

운동이 우울장애 치료 및 예방에 미치는 영향

The possible mechanisms of exercise-induced neuroprotection in depressive disorder

최동훈(한국체육대학교 박사) · 김태경 · 구정훈 · 황우석 · 장용철* (한국체육대학교 교수)

Dong-Hun Choi, Tae-Kyung Kim, Jung-Hoon Koo, Woo-Seok Hwang, Yongchul Jang *Korea National Sport University*

요약

우울장애(depressive disorder)는 지속적으로 의욕 저하, 불안 및 우울감을 수반하는 정신질환 중 하나로 일상 기능 저하를 가져오는 질환이다. 우울장애는 뇌의 신경전달물질 체계의 이상과 스트레스 등으로 유발되는 것으로 알려져 있지만 아직까지 정확한 발병 원인인 밝혀지지 않았다. 현재, 우울장애의 치료방법으로 모노아민 계열의 약물을 통해 신경전달물질의 활성을 증가시켜 질환의 증상을 완화시키지만, 여러 가지 부작용을 보고하고 있다. 운동은 우울장애 환자의 증상을 개선시키고 삶의 질을 향상시켜주는 효과적인 비 약물 치료방법으로 보고하고 있으나, 아직까지 그 기전(mechanism)에 관한 연구는 부족한 실정이다. 다양한 운동 방법(유산소운동, 저항성운동)은 우울장애 환자의 긴장, 불안 및 스트레스를 감소시켜 우울 증상을 완화한다고 보고되고 있다. 우울장애는 신경가소성(Neuroplasticity)의 감소, 미토콘드리아 기능이상과 산화스트레스의 증가가 우울장애의 주요원인으로 제시하고 있다. 본 고찰은 운동을 통한 우울장애의 치료 및 예방에 미치는 주요기전에 대한 근거를 제공할 것이다.

Abstract

Depressive disorder is one of the psychiatric disorders that are accompanied by persistent low motivation and depression, which leads to a decrease in daily functioning. Depressive disorder is known to be caused by abnormalities in the neurotransmitter system in the brain and stress regulation. Currently, as a treatment method for depressive disorder, monoamine-based drugs increase the activity of neurotransmitters to relieve symptoms of the disease, but various side effects are reported. Regular exercise has been suggested as an effective non-drug treatment method that improves symptoms(reducing tension, anxiety, and stress) and the quality of life in patients with depressive disorder. However, the underlying cellular and molecular mechanisms responsible for exercise-induced neuroprotection remain unclear. There are growing evidence indicates that neuroplasticity, mitochondrial dysfunction and oxidative stress involved in the pathogenesis and progression in depressive disorder. In this review, we focused on the potential mechanism for the treatment and prevention of depressive disorders through exercise intervention.

Key words : Depressive disorder, Endurance exercise, neuroplasticity, mitochondria, oxidative stress

I. 서론

세계보건기구(World Health Organization)는 전 세계적으로 약 3억 5000만명이 우울장애(depressive disorder)를 앓고 있는 것으로 보고하고 있다. 또한 코로나 19에 따른 유병률이 빠르게 높아질 것으로 예상되며 이에 따른 직간접적인 의료비 증가는 사회적으로 높은 부담이 될 것으로 보고하고 있다.(WHO, Depression, 2020).

우울장애는 지속적으로 무기력, 불안과 함께 사고력 및 집중력 감소 등의 특징을 나타내는 가장 흔한 정신질환 중 하나이다. 또한 비만, 당뇨, 심혈관계 질환 및 신경퇴행성 질환을 유발하는 잠재적 요인으로 보고하고 있으며(Bica et al, 2017), 심각한 경우 자살을 시도하는 등 사회적 문제로 대두되고 있다(Brådvik, 2018). 우

* ycjang28@knsu.ac.kr

울장애는 정서적인 측면 외에도 뇌에 직접적인 변화를 가져오며 특히 생각이나 행동을 통제하는 핵심적인 뇌 부위인 전전두엽(prefrontal cortex)과 해마(hippocampus)의 크기와 활성의 감소가 나타난다(Liu et al, 2017). 그동안의 선행연구를 통해 우울장애는 뇌 전반에 걸쳐 신경계의 퇴행적 변화가 나타나고, 세로토닌, 노르에피네프린, 도파민과 같은 신경전달물질의 감소, 노화 및 심리적인 영향이 우울장애와 밀접한 관련이 있는 것으로 보고되고 있지만 아직까지 정확한 발병 원인인 밝혀지지 않았다(Liu et al. 2017; Han et al, 2021; Bonde, 2008).

우울장애의 치료방법으로 대표적으로 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)와 모노아민 산화효소 억제제(monoamine oxidase inhibitors, MAOIs)등과 같은 모노아민 계열의 약물이 사용되고 있다. 이러한 항우울제는 신경 세포 발달에서 신경전달물질의 활성을 증가시켜 우울 증상을 어느 정도 도움을 주는 것으로 보고되고 있지만(Thase et al, 1995), 두통, 성기능 장애, 체중증가 등 부작용을 유발하고, 항우울제에 반응하지 않는 환자의 비율이 30%나 되는 문제가 보고되고 있다(Krishnam & Nestler, 2008). 따라서 환자 개인의 맞춤형 치료법과 비약물적인 치료방법이 병행되어야 할 것이다. 신체활동을 포함한 운동은 건강증진과 체력향상에 효과적인 방법으로, 우울장애를 포함한 심혈관 질환, 근골격계 질환 및 신경퇴행성 질환 등 다양한 질병의 예방 및 치료에 부작용 없는 치료법으로 알려져 있다.

신체활동은 우울장애 환자들의 긴장, 불안 및 스트레스를 감소시켜 우울 증상을 완화한다고 보고되고 있다. 최근 연구에서 신체 활동을 많이 한 사람들은 그렇지 않은 사람에 비해 우울장애 유병률이 17% 감소된다고 보고하였고(Schuch et al, 2018), 비 신체활동은 우울장애를 유발하는 중요한 요인이라 보고하였다(Mammen & Faulkner, 2013). 지구성 운동과 저항성 운동 모두 우울장애를 개선시키는 효과적인 방법으로 보고하고 있으며, Morres et al. (2018)은 우울장애와 지구성 운동의 효과를 메타분석한 결과 455명의 우울장애 환자를 대상으로 중강도의 운동을 평균 하루 45분, 주 3회, 9.2주간 실시하는 것이 우울증상을 개선시키는 효과적인 방법으로 제시하였다. 또한 Gordon et al. (2018)은 저항성 운동의 효과를 메타분석한 결과 1877명을 대상으로 저항성 운동은 벡 우울척도(Beck Depression Inventory) 검사를 통해 우울증상을 완화시키는 것으로 보고하였다.

많은 선행연구를 통해 운동은 우울장애 환자의 증상을 개선시키는 부작용 없는 치료방법으로 알려져 있다. 하지만 운동이 우울장애를 완화하는 정확한 기전(mechanism)에 관한 연구는 부족한 실정이다. 본 고찰은 선행 연구를 바탕으로 항우울제로 알려진 운동이 우울장애 환자의 증상을 완화시키는 긍정적인 영향을 신경가소성(Neuroplasticity), 미토콘드리아 기능(mitochondrial function) 및 산화스트레스(oxidative stress)를 중심으로 그 기전을 제시하는데 그 목적이 있다.

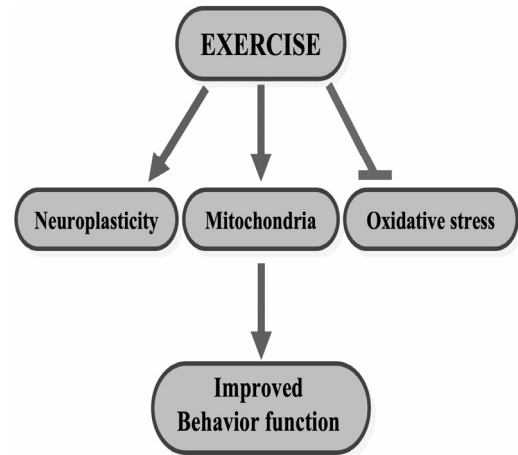


Fig.1. The potential mechanism of exercise-mediated behavioral improvement of depressive disorder.

II. 운동과 신경가소성(Neuroplasticity)

신경가소성은 내적 또는 외적 자극에 의해 뇌의 구조와 기능이 변화하는 과정이라 할 수 있다. 우울장애의 발병기전은 아직까지 밝혀지지 않았지만 우울장애 환자들의 신경가소성 경로(pathway)의 이상이 나타나며(Pittenger & Duman, 2008), 그로인해 해마와 전전두엽의 크기의 감소(Bora et al, 2012; Kempton et al, 2011)와 뇌 전반적인 혈류의 이상이 나타나는 특징을 가진다(Cooper et al, 2019). 따라서 신경가소성을 개선시키는 것이 우울장애 환자의 뇌를 보호하는 중요한 기전일 것으로 보고하고 있다(Kays et al, 2012).

우울장애는 특히 감정과 스트레스를 조절하는 뇌의 해마부위에 변화를 가져오며, 대표적인 신경성장인자인 Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)를 변화시키는 것으로 알려져 있다(Molendijk et al, 2014). BDNF는 신경세포의 성장과 발달 및 생존에 중요한 역할을 하며, 많은 선행연구를 통해 우울장애는 해마와 혈중 BDNF 수준을 감소시키는 것으로 보고하고 있다(Yu & Chen, 2011; He et al, 2019). Rasmussen et al. (2009)은 혈액에 존재하는 BDNF의 70-80%는 뇌에서 분비하며 혈액 뇌 장벽(Blood-Brain Barrier)을 통과하여 혈액에 순환되는 것으로 보고하고 있어 뇌의 BDNF 수준의 개선이 우울장애 환자의 증상을 완화하는데 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

운동은 우울장애 환자들의 비약물적 치료방법으로 알려져 있으며, 해마와 대뇌피질의 크기를 증가시키는 것으로 보고되고 있다. 선행연구에 따르면 지구성 운동과 저항성 운동 모두 우울장애 환자들의 BDNF 수준을 증가시키는 것으로 보고하고 있다(Pereira et al, 2013; Du et al, 2021). Kurdi와 Flora (2018)은 노인여성 35명을 대상으로 28일간 트레드밀 운동을 실시한 결과 혈청 BDNF수준이 증가된 것을 확인하였고, Aguiar et al(2014)은 우울장애 동물모델을 대상으로 6주간의 자발적 휠 런닝은 해마의 BDNF 수준을 증

가시키는 것으로 보고하였다. 이러한 결과는 운동을 통한 골격근의 수축으로 Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1 α)와 Irisin을 증가시켜, 뇌의 해마, 대뇌피질 및 중뇌부위를 자극하여 BDNF의 분비를 증가시키며, 증가된 BDNF는 세포토닌과 도파민 수준을 향상시켜 우울장애 환자의 증상을 개선시키는 것으로 보고하고 있다(Murawska-Ciałowicz et al, 2021).

운동을 통한 뇌혈류의 증가는 혈관내피성장인자의 활성을 증가시켜 새로운 혈관을 생성(angiogenesis)을 하는 것으로 알려져 있다(Morland et al, 2017). 특히 운동은 강력한 혈관생성인자촉진인자인 Vascular endothelial growth factor (VEGF) 단백질을 증가시켜 신경보호작용을 하는 것으로 알려져 있다(El-Sayes et al, 2018). Kiuchi et al. (2012)은 우울장애 동물모델은 해마의 혈관 밀도가 낮아져 있었으며, 2주간의 트레드밀 운동은 VEGF를 증가시켜 해마의 혈관 밀도를 향상시켰다고 보고하였다. 또한 운동을 통한 VEGF의 증가는 더 많은 양의 산소와 신경성장인자를 신경세포에 전달하여 시냅스 가소성과 새로운 신경세포생성(neurogenesis)을 촉진시킨다고 보고하였다(De Rossi et al, 2016).

우울장애는 해마부위의 새로운 신경세포생성을 감소시켜 우울, 불안 및 스트레스 조절을 방해하는 것으로 알려져 있다(Anacker et al, 2013). 게다가 신경세포 생성이 방해되면 신경세포의 위축과 시냅스 장애를 일으켜 세포의 사멸을 유발한다(Chanudhury et al, 2015; Song et al, 2017). 운동은 BDNF와 VEGF의 증가시켜 새로운 신경세포 생성을 촉진시키는 것으로 알려져 있다(Liu & Nusslock, 2018; Fabel et al, 2003). 또한 운동은 인슐린 유사 성장인자 1(Insulin-like growth factor 1)와 섬유아세포 성장인자(fibroblast growth factor) 같은 신경성장인자들을 증가시켜 해마의 새로운 신경세포 생성과 기능을 향상시키는 것으로 보고하고 있다(Bolijn & Lucassen, 2015).

따라서 운동에 의한 신경성장인자와 새로운 혈관생성의 증가는 뇌의 새로운 신경세포 생성뿐 아니라 신경세포 보호하고 우울장애의 뇌 구조와 기능을 개선시키는 것으로 생각된다.

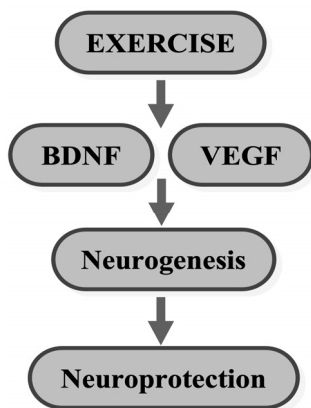


Fig.2. The molecular correlates of exercise-mediated neuroprotection against neuroplasticity dysfunction in depressive disorder

III. 운동과 미토콘드리아

뇌는 우리 몸에서 가장 많은 에너지를 사용하는 기관으로 뇌의 무게는 체중의 2%에 불과하지만 인체 에너지의 20%를 소모한다. 미토콘드리아는 전자전달계의 산화적 인산화(oxidative phosphorylation) 과정을 통해 체내에 필요한 ATP를 생성하는 세포 내 소기관이다(Georgieva et al, 2017). 또한 미토콘드리아는 칼슘, 활성산소(reactive oxygen species) 및 세포사멸을 조절하여 세포의 항상성을 유지한다. 따라서 미토콘드리아의 기능 이상은 에너지 생성의 불균형뿐만 아니라 신경세포의 신호전달(signaling pathway)과 세포 회복 탄력성(cellular resilience)에도 영향을 미친다(Quiroz et al, 2008; Rezin et al, 2009).

미토콘드리아 기능 이상은 정신질환을 포함하여 신경퇴행성 질환, 암, 노화를 유발하는 원인으로 보고하고 있다(Bhatti et al, 2017). 게다가 다양한 정신 질환(기분장애, 인지저하, 불안장애 및 정신 분열증)에서 선천적 혹은 후천적으로 미토콘드리아 DNA의 변형이 나타난다고 보고되고 있다(Gorman et al 2016).

신경세포는 유산소성 해당과정(glycolysis)을 통해 미토콘드리아에서 에너지를 얻지만 신경세포는 글루코젠을 저장할 수 없어 끊임없이 글루코스를 필요로 한다. 신경세포의 ATP 생성이 줄어들면 다양한 생리적 변화가 나타나는데 동물실험을 통해 만성적인 경미한 스트레스는 해마, 대뇌피질 및 시상하부 부위의 미토콘드리아 산화적 인산화의 감소가 나타나며, 미토콘드리아 막 전위(membrane potential) 및 미토콘드리아 미세구조의 손상이 일어난다고 보고하였다(Gong et al, 2011; Rezin et al, 2008). 이러한 결과는 우울장애는 미토콘드리아 기능 이상을 일으켜 뇌의 에너지 불균형을 유발하여 질환의 진행을 증가시키는 것이라고 보고하고 있다(Gardner et al, 2011; Morava et al, 2010). 이와 비슷하게 우울장애 환자의 전전두엽에서 글루코스 대사활성과 에너지 대사의 감소가 나타났으며(Drevets, 2001), 우울장애 환자의 사후 뇌(postmortem brain)에서 미토콘드리아 복합체 I 과 ATP 합성효소의 감소가 나타났다(Ben-Shachar & Karry, 2008). 결과적으로, 미토콘드리아의 기능 향상은 우울장애 환자의 뇌 기능을 유지하는데 매우 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

우울장애는 글루코코르티코이드(glucocorticoid)의 증가로 인해 시상하부-뇌하수체-부신 축(Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: HPA axis)의 과도한 활성이 나타나는 특징을 가진다(Gillespie & Nemeroff, 2005). 글루코코르티코이드는 미토콘드리아 기능에 양면적 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 세포실험을 통해 신경세포에 소량의 글루코코르티코이드를 처리한 결과 미토콘드리아 활성이 증가하였고, 글루코코르티코이드는 미토콘드리아 내부로 들어가 항 세포사멸인자인 B-cell lymphoma 2 (BCL-2)의 증가와 세포사멸인자인 BCL2 Associated X protein(BAX)의 감소 및 미토콘드리아의 사이토크롬 C의 방출을 감소시켜, 결과적으로 세포사멸을 억제하였다(Du et al, 2009). 이와 반대로 글루코코르티코이드를 지속적으로 해마 신경세포에 처리한 결과 미토콘드리아 호흡사슬 기능 이상, 활성산소 증가 및 세포사멸을 증가시키는 것으로 보고하였

다(McEwen, 2005). 따라서 과도하게 증가된 글루코코르티코이드는 미토콘드리아에 영향을 주어 시상하부-뇌하수체-부신 축의 조절장애를 일으키는 것으로 생각된다.

미토콘드리아는 끊임없이 생합성(biogenesis), 융합(fusion), 분열(fission) 및 미토콘드리아 자가포식(mitophagy)을 통해 그 형태와 기능을 유지한다. 특히 미토콘드리아 생합성을 통해 생성된 새로운 미토콘드리아는 해당과정, 산화적 인산화를 증가시켜 미토콘드리아의 대사능력을 향상시킨다(Jornayvaz & Shilman, 2010). 우울장애는 미토콘드리아 분열(fragmentation)의 증가와 생합성의 감소가 일어나며 그로인해 ATP 합성의 감소가 나타나는 것으로 보고하고 있다(Scaini et al, 2021; Kkinedinst & Regenold, 2015). 운동은 미토콘드리아 기능을 향상시키는 대표적인 요인으로 Fattahi et al. (2018)은 우울장애 동물모델을 대상으로 32일간의 자발적 휠 운동은 뇌의 해마 부위의 ATP 수준의 증가와 우울 행동의 변화를 가져온다고 제시하였다. 그리고 Luo et al. (2020)은 6주간의 트레드밀 운동은 우울장애 동물모델의 미토콘드리아 생합성 경로로 알려진 Adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase (AMPK)와 PGC-1 α 의 mRNA와 단백질 수준을 증가시켜 미토콘드리아 생합성과 ATP 수준의 증가를 보고하였다. 또한, Wu et al. (2019)은 우울장애 동물모델은 미토콘드리아 기능과 관련된 유전자(UCP3, Slc25a21 그리고 IDH2)의 변화를 나타난 것을 확인하였고, 4주간의 트레드밀 운동은 미토콘드리아 내막의 크리스테(cristae) 밀도 증가와 외막의 액포(vacuole)의 형성이 증가하였으며, 미토콘드리아 막 전위와 ATP 생성의 증가를 보고하였다.

결론적으로, 운동은 새로운 미토콘드리아를 생성하고 막 전위를 증가시켜 미토콘드리아 기능과 형태를 변화시키며, ATP 합성을 증가시킨다. 따라서 운동을 통한 미토콘드리아 기능향상은 우울장애 신경세포를 보고하고 행동장애를 완화시켰을 것이라고 생각된다.

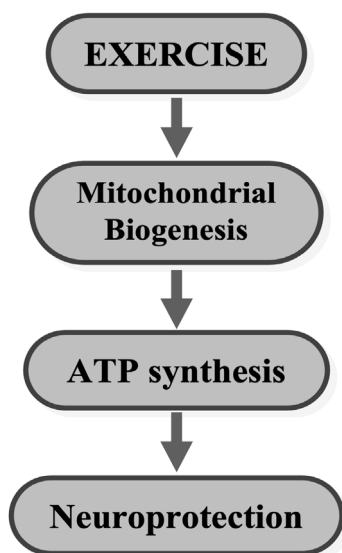


Fig.3. The molecular correlates of exercise-mediated neuroprotection against mitochondrial dysfunction in depressive disorder

IV. 운동과 산화스트레스

많은 선행연구를 통해 우울장애는 산화스트레스가 증가하는 특징이 나타난다. 산화스트레스는 항산화 효소(antioxidant)와 산화 촉진제(pro-oxidant)의 불균형으로 인해 나타나며, 세포 내 단백질, 지질 및 DNA를 손상시켜 세포의 사멸을 유발한다(Đuračková, 2010). 산화스트레스와 산화적 손상은 다양한 경로를 통해 유발되며, 미토콘드리아 손상으로 인해 가장 많은 활성산소종(reactive oxygen species)을 생성한다고 보고하고 있다. 또한 세포질 내에 잔틴산화효소(xanthine oxidase), 산화질소 합성효소(nitric oxide synthase) 및 NADPH(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) 산화효소에 의해 발생하며, 세포내 소포체(endoplasmic reticulum)와 퍼옥시좀(peroxisomes)을 통해서도 발생할 수 있다(Phaniendra et al, 2015). 적정량의 활성산소종은 신경세포의 성장과 발달에 중요한 역할을 하며, 글루타메이트 의존성 기전을 통해 신경세포의 장기적 강화(long-term potentiation)를 증가시킨다. 하지만 만성적으로 증가된 활성산소종은 산화스트레스를 증가시켜 우울장애의 발병과 진전을 촉진시키는 것으로 알려져 있다(Lindqvist et al, 2017).

뇌는 인체 내 다른 장기에 비해 높은 대사율로 인해 많은 산소를 소비하고 그로인해 활성산소종에 쉽게 영향을 받게 된다. 또한 뇌는 많은 양의 인지질을 포함하고 있어 활성산소종에 의해 쉽게 과산화될 수 있다(Schieber & Chandel, 2014). 따라서 활성산소종과 항산화효소의 불균형은 뇌의 기능과 신경세포의 신호전달에 영향을 미치게 된다. 우울장애에서 증가된 활성산소종은 시상하부-뇌하수체-부신 축의 활성을 증가시키며, superoxide dismutases, 글루타티온 과산화효소(glutathione peroxidase) 및 과산화수소분해효소(catalase)와 같은 항산화 효소의 활성을 감소시킨다. 그로인해 산화스트레스는 증가하게 되고 세포사멸 경로를 통해 신경세포의 사멸이 일어난다(Bhatt et al, 2020).

우울장애는 지질과산화(lipid peroxidation)의 지표가 되는 말론디알데히드(malondialdehyde)의 증가가 나타나며, 3-6달간의 항우울제를 복용하면 이 수준이 감소하는 것으로 보고하고 있다(Stefanescu & Ciobica, 2012). 증가된 지질과산화는 우울장애를 발병하는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 단백질과 DNA를 손상시켜 세포막의 투과성, 효소와 수용체의 기능이상을 유발한다(Ayala et al, 2014). 이러한 결과는 세포의 항상성에 영향을 미치며 특히 쉽게 산화될 수 있는 고도불포화지방산이 많이 포함된 뇌에 영향을 미칠 수 있다.

운동은 효과적으로 항산화효소를 증가시켜 산화스트레스를 억제하는 것으로 알려져 있다. Schuch et al. (2014)은 26명의 우울장애 환자를 대상으로 주 3회, 12주간 트레드밀, 고정식 자전거 및 스텝퍼를 이용하여 운동을 실시한 결과 지질산패도(thiobarbituric acid-reactive substances)의 감소를 확인하였다. 그리고 La Silva et al. (2019)은 16명의 우울장애 환자를 대상으로 하루 45분, 주 2회, 12주간의 수중운동은 단백질 카르보닐화와 산화질소가 각각 46%, 60%의 감소가 나타났으며, 항산화 효소인 글루타치온과 superoxide

dismutase의 수준도 170%, 160% 증가시켜 결과적으로 환자의 불안과 우울감을 완화시켰다고 보고하였다. 또한, Miradi-Kor et al, (2020)은 우울장애 동물모델을 대상으로 15일간의 자발적 휠 운동은 우울장애 행동을 완화시켰으며, 말론디알데히드와 지질과산화와 같은 산화스트레스 지표의 수준의 감소와 항산화 효소인 글루타티온 과산화효소의 증가를 보고하였다.

결론적으로, 운동은 우울장애의 활성산소와 항산화 효소의 균형을 조절하여 산화스트레스를 감소시켜 신경세포보호를 통해 불안과 우울감을 개선시켰을 것이라고 생각한다.

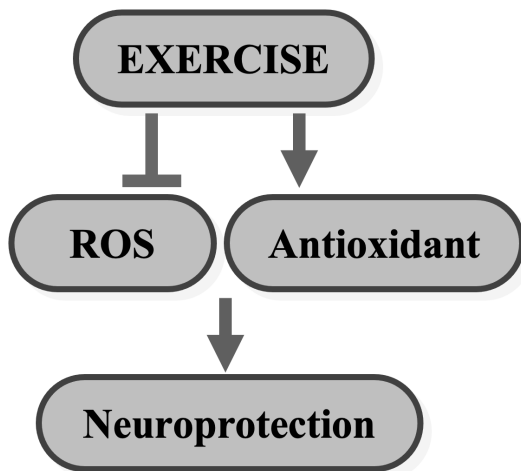


Fig.4. The molecular correlates of exercise-mediated neuroprotection against oxidative stress in depressive disorder

V. 결론 및 제언

운동은 우울장애의 불안, 우울감 및 행동장애를 개선시키는 효과적인 생활치료요법으로 보고하고 있지만, 아직까지 정확한 기전에 대한 연구는 부족한 실정이며, 향후 운동이 우울장애의 예방 및 진전에 미치는 효과에 대해 분자생물학적 근거가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- Aguiar, A.S., Jr., Stragier, E., da Luz Scheffer, D., Remor, A. P., Oliveira, P. A., Prediger, R. D., & Lanfumey, L. (2014). Effects of exercise on mitochondrial function, neuroplasticity and anxio-depressive behavior of mice. *Neuroscience*, 271, 56-63.
- Anacker, C., Cattaneo, A., Musaelyan, K., Zunszain, P.A., Horowitz, M., Molteni, R., & Pariante, C. M. (2013). Role for the kinase SGK1 in stress, depression, and glucocorticoid effects on hippocampal neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110(21), 8708-8713.
- Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 360438.
- Ben-Shachar, D., & Karry, R. (2008). Neuroanatomical pattern of mitochondrial complex I pathology varies between schizophrenia, bipolar disorder and major depression. *PLoS One*, 3(11), e3676.
- Bhatt, S., Nagappa, A. N., & Patil, C. R. (2020). Role of oxidative stress in depression. *Drug Discov Today*, 25(7), 1270-1276.
- Bhatti, J. S., Bhatti, G. K., & Reddy, P. H. (2017). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders -A step towards mitochondria based therapeutic strategies. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 1863(5), 1066-1077.
- Bica, T., Castelló, R., Toussaint, L. L., & Montesó-Curto, P. (2017). Depression as a Risk Factor of Organic Diseases: An International Integrative Review. *J NursS cholarsh*, 49(4), 389-399.
- Bolijn, S., & Lucassen, P. J. (2015). How the Body Talks to the Brain; Peripheral Mediators of Physical Activity-Induced Proliferation in the Adult Hippocampus. *BrainPlast*, 1(1), 5-27.
- Bonde, J. P. (2008). Psychosocial factors at work and risk of depression: a systematic review of the epidemiological evidence. *Occup Environ Med*, 65(7), 438-445.
- Bora, E., Fornito, A., Pantelis, C., & Yücel, M. (2012). Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. *J Affect Disord*, 138(1-2), 9-18.
- Brådvik, L. (2018). Suicide Risk and Mental Disorders. *Int J Environ Res Public Health*, 15(9).
- Chaudhury, D., Liu, H., & Han, M. H. (2015). Neuronal correlates of

- depression. *Cell Mol Life Sci*, 72(24), 4825–4848.
- Cooper, C. M., Chin Fatt, C. R., Liu, P., Grannemann, B. D., Carmody, T., Almeida, J. R. C., & Trivedi, M. H. (2020). Discovery and replication of cerebral blood flow differences in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*, 25(7), 1500–1510.
- De Rossi, P., Harde, E., Dupuis, J. P., Martin, L., Chounlamountri, N., Bardin, M., & Meissirel, C. (2016). A critical role for VEGF and VEGFR2 in NMDA receptor synaptic function and fear-related behavior. *Mol Psychiatry*, 21(12), 1768–1780.
- Drevets, W. C. (2001). Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol*, 11(2), 240–249.
- Du, J., Wang, Y., Hunter, R., Wei, Y., Blumenthal, R., Falke, C., & Manji, H. K. (2009). Dynamic regulation of mitochondrial function by glucocorticoids. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(9), 3543–3548.
- Du, X., Chen, W., Zhan, N., Bian, X., & Yu, W. (2021). The effects of low-intensity resistance training with or without blood flow restriction on serum BDNF, VEGF and perception in patients with post-stroke depression. *Neuro Endocrinol Lett*, 42(4), 229–235.
- Đuračková, Z. (2010). Some current insights into oxidative stress. *Physiol Res*, 59(4), 459–469.
- El-Sayes, J., Harasym, D., Turco, C. V., Locke, M. B., & Nelson, A. J. (2019). Exercise-Induced Neuroplasticity: A Mechanistic Model and Prospects for Promoting Plasticity. *Neuroscientist*, 25(1), 65–85.
- Fabel, K., Fabel, K., Tam, B., Kaufer, D., Baiker, A., Simmons, N., & Palmer, T. D. (2003). VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci*, 18(10), 2803–2812.
- Fattahi Masrou, F., Peeri, M., Hosseini, M. J., & Azarbayjani, M. A. (2018). Exercise During Adolescence Attenuated Depressive-Like Behaviors and Hippocampal Mitochondrial Dysfunction Following Early Life Stress in Adult Male Rats. *Iran J Pharm Res*, 17(Suppl2), 124–133.
- Gardner, A., & Boles, R. G. (2011). Beyond the serotonin hypothesis: mitochondria, inflammation and neurodegeneration in major depression and affective spectrum disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35(3), 730–743.
- Georgieva, E., Ivanova, D., Zhelev, Z., Bakalova, R., Gulubova, M., & Aoki, I. (2017). Mitochondrial Dysfunction and Redox Imbalance as a Diagnostic Marker of “Free Radical Diseases”. *Anticancer Res*, 37(10), 5373–5381.
- Gillespie, C. F., & Nemeroff, C. B. (2005). Hypercortisolemia and depression. *Psychosom Med*, 67 Suppl 1, S26–28.
- Gong, Y., Chai, Y., Ding, J. H., Sun, X. L., & Hu, G. (2011). Chronic mild stress damages mitochondrial ultrastructure and function in mouse brain. *Neurosci Lett*, 488(1), 76–80.
- Gordon, B. R., McDowell, C. P., Hallgren, M., Meyer, J. D., Lyons, M., & Herring, M. P. (2018). Association of Efficacy of Resistance Exercise Training With Depressive Symptoms: Meta-analysis and Meta-regression Analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Psychiatry*, 75(6), 566–576.
- Gorman, G. S., Chinnery, P. F., DiMauro, S., Hirano, M., Koga, Y., McFarland, R., & Turnbull, D. M. (2016). Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Primers*, 2, 16080.
- Han, L. K. M., Schnack, H. G., Brouwer, R. M., Veltman, D. J., van der Wee, N. J. A., van Tol, M. J., & Penninx, B. (2021). Contributing factors to advanced brain aging in depression and anxiety disorders. *Transl Psychiatry*, 11(1), 402.
- He, H. Y., Tian, J. L., Deng, Y. Q., Xiong, X., Xu, Y., Liao, Y. M., & Li, C. Q. (2019). Association of brain-derived neurotrophic factor levels and depressive symptoms in young adults with acne vulgaris. *BMC Psychiatry*, 19(1), 193.
- Jornayvaz, F. R., & Shulman, G. I. (2010). Regulation of mitochondrial biogenesis. *Essays Biochem*, 47, 69–84.
- Kays, J. L., Hurley, R. A., & Taber, K. H. (2012). The dynamic brain: neuroplasticity and mental health. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 24(2), 118–124.
- Kempton, M. J., Salvador, Z., Munafò, M. R., Geddes, J. R., Simmons, A., Frangou, S., & Williams, S. C. (2011). Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 68(7), 675–690.
- Klinedinst, N. J., & Regenold, W. T. (2015). A mitochondrial bioenergetic basis of depression. *J Bioenerg Biomembr*, 47(1–2), 155–171.
- Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 455(7215), 894–902.
- Kurdi, F. N., & Flora, R. (2019). Physical Exercise Increased Brain-Derived Neurotrophic Factor in Elderly Population with Depression. *Open Access Maced J Med Sci*, 7(13), 2057–2061.
- Lindqvist, D., Dhabhar, F. S., James, S. J., Hough, C. M., Jain, F. A., Bersani, F. S., & Mellon, S. H. (2017). Oxidative stress, inflammation and treatment response in major depression. *Psychoneuroendocrinology*, 76, 197–205.

- Liu, B., Liu, J., Wang, M., Zhang, Y., & Li, L. (2017). From Serotonin to Neuroplasticity: Evolvement of Theories for Major Depressive Disorder. *Front Cell Neurosci*, 11, 305.
- Liu, P. Z., & Nusslock, R. (2018). Exercise-Mediated Neurogenesis in the Hippocampus via BDNF. *Front Neurosci*, 12, 52.
- Liu, W., Ge, T., Leng, Y., Pan, Z., Fan, J., Yang, W., & Cui, R. (2017). The Role of Neural Plasticity in Depression: From Hippocampus to Prefrontal Cortex. *Neural Plast*, 2017, 6871089.
- Luo, J., Tang, C., Chen, X., Ren, Z., Qu, H., Chen, R., & Tong, Z. (2020). Impacts of Aerobic Exercise on Depression-Like Behaviors in Chronic Unpredictable Mild Stress Mice and Related Factors in the AMPK/PGC-1 α Pathway. *Int J Environ Res Public Health*, 17(6).
- Mammen, G., & Faulkner, G. (2013). Physical activity and the prevention of depression: a systematic review of prospective studies. *Am J Prev Med*, 45(5), 649–657.
- McEwen, B. S. (2005). Glucocorticoids, depression, and mood disorders: structural remodeling in the brain. *Metabolism*, 54(5 Suppl 1), 20–23.
- Molendijk, M. L., Spinhoven, P., Polak, M., Bus, B. A., Penninx, B. W., & Elzinga, B. M. (2014). Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatry*, 19(7), 791–800.
- Moradi-Kor, N., Dadkhah, M., Ghanbari, A., Rashidipour, H., Bandegi, A. R., Barati, M., & Rashidy-Pour, A. (2020). Protective Effects of *Spirulina platensis*, Voluntary Exercise and Environmental Interventions Against Adolescent Stress-Induced Anxiety and Depressive-Like Symptoms, Oxidative Stress and Alterations of BDNF and 5HT-3 Receptors of the Prefrontal Cortex in Female Rats. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 16, 1777–1794.
- Morava, E., Gardeitchik, T., Kozicz, T., de Boer, L., Koene, S., de Vries, M. C., & Verhaak, C. M. (2010). Depressive behaviour in children diagnosed with a mitochondrial disorder. *Mitochondrion*, 10(5), 528–533.
- Morland, C., Andersson, K. A., Haugen Ø, P., Hadzic, A., Kleppa, L., Gille, A., & Bergersen, L. H. (2017). Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR1. *Nat Commun*, 8, 15557.
- Morres, I. D., Hatzigeorgiadis, A., Stathi, A., Comoutos, N., Arpin-Cribbie, C., Krommidas, C., & Theodorakis, Y. (2019). Aerobic exercise for adult patients with major depressive disorder in mental health services: A systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety*, 36(1), 39–53.
- Murawska-Ciałowicz, E., Wiatr, M., Ciałowicz, M., Gomes de Assis, G., Borowicz, W., Rocha-Rodrigues, S., & Marques, A. (2021). BDNF Impact on Biological Markers of Depression—Role of Physical Exercise and Training. *Int J Environ Res Public Health*, 18(14).
- Pereira, D. S., de Queiroz, B. Z., Miranda, A. S., Rocha, N. P., Felicio, D. C., Mateo, E. C., & Máximo Pereira, L. S. (2013). Effects of physical exercise on plasma levels of brain-derived neurotrophic factor and depressive symptoms in elderly women—a randomized clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil*, 94(8), 1443–1450.
- Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2015). Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J Clin Biochem*, 30(1), 11–26.
- Pittenger, C., & Duman, R. S. (2008). Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 88–109.
- Quiroz, J. A., Gray, N. A., Kato, T., & Manji, H. K. (2008). Mitochondrially mediated plasticity in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 33(11), 2551–2565.
- Rasmussen, P., Brassard, P., Adser, H., Pedersen, M. V., Leick, L., Hart, E., & Pilegaard, H. (2009). Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Exp Physiol*, 94(10), 1062–1069.
- Rezin, G. T., Cardoso, M. R., Gonçalves, C. L., Scaini, G., Fraga, D. B., Riegel, R. E., & Streck, E. L. (2008). Inhibition of mitochondrial respiratory chain in brain of rats subjected to an experimental model of depression. *Neurochem Int*, 53(6–8), 395–400.
- Rezin, G. T., Gonçalves, C. L., Daufenbach, J. F., Fraga, D. B., Santos, P. M., Ferreira, G. K., & Streck, E. L. (2009). Acute administration of ketamine reverses the inhibition of mitochondrial respiratory chain induced by chronic mild stress. *Brain Res Bull*, 79(6), 418–421.
- Scaini, G., Mason, B. L., Diaz, A. P., Jha, M. K., Soares, J. C., Trivedi, M. H., & Quevedo, J. (2021). Dysregulation of mitochondrial dynamics, mitophagy and apoptosis in major depressive disorder: Does inflammation play a role? *Mol Psychiatry*.
- Schieber, M., & Chandel, N. S. (2014). ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol*, 24(10), R453–462.
- Schuch, F. B., Vancampfort, D., Firth, J., Rosenbaum, S., Ward, P. B., Silva, E. S., & Stubbs, B. (2018). Physical Activity and

-
- Incident Depression: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Am J Psychiatry*, 175(7), 631-648.
- Schuch, F. B., Vasconcelos-Moreno, M. P., Borowsky, C., Zimmermann, A. B., Wollenhaupt-Aguiar, B., Ferrari, P., & de AlmeidaFleck, M. P. (2014). The effects of exercise on oxidative stress (TBARS) and BDNF in severely depressed inpatients. *EurArch Psychiatry Clin Neurosci*, 264(7), 605-613.
- Silva, L. A. D., Tortelli, L., Motta, J., Menguer, L., Mariano, S., Tasca, G., & Silveira, P. C. L. (2019). Effects of aquatic exercise on mental health, functional autonomy and oxidative stress in depressed elderly individuals: A randomized clinical trial. *Clinics (Sao Paulo)*, 74, e322. doi:10.6061/clinics/2019/e322
- Song, M., Martinowich, K., & Lee, F. S. (2017). BDNF at the synapse: why location matters. *Mol Psychiatry*, 22(10), 1370-1375.
- Stefanescu, C., & Ciobica, A. (2012). The relevance of oxidative stress status in first episode and recurrent depression. *J Affect Disord*, 143(1-3), 34-38.
- Thase, M. E., Trivedi, M. H., & Rush, A. J. (1995). MAOIs in the contemporary treatment of depression. *Neuropsychopharmacology*, 12(3), 185-219. doi:10.1016/0893-133x(94)00058-8
- WHO. Depression. Available online: <http://www.who.int/health-topics/depression> (accessed on 1 November 2020).
- Wu, T., Huang, Y., Gong, Y., Xu, Y., Lu, J., Sheng, H., & Ni, X. (2019). Treadmill Exercise Ameliorates Depression-Like Behavior in the Rats With Prenatal Dexamethasone Exposure: The Role of Hippocampal Mitochondria. *Front Neurosci*, 13, 264.
- Yu, H., & Chen, Z. Y. (2011). The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. *Acta Pharmacol Sin*, 32(1), 3-11.