

**Роль урокиназы, Т-кадгерина и адипонектина  
в развитии эндогенных депрессивных расстройств**Дмитрий Александрович Шелег<sup>1✉</sup>, Максим Николаевич Карагяур<sup>2</sup>,  
Александра Леонидовна Примак<sup>3</sup>, Елена Арсланалиевна Нейфельд<sup>4</sup><sup>1,4</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва,  
Россия<sup>2,3</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия  
✉ [sheleg-da@mail.ru](mailto:sheleg-da@mail.ru)**Аннотация**

**Введение.** Распространенность депрессии в среднем составляет примерно 6 % от всего населения. Наследуемость депрессии составляет от 28 % до 44 %. Генетическая предрасположенность может быть обусловлена полиморфизмами генов, участвующих в процессах функционирования и морфогенеза головного мозга: балансе моноаминов, действии навигационных молекул и их рецепторов. **Цель работы** – определить роль генов, регулирующих процессы миграции нервных клеток и направленного роста нервных волокон навигационных рецепторов (PLAUR и CDH13) или их лигандов (PLAU, PLAT, ADIPOQ) в развитии эндогенной депрессии и шизофрении в российской популяции. **Материалы и методы.** На первом этапе исследования был выполнен поиск научной литературы в базе данных MedLine. Первичная распространенность геномных вариантов будет установлена с помощью полногеномного секвенирования 20 пациентов с тяжелыми формами шизофрении и эндогенной депрессии. Далее в исследовании примут участие не менее 100 пациентов в каждой группе и 100 человек здоровых доноров. **Результаты и обсуждение.** Рецептор урокиназы (uPAR) участвует в нейрогенезе, регулируя траекторию роста аксонов. Уровень suPAR в плазме крови может выступать в роли биомаркера слабовыраженного воспаления, лежащего в этиологии депрессии. Уровень suPAR в плазме можно считать прогностическим фактором эффективности сочетанной терапии антидепрессантами и противовоспалительными препаратами. Молекулы суперсемейства кадгеринов участвуют в развитии нервной системы, передаче межклеточных сигналов и регулировании пластичности нервных клеток. Полиморфизмы генов CDH7, CDH9, CDH13, CDH17 демонстрируют корреляцию с наличием депрессии. Адипонектин – гормон, выделяемый жировой тканью. Один из рецепторов адипонектина, AdipoR2, стимулирует нейронную пластичность, ингибирует воспаление и оксидативный стресс. У пациентов с депрессией концентрация адипонектина в плазме снижается. **Заключение.** Накопленные исследователями результаты свидетельствуют в пользу важной роли uPAR и Т-кадгерина в процессах развития головного мозга, а главное в патогенезе развития эндогенных депрессий.

**Ключевые слова:** депрессия, урокиназа, т-кадгерин, адипонектин

**Для цитирования:** Шелег Д.А., Карагяур М.Н., Примак А.Л., Нейфельд Е.А. Роль урокиназы, Т-кадгерина и адипонектина в развитии эндогенных депрессивных расстройств. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(3):96–107. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-96-107>

© Шелег Д.А., Карагяур М.Н., Примак А.Л., Нейфельд Е.А., 2023

© Sheleg D.A., Karagyaur M.N., Primak A.L., Neyfeld E.A., 2023

## The role of urokinase, T-cadherin and adiponectin in the development of endogenous depressive disorders

Dmitrij A. Sheleg<sup>1</sup>✉, Maksim N. Karagyaur<sup>2</sup>, Aleksandra L. Primak<sup>3</sup>, Elena A. Neyfeld<sup>4</sup>

<sup>1,4</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

<sup>2,3</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

✉ sheleg-da@mail.ru

### Abstract

**Introduction** The prevalence of depression averages approximately 6 % of the total population. The heritability of depression ranges from 28 % to 44 %. Genetic predisposition may be due to polymorphisms of genes involved in the processes of functioning and morphogenesis of the brain: the balance of monoamines, the action of navigational molecules and their receptors. **Purpose of the study** To determine the role of genes that regulate the processes of nerve cell migration and directed growth of nerve fibers of navigation receptors (PLAUR and CDH13) or their ligands (PLAU, PLAT, ADIPOQ) in the development of endogenous depression and schizophrenia in the Russian population. **Materials and methods** At the first stage of the study, the scientific literature was searched in the MEDLINE database. The primary prevalence of genomic variants will be established using whole genome sequencing of 20 patients with severe forms of schizophrenia and endogenous depression. Further, at least 100 patients in each group and 100 healthy donors will take part in the study. **Results and discussion** The urokinase receptor (uPAR) is involved in neurogenesis by regulating the trajectory of axonal growth. The level of suPAR in blood plasma can act as a biomarker of mild inflammation underlying the etiology of depression. The level of suPAR in plasma can be considered a predictor of the effectiveness of combination therapy with antidepressants and anti-inflammatory drugs. Molecules of the cadherin superfamily are involved in the development of the nervous system, the transmission of intercellular signals, and the regulation of neuronal plasticity. Polymorphisms of the CDH7, CDH9, CDH13, CDH17 genes demonstrate a correlation with the presence of depression. Adiponectin is a hormone secreted by adipose tissue. One of the adiponectin receptors, AdipoR2, stimulates neuronal plasticity and inhibits inflammation and oxidative stress. Plasma concentrations of adiponectin are reduced in depressed patients. **Conclusion** The results accumulated by researchers testify in favor of the important role of uPAR and T-cadherin in the processes of brain development, and most importantly, in the pathogenesis of the development of endogenous depressions.

**Keywords:** depression, urokinase, t-cadherin, adiponectin

### For citation:

Sheleg DA, Karagyaur MN, Primak AL, Neyfeld EA. The role of urokinase, T-cadherin and adiponectin in the development of endogenous depressive disorders. *Ural Medical Journal*. 2023;22(3):96–107. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-96-107>

### ВВЕДЕНИЕ

Распространенность депрессии значительно различается в разных странах, но в среднем составляет примерно 6 % среди всего населения [1]. Депрессия – это тяжелое психическое состояние, относящееся к аффективным расстройствам. В типичных случаях депрессия характеризуется наличием депрессивной триады: пониженным настроением, замедлением темпа мышления и замедлением двигательных реакций. При явной выраженности всех трёх симптомов речь идёт о «психической» депрессии с нежеланием жить и суицидальными попытками. В соматической практике и пограничной психиатрии врач чаще имеет дело с неразвернутыми и атипичными картинами депрессии, диагноз которой представляется затруднительным [2].

Рекуррентная депрессия является хроническим заболеванием, характеризующимся повторяющимися депрессивными эпизодами, сменяющимися периодами ремиссии. Рекуррентная депрессия занимает лидирующее положение среди других медицинских заболеваний по количеству лет, сопровождающихся нетрудоспособностью, составляя серьезное экономическое бремя для общества [3]. Клинически депрессия является весьма гетерогенным расстройством, как по своим психопатологическим проявлениям, так и по вариантам течения и реакции на терапевтические воздействия [4].

Большинство пациентов не достигают полной ремиссии после начального лечения, а около трети всех больных страдают резистентной к лечению депрессией [5]. Депрессия является ведущей причиной инвалидности во всем мире [6] и связана с повышенным

риском развития сердечно-сосудистых заболеваний в течение жизни [7]. Депрессия является ведущим фактором риска суицида, так как более  $\frac{2}{3}$  самоубийств в США приходится на пациентов с депрессией [8].

Существуют данные, свидетельствующие о наследуемой предрасположенности к развитию депрессивных расстройств. Так, пробандная конкордантность для депрессивного расстройства составляет 34 % для однойцевых близнецов по сравнению с 26 % для разнояцевых близнецов [9].

По данным эпидемиологических исследований наследуемость депрессивного расстройства составляет от 28 % до 44 % [10].

Генетическая предрасположенность может быть обусловлена мутациями или полиморфизмами генов, участвующих в процессах функционирования и морфогенеза головного мозга: балансе моноаминов, действии навигационных молекул, нейротрофинов и их рецепторов.

Основной механизм действия обычно используемых для лечения депрессии антидепрессантов заключается в увеличении в синаптической щели количества одного или нескольких моноаминов: серотонина, норадреналина и дофамина. Однако ингибиторы обратного захвата нейротрансмиттеров приводят к ремиссии только примерно у 30–45 % пациентов, следовательно, помимо моноаминов в патогенезе депрессии могут играть роль и другие факторы [11].

Одним из генов, нарушения которого ассоциируются с развитием широкого спектра психических расстройств (аутизм, шизофрения, депрессия), является ген рецептора урокиназы uPAR (PLAUR) – компонента фибринолитической системы крови, но механизм этого эффекта до последнего времени не был установлен. Близкой по структуре и функции к uPAR молекулой является T-кадгерин, навигационный рецептор и молекула межклеточной адгезии.

Понимание роли навигационных молекул, в частности uPAR, T-кадгерина и их лигандов (адипонектина и др.), в процессах морфогенеза, а также знание о конкретных генетических вариантах данных генов, приводящих к неправильной закладке мозга, позволит не только предсказывать вероятность развития психических нарушений, но и осуществлять их своевременную профилактику, определять наиболее подходящую терапевтическую стратегию в зависимости от формы заболевания и, что самое главное, разрабатывать эффективные методы пренатального скрининга, этиотропной и патогенетической терапии.

Цель работы – определить роль генов, регулирующих процессы миграции нервных клеток и направленного роста нервных волокон навигационных рецепторов (PLAUR и CDH13) или их лигандов (PLAU, PLAT, ADIPOQ) в развитии эндогенной депрессии и шизофрении в российской популяции.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В ходе исследования был выполнен поиск

научной литературы в базах данных MedLine, PreMedLine, OldMedLine, PubMed Central и книжной коллекции NCBI. Поиск проводился при помощи MeSH: depression, urokinase-type plasminogen activator, cadherins, adiponectin. Глубина поиска в годах составляла 10 лет. В работу были приняты метаанализы, исследования, проведенные на больших группах пациентов и лабораторных животных. Источники, содержащие противоречивые результаты и малые выборки пациентов и лабораторных животных, в работе не рассматривались.

Первичная распространенность вышеозначенных геномных вариантов будет установлена с помощью полногеномного секвенирования 20 пациентов с тяжелыми формами параноидной шизофрении (непрерывный и эпизодический тип) и эндогенной депрессии, с ранней манифестацией и предположительно выраженным наследственным компонентом.

Далее в исследовании примут участие пациенты психиатрических клиник Москвы и Московской области с диагнозами «параноидная шизофрения» и «эндогенная депрессия» (не менее 100 в каждой группе и 100 человек здоровых доноров). Клинический материал планируется набирать на базе Центральной клинической психиатрической больницы, Психиатрической больницы №5 (Московская область).

В работе будут применены биохимический, анамнестический, эпидемиологический, молекулярно-генетический анализ с целью исследования роли рецепторов uPAR, T-кадгерина и их лигандов в развитии психических заболеваний, впервые будет изучена степень ассоциации полиморфизмов генов с временем манифестации и тяжестью течения шизофрении и эндогенной депрессии.

С использованием прикладных методов генетико-статистического анализа, метаанализа и биоинформатики, впервые будет изучена причинно-следственная связь между наличием полиморфизмов в генах и развитием параноидной шизофрении и депрессии. Впервые будет изучена взаимосвязь между содержанием белков uPA, uPAR, tPA, плазминогена, T-кадгерина и адипонектина в сыворотке крови индивидуумов и степенью прогрессирования/фазой развития психического заболевания. Создание уникальной коллекции, включающей образцы ядроклеточных клеток крови и сыворотки крови пациентов трех групп: с диагнозом параноидная шизофрения непрерывный тип течения не менее 100 человек, эндогенная депрессия не менее 100 человек и группа здоровых доноров не менее 100 человек. Количество образцов в каждой группе – не менее 100 человек, равное соотношение мужчин и женщин в возрасте 18–75 лет.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

##### **Гетерогенность депрессии**

Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го издания признает не менее 256 уникальных проявлений

симптомов, которые соответствуют критериям большого депрессивного расстройства. Многочисленные проявления депрессии способствуют диагностической гетерогенности. Около 75 % пациентов с депрессией имеют как минимум одно сопутствующее нейропсихиатрическое заболевание, чаще всего генерализованное тревожное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, различные фобии и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, а также обсессивно-компульсивное расстройство, синдром дефицита внимания и гиперактивности и расстройства личности [12].

За неимением лучших альтернатив большинство исследований на сегодняшний день рассматривают депрессию как однородное заболевание, однако этот подход может приводить к неточным результатам научных исследований. Различия между вариантами депрессивных расстройств приобретают особую значимость в исследованиях, направленных на поиск нейробиологических причин, маркеров заболевания и способов их лечения [13].

Таким образом, существует острая необходимость в исследованиях, направленных на понимание нейробиологической основы гетерогенности депрессии, определение специфических для подтипа механизмов и разработку новых стратегий лечения. С появлением крупных полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) депрессии генетикам удалось идентифицировать множественные генетические варианты, которые могут являться важным фактором гетерогенности [14].

Пациенты, страдающие депрессией, различаются по возрасту начала заболевания, частоте и продолжительности эпизодов. Все эти особенности могут иметь нейробиологическую основу [15]. Возраст начала связан с тяжестью депрессии и частотой рецидивов и также может быть связан с различными биологическими процессами [16]. Кроме того, пол является одним из наиболее важных факторов риска депрессии и может способствовать диагностической неоднородности, однако механизм этой взаимосвязи пока не определен [17]. При схожих провоцирующих факторах так же наблюдается неоднородность поведенческих реакций. Один и тот же стрессор может вызывать гетерогенные нейробиологические эффекты у разных людей в зависимости от их жизненного анамнеза, включая воздействие известных факторов риска, таких как пренебрежительное или жестокое обращение в раннем детстве, финансовая незащищенность, дискриминация, неравенство в доходах и другие социально-экономические различия [15].

Как и большинство психических расстройств, депрессия демонстрирует крайне полигенный характер наследования, а индивидуальный риск определяется сложными взаимодействиями между большим количеством генетических вариантов и средовыми факторами [18].

Существует несколько подходов к классификации депрессий. В отечественной литературе принят подход, основанный на выделении ведущего аффекта. В основном авторы выделяют тоскливый, тревожный и апатический аффект, сочетание которых вызывает формирование специфических идеаторных и моторных нарушений: тоскливую, апатическую, катестическую и тревожную депрессию.

Для тоскливой депрессии характерно выраженное проявление всей депрессивной триады, наличием меланхолии с беспричинным пессимизмом, унынием, «витализацией» депрессивного настроения – отражением эмоциональных переживаний в ощущении своего тела и острым чувством виновности [19].

В проявлениях катестетической (соматизированной) депрессии преобладают соматовегетативные и астенические симптомокомплексы: жалобы на общее плохое физическое самочувствие, при котором аффективные проявления не носят характера витальности и развиваются с преобладанием тревоги и подавленности [20].

Апатическая депрессия манифестирует внезапным чувством отрешенности от всех переживаний, отсутствием заинтересованности в результатах своей деятельности. Изменившееся самоощущение резко контрастирует с воспоминаниями о доболезненном периоде, а неотступные мысли о самоубийстве часто побуждают больных к многократным суицидальным попыткам [21].

При тревожной депрессии направленность переживаний в отличие от тоскливой депрессии ориентирована не в прошлое, а в будущее и сопровождается наплывом овладевающих тревожных представлений о возможных предстоящих неприятностях. При этом идеи малоценности и самообвинения формировались на фоне тревожных ожиданий и опасений с направленностью переживаний «вовне» [22].

Второй подход к классификации депрессивных расстройств основан на этиологическом критерии. Так, выделяются депрессивные расстройства, имеющие внутреннюю биологическую причину – эндогенная депрессия, и внешнюю – реактивная депрессия. Факторы, вызывающие эндогенную депрессию, и факторы, провоцирующие реактивную депрессию, относятся к двум принципиально различным классам причин. К первым относятся генетические, биохимические материальные процессы, происходящие во внутренней среде организма; ко вторым – социальные, психологические процессы, определяющие адаптацию личности [19].

Биологические механизмы развития депрессии точно не установлены, что отчасти связано с нечеткостью современных диагностических критериев, а отчасти – с многообразием предрасполагающих факторов и патогенетических механизмов [4]. Одной из основных моделей развития депрессии

является нейромедиаторная модель, основанная на связи депрессии со снижениями уровней моноаминов [4], недостаточностью глутаматергической [23] и ГАМК-ергической передачи [24]. Кроме того, депрессивная симптоматика коррелирует со снижением синтеза холестерина [25], нарушением системы эндогенных опиатов [26]. При депрессии наблюдается усиление секреции цитокинов [27]. Наследственная предрасположенность и вклад различных генетических факторов в развитие заболевания в настоящее время также не вызывают сомнений [4].

Многие из приведённых выше моделей находятся в тесном взаимодействии или являются частью более известных моделей – нейромедиаторной, стресс-диатезной или хронобиологической. Большинство механизмов описано одновременно при неврологических и психических заболеваниях, поскольку различные сферы мозговой деятельности тесно связаны между собой и интегрированы в целостную систему человеческой психики. Депрессия не является однородным заболеванием и может быть вызвана различными причинами. Эта гетерогенность отражена в современных диагностических критериях, которые пока основаны более на феноменологическом, синдромальном подходе, чем на нозологической, медицинской модели [4].

#### Урокиназа

Рецептор активатора плазминогена урокиназного типа (uPAR, также известный как CD87) представляет собой заякоренный белок гликозил-фосфатидилинозитола (GPI), обнаруженный на клеточной поверхности, и в основном экспрессирующийся в эндотелиальных и гемопоэтических клетках, таких как нейтрофилы, моноциты и активированные Т-лейкоциты. На молекулярном уровне uPAR является высокоаффинным рецептором сериновой протеазы урокиназного типа активатора плазминогена (uPA), но также может служить лигандом для некоторых интегринов. Как следствие, uPAR участвует в целенаправленном протеолизе и клеточной адгезии/миграции. На системном уровне важность uPA/uPAR подтверждается тем фактом, что мыши с дефицитом uPA или uPAR погибают от инфекций из-за дефектного рекрутирования моноцитов, Т-клеток и нейтрофилов. uPAR высвобождается из клеток с образованием растворимого uPAR (suPAR), который можно измерить в крови. suPAR является новым маркером воспаления, который, в отличие от многих других маркеров воспаления, стабилен во времени и не подвержен суточным колебаниям, что делает его хорошим биомаркером хронических воспалительных состояний. Уровни suPAR отражают состояние воспаления в организме и положительно коррелируют с провоспалительными биомаркерами, такими как лейкоциты, TNF- $\alpha$  и СРБ [28].

Деградация внеклеточного матрикса играет важную роль в морфогенезе, ангио- и нейрогене-

зе, заживлении ран, воспалении, канцерогенезе и других процессах. uPAR является важным участником процессов, регулирующих внеклеточный протеолиз, адгезию клеток к внеклеточному матриксу, их миграцию по градиенту хемокинов, пролиферацию и выживаемость с участием рецепторов факторов роста. Отсутствие трансмембранного и цитоплазматического доменов делает uPAR высокоподвижным на мембране клеток и способствует привлечению латеральных партнеров для реализации его сигнальных эффектов. Показано участие рецептора fMLP-хемокина FPRL в регуляции uPAR-зависимого хемотаксиса. Более того, миграция нейрональных предшественников и их созревание в нейроны при формировании структур головного мозга в эмбриогенезе также регулируется рецепторами хемокинов. Установлено, что uPAR регулирует траекторию роста аксонов. Установлено также, что в основе регуляции направленного роста аксонов при их регенерации лежит взаимодействие uPAR с рецептором хемокинов FPRL1. Эти данные выявляют новые механизмы участия урокиназной системы в регуляции направленного роста аксонов [29].

Предполагается, что активация иммунной системы способствует развитию депрессии. У пациентов с диагнозом MDD обнаруживают повышенный уровень некоторых цитокинов в крови, в особенности TNF- $\alpha$  и IL-6 [30].

Есть также исследования, связывающие воспаление с суицидальными наклонностями. Постмертные исследования мозга жертв самоубийств показали высокие уровни IL-4 и IL-13 в орбитофронтальной области коры [31].

Интересно также, что лечение целекоксибом (НПВП) совместно с ребоксетином (ингибитор обратного захвата норадреналина) показало более эффективный терапевтический эффект при MDD. Этот эффект может быть объяснён тем, что у ряда пациентов депрессия развивается на фоне слабовыраженного воспаления, участвующего неким образом в её патогенезе. Уровень suPAR в плазме крови может выступать в роли биомаркера слабовыраженного воспаления у пациентов с MDD и у пациентов, недавно предпринявших попытку самоубийства. Как у пациентов с депрессией, так и у лиц, пытавшихся покончить с собой, уровень suPAR в плазме был повышен по сравнению с контрольной здоровой группой. Уровень suPAR в плазме можно считать одним из прогностических факторов эффективности лечения с применением антидепрессантов в сочетании с противовоспалительными препаратами [11].

Другие исследования депрессивных расстройств также выявили повышенные концентрации uPAR и suPAR у пациентов с депрессивным расстройством по сравнению со здоровыми людьми. Хотя uPAR является неспецифическим фактором воспаления, и его повышенные концентрации на-

блюдаются при различных заболеваниях, он может быть полезен в качестве инструмента скрининга у пациентов с психическими заболеваниями [32].

Механизм, который может объяснить увеличение и корреляцию между уровнями uPAR и TNF- $\alpha$  у пациентов с депрессией, может быть связан с передачей сигналов uPAR. Различные типы иммунных клеток (моноциты, макрофаги, нейтрофилы) экспрессируют большое количество uPAR, который может активировать факторы транскрипции, такие как ядерный фактор каппа В (NF $\kappa$ B), и способствовать секреции цитокинов, включая TNF- $\alpha$  [33].

Кроме того, повышенная концентрация uPAR способствует воспалению, опосредованному отложением и распадом внесосудистого фибрина [34].

### **Т-кадгерин**

Молекулы суперсемейства кадгеринов участвуют в формировании и развитии нервной системы, передаче межклеточных сигналов и регулировании пластичности нервных клеток, что делает их объектом пристальных исследований психиатров [35].

Кадгеринины представляют собой кальций-зависимый класс трансмембранных белков, действующих как молекулы клеточной адгезии и образующих слипчивые соединения (A) для связывания клеток внутри тканей и межклеточной коммуникации. Также известно, что они участвуют в межклеточном распознавании и передаче сигналов. Секвенирование генома человека выявило более 110 разновидностей белков этого суперсемейства [36].

Молекулы кадгерина имеют большие внеклеточные домены (также известные как ECs кадгериновые сегменты), содержащие специфичные для кадгерина повторы, число которых варьируется от 1 до 34. Это домен выполняет функцию межклеточной адгезии. Внутриклеточный домен содержит консервативные мотивы, служащие для образования комплексов с катенинами. Внутриклеточный домен классических кадгеринов связывается с молекулами p120-катенин и  $\beta$ -катенин (членами семейства белков armadillo, которые участвуют в клеточной адгезии и передаче сигналов), а  $\beta$ -катенин, в свою очередь, связывает  $\alpha$ -катенин, образующий комплекс с актиновым цитоскелетом [37].

Кадгеринины широко экспрессируются в центральной нервной системе и играют критическую роль в развитии эмбриональной нервной трубки, конусов роста аксонов, морфогенезе и поддержании работы синапсов. Слипчивые соединения обеспечивают прочные механические связи между соседними клетками в эпителиальной и эндотелиальной ткани. В нейронах кадгеринины связывают пре- и постсинаптическую мембраны. Внутриклеточные домены кадгеринов, связаны с цитоскелетом посредством катенинов, что делает возможным преобразование внеклеточных сигналов во внутриклеточные события, вызывающие изменения в цитоскелете. Таким образом комплекс кадгерин-катенин регулирует структуру дендритов

и синапсов, а также морфогенез шипиков в центральной нервной системе [38].

За более чем двадцать лет интенсивных исследований удалось идентифицировать локусы кадгерина, связанные с патогенезом таких психических расстройств, как синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), расстройство аутистического спектра (РАС), шизофрения, биполярное расстройство и большое депрессивное расстройство (MDD) [35].

Кадгерин-13 (CDH13) является атипичным членом семейства кадгеринов. В нем отсутствуют как трансмембранные, так и цитоплазматические домены, он связан с плазматической мембраной через гликозилфосфатидилинозитоловый фрагмент. Это позволяет CDH13 осуществлять межклеточную передачу сигналов, дисфункция которых, как считается, связана с этиологией психических заболеваний [39].

Экспрессия мРНК и белка CDH13 подавляется во многих линиях и тканях опухолевых клеток человека. Например, считается, что CDH13 является ранним биомаркером рака легкого из-за сниженной экспрессии метилирования. Это также мощный прогностический фактор для прогноза рака легких, рака яичников и рака пищевода. CDH13 связан с психическими расстройствами, включая наркотическую зависимость. Кроме того, повышенная экспрессия CDH13 подавляет рост нейронов [40].

Практически во всех исследованиях отдельно выделяют ассоциации между геном CDH13 и различными нарушениями развития нервной системы. CDH13 экспрессируется в развивающемся и взрослом мозге, а также в сердечно-сосудистой системе, где он осуществляет свою функцию контроля миграции клеток, роста нейритов и направления аксонов посредством низкоадгезивных гомофильных или гетерофильных взаимодействий. Таким образом, CDH13, как и несколько других молекул клеточной адгезии, может играть двойную роль в головном мозге: в качестве ориентира для мигрирующих нейронов и/или развивающихся аксонов и в качестве модулятора установления специфических синаптических контактов и функции зрелых синапсов. Мнение о том, что CDH13 может сдерживать образование и пластичность синапсов, подтверждается тем, что нокаун CDH13 с помощью РНК-интерференции в культурах гиппокампа приводит к снижению плотности как возбуждающих, так и тормозных синапсов [39].

В полногеномных исследованиях была обнаружена связь большого депрессивного расстройства с геном CDH7 (полиморфизмы rs12605720 и rs1444067). Стоит отметить, что однонуклеотидный полиморфизм rs1444067 также связан с биполярным расстройством [41].

PCDH9 (полиморфизм rs9540720) ассоциирован с развитием большого депрессивного расстройства. Носители аллеля риска (G) rs9540720 имели

тенденцию демонстрировать более уязвимые черты личности и более тяжелые симптомы депрессии по сравнению с носителями защитного аллеля (A) [42]. Предполагается, что большое депрессивное расстройство может иметь общие компоненты генетического риска с шизофренией и биполярным расстройством, так как эти заболевания иногда демонстрируют перекрывающиеся симптомы [43]. Однако этот полиморфизм rs9540720 не был связан с шизофренией и биполярным расстройством, демонстрируя специфичность только для большого депрессивного расстройства [42].

PCDH17 экспрессируется в нейронах миндалевидного тела [44], вдоль синапсов кортико-базальных ганглиев во время синаптогенеза. Полиморфизм PCDH17 (rs9537793) связан с такими аффективными расстройствами как депрессия и биполярное расстройство. Значимые ассоциации rs9537793 с эмоциональными чертами и объемом миндалины свидетельствуют о том, что этот полиморфизм может быть связан с функцией миндалины, лежащей в основе негативной эмоциональной обработки [45].

Кадгеринины играют важную роль в морфогенезе в центральной нервной системе, дифференцировке нейронов и синаптогенезе, процессах, которые, как считается, отклоняются от нормы при СДВГ, РАС, шизофрении, биполярном расстройстве и большом депрессивном расстройстве.

По данным метаанализа 39% (14/36) приоритетных для диагностики психических расстройств вариантов однонуклеотидных полиморфизмов связаны с CDH13. CDH13 экспрессируется в миндалевидном теле, префронтальной коре и височной доле – областях мозга, вовлеченных в этиологию шизофрении, депрессии, СДВГ и РАС [35].

#### **Адипонектин**

Адипонектин представляет собой белок из 224 аминокислот, продуцируемый белой жировой тканью. Структура адипонектина состоит из одноцепочечных тримеров, что напоминает мембранную структуру белков семейства C1q и трехмерную структуру белков семейства фактора некроза опухоли (TNF). Из-за своих функциональных адаптаций посредством посттрансляционных модификаций и неустойчивости мономерной формы адипонектин имеет несколько уровней нестабильности, что позволяет предположить его роль в ряде заболеваний человека [46].

Обычно адипонектин существует в виде полноразмерного белка с молекулярной массой 30 кДа (fAd), который циркулирует в виде тримерных, гексамерных комплексов и комплексов более высокого порядка. Адипонектин идентифицируется на основе молекулярной массы этих мультимеров как низкий (тример), средний (гексамерный) и высокий (комплексы более высокого порядка). В кровотоке адипонектин присутствует либо в виде этих полноразмерных форм, либо в виде меньшего

глобулярного фрагмента. Полноразмерный адипонектин расщепляется лейкоцитарной эстеразой с образованием глобулярного адипонектина [47].

Адипонектин имеет два основных рецептора, AdipoR1 и AdipoR2. Оба являются поверхностными мембранными белками с семью трансмембранными доменами. AdipoR1 представляет собой высокоаффинный рецептор для глобулярного адипонектина, а также низкоаффинный рецептор для полноразмерного адипонектина в скелетных мышцах. AdipoR2 является рецептором промежуточной аффинности как для глобулярных, так и для полноразмерных форм адипонектина с высокой молекулярной массой в печени. Адипонектин связывается с рецепторами (AdipoR1 и AdipoR2), чтобы контролировать энергию всего тела, воспалительные реакции, чувствительность к инсулину и процесс сжигания жира [48].

Позже был обнаружен третий рецептор адипонектина (AdipoR3), который экспрессируется в сосудистых эндотелиальных клетках и гладких мышцах. Этот рецептор оказался идентичен T-кадгерину и проявлял чувствительность к гексамерной и высокомолекулярной форме адипонектина. Мутант адипонектина, лишенный консервативного N-концевого остатка цистеина, необходимого для образования гексамера и высокомолекулярных частиц, не связывал T-кадгерин [49].

Однако неясно, происходят ли взаимодействия между адипонектином и T-кадгеринином в головном мозге. Сродство T-кадгерина к изомерам адипонектина с высокой молекулярной массой по сравнению с изоформами с более низкой молекулярной массой может препятствовать внутримозговому взаимодействию, поскольку основная изоформа адипонектина, присутствующая в головном мозге, представляет собой тримерную форму (~80 %), а остальные 20 % преимущественно представляют собой ещё более низкомолекулярные формы [47].

Адипонектин участвует в регуляции многих метаболических процессов, таких как регуляция уровня глюкозы и окисление жирных кислот. Изменения количества адипонектина обычно связаны с ожирением, резистентностью к инсулину и сердечно-сосудистыми заболеваниями [50]. За счет активации его рецепторов в гипоталамусе адипонектин способствует регуляции пищевого поведения [51].

Олигомеризация адипонектина индуцирует его связывание с факторами роста, включая тромбоцитарный фактор роста BB (PDGF-BB), основной фактор роста фибробластов (FGF) и гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста, подобный фактору роста (HB-EGF), что предполагает влияние адипонектина на рост клеток и ремоделирование тканей [52].

Нарушение передачи сигналов адипонектина обычно связано с различными типами метаболических нарушений. Учитывая подтвержденную

взаимосвязь между нарушениями обмена веществ и различными типами хронических заболеваний, адипонектин может способствовать развитию таких заболеваний, как нейродегенерация, психические расстройства и онкологические процессы. В центральной нервной системе адипонектин также широко экспрессируется на различных типах нейронов, согласно информации на Gene Card [50]. На данный момент адипонектин считается не только секреторируемым адипоцитами эндокринным гормоном, но и нейротрофическим фактором, так как нарушение сигнального пути адипонектина в гиппокампе ухудшает нейрогенез и когнитивные способности [53].

Фактически рецепторы AdipoR1 и AdipoR2 экспрессируются в различных областях мозга, включая гипоталамус, гиппокамп и кору. В то время как AdipoR1 регулирует чувствительность к инсулину посредством активации пути 5'-AMP-активированной протеинкиназы (AMPK), которая функционирует как датчик внутриклеточного энергетического состояния, и фосфорилирует ацетил-КоА-карбоксилазу (ACC), вызывая усиление окисления жирных кислот и поглощения глюкозы в печени, мышечных клетках и адипоцитах. AdipoR2 стимулирует нейронную пластичность посредством активации пути альфа-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR $\alpha$ ), который ингибирует воспаление и окислительный стресс. Таким образом адипонектин оказывает нейропротекторное действие за счет снижения маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, интерлейкин 6 (IL-6) и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). И наоборот, высокие уровни факторов воспалительного каскада, по-видимому, ингибируют выработку ADPN, что свидетельствует о двунаправленной модуляции [54].

Сам адипонектин не экспрессируется в головном мозге, но проникает в мозг через периферическое кровообращение, преодолевая гематоэнцефалический барьер. Через AdipoR1 адипонектин осуществляет нейропротекторное действие против повреждений, вызванных неподходящим образом жизни, например, диетой с высоким содержанием жиров. AdipoR1 и AdipoR2 в высокой степени экспрессируются в головном мозге, в частности в гипоталамусе, стволе мозга, гиппокампе и коре. В гипоталамусе через AdipoR1 адипонектин регулирует потребление пищи и расход энергии, в то время как в гиппокампе он, по-видимому, способствует нейрогенезу через AdipoR1 и синаптической функции через AdipoR2. Взаимодействие между ADPN и Т-кадгерином (AdipoR3) в головном мозге неясно. Т-кадгерин представляет собой рецептор, экспрессируемый в головном мозге, но главным образом в сердечно-сосудистой системе, с кардиозащитной ролью, который регулирует рост, пролиферацию и миграцию клеток [47].

Адипонектин может влиять на центральную

нервную систему благодаря сенсibiliзирующему к инсулину, противовоспалительному, ангиогенному и сосудорасширяющему действию. Хотя первоначально считалось, что адипонектин не проходит через гематоэнцефалический барьер, он может проникать в мозг через периферическое кровообращение и способен контролировать такие функции мозга, как энергетический гомеостаз. Адипонектин также контролирует энергию, массу тела и инактивирует глиальные клетки в головном мозге, предотвращая таким образом воспаление. Кроме того, сигнальные каскады адипонектина контролируют нейрогенез и синаптическую пластичность в гиппокампе и гипоталамусе [55].

Нейрогенез у взрослых определяется как рост и пролиферативный процесс эндогенных нейральных стволовых клеток в нескольких областях мозга, таких как субгранулярная зона гиппокампа, субвентрикулярная зона и обонятельные луковицы [56].

Исследования *in vitro* показали, что адипонектин увеличивает пролиферацию клеток-предшественников гиппокампа путем активации p38MAPK, в то время как дефицит адипонектина вызывает снижение нейрогенеза у взрослых. В частности, адипонектин может напрямую регулировать состояние активации микроглии. Астроциты и макрофаги также обладают рецепторами к адипонектину, что позволяет предположить, что адипонектин может регулировать церебральное и периферическое воспаление [54].

Нарушение регуляции передачи сигналов адипонектина негативно влияет на поддержание синаптической пластичности и ускоряет нейродегенеративный прогресс. Дефицит адипонектина приводил к уменьшению длины дендритов, ветвления и плотности шипиков гранулярных нейронов [57].

Согласно недавнему метаанализу, по сравнению со здоровыми пациентами у пациентов с депрессией концентрация адипонектина в плазме была ниже, а после лечения антидепрессантами наблюдалось повышение концентрации адипонектина [58].

Вероятно, гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси способствует депрессии из-за снижения доступности серотонина в головном мозге. Экзогенные глюкокортикоидные препараты, обладающие такими побочными эффектами, как депрессия, оказывают ингибирующее действие на экспрессию адипонектина. Однако у пациентов с более высоким уровнем адипонектина также был более высокий уровень кортизола. Кроме того, уровни адипонектина следуют аналогичным дневным колебаниям кортизола, что позволяет предположить, что на них могут влиять общие регуляторные факторы. Кроме того, экзогенное введение адипонектина через интрацеребровентрикулярный канал приводит к антидепрессантно-поведенческим эффектам, а антидепрессантная активность агонистов рецепторов, активируемых



пероксисомными пролифераторами (PPAR $\gamma$ ) может быть связана с повышенной экспрессией адипонектина [47].

Интрацеребровентрикулярная инъекция адипонектина в модели на мышах ослабляла депрессивные симптомы как у особей с нормальным весом, так и у особей с индуцированным диабетом [59].

Исследования взаимосвязи уровня адипонектина и депрессивной симптоматики дают противоречивые результаты: в одних не было обнаружено различий между пациентами с депрессией и контрольной группой, а в других были замечены более низкие уровни адипонектина у пациентов с депрессией. Дополнительные исследования показали, что уровни периферического адипонектина были значительно ниже у пациентов с депрессией по сравнению с контрольной группой при анализе с помощью радиоиммуноанализа (RIA), но не с помощью ELISA [60].

Это открытие, возможно, могло бы объяснить противоречивые результаты исследований, в которых адипонектин измеряли с помощью ELISA [61].

Сам же адипонектин способствует нейрогенезу, ремоделированию дендритов, запускает процессы синаптической пластичности в гиппокампе, что приводит к антидепрессивным эффектам [62].

В ходе реализации данного проекта мы впервые предлагаем системный подход к изучению вариантов генов, ответственных за формирование мозга в эмбриогенезе и нарушения, в которых ассоциированы с развитием психических заболеваний. Мы предлагаем изучить распространенность вариантов таких генов в российской популяции.

Далее в исследовании примут участие пациенты психиатрических клиник Москвы и Московской области с диагнозами «параноидная шизофрения» и «эндогенная депрессия» (не менее 100 в каждой группе и 100 человек здоровых доноров). Клинический материал планируется набирать на базе Центральной клинической психиатрической боль-

ницы, Психиатрической больницы № 5 (Московская область).

В работе будут применены биохимический, анамнестический, эпидемиологический, молекулярно-генетический анализ с целью исследования роли рецепторов uPAR, T-кадгерина и их лигандов в развитии психических заболеваний, впервые будет изучена степень ассоциации полиморфизмов генов с временем манифестации и тяжестью течения шизофрении и эндогенной депрессии.

С использованием прикладных методов генетико-статистического анализа, метаанализа и биоинформатики, впервые будет изучена причинно-следственная связь между наличием полиморфизмов в генах и развитием параноидной шизофрении и депрессии. Впервые будет изучена взаимосвязь между содержанием белков uPA, uPAR, tPA, плазминогена, T-кадгерина и адипонектина в сыворотке крови индивидуумов и степенью прогрессирования/фазой развития психического заболевания. Создание уникальной коллекции, включающей образцы ядросодержащих клеток крови и сыворотки крови пациентов трех групп: с диагнозом параноидная шизофрения непрерывный тип течения не менее 100 человек, эндогенная депрессия не менее 100 человек и группа здоровых доноров не менее 100 человек. Количество образцов в каждой группе – не менее 100 человек, равное соотношение мужчин и женщин в возрасте 18–75 лет.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные исследователями результаты свидетельствуют в пользу важной роли навигационных рецепторов (PLAUR и CDH13) или их лигандов (PLAU, PLAT, ADIPOQ в процессах развития головного мозга, а главное в патогенезе развития эндогенных депрессий. Дополнительно были обнаружены корреляции депрессивного расстройства с suPAR, CDH7, CDH9, CDH13, CDH17 и AdipoR2.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392(10161):2299–2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2).
2. Цыганков Б.Д., Овсянников С.А. Пограничная психиатрия и соматическая патология. М.: Триада; 2001. с. 23–24. Tsygankov BD, Ovsyannikov SA. Borderline psychiatry and somatic pathology. Moscow: Triad; 2001. pp. 23–24. (In Russ.).
3. Lopez AD, Mathers CD, Ezzti M et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367(9524):1747–1757. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68770-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68770-9).
4. Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(11–2):29–40. Mosolov SN. Current biological hypotheses of recurrent depression (review). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(11–2):29–40. (In Russ.).
5. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905–1917. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>.
6. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).
7. Freedland KE, Carney RM, Rich MW. Effect of depression on prognosis in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2011;7(1):11–21. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2010.08.003>.
8. Cavanagh JTO, Carson AJ, Sharpe M, Lawrie SM. Psychological autopsy studies of suicide: a systematic review. *Psychol Med*. 2003;33(3):395–405. <https://doi.org/10.1017/s0033291702006943>.

9. Goodwin F, Jamison K. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. Oxford university press. 2007. pp. 419.
10. Fernandez-Pujals AM, Adams MJ, Thomson P et al. Epidemiology and heritability of major depressive disorder, stratified by age of onset, sex, and illness course in generation scotland: scottish family health study (GS:SFHS). *PLoS One*. 2015;10(11):e0142197. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142197>.
11. Ventorp F, Gustaffson A, Träskman-Benz L et al. Increased soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) levels in plasma of suicide attempters. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140052. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140052>.
12. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA et al. Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry Suppl*. 1996;30:17–30.
13. Insel T, Cuthbert B, Garvey M et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*. 2010;167(7):748–751. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091379>.
14. Ripke S, Wray NR, Lewis CM et al. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2013;18(4):497–511. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.21>.
15. Buch AM, Liston C. Dissecting diagnostic heterogeneity in depression by integrating neuroimaging and genetics. *Neuropsychopharmacology*. 2021;46(1):156–175. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-00789-3>.
16. Zisook S, Rush AJ, Lesser I et al. Preadult onset vs. adult onset of major depressive disorder: a replication study. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;115(3):196–205. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00868.x>.
17. Labonté B, Engmann O, Purushothaman I et al. Sex-specific transcriptional signatures in human depression. *Nat Med*. 2017;23(9):1102–1111. <https://doi.org/10.1038/nm.4386>.
18. Prathikanti S, Weinberger DR. Psychiatric genetics – the new era: genetic research and some clinical implications. *Br Med Bull*. 2005;73–74:107–122. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldh055>.
19. Тиганов А.С., Снежневский А.В., Орловская Д.Д. Руководство по психиатрии. М. : Медицина ; 1999. с. 562–563. Tiganov AS, Snezhnevsky AV, Orlovskaya DD. Guide to Psychiatry. Moscow : Medicine ; 1999. pp. 562–563. (In Russ.) URL: <http://www.psychiatry.ru/siteconst/userfiles/file/PDF/tiganov1.pdf>
20. Корнилов В.А. Неблагоприятные исходы патологической реакции горя в позднем возрасте. Москва ; 2018. с 94. Kornilov VA. Adverse outcomes of the pathological reaction of grief in late adulthood. Moscow ; 2018. pp. 94. URL: <https://www.ncpz.ru/siteconst/userfiles/file/diss/Kornilov/диссертация-корнилов.pdf>
21. Вертоградова О.П., Кошкин К.А. Апатическая депрессия: структура и динамика. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2010;20(2):26–32. Vertogradova OP, Koshkin KA. Apathetic depression: structure and dynamics. *Social and Clinical Psychiatry = Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. 2010;20(2):26–32. (In Russ.)
22. Вертоградова О.П., Степанов И.Л., Максимова Н.М. с соавт. Клинико-патогенетические аспекты типологии депрессий. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2012;22(3):5–10. Vertogradova OP, Stepanov IL, Maksimova NM et al. Clinical and pathogenetic aspects of depression typology. *Social and Clinical Psychiatry = Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. 2012;22(3):5–10. (In Russ.)
23. Hasler G, Fromm S, Carlson PJ et al. Neural response to catecholamine depletion in unmedicated subjects with major depressive disorder in remission and healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(5):521–531. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.5.521>.
24. Hasler G, van der Veen JW, Tumonis T et al. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and  $\gamma$ -aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(2):193–200. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.2.193>.
25. Beasley CL, Honer WG, Bergmann K et al. Reductions in cholesterol and synaptic markers in association cortex in mood disorders. *Bipolar Disord*. 2005;7(5):449–455. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2005.00239.x>.
26. Kennedy SE, Koeppel RA, Young EA, Zubieta J-K. Dysregulation of endogenous opioid emotion regulation circuitry in major depression in women. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(11):1199–1208. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.11.1199>.
27. Goshen I, Kreisel T, Ben-Menachem-Zidon O et al. Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression. *Mol Psychiatry*. 2008;13(7):717–728. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002055>.
28. Nielsen J, Røge R, Pristed SG et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2015;41(3):764–771. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu118>.
29. Семина Е.В., Рубина К.А., Степанова В.В., Ткачук В.А. Участие рецептора урокиназы и его эндогенных лигандов в развитии головного мозга и формировании когнитивных функций. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2016;102(8):881–903. Semina EV, Rubina KA, Stepanova VV, Tkachuk VA. Participation of urokinase receptor and its endogenous ligands in brain development and formation of cognitive functions. *Russian Journal of Physiology*. 2016;102(8):881–903. (In Russ.)
30. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446–457. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>.
31. Tonelli LH, Stiller J, Rujescu D et al. Elevated cytokine expression in the orbitofrontal cortex of victims of suicide. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;117(3):198–206. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01128.x>.
32. Małujko-Balcerska E., Kumor-Kisielewska A., Szemraj J., Pietras T. Serum uPAR concentration in patients with a depressive disorders – a preliminary study. *Psychiatr Danub*. 2022;34(1):104–105.
33. Dinesh P, Rasool M uPA/uPAR signaling in rheumatoid arthritis: Shedding light on its mechanism of action. *Pharmacol Res*. 2018;134:31–39. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.05.016>.

34. Leth JM, Ploug M. Targeting the urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) in human diseases with a view to non-invasive imaging and therapeutic intervention. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:732015. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.732015>.
35. Hawi Z, Tong J, Dark C et al. The role of cadherin genes in five major psychiatric disorders: A literature update. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2018;177(2):168–180. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32592>.
36. Hirano S, Takeichi M. Cadherins in brain morphogenesis and wiring. *Physiol Rev.* 2012;92(2):597–634. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2011>.
37. Halbleib JM, Nelson WJ. Cadherins in development: cell adhesion, sorting, and tissue morphogenesis. *Genes Dev.* 2006;20(23):3199–3214. <https://doi.org/10.1101/gad.1486806>.
38. Seong E, Yuan L, Arikath J. Cadherins and catenins in dendrite and synapse morphogenesis. *Cell Adh Migr.* 2015;9(3):202–213. <https://doi.org/10.4161/19336918.2014.994919>.
39. Rivero O, Selten MM, Sich S et al. Cadherin-13, a risk gene for ADHD and comorbid disorders, impacts GABAergic function in hippocampus and cognition. *Transl Psychiatry.* 2015;5(10):e655. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.152>.
40. Liu F-F, Zhang Z, Chen W et al. Regulatory mechanism of microRNA-377 on CDH13 expression in the cell model of Alzheimer's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(9):2801–2808. [https://doi.org/10.26355/eurrev.201805\\_14979](https://doi.org/10.26355/eurrev.201805_14979).
41. Li X, Wang Q, He K et al. Common variants in the CDH7 gene are associated with major depressive disorder in the Han Chinese population. *Behav Genet.* 2014;44(2):97–101. <https://doi.org/10.1007/s10519-014-9645-y>.
42. Xiao X, Zheng F, Chang H et al. The gene encoding Protocadherin 9 (PCDH9), a novel risk factor for major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2018;43(5):1128–1137. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.241>.
43. Ding Y, Chang L-C, Wang X et al. Molecular and genetic characterization of depression: overlap with other psychiatric disorders and aging. *Mol Neuropsychiatry.* 2015;1(1):1–12. <https://doi.org/10.1159/000369974>.
44. Hayashi S, Inoue Y, Kiyonari H et al. Protocadherin-17 mediates collective axon extension by recruiting actin regulator complexes to interaxonal contacts. *Dev Cell.* 2014;30(6):673–687. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2014.07.015>.
45. Chang H, Hoshina N, Zhang C et al. The protocadherin 17 gene affects cognition, personality, amygdala structure and function, synapse development and risk of major mood disorders. *Mol Psychiatry.* 2018;23(2):400–412. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.231>.
46. de Luis DA, Izaolo O, Primo D et al. Role of rs1501299 variant in the adiponectin gene on total adiponectin levels, insulin resistance and weight loss after a Mediterranean hypocaloric diet. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;148:262–267. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.11.007>.
47. Bloemer J, Pinky PD, Govindarajulu M et al. Role of adiponectin in central nervous system disorders. *Neural Plast.* 2018;2018:4593530. <https://doi.org/10.1155/2018/4593530>.
48. Khoramipour K, Chamari K, Hekmatikar AA et al. Adiponectin: structure, physiological functions, role in diseases, and effects of nutrition. *Nutrients.* 2021;13(4):1180. <https://doi.org/10.3390/nu13041180>.
49. Hug C, Wang J, Ahmad NS et al. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(28):10308–10313. <https://doi.org/10.1073/pnas.0403382101>.
50. Sun L-N, Liu X-L. Functions of adiponectin signaling in regulating neural plasticity and its application as the therapeutic target to neurological and psychiatric diseases. *Rev Neurosci.* 2019;30(5):485–495. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2018-0062>.
51. Kubota N, Yano W, Kubota T et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab.* 2007;6(1):55–68. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.06.003>.
52. Wang Y, Lam KSL, Xu JX et al. Adiponectin inhibits cell proliferation by interacting with several growth factors in an oligomerization-dependent manner. *J Biol Chem.* 2005;280(18):18341–18347. <https://doi.org/10.1074/jbc.M501149200>.
53. Zhang D, Wang X, Lu X-Y. Adiponectin exerts neurotrophic effects on dendritic arborization, spinogenesis, and neurogenesis of the dentate gyrus of male mice. *Endocrinology.* 2016;157(7):2853–2869. <https://doi.org/10.1210/en.2015-2078>.
54. Rizzo MR, Fasano R, Paolisso G. Adiponectin and cognitive decline. *Int J Mol Sc.* 2020;21(6):2010. <https://doi.org/10.3390/ijms21062010>.
55. Sun L, Li H, Gu P, Cheung CW. Adiponectin regulates thermal nociception in a mouse model of neuropathic pain. *Br J Anaesth.* 2018;120(6):1356–1367. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.01.016>.
56. Zhao C, Deng W, Gage FH. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell.* 2008;132(4):645–660. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.033>.
57. Zhang D, Wang X, Lu X-Y. Adiponectin exerts neurotrophic effects on dendritic arborization, spinogenesis, and neurogenesis of the dentate gyrus of male mice. *Endocrinology.* 2016;157(7):2853–2869. <https://doi.org/10.1210/en.2015-2078>.
58. Cassano T, Calcagnini S, Carbone A et al. Pharmacological treatment of depression in Alzheimer's disease: a challenging task. *Front Pharmacol.* 2019;10:1067. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01067>.
59. Liu J, Guo M, Zhang D et al. Adiponectin is critical in determining susceptibility to depressive behaviors and has antidepressant-like activity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(30):12248–12253. <https://doi.org/10.1073/pnas.1202835109>.
60. Carvalho AF, Rocha DAC, McIntyre RS et al. Adipokines as emerging depression biomarkers: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2014;59:28–37. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.08.002>.
61. Syk M, Ellstrom S, Mwinji J et al. Plasma levels of leptin and adiponectin and depressive symptoms in young adults. *Psychiatry Res.* 2019;272:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.11.075>.
62. Formolo DA, Lee TH-Y, Yau S-Y. Increasing adiponergic system activity as a potential treatment for depressive disorders. *Mol Neurobiol.* 2019;56(12):7966–7976. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01644-3>.

**Сведения об авторах**

**Д.А. Шелег**

– аспирант, sheleg-da@mail.ru,  
<https://orcid.org/0000-0002-2903-466>

**М.Н. Карагяур**

– кандидат биологических наук,  
m.karagyaur@mail.ru,  
<https://orcid.org/0000-0003-4289-3428>

**А.Л. Примак**

– лаборант-исследователь, primak.msu@mail.ru,  
<https://orcid.org/0000-0002-1386-5922>

**Е.А. Нейфельд**

– кандидат медицинских наук,  
ea.neyfeld@mail.ru,  
<https://orcid.org/0000-0003-2647-1284>

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источник финансирования**

Внешнее финансирование при проведении исследования отсутствовало.

**Этическая экспертиза** не требуется.

**Информированное согласие** не требуется.

Статья поступила в редакцию 07.11.2022;  
одобрена после рецензирования 30.11.2022;  
принята к публикации 02.05.2023.

**Information about the authors**

**D.A. Sheleg**

– Postgraduate student, sheleg-da@mail.ru,  
<https://orcid.org/0000-0002-2903-466>

**M.N. Karagyaur**

– Ph.D. in biology, m.karagyaur@mail.ru,  
<https://orcid.org/0000-0003-4289-3428>

**A.L. Primak**

– Research Laboratory Assistant, primak.msu@mail.ru,  
<https://orcid.org/0000-0002-1386-5922>

**E.A. Neyfeld**

– Ph.D. in medicine, ea.neyfeld@mail.ru,  
<https://orcid.org/0000-0003-2647-1284>

**Conflicts of interests**

The authors declare no conflicts of interests.

**Funding source**

This study was not supported by any external sources of funding.

**Ethics approval** is not required.

**Informed consent** is not required.

The article was submitted 07.11.2022; approved  
after reviewing 30.11.2022; accepted for publication  
02.05.2023.