

Роль кинуренинового пути в развитии и терапии депрессии

Н.Н. Петрова, М.А. Майорова

Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра психиатрии и наркологии, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Статья представляет собой обзор литературы по проблеме патогенетических механизмов депрессии и раскрывает современные представления о роли кинуренинового пути в развитии аффективных расстройств. Депрессия ассоциирована со снижением образования кинуреновой кислоты и увеличением продукции хинолиновой кислоты, а также с изменением концентрации других метаболитов и ферментов (триптофана, кинуренина, индолеаминдиоксигеназы). Также отмечена связь между воспалением и стимуляцией кинуренинового пути. Эффективность антидепрессивной терапии коррелирует с продукцией кинуреновой кислоты и образованием побочных метаболитов кинуренинового пути.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: депрессия, кинурениновый путь, кинуренин, кинуреновая кислота, хинолиновая кислота, антидепрессанты.

КОНТАКТ: petrova_nn@mail.ru

Список используемых сокращений:

3-ГАК – 3-гидроксиантраниловая кислота
3-ГК – 3-гидроскинуренин
IL-1 – интерлейкин
IL-6 – интерлейкин
NMDA – N-метил-D-аспартат
TNF- α – фактор некроза опухоли-альфа
АТФ – аденозинтрифосфат
ИДО – индолеамин-2,3-диоксигеназа
КИН – кинуренин
КИНК – кинуреновая кислота
КМО – кинуренин-3-монооксигеназа
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
НАД – никотинамидадениндинуклеотид
ТДО – триптофан-2,3-диоксигеназа
ТРП – триптофан
ТЦА – трициклические антидепрессанты
СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ХИН – хинолиновая кислота
ЦНС – центральная нервная система

Известно, что депрессия – заболевание, при котором ген-опосредованные факторы влияют на многие функции организма, соответственно, воздействие на одну молекулу или нейротрансмиттер не приведет к эффективному лечению аффективного расстройства [1]. Недостаточный терапевтический эффект имеющихся антидепрессантов обусловил смещение фокуса исследований в сторону поиска альтернативных механизмов за пределами моноаминовой гипотезы патогенеза депрессии, в частности, включающих нарушения процессов нейропластичности. Выявление у пациентов с аутоиммунными и воспалительными заболеваниями депрессивных нарушений вызвало предположение об ассоциированности депрессии с воспалением [2, 3]. У больных депрессией выявлено повышение в сыворотке крови уровня провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 6 (IL-6), интерлейкин-1 (IL-1) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) [4]. Кинурениновый путь, вероятно, играет ключевую роль в процессах, связывающих пери-

ферическое воспаление и изменения в центральной нервной системе (ЦНС) посредством уменьшения доступности триптофана и продукции кислородных радикалов и высокопотентных нейротоксинов.

Катаболизм триптофана, его связь с доступностью серотонина привлекли внимание к кинурениновому пути в рамках исследований альтернативных способов терапии депрессии [5]. Известно, что 99 % триптофана (ТРП) метаболизируется триптофан-2,3-диоксигеназой (ТДО) в кинуренин (КИН) в печени. При активном воспалительном процессе индолеамин-2,3-диоксигеназа (ИДО) активируется внепеченочными тканями, преобразуя триптофан в кинуренин [6]. КИН не является нейроактивным, но при частичном гидроксилировании посредством кинуренин-3-монооксигеназы (КМО) преобразуется в 3-гидроскинуренин (3-ГК). Дальнейшее расщепление 3-ГК кинурениназой приводит к образованию 3-гидроксиантраниловой кислоты (3-ГАК), после чего возможны два пути метаболизма:

1) полное окисление 3-ГАК в АТФ и малое количество пиколиновой кислоты;

2) образование хинолиновой кислоты (ХИН), которая в дальнейшем превращается в никотинамидадениндинуклеотид (НАД) (рис. 1).

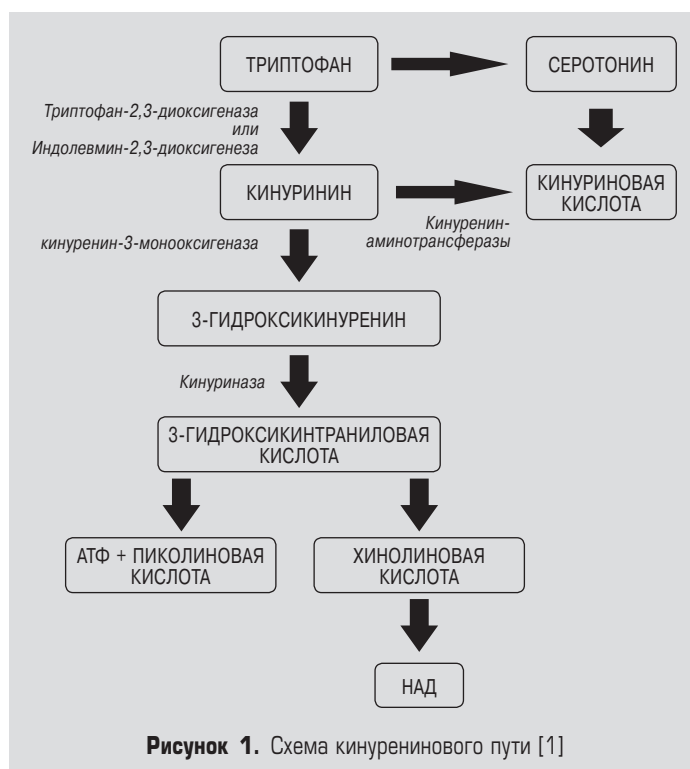
Имеется альтернативный путь преобразования КИН в кинуреновую кислоту (КИНК) через глутамат и антагонист 17-никотинацетилхолинового рецептора посредством кинуренинаминотрансфераз [7].

Кинурениновый путь также играет важную роль в метаболизме глюкозы. АТФ и 3-ГАК, образованные в данном пути метаболизма, активируют гликолиз, через который гликоген, накопленный в клетках, может быть утилизирован в случае стресса или нехватки глюкозы. Хинолиновая кислота, в свою очередь, ингибирует глюконеогенез. Таким образом, при нормальном физиологическом состоянии головного мозга, кинурениновый путь в основном служит для накопления гликогена в клетках, в том числе клетках мозга, и продукции небольшого количества НАД, необходимых для синтеза АТФ в ЦНС [1, 8].

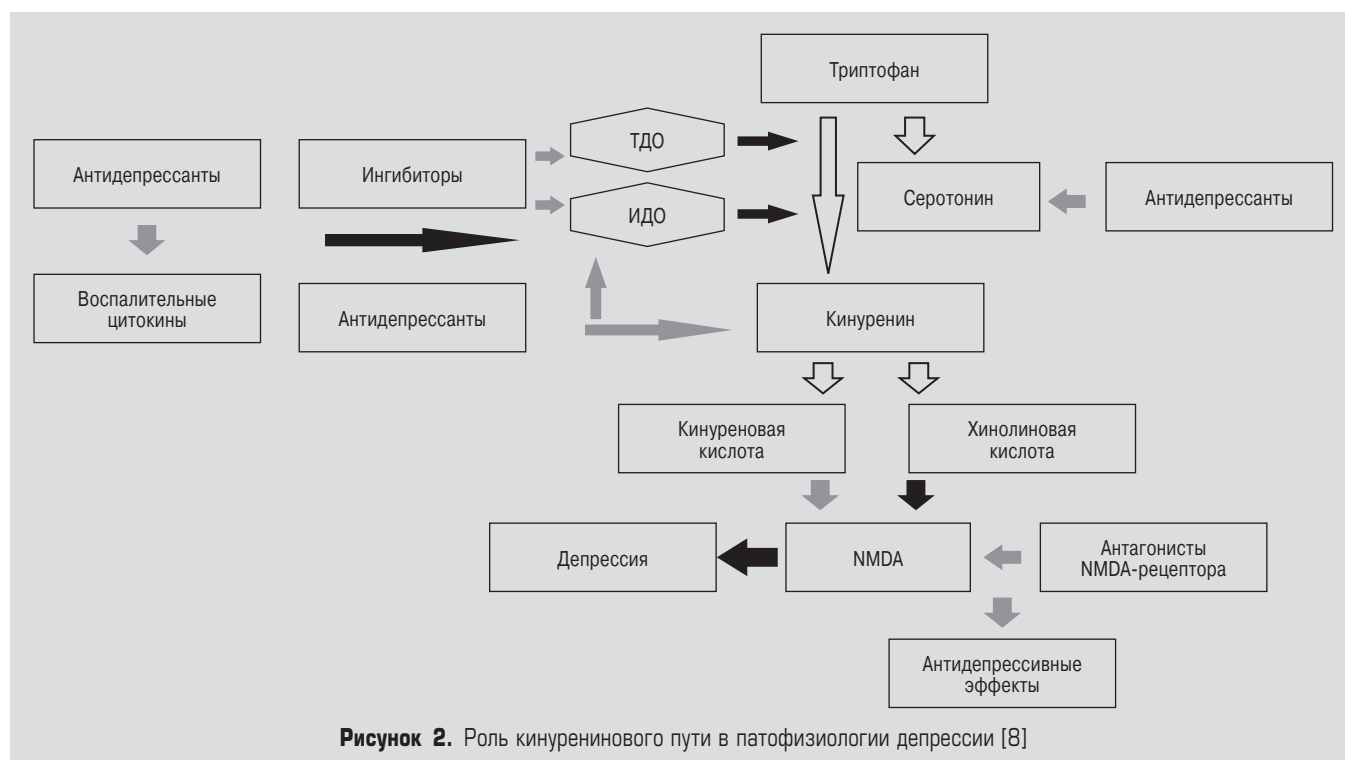
Считается, что утилизация триптофана – это результат усиленного катаболизма триптофан-2,3-диоксигеназой (ТДО) в печени и индолеамин-2,3-диоксигеназой (ИДО) в легких, плаценте, крови

и мозге [9]. Кроме того, серотонин катаболизируется посредством ИДО в формил-5-гидроксикинурамин, в добавление к разрушению моноаминоксидазой. Усиленный катаболизм триптофана в сторону образования кинуренина и уменьшения продукции серотонина получил определение «кинурениновый шунт» [10]. Путь деградации триптофана в «кинурениновый шунт» ассоциирован со многими психопатологическими состояниями. Данный биохимический процесс может иметь отставленные последствия. Например, у пациентов с биполярным аффективным расстройством зачастую выявляется сниженное содержание нейропротективных кинурениновых метаболитов в гиппокампе и миндалевидном теле головного мозга [11]. Депрессия ассоциирована с системным воспалением, которое может быть связано с повышенным уровнем активности ИДО в периферических тканях и головном мозге [12].

ИДО играет роль связующего звена между воспалением и нейротоксичной ветвью ферментативных реакций кинуренинового пути. Провоспалительные цитокины могут индуцировать активацию ИДО, что, в свою очередь, приводит к повышению уровня кинуренина и его токсичного метаболита – хинолиновой кислоты. Кроме того, активация ИДО связана с процессами расщепления серотонина. Воспалительный процесс и активация кинуренинового пути, включая эксайтотоксичность N-метил-D-аспартатного рецептора (NMDA), так же, как и сниженный уровень серотонина, ассоциированы с патофизиологией депрессии (рис. 2, черные стрелки) [8]. С одной стороны, когда катаболизм триптофана усиливается повышенной активностью ИДО, продукция кинурениновой кислоты отстает от образования 3-гидроскинуруенина. В дальнейшем в активированных моноцитах продолжается каскад химических



реакций кинуренинового пути с продукцией избытка хинолиновой кислоты [13]. С другой стороны, антидепрессивная терапия приводит к снижению концентрации провоспалительных цитокинов, кинуренина и его метаболитов. Антидепрессанты также повышают содержание серотонина в ЦНС. Ингибиторы ТДО и ИДО (например, гидроксамидины, 1-метил-D-триптофан, 2-метил-1,4-нафтохинон и др.) снижают уровень кинуренина и индуцируют



эффект антидепрессантов. Антагонисты NMDA-рецепторов, такие как кетамин, снижают токсичность активированного NMDA-рецептора и усиливают эффект антидепрессивной терапии (рис. 2, серые стрелки) [8, 14].

Астроциты и микроглия определены как основной сайт для триптофанового катаболизма в головном мозге. Кроме того, повышенный уровень провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, может быть связан с активацией микроглиальных клеток и астроцитов. В то время как астроциты вовлечены в продукцию КИНК, микроглия и интерстициальные макрофагальные клетки ответственны за выработку хинолиновой кислоты, которая в нормальных условиях преобразуется в НАД [15]. При депрессии выявлено снижение содержания астроцитов, что может быть отчасти объяснено увеличением концентрации токсичных метаболитов кинуренина в результате провоспалительных процессов в организме, индуцированных дисбалансом между токсичными (ХИН) и нейротропными метаболитами (КИНК) кинуренинового пути. Предположительно, дисрегуляция кинуренинового пути индуцирует нарушения функционирования глиальной ткани, что может приводить к хронификации депрессивного расстройства. Таким образом, для депрессии характерен дисбаланс между нейротропным эффектом кинуреновой кислоты и нейротоксичным эффектом хинолиновой кислоты [1, 16].

Хинолиновая кислота играет роль агониста NMDA-рецептора. С одной стороны, наиболее подвержены нейротоксичности нейроны гиппокампа, стриатума, неокортекса, наименее чувствительны – нейроны спинного мозга и мозжечка [17, 18]. С другой стороны, высвобождение глутамата в нейронах может повышаться (и ингибирование его обратного захвата и деградации в астроцитах), что приводит к гиперстимуляции глутаматергической системы. Кроме того, хинолиновая кислота склонна к образованию комплексных соединений с ионами железа, что приводит к образованию кислородных радикалов и увеличению интенсивности перекисного окисления липидов [19]. Данный нейродегенеративный эффект нивелируется посредством КИНК, являющейся антагонистом NMDA-рецепторов. Именно так КИНК осуществляет свое нейротропное действие. Увеличение плотности ХИН-иммунопозитивной микроглии в поясной извилине и префронтальной коре, а также снижение ее плотности в гиппокампе коррелируют с тяжестью депрессии. Таким образом, в зависимости от локализации микроглии может играть как нейротоксичную, так и нейротропную роль [20, 21]. Имеется прямой параллелизм между уровнем КИНК, триптофана и кинуренина у пациентов с депрессией и объемом гиппокампа и миндалевидного тела головного мозга [22]. Кроме того, описано уменьшение при депрессии концентрации и биодоступности триптофана, снижение уровня КИНК в плазме крови, а также увеличение соотношения кинуренин/КИНК [23]. Примечательно, что снижение соотношения КИНК/ХИН определяется не только у пациентов с текущим депрессивным эпизодом, но и в ремиссии, а также коррелирует с выра-

женностью ангедонии, числом депрессивных эпизодов в анамнезе и длительностью ремиссии [24]. S. Erhardt с соавторами продемонстрировали, что повышенное содержание ХИН и IL-6 в цереброспинальной жидкости (но не КИНК) положительно коррелировало с наличием суицидальных тенденций у больных депрессией [25]. Также было показано, что концентрация ХИН в ликворе пациентов с суицидальными попытками в анамнезе приблизительно на 300 % превышает значение этого показателя у здоровых. Кроме того, цереброспинальная концентрация ХИН коррелирует с уровнем IL-6. Это позволяет предположить, что образование ХИН может быть индуцировано воспалительным процессом. Установлена прямая зависимость между содержанием хинолиновой кислоты в цереброспинальной жидкости и риском суицида. Наиболее высокая концентрация данного вещества была выявлена непосредственно после совершения суицидальной попытки, однако ее повышенный уровень (около 150 % нормы) сохранялся в течение последующих двух лет [26]. В исследовании С.А. Calarge, напротив, было обнаружено, что пациенты с депрессией и попытками суицида в анамнезе, имели более выраженную тревогу. Концентрация кинуреновой кислоты у пациентов с суицидальными тенденциями была почти вдвое больше, чем в группе контроля у больных депрессией без аутоагрессивных тенденций. Таким образом, суицидальные тенденции предположительно ассоциированы с повышенным уровнем кинуреновой кислоты в цереброспинальной жидкости [27].

ИДО играет роль связующего звена между воспалительным процессом и развитием депрессивной симптоматики. ИДО, с одной стороны, активируется провоспалительными цитокинами, такими как IL-6 и IL-1. С другой стороны, ее активность ассоциирована со снижением уровня серотонина и повышением концентрации кинуренина, что активирует глутаматный рецептор и образование хинолиновой кислоты. Периферическая активация ИДО приводит к параллельной активации кинуренинового пути в мозгу [28]. В то же время М.М. Hughes с соавторами обнаружили отсутствие выраженных различий в экспрессии ИДО, а также в содержании плазменного кинуренина и его метаболитов у пациентов с депрессией по сравнению со здоровыми представителями группы контроля, хотя при этом было выявлено определенное снижение свободного триптофана [29]. Исследование пациентов с ангедонией и депрессивным эпизодом показало значимую корреляцию между уровнем ИДО активности в крови и выраженностью ангедонии [30]. N. Kuwano с соавторами определили, что содержание триптофана и кинуренина в плазме крови у пациентов с депрессией значительно ниже, чем у здоровых представителей группы контроля. Сниженная концентрация липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в крови больных выступает в роли предиктивного биомаркера для определения тяжести депрессии. Депрессия коррелирует с концентрацией триптофана и кинуренина в плазме крови. Более того, уровень концентрации триптофан-кинурениновых метаболитов связан с содержанием эфиров холестерина в плаз-

ме крови у пациентов с депрессией, но не в группе контроля [31].

Антидепрессивный эффект, как правило, проявляется только через 4–6 недель терапии, что позволяет предположить вовлеченность в патофизиологию депрессии не только моноаминергической системы, но и нейропластичности, и иммунной системы. Кроме того, первый месяц терапии связан с риском суицида и других аутоагрессивных действий у больных депрессией, что обусловлено неравномерностью редукции ее симптомов: анергия редуцируется быстрее, чем гипотимия, аутоагрессивные тенденции и пессимистические мысли [32].

Имеются данные о том, что иммуномодуляторы или модуляторы кинуренинового пути также обладают определенным антидепрессивным эффектом [8].

Антидепрессанты, в свою очередь, помимо влияния на моноаминергическую систему могут оказывать воздействие на кинурениновый путь. Например, сертралин опосредует соотношение кинуренина и мелатонина, а также соотношение 3-гидроксикинуренина и мелатонина у пациентов с депрессией. Отмечено, что у пациентов, которые продемонстрировали плохой ответ на терапию сертралином, не было обнаружено подобных изменений в кинурениновом пути. Это позволило связать антидепрессивный эффект сертралина с регуляцией кинуренинового пути [33].

У больных депрессией, не получавших антидепрессивной терапии, была выявлена сниженная концентрация триптофана, что коррелировало с выраженностью аффективного расстройства. С одной стороны, эффективная терапия антидепрессантами ассоциирована со снижением уровня ИДО и TNF [34]. С другой стороны, содержание кинуреновой кислоты значительно снижено у пациентов с депрессией даже после терапии СИОЗС в течение 6 недель [8].

В исследовании А. Halaris с соавторами было показано, что у пациентов, получавших в течение 12 недель терапию эсциталопрамом, в крови определялось снижение концентрации 3-ГК, хинолиновой кислоты, соотношения 3-ГК к кинуренину, хинолиновой кислоты к триптофану, КИНК к хинолиновой кислоте и хинолиновой кислоты к 3-ГК. Можно предположить, что антидепрессивный эффект эсциталопрама осуществляется, в том числе, через ингибирование синтеза нейротоксичных метаболитов кинуренинового пути [18]. К. Огуи с соавторами в проведенном мета-анализе выявили, что плазменная концентрация КИНК и кинуренина у пациентов с депрессией была значимо ниже по сравнению с группой контроля. У пациентов, не получавших антидепрессивную терапию, в плазме крови было выявлено сниженное содержание КИНК и повышенное содержание хинолиновой кислоты [35]. G.M. Maskau и соавторы выявили положительную зависимость между уровнем метаболитов кинуренинового пути и тяжестью депрессивной симптоматики у пациен-

тов, получавших терапию флуоксетином в течение 18 недель [36]. Т. Коски с соавторами выявили, что через 24–48 часов после воздействия СИОЗС (флуоксетин, циталопрам) или ТЦА (амитриптилин, имипрамин) был активен синтез КИНК и снижена продукция 3-гидроксикинуренина в астроглиальной культуре клеток. Примечательно, что через 48 часов данный эффект оставался стабильным [37].

D. Krause с коллегами в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании определили, что содержание кинуренина в плазме крови у пациентов с депрессией значимо снижено по сравнению с контролем. Повышенный коэффициент кинуренина к триптофану явился предиктором развития ремиссии у пациентов, получавших лечение целекоксибом. В группе плацебо у пациентов в стадии ремиссии было обнаружено повышение соотношения КИНК к хинолиновой кислоте. В целом при депрессии для пациентов в ремиссии характерно снижение отношения КИНК и хинолиновой кислоты к кинуренину. Таким образом, чем ниже образование побочных метаболитов кинуренинового пути (особенно хинолиновой кислоты), тем выше эффективность терапии антидепрессантами [38].

Заключение

Кинурениновый путь вовлечен в патогенез депрессии и ассоциирован с ее выраженностью. Патофизиологические механизмы депрессии, связанные с кинурениновым путем, остаются до конца не изученными, результаты исследований зависят от особенностей течения аффективного расстройства, возраста больных, вовлеченных в патогенез зон головного мозга. Изменения кинуренинового пути ассоциированы с суицидальным поведением, ангедонией, наличием тревожного компонента депрессии, что обуславливает актуальность дальнейшего исследования роли кинуренина и его ключевых регуляторов в развитии аффективных расстройств. Наряду с этим представляет интерес изучение влияния антидепрессивной терапии на концентрацию в крови основных метаболитов кинуренинового пути. Известно, что некоторые классические антидепрессанты потенцируют кинурениновый путь, снижают активность воспалительного процесса и уменьшают доступность токсичных метаболитов кинуренина, однако прицельное воздействие конкретных антидепрессантов на кинурениновый метаболизм у пациентов с депрессией остается недоказанным. Ингибирование ИДО может стать мишенью терапии аффективных расстройств, поскольку этот фермент занимает центральное место в регуляции кинуренинового пути. Способность кинурениновых модуляторов положительно влиять на динамику депрессии открывает новое направление поиска эффективной терапии депрессии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Myint A.M., Schwarz M.J., Muller N. The role of the kynurenine metabolism in major depression // *J Neural Transm.* – 2012. – Vol. 119. – P. 245–251.
2. Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор) // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2012. – Т. 112, № 11–2. – С. 29–40.
3. McInnis O.A., Matheson K., Anisman H. Living with the unexplained: coping, distress, and depression among women with chronic fatigue syndrome and/or fibromyalgia compared to an autoimmune disorder // *Anxiety Stress Coping.* – 2014. – Vol. 27. – P. 601–618.
4. O'Brien S.M., Scully P., Fitzgerald P. et al. Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy // *J Psychiatr Res.* – 2017. – Vol. 41. – P. 326–331.
5. Hochstrasser T., Ullrich C., Sperner-Unterwieser B. et al. Inflammatory stimuli reduce survival of serotonergic neurons and induce neuronal expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in rat dorsal raphe nucleus organotypic brain slices // *Neuroscience.* – 2011. – Vol. 184. – P. 128–138.
6. Leklem J.E. Quantitative aspects of tryptophan metabolism in humans and other species: a review // *Am J Clin Nutr.* – 1971. – Vol. 24. – P. 659–672.
7. Lopresti A.L., Maker G.L., Hood S.D. et al. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2014. – Vol. 48. – P. 102–111.
8. Myint A.M. Kynurenines: from the perspective of major psychiatric disorders // *FEBS Journal.* – 2012. – Vol. 270. – P. 1375–1385.
9. Takikawa O. Biochemical and medical aspects of the indoleamine 2,3-dioxygenase-initiated L-tryptophan metabolism // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2005. – Vol. 338. – P. 12–19.
10. Mangoni A. The "kynurenine shunt" and depression // *Adv Biochem Psychopharmacol.* – 1974. – Vol. 11. – P. 293–298.
11. Savitz J., Dantzer R., Wurfel B.E. et al. Neuroprotective kynurenine metabolite indices are abnormally reduced and positively associated with hippocampal and amygdalar volume in bipolar disorder // *Psychoneuroendocrinology.* – 2015. – Vol. 52. – P. 200–211.
12. Heyes M.P., Saito K., Major E. O. et al. A mechanism of quinolinic acid formation by brain in inflammatory neurological disease. Attenuation of synthesis from L-tryptophan by 6-chlorotryptophan and 4-chloro-3-hydroxyanthranilate // *Brain.* – 1993. – Vol. 216. – P. 1425–1450.
13. Chiarugi A., Calvani M., Meli E. et al. Synthesis and release of neurotoxic kynurenine metabolites by human monocyte-derived macrophages // *Journal of Neuroimmunol.* – 2001. – Vol. 120. – P. 19–38.
14. Доровских И.В., Павлова Т.А., Шайдеггер Ю.М. Кетамин: новый взгляд на терапевтические возможности в психиатрической практике // *Современная терапия психических расстройств.* – 2016. – № 3. – С. 9–15.
15. Guillemin G.J., Kerr S.J., Smythe G.A., et al. Kynurenine pathway metabolism in human astrocytes: a paradox for neuronal protection // *J Neurochem.* – 2001. – Vol. 78. – P. 42–53.
16. Mayhew J., Beart P.M., Walker F.R. Astrocyte and microglial control of glutamatergic signaling: a primer on understanding the disruptive role of chronic stress // *J Neuroendocrinol.* – 2015. – Vol. 43. – P. 74–89.
17. Guillemin G.J. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin // *The FEBS Journal.* – 2012. – Vol. 122. – P. 1–18.
18. Halaris A., Myint A.M., Savant V. et al. Does escitalopram reduce neurotoxicity in major depression? // *Journal of Psychiatric Research.* – 2015. – Vol. 93. – P. 66–67.
19. Stipek S., Stastny F., Platenik J. et al. The effect of quinolinate on rat brain lipid peroxidation is dependent on iron // *Neurochem Int.* – 1997. – Vol. 30. – P. 233–237.
20. Busse M., Busse S., Myint A.M. et al. Decreased quinolinic acid in the hippocampus of depressive patients: evidence for local anti-inflammatory and neuroprotective responses? // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2014. – Vol. 25. – P. 13–19.
21. Steiner J., Walter M., Gos T. et al. Severe depression is associated with increased quinolinic acid immunoreactivity in the dorsal and ventral anterior cingulum: further evidence for an immune modulation of glutamatergic neurotransmission? // *Journal Neuroinflammation.* – 2011. – Vol. 8. – P. 94.
22. Savitz J., Drevets W.C., Smith C.M. et al. Putative neuroprotective and neurotoxic kynurenine pathway metabolites are associated with hippocampal and amygdalar volumes in subjects with major depressive disorder // *Neuropsychopharmacology.* – 2015. – Vol. 40. – P. 463–471.
23. Ogawa S., Fujii T., Koga N., et al. Plasma L-tryptophan concentration in major depressive disorder: new data and meta-analysis // *J Clin Psychiatry.* – 2014. – Vol. 75. – P. 906–915.
24. Savitz J., Drevets W.C., Wurfel B.E., et al. Reduction of kynurenine acid to quinolinic acid ratio in both the depressed and remitted phases of major depressive disorder // *Brain Behav Immun.* – 2015. – Vol. 25. – P. 123–131.
25. Erhardt S., Lim C.K., Linderholm K.R. et al. Connecting inflammation with glutamate agonism in suicidality // *Neuropsychopharmacology.* – 2013. – Vol. 90. – P. 1–10.

REFERENCES

1. Myint A.M., Schwarz M.J., Muller N. The role of the kynurenine metabolism in major depression // *J Neural Transm.* – 2012. – Vol. 119. – P. 245–251.
2. Mosolov S.N. Sovremennyye biologicheskie gipotezy rekurrentnoj depressii (obzor) // *Zhurnal neurologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2012. – Т. 112, № 11–2. – С. 29–40.
3. McInnis O.A., Matheson K., Anisman H. Living with the unexplained: coping, distress, and depression among women with chronic fatigue syndrome and/or fibromyalgia compared to an autoimmune disorder // *Anxiety Stress Coping.* – 2014. – Vol. 27. – P. 601–618.
4. O'Brien S.M., Scully P., Fitzgerald P. et al. Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy // *J Psychiatr Res.* – 2017. – Vol. 41. – P. 326–331.
5. Hochstrasser T., Ullrich C., Sperner-Unterwieser B. et al. Inflammatory stimuli reduce survival of serotonergic neurons and induce neuronal expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in rat dorsal raphe nucleus organotypic brain slices // *Neuroscience.* – 2011. – Vol. 184. – P. 128–138.
6. Leklem J.E. Quantitative aspects of tryptophan metabolism in humans and other species: a review // *Am J Clin Nutr.* – 1971. – Vol. 24. – P. 659–672.
7. Lopresti A.L., Maker G.L., Hood S.D. et al. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2014. – Vol. 48. – P. 102–111.
8. Myint A.M. Kynurenines: from the perspective of major psychiatric disorders // *FEBS Journal.* – 2012. – Vol. 270. – P. 1375–1385.
9. Takikawa O. Biochemical and medical aspects of the indoleamine 2,3-dioxygenase-initiated L-tryptophan metabolism // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2005. – Vol. 338. – P. 12–19.
10. Mangoni A. The "kynurenine shunt" and depression // *Adv Biochem Psychopharmacol.* – 1974. – Vol. 11. – P. 293–298.
11. Savitz J., Dantzer R., Wurfel B.E. et al. Neuroprotective kynurenine metabolite indices are abnormally reduced and positively associated with hippocampal and amygdalar volume in bipolar disorder // *Psychoneuroendocrinology.* – 2015. – Vol. 52. – P. 200–211.
12. Heyes M.P., Saito K., Major E. O. et al. A mechanism of quinolinic acid formation by brain in inflammatory neurological disease. Attenuation of synthesis from L-tryptophan by 6-chlorotryptophan and 4-chloro-3-hydroxyanthranilate // *Brain.* – 1993. – Vol. 216. – P. 1425–1450.
13. Chiarugi A., Calvani M., Meli E. et al. Synthesis and release of neurotoxic kynurenine metabolites by human monocyte-derived macrophages // *Journal of Neuroimmunol.* – 2001. – Vol. 120. – P. 19–38.
14. Dorovskikh I.V., Pavlova T.A., Shajdegger Yu.M. Ketamin: novyj vzglyad na terapevicheskie vozmozhnosti v psichiatricheskoj praktike // *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv.* – 2016. – № 3. – С. 9–15.
15. Guillemin G.J., Kerr S.J., Smythe G.A., et al. Kynurenine pathway metabolism in human astrocytes: a paradox for neuronal protection // *J Neurochem.* – 2001. – Vol. 78. – P. 42–53.
16. Mayhew J., Beart P.M., Walker F.R. Astrocyte and microglial control of glutamatergic signaling: a primer on understanding the disruptive role of chronic stress // *J Neuroendocrinol.* – 2015. – Vol. 43. – P. 74–89.
17. Guillemin G.J. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin // *The FEBS Journal.* – 2012. – Vol. 122. – P. 1–18.
18. Halaris A., Myint A.M., Savant V. et al. Does escitalopram reduce neurotoxicity in major depression? // *Journal of Psychiatric Research.* – 2015. – Vol. 93. – P. 66–67.
19. Stipek S., Stastny F., Platenik J. et al. The effect of quinolinate on rat brain lipid peroxidation is dependent on iron // *Neurochem Int.* – 1997. – Vol. 30. – P. 233–237.
20. Busse M., Busse S., Myint A.M. et al. Decreased quinolinic acid in the hippocampus of depressive patients: evidence for local anti-inflammatory and neuroprotective responses? // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2014. – Vol. 25. – P. 13–19.
21. Steiner J., Walter M., Gos T. et al. Severe depression is associated with increased quinolinic acid immunoreactivity in the dorsal and ventral anterior cingulum: further evidence for an immune modulation of glutamatergic neurotransmission? // *Journal Neuroinflammation.* – 2011. – Vol. 8. – P. 94.
22. Savitz J., Drevets W.C., Smith C.M. et al. Putative neuroprotective and neurotoxic kynurenine pathway metabolites are associated with hippocampal and amygdalar volumes in subjects with major depressive disorder // *Neuropsychopharmacology.* – 2015. – Vol. 40. – P. 463–471.
23. Ogawa S., Fujii T., Koga N., et al. Plasma L-tryptophan concentration in major depressive disorder: new data and meta-analysis // *J Clin Psychiatry.* – 2014. – Vol. 75. – P. 906–915.
24. Savitz J., Drevets W.C., Wurfel B.E., et al. Reduction of kynurenine acid to quinolinic acid ratio in both the depressed and remitted phases of major depressive disorder // *Brain Behav Immun.* – 2015. – Vol. 25. – P. 123–131.
25. Erhardt S., Lim C.K., Linderholm K.R. et al. Connecting inflammation with glutamate agonism in suicidality // *Neuropsychopharmacology.* – 2013. – Vol. 90. – P. 1–10.

26. Bay-Richter C., Linderholm K.R., Lim C.K. et al. A role for inflammatory metabolites as modulators of the glutamate N-methyl-D-aspartate receptor in depression and suicidality // *Brain Behav Immun.* – 2015. – Vol. 43. – P. 40–43.
27. Calarge C.A. Central Kynurenine pathway in depression in young adults: relevance to suicidality // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* – 2016. – Vol. 55. – P. 45–49.
28. Quak J., Doornbos B., Roest A.M., et al. Does tryptophan degradation along the kynurenine pathway mediate the association between pro-inflammatory immune activity and depressive symptoms? // *Psychoneuroendocrinology.* – 2014. – Vol. 45. – P. 202–210.
29. Hughes M.M., Carballedo A., McLoughlin D.M. et al. Tryptophan depletion in depressed patients occurs independent of kynurenine pathway activation // *Brain Behav Immun.* – 2012. – Vol. 26. – P. 979–987.
30. Gabbay V., Ely B.A., Babb J. et al. The possible role of the kynurenine pathway in anhedonia in adolescents // *J Neural Transm.* – 2012. – Vol. 119. – P. 253–260.
31. Kuwano N., Kato T.A., Setoyama D. et al. Tryptophan-kynurenine and lipid related metabolites as blood biomarkers for first-episode drug-naïve patients with major depressive disorder: An exploratory pilot case-control study // *Journal of Affective Disorders.* – 2018. – Vol. 231. – P. 74–82.
32. Conwell Y., Heisel M.J., Simon R.I. et al. The american psychiatric publishing textbook of suicide assessment and management. – Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2012. – Vol. 420. – P. 367–388.
33. Zhu H., Bogdanov M.B., Boyle S.H. et al. Pharmacometabolomics of response to sertraline and to placebo in major depressive disorder – possible role for methoxyindole pathway // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. – P. 682–683.
34. Zoga M., Oulis P., Chatzipanagiotou S. et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase and immune changes under antidepressive treatment in major depression in females // *In Vivo.* – 2014. – Vol. 28. – P. 633–638.
35. Ogyu K., Kubo K., Noda Y. et al. Kynurenine pathway in depression: A systematic review and meta-analysis // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* – 2018. – Vol. 90. – P. 16–25.
36. Mackay G.M., Forrest C.M., Christofides J. et al. Kynurenine metabolites and inflammation markers in depressed patients treated with fluoxetine or counseling // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2009. – Vol. 36. – P. 425–435.
37. Kocki T., Wnuk S., Kloc R. et al. New insight into the antidepressants action: modulation of kynurenine pathway by increasing the kynurenic acid/3-hydroxykynurenine ratio // *J Neural Transm.* – 2012. – Vol. 119. – P. 235–243.
38. Krause D., Myint A., Shuett C. et al. High Kynurenine (f Tryptophan Metabolite) Predicts Remission in Patients with Major Depression to Add-on Treatment with Celecoxib // *Frontiers in Psychiatry.* – 2017. – Vol. 45. – P. 112–135.

The Role of Kynurenine Pathway in Development and Therapy of Depression

N.N. Petrova, M.A. Maiorova

Saint-Petersburg State University, Department of Psychiatry and Narcology, St. Petersburg, Russia,

SUMMARY:

Present article is the review of the mechanisms of depression that describes modern data on the kynurenine pathway. Depression is associated with reduced production of kynurenine acid and increased production of quinoline acid, as well as with changes in concentrations of other metabolites and enzymes (tryptophan, kynurenine, indoleamine dioxygenase). Also noted the link between inflammation and stimulation of the kynurenine pathway. Treatment efficiency is correlated with the production of kynurenine acid and of side metabolites of kynurenine pathway.

KEY WORDS: depression, kynurenine pathway, kynurenine, kynurenine acid, quinoline acid, antidepressants.

CONTACT: petrova_nn@mail