

РОЛЬ МЕТАБОЛИТОВ КИНУРЕНИНОВОГО ПУТИ В РАЗВИТИИ СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

DOI: 10.37586/2949-4745-1-2023-15-24

УДК: 616-03

Пыхтина В.С.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Институт изучения старения, Москва, Россия.

Резюме

Главным гериатрическим синдромом является синдром старческой астении, который тесно связан с возраст-ассоциированными заболеваниями и старением в целом. Хроническое низкоуровневое воспаление, которое рассматривается как основной патогенетический механизм старения, может способствовать усилению деградации незаменимой аминокислоты триптофана через кинурениновый путь. Активные метаболиты данного пути при накоплении реализуют свои иммуномодулирующие, провоспалительные и цитотоксичные свойства, тем самым поддерживая и усиливая процессы старения. За последнее десятилетие накоплены данные о роли несбалансированного кинуренинового пути в патогенезе старческой астении и возраст-ассоциированных заболеваний. В этом обзоре обобщены клинические и экспериментальные данные, говорящие о важности анализа кинуренинового пути как ценного инструмента для стратификации риска развития старческой астении и возраст-ассоциированных заболеваний и их прогноза.

Ключевые слова: синдром старческой астении; хрупкость; кинурениновый путь; кинуренин; соотношение кинуренин/триптофан; возраст-ассоциированные заболевания.

Для цитирования: Пыхтина В.С. Роль метаболитов кинуренинового пути в развитии синдрома старческой астении у пожилых людей. *Проблемы геронауки*. 2023; 1: 15–24. DOI: 10.37586/2949-4745-1-2023-15-24

THE ROLE OF KYNURENINE PATHWAY METABOLITES IN THE DEVELOPMENT OF FRAILITY IN OLDER ADULTS

Pykhtina V.S.

Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, The Institute for Aging Research, Moscow, Russia

Abstract

Frailty is the main geriatric syndrome, which is closely associated with age-related diseases and aging in general. Being considered the main pathogenetic mechanism of aging, low-grade chronic inflammation potentially contributes to

increased degradation of the essential amino acid tryptophan through the kynurenine pathway. Active metabolites of the kynurenine pathway, when accumulated, realize their immunomodulatory, pro-inflammatory and cytotoxic properties, thereby supporting and enhancing the aging process. Over the past decade, data have been collected on the role of an unbalanced kynurenine pathway in the pathogenesis of frailty and age-related diseases. This review summarizes clinical and experimental data on the importance of kynurenine pathway analysis as a valuable tool for risk stratification and prognosis of frailty and age-related diseases.

Keywords: frailty; kynurenine pathway; kynurenine; kynurenine/tryptophan ratio; age-related diseases.

For citation: Pykhtina V.S. The role of kynurenine pathway metabolites in the development of frailty in older adults. *Problems of Geroscience*. 2023; 1: 15–24. DOI: 10.37586/2949-4745-1-2023-15-24

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

3-ГАК — 3-гидроксиантраниловая кислота
3-ГК — 3-гидроксикинуренин
IL-1 — интерлейкин
IL-6 — интерлейкин
ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа
ИДО — индоламин-2,3-диоксигеназа
КИН — кинуренин
КИНК — кинуреновая кислота
КМО — кинуренин-3-монооксигеназа
ТДО — триптофан-2,3-диоксигеназа
ТРП — триптофан
ХИН — хинолиновая кислота
ЦНС — центральная нервная система
ХБП — хроническая болезнь почек
ИБС — ишемическая болезнь сердца
НАД⁺ — никотинамидадениндинуклеотид
НАДФ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат
ПК — пиколиновая кислота
NMDA — N-метил-D-аспартата

ВВЕДЕНИЕ

В связи с глобальным старением населения число людей старше 85 лет как в развивающихся, так и в развитых странах в настоящее время составляет 1,6 % населения [1]. Ожидаемая продолжительность жизни растет, при этом возникает тревога из-за роста числа «хрупких» людей, нуждающихся в посторонней помощи и уходе. Распространенность основного гериатрического синдрома — старческой астении (СА) — среди людей 65 лет и старше составляет 17%, или примерно 120 млн человек во всем мире [2]. Людям со СА, учитывая их уязвимость к различным стрессорам — как внутренним, так и внешним — из-за снижения физиологических резервов и функций органов и систем, требуется больше внимания и социальных ресурсов, нежели их сверстникам [3]. Развитие

СА ассоциировано с возрастом и представляет собой сложный биологический процесс, демонстрирующий широкую индивидуальную вариабельность [4]. В настоящее время в качестве патогенетических причин развития СА рассматриваются такие механизмы, как хроническое воспаление, окислительный стресс, иммуностарение, клеточное старение, митохондриальная дисфункция. Однако метаболические изменения, сопровождающие данное состояние, мало изучены.

Развитие метаболизма как инструмента оценки профилей активных метаболитов как в крови, так и в моче позволяет нам оценивать метаболизм аминокислот, цикла трикарбоновых кислот, липидов, антиоксидантных систем и т.д. [5,6]. Так, за последнее десятилетие изучение метаболизма незаменимой кислоты триптофана (ТРП), а в частности ее главного метаболического пути — кинуренинового (КП), показывает тесную связь с возраст-ассоциированными заболеваниями.

Данный обзор посвящен роли КП как метаболического пути, отражающего бремя хронического воспаления, активация которого имеет связь с СА, а также с развитием и риском прогрессирования возраст-ассоциированных заболеваний.

МЕТАБОЛИЗМ ТРИПТОФАНА

ТРП является ароматической незаменимой аминокислотой, которая играет важную роль в метаболических процессах человеческого организма. Небольшая часть ТРП, поступающего с пищей, идет на синтез белка, около 1% используется на образование серотонина, а в последствии мелатонина.

Основным альтернативным путем метаболизма ТРП является КП. Этот путь наиболее активен в головном мозге, печени, почках, поджелудочной железе и иммунной системе. Физиологическая роль КП — это обеспечение клеток никотиновой кислотой и ее производными, важными коферментами

никотинамидадениндинуклеотидом (НАД⁺) и никотинамидадениндинуклеотидфосфатом (НАДФ), необходимыми для работы митохондрий, производства энергии, поддержания гомеостаза кальция, баланса антиоксидантов и прооксидантов [7,8,9]. Эти молекулы образуются из хинолиновой кислоты (ХИН), промежуточного метаболита основной ветви КП. Однако в этом катаболическом процессе есть несколько побочных ответвлений, начиная с центрального соединения — кинуренина (КИН), которые ведут к образованию кинуреновой (КИНК), ксантуреновой и пиколиновой кислот (ПК).

Преобразование ТРП в N-формилкинуренин происходит за счет действия ферментов ТРП-2,3-диоксигеназы (ТДО) или индоламино-2,3-диоксигеназы (ИДО). ИДО экспрессируется в различных типах клеток, включая фибробласты, макрофаги, микроглию, моноциты, дендритные клетки, а также нейроны и астроциты, однако в норме его активность незначительная. А ТДО экспрессируется в основном в печени под действием гормонов и самого ТРП, и именно в печени происходит активная выработка НАД⁺ и НАДФ.

Активация ИДО происходит за счет действия провоспалительных веществ, таких как интерферон-α (ИФН-α), ИФН-β, ИФН-γ, липополисахариды и фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), трансформирующий фактор роста-β, интерлейкин-α 1 и 2 (ИЛ1 и 2), а ингибирование фермента происходит при повышении уровня ТРП, по принципу обратной связи [10]. Активность ИДО оказывает несколько противоречивых эффектов на иммунный ответ. Гиперэкспрессия ИДО связана с развитием рака у человека, ИФН-α-индуцированной депрессией и развитием синдрома раздраженного кишечника [11].

Далее N-формилкинуренин метаболизируется до L-КИН. Образование этого соединения является точкой разветвления пути с образованием разных метаболитов. В результате гидроксирования ферментом кинуренин-3-монооксигеназой, которая находится на внешней митохондриальной мембране, образуется 3-гидроксикинуренин (3-ГК), а кинурениназа преобразует L-КИН в антраниловую кислоту (АК). Ферменты кинуренинаминотрансферазы (I, II, III) (КАТ) дезаминируют КИН до КИНК. Последняя метаболическая ветвь незначительна в нормальных условиях, но усиливается при нагрузке ТРП или КИН. По основному катаболическому пути образуется 3-гидроксиантраниловая кислота (3-ГАК), затем 2-амино-3-карбоксимуконный полуальдегид. Последний подвергается неферментативному образованию ХИН или декарбоксилируется до пиколиновой кислоты (ПК). ХИН далее метаболизируется до ниацина, а затем до конечного продукта — НАД⁺. НАД⁺ — кофермент, который участвует во многих клеточных процессах и может обратимо превращаться в НАДН путем присоединения двух электронов и одного протона к никотинамидному кольцу [12].

Есть данные о том, что накопление 3-ГК происходит при дефиците пиридоксина (витамина В6), который необходим для функционирования ферментов кинурениназы и КАТ. В таком случае 3-ГК метаболизируется не по основному пути с образованием ниацина, а превращается в ксантуреновую кислоту, которая при высоких концентрациях выделяется с мочой [13, 14].

Особое значение в метаболизме ТРП играет кишечная микробиота. Некоторые кишечные бактерии кодируют ферменты, схожие с ферментами КП. Эти ферменты способствуют продукции КИН и других метаболитов, например 3-ГАК [15]. Кроме того, при системном воспалении в кишечнике усиливается экспрессия ИДО. Интересно, что активация ИДО в кишечнике приводит к повышению концентрации КИН, который обладает антимикробным действием [16] и таким образом воздействует на микробиотическую популяцию в кишечнике. Синтезированные производные КП могут проникать в системный кровоток и создавать дополнительную нагрузку метаболитами КП. Однако неизвестно, каков процент системно циркулирующих в крови метаболитов КП составляют метаболиты КП кишечного происхождения.

Метаболиты КП играют важную роль в организме: обладают антиоксидантным эффектом, участвуют в регуляции иммунных реакций, являются токсинами, выполняют противовоспалительную функцию и играют роль сигнальных молекул в молекулярном взаимодействии макроорганизма и микробиома и т.д. [16].

Каждый из метаболитов КП обладает различными свойствами, оказывающими как положительное, так и отрицательное влияние на организм при различных условиях.

ХИН, с одной стороны, в низкой концентрации может оказывать нейропротекторный эффект, с учетом его способности синтезировать НАД⁺, с другой — при накоплении может оказывать нейротоксическое действие, активируя рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA) в нейронах [17]. ХИН может накапливаться в активированных иммунных клетках и выступать в качестве резервуара для локальной продукции НАД⁺, обеспечивая субстрат для активности PARP, необходимой для борьбы с повреждением ДНК в результате повышенного окислительного повреждения во время иммунной активности [18]. Иммунные клетки могут выделять ХИН и использовать ее прооксидантные свойства для атаки вторгшихся патогенов [19].

КИНК является нейропротекторной молекулой, которая может действовать как антагонист ХИН как на глицин, так и на глутамат-модулирующие участки рецептора NMDA при низких и высоких концентрациях соответственно [20].

Высокий уровень КИНК в головном мозге оказывает противосудорожное, седативное и защитное действие при ишемии головного мозга [21].

3-ГК и 3-ГАК — нейротоксичные соединения, которые могут индуцировать образование АФК, усиливая окислительный стресс [22].

ПК — эндогенное нейропротекторное соединение, признанное хелатором железа и цинка. Кроме того, ПК является регулятором воспалительных реакций, связанных с IFN- γ [23].

СВЯЗЬ КИНУРЕНИНОВОГО ПУТИ С ХРОНИЧЕСКИМ ВОСПАЛЕНИЕМ У ПАЦИЕНТОВ С СА

Хроническое воспаление, сопровождающееся постоянными повышенными уровнями воспалительных цитокинов в сыворотке, играет роль в развитии множества неблагоприятных состояний, связанных со старением, включая инвалидность, физическую слабость, легкие когнитивные нарушения и раннюю смертность [24–26]. Кроме того, уровни воспалительных цитокинов независимо коррелируют со снижением мышечной массы и нервно-мышечной функции, включая силу хвата и показатели подвижности [27]. Показана прямая ассоциация между СА и маркерами воспаления, такими как ИЛ-6, СРБ, фибриноген и фактор свертывания VIII, независимо от наличия хронических заболеваний [28]. В крупном метаанализе было продемонстрировано, что участники с СА или преаистемией имели более высокие уровни воспалительных маркеров (СРБ и ИЛ-6), чем участники без СА [29]. Также демонстрируют свою связь с СА такие воспалительные маркеры, как СРБ, ИЛ-6 и ФНО α [30, 31]. Известно, что воспалительные цитокины стимулируют фермент ИДО, который расщепляет ТРП по КП. Показано, что уровни КИН значительно коррелируют с уровнями ИЛ-6 у пожилых людей. В исследовании Westbrook и соавторы показали, что повышение КИН ассоциировано с возрастом, СА, более слабой силой хвата и более низкой скоростью ходьбы, а также с маркерами воспаления: ФНО- α R и ИЛ-6 [32]. В исследовании Nordaland Health Study ученые показывают тесную связь маркеров воспаления с уровнями ХИН, КИН/ТРП, 3-ГК/ксантуреновой кислотой, которые в свою очередь были связаны с возрастом [33]. В экспериментальной работе на мышцах, неспособных синтезировать противовоспалительный ИЛ-10, было показано развитие всех проявлений СА, которые были связаны как с увеличением титров воспалительных маркеров, так и накоплением метаболитов КП [34].

С одной стороны, активация КП играет положительную роль, так как она обеспечивает контроль над процессами воспаления и необходима для покрытия повышенной потребности в НАД $^+$ при воспалении. С другой стороны, хроническое воспаление истощает как субстраты, так и их кофакторы, приводя к накоплению промежуточных метаболитов.

Вышесказанное указывает на неоднозначность во взаимоотношениях активации КП и воспаления, однако нельзя отрицать, что два процесса дополняют друг друга, поддерживая порочный круг, и приводят к повреждению клеток и истощению, в том числе энергетического ресурса.

СВЯЗЬ МЕТАБОЛИТОВ КИНУРЕНИНОВОГО ПУТИ С СИНДРОМОМ СА

В настоящее время имеются немногочисленные данные, показывающие связь СА с метаболитами КП.

В 2017–2018 годах были опубликованы результаты исследований на людях, которые в числе первых показали связь повышенного уровня соотношения кинуренин/триптофан (КИН/ТРП) со СА у пожилых европейцев [35, 36]. Однако в этих исследованиях СА определялась только с помощью фенотипической модели, предложенной Fried и соавторами [37], без подсчета индекса СА, предложенного Rockwood и его коллегами [38]. Индекс СА, как известно, является лучшим предиктором смертности [39, 40]. В дальнейшем Jang и соавторы, используя обе модели для определения СА, показали, что уровни КИН в сыворотке и соотношение КИН/ТРП положительно связаны с индексом СА и отрицательно связаны с силой хвата и скоростью ходьбы. Кроме того, авторы подчеркивали то, что уровень КИН сам по себе в большей степени, чем уровень ТРП или соотношение КИН/ТРП является важным предиктором СА и общей функциональной способности [41].

В исследовании Westbrook и соавторы показали, что у пожилых людей при оценке метаболического статуса отмечалось снижение ТРП и 5-гидрокситриптофана, а также увеличение КИН, отношения КИН/ТРП, 3-ГК, КИНК и ХИН в сыворотке по сравнению с более молодыми участниками. Авторами было установлено, что у пожилых людей со СА наблюдалось дальнейшее истощение ТРП с увеличением отношения КИН/ТРП и 3-НК по сравнению с пожилыми без СА. Кроме того, накопление КИН в крови было тесно ассоциировано с увеличением воспалительных цитокинов, снижением силы хвата и скорости ходьбы [42].

Важным аспектом в развитии СА является снижение мышечной массы и ухудшение нервно-мышечной функции. В исследовании на мышцах было показано, что диета с высоким содержанием КИН приводит к потере мышечной массы, в то время как дополнительная дотация ТРП приводила к росту мышечной массы [43]. Кроме того, ухудшение нервно-мышечной функции связывают с нейротоксическим влиянием метаболитов КП, таких как 3-ГК, ХИН, обнаруживающихся в повышенном титре у людей со СА, как на периферические двигательные нейроны *in vitro*, так и на нейроны ЦНС. Результаты этих работ совпадают с растущим объемом данных о возможном цитотоксическом влиянии метаболитов КП на различные ткани, включая эндотелий [44, 45], почечную ткань [46, 47], сетчатку [48].

При развитии СА наблюдается снижение физической активности людей, что напрямую может влиять на усиленное накопление метаболитов КП. Низкая физическая активность приводит к повышению уровня 3-НАА, соотношения ХИН/КИН и ХИН, которые положительно связаны с воспалением, в частности с уровнем интерлейкина-6 (ИЛ-6) [49]. В то же время

умеренная физическая активность увеличивает экспрессию гена КАТ в скелетных мышцах и способствует снижению уровня КИН, увеличивая производство КИНК, которая обладает антиоксидантным и противовоспалительным эффектами.

Помимо ухудшения мышечной функции, ухудшается и состояние костной ткани, приводящее к остеопорозу как одному из составляющих понятия СА. Исследования на людях показали, что высокие уровни 3-ГК, КИНК и антраниловой кислоты оказывают негативное воздействие на костную ткань, снижая минеральную плотность кости (МПК) и увеличивая риск переломов [50].

Объяснением данных взаимосвязей может служить тот факт, что 3-ГК имеет прооксидантную природу, которая может вызывать АФК, приводящие к апоптозу клеток. Роль антраниловой кислоты в настоящее время неясна, однако повышенные ее уровни обнаруживаются в ряде исследований на когорте пациентов с остеопорозом [51–53]. Напротив, высокие уровни 3-ГАК, ПК, ХИН и НАД⁺ в сыворотке увеличивают МПК и связаны с меньшим риском переломов [50]. Было описано, что 3-АК может оказывать как прооксидантное, так и антиоксидантное действие в зависимости от контекста. Доказательства роли ПК указывают на ее остеогенный эффект. ХИН, известный метаболит, взаимодействующий с рецепторами NMDA, также был связан с остеогенными свойствами, но механизм данного эффекта до сих пор неизвестен. Наконец, НАД⁺, конечный продукт окисления метаболизма ТРП, как предполагают ученые, может увеличить плотность кости. Однако необходимы дальнейшие исследования [51, 54, 55]. В некоторых исследованиях измеряли уровни кинуренинов в сыворотке у когорты пожилых пациентов с остеопорозом, при этом выявлены низкий уровень 3-ГАК и высокий уровень антраниловой кислоты с последующим восстановлением их уровней после лечения остеопороза. Данные результаты представляют особый интерес с клинической точки зрения. [56, 57].

В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что связанная с возрастом и воспалением усиленная деградация ТРП за счет активации КП играет критическую роль в развитии СА и снижении физического функционирования пожилого человека.

СВЯЗЬ МАРКЕРОВ КИНУРЕНИНОВОГО ПУТИ С ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Известно, что развитие СА тесно связано с коморбидностью, в частности с нейродегенеративными, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), хроническим заболеванием почек (ХБП), сахарным диабетом 2 типа (СД2) и другими. Перечисленные возраст-ассоциированные заболевания имеют в основе схожие патогенетические механизмы. Активация КП с накоплением активных метаболитов, обнаруживающихся

в повышенной концентрации в крови у пациентов со СА и возраст-ассоциированными заболеваниями, еще одно доказательство общности процессов.

Достаточно большое количество работ посвящено участию КП в развитии нейродегенеративных заболеваний, однако хочется обратить внимание на те данные, которые накапливаются в отношении других возраст-ассоциированных заболеваний.

Так, в ряде исследований на когорте пациентов с атеросклерозом было выявлено повышение соотношения КИН/ТРП и снижение ТРП, связанные с повышенным риском прогрессирования атеросклероза, по сравнению с пациентами без атеросклероза. Kato и соавторы также отметили наличие более выраженного атеросклероза у пациентов с высоким соотношением КИН/ТРП в отличие от тех, кто имел более низкие значения данного соотношения. Кроме того, снижение ТРП коррелировало с увеличением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ). Cason и соавторы показали, что при прогрессирующем атеросклерозе повышенное отношение КИН/ТРП, КИН и снижение ТРП связаны с учащением серьезных неблагоприятных сердечных событий (включая острый инфаркт миокарда и коронарную реваскуляризацию, смерть от всех причин, инсульт) [58]. Кроме того, только отношение КИН/ТРП было связано с повышенным риском крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [58]. У пациентов с подозрением на ИБС повышенное отношение КИН/ТРП и КИН были прогностическими факторами значимой ИБС, и оба изменения коррелировали с тяжестью ИБС [59]. Ученые предполагают, что полученные результаты исследований могут говорить о том, что степень повышения отношения КИН/ТРП и снижения ТРП в крови, по-видимому, коррелирует с тяжестью атеросклероза и может использоваться для прогнозирования развития в том числе ИБС.

Известно, что у пациентов со СА часто выявляется снижение функции почек. Поперечное исследование показало, что у пациентов с ХБП были более высокие уровни ИДО, КИН и более низкий ТРП в сыворотке по сравнению со здоровым контролем, а их соотношение КИН/ТРП коррелировало со стадиями заболевания [60].

Проведенные исследования указывают на потенциальную роль КП в развитии и прогрессировании ХБП разной этиологии. Три лонгитюдных исследования с большой выборкой показывают увеличение метаболитов КП на начальных этапах развития ХБП. В первом Фрамингемском кардиологическом исследовании наблюдались 1434 участника с исходной нормальной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) в течение 8 лет [61]. Было обнаружено, что КИН и КИНК были связаны с возникновением ХБП даже после поправки на СКФ, возраст, пол, диабет, гипертонию и протеинурию на исходном уровне. Во втором исследовании изучались продольные ассоциации метаболитов с заболеваемостью ХБП у 1104 участников в Аугсбурге, Германия [62]. Было

обнаружено, что соотношение КИН/ТРП ассоциируется с ежегодным снижением СКФ и возникновением ХБП в течение 7 лет наблюдения. В третьем исследовании, в котором наблюдался 1741 пациент из Кореи в течение 8 лет, было показано, что КИН и КИН/ТРП положительно связаны с впервые возникшей ХБП [63]. Включение КИН и КИН/ТРП в панель из 4 метаболитов улучшило прогнозирование впервые возникшей ХБП. В совокупности эти 3 больших когортных исследования продемонстрировали потенциальную прогностическую ценность метаболитов КП, таких как КИН и КИНК, для возникновения ХБП. Следует отметить, что уровень КИНК (и, возможно, КИН) зависит от канальцевой секреции в дополнение к клубочковой фильтрации для выведения из сыворотки, что делает их потенциальными маркерами почечной функции, не связанной с СКФ [33]. Потенциал КИН для использования в качестве предиктора ХБП в различных этнических группах был подчеркнут в метаанализе [64]. Из 233 проанализированных метаболитов КИН показал лучший результат в качестве биомаркера ХБП. Учитывая вышеуказанные данные, остаются нерешенные вопросы: обнаруживающийся в повышенном титре КИН у людей с СА является результатом избыточного синтеза или сниженной экскреции.

Также есть данные о связи КП с нарушением углеводного обмена. Непосредственные положительные корреляции были найдены между повышенной активностью ИДО1 и повышенным титром КИН с резистентностью к инсулину, СД2 и метаболическим синдромом [65, 66]. У больных пожилого возраста с СД2 отмечено повышенное выделение КИНК и ксантуреновой кислоты с мочой [67]. Результаты экспериментальных работ на мышцах указывают на то, что метаболиты КП 3-ГК и 3-ГАК угнетают синтез инсулина [68]. Кроме того, был доказан диабетогенный эффект ксантуреновой кислоты вследствие ее связывания с циркулирующим инсулином и снижением его эффективности на 40% [69].

Кроме всего прочего, в исследовании Hordaland Health Study с участием 7015 человек пожилого и среднего возраста были проанализированы метаболиты КП и их связь со смертностью как от ССЗ, так и от всех причин. Так, соотношение КИН/ТРП, антрилиловая кислота и 3-ГК, наряду с показателями воспаления (СРБ и неоптерин), были положительно связаны с риском смертности от всех причин, а ТРП и ксантуреновая кислота были связаны отрицательно с риском смертности [70]. В данном исследовании СРБ в плазме, указывающий на хроническое воспаление, положительно коррелировал с КИН, 3-ГК и 3-ГАК и отрицательно коррелировал с ксантуреновой кислотой и ТРП в анализе с поправкой на возраст и пол [70].

Таким образом, дальнейшее изучение КП в отношении возраст-ассоциированных заболеваний, а именно проведение лонгитюдных исследований, может помочь внести ясность в понимание причинно-следственных связей и разработку геропротективных препаратов.

КИНУРЕНИНОВЫЙ ПУТЬ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ

С ростом знаний о том, что метаболиты КП могут прямо или косвенно влиять на патогенез различных заболеваний человека, связанных с возрастом, растет интерес к разработке лекарств, влияющих на активность КП. В работах последних лет наибольшее внимание уделяется фармакологическому ингибированию ключевых ферментов КП, в том числе ИДО, ТДО и кинуренина-3-монооксигеназы (КМО), в частности, ведется изучение различных биологических функций ИДО1, способствующих подавлению иммунитета и прогрессированию опухолей, что легло в основу разработки противоопухолевых препаратов [71]. Результаты доклинических и клинических исследований в области онкологии подробно освещены в недавних обзорах [72, 73].

В настоящее время данные о влиянии на КП при заболеваниях опорно-двигательной системы ограничены. Это обусловлено тем, что участие КП в развитии мышечной слабости у пожилых обнаружено относительно недавно. Большинство исследований сосредоточены сугубо на применении ТРП [74–76], который способствует поддержанию мышечной массы и напрямую влияет на молекулярную передачу сигналов в скелетных мышцах, а также предотвращает потерю минеральной плотности кости, влияя на анаболические процессы в кости. Поскольку накопление метаболитов КП, в особенности КИН, участвует в развитии остеопороза и саркопении [77,78], попытки ингибирования ИДО или ТДО могут быть оправданы в отношении поддержания здоровья опорно-двигательного аппарата в пожилом возрасте.

Увеличивающееся количество данных указывает на то, что сдвиг метаболизма ТРП в сторону нейротоксичных метаболитов 3-НК и ХИН относительно нейропротекторного метаболита КИНК является ключевым механизмом нейродегенеративных заболеваний [79, 80]. Ученые предполагают, что восстановление баланса между этими метаболитами КП может служить потенциально успешным терапевтическим подходом. Для достижения цели были предложены две основные стратегии: 1) производство аналога КИНК [81] и 2) модуляция активности КП для обеспечения нейропротекции путем воздействия на вовлеченные ферменты, такие как КМО [82]. В экспериментальных работах было показано, что системное введение L-КИН, предшественника КИНК, вместе с пробенецидом, ингибитором транспорта органических кислот, способствует повышению уровня КИНК и дозозависимому снижению глутаматной эксайтотоксичности в головном мозге [83]. Zadori и соавторы выявили, что внутривенные инъекции аналога КИНК мышцам улучшают их активность, увеличивают их выживаемость примерно на 31% и полностью предотвращают атрофию полосатых нейронов [84].

В настоящее время есть мнение о возможном геропротективном эффекте при комбинированном

применении ингибиторов КИН и НАД⁺. В исследовании Ши и соавторы [85] продемонстрировали, что мыши, лишённые ферментов 3-ГАК-3,4-диоксигеназы и кинурениназы, производили нежизнеспособные эмбрионы при условии отсутствия поступления ниацина с пищей. Это позволяет предположить, что дополнительная дотация НАД⁺ может нивелировать эффекты связанные с ингибированием КП.

Несмотря на то, что попытки влияния на разные ветви КП ограничиваются экспериментальными работами, ученые продолжают углубленное изучение КП и рассматривают КП как важную мишень терапевтического воздействия при различных возраст-ассоциированных заболеваниях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, КП — это важный метаболический путь, связанный с возраст-ассоциированными изменениями в организме человека. Определение ТРП, КИН и их соотношения могут рассматриваться как потенциальные предикторы развития и прогрессирования как СА и снижения функциональной активности в целом, так и ряда возраст-ассоциированных заболеваний. На данный момент проведенные исследования не дают исчерпывающего ответа на вопрос причинно-следственных связей, поэтому необходимы крупные лонгитюдные исследования. Кроме того, остаются нерешенными вопросы в отношении лабораторных норм для метаболитов КП, что затрудняет анализ данных и оценку активности той или иной ветви КП. Несмотря на все трудности, ученые считают, что КП является привлекательной мишенью для терапевтического вмешательства при различных возрастных-ассоциированных заболеваниях.

Источник финансирования. Финансирование осуществлялось по программе «Приоритет-2030».

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Вклад автора. Общая концепция обзора, поиск и анализ литературы, написание текста обзора — Пыхтина В.С.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, Sadana R, Pot AM, Michel JP, Lloyd-Sherlock P, Epping-Jordan JE, Peeters GMEEG, Mahanani WR, Thiyagarajan JA, Chatterji S. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 2016 May 21;387(10033):2145-2154. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00516-4. Epub 2015 Oct 29. PMID: 26520231; PMCID: PMC4848186.
2. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar;56(3):M146-56. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146. PMID: 11253156.
3. Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging*. 2014 Mar 19;9:433-41. doi: 10.2147/CIA.S45300. PMID: 24672230; PMCID: PMC3964027.
4. Ottenbacher KJ, Graham JE, Al Snih S, Raji M, Samper-Ternent R, Ostir GV, Markides KS. Mexican Americans and frailty: findings from the Hispanic established populations epidemiologic studies of the elderly. *Am J Public Health*. 2009 Apr;99(4):673-9. doi: 10.2105/AJPH.2008.143958. Epub 2009 Feb 5. PMID: 19197079; PMCID: PMC2661466.
5. Suhre K, Shin SY, Petersen AK, Mohnhey RP, Meredith D, Wägele B, Altmaier E; CARDIoGRAM; Deloukas P, Erdmann J, Grundberg E, Hammond CJ, de Angelis MH, Kastenmüller G, Köttgen A, Kronenberg F, Mangino M, Meisinger C, Meitinger T, Mewes HW, Milburn MV, Prehn C, Raffler J, Ried JS, Römisch-Margl W, Samani NJ, Small KS, Wichmann HE, Zhai G, Illig T, Spector TD, Adamski J, Soranzo N, Gieger C. Human metabolic individuality in biomedical and pharmaceutical research. *Nature*. 2011 Aug 31;477(7362):54-60. doi: 10.1038/nature10354. PMID: 21886157; PMCID: PMC3832838.
6. van der Greef J, van Wietmarschen H, van Ommen B, Verheij E. Looking back into the future: 30 years of metabolomics at TNO. *Mass Spectrom Rev*. 2013 Sep-Oct;32(5):399-415. doi: 10.1002/mas.21370. Epub 2013 Apr 29. PMID: 23630115.
7. Stone TW, Perkins MN. Quinolinic acid: a potent endogenous excitant at amino acid receptors in CNS. *Eur J Pharmacol*. 1981 Jul 10;72(4):411-2. doi: 10.1016/0014-2999(81)90587-2. PMID: 6268428.
8. Moroni F. Tryptophan metabolism and brain function: focus on kynurenine and other indole metabolites. *Eur J Pharmacol*. 1999 Jun 30;375(1-3):87-100. doi: 10.1016/S0014-2999(99)00196-X. PMID: 10443567.
9. Ying W. NAD⁺/NADH and NADP⁺/NADPH in cellular functions and cell death: regulation and biological consequences. *Antioxid Redox Signal*. 2008 Feb;10(2):179-206. doi: 10.1089/ars.2007.1672. PMID: 18020963.
10. Jones SP, Franco NF, Varney B, Sundaram G, Brown DA, de Bie J, Lim CK, Guillemin GJ, Brew BJ. Expression of the Kynurenine Pathway in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells: Implications for Inflammatory and Neurodegenerative Disease. *PLoS One*. 2015 Jun 26;10(6):e0131389. doi: 10.1371/journal.pone.0131389. PMID: 26114426; PMCID: PMC4482723.
11. Majewski M, Kozłowska A, Thoene M, Lepiarczyk E, Grzegorzewski WJ. Overview of the role of vitamins and minerals on the kynurenine pathway in health and disease. *J Physiol Pharmacol*. 2016 Feb;67(1):3-19. PMID: 27010891.
12. Hardman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*. 1956 Jul;11(3):298-300. doi: 10.1093/geronj/11.3.298. PMID: 13332224.
13. Cervenka I, Agudelo LZ, Ruas JL. Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. *Science*. 2017 Jul 28;357(6349):eaaf9794. doi: 10.1126/science.aaf9794. PMID: 28751584.
14. Osenkrug G. Insulin resistance and dysregulation of tryptophan-kynurenine and kynurenine-nicotinamide adenine dinucleotide metabolic pathways. *Mol Neurobiol*. 2013 Oct;48(2):294-301. doi: 10.1007/s12035-013-8497-4. Epub 2013 Jun 28. PMID: 23813101; PMCID: PMC3779535.
15. Vujkovic-Cvijin I, Dunham RM, Iwai S, Maher MC, Albright RG, Broadhurst MJ, Hernandez RD, Lederman MM, Huang Y, Somsouk M, Deeks SG, Hunt PW, Lynch SV, McCune JM. Dysbiosis of the gut microbiota is associated with HIV disease progression and tryptophan catabolism. *Sci Transl Med*. 2013 Jul 10;5(193):193ra91. doi: 10.1126/scitranslmed.3006438. Erratum in: *Sci Transl Med*. 2017 Nov 8;9(415):PMID: 23843452; PMCID: PMC4094294.
16. Dehghani M., Kazemi Shariat P.H., Guillemin G.J. Microorganisms, tryptophan metabolism, and kynurenine pathway: a complex interconnected loop influencing human health status. *Int. J. Tryptophan Res*. 2019; 12: 1178646919852996. DOI: 10.1177/1178646919852996.
17. Heyes MP, Chen CY, Major EO, Saito K. Different kynurenine pathway enzymes limit quinolinic acid formation by various human cell types. *Biochem J*. 1997;326:351-356.
18. Moffett JR, Namboodiri MA. Tryptophan and the immune response. *Immunol Cell Biol*. 2003 Aug;81(4):247-65. doi: 10.1046/j.1440-1711.2003.t01-1-01177.x. PMID: 12848846.
19. Heyes MP, Saito K, Milstien S, Schiff SJ. Quinolinic acid in tumors, hemorrhage and bacterial infections of the central nervous

- system in children. *J Neurol Sci.* 1995 Nov;133(1-2):112-8. doi: 10.1016/0022-510x(95)00164-w. PMID: 8583213.
20. Stone TW, Addae JI. The pharmacological manipulation of glutamate receptors and neuroprotection. *Eur J Pharmacol.* 2002;447:285-296.
21. Cozzi A, Carpenedo R, Moroni F. Kynurenine hydroxylase inhibitors reduce ischemic brain damage: studies with (m-nitrobenzoyl)-alanine (mNBA) and 3, 4-dimethoxy- [-N-4-(nitrophenyl) thiazol-2yl]-benzenesulfonamide (Ro 61-8048) in models of focal or global brain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1999;19:771-777.
22. Okuda S, Nishiyama N, Saito H, Katsuki H. 3-Hydroxykynurenine, an endogenous oxidative stress generator, causes neuronal cell death with apoptotic features and region selectivity. *J Neurochem.* 1998 Jan;70(1):299-307. doi: 10.1046/j.1471-4159.1998.70010299.x. PMID: 9422375.
23. Rapisarda A, Pastorino S, Massazza S, Varesio L, Bosco M. Antagonistic effect of picolinic acid and interferon-gamma on macrophage inflammatory protein-1a/b production. *Cell Immunol.* 2002;220:7080.
24. Walston J, McBurnie MA, Newman A, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162(20):2333-2341.
25. Varadhan R, et al. Simple biologically informed inflammatory index of two serum cytokines predicts 10 year all-cause mortality in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(2):165-173.
26. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69 Suppl 1:S4-9.
27. Gonzalez-Freire M, de Cabo R, Studenski SA, Ferrucci L. The Neuromuscular Junction: Aging at the Crossroad between Nerves and Muscle. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:208.
28. Newman A.B., Gottdiener J.S., Mcburnie M.A., Hirsch C.H., Kop W.J., Tracy R., Walston J.D., Fried L.P. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2001; 56 (3): M158-66. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m158>
29. 12. Soysal P, Stubbs B., Lucato P, Luchini C., Solmi M., Peluso R., Sergi G., Isik A.T., Manzano E., Maggi S., Maggio M., Prina A.M., Cosco T.D., Wu Y.-T., Veronese N. Inflammation and frailty in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res. Rev.* 2016; 31: 1-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.08.006>
30. Hubbard R.E., O'Mahony M.S., Savva G.M., Calver B.L., Woodhouse K.W. Inflammation and frailty measures in older people. *J. Cell. Mol. Med.* 2009; 13 (9B): 3103-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00733.x>
31. Zhu Y., Liu Z., Wang Y., Wang Z., Shi J., Xie X., Jin L. Chu X., Wang X. C-reactive protein, frailty and overnight hospital admission in elderly individuals: a population-based study. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2016; 64: 1-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2015.08.009>
32. Westbrook R, Chung T, Lovett J, Ward C, Joca H, Yang H, Khadeer M, Tian J, Xue QL, Le A, Ferrucci L, Moaddel R, de Cabo R, Hoke A, Walston J, Abadir PM. Kynurenines link chronic inflammation to functional decline and physical frailty. *JCI Insight.* 2020 Aug 20;5(16):e136091. doi: 10.1172/jci.insight.136091. PMID: 32814718; PMCID: PMC7455140.
33. Dugué PA, Hodge AM, Ulvik A, Ueland PM, Midttun Ø, Rinaldi S, MacInnis RJ, Li SX, Meyer K, Navionis AS, Flicker L, Severi G, English DR, Vineis P, Tell GS, Southey MC, Milne RL, Giles GG. Association of Markers of Inflammation, the Kynurenine Pathway and B Vitamins with Age and Mortality, and a Signature of Inflammaging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2022 Apr 1;77(4):826-836. doi: 10.1093/gerona/56.3.m158. PMID: 34117761. Fujigaki H, Saito K, Fujigaki S, et al. The signal transducer and activator of transcription 1alpha and interferon regulatory factor 1 are not essential for the induction of indoleamine 2,3-dioxygenase by lipopolysaccharide: involvement of p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kappaB pathways, and synergistic effect of several proinflammatory cytokines. *J Biochem.* 2006;139(4):655-662.
34. Walston J, Fedarko N, Yang H, et al. The physical and biological characterization of a frail mouse model. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63(4):391-398.
35. Valdiglesias V, Marcos-Pérez D, Lorenzi M, Onder G, Gostner JM, Strasser B, Fuchs D, Bonassi S. Immunological alterations in frail older adults: A cross sectional study. *Exp Gerontol.* 2018 Oct 2;112:119-126. doi: 10.1016/j.exger.2018.09.010. Epub 2018 Sep 18. PMID: 30240849.
36. Marcos-Pérez D, Sánchez-Flores M, Maseda A, Lorenzo-López L, Millán-Calenti JC, Strasser B, Gostner JM, Fuchs D, Pávaro E, Valdiglesias V, Laffon B. Frailty Status in Older Adults Is Related to Alterations in Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 and Guanosine Triphosphate Cyclohydrolase I Enzymatic Pathways. *J Am Med Dir Assoc.* 2017 Dec 1;18(12):1049-1057. doi: 10.1016/j.jamda.2017.06.021. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28801236.
37. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Mar;56(3):M146-56. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146. PMID: 11253156.
38. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007 Jul;62(7):722-7. doi: 10.1093/gerona/62.7.722. PMID: 17634318.
39. Theou O, Brothers TD, Mitnitski A, Rockwood K. Operationalization of frailty using eight commonly used scales and comparison of their ability to predict all-cause mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2013 Sep;61(9):1537-51. doi: 10.1111/jgs.12420. Epub 2013 Aug 26. PMID: 24028357.
40. Blodgett J, Theou O, Kirkland S, Andreou P, Rockwood K. Frailty in NHANES: Comparing the frailty index and phenotype. *Arch Gerontol Geriatr.* 2015 May-Jun;60(3):464-70. doi: 10.1016/j.archger.2015.01.016. Epub 2015 Feb 3. PMID: 25697060.
41. Jang IY, Park JH, Kim JH, Lee S, Lee E, Lee JY, Park SJ, Kim DA, Hamrick MW, Kim BJ. The association of circulating kynurenine, a tryptophan metabolite, with frailty in older adults. *Aging (Albany NY).* 2020 Nov 13;12(21):22253-22265. doi: 10.18632/aging.104179. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33188590.
42. Westbrook R, Chung T, Lovett J, Ward C, Joca H, Yang H, Khadeer M, Tian J, Xue QL, Le A, Ferrucci L, Moaddel R, de Cabo R, Hoke A, Walston J, Abadir PM. Kynurenines link chronic inflammation to functional decline and physical frailty. *JCI Insight.* 2020 Aug 20;5(16):e136091. doi: 10.1172/jci.insight.136091. PMID: 32814718; PMCID: PMC7455140.
43. Dukes A, Davis C, El Refaey M, Upadhyay S, Mork S, Arounleut P, Johnson MH, Hill WD, Isales CM, Hamrick MW. The aromatic amino acid tryptophan stimulates skeletal muscle IGF1/p70s6k/mTOR signaling in vivo and the expression of myogenic genes in vitro. *Nutrition.* 2015 Jul-Aug;31(7-8):1018-24. doi: 10.1016/j.nut.2015.02.011. Epub 2015 Mar 17. PMID: 26059377; PMCID: PMC4465076.
44. Mangge H, Stelzer I, Reininghaus EZ, Weghuber D, Postolache TT, Fuchs D. Disturbed tryptophan metabolism in cardiovascular disease. *Curr Med Chem.* 2014 Jun;21(17):1931-7. doi: 10.2174/0929867321666140304105526. PMID: 24606499; PMCID: PMC4922792.
45. Wokke JH, Jennekens FG, van den Oord CJ, Veldman H, Smit LM, Leppink GJ. Morphological changes in the human end plate with age. *J Neurol Sci.* 1990 Mar;95(3):291-310. doi: 10.1016/0022-510x(90)90076-y. PMID: 2358822.
46. Addi T, Dou L, Burtsey S. Tryptophan-Derived Uremic Toxins and Thrombosis in Chronic Kidney Disease. *Toxins (Basel).* 2018 Oct 12;10(10):412. doi: 10.3390/toxins10100412. PMID: 30322010; PMCID: PMC6215213.
47. Hsu CN, Tain YL. Developmental Programming and Reprogramming of Hypertension and Kidney Disease: Impact of Tryptophan Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 18;21(22):8705. doi: 10.3390/ijms21228705. PMID: 33218054; PMCID: PMC7698939.
48. Rejdak R, Junemann A, Grieb P, Thaler S, Schuettauf F, Chorągiewicz T, Zarnowski T, Turski WA, Zrenner E. Kynurenine acid and kynurenine aminotransferases in retinal aging and neurodegeneration. *Pharmacol Rep.* 2011;63(6):1324-34. doi: 10.1016/s1734-1140(11)70697-1. PMID: 22358081.

49. Al Saedi A, Chow S, Vogrin S, Guillemin GJ, Duque G. Association Between Tryptophan Metabolites, Physical Performance, and Frailty in Older Persons. *Int J Tryptophan Res.* 2022 Jan 31;15:11786469211069951. doi: 10.1177/11786469211069951. PMID: 35125874; PMCID: PMC8808031.
50. Anaya, J.M.; Bollag, W.B.; Hamrick, M.W.; Isales, C.M. The Role of Tryptophan Metabolites in Musculoskeletal Stem Cell Aging. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 6670
51. 74. Darlington, L.G.; Forrest, C.M.; Mackay, G.M.; Smith, R.A.; Smith, A.J.; Stoy, N.; Stone, T.W. On the Biological Importance of the 3-Hydroxyanthranilic Acid: Anthranilic Acid Ratio. *Int. J. Tryptophan Res. IJTR* 2010, 3, 51–59.
52. Isales, C.; Ding, K.; Bollag, W.; McGee-Lawrence, M.; Hill, W.; Shi, X.; Elsalanty, M.; Hamrick, M. KYNURENIC ACID A TRYPTOPHAN METABOLITE INDUCES BONE LOSS IN MICE. *Innov. Aging* 2018, 2, 100–101.
53. Okuda, S.; Nishiyama, N.; Saito, H.; Katsuki, H. Hydrogen Peroxide-Mediated Neuronal Cell Death Induced by an Endogenous Neurotoxin, 3-Hydroxykynurenine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1996, 93, 12553–12558.
54. Aman, Y.; Qiu, Y.; Tao, J.; Fang, E. Therapeutic Potential of Boosting NAD⁺ in Aging and Age-Related Diseases. *Transl. Med. Aging* 2018, 2.
55. Ding, K.; McGee-Lawrence, M.E.; Kaiser, H.; Sharma, A.K.; Pierce, J.L.; Irsik, D.L.; Bollag, W.B.; Xu, J.; Zhong, Q.; Hill, W.; et al. Picolinic Acid, a Tryptophan Oxidation Product, Does Not Impact Bone Mineral Density but Increases Marrow Adiposity. *Exp. Gerontol.* 2020, 133, 110885.
56. Forrest, C.M.; Mackay, G.M.; Oxford, L.; Stoy, N.; Stone, T.W.; Darlington, L.G. Kynurenine Pathway Metabolism in Patients with Osteoporosis after 2 Years of Drug Treatment. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2006, 33, 1078–1087.
57. Apalset, E.M.; Gjesdal, C.G.; Ueland, P.M.; Midttun, Ø.; Ulvik, A.; Eide, G.E.; Meyer, K.; Tell, G.S. Interferon (IFN)- γ -Mediated Inflammation and the Kynurenine Pathway in Relation to Bone Mineral Density: The Hordaland Health Study. *Clin. Exp. Immunol.* 2014, 176, 452–460.
58. Cason CA, Dolan KT, Sharma G, Tao M, Kulkarni R, Helenowski IB, Doane BM, Avram MJ, McDermott MM, Chang EB, Ozaki CK, Ho KJ. Plasma microbiome-modulated indole- and phenyl-derived metabolites associate with advanced atherosclerosis and postoperative outcomes. *J Vasc Surg.* 2018 Nov;68(5):1552-1562.e7. doi: 10.1016/j.jvs.2017.09.029. Epub 2017 Dec 13. PMID: 29248242; PMCID: PMC5999545.
59. Wongpraparut N, Pengchata P, Piyophiprapong S, Panchavinnin P, Pongakasira R, Arechep N, Kasetsinsombat K, Maneechotesuwan K. Indoleamine 2,3 dioxxygenase (IDO) level as a marker for significant coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021 Jul 26;21(1):353. doi: 10.1186/s12872-021-02140-0. PMID: 34311709; PMCID: PMC8314527.
60. Bao YS, Ji Y, Zhao SL, Ma LL, Xie RJ, Na SP. Serum levels and activity of indoleamine 2,3-dioxygenase and tryptophanyl-tRNA synthetase and their association with disease severity in patients with chronic kidney disease. *Biomarkers.* 2013 Aug;18(5):379-85. doi: 10.3109/1354750X.2013.790074. Epub 2013 May 7. PMID: 23651343.
61. Rhee EP, Clish CB, Ghorbani A, Larson MG, Elmariah S, McCabe E, Yang Q, Cheng S, Pierce K, Deik A, Souza AL, Farrell L, Damos C, Yeh RW, Palacios I, Rosenfield K, Vasan RS, Florez JC, Wang TJ, Fox CS, Gerszten RE. A combined epidemiologic and metabolomic approach improves CKD prediction. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Jul;24(8):1330-8. doi: 10.1681/ASN.2012101006. Epub 2013 May 16. PMID: 23687356; PMCID: PMC3736702.
62. Silva RE, Baldim JL, Chagas-Paula DA, Soares MG, Lago JHG, Gonçalves RV, Novaes RD. Predictive metabolomic signatures of end-stage renal disease: A multivariate analysis of population-based data. *Biochimie.* 2018 Sep;152:14-30. doi: 10.1016/j.biochi.2018.06.009. Epub 2018 Jun 15. PMID: 29913183.
63. Goek ON, Prehn C, Sekula P, Römisch-Margl W, Döring A, Gieger C, Heier M, Koenig W, Wang-Sattler R, Illig T, Suhre K, Adamski J, Köttgen A, Meisinger C. Metabolites associate with kidney function decline and incident chronic kidney disease in the general population. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Aug;28(8):2131-8. doi: 10.1093/ndt/gft217. Epub 2013 Jun 5. PMID: 23739151.
64. Lee H, Jang HB, Yoo MG, Park SI, Lee HJ. Amino Acid Metabolites Associated with Chronic Kidney Disease: An Eight-Year Follow-Up Korean Epidemiology Study. *Biomedicines.* 2020 Jul 17;8(7):222. doi: 10.3390/biomedicines8070222. PMID: 32708997; PMCID: PMC7399801.
65. Pertovaara M, Raitala A, Juonala M, Lehtimäki T, Huhtala H, Oja SS, Jokinen E, Viikari JS, Raitakari OT, Hurme M. Indoleamine 2,3-dioxygenase enzyme activity correlates with risk factors for atherosclerosis: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Clin Exp Immunol.* 2007 Apr;148(1):106-11. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03325.x. PMID: 17349013; PMCID: PMC1868844.
66. Pedersen ER, Tuseth N, Eussen SJ, Ueland PM, Strand E, Svingen GF, Midttun Ø, Meyer K, Mellgren G, Ulvik A, Nordrehaug JE, Nilsen DW, Nygård O. Associations of plasma kynurenines with risk of acute myocardial infarction in patients with stable angina pectoris. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015 Feb;35(2):455-62. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304674. Epub 2014 Dec 18. PMID: 25524770.
67. Crepaldi G, Allegri G (1975) Relationship between tryptophan metabolism and vitamin B6 and nicotinamid in aged subjects. *Acta Vit Enzymol* 29: 140-144.
68. Rogers KS, Evangelista SJ. 3-Hydroxykynurenine, 3-hydroxyanthranilic acid, and o-aminophenol inhibit leucine-stimulated insulin release from rat pancreatic islets. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1985 Feb;178(2):275-8. doi: 10.3181/00379727-178-42010. PMID: 3881773.
69. Price J, Brown R (1957) Quantitative studies on human urinary metabolites of tryptophan as affected by isoniazid and deoxypyridoxine. *J Clin Invest* 36: 1600-1607.
70. Zuo H, Ueland PM, Ulvik A, Eussen SJ, Vollset SE, Nygård O, Midttun Ø, Theofylaktopoulos D, Meyer K, Tell GS. Plasma Biomarkers of Inflammation, the Kynurenine Pathway, and Risks of All-Cause, Cancer, and Cardiovascular Disease Mortality: The Hordaland Health Study. *Am J Epidemiol.* 2016 Feb 15;183(4):249-58. doi: 10.1093/aje/kwv242. Epub 2016 Jan 27. PMID: 26823439; PMCID: PMC4753283.
71. Liu M, Wang X, Wang L, Ma X, Gong Z, Zhang S, Li Y. Targeting the IDO1 pathway in cancer: from bench to bedside. *J Hematol Oncol.* 2018 Aug 2;11(1):100. doi: 10.1186/s13045-018-0644-y. PMID: 30068361; PMCID: PMC6090955.
72. Platten M, Nollen EAA, Röhrig UF, Fallarino F, Opitz CA. Tryptophan metabolism as a common therapeutic target in cancer, neurodegeneration and beyond. *Nat Rev Drug Discov.* 2019 May;18(5):379-401. doi: 10.1038/s41573-019-0016-5. PMID: 30760888.
73. Platten M, von Knebel Doeberitz N, Oezen I, Wick W, Ochs K. Cancer Immunotherapy by Targeting IDO1/TDO and Their Downstream Effectors. *Front Immunol.* 2015 Jan 12;5:673. doi: 10.3389/fimmu.2014.00673. PMID: 25628622; PMCID: PMC4290671.
74. Dukes A, Davis C, El Refaey M, Upadhyay S, Mork S, Arounleut P, Johnson MH, Hill WD, Isales CM, Hamrick MW. The aromatic amino acid tryptophan stimulates skeletal muscle IGF1/p70s6k/mTor signaling in vivo and the expression of myogenic genes in vitro. *Journal Pre-proof Journal Pre-proof* 16 Nutrition. 2015;31:1018-1024.
75. El Refaey M, Zhong Q, Hill WD, Shi XM, Hamrick MW, Bailey L, Johnson M, Xu J, Bollag WB, Chutkan N, Isales CM. Aromatic amino acid activation of signaling pathways in bone marrow mesenchymal stem cells depends on oxygen tension. *PLoS One.* 2014;9:e91108
76. Ding KH, Cain M, Davis M, Bergson C, McGee -Lawrence M, Perkins C, Hardigan T, Shi X, Zhong Q, Xu J, Bollag WB, Hill W, Elsalanty M, Hunter M, Isales MC, Lopez P, Hamrick M, Isales CM. Amino acids as signaling molecules modulating bone turnover. *Bone.* 2018;115:15-24.
77. Refaey ME, McGee -Lawrence ME, Fulzele S, Kennedy EJ, Bollag WB, Elsalanty M, Zhong Q, Ding KH, Bendzun NG, Shi XM, Xu J, Hill WD, Johnson MH, Hunter M, Pierce JL, Yu K, Hamrick MW, Isales CM. Kynurenine, a Tryptophan Metabolite That Accumulates With Age, Induces Bone Loss. *J Bone Miner Res.* 2017;32:2182-2193.

78. Kim BJ, Hamrick MW, Yoo HJ, Lee SH, Kim SJ, Koh JM, Isles CM. The Detrimental Journal Pre-proof Journal Pre-proof 14 Effects of Kynurenine, a Tryptophan Metabolite, on Human Bone Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:2334 -2342.
79. Lovelace MD, Varney B, Sundaram G, Lennon MJ, Lim CK, Jacobs K, Guillemin GJ, Brew BJ. Recent evidence for an expanded role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in neurological diseases. *Neuropharmacology.* 2017;112:373 -388.
80. Schwarcz R, Stone TW. The kynurenine pathway and the brain: Challenges, controversies and promises. *Neuropharmacology.* 2017;112:237 -247.
81. Zadori D, Nyiri G, Szonyi A, Szatmari I, Fulop F, Toldi J, Freund TF, Vecsei L, Klivenyi P. Neuroprotective effects of a novel kynurenic acid analogue in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2011;118:865-875. doi: 10.1007/s00702-010-0573-6. Epub 2010 Dec 31. PMID: 21194001.
82. Amaral M, Levy C, Heyes DJ, Lafite P, Outeiro TF, Giorgini F, Leys D, Scrutton NS. Structural basis of kynurenine 3 -monooxygenase inhibition. *Nature.* 2013;496:382 -385.
83. Silva -Adaya D, Perez -De La Cruz V, Villeda -Hernandez J, Carrillo -Mora P, Gonzalez — Herrera IG, Garcia E, Colin -Barenque L, Pedraza -Chaverri J, Santamaria A. Protective effect of L -kynurenine and probenecid on 6 -hydroxydopamine -induced striatal toxicity in rats: implications of modulating kynurenate as a protective strategy. *Neurotoxicol Teratol.* 2011;33:303 -312.
84. Zádori D, Nyiri G, Szonyi A, Szatmári I, Fülöp F, Toldi J, Freund TF, Vecsei L, Klivényi P. Neuroprotective effects of a novel kynurenic acid analogue in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2011 Jun;118(6):865-75. doi: 10.1007/s00702-010-0573-6. Epub 2010 Dec 31. PMID: 21194001.
85. Shi H, Enriquez A, Rapadas M, Martin EMMA, Wang R, Moreau J, Lim CK, Szot JO, Ip E, Hughes JN, Sugimoto K, Humphreys DT, McInerney-Leo AM, Leo PJ, Maghazal GJ, Halliday J, Smith J, Colley A, Mark PR, Collins F, Sillence DO, Winlaw DS, Ho JWK, Guillemin GJ, Brown MA, Kikuchi K, Thomas PQ, Stocker R, Giannoulatou E, Chapman G, Duncan EL, Sparrow DB, Dunwoodie SL. NAD Deficiency, Congenital Malformations, and Niacin Supplementation. *N Engl J Med.* 2017 Aug 10;377(6):544-552. doi: 10.1056/NEJMoa1616361. PMID: 28792876.