

doi : 10.52485/19986173_2023_2_173

УДК 616.379-008.64:577.112.387.4

¹Фефелова Е.В., ²Саклакова О.А., ¹Максименя М.В.,
¹Коцюржинская Н.Н., ¹Караваяева Т.М., ¹Терешков П.П.

МЕТАБОЛИТЫ КИНУРЕНИНОВОГО ПУТИ ОБМЕНА ТРИПТОФАНА В РАЗВИТИИ АНГИОПАТИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита, ул. Горького, 39а, 672000;

²Государственное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», г. Чита, ул. Коханского, 7, 672038.

Цель исследования. Обзор современных сведений об участии промежуточных продуктов кинуренинового пути в патогенезе осложнений СД, а именно ангиопатий.

Материалы и методы. Выполнен электронный поиск научной литературы в PubMed и Embase, опубликованной до марта 2023 года на предмет статей, в которых сообщалось об особенностях обмена триптофана (TRP), кинуренина (KYN), кинуреновой кислоты (KYNA), ксантуреновой кислоты (XA), антраниловой кислоты (AA) и хинолиновой кислоты (QA) в норме и при сахарном диабете (СД), особое внимание уделялось роли кинуренинов в развитии дисфункции эндотелия.

Результаты. Описано влияние многих кинуренинов на углеводный обмен, свободнорадикальные процессы, иммунные реакции, раскрыта их роль в формировании некоторых патологий, в том числе таких, как метаболический синдром, сахарный диабет и его сосудистые осложнения.

Заключение. Кинурениновый путь преобразования TRP выполняет несколько важных функций в организме, результаты исследований звеньев его течения постепенно выявляют сложные взаимоотношения между метаболическими нарушениями обмена триптофана, сахарным диабетом и сосудистыми осложнениями. Многие вопросы остаются неизученными, в представленном обзоре литературы намечены некоторые патогенетические взаимосвязи.

Ключевые слова: триптофан, кинурениновый путь, сахарный диабет, ангиопатии.

¹Fefelova E.V., ²Saklakova O.A., ¹Maksimenya M.V., ¹Kotsyurzhinskaya N.N.,
¹Karavaeva T.M., ¹Tereshkov P.P.

KYNURENINE PATHWAY METABOLITES OF TRYPTOPHAN METABOLISM IN THE DEVELOPMENT OF ANGIOPATHIES DURING DIABETES MELLITUS

¹Chita State Medical Academy, Chita, Gorky str., 39A, 672000

²Public Health Agency "Regional Clinical Hospital", Chita, Kokhansky Street, 7672038

Objective. To review current data about the participation of kynurenine pathway's intermediate products in the pathogenesis of complications of diabetes, namely angiopathy.

Materials and methods. There was an electronic research of the scientific literature in PubMed and Embase published up to March 2023 for articles that reported on the features of the metabolism of tryptophan (TRP), kynurenine (KYN), kynurenic acid (KYNA), xanthurenic acid (XA), anthranilic acid (AA) and QUINoline acid (QA) in normal state and during diabetes mellitus (DM). Special attention was paid to the role of kynurenines in the development of endothelial dysfunction.

Results. A descriptive research of the variety of kynurenines' influence on carbohydrate metabolism, free radical processes, immune responses is described, as well as their role in the formation of some pathologies, including metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications, is presented.

Conclusion. The kynurenine pathway of TRP conversion performs several important functions in the body; the results of studies of its course features gradually reveal the complicated relationship between metabolic disorders of tryptophan metabolism, diabetes mellitus and vascular complications. Many issues remain unexplored; some pathogenetic relationships are outlined in current literature review.

Key words: tryptophan, kynurenine pathway, diabetes mellitus, angiopathy.

Триптофан (TRP) является незаменимой аминокислотой, которая используется в синтезе белков человека, а также служит источником различных биологически активных

молекул, включая серотонин, триптамин (нейротрансмиттеры), мелатонин (гормон), индолы, а в кинурениновом пути преобразуется в никотинамидадениндинуклеотид (NAD) и NADP (коферменты) [1].

У человека в кинурениновом пути (КП) метаболизируется большая часть TRP (около 95%) [1], где образуется ряд промежуточных соединений, называемых в совокупности кинуренинами [1, 2, 3]. Последние включают в себя несколько биологически активных веществ, проявляющих широкий спектр биохимических действий, часто противоположных друг другу, таких как цитотоксическое/цитопротекторное, оксидантное/антиоксидантное или про-/противовоспалительное. Каноническая классификация кинуренинов представляет их либо как защитные, такие как кинуреновая кислота (KYNA), либо как токсичные, такие как хинолиновая кислота (QUIN) или 3-гидрокскинуренин (3-OH-KYN). Но конечный эффект, во многом, определяется их локальной концентрацией, типом клеток, активностью ферментов данного процесса и возможно другими факторами [4].

Было обнаружено, что промежуточные продукты КП играют важную роль в углеводном обмене, перекисном окислении, регуляции иммунного ответа и воспалении [2, 4, 5]. Становится все более очевидным, что несбалансированный кинуреновый путь вовлечен в патомеханизмы различных хронических метаболических заболеваний, таких как сахарный диабет, метаболический синдром, атеросклероз и их сосудистые осложнения [5-7].

Цель исследования. Обзор современных сведений об участии промежуточных продуктов кинуренинового пути в патогенезе осложнений СД, а именно ангиопатий.

Материалы и методы. Выполнен электронный поиск научной литературы в PubMed и Embase, опубликованной до марта 2023 года на предмет статей, в которых сообщалось об особенностях обмена триптофана (TRP), кинуренина (KYN), кинуреновой кислоты (KYNA), ксантуреновой кислоты (XA), антраниловой кислоты (AA) и хинолиновой кислоты (QA) в норме и при сахарном диабете (СД), особое внимание уделялось роли кинуренинов в развитии дисфункции эндотелия.

Результаты исследования. КП является основным путем метаболизма TRP и приводит к биосинтезу NAD. В физиологических условиях КП регистрируется практически во всех тканях, преимущественно в печени. Этот процесс начинается с того, что из TRP получается N-формило-L-кинуренин. Данная реакция обеспечивается двумя независимыми ферментами, принадлежащими к семейству оксидоредуктаз: триптофан-2,3-диоксигеназой (TDO) и индоламин-2,3-диоксигеназой (IDO) [7]. Затем N-формило-L-кинуренин под действием фермента формаминидазы превращается в L-кинуренин (KYN). После чего KYN может быть преобразован в три разных соединения тремя энзимами:

1 – кинуренинаминотрансферазой А (КАТ), которая трансаминирует триптофан в кинуреновую кислоту (KYNA);

2 – кинурениназой А KYN, гидролизует до антраниловой кислоты (АК); (из антраниловой кислоты с помощью антранилат 3-монооксигеназы может образовываться 3-НАА).

3 – кинуренингидроксилазой (КМО) KYN, гидроксилируется до 3-гидрокскинуренина (3-НКYN).

Обычно большая часть кинуренина превращается в 3-НКYN. Дальнейшее преобразование этого метаболита идет двумя путями: с помощью кинуренинаминотрансферазы (3а) преобразуется в ксантуреновую кислоту (XA) и с помощью кинурениназы (3б) – в 3-гидроксиантраниловую кислоту (3-НАА). Последнее соединение далее превращается в хинолиновую кислоту (QA) путем неферментативной циклизации и способствует образованию никотинамидмононуклеотида (TMN) и никотинамидадениндинуклеотидов (NAD и NADP), которые играют основную роль в окислительно-восстановительных реакциях в качестве коферментов дегидрогеназ, обеспечивающих прежде всего энергетический гомеостаз (рисунок 1). Но кроме того, NAD⁺ выполняет множество функций, включая участие в реакции полимеризации поли-АДФ-рибозы (PARP), необходимой для репарации ДНК, и является компонентом различных

ферментов, таких как NAD^+ -зависимые деацетилазы, известные как сиртуины [3, 7]. NADP в свою очередь является коферментом важных энзимов, участвующих в антирадикальной защите.

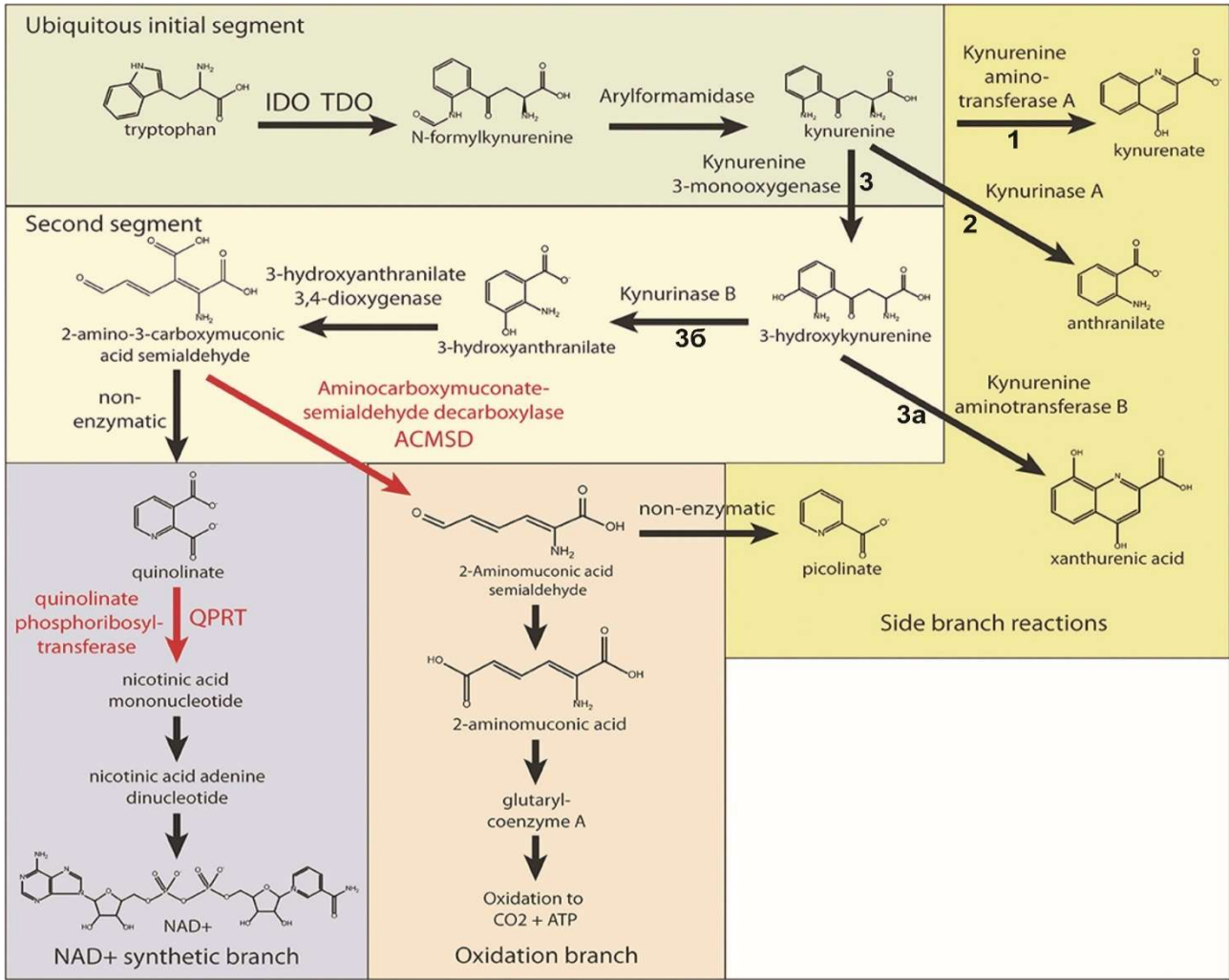


Рис. 1. Упрощенная схема кинуренинового пути катаболизма триптофана (по данным Moffett J.R. и соавт., 2020) [8].

Большинство типов клеток может инициировать путь триптофана через TDO или IDO для производства кинуренинов. Гепатоциты имеют полный набор ферментов либо для синтеза NAD^+ , либо для полного окисления триптофана до углекислоты. Многочисленные варианты клеток, в том числе иммунной системы, экспрессируют ферменты КП для NAD^+ синтетической ветви.

Сахарный диабет (СД), распространенность которого неуклонно растет во всем мире, представляет собой хроническое гетерогенное метаболическое заболевание, характеризующееся нарушением преобразования глюкозы и сложной патофизиологической основой. Микро- и макрососудистые осложнения, характерные независимо от типа СД, существенно снижают качество жизни, приводят к высоким экономическим затратам пациентов, служат причиной инвалидизации и даже смерти. В связи с этим, крайне необходимы дальнейшее выяснение неизвестных патогенетических звеньев развития ангиопатий, поиск более эффективных способов прогнозирования их течения и внедрение новых терапевтических подходов [4].

На сегодняшний день установлено, что наиболее важными звеньями возникновения и развития ангиопатий являются: гипергликемия [9], ведущая к гликированию белков и активизации полиолового пути, активация протеинкиназы С (ПКС), гипоксия и накопление

свободных радикалов, изменения соотношения NADH/NAD в цитозоле, изменение экспрессии различных эндотелиальных факторов роста, активизация провоспалительных цитокинов (воспаление), эндотелиальная дисфункция и изменение проницаемости сосудистой стенки [9]. Кроме того, при СД формируется достаточное количество других факторов, участвующих в развитии сосудистых осложнений: нарушение обмена липидов, резистентность к инсулину, артериальная гипертензия. Мы проанализировали доступные нам источники литературы об участии метаболитов триптофана в некоторых из этих процессов.

В последнее время появляется все больше свидетельств того, что кинурениновый путь (КП) значительно влияет на углеводный обмен, процессы воспаления, иммунную активацию и окислительный стресс, которые являются ключевыми факторами в патогенезе хронических сосудистых осложнений СД [4, 10].

Поскольку накопление тех или иных метаболитов зависит от активности ферментов, мы попытались сначала раскрыть механизмы их регуляции.

Ферменты КП и механизмы их регуляции. В первой и наиболее важной реакции КП участвуют две оксигеназы (IDO и TDO), различающиеся по месту действия, а также по факторам, которые их активируют.

Фермент TDO экспрессируется, главным образом, в печени и головном мозге и активируется высокими концентрациями TRP и кортикостероидов [11], концентрации которых возрастают при СД.

Энзим IDO идентифицируется в большинстве органов и тканей (в том числе в гепатоцитах, эндотелиоцитах, моноцитах, макрофагах, фибробластах, В-лимфоцитах, дендритных клетках, в β -островках поджелудочной железы [3, 12]. Показано, что ингибирование IDO с помощью 1-метил-TRP (1-MT) при пероральном введении приводит к стимуляции экспрессии VCAM-1 и усилению инфильтрации макрофагов CD68⁺ в интимальную часть артериальной стенки Арое-/- мыши, что сопровождается усилением воспалительного процесса. Впоследствии было подтверждено, что репрессия IDO вызывает рост активности VCAM-1 в эндотелиоцитах человека [3].

Незначительное увеличение экспрессии IDO1 и повышенный уровень фермента наблюдаются в перитонеальных макрофагах после введения липополисахарида (ЛПС) [11]. Рассматривается непосредственная роль IDO1 в модуляции иммунновоспалительных реакций и потенциальное влияние изменения её активности на развитие атеросклероза. Обнаружено, что диета с высоким содержанием жиров резко увеличивает активность IDO в макрофагах и VSMC синуса аорты у мышей [5, 11].

В одних исследованиях показано, что повышенная экспрессия IDO наблюдается в атеросклеротических бляшках при воспалении сосудов, а также в β -клетках при диабете [3, 5], в других работах наблюдали угнетение экспрессии фермента в некоторых инсулинсодержащих островках от доноров с множественными положительными аутоантителами (AAb⁺) или с СД1, что предполагает роль нарушения IDO1 в развитии заболевания [12].

К настоящему времени установлено, что активность IDO-1 индуцируют такие медиаторы воспаления и цитокины, как фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкины (IL): IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IL-23, интерферон-альфа (IFN- α) и интерферон-гамма (IFN- γ). По данным одних авторов наиболее мощным из них является IFN- γ , другие исследователи акцентируют внимание на способности TNF- α ускорять реакцию, катализируемую IDO на 300%. Экспрессия же IDO ингибируется противовоспалительным интерлейкином 4; в связи с чем можно считать, что энзим IDO служит важным связующим звеном между КП и иммунновоспалительным ответом [3]. Это обусловлено не только участием продуктов КП в иммунном ответе, но и тем, что в индукции активности фермента IDO решающая роль отводится цитокинам [3]. Отсюда, три основные цели стимуляции IDO: внепеченочный синтез кинуренина, который необходим клеткам иммунной системы; образование NAD⁺ в них же для реакции PARP на повреждения ДНК и другие критические

функции в иммунных клетках; продуцирование иммуномодулирующих метаболитов для регуляции иммунного ответа, особенно реактивности Т-клеток [8].

Фермент КАТ. Кинуренин может метаболизироваться с помощью различных кинуренинаминотрансфераз I, II, III и IV (КАТ-I, КАТ-II, КАТ-III и КАТ-IV) в кинуреновую кислоту (KYNA). Было доказано, что эндотелиоциты сосудов также способны синтезировать *de novo* KYNA из KYN [1, 8], то есть содержат КАТ.

Однако, наибольшее значение в кинурениновом пути имеет фермент КМО (кинуренин-3-монооксигеназа) (рис. 1), представляющий собой гидроксилазу, принадлежащую к семейству NAD(P)H-зависимых флавиномоноксигеназ. Энзим в качестве кофермента включает FAD (активную форму витамина B₂), используя либо NADPH, либо NADH. Экспрессия КМО активируется провоспалительными цитокинами, зависит от уровня субстрата и изменяется в результате функциональных генетических мутаций [13].

Поскольку экспрессия КМО индуцируется провоспалительными цитокинами, при воспалении образование 3-гидроксикинуренина увеличивается намного быстрее, чем образование кинуреновой кислоты (с помощью фермента КАТ), и баланс между формированием 3-НК и KYNA сдвигается в сторону 3-НК, что в этих условиях способствует накоплению ксантуреновой кислоты. При повышении генерации 3-гидроксикинуренина также может усиливаться образование хинолиновой кислоты, о чем свидетельствует факт, что при активации макрофагов в условиях воспаления они начинают активно продуцировать QA [3, 10].

Фермент кинурениназа. Его коферментом служит активная форма витамина B₆. Сообщалось также о снижении активности кинурениназы у кроликов с СД 1 типа [4].

Еще один пиридоксальзависимый фермент – это кинуренинаминотрансфераза В. Под её влиянием из 3-оксикинуренина образуется ксантуреновая кислота (ХА). При недостаточности в организме П-5-Ф синтез серотонина снижается, а величины ксантуреновой и кинуреновой кислот возрастают. Однако здесь возникает, казалось бы, противоречие: почему дефицит П-5-Ф сопровождается обеднением серотонином и накоплением ксантуреновой кислоты? По мнению Г.Г. Мейрамова, это объясняется тем, что пиридоксальные ферменты системы промежуточного обмена триптофана по-разному реагируют на дефицит П-5-Ф: если активность кинурениназы снижается на 83%, то кинуренинаминотрансферазы – всего на 42% [14]. С другой стороны, при изучении локализации ферментных систем в гепатоцитах и нефронах было установлено, что КАТ находится как в митохондриях, так и в цитозоле, тогда как кинурениназа – только в цитозоле. При недостатке П-5-Ф в организме содержание этих двух ферментов в растворимой части клетки существенно снижается, а уровень митохондриальной кинуренинаминотрансферазы остается прежним [14]. Этим объясняется увеличение выделения с мочой ХА, которое было обнаружено у белых крыс, содержащихся на рационе, богатом триптофаном и лишенном витамина B₆ [14].

Другой важный фермент кинуренинового пути, ACMSD, представляет собой декарбоксилазу; она включает цинк-зависимую гидролазу и домен амидогидролазы [15]. При физиологических условиях этот энзим активно экспрессируется в печени [15], локализуется, в основном, в цитозоле и расположен в критической точке ветвления кинуренинового пути, где он влияет на судьбу предшественника 2-амино-3-карбоксимукон-6-полуальдегида (ACMS). В свою очередь, из ACMS в результате самопроизвольного превращения получается хинолиновая кислота. Однако, когда присутствует фермент ACMSD, он вместо этого катализирует превращение ACMS в аминомуконовый полуальдегид (AMS) [15]. Таким образом, ACMSD ограничивает и регулирует образование хинолиновой кислоты (Рис. 1). Продукт действия фермента ACMSD – AMS может входить в другой метаболический путь, выступая в качестве субстрата для синтеза глутарил-КоА и впоследствии ацетил-КоА, вливающегося затем в цикл лимонной кислоты. Известно, что экспрессия фермента ACMSD активируется в ответ на метаболические нарушения, такие как СД [16]. Tanabe и соавт. (2002) было продемонстрировано, что печеночная активность 2-амино-3-карбоксимуконат-полуальдегиддекарбоксилазы ACMSD значительно выше у крыс с диабетом 1 типа [17].

Образующаяся из АМС пиколиновая кислота является стабильным конечным продуктом, который не подвергается дальнейшим преобразованиям. Это вещество представляет собой хелатор металлов, который, как предполагалось, защищает клетки от токсической хинолиновой кислоты [18]. Таким образом, АСМСД, располагаясь в ключевом месте ветвления кинуренинового пути, с одной стороны, ограничивает метаболизм триптофана в NAD^+ за счет предотвращения образования хинолиновой кислоты, с другой – катализирует выработку метаболитов, которые затем вступают в цикл лимонной кислоты или могут образовывать пиколиновую кислоту [15].

Фермент хинолинатфосфорибозилтрансфераза человека (hQPRase) является членом семейства фосфорибозилтрансфераз типа II; катализирует образование из QA мононуклеотида никотиновой кислоты, которое включает реакцию переноса фосфорибозила с последующим декарбоксилированием. hQPRase конкурентно и неконкурентно ингибируется одним из его субстратов – PRPP (фосфорибозилпирофосфатом) [3, 4].

Тот факт, что существуют некоторые различия между концентрациями отдельных метаболитов КП в крови у пациентов с СД1 и СД2, свидетельствует о разной активности того или иного фермента данного процесса у этих больных (так, СД1 связан со значительным накоплением величин антраниловой кислоты, а при СД2 типа наблюдается повышение уровня ХА) [19].

На наш взгляд, это может быть связано как с вариациями в звеньях патогенеза развития абсолютной и относительной инсулиновой недостаточности, так и с разной выраженностью метаболических нарушений при СД1 и 2 типов. В патогенез диабета 2 типа большой вклад вносит воспалительный компонент, регулирующийся цитокинами про- и противовоспалительного действия, в то время, как при СД 1 типа более выражены гипергликемия, ацидоз и повышенный уровень АФК, что, естественно, может повлиять на активность определенных ферментов.

Кроме того, содержание и окончательный суммарный эффект метаболитов будет также зависеть от ряда генетических, эпигенетических факторов, вмешивающихся в работу ферментов биосинтеза, от состава кишечной микробиоты, способной влиять на системную активность пути Trp-KYN и, таким образом, модулировать различные аспекты физиологии человека [4].

Роль продуктов КП в прогрессировании СД и развитии ангиопатий. Продукты обмена триптофана, образуясь в клетках, далее поступают в плазму крови. Обычно их содержание оценивают в данной биологической жидкости.

Пилотные метаболомические исследования показали, что периферические концентрации KYN и AA были снижены в сыворотке у собак с диабетом [20].

Было показано, что с уровнями KYN, KYNA и QUIN в плазме положительно коррелирует индекс массы тела (ИМТ). Соотношение KYN/Trp положительно связано с ИМТ, массой и площадью жировой ткани, размером подкожных адипоцитов, а уровень KYN – с окружностью талии [4].

В целом, у пациентов с СД 2 типа часто наблюдаются низкие цифры Trp и накопление нижестоящих метаболитов пути Trp-KYN [21]. Предполагается, что образование большего количества кинуренинов может быть вызвано хроническим стрессом или вялотекущим воспалением, сопровождающими СД 2 типа [21]. Однако результаты проведенных исследований неоднозначны.

Имеются данные о значениях кинуренинов, наблюдаемых при осложнениях СД. Munipally P.K. и соавт. (2011) регистрировали усиление экспрессии IDO и рост величин ХА, KYN и 3-НКYN в сыворотке крови больных диабетической ретинопатией [22]. Причем по данным тех же авторов, сывороточные концентрации как KYN, так и KYNA были выше у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией (PDR) по сравнению с пациентами с непролиферативной (NPDR). По мнению авторов, это указывает на то, что метаболиты TRP могут быть вовлечены в патогенез диабетической ретинопатии [22].

Было обнаружено, что содержание циркулирующего Trp обратно коррелирует со стадиями диабетической нефропатии, тогда как активность IDO и уровни KYN, KYNA и QUIN увеличиваются по мере прогрессирования заболевания [23].

При накоплении в плазме крови кинурениновой кислоты риск возникновения острого инфаркта миокарда у пациентов с подозрением на наличие стабильной стенокардии возрастает в 1,6 раза [24]. Результаты, полученные E.Kotlinska-Hasiec и соавт. (2015), также свидетельствуют о тесной взаимосвязи данного биохимического показателя с выраженностью сердечной недостаточности [25].

Эта информация заставляет задуматься о том, могут ли кинуренины плазмы быть неизвестным до сих пор фактором риска развития ангиопатий при СД.

Есть мнение, что необычно высокое количество KYN, наблюдаемое при СД, способствует выбросу инсулина [26]. В эксперименте Liu J.J. и соавт. (2015) показано, что во время перфузии свежeweделенных нормальных островков крыс с субмаксимальной стимулирующей концентрацией глюкозы (11 мМ) добавление 0,1 мМ KYN значительно увеличивает секрецию инсулина [26].

KYN идентифицирован как эндогенный лиганд арилуглеводородного рецептора (AhR), функционирующий в качестве мишени для ксенобиотиков, и как фактор транскрипции [27]. AhR принадлежит к семейству ядерных рецепторов, играющих серьезную роль в регуляции экспрессии генов и вовлеченных, среди прочего, в клеточную дифференцировку и воспаление. AhR локализуется в цитоплазме и ядрах большинства клеток, широко экспрессируется в барьерных тканях, особенно иммуннокомпетентными клетками, эпителиоцитами и эндотелиоцитами, и, в первую очередь, способствует иммуносупрессии. Активация AhR приводит к снижению активности естественных киллеров (NK), ингибированию пролиферации Т-лимфоцитов и усилению дифференцировки наивных Т-клеток в регуляторные Т-клетки (Treg). Следовательно, KYN, действуя посредством стимуляции AhR, является фактором, участвующим в иммунном ответе [18], способным уменьшать выраженность воспаления [3].

Между тем установлено, что активация AhR кинуренином стимулирует экспрессию фермента IDO1, который генерирует кинуренин, что представляет собой петлю положительной обратной связи [2, 28].

Имеются данные, указывающие на участие передачи сигналов AhR-кинуренин в метаболизме глюкозы. Biljes D. и соавт. (2015) наблюдали более высокие уровни глюкозы в крови у мышей с дефицитом AhR [29]. Хотя ранее Dabir P и соавт. (2008) обнаружили, что высокая концентрация глюкозы может быстро стимулировать AhR эндотелиоцитов аорты, что, в свою очередь, активирует мощный антиангиогенный и проатерогенный белок тромбоспондин-1 и способствует развитию диабетических сосудистых осложнений [30]. Интересно, что некоторые исследования на людях свидетельствуют о наличии связи между воздействием агонистов AhR (особенно TCDD) и повышенным риском развития СД 2 типа и других метаболических нарушений [16].

Wang Y. и соавторы показали, что KYN можно считать вазоактивным соединением, играющим свою роль через sGC-cGMP-зависимый протеинкиназный путь [31] в эндотелии, а также KYN действует посредством активации каналов Kv7 (потенциал-зависимые K(+) каналы, кодируемые семейством генов KCNQ) в гладких мышцах сосудов [32].

KYN проявляет свойства эндогенного антиоксиданта. Ortega D.R. и соавт. (2021) выявили, что KYN действует в двух направлениях: во-первых, является поглотителем АФК ($\bullet\text{OH}$ и ONOO^-), во-вторых, повышает антиоксидантную способность, тем самым обеспечивая защиту в основном от окислительного повреждения посредством механизма, который еще до конца не выяснен [33]. С другой стороны, транскрипционный фактор Nrf2, индуцирующий антиоксидантную систему, также может активировать экспрессию AhR. Отсюда, баланс между про- и антиоксидантными функциями AhR, опосредованными кинуренином, способствует модулированию уровней активных форм кислорода (АФК) и может регулировать процесс воспаления [34].

Таким образом, согласно литературным данным, KYN обладает многосторонними эффектами: влияет на секрецию инсулина, является иммуномодулятором, антиоксидантом, вазоактивным соединением.

Кинуреновая кислота (KYNA) – прямой продукт трансаминирования KYN, является важным метаболитом пути Trp-KYN, обладающим плеiotропной биологической активностью [11, 35, 36]. KYNA может синтезироваться различными периферическими тканями, включая печень, почки, желудочно-кишечный тракт, а также эндотелиальными и иммунными клетками [11].

Данные литературы об интимном влиянии KYNA на метаболизм углеводов и липидов в физиологических условиях немногочисленны. Agudelo L.Z. и соавт. (2018) показали, что кинуреновая кислота ускоряет энергетический обмен путем активации рецептора Gpr35 (рецептора, связанного с G-белком), который стимулирует экспрессию генов, отвечающих за термогенную и противовоспалительную функцию в жировой ткани, тем самым воздействуя на метаболизм липидов, подавляя в первую очередь рост массы тела у животных, получающих диету с высоким содержанием жиров, и обеспечивая толерантность к глюкозе. Кинуреновая кислота и Gpr35 усиливают экспрессию Pgc-1 α 1 и клеточное дыхание, а также повышают уровни Rgs14 в адипоцитах, что приводит к усилению передачи сигналов бета-адренергических рецепторов [37].

Совсем недавно было обнаружено, что KYNA значительно увеличивает фосфорилирование АМР-активируемой протеинкиназы (АМРК) и угнетает вызванные пальмитатом воспаление, резистентность к инсулину в скелетных мышцах и жировой ткани посредством путей, опосредованных GPR35/АМРК и SIRT6. Она также может нивелировать стеатоз печени посредством АМРК/аутофагии и АМРК/ORP150-опосредованного подавления стресса эндоплазматического ретикула [36, 38].

Считают, что KYNA оказывает плеiotропное действие на иммунные механизмы, часто с противоположными эффектами [38]. Так, в условиях активации иммунного процесса установлено ингибирование ею выработки и высвобождения TNF α и белка группы высокой подвижности 1 (HMGB1) моноцитами и гранулоцитами [39]. В повышенных концентрациях KYNA уменьшает секрецию негистонового ядерного белка HMGB1 (highmobilitygroupbox 1 protein) активированными макрофагами и моноцитами [11]. HMGB1 характерен для всех эукариотов, участвует в репликации, рекомбинации, транскрипции и репарации ДНК, тем самым обеспечивая регуляцию и поддержание баланса между аутофагией и апоптозом, контролируя созревание и миграцию дендритных клеток, активацию клеточного звена иммунной системы [11].

Кроме того, KYNA, являясь эндогенным лигандом орфанного рецептора GPR35, уменьшает степень выраженности процесса воспаления за счет подавления секреции интерлейкина-4 (IL-4) и α -дефензина, ингибирования дифференцировки клеток Th17 [11, 40]. Фармакологический профиль KYNA, как и KYN, включает стимуляцию AhR, что приводит к противовоспалительной активности [11].

Описаны антиоксидантные свойства KYNA, заключающиеся в её способности связывать и выводить АФК: гидроксильные радикалы, супероксидный анион, пероксинитрит и другие свободные радикалы [1, 4]. Эти антиоксидантные свойства, как и других метаболитов КП, на наш взгляд, отчасти связаны с наличием сопряженной системы (и даже фенольного фрагмента) в молекулах данных соединений, что делает их ловушками свободных радикалов.

С другой стороны, показано, что увеличение содержания кинуреновой кислоты снижает потребление кислорода, эффективность синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях кардиомиоцитов (это свойство KYNA также является дозозависимым) [36]. Образование KYNA отклоняет путь от синтеза *de novo* NAD⁺/NADH, который регулирует митохондриальный ЦТК и биологическое окисление, что предполагает участие KYNA в регуляции энергетического метаболизма этих органоидов [35].

Таким образом, кинурениновая кислота обладает иммуномодулирующим, антиоксидантным эффектами.

Имеются исследования 1985 г., согласно которым 3-гидроксикинурунин (3-НКYN) и 3-гидроксиантраниловая кислота (3-НАА) ингибируют индуцированное лейцином высвобождение инсулина из островков, выделенных из поджелудочной железы крыс [36], хотя других сообщений о влиянии данных метаболитов на секрецию гормона в доступной литературе мы не обнаружили. В экспериментах Wang Q. и соавт. (2017), проведенных на мышах, было показано, что 3-НКYN вызывает эндотелиальную дисфункцию *посредством* активации NAD(P)H-оксидазы, участвующей в производстве АФК (супероксидных анионов), что способствует окислительному стрессу в клетках [11, 24]. Zhang L. и соавт. (2015) сообщили о прямом воздействии 3-НАА на макрофаги мышей и уменьшение местного воспаления в сосудах [1]. Cole J.E и соавт. (2015) также подтвердили, что пероральное введение 3-НАА снижает выраженность эндотелиита [11, 41].

В литературе 3-НАА представлена как иммунорегуляторное соединение, которое, ингибируя провоспалительные клетки Th1 и Th2 при одновременном увеличении количества Treg, регулирует аутоиммунные механизмы. Эксперименты на модели аутоиммунного энцефалита грызунов показали, что 3-НАА уменьшает воспаление, обусловленное Th17 типа [1]. В другом исследовании, проведенном на мышинной модели астмы, сообщалось, что 3-НАА может ингибировать NF-κB, что приводит к гибели ранее активированных клеток Th2 [1]. Было показано, что 3-НАА представляет собой соединение со свойствами, снижающими экспрессию молекулы адгезии сосудистых клеток (VCAM)-1, которая опосредует адгезию иммунокомпетентных клеток к эндотелию сосудов и играет важную роль в развитии атеросклероза [3, 36]. Кроме того, известно, что это соединение снижает секрецию моноцитарного хемоаттрактантного белка (MCP)-1 в эндотелии, хемокина, ответственного за привлечение моноцитов, Т-лимфоцитов и дендритов к месту воспаления [10, 40].

Как 3-НК, так и 3-НАА могут способствовать синтезу АФК и вызывать окислительный стресс [42, 43]. В то же время предполагается противовоспалительная и нейропротекторная роль 3-НАА в момент воспаления. В астроцитах 3-НАА индуцирует экспрессию гемеоксигеназы-1, обладающей противовоспалительными и цитопротекторными свойствами [10, 42].

Стоит упомянуть, что еще в 1975г. на модели индуцированного СД крыс было доказано, что ксантуреновая кислота (ХА) способна ослаблять действие инсулина, связываясь с его циркулирующей фракцией. Поэтому, в доклиническом исследовании ХА использовали в качестве индуктора диабета у крыс [3].

Предложены четыре возможных механизма патогенного влияния ХА на организм:

- образование хелатных комплексов с инсулином (ХА-In), обладающих антигенными свойствами и на 49% меньшей активностью, чем свободный гормон. Подобная структура затрудняет транспорт глюкозы в клетки, нарушается углеводный обмен, что вносит существенный вклад в развитие метаболического синдрома и диабета 2 типа [3];
- образование комплекса инсулин-Zn⁺⁺ в β-клетках, токсичного для изолированных островков поджелудочной железы [3];
- ингибирование секреции инсулина поджелудочной железой;
- инициация апоптоза бета-клеток поджелудочной железы через каспазо-3-зависимый механизм и разрушение их митохондрий и ядер [3].

Исследования показали, что ХА является более эффективным сосудорасширяющим средством, чем KYN, но точный молекулярный механизм остается неясным и требует выяснения [44].

Обнаружено, что ХА обладает мощными антиоксидантными свойствами [4]. Поэтому некоторые ученые предлагают рассматривать соотношение 3-НКYN/ХА как коэффициент, отражающий нарушение баланса между клеточным апоптозом и антиоксидантными свойствами в эндотелии.

Хинолиновая кислота является важным метаболитом КП как предшественник NAD⁺. QUIN может регулировать катаболизм триптофана в сторону образования NAD⁺ в ответ на воспаление. Макрофаги, микроглия и дендритные клетки являются основными генераторами

QUIN при воспалительных состояниях. В работе Moffett J.R. и соавт. (2020) показано, что внутриклеточные уровни QUIN резко увеличиваются в ответ на иммунную стимуляцию (например, LPS, IFN- γ или митогеном (PWM)) в вышеперечисленных клетках [8].

QA является агонистом NMDA-рецептора, ответственного за возбуждающее действие в ЦНС. Однако недавно было обнаружено его присутствие и в поджелудочной железе. Этот рецептор снижает количество инсулина, секретируемого β -клетками в ответ на повышение уровня глюкозы. Было доказано, что делеция рецептора NMDA в островках поджелудочной железы повышает уровень инсулина в плазме крови и приводит к нормогликемии. В исследовании PREDIMED было отмечено, что увеличение QA, как TRP в крови, было положительно связано с заболеваемостью СД2. Кроме того, изменения уровня метаболитов TRP связаны с изменениями в значениях индекса HOMA-IR [3]. Было продемонстрировано, что после воздействия QA цифры глюкозы и общего холестерина в сыворотке крови значительно уменьшаются [45]. Кроме этого, хинолиновая кислота путем ингибирования фосфоенолпируваткарбоксикиназы, подавляя глюконеогенез, может индуцировать гипогликемию [3].

В других источниках отмечается, что QA склонна к комплексообразованию с ионами железа, что приводит к образованию многочисленных АФК и, отсюда, к увеличению интенсивности перекисного окисления липидов [39, 42]. Активация окислительного стресса возможна за счет развивающейся митохондриальной дисфункции на фоне высокой концентрации QUIN, активирующей рецепторы NMDA [39]. В последние годы появляются новые данные, связывающие функционирование иммунной системы с внеклеточным содержанием QUIN. Некоторые провоспалительные цитокины, такие как TNF α или IL-1 β , способствуют продукции QUIN, тогда как противовоспалительный IL-4 ингибирует IDO/TDO, тем самым подавляя ее продукцию [11].

Таким образом, метаболиты кинуренинового пути (особенно KYN, KYNA, XA) из-за их способности взаимодействовать со специфическими рецепторами (такими как AhR, NMDAR, Gpr35), экспрессируемыми в тканях, имеющих отношение к углеводному обмену (поджелудочная железа, жировая ткань, печень), считаются модуляторами метаболических нарушений. Некоторые кинуренины обладают противовоспалительными свойствами, способными влиять на механизмы аутоотолерантности [11]. Исследования, проведенные Braidy и соавт., продемонстрировали что активацию КП в DC с помощью IFN γ MDDCs могут опосредовать апоптоз Th-клеток *in vitro* [11]. Стимуляция AhR может влиять на воспаление и транскрипцию генов посредством перекрестной регуляции многих воспалительных сигнальных путей. В частности, активация AhR приводит в действие Toll-подобного рецептора 2 (TLR2) и нижележащих сигнальных путей NF- κ B и MAPK. Кроме того, она способствует фосфорилированию p65/NF- κ B, JNK/MAPK, p38/MAPK и ERK/MAPK, что обеспечивает дополнительную продукцию провоспалительных медиаторов, включая интерлейкин-1 β (IL-1 β) и интерлейкин-6 (Ил-6) [10, 11, 40]. В совокупности эти результаты показывают, что кинуренины, включая Kyn, 3-HK и 3HAA, являются молекулярными регуляторами воспаления, в том числе и сосудистого.

Заключение. Тот факт, что кинурениновый путь эволюционно законсервирован, ясно указывает на то, что он выполняет важные биологические функции. Когда вся система работает так, как задумано, КП обеспечивает функционирование клеток, но, когда возникают сбои, это приводит к существенным пагубным последствиям. Для поддержания данного баланса в КП, по-видимому, задействован ряд сигнальных систем, а также экспрессия и регуляция различных отдельных ферментов КП в разных типах клеток.

Растущие усилия в области изучения обмена триптофана постепенно выявляют сложные взаимодействия между эффектами продуктов кинуренинового пути, метаболическими нарушениями и сосудистыми осложнениями СД. Хотя многие положения остаются неясными, в представленном обзоре литературы мы регистрируем некоторые патогенетические взаимосвязи.

В отчетах, сделанных в рамках Шанхайского исследования диабета (SHDS), выявлено, что уровни TRP в сыворотке значительно выше у пациентов, у которых развился диабет 2 типа в течение 10 лет наблюдения, по сравнению с условно здоровыми добровольцами. Также констатировано, что у людей с более высоким уровнем TRP наблюдаются параллельно подъем величин триацилглицеридов крови, выраженная резистентность к инсулину, повышенное артериальное давление. Авторы пришли к выводу, что TRP можно рассматривать как новый маркер, ассоциированный с риском развития СД [46].

С другой стороны, может оказаться, что особенности диеты влияют на скорость и направленность процессов кинуренинового пути. Известно, что СД 2 типа развивается на фоне ожирения, т.е. избыточного поступления пищи. При этом, богатая белком высококалорийная диета способна усиливать пагубные последствия увеличенной скорости КП и изменять течение воспалительных заболеваний. Человеку требуется около 250 мг триптофана в день для поддержания баланса азота, но современные диеты, обогащенные молочными продуктами и мясом, содержат его в 3–4 раза больше необходимого [8]. Исследования показывают, что хроническое поступление избыточных величин белка негативно влияет на уровень NAD^+ в плазме [8].

Также существуют экспериментальные доказательства того, что высокие уровни глюкозы и/или очищенного альбумина Амадори приводят к специфическим окислительным модификациям остатков триптофана в лизоцимы, подавляя таким образом их активность [47]. Окисленные остатки триптофана также повышены в сердечных белках крыс-диабетиков [3]. Эти результаты позволяют предположить, что окислительный стресс и окисление триптофана могут служить одной из причин снижения величин последнего в сыворотке крови как на животных моделях СД 1 типа, так и у пациентов с данным заболеванием [3].

В итоге нарушения метаболизма триптофана в кинурениновом пути, на наш взгляд, приводят к недостаточному синтезу NAD и $NADP$, это сказывается на функционировании системы «прооксиданты/антиоксиданты», накопление же побочных и промежуточных продуктов КП усугубит все процессы, ведущие к развитию ангиопатий при СД (нарушение углеводного обмена, активация ПОЛ, угнетение иммунитета, хроническое воспаление). В свою очередь, активация всех вышеперечисленных процессов способна приводить к патологическим колебаниям активности ферментов КП, что замкнет порочный круг.

Конечно, многое во всех этих взаимосвязях остается неизученным, однако, без сомнения, можно заявить, что углубленное исследование колебаний метаболизма TRP ускорит понимание патогенеза и течения СД и его осложнений.

Кинурениновый путь преобразования TRP выполняет несколько важных функций в организме, и усилия в области изучения его звеньев постепенно выявляют сложные взаимоотношения между метаболическими нарушениями обмена триптофана, сахарным диабетом и сосудистыми осложнениями. И хотя еще многие вопросы остаются неизученными, в представленном обзоре литературы уже намечены некоторые патогенетические взаимосвязи.

Информация о финансировании. Работа выполнена без финансовой поддержки.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Благодарности. Благодарим к.м.н. Аникину Ларису Петровну за помощь в дискуссионном обсуждении, научном редактировании статьи.

Участие авторов.

Фефелова Е.В. – 20% (разработка концепции, сбор данных научной литературы, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Саклакова О.А. – 19% (разработка концепции, сбор данных научной литературы, написание статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Максименя М.В. – 18% (сбор данных научной литературы, написание статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Коцюржинская Н.Н. – 15% (сбор данных научной литературы, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).
 Караваева Т.М. – 15% (сбор данных научной литературы, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи, техническое редактирование).
 Терешков П.П. – 13% (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи, техническое редактирование).

Список литературы:

1. Badawy A.A. Kynurenine pathway and human systems. *Exp. Gerontol.* 2020. 129. 110770. DOI10.1016/j.exger.2019.110770.
2. Sas K., Szabo E., Vecsei L. Mitochondria, Oxidative Stress and the Kynurenine System, with a Focus on Ageing and Neuroprotection. *Molecules.* 2018. 23. 19. DOI10.3390/molecules23010191.
3. Kiluk M., Lewkowicz J., Pawlak D., Tankiewicz-Kwedlo A. Crosstalk between Tryptophan Metabolism via Kynurenine Pathway and Carbohydrate Metabolism in the Context of Cardio-Metabolic Risk-Review. *J Clin Med.* 2021. 10(11). 2484. DOI 10.3390/jcm10112484.
4. Koziel K., Urbanska E.M. Kynurenine Pathway in Diabetes Mellitus-Novel Pharmacological Target? *Cells.* 2023. 12(3). 460. DOI 10.3390/cells12030460.
5. Gáspár R., Halmi D., Demján V. et al. Kynurenine Pathway Metabolites as Potential Clinical Biomarkers in Coronary Artery Disease. *Front Immunol.* 2022. 12. 768560. DOI 10.3389/fimmu.2021.768560.
6. Liu J.J., Movassat J., Portha B. Emerging role for kynurenines in metabolic pathologies. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2019. 22. 82-90. DOI10.1097/MCO.0000000000000529.
7. Ala M., Eftekhari S.P. The Footprint of Kynurenine Pathway in Cardiovascular Diseases. *Int J Tryptophan Res.* 2022. 15. 11786469221096643. DOI 10.1177/11786469221096643.
8. Moffett J.R., Arun P., Puthillathu N. et al. QUINolate as a Marker for Kynurenine Metabolite Formation and the Unresolved Question of NAD⁺ Synthesis During Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2020. 11. 31. DOI 10.3389/fimmu.2020.00031.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. *Сахарный диабет.* 2020. 23(1S). 42-114. DOI 10.14341/DM12505.
10. Sorgdrager F.J.H., Naudé P.J.W., Kema I.P. et al. Tryptophan Metabolism in Inflammation: From Biomarker to Therapeutic Target. *Front. Immunol.* 2019. 10. DOI10.3389/fimmu.2019.02565.
11. Ramprasath T., Han Y.M., Zhang D. et al. Tryptophan Catabolism and Inflammation: A Novel Therapeutic Target For Aortic Diseases. *Front Immunol.* 2021. 12. 731701. DOI 10.3389/fimmu.2021.731701.
12. Anquetil F., Mondanelli G., Gonzalez N. et al. Loss of IDO1 Expression From Human Pancreatic β -Cells Precedes Their Destruction During the Development of Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2018. 67. 1858-1866. DOI10.2337/db17-1281.
13. Hughes T.D., Güner O.F., Iradukunda E.C. et al. The Kynurenine Pathway and Kynurenine 3-Monooxygenase Inhibitors. *Molecules.* 2022. 27(1). 273. DOI 10.3390/molecules27010273.
14. Мейрамов Г.Г., Конерт К.Д., Мейрамова А.Г. О диабетогенном действии ксантуреновой кислоты. *Проблемы Эндокринологии.* 2001. 47(1). 39-44. DOI 10.14341/probl11316.
15. Thirumara-Rajamani K., Li P., Escobar Galvis M.L. et al. Is the Enzyme ACMSD a Novel Therapeutic Target in Parkinson's Disease? *J Parkinsons Dis.* 2017. 7(4). 577-587. DOI 10.3233/JPD-171240.
16. Pelcl T., Skřha J., Prazny M. et al. Diabetes, Cardiovascular Disorders and 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin Body Burden in Czech Patients 50 Years After the Intoxication. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2018. 123. 356-359. DOI10.1111/bcpt.13013.
17. Tanabe A., Egashira Y., Fukuoka S. et al. Expression of rat hepatic 2-amino-3-carboxymuconate-6-semialdehyde decarboxylase is affected by a high protein diet and by streptozotocin-induced diabetes. *J Nutr.* 2002. 132(6). 1153-9. DOI 10.1093/jn/132.6.1153.

18. Sinclair L.V., Neyens D., Ramsay G. et al. Single cell analysis of kynurenine and System L amino acid transport in T cells. *Nat. Commun.* 2018. 9. DOI10.1038/s41467-018-04366-7.
19. Muzik O., Burghardt P., Yi Z. et al. Successful metformin treatment of insulin resistance is associated with down-regulation of the kynurenine pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017. 488. 29-32. DOI10.1016/j.bbrc.2017.04.155.
20. O’Kell A.L., Wasserfall C., Guingab-Cagmat J. et al. Targeted metabolomic analysis identifies increased serum levels of GABA and branched chain amino acids in canine diabetes. *Metabolomics.* 2021. 17. 1-13. DOI 10.1007/s11306-021-01850-y.
21. Oxenkrug G.F. Increased Plasma Levels of Xanthurenic and Kynurenic Acids in Type 2 Diabetes. *MolNeurobiol.* 2015. 52(2). 805-810. DOI 10.1007/s12035-015-9232-0.
22. Munipally P.K., Agraharm S.G., Valavala V.K. et al. Evaluation of indoleamine 2,3-dioxygenase expression and kynurenine pathway metabolites levels in serum samples of diabetic retinopathy patients. *Arch. Physiol. Biochem.* 2011. 117. 254-258. DOI10.3109/13813455.2011.623705.
23. Debnath S., Velagapudi C., Redus L. et al. Tryptophan Metabolism in Patients with Chronic Kidney Disease Secondary to Type 2 Diabetes: Relationship to Inflammatory Markers. *Int. J. Tryptophan Res.* 2017. 10. 1178646917694600. DOI 10.1177/1178646917694600.
24. Wang Q., Ding Y., Song P. et al. Tryptophan-Derived 3-Hydroxyanthranilic Acid Contributes to Angiotensin II-Induced Abdominal Aortic Aneurysm Formation in Mice In Vivo. *Circulation.* 2017. 136. 2271-83. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030972.
25. Kotlinska-Hasiec E., Nowicka-Stazka P., Parada-Turska J. et al. Plasma Kynurenic Acid Concentration in Patients Undergoing Cardiac Surgery: Effect of Anaesthesia. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2015. 63. 129-137. DOI 10.1007/s00005-014-0312-z.
26. Liu J.J., Raynal S., Bailbe D. et al. Expression of the kynurenine pathway enzymes in the pancreatic islet cells. Activation by cytokines and glucolipotoxicity. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015. 1852. 980-991. DOI10.1016/j.bbadis.2015.02.001.
27. Marszalek-Grabska M., Walczak K., Gawel K. et al. Kynurenine emerges from the shadows – Current knowledge on its fate and function. *Pharmacol. Ther.* 2021. 225. 107845. DOI 10.1016/j.pharmthera.2021.107845.
28. Yamamoto T., Hatabayashi K., Arita M, et al. Kynurenine signaling through the aryl hydrocarbon receptor maintains the undifferentiated state of human embryonic stem cells. *Sci. Signal.* 2019. 12. eaaw3306. DOI10.1126/scisignal.aaw3306.
29. Biljes D., Hammerschmidt-Kamper C., Kadow S. et al. Impaired glucose and lipid metabolism in ageing aryl hydrocarbon receptor deficient mice. *EXCLI J.* 2015. 14. 1153-1163. DOI10.17179/excli2015-638.
30. Dabir P., Marinic T.E., Krukovets I. et al. Aryl Hydrocarbon Receptor Is Activated by Glucose and Regulates the Thrombospondin-1 Gene Promoter in Endothelial Cells. *Circ. Res.* 2008. 102. 1558-1565. DOI10.1161/CIRCRESAHA.108.176990.
31. Wang Y., Liu H., McKenzie G. et al. Kynurenine is an endothelium-derived relaxing factor produced during inflammation. *Nat. Med.* 2010. 16. 279-285. DOI10.1038/nm.2092.
32. Sakakibara K., Feng G.G., Li J. et al. Kynurenine causes vasodilation and hypotension induced by activation of KCNQ-encoded voltage-dependent K(+) channels. *J. Pharmacol. Sci.* 2015. 129. 31-37. DOI10.1016/j.jphs.2015.07.042.
33. Ortega D.R., Muñoz P.E.U., Ayala T.B. et al. On the Antioxidant Properties of L-Kynurenine: An Efficient ROS Scavenger and Enhancer of Rat Brain Antioxidant Defense. *Antioxidants.* 2021. 11. 31. DOI 10.3390/antiox11010031.
34. Kaiser H., Parker E., Hamrick M.W. Kynurenine signaling through the aryl hydrocarbon receptor: Implications for aging and healthspan. *Exp. Gerontol.* 2020. 130. 110797. DOI 10.1016/j.exger.2019.110797.
35. Zhen D., Liu J., Zhang X.D., Song Z. Kynurenic Acid Acts as a Signaling Molecule Regulating Energy Expenditure and Is Closely Associated With Metabolic Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022. 13. 847611. DOI 10.3389/fendo.2022.847611.

36. Jung T.W., Park J., Sun J.L. et al. Administration of Kynurenic Acid Reduces Hyperlipidemia-Induced Inflammation and Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Adipocytes. *Mol Cell Endocrinol.* 2020. 518. 110928. DOI 10.1016/j.mce.2020.110928.
37. Agudelo L.Z., Ferreira D.M.S., Cervenka I. et al. Kynurenic Acid and Gpr35 Regulate Adipose Tissue Energy Homeostasis and Inflammation. *Cell Metab.* 2018. 27(2). 378-392.e5. DOI10.1016/j.cmet.2018.01.004.
38. Pyun D.H., Kim T.J., Kim M.J. et al. Endogenous Metabolite, Kynurenic Acid, Attenuates Nonalcoholic Fatty Liver Disease via AMPK/autophagy- and AMPK/ORP150-Mediated Signaling. *J Cell Physiol.* 2021. 236(7). 4902-12. DOI 10.1002/jcp.30199.
39. Stone T.W., Stoy N., Darlington L.G. An expanding range of targets for kynurenine metabolites of tryptophan. *Trends Pharmacol Sci.* 2013. 34(2). 136-43. DOI 10.1016/j.tips.2012.09.006.
40. Wang L., Cheng B., Ju Q., Sun B.K. AhR Regulates Peptidoglycan-Induced Inflammatory Gene Expression in Human Keratinocytes. *J Innate Immun.* 2022. 14(2). 124-134. DOI 10.1159/000517627.
41. Cole J.E., Astola N., Cribbs A.P. et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase-1 is protective in atherosclerosis and its metabolites provide new opportunities for drug development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015. 112. 13033-13038. DOI 10.1073/pnas.1517820112.
42. Jamshed L., Debnath A., Jamshed S. et al. An Emerging Cross-Species Marker for Organismal Health: Tryptophan-Kynurenine Pathway. *Int J Mol Sci.* 2022. 23(11). 6300. DOI 10.3390/ijms23116300.
43. Goldstein L.E., Leopold M.C., Huang X. et al. 3-Hydroxykynurenine and 3-hydroxyanthranilic acid generate hydrogen peroxide and promote alpha-crystallin cross-linking by metal ion reduction. *Biochemistry.* 2000. 39(24). 7266-75. DOI 10.1021/bi992997s.
44. Fazio F., Carrizzo A., Lionetto L. et al. Vasorelaxing Action of the Kynurenine Metabolite, Xanthurenic Acid: The Missing Link in Endotoxin-Induced Hypotension? *Front Pharmacol.* 2017. 8. 214. DOI 10.3389/fphar.2017.00214.
45. Kalaska B., Ciborowski M., Domaniewski T. et al. Serum metabolic fingerprinting after exposure of rats to QUINolinic acid. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2016. 131. 175-182. DOI10.1016/j.jpba.2016.08.024.
46. Chen T., Zheng X., Ma X. et al. Tryptophan Predicts the Risk for Future Type 2 Diabetes. *PLoS ONE.* 2016. 11. e0162192. DOI 10.1371/journal.pone.0162192.
47. Литвинов Р.А., Гонтарева А.В., Усмьянова Л.Э., Клименко Д.Р. Влияние некоторых D-металлов на образование конечных продуктов гликирования, агрегацию и амилоидную трансформацию альбумина в реакции гликирования. *Фармация и фармакология.* 2021. 9(4):306-317. DOI.10.19163/2307-9266-2021-9-4-306-317

References:

1. Badawy A.A. Kynurenine pathway and human systems. *Exp. Gerontol.* 2020. 129. 110770. DOI10.1016/j.exger.2019.110770.
2. Sas K., Szabo E., Vecsei L. Mitochondria, Oxidative Stress and the Kynurenine System, with a Focus on Ageing and Neuroprotection. *Molecules.* 2018. 23. 19. DOI10.3390/molecules23010191.
3. Kiluk M., Lewkowicz J., Pawlak D., Tankiewicz-Kwedlo A. Crosstalk between Tryptophan Metabolism via Kynurenine Pathway and Carbohydrate Metabolism in the Context of Cardio-Metabolic Risk-Review. *J Clin Med.* 2021. 10(11). 2484. DOI 10.3390/jcm10112484.
4. Koziel K., Urbanska E.M. Kynurenine Pathway in Diabetes Mellitus-Novel Pharmacological Target? *Cells.* 2023. 12(3). 460. DOI 10.3390/cells12030460.
5. Gáspár R., Halmi D., Demján V. et al. Kynurenine Pathway Metabolites as Potential Clinical Biomarkers in Coronary Artery Disease. *Front Immunol.* 2022. 12. 768560. DOI 10.3389/fimmu.2021.768560.
6. Liu J.J., Movassat J., Portha B. Emerging role for kynurenines in metabolic pathologies. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2019. 22. 82-90. DOI10.1097/MCO.0000000000000529.

7. Ala M., Eftekhari S.P. The Footprint of Kynurenine Pathway in Cardiovascular Diseases. *Int J Tryptophan Res.* 2022. 15. 11786469221096643. DOI 10.1177/11786469221096643.
8. Moffett J.R., Arun P., Puthillathu N. et al. QUINolate as a Marker for Kynurenine Metabolite Formation and the Unresolved Question of NAD⁺ Synthesis During Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2020. 11. 31. DOI 10.3389/fimmu.2020.00031.
9. Dedov I.I., Shestakova M.V., Majorov A.Ju. et al. Type 1 diabetes in adults. *Sakharnyy diabet.* 2020. 23(1S). 42-114. DOI 10.14341/DM12505. in Russian.
10. Sorgdrager F.J.H., Naudé P.J.W., Kema I.P. et al. Tryptophan Metabolism in Inflammation: From Biomarker to Therapeutic Target. *Front. Immunol.* 2019. 10. DOI10.3389/fimmu.2019.02565.
11. Ramprasath T., Han Y.M., Zhang D. et al. Tryptophan Catabolism and Inflammation: A Novel Therapeutic Target For Aortic Diseases. *Front Immunol.* 2021. 12. 731701. DOI 10.3389/fimmu.2021.731701.
12. Anquetil F., Mondanelli G., Gonzalez N. et al. Loss of IDO1 Expression From Human Pancreatic β -Cells Precedes Their Destruction During the Development of Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2018. 67. 1858-1866. DOI10.2337/db17-1281.
13. Hughes T.D., Güner O.F., Iradukunda E.C. et al. The Kynurenine Pathway and Kynurenine 3-Monooxygenase Inhibitors. *Molecules.* 2022. 27(1). 273. DOI 10.3390/molecules27010273.
14. Meyramov G.G., Konert K.D., Meyramova A.G. On the diabetogenic action of xanthurenic acid. *Problemy Endokrinologii.* 2001. 47(1). 39-44. DOI 10.14341/probl11316. in Russian.
15. Thirtamara-Rajamani K., Li P., Escobar Galvis M.L. et al. Is the Enzyme ACMSD a Novel Therapeutic Target in Parkinson's Disease? *J Parkinsons Dis.* 2017. 7(4). 577-587. DOI 10.3233/JPD-171240.
16. Pelcl T., Skřehla J., Prazny M. et al. Diabetes, Cardiovascular Disorders and 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin Body Burden in Czech Patients 50 Years After the Intoxication. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2018. 123. 356-359. DOI10.1111/bcpt.13013.
17. Tanabe A., Egashira Y., Fukuoka S. et al. Expression of rat hepatic 2-amino-3-carboxymuconate-6-semialdehyde decarboxylase is affected by a high protein diet and by streptozotocin-induced diabetes. *J Nutr.* 2002. 132(6). 1153-9. DOI 10.1093/jn/132.6.1153.
18. Sinclair L.V., Neyens D., Ramsay G. et al. Single cell analysis of kynurenine and System L amino acid transport in T cells. *Nat. Commun.* 2018. 9. DOI10.1038/s41467-018-04366-7.
19. Muzik O., Burghardt P., Yi Z. et al. Successful metformin treatment of insulin resistance is associated with down-regulation of the kynurenine pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017. 488. 29-32. DOI10.1016/j.bbrc.2017.04.155.
20. O'Kell A.L., Wasserfall C., Guingab-Cagmat J. et al. Targeted metabolomic analysis identifies increased serum levels of GABA and branched chain amino acids in canine diabetes. *Metabolomics.* 2021. 17. 1-13. DOI 10.1007/s11306-021-01850-y.
21. Oxenkrug G.F. Increased Plasma Levels of Xanthurenic and Kynurenic Acids in Type 2 Diabetes. *MolNeurobiol.* 2015. 52(2). 805-810. DOI 10.1007/s12035-015-9232-0.
22. Munipally P.K., Agraham S.G., Valavala V.K. et al. Evaluation of indoleamine 2,3-dioxygenase expression and kynurenine pathway metabolites levels in serum samples of diabetic retinopathy patients. *Arch. Physiol. Biochem.* 2011. 117. 254-258. DOI10.3109/13813455.2011.623705.
23. Debnath S., Velagapudi C., Redus L. et al. Tryptophan Metabolism in Patients with Chronic Kidney Disease Secondary to Type 2 Diabetes: Relationship to Inflammatory Markers. *Int. J. Tryptophan Res.* 2017. 10. 1178646917694600. DOI 10.1177/1178646917694600.
24. Wang Q., Ding Y., Song P. et al. Tryptophan-Derived 3-Hydroxyanthranilic Acid Contributes to Angiotensin II-Induced Abdominal Aortic Aneurysm Formation in Mice In Vivo. *Circulation.* 2017. 136. 2271-83. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030972.
25. Kotlinska-Hasiec E., Nowicka-Stazka P., Parada-Turska J. et al. Plasma Kynurenic Acid Concentration in Patients Undergoing Cardiac Surgery: Effect of Anaesthesia. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2015. 63. 129-137. DOI 10.1007/s00005-014-0312-z.

26. Liu J.J., Raynal S., Bailbe D. et al. Expression of the kynurenine pathway enzymes in the pancreatic islet cells. Activation by cytokines and glucolipotoxicity. *Biochim. Biophys. Acta*. 2015. 1852. 980-991. DOI10.1016/j.bbadis.2015.02.001.
27. Marszalek-Grabska M., Walczak K., Gawel K. et al. Kynurenine emerges from the shadows – Current knowledge on its fate and function. *Pharmacol. Ther.* 2021. 225. 107845. DOI 10.1016/j.pharmthera.2021.107845.
28. Yamamoto T., Hatabayashi K., Arita M, et al. Kynurenine signaling through the aryl hydrocarbon receptor maintains the undifferentiated state of human embryonic stem cells. *Sci. Signal*. 2019. 12. eaaw3306. DOI10.1126/scisignal.aaw3306.
29. Biljes D., Hammerschmidt-Kamper C., Kadow S. et al. Impaired glucose and lipid metabolism in ageing aryl hydrocarbon receptor deficient mice. *EXCLI J.* 2015. 14. 1153-1163. DOI10.17179/excli2015-638.
30. Dabir P., Marinic T.E., Krukovets I. et al. Aryl Hydrocarbon Receptor Is Activated by Glucose and Regulates the Thrombospondin-1 Gene Promoter in Endothelial Cells. *Circ. Res.* 2008. 102. 1558-1565. DOI10.1161/CIRCRESAHA.108.176990.
31. Wang Y., Liu H., McKenzie G. et al. Kynurenine is an endothelium-derived relaxing factor produced during inflammation. *Nat. Med.* 2010. 16. 279-285. DOI10.1038/nm.2092.
32. Sakakibara K., Feng G.G., Li J. et al. Kynurenine causes vasodilation and hypotension induced by activation of KCNQ-encoded voltage-dependent K(+) channels. *J. Pharmacol. Sci.* 2015. 129. 31-37. DOI10.1016/j.jphs.2015.07.042.
33. Ortega D.R., Muñoz P.E.U., Ayala T.B. et al. On the Antioxidant Properties of L-Kynurenine: An Efficient ROS Scavenger and Enhancer of Rat Brain Antioxidant Defense. *Antioxidants*. 2021. 11. 31. DOI 10.3390/antiox11010031.
34. Kaiser H., Parker E., Hamrick M.W. Kynurenine signaling through the aryl hydrocarbon receptor: Implications for aging and healthspan. *Exp. Gerontol.* 2020. 130. 110797. DOI 10.1016/j.exger.2019.110797.
35. Zhen D., Liu J., Zhang X.D., Song Z. Kynurenic Acid Acts as a Signaling Molecule Regulating Energy Expenditure and Is Closely Associated With Metabolic Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022. 13. 847611. DOI 10.3389/fendo.2022.847611.
36. Jung T.W., Park J., Sun J.L. et al. Administration of Kynurenic Acid Reduces Hyperlipidemia-Induced Inflammation and Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Adipocytes. *Mol Cell Endocrinol*. 2020. 518. 110928. DOI 10.1016/j.mce.2020.110928.
37. Agudelo L.Z., Ferreira D.M.S., Cervenka I. et al. Kynurenic Acid and Gpr35 Regulate Adipose Tissue Energy Homeostasis and Inflammation. *Cell Metab.* 2018. 27(2). 378-392.e5. DOI10.1016/j.cmet.2018.01.004.
38. Pyun D.H., Kim T.J., Kim M.J. et al. Endogenous Metabolite, Kynurenic Acid, Attenuates Nonalcoholic Fatty Liver Disease via AMPK/autophagy- and AMPK/ORP150-Mediated Signaling. *J Cell Physiol*. 2021. 236(7). 4902-12. DOI 10.1002/jcp.30199.
39. Stone T.W., Stoy N., Darlington L.G. An expanding range of targets for kynurenine metabolites of tryptophan. *Trends Pharmacol Sci.* 2013. 34(2). 136-43. DOI 10.1016/j.tips.2012.09.006.
40. Wang L., Cheng B., Ju Q., Sun B.K. AhR Regulates Peptidoglycan-Induced Inflammatory Gene Expression in Human Keratinocytes. *J Innate Immun.* 2022. 14(2). 124-134. DOI 10.1159/000517627.
41. Cole J.E., Astola N., Cribbs A.P. et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase-1 is protective in atherosclerosis and its metabolites provide new opportunities for drug development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015. 112. 13033-13038. DOI 10.1073/pnas.1517820112.
42. Jamshed L., Debnath A., Jamshed S. et al. An Emerging Cross-Species Marker for Organismal Health: Tryptophan-Kynurenine Pathway. *Int J Mol Sci.* 2022. 23(11). 6300. DOI 10.3390/ijms23116300.
43. Goldstein L.E., Leopold M.C., Huang X. et al. 3-Hydroxykynurenine and 3-hydroxyanthranilic acid generate hydrogen peroxide and promote alpha-crystallin cross-linking by metal ion reduction. *Biochemistry*. 2000. 39(24). 7266-75. DOI 10.1021/bi992997s.

44. Fazio F., Carrizzo A., Lionetto L. et al. Vasorelaxing Action of the Kynurenine Metabolite, Xanthurenic Acid: The Missing Link in Endotoxin-Induced Hypotension? *Front Pharmacol.* 2017. 8. 214. DOI 10.3389/fphar.2017.00214.
45. Kalaska B., Ciborowski M., Domaniewski T. et al. Serum metabolic fingerprinting after exposure of rats to QUINolinic acid. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2016. 131. 175-182. DOI10.1016/j.jpba.2016.08.024.
46. Chen T., Zheng X., Ma X. et al. Tryptophan Predicts the Risk for Future Type 2 Diabetes. *PLoS ONE.* 2016. 11. e0162192. DOI 10.1371/journal.pone.0162192.
47. Litvinov R.A., Gontareva A.V., Usmianova L.E., Klimenko D.R. The effect of some D-metals on the formation of glycation end products, aggregation and amyloid transformation of albumin in glycation reactions. *Farmatsiya i farmakologiya.* 2021. 9(4):306-317. DOI.10.19163/2307-9266-2021-9-4-306-317

Сокращения: TRP – триптофан, 5-НТР – 5-гидрокситриптофан, 5-НТ – 5-гидрокситриптамиин (серотонин), 5-НІАА – 5-гидроксииндолуксусная кислота, MEL – мелатонин, NFK – N-формилкинуренин, KYN – кинуренин, KYNA – кинуреновая кислота, 3-НК – 3-гидроксикинуренин, XAN – ксантуреновая кислота, ANA – антраниловая кислота, 3-НАА – 3-гидроксиантраниловая кислота, АСМС – 2-амино-3-карбоксимуконат семиальдегид, PС – пиколиновая кислота, QUIN – хинолиновая кислота, NAD – никотинамидадениндинуклеотид; TH – триптофангидроксилаза, IDO – индоламин 2,3-диоксигеназа, TDO – триптофан 2,3-диоксигеназа, AADC – декарбоксилаза ароматических L-аминокислот, AFM – арилформамидаза, КАТ – кинуренин аминотрансфераза, КМО – кинуренин 3-монооксигеназа, НАО – 3-гидроксиантранилат диоксигеназа, QPRT – хинолинат фосфорибозилтрансфераза.