

Ю.Е. Шилов, М.В. Безруков

Научный центр психического здоровья РАМН, Москва, Российская Федерация

Кинуренины в патогенезе эндогенных психических заболеваний

Незаменимая аминокислота триптофан метаболизируется по метоксииндольному пути до серотонина, мелатонина и 5-гидроксииндоуксусной кислоты и по кинурениновому пути с образованием кинуренина и его нейроактивных метаболитов, таких как 3-гидроxyкинуренин, кинуреновая, хинолиновая и ксантуреновая кислота. Кинуренин и его метаболиты играют важную роль в патогенезе депрессивных расстройств и шизофрении. В обзоре приведены литературные данные по современному состоянию этой проблемы.

Ключевые слова: депрессия, шизофрения, метаболизм триптофана, кинуренин, кинуреновая кислота, ксантуреновая кислота, хинолиновая кислота.

Метаболизм триптофана в норме

Триптофан — одна из незаменимых аминокислот, которая поступает в организм человека с пищей. За счет наличия индольного остатка триптофан является гидрофобной аминокислотой, легко окисляющейся в кислых условиях. Содержание триптофана в плазме крови в норме составляет 45–60 мкмоль/л [1]. Показано, что 50–80% триптофана в крови нековалентно связано с альбумином [2].

В мозге и на периферии распад триптофана осуществляется по 2 путям: через метоксииндольный путь, который ведет к образованию серотонина и мелатонина [1], и через кинурениновый, который начинается с окислительного разрушения индольного кольца триптофана под действием фермента триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO) (в печени) или индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) с участием супероксидного радикала в качестве кофактора (в почках, легких, кишечнике, селезенке, мозге, плаценте, эндокринных железах, макрофагах/моноцитах) и приводит к образованию кинуренина [3] и его метаболитов (рис.).

В норме серотонин синтезируется примерно из 1% доступного в организме триптофана. Большая часть серотонина образуется в энтерохромаффинных клетках кишечника и только 10–20% — в мозге, после проникновения триптофана через гематоэнцефалический барьер путем активного транспорта. Биодоступность триптофана для мозга зависит главным образом от конкуренции с другими аминокислотами (такими, как тирозин, валин, лейцин,

изолейцин и фенилаланин) за связывание с белком-переносчиком [4]. Около 99% триптофана, не участвующего в синтезе белков, метаболизируется в печени триптофан-2,3-диоксигеназой (TDO) с образованием кинуренина [5].

Кинуренин (KYN) далее превращается в 3-гидроxyкинуренин (3-ОНК) с помощью фермента кинуренин-3-монооксигеназы (КМО). Для активации КМО необходимы как метилентетрагидрофолатредуктаза (NADPH), так и флавиновые кофакторы, хотя данные о связи между дефицитом этих кофакторов и снижением уровня 3-гидроxyкинуренина в крови отсутствуют [6]. Далее 3-гидроxyкинуренин метаболизируется до 3-гидроxyантралиновой кислоты (3-НАА) под действием фермента кинурениназы. Кинурениназа также катализирует распад кинуренина до аланина и антралиновой кислоты, которая затем может метаболизироваться до 3-НАА. Затем распад идет до полного окисления и формирования АТФ или до хинолиновой кислоты (QUIN), которая в итоге метаболизируется до никотинамидадениндинуклеотида (NAD). Также в малых количествах образуется пиколиновая кислота. Кроме того, кинуренин может метаболизироваться с помощью кинуренинаминотрансфераз I, II, III и IV (КАТ-I, КАТ-II, КАТ-III и КАТ-IV) в кинуреновую кислоту (KYNA) [7, 8].

Поскольку кинуренин проникает через гематоэнцефалический барьер, то он может поступать в мозг с периферии дополнительно к кинуренину, синтезированному в мозге. Показано, что 60% кинуренина в мозге поступает с периферии [9]. Несмотря на то, что некоторые нейроны также экспрессируют индоламин-2,3-диоксигеназу

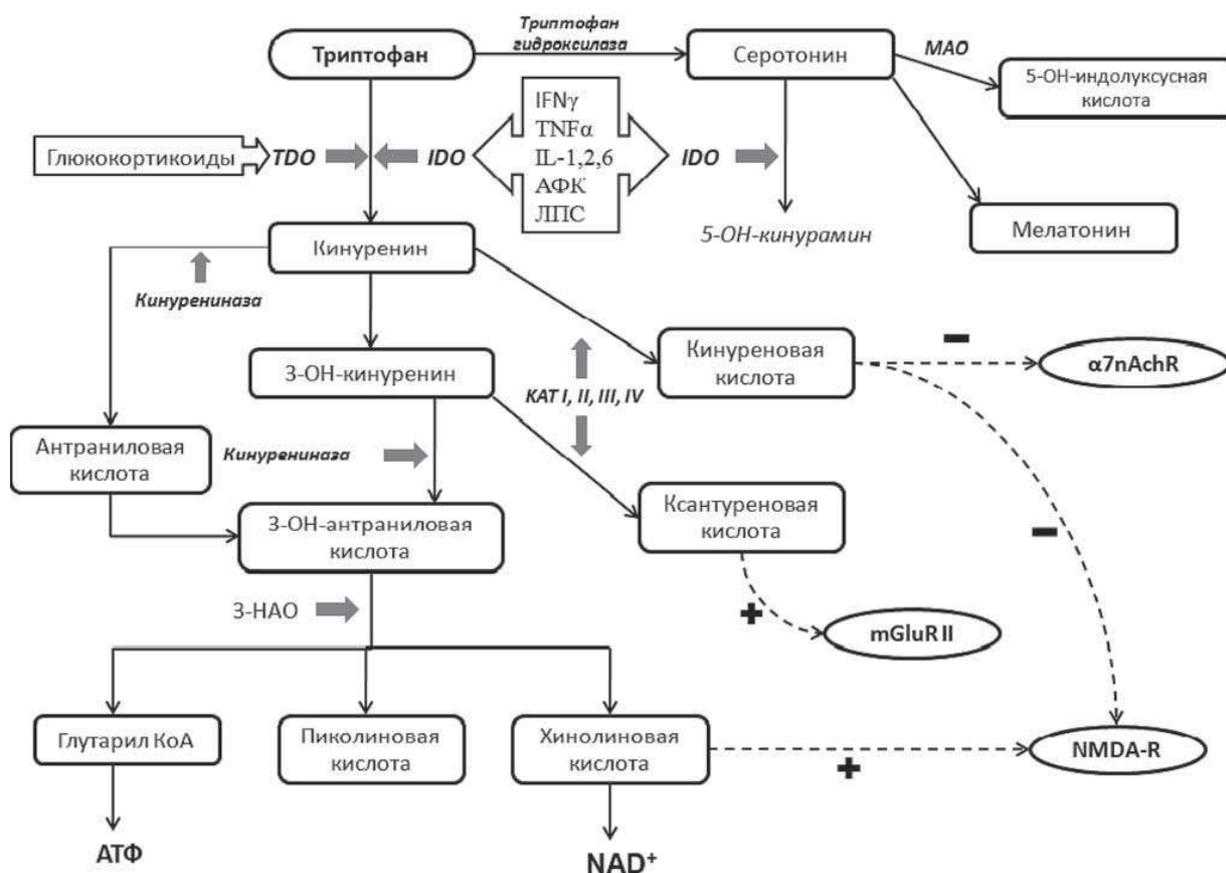
Y.E. Shilov, M.V. Bezrukov

Mental health research center of RAMS, Moscow, Russian Federation

Kynurenines in pathogenesis of endogenous psychiatric disorders

The essential amino acid tryptophan is metabolized on the methoxyindole pathway to serotonin, melatonin and 5-hydroxyindoleacetic acid and on the kynurenine pathway to kynurenine and related neuroactive metabolites, including 3-hydroxykynurenine, kynurenic acid, quinolinic acid and xanthurenic acid. Kynurenine and related metabolites play a significant role in the pathogenesis of major depressive disorder and schizophrenia. This paper is the review of literature data on the most modern state of this problem.

Key words: depression, schizophrenia, tryptophan metabolism, kynurenine, kynurenic acid, xanthurenic acid, quinolinic acid.



36

Рис. Схема метаболизма триптофана.

Примечание. АФК — активные формы кислорода, ЛПС — липополисахариды, АТФ — аденозинтрифосфат, NAD⁺ — никотинамиддениндинуклеотид.

и/или триптофан-2,3-диоксигеназу 2 (TDO-2) [10], в мозге метаболизм триптофана происходит в основном в астроцитах и микроглии [11]. Показано, что в то время, как астроциты ввиду отсутствия фермента КМО продуцируют в основном кинуреновую кислоту, микроглия и макрофаги синтезируют главным образом хинолиновую кислоту [12]. Астроциты метаболизируют хинолиновую кислоту, продуцируемую соседней микроглией [13].

Кинурениновый путь играет важную роль в метаболизме глюкозы. АТФ и 3-гидроксиантраниловая кислота, формирующиеся в этом пути, активируют гликолиз [14], посредством которого гликоген, хранящийся в клетках, утилизируется в случае потребности в глюкозе или при стрессе. Хинолиновая кислота ингибирует глюконеогенез [15], что может препятствовать получению клетками глюкозы из жиров и белков. В центральной нервной системе накопление гликогена и глюкозы, несомненно, важно для нейропротекции в случае воспаления и активации микроглии. Существуют данные, что ингибирование фермента киназы-3 гликогенсинтетазы, которая в свою очередь повышает активность гликогенсинтетазы, может снижать токсическое действие микроглии на нейроны в случае иммунной активации в мозге [16].

По данным литературных источников, в норме концентрации триптофана и его метаболитов в плазме крови составляют примерно: TRP — 45–60 мкмоль/л, KYN — 1,3–2,5 мкмоль/л, 3-ОНК — 0,3–0,36 мкмоль/л, KYNА — 0,02–0,03 мкмоль/л, QUIN — 0,3–0,45 мкмоль/л,

5-НИАА — 0,0024–0,006 нмоль/л, 3-НАА — 0,0067–0,031 мкмоль/л, АА — 0,016–0,024 мкмоль/л; 5-НТ в сыворотке — 0,43–0,48 мкмоль/л, ХАН в моче — 5,2–9,3 мкмоль/л.

Воспаление и метаболизм триптофана

В физиологических условиях, как было сказано выше, метаболизм триптофана идет главным образом в печени, с участием фермента TDO через образование кинуренинов. Однако воспалительные реакции и инфекции активируют экспрессию фермента IDO за пределами печени, в таких органах, как легкие, плацента, почки, селезенка, кровь и мозг [17], поэтому внепеченочный метаболизм триптофана сдвигает на второй план метаболизм триптофана в печени [18]. В этом случае распад триптофана по кинурениновому пути происходит в основном в центральной нервной системе, крови и лимфоидных тканях [19].

Экспрессия IDO повышается провоспалительными цитокинами, такими как, к примеру, интерферон γ (ИФН γ) [20, 21], и ингибируется противовоспалительным интерлейкином 4 (ИЛ 4) [22]. При стрессе или связанных с ним условиях усиливается секреция глюкокортикоидов, в особенности кортизола, что приводит к повышению экспрессии TDO и повышению образования кинуренина [23]. Вследствие низкой эффективности

потребления внепеченочного кинуренина клетками печени метаболизм этого кинуренина происходит в основном в других органах и тканях. Экспрессия КМО также повышается провоспалительными цитокинами [17]. В связи с этим при воспалении образование 3-гидроксикинуренина увеличивается намного быстрее, чем образование кинуреновой кислоты с помощью КАТ, и баланс между формированием 3-гидроксикинуренина и кинуреновой кислоты сдвигается в сторону 3-гидроксикинуренина. При повышении образования 3-гидроксикинуренина за счет действия кинуренинаминотрансфераз увеличивается продукция ксантуреновой кислоты (XAN). Ксантуреновая кислота образует с инсулином комплекс, неспособный взаимодействовать с инсулиновым рецептором. Образование комплекса затрудняет транспорт глюкозы в клетки, углеводный обмен и вносит существенный вклад в развитие метаболического синдрома и диабета [24, 25].

При повышении продукции 3-гидроксикинуренина также может усиливаться образование хинолиновой кислоты (QUIN). Обнаружено, что при активации макрофагов, связанной с воспалением, они становятся мощными продуцентами хинолиновой кислоты [26]. В мозге повышенный окислительный распад триптофана приводит к низкой доступности триптофана для синтеза серотонина. Более того, при воспалении и активации IDO серотонин метаболизируется не только с помощью моноаминоксидазы (MAO) в 5-гидроксииндолуксусную кислоту (5-HIAA), но также с помощью IDO до 5-гидроксикинуренина [27], вследствие чего равновесная концентрация серотонина в мозге снижается.

При воспалении и повышении распада триптофана дополнительные количества периферического кинуренина становятся доступными для последующего метаболизма кинуренина в мозге, т.к. кинуренин может проникать через гематоэнцефалический барьер. При иммунной активации мозга метаболизм кинуренина в астроцитах и микроглии также может быть повышен. Следовательно, содержание кинуренина в мозге увеличивается за счет кинуренина, синтезируемого в мозге, и дополнительного кинуренина из источников на периферии.

Некоторые метаболиты кинуренина непосредственно способствуют нейродегенеративным изменениям в мозге, а некоторые обладают нейропротекторными свойствами. Так, хинолиновая кислота хорошо известна как агонист N-метил-D-аспарататных глутаматных рецепторов (NMDA-R), стимуляция которых приводит ко входу ионов кальция в клетки, последующей активации протеаз и генерации активных форм кислорода и азота, таких как супероксидный радикал (O_2^-) и оксид азота (NO), что может привести к гибели нервных клеток, поэтому накопление хинолиновой кислоты в мозге может способствовать эксайтотоксичности и нейродегенеративным изменениям [28].

В ряде работ показано, что 3-гидроксикинуренин способствует апоптозу нервных клеток [29]. Кинуреновая кислота, напротив, является антагонистом NMDA-R [30] и защищает от эксайтотоксичности хинолиновой кислоты [31]. Кроме того, математическими методами было доказано, что кинуренин способен взаимодействовать с NR1-субъединицей NMDA-рецептора в качестве агониста [32, 33].

При воспалении, несмотря на то, что баланс между 3-гидроксикинуренином и кинуреновой кислотой может сдвигаться в сторону образования 3-гидроксикинуренина, концентрации кинуреновой кислоты также могут быть выше, чем в норме, вследствие общего по-

вышения образования кинуренина. Поскольку KYNA является антагонистом NMDA-рецепторов, ее сбалансированное повышение может нейтрализовать токсическое действие хинолиновой кислоты через NMDA-рецепторы, и гомеостаз может сохраняться. Хотя KYNA в целом рассматривают как защитный метаболит против хинолиновой кислоты, ее накопление выше физиологических уровней может вызвать глутаматергическую гипофункцию и способствовать снижению когнитивных функций [34]. Это связано с тем, что помимо NMDA-рецепторов KYNA является также антагонистом α_7 -никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (α_7 nACh-R) и регулирует экспрессию других типов ацетилхолиновых рецепторов — non- α_7 nACh-R [35]. Таким образом, избыток KYNA может вызывать нарушения нейротрансмиссии холинергической системы и негативно влиять на развитие когнитивных нарушений у больных. Также сообщалось, что кинуреновая кислота подавляет дофаминергическую нейротрансмиссию [36] и, возможно, обладает антипсихотическими эффектами.

Метаболизм триптофана при психических расстройствах

Депрессивные расстройства

В ряде работ была продемонстрирована вовлеченность воспалительных механизмов в патогенез депрессивных расстройств. В клинико-биологических исследованиях установили повышение концентраций провоспалительных цитокинов ИЛ 2 и 6, растворимых рецепторов ИЛ 6, фактора некроза опухолей α (ФНО α) и ИФН γ , а также снижение содержания противовоспалительных цитокинов ИЛ 4 и 10 в сыворотке крови пациентов [37–39].

Как было отмечено выше, в случае воспалительных реакций, активирующих IDO, наблюдается пониженная доступность серотонина для серотонинергической нейротрансмиссии, что является патогенетическим фактором развития депрессивных расстройств. Активация воспалительных реакций при депрессивных расстройствах приводит к повышению уровня экспрессии не только основного фермента превращения триптофана в кинуренин — IDO, но и КМО — фермента, превращающего KYN в 3-гидроксикинуренин что в свою очередь может привести к смещению метаболизма кинуренина в сторону образования 3-ОНК и QUIN. Голландскими исследователями было высказано предположение, что дисбаланс между этими нейротоксическими метаболитами и нейропротекторной кинуреновой кислотой нарушает взаимодействие между нейронами и глией и может сделать нейроглиальную сеть более уязвимой к влиянию неблагоприятных факторов внешней среды, таких как стресс, что может обусловить хроническое течение депрессивных расстройств [40]. Нейротоксические метаболиты кинуренина могут вызывать апоптоз астроцитов и в меньшей степени нейронов, что ослабляет нейроглиальное взаимодействие и приводит к снижению синтеза нейротрофических факторов, таких как глиальный нейротрофический фактор, мозговой нейротрофический фактор [41, 42]. Гибель астроцитов может также нарушать превращение глутамата в глутамин ферментом глутаматсинтетазой, которое, как известно, происходит главным образом в астроцитах [43].

У нелеченных пациентов, страдающих депрессивными расстройствами, не принимавших лекарства, по крайней мере, в течение 4 мес, был обнаружен дисбаланс между нейропротекторным и нейротоксическим путями

со снижением концентрации нейропротекторных метаболитов. Соотношение между кинуреновой кислотой и кинуренином было достоверно ниже у депрессивных пациентов, чем у здоровых добровольцев. Более того, при 6-недельном лечении антидепрессантами (главным образом селективными ингибиторами обратного захвата серотонина) метаболический дисбаланс кинуренинового пути не нормализовался. Именно поэтому авторы выдвинули гипотезу о том, что такой дисбаланс между кинуреновой кислотой и кинуренином может в дальнейшем вызывать нейродегенеративные изменения и способствовать хронизации болезни и развитию резистентности к терапии [44].

Недавно проведенное исследование [45] на постмортальных образцах тканей мозга пациентов с депрессивными расстройствами и доноров по определению содержания в них хинолиновой кислоты, определяемой иммуногистохимическим методом, показало повышение ее концентрации в префронтальной области коры головного мозга. Подобное повышение содержания хинолиновой кислоты наблюдалось также в области гиппокампа.

При депрессивных расстройствах существуют полученные посредством микроскопического исследования морфологические свидетельства наличия нейродегенеративных изменений и гибели астроцитов [46]. Этим изменениям может способствовать повышение уровня токсических метаболитов кинуренина.

В недавнем исследовании мозга у подростков с меланхолической депрессией методом магнитно-резонансной спектроскопии была установлена корреляция концентраций холина, который характеризует клеточный обмен, с концентрациями сывороточного кинуренина и отношением концентраций 3-НАА/KYN [47]. Исследование также показало, что сывороточный кинуренин и отношение концентраций 3-НАА/KYN достоверно повышены у подростков с меланхолической депрессией по сравнению с подростками с немеланхолической депрессией. Кроме того, это исследование продемонстрировало положительную корреляцию концентрации сывороточного кинуренина и отношения концентраций 3-НАА/KYN с тяжестью депрессии. Из вышесказанного можно сделать вывод, что сдвиг кинуренинового пути в направлении образования 3-гидроксикинуренина, 3-гидроксиантрапиновой кислоты и хинолиновой кислоты наблюдается и при юношеской меланхолической депрессии.

При депрессивных состояниях, связанных с цитокиновой терапией, например, с терапией ИФН α больных гепатитом С, наблюдается снижение концентрации кинуреновой кислоты (и повышение отношения концентраций KYN/KYNA) в сыворотке крови, коррелирующее со степенью тяжести депрессии [48]. Другое исследование выявило повышение содержания как KYNA, так и QUIN в цереброспинальной жидкости пациентов, принимавших ИФН α [49]. О взаимосвязи между концентрациями метаболитов этих двух ветвей кинуренинового пути в исследовании не сообщалось. Тем не менее, результаты обоих исследований указывают на повышение интенсивности распада триптофана, изменение концентрации метаболитов кинуренина в ответ на терапию ИФН α и последующее возникновение депрессивных расстройств.

O'Connor J.C. и соавт. на экспериментальной животной модели депрессивного расстройства, связанной с введением мышам вакцины БЦЖ, продемонстрировали повышение уровня экспрессии ИФН γ , ФНО α и ИЛ 1 β , а также IDO в мозге. Блокирование фермента IDO 1-метилтриптофаном предотвращало депрессивные симптомы. Кроме того, у мышей, нокаутных по гену рецептора

к ИФН γ , не было выявлено симптомов депрессивного поведения и повышения уровня экспрессии IDO в ответ на введение БЦЖ, хотя экспрессия ИФН γ , ФНО α и ИЛ 1 β также повышалась. Приведенные результаты указывают на важную роль ИФН γ и IDO в развитии депрессивного поведения [50, 51].

На экспериментальной модели было установлено, что ферменты кинуренинового пути находятся под контролем половых гормонов. В частности, эстроген оказывает негативное влияние на активность у крыс фермента кинуренинаминотрансферазы, превращающего кинуренин в кинуреновую кислоту [52]. Вероятно, такие данные могут внести определенный вклад в гендерные различия в структуре заболеваемости депрессией.

Как было сказано выше, стресс и/или инфекции сдвигают кинурениновый путь распада триптофана в сторону 3-гидроксикинуренина, следствием чего может стать повышение концентрации ряда нейротоксических метаболитов. В связи с этим можно предположить, что в случае инфекционных заболеваний матери во время беременности нейротоксические метаболиты кинуренина могут проникать через гематоплацентарный барьер в формирующийся мозг эмбриона (плода), негативно влияя на процессы дифференцировки клеток мозга эмбриона. Это, в свою очередь, может способствовать большей уязвимости нейроглиальной сети к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды в его будущей жизни [53].

Вышеизложенные факты дают основание для разработки новых методов диагностики, мониторинга, а также новых терапевтических подходов к лечению депрессивных расстройств, направленных на измерение и нормализацию концентраций метаболитов кинуренина за счет действия лекарственных средств.

Шизофрения

У больных шизофренией так же, как и у пациентов с депрессивными расстройствами, наблюдается активация иммунной системы, в т.ч. установлено повышение концентрации растворимого рецептора ИЛ 2 [54], провоспалительных цитокинов, таких как ИФН γ , ФНО α и ИЛ 6, а также снижение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ 4. Эффективное антипсихотическое лечение приводит к нормализации содержания указанных цитокинов [55].

Результаты метаанализа исследований по определению уровня 7 цитокинов у пациентов с шизофренией, опубликованного канадскими учеными [56], свидетельствуют о повышении содержания агониста рецептора ИЛ 1 (IL 1ra), растворимого ИЛ 2-рецептора (IL 2r) и ИЛ 6 при пониженном уровне ИЛ 2 в сыворотке крови больных шизофренией.

Исследование постмортальных образцов, взятых из различных регионов коры мозга больных шизофренией, показало увеличение концентрации кинуреновой кислоты по сравнению с контрольной группой, особенно в префронтальной коре [57, 58].

Увеличение концентрации кинуреновой кислоты также было зафиксировано в цереброспинальной жидкости больных шизофренией [59]. Поскольку это исследование проводили у пациентов с первым психотическим приступом до получения ими психотропных препаратов, выявленное повышение концентрации кинуреновой кислоты не могло быть следствием антипсихотической терапии. Авторами была выдвинута гипотеза, что накопление кинуреновой кислоты может вызывать симптомы шизофрении [60]. Эксперименты на крысах показали, что после месячного введения животным таких антипсихотиков,

как галоперидол, клозапин и лапроприд, наблюдалось достоверное снижение концентрации кинуреновой кислоты в гиппокампе, стриатуме и префронтальной коре, т.е. в областях мозга, вовлеченных в патофизиологию шизофрении [61, 62].

Кинуреновая кислота может участвовать в развитии позитивных симптомов шизофрении в связи с ее влиянием на функционирование NMDA- и α_7 nACh-рецепторов [63]. Было также показано, что ксантуреновая кислота, другой метаболит кинуренинового пути, служит эндогенным лигандом метаболитных глутаматных рецепторов группы II играющих роль в патофизиологии шизофрении [64].

Condray R. и соавт. проводили определение уровня 3-гидроксикинуренина, однако достоверных изменений по сравнению с контрольной группой установлено не было. Вместе с тем была обнаружена корреляция между уровнем 3-гидроксикинуренина и суммарной оценкой психопатологических симптомов по шкале PANSS до лечения, а также оценкой по подшкале позитивных симптомов шкалы PANSS после 4-недельной терапии нейрореплетиками пациентов с первым приступом шизофрении [65].

Muñt A.M. и соавт. установили повышение содержания 3-гидроксикинуренина и снижение концентрации кинуреновой кислоты в плазме крови больных шизофренией, не получавших психотропной терапии, по сравнению с контрольной группой. Уровень указанных метаболитов нормализовался после 6 нед терапии антипсихотиками [66].

На наш взгляд, значительный интерес представляет исследование при шизофрении соотношений концентраций потенциально нейротоксических и нейротоксических метаболитов обмена триптофана, а также изучение взаимосвязи между концентрациями метаболитов и степенью выраженности негативных симптомов шизофрении. Без детального исследования этого вопроса предлагаемый в ряде литературных источников новый терапевтический подход, основанный на снижении уровня кинуреновой кислоты [67], возможно будет сопряжен с побочными эффектами, связанными с действием дру-

гих нейротоксических метаболитов кинуренинового пути обмена триптофана, и возникновением осложнений после проведения лечения.

Заключение

Приведенные выше данные литературы свидетельствуют о том, что активация кинуренинового пути распада триптофана вовлечена в патофизиологию депрессивных расстройств и шизофрении. Исследование концентраций метаболитов триптофана и их соотношений при психических патологиях, а также изучение взаимосвязей между этими метаболитами и клиническими особенностями пациентов является одной из важнейших задач биологической психиатрии на ближайшие годы. Однако уже сегодня определение изменений активности кинуренинового пути метаболизма триптофана представляет значительный интерес для поиска эффективных фармакологических препаратов.

В настоящее время предложено несколько ингибиторов ферментов, катализирующих распад триптофана по кинурениновому пути: ингибиторы IDO, КМО, кинурениназы. В экспериментах показано, что ингибиторы снижают образование нейротоксических метаболитов, таких как 3-гидроксикинуренин, хинолиновая кислота, 3-гидроксиантраниловая кислота, и повышают образование нейротоксического метаболита — кинуреновой кислоты [68].

Представляет интерес исследование метаболитов кинуренина при психической патологии в качестве возможных биомаркеров для ранней диагностики, прогноза, мониторинга состояния пациентов и оценки эффективности лекарственной терапии. Существующие в настоящее время способы определения метаболитов триптофана на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии, капиллярного электрофореза или масс-спектрометрии нуждаются во всем усовершенствовании, и работы в этом направлении активно выполняются в мире [69, 70].

REFERENCES

- Eynard N., Flachaire E., Lestra C. et al. Platelet serotonin content and free and total plasma tryptophan in healthy volunteers during 24 hours. *Clin. Chem.* 1993; 39 (11): 2337–2340.
- Yuwiler A., Oldendorf W.H., Geller E. et al. Effect of albumin binding and amino acid competition on tryptophan uptake into brain. *J. Neurochem.* 1977; 28 (5): 1015–1023.
- Mangoni A. The «kynurenine shunt» and depression. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 1974; 11 (0): 293–298.
- Fernstrom J.D. Effects of the diet on brain neurotransmitters. *Metabolism.* 1977; 26 (2): 207–223.
- Watanabe Y., Fujiwara, Yoshida R. et al. Stereospecificity of hepatic L-tryptophan 2,3-dioxygenase. *Biochem. J.* 1980; 189 (3): 393–405.
- Breton J., Avanzi N., Magagnin S. et al. Functional characterization and mechanism of action of recombinant human kynurenine 3-hydroxylase. *Eur. J. Biochem.* 2000; 267 (4): 1092–1099.
- Leklem J.E. Quantitative aspects of tryptophan metabolism in humans and other species: a review. *Am. J. Clin. Nutr.* 1971; 24 (6): 659–672.
- Han Q., Cai T., Tagle D.A. et al. Structure, expression, and function of kynurenine aminotransferases in human and rodent brains. *Cell Mol. Life Sci.* 2010; 67 (3): 353–368.
- Gal E.M., Sherman A.D. L-kynurenine: its synthesis and possible regulatory function in brain. *Neurochem. Res.* 1980; 5 (3): 223–239.
- Miller C.L., Llenos I.C., Dulay J.R. et al. Expression of the kynurenine pathway enzyme tryptophan 2,3-dioxygenase is increased in the frontal cortex of individuals with schizophrenia. *Neurobiol. Dis.* 2004; 15 (3): 618–629.
- Grant R.S., Naif H., Espinosa M. et al. IDO induction in IFN-gamma activated astroglia: a role in improving cell viability during oxidative stress. *Redox. Rep.* 2000; 5 (2-3): 101–104.
- Guillemin G.J., Smythe G.A., Takikawa O. et al. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase and production of quinolinic acid by human microglia, astrocytes, and neurons. *Glia.* 2005; 49 (1): 15–23.
- Guillemin G.J., Kerr S.J., Smythe G.A. et al. Kinurenine pathway metabolism in human astrocytes: a paradox for neuronal protection. *J. Neurochem.* 2001; 78 (4): 842–853.
- Quagliariello E., Papa S., Saccone C. et al. Effect of 3-hydroxyanthranilic acid on the mitochondrial respiratory system. *Biochem. J.* 1964; 91 (1): 137–146.
- Lardy H.A. The role of tryptophan metabolites in regulating gluconeogenesis. *Am. J. Clin. Nutr.* 1971; 24 (7): 764–765.
- Yuskaitis C.J., Jope R.S. Glycogen synthase kinase-3 regulates microglial migration, inflammation, and inflammation-induced neurotoxicity. *Cell Signal.* 2009; 21 (2): 264–273.

17. Mellor A.L., Munn D.H. Tryptophan catabolism and T-cell tolerance: immunosuppression by starvation? *Immunol. Today*. 1999; 20 (10): 469–473.
18. Moffett J.R., Blinder K.L., Venkateshan C.N. et al. Differential effects of kynurenine and tryptophan treatment on quinolinate immunoreactivity in rat lymphoid and non-lymphoid organs. *Cell Tissue Res*. 1998; 293 (3): 525–534.
19. Moffett J.R., Namboodiri M.A. Tryptophan and the immune response. *Immunol. Cell Biol*. 2003; 81 (4): 247–265.
20. Carlin J.M., Borden E.C., Sondel P.M. et al. Biologic-response-modifier-induced indoleamine 2,3-dioxygenase activity in human peripheral blood mononuclear cell cultures. *J. Immunol*. 1987; 139 (7): 2414–2418.
21. Yasui H., Takai K., Yoshida R. et al. Interferon enhances tryptophan metabolism by inducing pulmonary indoleamine 2,3-dioxygenase: its possible occurrence in cancer patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1986; 83 (17): 6622–6626.
22. Musso T., Gusella G.L., Brooks A. et al. Interleukin-4 inhibits indoleamine 2,3-dioxygenase expression in human monocytes. *Blood*. 1994; 83 (5): 1408–1411.
23. Salter M., Pogsan C.I. The role of tryptophan 2,3-dioxygenase in the hormonal control of tryptophan metabolism in isolated rat liver cells. Effects of glucocorticoids and experimental diabetes. *Biochem. J*. 1985; 229 (2): 499–504.
24. Kotake Y., Ueda T., Mori T. et al. Abnormal tryptophan metabolism and experimental diabetes by xanthurenic acid (XA). *Acta Vitaminol. Enzymol*. 1975; 29 (1–6): 236–239.
25. Buczek P., Stokowska W., Gorska M. et al. Tryptophan metabolites via kynurenine pathway in saliva of diabetic patients. *Dent. Med. Probl*. 2006; 43: 21–25.
26. Chiarugi A., Calvani M., Meli E. et al. Synthesis and release of neurotoxic kynurenine metabolites by human monocyte-derived macrophages. *J. Neuroimmunol*. 2001; 120 (1–2): 190–198.
27. Pertz H., Back W. Synthesis and resolution of chiral ring-opened serotonin analogs of the 5-hydroxykynuramine type. *Pharm. Acta Helv*. 1988; 63 (4–5): 128–131.
28. Guillemin G.J. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin. *FEBS J*. 2012; 279 (8): 1356–1365.
29. Okuda S., Nishiyama N., Saito H. et al. 3-Hydroxykynurenine, an endogenous oxidative stress generator, causes neuronal cell death with apoptotic features and region selectivity. *J. Neurochem*. 1998; 70 (1): 299–307.
30. Perkins M.N., Stone T.W. An iontophoretic investigation of the actions of convulsant kynurenines and their interaction with the endogenous excitant quinolinic acid. *Brain Res*. 1982; 247 (1): 184–187.
31. Kim J.P., Choi D.W. Quinolinic neurotoxicity in cortical cell culture. *Neuroscience*. 1987; 23 (2): 423–432.
32. Zhuravlev A.V. *Molekulyarnye mekhanizmy deistviya metabolitov kinureninovogo puti obmena triptofana na glutamatergicheskuyu i kholinergicheskuyu sistemy neurotransmissii u mutantov drozofily. Avtoref. ...diss.* [Molecular mechanisms of action of metabolites kynurenine pathway of tryptophan on glutamatergic and cholinergic neurotransmission system in *Drosophila* mutants]. 2012.
33. Zhuravlev A.V., Zakharov G.A., Savafteeva-Popova E.V. *Molekulyarnye mekhanizmy deistviya metabolitov kinureninovogo puti obmena triptofana na glutamatergicheskuyu i kholinergicheskuyu sistemy neurotransmissii u mutantov drozofily. [Molecular mechanisms of action of metabolites kynurenine pathway of tryptophan on glutamatergic and cholinergic neurotransmission system in *Drosophila* mutants] Mat-ly s'ezda. VII Sibirskii s'ezd fiziologov [Materials of Congress. 7th Siberian Congress of Physiologists]. 2012. S. 182–183.*
34. Olney J.W., Labruyere J., Wang G. et al. NMDA antagonist neurotoxicity: mechanism and prevention. *Science*. 1991; 254 (5037): 1515–1518.
35. Hilmas C., Pereira E.F., Alkondon M. et al. The brain metabolite kynurenine acid inhibits alpha7 nicotinic receptor activity and increases non-alpha7 nicotinic receptor expression: physiopathological implications. *J. Neurosci*. 2001; 21 (19): 7463–7473.
36. Wu H.Q., Rassoulpour A., Schwarcz R. Kynurenine acid leads, dopamine follows: a new case of volume transmission in the brain? *J. Neural. Transm*. 2007; 114 (1): 33–41.
37. Schiepers O.J., Wichers M.C., Maes M. Cytokines and major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2005; 29 (2): 201–217.
38. Thomas A.J., Davis S., Morris C. et al. Increase in interleukin-1beta in late-life depression. *Am. J. Psychiatry*. 2005; 162 (1): 175–177.
39. Raison C.L., Miller A.H. Is depression an inflammatory disorder? *Curr. Psychiatry Rep*. 2011; 13 (6): 467–475.
40. Myint A.M., Kim Y.K. Cytokine-serotonin interaction through IDO: a neurodegeneration hypothesis of depression. *Med. Hypotheses*. 2003; 61 (5–6): 519–525.
41. Appel E., Kolman O., Kazimirsky G. et al. Regulation of GDNF expression in cultured astrocytes by inflammatory stimuli. *Neuroreport*. 1997; 8 (15): 3309–3312.
42. Shimizu E., Hashimoto K., Okamura N. et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol. Psychiatry*. 2003; 54 (1): 70–75.
43. Lavoie J., Giguere J.F., Layrargues G.P. et al. Activities of neuronal and astrocyte marker enzymes in autopsied brain tissue from patients with hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis*. 1987; 2 (4): 283–290.
44. Myint A.M., Kim Y.K., Verkerk R. et al. Kynurenine pathway in major depression: evidence of impaired neuroprotection. *J. Affect. Disord*. 2007; 98 (1–2): 143–151.
45. Steiner J., Gos T., Bogerts B. et al. Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission? *J. Neuroinflammation*. 2011; 8: 94.
46. Rajkowska G., Miguel-Hidalgo J.J., Wei J. et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol. Psychiatry*. 1999; 45 (9): 1085–1098.
47. Gabbay V., Liebes L., Katz Y. et al. The kynurenine pathway in adolescent depression: preliminary findings from a proton MR spectroscopy study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2010; 34 (1): 37–44.
48. Wichers M.C., Koek G.H., Robaey G. et al. IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Mol. Psychiatry*. 2005; 10 (6): 538–544.
49. Raison C.L., Dantzer R., Kelly K.W. et al. CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN-alpha: relationship to CNS immune responses and depression. *Mol. Psychiatry*. 2000; 15 (4): 393–403.
50. O'Connor J.C., Lawson M.A., Andre C. et al. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. *Mol. Psychiatry*. 2009; 14 (5): 511–522.
51. O'Connor J.C., Andre C., Wang Y. et al. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha mediate the upregulation of indoleamine 2,3-dioxygenase and the induction of depressive-like behavior in mice in response to *Bacillus Calmette-Guerin*. *J. Neurosci*. 2009; 29 (13): 4200–4209.
52. Mason M., Manning B. Effects of steroid conjugates on availability of pyridoxal phosphate for kynureninase and kynurenine aminotransferase activity. *Am. J. Clin. Nutr*. 1971; 24 (7): 786–791.
53. Pocivavsek A., Wu H.-Q., Schwarcz R. et al. Pre- and postnatal exposure to kynurenine causes cognitive deficits in adulthood. *Eur. J. Neurosci*. 2012; 35 (10): 1605–1612.

54. Rapaport M.H., McAllister C.G., Pickar D. et al. Elevated levels of soluble interleukin 2 receptors in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1989; 46 (3): 291–292.
55. Kim Y.K., Myint A.M., Verkerk R. et al. Cytokine changes and tryptophan metabolites in medication naive and medication-free schizophrenia patients. *Neuropsychobiology*. 2009; 59 (2): 123–129.
56. Potvin S., Stip E., Sepehry A.A. et al. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol. Psychiatry*. 2008; 63 (8): 801–808.
57. Schwarcz R., Rassoulpour A., Wu H.-Q. et al. Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 2001; 50 (7): 521–530.
58. Sathyaikumar K.V., Stachowski E.K., Schwarcz. et al. Impaired kynurenine pathway metabolism in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2011; 37 (6): 1147–1156.
59. Erhardt S., Blennow K., Nordin C. et al. Kynurenic acid levels are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia. *Neurosci. Lett.* 2001; 313 (1-2): 96–98.
60. Erhardt S., Schwieler L., Engberg G. Kynurenic acid and schizophrenia. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2003; 527: 155–165.
61. Ceresoli-Borroni G., Rassoulpour A., Wu H.-Q. et al. Chronic neuroleptic treatment reduces endogenous kynurenic acid levels in rat brain. *J. Neural. Transm.* 2006; 113 (10): 1355–1365.
62. Andreasen N.C., O'Leary D.S., Flaum M. et al. Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients. *Lancet*. 1997; 349 (9067): 1730–1734.
63. Takahashi T., Wood S.J., Soulsby B. et al. Follow-up MRI study of the insular cortex in first-episode psychosis and chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2009; 108 (1–): 49–56.
64. Copeland C.S., Neale S.A., Salt T.E. Actions of Xanthurenic Acid, a putative endogenous Group II metabotropic glutamate receptor agonist, on sensory transmission in the thalamus. *Neuropharmacology*. 2012; [Epub ahead of print].
65. Condray R., Dougherty G.G. Jr., Keshavan M.S. 3-Hydroxykynurenine and clinical symptoms in first-episode neuroleptic-naive patients with schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2011; 14 (6): 756–767.
66. Myint A.M., Schwarz M., Verkerk R. Imbalance of kynurenine metabolites in drug naive schizophrenia. *Brain Behav. Immun.* 2011; 25 (8): 1576–1581.
67. Erhardt S., Olsson S.K., Engberg G. Pharmacological manipulation of kynurenic acid: potential in the treatment of psychiatric disorders. *CNS Drugs*. 2009; 23 (2): 91–101.
68. Stone T.W., Forrest C.M., Darlington L.G. Kynurenine pathway inhibition as a therapeutic strategy for neuroprotection. *FEBS J.* 2012; 279 (8): 1386–1397.
69. Badawy A.A., Morgan C.J. Rapid isocratic liquid chromatographic separation and quantification of tryptophan and six kynurenine metabolites in biological samples with ultraviolet and fluorimetric detection. *Int. J. Tryptophan Res.* 2010; 3: 175–186.
70. Sidorova A.A., Kartsova L.A. *Zhurn. analitich. khimii — Journal of Analytical Chemistry*. 2011; 66 (3): 329–334.

FOR CORRESPONDENCE

Shilov Yuri Evgen'evich, Postgraduate Laboratory of Molecular Biochemistry «the Mental Health Research Center of the Russian Academy of Medical Science»

Address: 115522, Moscow, Kashirskoye Highway 34; **tel.:** (495) 952-91-41; **e-mail:** shilov.biochem@gmail.ru

Bezrukov Michael Vasil'evich, PhD, Senior Research Worker of Laboratory of Clinical Biochemistry «the Mental Health Research Center of the Russian Academy of Medical Science»

Address: 115522, Moscow, Kashirskoye Highway 34; **tel.:** (495) 952-91-41; **e-mail:** bezrmv1chem@mail.ru