

РОЛЬ СЕРОТОНИНОВОГО ПУТИ МЕТАБОЛИЗМА ТРИПТОФАНА В РАЗВИТИИ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

DOI: 10.37586/2949-4745-2-2023-80-87

УДК: 577.24, 616.8-092

Фомин А.С.¹, Сергеева С.П.²

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Резюме

Несмотря на то что более 90% триптофана метаболизируется по кинурениновому пути, серотониновый путь имеет большое значение для функционирования центральной нервной системы. Основными продуктами этого пути являются серотонин и мелатонин. Они обеспечивают поддержание режима сна-бодрствования, модулирование активности окислительного стресса, апоптоза нейронов и глиальных элементов, регенерации и нейровоспаления. В патогенезе болезни Альцгеймера нейровоспалению отводится одна из главных ролей. Мелатонин и серотонин, являясь модуляторами его интенсивности, а также важным компонентом нейрохимических взаимодействий, обеспечивающих когнитивные функции, могут быть рассмотрены в качестве мишеней профилактического и терапевтического воздействия.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; триптофан; мелатонин; серотонин.

Для цитирования: Фомин А.С., Сергеева С.П. Роль серотонинового пути метаболизма триптофана в развитии нейровоспаления при болезни Альцгеймера. *Проблемы геронауки*. 2023; 2: 80–87. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2023-80-87

THE ROLE OF THE SEROTONIN PATHWAY OF TRYPTOPHAN METABOLISM IN THE DEVELOPMENT OF NEUROINFLAMMATION IN ALZHEIMER'S DISEASE

Fomin A.S.¹, Sergeeva S.P.²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Despite the fact that more than 90% of tryptophan is metabolized via the kynurenine pathway, the serotonin pathway is of great importance for the functioning of the central nervous system. The main products of this pathway

are serotonin and melatonin. They provide maintenance of the sleep-wake mode, modulation of oxidative stress activity, apoptosis of neurons and glial elements, regeneration and neuroinflammation. In the pathogenesis of Alzheimer's disease, neuroinflammation plays one of the main roles. Melatonin and serotonin, being modulators of its intensity, as well as an important component of neurochemical interactions that provide cognitive functions, can be considered as targets for preventive and therapeutic effects.

Keywords: Alzheimer's disease; tryptophan; melatonin; serotonin.

For citation: Fomin A.S., Sergeeva S.P. The Role of the Serotonin Pathway of Tryptophan Metabolism in the Development of Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Problems of Geroscience*. 2023; 2: 80–87. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2023-80-87

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) впервые была описана в 1901 году немецким психиатром Алоисом Альцгеймером. Однако до сих пор не сформулирована концепция этио- и патогенеза этого заболевания, что в свою очередь является причиной отсутствия эффективных методов диагностики и лечения. Заболеваемость БА растет с каждым годом. В научных публикациях приводятся неутешительные прогнозы о приблизительной численности заболевших к 2050 году [21]. Поэтому выявление и детальное изучение причин и механизмов БА, открывающих путь к новым подходам к диагностике и лечению, — актуальная задача современной фундаментальной и клинической медицины. В последнее десятилетие нейровоспаление все чаще упоминается как перспективная, однако неразработанная мишень таргетной терапии БА [9, 35]. Также в литературе обсуждается роль закономерностей изменений метаболизма триптофана в развитии и поддержании провоспалительного статуса иммунной системы [28] и, в частности, участие в его формировании серотонинового пути метаболизма триптофана [8, 32].

Цель настоящей работы: обобщить данные научной литературы за последние 5 лет о влиянии метаболизма серотонинового пути метаболизма триптофана на активность нейровоспаления при БА.

ОСНОВНЫЕ ПУТИ МЕТАБОЛИЗМА ТРИПТОФАНА

Триптофан — одна из незаменимых аминокислот, необходимая для синтеза белка и других биологически активных веществ. Триптофан способен проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) посредством диффузии, опосредованной переносчиком нейтральных аминокислот LAT1. Основным фактором, влияющим на это перемещение, — концентрация в крови свободного (не связанного с альбумином) триптофана и других нейтральных аминокислот,

конкурирующих за описанный транспортер. В частности, было показано, что проникновение триптофана через ГЭБ значительно снижено при фенилкетонурии, когда в крови повышена концентрация фенилаланина [33].

Выделяют три пути метаболизма триптофана: серотониновый, кинурениновый и индолный, который также называют микробным метаболизмом триптофана [12, 13, 18, 23].

Кинурениновый путь является основным в организме человека, в нем преобразуется более 90% триптофана.

Кинурениновый путь включает в себя следующие процессы:

1. Образование из триптофана N-формилкинуренина под воздействием одного из ферментов: индоламин 2,3-диоксигеназы (IDO1 или IDO2) либо триптофан 2,3-диоксигеназы (TDO) [8, 13]. Указанные ферменты различаются по локализации и условием их функционирования. TDO экспрессируется постоянно, преимущественно в печени, но имеется и в головном мозге, в то время как изоформы IDO, в частности IDO1, экспрессируются при воспалительном процессе и индуцируются цитокинами, а локализуются в самых разнообразных органах и тканях, в том числе в головном мозге [8, 12, 13, 23].

2. N-формилкинуренин нестабилен и быстро переходит в первый стабильный метаболит кинуренин под воздействием кинуренин формамидазы [18, 23].

Далее возможны несколько вариантов биохимических преобразований. Первый из них реализуется преимущественно в микроглии и макрофагах [18]. В нем кинуренин преобразуется монооксигеназой в 3-гидроксикинуренин, а далее, подвергнувшись влиянию кинурениназы, переходит в 3-гидроксиантралиловую кислоту. Из нее диоксигеназа 3-антралиловой кислоты образует хинолиновую кислоту, из которой в итоге образуется никотинамиддинуклеотид (NAD) [8, 13, 18, 23].

Помимо вышеперечисленных преобразований могут быть и другие: из 3-гидроксиантралиловой

кислоты кинуренин аминотрансфераза (КАТ) синтезирует ксантуреновую кислоту [18, 23]; из 3-гидроксиантраниловой кислоты может образоваться пиколиновая кислота под действием фермента аминокислотоксиказы [8, 18, 23]; из кинуренина образуется антраниловая кислота под влиянием кинурениназы (данный вариант метаболизма протекает преимущественно в астроцитах) [8, 18]. Кинуренин под воздействием кинуренин аминотрансферазы преобразуется в кинурениновую кислоту [8, 12, 18, 23] (рисунок 1).



Рисунок 1. Кинурениновый путь метаболизма триптофана

IDO — индоламин-2,3-диоксигеназа,
TDO — триптофан-2,3-диоксигеназа,
KMO — кинуренин монооксигеназа,
КАТ — кинуренин аминотрансфераза,
ACMSD — аминокислотоксиказа,
NAD⁺ — никотинамиддинуклеотид.

Аналогичные биохимические процессы протекают и за пределами головного мозга, а такие метаболиты, как 3-гидроксикинуренин и кинуренин, способны проникать через ГЭБ.

Было установлено, что хинолиновая кислота оказывает нейротоксическое действие посредством активации рецепторов N-метил-D-аспартата, вследствие чего высвобождается чрезмерное количество глутамата и может быть индуцирована глутаматная эксайтотоксичность; помимо этого, данный метаболит способен индуцировать и селективный апоптоз глиальных клеток, генерацию активных форм кислорода, нарушать целостность дендритов [13, 18, 23].

Другой метаболит — кинурениновая кислота, — наоборот, является антагонистом рецепторов N-метил-D-аспартата, угнетает высвобождение глутамата, что расценивается как нейропротекторный эффект [13, 18, 23].

Показано, что повышенная активность кинуренинового пути ведет к повышению соотношения в крови

хинолиновая кислота/ триптофан, что приводит к снижению активности метаболических процессов в серотониновом пути [18].

Индольный путь протекает преимущественно с образованием индола, индол-3-альдегида, индол-3-уксусной кислоты и индол-3-пропионовой кислоты. Вышеперечисленные индольные производные способны проникать в центральную нервную систему (ЦНС) и оказывать модулирующее действие на функционирование нейронов, микроглии и астроглии посредством взаимодействия с рецепторами ариловых углеводов (АНР), реализуя таким образом обратную связь в оси кишечник — головной мозг [12].

На серотониновый путь метаболизма триптофана в организме человека приходится 1–2% [18]. К нему относятся процессы синтеза серотонина (5-НТ) и мелатонина. Регуляция этой цепи биохимических процессов осуществляется посредством контроля активности ключевого фермента — триптофангидроксилазы (ТРН) и содержания свободного триптофана в крови. В организме выделены две изоформы фермента ТРН: ТРН1, локализующийся преимущественно за пределами ЦНС и в шишковидной железе, и ТРН2, функционирующий в пределах ЦНС. На активность ТРН влияет наличие стрессового воздействия, доступность кофакторов и пр. [8, 11, 18, 26]. Так, стрессовые влияния снижают экспрессию ТРН, что приводит к угнетению серотонинового пути. Помимо этого, стресс сопровождается повышенным уровнем кортизола, который активирует ТДО, усиливая, таким образом, кинурениновый путь и ослабляя серотониновый [8]. Имеются данные, подтверждающие, что 1,25-дигидроксивитамин D индуцирует экспрессию ТРН2 [26]. Для нормального функционирования фермента необходим доступ к Fe²⁺ и тетрагидробиоптерину [11, 18].

Схематично серотониновый путь метаболизма триптофана можно представить следующим образом (рисунок 2).

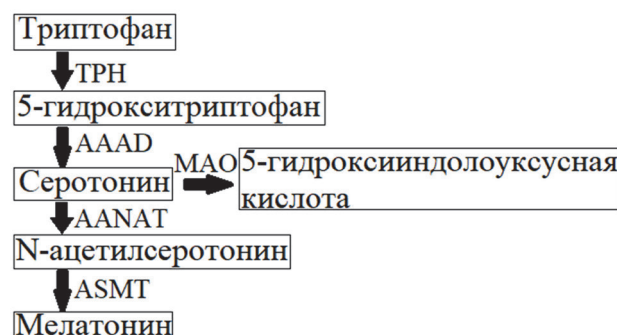


Рисунок 2. Серотониновый путь метаболизма триптофана
ТРН — триптофангидроксилаза,
AAAD — декарбоксилаза ароматических аминокислот,
AANAT — арилалкиламин-N-ацетилтрансфераза,
ASMT — ацетилсеротонин-O-метилтрансфераза, MAO — моноаминоксидоза.

СЕРТОНИНОВЫЙ ПУТЬ МЕТАБОЛИЗМА ТРИПТОФАНА В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ И ЕГО ЗНАЧИМОСТЬ

Синтез 5-НТ (5-гидрокситриптамин, он же — серотонин) в ЦНС осуществляется в серотонинергических нейронах, локализованных в дорсальных ядрах шва [5, 29]. Выделяют два этапа этого процесса. На первом триптофан под действием триптофангидроксилазы преобразуется в 5-гидрокситриптофан. На втором из 5-гидрокситриптофана декарбоксилаза ароматических аминокислот синтезирует 5-НТ [5, 8, 18]. Далее серотонин, являясь нестабильным, упаковывается в везикулы с помощью везикулярного транспортера моноаминов 2 (VMAT2). После чего 5-НТ может в качестве нейромедиатора участвовать в нейротрансмиссии [5].

Эффекты, реализуемые посредством серотонинергической нейротрансмиссии, опосредованы 7 семействами серотониновых рецепторов (5-*HTR*₁₋₇), включающих суммарно 14 рецепторов. 5-*HTR*₃ является ионным каналом, а остальные семейства рецепторов связаны с G-белком [5, 29]. Серотонинергические проекции расположены в различных областях головного мозга: в гиппокампе, префронтальной коре, височной коре, миндалине, неокортексе и т.д. Взаимодействие 5-НТ со своими рецепторами в разных участках головного мозга опосредует влияние на процессы познания и памяти, на модуляцию настроения, социального поведения [6, 8, 17].

Чрезмерные уровни 5-НТ, например, при приеме некоторых антидепрессантов, могут сопровождаться “серотониновым синдромом”. Его клиническими проявлениями являются беспокойство, тревога, гипертермия, артериальная гипертензия, нарушения координации, диспептические явления [29].

Перенос серотонина из синаптической щели в клетку происходит при участии транспортера обратного захвата серотонина [8, 29]. Известны и другие механизмы переноса серотонина посредством транспортеров органических катионов (ОСТ1/ ОСТ2/ ОСТ3) и транспортера моноаминов плазматической мембраны (РМАТ).

Внутри нейронов 5-НТ осуществляет ряд функций: антиоксидантное действие, серотонилирование гистонов, которое заключается в ковалентном связывании 5-НТ с гистонами в участках, содержащих глутамин, что способствует усилению связывания фактора транскрипции с гистонами [5].

Заключительным этапом метаболизма серотонина в ЦНС является его преобразование в 5-гидроксииндолуксусную кислоту (5-НIAA) под действием фермента моноаминоксидазы (MAO), существующей в двух изоформах: MAO-A и MAO-B [5, 8, 18, 29]. 5-НIAA в дальнейшем может попадать в ликвор, прямо отражая содержание серотонина в ЦНС, что потенциально можно использовать в качестве маркера при диагностике [15].

Важным этапом серотонинового пути метаболизма триптофана в ЦНС является синтез мелатонина, который, помимо нейронов супрахиазматического ядра, может осуществляться в астроцитах [3]. Известно, что, помимо влияний на циркадные ритмы, мелатонин оказывает антиоксидантный и противовоспалительный эффекты, а также стимулирует процессы аутофагии и снижает вероятность гибели нейронов [3, 7, 20, 22].

Антиоксидантный эффект обусловлен способностью мелатонина и его метаболитов поглощать активные формы кислорода, а также сам мелатонин способен индуцировать экспрессию супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы [3, 7, 22]. Антиапоптогенный эффект связан с увеличением мелатонином соотношения Bcl2/Bax и снижением активности каспазы. Противовоспалительный эффект связан с антиоксидантными влияниями и модуляцией активности цитокинов [7, 20]. Помимо этого, через мелатониновые рецепторы происходит активация различных сигнальных путей: аденилатциклазного, фосфолипазного и активации киназ (таких как MEK, ERK), которые стимулируют регенеративные процессы [24].

НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Нейровоспаление является компонентом патогенеза большинства заболеваний центральной нервной системы, показана его роль и в развитии болезни Альцгеймера [28, 34, 35, 36].

Основными участниками и модуляторами нейровоспаления являются микроглия и астроциты [1, 9, 14, 16, 28, 30, 34, 35, 36]. Клетки микроглии представляют собой резидентных макрофагов ЦНС. На своей поверхности они содержат различные рецепторы, в частности различные варианты Toll-подобных рецепторов (TLR). В обычных условиях микроглия контролирует содержание в пределах ЦНС патоген-ассоциированных паттернов и паттернов, ассоциированных с повреждением (PAMP и DAMP соответственно), и при их обнаружении, активирует острую нейровоспалительную реакцию, способствуя синтезу провоспалительных цитокинов (таких как TNF-α, IL-1β, IL-6, IFN-γ) и выполняя антиген-презентирующую функцию. Указанная реакция способствует защите ЦНС как от экзогенных, так и от эндогенных агентов, способных нарушить ее функционирование. Однако, помимо защитных свойств, микроглия также оказывает и нейротоксическое воздействие посредством повышенной экспрессии циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), генерации АФК и активации NO-синтазы, что сопровождается повышением содержания оксида азота в ЦНС. Описанные процессы характеризуют классический путь активации микроглии, называемый также M1. В противоположность ему путь M2, наоборот, способствует нейропротекции и противовоспалительным эффектам. M2a фенотип активирует противовоспалительные факторы и факторы роста

нервов; M2b синтезирует противовоспалительные медиаторы; M2c участвует в фагоцитозе [1, 9, 14, 16, 28, 30, 35, 36].

Астроциты также играют важную роль при нейровоспалении. Они выполняют функцию антиген-презентирующих клеток, а также модулируют активность микроглии посредством экспрессии цитокинов, в том числе провоспалительных (TNF- α , IL-12), несмотря на признанную нейропротективную активность упомянутых клеток [1, 9, 35].

Вышеописанные процессы приобретают дополнительные особенности при БА.

β -амилоид и белок-предшественник амилоида способствуют активации TLR-2, TLR-4, TLR-6 микроглии, что приводит к двояким эффектам: с одной стороны, микроглия способствует выведению масс амилоида посредством фагоцитоза, а с другой стороны — прогрессированию нейродегенерации из-за активной продукции провоспалительных цитокинов, оксида азота, АФК, которые способны повреждать нейроны [9, 16, 35]. В частности, имеются данные об усилении нейровоспаления посредством активации TLR4: активация указанных рецепторов способствует включению сигнального пути Nf- κ B, который регулирует активность воспалительных процессов посредством усиления синтеза провоспалительных цитокинов [1, 30]. Помимо этого, усиленная продукция АФК при остром воспалении способствует усилению окислительного стресса, что может способствовать повышенной активности киназы гликогенсинтазы 3, которая участвует в формировании нейрофибриллярных клубков. Избыточное содержание АФК может способствовать окислительным изменениям, приводящим как к усилению образования β -амилоида, так и к повышению его устойчивости к воздействиям, направленным на его удаление из ЦНС. Описан вклад астроцитарного пула в прогрессирование нейровоспаления при БА: эти клетки окружают отложения β -амилоида и экспрессируют провоспалительные цитокины, которые способствуют усилению нейродегенеративных процессов. Однако астроциты могут способствовать и выведению амилоида, что зависит от сочетания целого ряда факторов [9, 16].

СЕРТОНИНОВЫЙ ПУТЬ МЕТАБОЛИЗМА ТРИПТОФАНА В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Показано, что воспалительный процесс способствует значительному снижению концентрации серотонина в ЦНС. Это обусловлено различными факторами. Во-первых, в условиях воспаления повышается активность кинуренинового пути за счет индуцированной активности IDO1, что способствует снижению концентрации в крови свободного триптофана, необходимого для синтеза 5-НТ [4, 8, 12, 13, 23]. Во-вторых, провоспалительные цитокины способны повышать экспрессию SERT через взаимодействие с p38 митоген-активируемой протеинкиназой [8].

И в-третьих, имеются данные, свидетельствующие, что микроглия провоспалительного фенотипа M1 способствует уменьшению содержания серотонина (что, вероятно, связано с повышением активности провоспалительных цитокинов) [28]. При этом снижение концентрации 5-НТ в ЦНС прямо соотносится со сниженным содержанием 5-HIAA в ликворе [15].

При этом эффект серотонина оценивается как противовоспалительный. В первую очередь это обусловлено тем, что под действием указанного метаболита снижается синтез провоспалительных цитокинов, например, ряда интерлейкинов, в частности IL-17, а также IFN- γ , в том числе в CD8 $^{+}$ Т-лимфоцитах [27, 32]. Кроме того, серотонин через взаимодействие с 5- HTR_{2A} угнетает воспалительную реакцию и активность TNF- α [1]. Также имеются сведения о том, что 5-НТ способствует снижению соотношения Th17/Treg. Это воздействие осуществляется путем стимуляции дифференцировки Т-клеток в Treg, угнетения дифференцировки в Th17, а также посредством активации перехода Th17 в Treg [8, 27, 32]. Помимо этого, серотонин снижает воспалительную инфильтрацию и стимулирует через 5- HTR_{2B} и 5- HTR_7 переход микроглии в состояние M2, которое связывают с противовоспалительным эффектом [32]. Еще одним эффектом является стимуляция высвобождения IL-10 CD4 $^{+}$ Т-лимфоцитами, что также способствует противовоспалительной активности [27, 32]. Однако не все эффекты серотонина строго односторонними. Так, посредством взаимодействия с 5- HTR_3 он оказывает провоспалительное действие, активируя Т-лимфоциты и повышая активность IL-6 и IL-7 [32]. Таким образом, нейровоспаление способствует снижению содержания серотонина в ЦНС, который оказывает преимущественно противовоспалительное действие.

Другим важным продуктом серотонинового пути метаболизма триптофана является мелатонин. Было показано, что повышение концентрации провоспалительных цитокинов угнетает синтез мелатонина в шишковидной железе, что приводит к недостаточности его эффектов, в частности, к нарушению регуляции циркадных ритмов, что является одним из характерных симптомов болезни Альцгеймера [14, 28, 31]. Известно, что депривация сна приводит к усиленной продукции провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6, IL-17 [28]. В итоге формируется порочный круг между регуляцией циркадных ритмов и нейровоспалением, что косвенно связано с отложением β -амилоида.

В целом мелатонин можно охарактеризовать как модулятор воспалительной активности: он ингибирует провоспалительные влияния и активирует противовоспалительные [22]. Многие ученые признают важность антиоксидантной функции мелатонина: он сам и ряд его метаболитов способствуют снижению активности окислительного стресса путем связывания и предотвращения действия АФК, что является защитным воздействием на клетки: снижается степень их повреждения, что и способствует угнетению воспалительной реакции [3, 7, 14, 22, 28, 31]. Помимо

этого, мелатонин способен снижать инфильтрацию иммунными клетками очага повреждения [3], что соотносится с информацией об угнетении им провоспалительной активации микроглии и астроцитов [20]. Эти данные также сопоставимы с модуляцией уровней цитокинов. Воздействие мелатонина уменьшает секрецию провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-2, IFN- γ , TNF- α , посредством ингибирования NF- κ B [3, 7, 20, 31]. В то же время мелатонин способствует увеличению содержания противовоспалительных цитокинов, например IL-4, IL-10, IL-27 [7]. Также есть упоминания об ингибировании экспрессии циклооксигеназы-2 посредством мелатонина [7]. Кроме прямого действия на воспалительную реакцию, имеется и опосредованное воздействие через уменьшение отложений β -амилоида и нейрофибриллярных клубков. В частности, мелатонин активирует путь PI3K/Akt, который способствует ингибированию активности киназы гликогенсинтазы 3, ответственной за гиперфосфорилирование тау-белков [7, 19]. Помимо этого, мелатонин стимулирует активность α -секретазы, представленной белком ADAM10, которая необходима для неамилоидогенного биохимического преобразования белка-предшественника амилоида, и ингибирует β -секретазу, ответственную за отложение масс β -амилоида [2, 3, 19].

Для БА характерны нарушения циркадных ритмов. В частности, для пациентов с этой патологией характерно уменьшение дневной активности, преобладание дневного сна, нарушение медленноволнового и быстроволнового сна ночью, частые ночные пробуждения. Такие нарушения связывают со снижением метаболизма триптофана по серотониновому пути и уменьшением нейропротекторных влияний мелатонина и серотонина [10, 14, 28, 31]. В ряде исследований показано, что мелатонин препятствует прогрессированию нейродегенерации [3, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре мы рассмотрели основные пути метаболизма триптофана, основные теории патогенеза БА, а также проследили связь между этим заболеванием, серотониновым путем метаболизма триптофана и нейровоспалением.

ВЫВОДЫ

Во-первых, триптофан является незаменимой аминокислотой и используется организмом не только для синтеза белков, но и целого спектра биологически активных веществ, в том числе в пределах ЦНС, куда он проникает посредством конкуренции с другими нейтральными аминокислотами за транспортер.

Во-вторых, метаболизм триптофана представлен двумя биохимическими путями: кинурениновым и серотониновым. Первый путь преобладает в организме, а его продукты способны оказывать как нейротоксическое, так и нейропротекторное действие, и смещение столь хрупкого баланса способно приводить

к развитию патологических процессов. Помимо этого, активность кинурениновой ветви метаболизма регулирует содержание в крови свободного триптофана, что модулирует интенсивность серотонинового пути. Второй же путь занимает лишь малую долю от всех преобразований триптофана, однако его влияния крайне ценны и способствуют поддержанию когнитивных функций, режима сна-бодрствования, эмоциональной стабильности, а также модулированию активности таких процессов, как окислительный стресс, апоптоз, регенерация и воспаление.

В-третьих, морфологическим субстратом БА является отложение масс β -амилоида, происходящее вследствие обработки белка-предшественника амилоида β -секретазой и γ -секретазой, и нейрофибриллярных клубков, формирующихся в результате гиперфосфорилирования тау-белков. На интенсивность патоморфогенеза оказывает влияние целый ряд факторов, в частности активность процесса нейровоспаления. Следует отметить, что воспалительный процесс в ЦНС и патогенез БА взаимосвязаны и фактически формируют порочный круг: интенсивность нейровоспаления нарастает в результате нейродегенерации и отложения β -амилоида, что способствует усилению этих же процессов.

И в заключение, собранная нами информация соотносится с тем фактом, что нейровоспаление при болезни Альцгеймера взаимосвязано с серотониновым путем метаболизма триптофана. Патогенез данного заболевания сопровождается активацией воспалительных явлений и изменением функционирования серотонинергической системы, эффекты которой могли бы препятствовать прогрессированию нейровоспаления.

Таким образом, собранная в обзоре информация подтверждает важность серотонинового пути метаболизма триптофана в регуляции активности нейровоспаления в патогенезе болезни Альцгеймера. Потенциально это можно использовать для поиска новых фармакологических мишеней, воздействие на которые обеспечило бы не только снижение интенсивности симптомов, но и регрессию изменений, спровоцированных заболеванием.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abg Abd Wahab DY, Gau CH, Zakaria R, Muthu Karuppan MK, A-Rahbi BS, Abdullah Z, Alrafiah A, Abdullah JM, Muthuraju S. Review on Cross Talk between Neurotransmitters and Neuroinflammation in Striatum and Cerebellum in the Mediation of Motor Behaviour. *Biomed Res Int.* 2019 Nov 14;2019:1767203. doi: 10.1155/2019/1767203. PMID: 31815123; PMCID: PMC6877979.
2. Agüero P, Sainz MJ, García-Ayllón MS, Sáez-Valero J, Téllez R, Guerrero-López R, Pérez-Pérez J, Jiménez-Escrig A, Gómez-Tortosa E. α -Secretase nonsense mutation (ADAM10 Tyr167*) in familial Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2020 Oct 31;12(1):139.

- doi: 10.1186/s13195-020-00708-0. PMID: 33129344; PMCID: PMC7603780.
3. Alghamdi BS. The neuroprotective role of melatonin in neurological disorders. *J Neurosci Res.* 2018 Jul;96(7):1136–1149. doi: 10.1002/jnr.24220. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29498103; PMCID: PMC6001545.
4. Anderson G. Depression Pathophysiology: Astrocyte Mitochondrial Melatonergic Pathway as Crucial Hub. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 26;24(1):350. doi: 10.3390/ijms24010350. PMID: 36613794; PMCID: PMC9820523.
5. Andrews PW, Bosyjc C, Brenton L, Green L, Gasser PJ, Lowry CA, Pickel VM. All the brain's a stage for serotonin: the forgotten story of serotonin diffusion across cell membranes. *Proc Biol Sci.* 2022 Nov 9;289(1986):20221565. doi: 10.1098/rspb.2022.1565. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36321487; PMCID: PMC9627707.
6. Chakraborty S, Lennon JC, Malkaram SA, Zeng Y, Fisher DW, Dong H. Serotonergic system, cognition, and BPSD in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 2019 Jun 21;704:36–44. doi: 10.1016/j.neulet.2019.03.050. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30946928; PMCID: PMC6594906.
7. Chen D, Zhang T, Lee TH. Cellular Mechanisms of Melatonin: Insight from Neurodegenerative Diseases. *Biomolecules.* 2020 Aug 7;10(8):1158. doi: 10.3390/biom10081158. PMID: 32784556; PMCID: PMC7464852.
8. Correia AS, Vale N. Tryptophan Metabolism in Depression: A Narrative Review with a Focus on Serotonin and Kynurenine Pathways. *Int J Mol Sci.* 2022 Jul 31;23(15):8493. doi: 10.3390/ijms23158493. PMID: 35955633; PMCID: PMC9369076.
9. Fakhoury M. Microglia and Astrocytes in Alzheimer's Disease: Implications for Therapy. *Curr Neuroparmacol.* 2018;16(5):508–518. doi: 10.2174/1570159X15666170720095240. PMID: 28730967; PMCID: PMC5997862.
10. Fan R, Peng X, Xie L, Dong K, Ma D, Xu W, Shi X, Zhang S, Chen J, Yu X, Yang Y. Importance of Bmal1 in Alzheimer's disease and associated aging-related diseases: Mechanisms and interventions. *Aging Cell.* 2022 Oct;21(10):e13704. doi: 10.1111/ace1.13704. Epub 2022 Sep 3. PMID: 36056774; PMCID: PMC9577946.
11. Fanet H, Capuron L, Castanon N, Calon F, Vancassel S. Tetrahydrobiopterin (BH4) Pathway: From Metabolism to Neuropsychiatry. *Curr Neuroparmacol.* 2021;19(5):591–609. doi: 10.2174/1570159X18666200729103529. PMID: 32744952; PMCID: PMC8573752.
12. Gao K, Mu CL, Farzi A, Zhu WY. Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. *Adv Nutr.* 2020 May 1;11(3):709–723. doi: 10.1093/advances/nmz127. PMID: 31825083; PMCID: PMC7231603.
13. Grifka-Walk HM, Jenkins BR, Kominsky DJ. Amino Acid Trp: The Far Out Impacts of Host and Commensal Tryptophan Metabolism. *Front Immunol.* 2021 Jun 4;12:653208. doi: 10.3389/fimmu.2021.653208. PMID: 34149693; PMCID: PMC8213022.
14. Homolák J, Mudrović M, Vukić B, Toljan K. Circadian Rhythm and Alzheimer's Disease. *Med Sci (Basel).* 2018 Jun 21;6(3):52. doi: 10.3390/medsci6030052. PMID: 29933646; PMCID: PMC6164904.
15. Jayamohananan H, Manoj Kumar MK, T P A. 5-HIAA as a Potential Biological Marker for Neurological and Psychiatric Disorders. *Adv Pharm Bull.* 2019 Aug;9(3):374–381. doi: 10.15171/apb.2019.044. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31592064; PMCID: PMC6773935.
16. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuroparmacol.* 2020;18(11):1106–1125. doi: 10.2174/1570159X18666200528142429. PMID: 32484110; PMCID: PMC7709159.
17. Lee BH, Hille B, Koh DS. Serotonin modulates melatonin synthesis as an autocrine neurotransmitter in the pineal gland. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 Oct 26;118(43):e2113852118. doi: 10.1073/pnas.2113852118. PMID: 34675083; PMCID: PMC8639368.
18. Li D, Yu S, Long Y, Shi A, Deng J, Ma Y, Wen J, Li X, Liu S, Zhang Y, Wan J, Li N, Ao R. Tryptophan metabolism: Mechanism-oriented therapy for neurological and psychiatric disorders. *Front Immunol.* 2022 Sep 8;13:985378. doi: 10.3389/fimmu.2022.985378. PMID: 36159806; PMCID: PMC9496178.
19. Li Y, Zhang J, Wan J, Liu A, Sun J. Melatonin regulates Aβ production/clearance balance and Aβ neurotoxicity: A potential therapeutic molecule for Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother.* 2020 Dec;132:110887. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110887. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33254429.
20. Luo F, Sandhu AF, Rungratanawanich W, Williams GE, Akbar M, Zhou S, Song BJ, Wang X. Melatonin and Autophagy in Aging-Related Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 28;21(19):7174. doi: 10.3390/ijms21197174. PMID: 32998479; PMCID: PMC7584015.
21. Ma C, Hong F, Yang S. Amyloidosis in Alzheimer's Disease: Pathogeny, Etiology, and Related Therapeutic Directions. *Molecules.* 2022 Feb 11;27(4):1210. doi: 10.3390/molecules27041210. PMID: 35209007; PMCID: PMC8876037.
22. Melhuish Beaupre LM, Brown GM, Gonçalves VF, Kennedy JL. Melatonin's neuroprotective role in mitochondria and its potential as a biomarker in aging, cognition and psychiatric disorders. *Transl Psychiatry.* 2021 Jun 2;11(1):339. doi: 10.1038/s41398-021-01464-x. PMID: 34078880; PMCID: PMC8172874.
23. Modoux M, Rolhion N, Mani S, Sokol H. Tryptophan Metabolism as a Pharmacological Target. *Trends Pharmacol Sci.* 2021 Jan;42(1):60–73. doi: 10.1016/j.tips.2020.11.006. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33256987.
24. Nikolaev G, Robeva R, Konakchieva R. Membrane Melatonin Receptors Activated Cell Signaling in Physiology and Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 31;23(1):471. doi: 10.3390/ijms23010471. PMID: 35008896; PMCID: PMC8745360.
25. Petrus P, Cervantes M, Samad M, Sato T, Chao A, Sato S, Koronowski KB, Park G, Alam Y, Meijert N, Seldin MM, Monroy Kuhn JM, Dyar KA, Lutter D, Baldi P, Kaiser P, Jang C, Sassone-Corsi P. Tryptophan metabolism is a physiological integrator regulating circadian rhythms. *Mol Metab.* 2022 Oct;64:101556. doi: 10.1016/j.molmet.2022.101556. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35914650; PMCID: PMC9382333.
26. Sabir MS, Haussler MR, Mallick S, Kaneko I, Lucas DA, Haussler CA, Whitfield GK, Jurutka PW. Optimal vitamin D spurs serotonin: 1,25-dihydroxyvitamin D represses serotonin reuptake transport (*SERT*) and degradation (*MAO-A*) gene expression in cultured rat serotonergic neuronal cell lines. *Genes Nutr.* 2018 Jul 11;13:19. doi: 10.1186/s12263-018-0605-7. PMID: 30008960; PMCID: PMC6042449.
27. Sacramento PM, Monteiro C, Dias ASO, Kasahara TM, Ferreira TB, Hygino J, Wing AC, Andrade RM, Rueda F, Sales MC, Vasconcelos CC, Bento CAM. Serotonin decreases the production of Th1/Th17 cytokines and elevates the frequency of regulatory CD4+ T-cell subsets in multiple sclerosis patients. *Eur J Immunol.* 2018 Aug;48(8):1376–1388. doi: 10.1002/eji.201847525. Epub 2018 Jun 6. PMID: 29719048.
28. Savonije K, Weaver DF. The Role of Tryptophan Metabolism in Alzheimer's Disease. *Brain Sci.* 2023 Feb 9;13(2):292. doi: 10.3390/brainsci13020292. PMID: 36831835; PMCID: PMC9954102.
29. Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC, Barnes NM. Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions. *Int J Tryptophan Res.* 2019 Sep 9;12:1178646919873925. doi: 10.1177/1178646919873925. PMID: 31523132; PMCID: PMC6734608.
30. Singh A, Ansari VA, Mahmood T, Ahsan F, Wasim R. Neurodegeneration: Microglia: Nf-Kappab Signaling Pathways. *Drug Res (Stuttg).* 2022 Nov;72(9):496–499. doi: 10.1055/a-1915-4861. Epub 2022 Sep 2. PMID: 36055286.
31. Song J. Pineal gland dysfunction in Alzheimer's disease: relationship with the immune-pineal axis, sleep disturbance, and neurogenesis. *Mol Neurodegener.* 2019 Jul 11;14(1):28. doi: 10.1186/s13024-019-0330-8. PMID: 31296240; PMCID: PMC6624939.
32. Wan M, Ding L, Wang D, Han J, Gao P. Serotonin: A Potent Immune Cell Modulator in Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2020 Feb 11;11:186. doi: 10.3389/fimmu.2020.00186. PMID: 32117308; PMCID: PMC7026253.
33. Winn SR, Scherer T, Thöny B, Ying M, Martinez A, Weber S, Raber J, Harding CO. Blood phenylalanine reduction corrects CNS dopamine and serotonin deficiencies and partially improves behavioral performance in adult phenylketonuric mice. *Mol Genet Metab.* 2018

Jan;123(1):6–20. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.10.009. Epub 2017 Oct 19. PMID: 29331172; PMCID: PMC5786171.

34. Kozin SA, Makarov AA. [The Convergence of Alzheimer's Disease Pathogenesis Concepts]. *Mol Biol (Mosk)*. 2019 Nov-Dec;53(6):1020–1028. Russian. doi: 10.1134/S0026898419060107. PMID: 31876280.

35. Garbuz DG, Zatsepina OG, Evgen'ev MB. [Beta Amyloid, Tau Protein, and Neuroinflammation: An Attempt to Integrate

Different Hypotheses of Alzheimer's Disease Pathogenesis]. *Mol Biol (Mosk)*. 2021 Sep-Oct;55(5):734–747. Russian. doi: 10.31857/S0026898421050049. PMID: 34671002.

36. Gogoleva VS, Drutskaya MS, Atretkhany KS. [The Role of Microglia in the Homeostasis of the Central Nervous System and Neuroinflammation]. *Mol Biol (Mosk)*. 2019 Sep-Oct;53(5):790–798. Russian. doi: 10.1134/S0026898419050057. PMID: 31661478.