat E., Januzzi J.L. et al. Body mass index and mortality in acutely decompensated heart failure across the world: a global obesity paradox // *J Am Coll Cardiol*. — 2014. — Vol.63. — P. 778–785.
105. Sharma D., Wang J., Fu P.P., Sharma S., Nagalingam A., Mells J., Handy J., Page A.J., Cohen C., Anania F.A., Saxena N.K. Adiponectin antagonizes the oncogenic actions of leptin in hepatocellular carcinogenesis // *Hepatology*. — 2010. — Vol.52. — P. 1713–1722.
106. Shawn T. *The Cortisol Connection*, second ed // Hunter House Publisher. — 2002. — P.82–100.
107. Sitges M., Gómez C.D., Aldana B.I. Sertraline reduces IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  mRNA expression and overcomes their rise induced by seizures in the rat hippocampus // *PLoS One*. — 2014. — Vol.9. — P. e111665. doi: 10.1371/journal.pone.0111665.
108. Steiner M., Dunn E., & Born L. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond // *Journal of Affective Disorders*. — 2003. — Vol.74. — P. 67–83.
109. Sullivan P.F., Prescott C.A., Kendler K.S. The subtypes of major depression in a twin registry // *J Affect Disord*. — 2002. — Vol.68. — P. 273–284.
110. Sun X., Li P., Yang X., Li W., Qiu X., Zhu S.. From genetics and epigenetics to the future of precision treatment for obesity // *Gastroenterol Rep (Oxf)*. — 2017. — Vol.5. — P. 266–270. doi: 10.1093/gastro/gox033.
111. Susman E.J., Inoff-Germain G., Nottelmann E.D., Loriaux D.L., Cutler G.B., & Chrousos, G.P. Hormones, emotional dispositions, and aggressive attributes in young adolescents // *Child Development*. — 1987. — Vol.58. — P. 1114–1134.
112. Svartberg J. et al. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromsø study // *Europ J Epidemiol*. — 2004. — Vol.19. — P. 657–663.
113. Taylor R. Pathogenesis of type 2 diabetes: tracing the reverse route from cure to cause // *Diabetologia*. — 2008. — Vol.51. — P. 1781–1789.
114. Thase M.E. Managing medical comorbidities in patients with depression to improve prognosis. // *J Clin Psychiatry*. — 2016. — Vol.77. — P. 22–27. doi: 10.4088/JCP.14077su1c.04
115. Tobias D.K., Pan A., Jackson C.L. et al. Body-mass index and mortality among adults with incident type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med*. — 2014. — Vol.370. — P. 233–244.
116. Toups M.S., Myers A.K., Wisniewski S.R. et al. Relationship between obesity and depression: characteristics and treatment outcomes with antidepressant medication // *Psychosom Med*. — 2013. — Vol.75. — P. 863–872.
117. Uher R., Mors O., Hauser J. et al. Body weight as a predictor of antidepressant efficacy in the GENDEP project // *J. Affect. Disord*. — 2009. — Vol.118. — P. 147–154.
118. Weber-Hamann B., Hentschel F., Kniest A. et al. Hypercortisolemic depression is associated with increased intra-abdominal fat // *Psychosom Med*. — 2002. — Vol.64. — P. 274–277.
119. WHO, 2012. Depression. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/index.html>;
120. WHO, 2014. Obesity and overweight In: WHO Fact Sheet. — N.311. Behavior Therapy. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/i>
121. Williams L.M., Debattista C., Duchemin A.M., Schatzberg A.F., Nemeroff C.B. Childhood trauma

- predicts antidepressant response in adults with major depression: data from the randomized international study to predict optimized treatment for depression // Transl Psychiatry. — 2016. — Vol.3. — P. e799. doi: 10.1038/tp.2016.61*
122. Yamada N., Katsuura G., Ochi Y., Ebihara K., Kusakabe T., Hosoda K., Nakao K. *Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity // Endocrinology. — 2011. — Vol.152. — P. 2634-2643.*
123. Zamora E., Lupón J., de Antonio M. et al. *The obesity paradox in heart failure: is etiology a key factor? // Int J Cardiol. — 2013. — Vol.166. — P. 601-605.*

**Сведения об авторах**

**Мазо Галина Элевна** — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: galina-mazo@yandex.ru

**Кибитов Александр Олегович** — доктор медицинских наук, руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; ведущий научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: druggen@mail.ru