



ТРИПТОФАН: КЛЮЧЕВОЙ МЕТАБОЛИТ ГОМЕОСТАЗА И РЕГУЛЯТОР ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА

¹В. М. Шейбак, ²А. Ю. Павлюковец

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Гродненский областной центр трансфузиологии, Гродно, Беларусь

Введение. Триптофан – незаменимая аминокислота, которая содержится в основном в белковой пище и его доступность во многом зависит от рациона питания. Значительная часть триптофана метаболизируется в желудочно-кишечном тракте микробиотой кишечника, образуя ряд биологически активных молекул, включая лиганды арилуглеводородного рецептора, кинуренины, серотонин (5-гидрокситриптамиин).

Цель исследования. Провести анализ научных исследований, подтверждающих ключевую роль микробных катаболитов триптофана на функции макроорганизма.

Материал и методы. Проведен анализ 47 англоязычных источников литературы, содержащих информацию об эффектах метаболитов триптофана на организм млекопитающих.

Результаты. Установлено, что метаболизм триптофана играет центральную роль как в нормальном макроорганизме, так и при патологических состояниях, прямо или косвенно контролируется микробиотой кишечника.

Выводы. Таким образом, метаболизм триптофана представляет собой важнейшую терапевтическую мишень, которая недостаточно используется для коррекции ряда хронических неврологических патологий и иммунокомпетентных состояний. Важный фактор – использование микроорганизмами нутрицевтиков и пробиотиков, модулирующих метаболизм триптофана в кишечнике и стимулирующих синтез специфических метаболитов.

Ключевые слова: триптофан, аминокислоты, гомеостаз, кишечная микробиота

TRYPTOPHAN: A KEY METABOLITE OF HOMEOSTASIS AND A REGULATOR OF BODY FUNCTIONS

¹V. M. Sheibak, ²A. Yu. Pauliukavets

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Grodno Regional Center of Transfusiology, Grodno, Belarus

Background. Tryptophan is an essential amino acid found mainly in protein foods and its availability is highly dependent on a diet. A significant part of tryptophan is metabolized in the gastrointestinal tract by the intestinal microbiota, producing a number of biologically active molecules, including aryl hydrocarbon receptor ligands, kynurenines, and serotonin (5-hydroxytryptamine).

Objective. To analyze scientific studies confirming the key role of tryptophan microbial catabolites on the function of a macroorganism.

Material and methods. The analysis of 47 English-language literature sources containing information on the effects of tryptophan metabolites on the mammalian organism was carried out.

Results. It has been established that tryptophan metabolism plays a central role both in a normal macroorganism and in pathological conditions, it being directly or indirectly controlled by the intestinal microbiota.

Conclusions. Thus, tryptophan metabolism is an important therapeutic target, underutilized in the treatment of a number of chronic neurological pathologies and immunocompetent conditions. An important factor is the use of nutraceuticals and probiotics by microorganisms that modulate the metabolism of tryptophan in the intestine and stimulate the synthesis of specific metabolites.

Keywords: tryptophan, amino acids, homeostasis, intestinal microbiota

Автор, ответственный за переписку:

Шейбак Владимир Михайлович, д-р мед. наук, проф.,
Гродненский государственный медицинский университет;
e-mail: VSheibak@gmail.com

Corresponding author:

Sheibak Vladimir Mikhailovich, PhD, MD (Medicine),
Professor, Grodno State Medical University;
e-mail: VSheibak@gmail.com

Для цитирования: Шейбак, В. М. Триптофан: ключевой метаболит гомеостаза и регулятор функций организма / В. М. Шейбак, А. Ю. Павлюковец // Гепатология и гастроэнтерология. 2021. Т. 5, № 2. С. 143-149. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2021-5-2-143-149>

For citation: Sheibak VM, Pauliukavets AY. Tryptophan: a key metabolite of homeostasis and a regulator of body functions. Hepatology and Gastroenterology. 2021;5(2):143-149. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2021-5-2-143-149>

Триптофан – незаменимая аминокислота, которая содержится в основном в белковой пище, его доступность во многом зависит от рациона питания. Содержание триптофана в белках и плазме крови ниже, чем остальных 20 протеиногенных аминокислот [1]. Следовательно, доступность триптофана ниже, чем других аминокислот, он играет лимитирующую роль во время синтеза белка [2]. Кроме того, триптофан является сигнальной молекулой, которая регулирует синтез белка в печени, предшественником множества биологически активных соединений, включая серотонин, мелатонин, триптамиин, хинолиновую кислоту и кинуреновую кислоту, предшественником коферментов никотинамидадениндинуклеотида и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАД и НАДФ) [3].

В статье представлен анализ научных исследований, указывающих на ключевую роль микробных катаболитов триптофана в функционировании макроорганизма.

Большая часть поступающего в организм триптофана всасывается в тонком кишечнике [4]. При этом диета имеет решающее значение, поскольку одновременное поступление нейтральных и ароматических аминокислот (особенно валина, лейцина, изолейцина) ограничивает всасывание и доступность для организма этой аминокислоты. Прием углеводов снижает абсорбцию триптофана, а развивающаяся гиперинсулинемия стимулирует захват нейтраль-

ных аминокислот [5]. Попадая в кровь, триптофан на 80-90% связывается с альбумином, что имеет значение для концентрации в плазме его свободной формы и последующего транспорта в ЦНС, поскольку альбумин – основной переносчик свободных жирных кислот и некоторых микроэлементов (цинк). Через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) триптофан переносится транспортером аминокислот L-типа (LAT1/Lat1), ответственным за транспорт больших нейтральных аминокислот [6]. Этот антипортер белкового комплекса экспрессируется в отростках астроцитов, которые включены в ГЭБ. Кроме того, транспортер экспрессируется нейронами, астроцитами и микроглией, которые составляют вторичный барьер для поглощения триптофана [7].

Значительная часть триптофана метаболизируется в желудочно-кишечном тракте микробиотой кишечника, образующей ряд биологически активных молекул, включая лиганды арилуглеводородного рецептора; а также кинуренины клетками иммунной системы и эпителиальными клетками кишечника. Скорость-лимитирующими ферментами в этих процессах является индолмин-2,3-диоксигеназа 1, а продукция серотонина (5-гидрокситриптамиин) особенно интенсивно идет в энтерохромаффинных клетках с участием триптофангидроксилазы 1 [8] (табл.).

Промежуточные и конечные метаболиты деградации триптофана влияют на гомеостаз организма, создавая метаболические оси ки-

Таблица. – Продукция метаболитов триптофана микробиомом кишечника

Table. – Production of tryptophan metabolites by the intestinal microbiome

Метаболит	Продуценты
Индол	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , <i>Bacteroides ovatus</i> , <i>Clostridium limosum</i> , <i>Clostridium bifermentans</i> , <i>Clostridium malenomenatum</i> , <i>Clostridium lentoputrescens</i> , <i>Clostridium tetani</i> , <i>Clostridium tetanomorphum</i> , <i>Clostridium ghoni</i> , <i>Clostridium sordellii</i> , <i>Desulfovibrio vulgaris</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Haemophilus influenza</i> , <i>Peptostreptococcus asscharolyticus</i> ,
3-метилиндол (Скатол)	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , <i>Butyrivibrio fibrisolvens</i> , <i>Clostridium bartlettii</i> , <i>Clostridium scatologenes</i> , <i>Clostridium drakei</i> , <i>Eubacterium cylindroides</i> , <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Megamonas hypermegale</i> ,
Индолуксусная кислота (ИУК)	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , <i>Bacteroides eggerthii</i> , <i>Bacteroides ovatus</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Bifidobacterium adolescentis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> subsp. <i>Longum</i> , <i>Bifidobacterium pseudolongum</i> , <i>Clostridium bartlettii</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>Clostridium lituseburense</i> , <i>Clostridium paraputrificum</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Clostridium putrefaciens</i> , <i>Clostridium saccharolyticum</i> , <i>Clostridium sticklandii</i> , <i>Clostridium subterminale</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Eubacterium hallii</i> , <i>Eubacterium cylindroides</i> , <i>Parabacteroides distasonis</i> , <i>Peptostreptococcus asscharolyticus</i>
Индолакриловая кислота	<i>Clostridium sporogenes</i> , <i>Peptostreptococcus russellii</i> , <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> , <i>Peptostreptococcus stomatis</i>
Индолеальдегид	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus murinus</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i>
Индолмолочная кислота	<i>Anaerostipes hadrus</i> , <i>Anaerostipes caccae</i> , <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , <i>Bacteroides eggerthii</i> , <i>Bacteroides ovatus</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Bifidobacterium adolescentis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> subsp. <i>Infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> subsp. <i>Longum</i> , <i>Bifidobacterium pseudolongum</i> , <i>Clostridium bartlettii</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Clostridium sporogenes</i> , <i>Clostridium saccharolyticum</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Eubacterium cylindroides</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Lactobacillus murinus</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i> , <i>Megamonas hypermegale</i> , <i>Parabacteroides distasonis</i> , <i>Peptostreptococcus asscharolyticus</i>
Индолпропионовая кислота	<i>Clostridium botulinum</i> , <i>Clostridium caloritolerans</i> , <i>Clostridium paraputrificum</i> , <i>Clostridium sporogenes</i> , <i>Clostridium cadaveris</i> , <i>Peptostreptococcus asscharolyticus</i> , <i>Peptostreptococcus russellii</i> , <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> , <i>Peptostreptococcus stomatis</i>
Триптамиин	<i>Clostridium sporogenes</i> , <i>Ruminococcus gnavus</i>
Никотиновая кислота	<i>Escherichia coli</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Prevotella copri</i> , <i>Ruminococcus lactaris</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Fusobacterium varium</i>

шечник-печень и кишечник-мозг, поскольку они абсорбируются через базолатеральную мембрану эпителия кишечника и попадают в кровоток [9, 10]. Примерная схема метаболизма триптофана в кишечнике млекопитающих представлена на рисунке.

Триптофан служит единственным субстратом для синтеза биогенного амина серотонина, который образуется преимущественно в дистальных отделах желудочно-кишечного тракта (90%) и в меньшей степени – в ЦНС (10%) [9]. Триптофангидроксилаза катализирует начальную, скорость-лимитирующую стадию превращения триптофана в серотонин. Энтерохромаффинные клетки кишечника экспрессируют триптофангидроксилазу 1 (КФ 1.14.16.4), в то время как серотонинергические нейроны ЦНС и кишечной нервной системы экспрессируют триптофангидроксилазу 2 (КФ 1.14.16.5). Эти ферменты превращают триптофан в 5-гидрокситриптофан, а декарбоксилаза ароматических аминокислот превращает 5-гидрокситриптофан в 5-гидрокситриптамин или серотонин. Энтерохромаффинные клетки слизистой оболочки кишечника синтезируют подавляющее большинство серотонина в организме. При активации энтерохромаффинных клеток серотонин связывается с нервными окончаниями внутренних сенсорных нейронов блуждающего нерва, что позволяет инициировать ответные реакции со стороны нервных центров и гипоталамуса [11].

Тромбоциты, циркулирующие в капиллярной сети собственной пластинки, поглощают оставшийся серотонин посредством селективного обратного захвата серотонина. Эти клетки служат системным резервуаром серотонина и могут доставлять его в периферические ткани. В эпи-

физе серотонин в дальнейшем может быть преобразован в мелатонин, основной эндогенный регулятор множества метаболических процессов, инициации сна и циркадных ритмов. Серотонин катаболизируется моноаминоксидазой до 5-гидроксииндолацетальдегида, а затем альдегиддегидрогеназой до 5-гидроксииндолуксусной кислоты, которая выводится с мочой [12].

Серотонинергические нейроны кишечника составляют примерно 2% всех кишечных нейронов. Эти нейроны обычно образуют синаптические связи с другими серотонинергическими нейронами, где на них приходится около 10% общей возбуждающей активности, и которые в совокупности регулируют моторику кишечника [13].

Серотонин вместе с холецистокинином участвует в регуляции функции толстого и тонкого кишечника, в первую очередь за счет своего действия на рецепторы 5-гидрокситриптамина 4 [13, 14]. Кроме того, серотонин играет важную роль в секреции хлорид- и бикарбонат-анионов, нейтрализуя содержимое просвета кишечника и защищая эпителиальные клетки от просветных паразитов. Серотонин также может активировать секрецию кишечных эпителиальных клеток за счет паракринного действия. Активация рецепторов 5-гидрокситриптамина 3 и 4, связанная с серотонином, одновременно стимулирует локальный нейрональный вазодилаторный ответ [14].

Интерстициальные клетки Кахаля представляют собой широко распространенные «водители ритма», регулирующие спонтанную ритмическую моторику кишечника. Серотонин посредством воздействия на рецептор 5-гидрокситриптамина 2В способствует сохранению сети интерстициальных клеток Кахаля. У мышей с дефицитом рецептора 5-гидрокситриптамина 2В



Рисунок. – Микробные метаболиты триптофана и функции систем организма
Figure – Microbial metabolites of tryptophan and body system functions

обнаруживают повышенную плотность интерстициальных клеток Кахала и нарушение спонтанной ритмической моторики кишечника [15].

Серотонин также стимулирует окончания блуждающего нерва в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, экспрессирующих рецептор 5-гидрокситриптамина 3 в зависимости от поступающих нутриентов. Так, инфузия в кишечник глюкозы вызывает высвобождение серотонина из депо энтерохромаффинных клеток, стимуляцию окончаний блуждающего нерва, что ведет к торможению опорожнения желудка и активирует секрецию инсулина поджелудочной железой.

Инфузия липидов способствует циклин-зависимому замедлению вагусной передачи сигналов и повышенному потреблению пищи [16]. Активация парасимпатических нейронов вызывает повышение циркулирующего серотонина [17].

Примерно 90% триптофана катаболизируется в печени по кинурениновому пути, где локализован ключевой фермент триптофан-2,3-диоксигеназа. Провоспалительные цитокины, в частности интерферон- γ , стимулируют активность фермента, в то время как глюкокортикоиды индуцируют экспрессию триптофан-2,3-диоксигеназы. Далее кинуренин катаболизируется до двух провоспалительных нейроактивных медиаторов – кинуреновой и хинолиновой кислот. Хинолиновая кислота далее катаболизируется в ниацин и НАД⁺ [18].

Центральные кинурениновые катаболиты образуются локально и в минимальной степени проникают через ГЭБ. В головном мозге они действуют на нейрональные рецепторы N-метил-D-аспартата, постсинаптические рецепторы, активируемые глутаматом, которые важны для обучения и памяти, сверхактивируются в случае нейрональной эксайтотоксичности. Кинурениновая кислота действует как антагонист рецептора N-метил-D-аспартата в сайте связывания глицина и обычно рассматривается как нейропротекторный фактор при физиологических концентрациях, в то время как хинолиновая кислота, продуцируемая в основном в микроглии, действует как слабый агонист и является нейротоксичным соединением, одновременно усиливающим свободно-радикальное окисление [18]. Кинурениновая кислота также сильный антагонист $\alpha 7$ -никотиновых рецепторов.

Хотя большая часть потребляемого белка расщепляется и всасывается в тонком кишечнике [5], значительное количество белков и аминокислот (6-18 г/день) могут достигать толстого кишечника [6], где их утилизируют различные комменсальные бактерии (табл. 1). Бактериальный катаболизм белка повышается с увеличением его потребления, при дефиците неперевариваемых углеводов в толстом кишечнике, увеличении просветного pH [7]. Постепенное истощение углеводных субстратов, наблюдаемое от проксимального к дистальному отделу толстой кишки, вызывает

сдвиг бактериального катаболизма с сахаролитической ферментации на протеолитическую [9]. В соответствии с этим концентрации фенольных соединений в результате разложения ароматических аминокислот в содержимом кишечника человека более чем в четыре раза выше в дистальном отделе толстой кишки, чем в проксимальном отделе толстой кишки [18].

Хотя продукты деградации бактериального белка в целом считаются вредными для хозяина, катаболиты триптофана, генерируемые микробиотой кишечника, вносят важный вклад в гомеостаз не только кишечника, но всего организма [4].

Показано, что различия в видовом и количественном составе микробиома кишечника могут влиять на доступность триптофана. У безмикробных мышей наблюдаются повышенные уровни триптофана и серотонина в плазме, которые нормализуются после восстановления кишечной микробиоты [4]. Отсутствие микроорганизмов в кишечнике мышей снижает кишечный катаболизм триптофана по кинурениновому пути, что приводит к повышению его уровня в плазме крови с одновременным снижением содержания кинуренина.

Подтверждая наличие оси кишечник-мозг, у крыс, получавших пробиотик *Bifidobacterium infantis*, наблюдалось снижение уровня 5-гидроксииндолуксусной кислоты в кортикальном слое головного мозга и заметное увеличение циркулирующих кинуренина и триптофана. Введение крысам *Lactobacillus johnsonii* приводило к снижению концентраций кинуренина и активности 2,3-индоламиндиоксигеназы в эпителиальных клетках кишечника, вероятно, из-за продукции *L. johnsonii* перекиси водорода, оказывающей ингибирующий эффект на 2,3-индоламиндиоксигеназу [19]. Кроме того, эпителиальные клетки могут изменять состав микробиома кишечника путем производства и секреции бактериотоксичных метаболитов кинуренина [20].

Некоторые таксоны бактерий напрямую используют триптофан, экспрессируя фермент триптофаназу, который превращает триптофан в индол. Повышенная метаболическая активность в отношении триптофана показана у *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Fusobacteria*, а также у родов *Clostridium*, *Burkholderia*, *Streptomyces*, *Pseudomonas* и *Bacillus* [21]. Индол и его последующие метаболиты индол-3-ацетат и триптами, снижают выраженность воспаления в эпителиальных клетках кишечника и провоспалительную активность макрофагов [22]. Ряд других родов, включая *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Blautia* и *Lactobacillus*, экспрессирующих декарбоксилазы ароматических аминокислот, катаболизируют триптофан до триптамина [21].

Многие производные индола, такие как индол-3-альдегид, индол-3-уксусная кислота, индол-3-пропионовая кислота, индол-3-ацетальдегид и индолакриловая кислота, являются лигандами для рецепторов ароматических углеводов. Передача сигналов рецепторами ароматических углеводов считается ключевым компонентом иммунного ответа на уровне кишечного барьера и, таким образом, имеет решающее значение для гомеостаза кишечника, модулируя регенерацию эпителия, целостность кишечного барьера и экспансию многих типов иммунных клеток, таких как интраэпителиальные лимфоциты, Т-хелперы-17, лимфоидные клетки, макрофаги, дендритные клетки и нейтрофилы [25].

Рецептор ароматических углеводов напрямую активируется нутриентами и ксенобиотиками. Многие лиганды рецептора ароматических углеводов метаболизируются и инактивируются белками семейства цитохрома P450, такими как Cyp1A1 [13].

Катаболиты триптофана, генерируемые микробиотой кишечника, – важные сигнальные молекулы в микробных сообществах, а также во взаимодействии между макроорганизмом и микробиомом, могут поддерживать кишечный и системный гомеостаз. Так, индол – межклеточная сигнальная молекула, которая важна для микробных популяций, влияет на образование спор, стабильность плазмид, устойчивость к антибиотикам, образование биопленок и вирулентность [24]. Индолэтанол проявляет антимикробную активность в отношении *Staphylococcus aureus*, *Salmonella enterica* и *Lactobacillus plantarum* [25, 26]. Индолэтанол также подавляет репликацию бактериофага термофильной бактерии *Geobacillus* sp. E263. Индол-3-ацетат обладает противогрибковой активностью против штаммов *Penicillium* и антибактериальной активностью против *E. coli* и *B. cereus* [27, 28]. Более того, существуют доказательства, подтверждающие, что индолы влияют на выживание нематод *Caenorhabditis elegans* [29, 30]. Таким образом, индолы играют роль модуляторов микробных сообществ кишечника во всех царствах, включая бактерии, грибы и вирусы.

Производные индола улучшают барьерные функции кишечника за счет увеличения экспрессии генов, участвующих в поддержании клеточной структуры белками плотных соединений [31, 32]. Индолпропионовая кислота является лигандом для сенсора ксенобиотиков, рецептора прегнана X [33]. Показано, что индолпропионовая кислота снижает проницаемость кишечника у мышей, получавших рацион с высоким содержанием жиров [34]. Индолакриловая кислота уменьшает воспалительные реакции, способствует дифференцировке бокаловидных клеток и продукции муцина [15].

Индол модулирует секрецию глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) энтероэндокринными L клетками толстой кишки [35]. GLP-1 необходим для стимуляции секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, подавления аппетита и замедления опорожнения желудка [36]. Более высокие концентрации индолпропионовой кислоты в сыворотке коррелируют со снижением риска развития диабета 2 типа и секрецией инсулина, что указывает на предполагаемую роль индолов в модуляции метаболизма глюкозы.

Триптамин, катаболит триптофана, продуцируемый *C. sporogenes* и *Ruminococcus gnavus*, представляет собой нейротрансмиттер кишечных нейронов [37]. Триптамин может выступать в качестве сигнальной молекулы, которая влияет на время транзита по кишечнику, что тесно связано с кишечной микробной композицией, ее разнообразием и метаболизмом в организме человека [23]. *R. gnavus* – распространенный вид кишечной микробиоты, обнаруживаемый примерно у 90% взрослых и младенцев, способность этого вида вырабатывать триптамин может иметь большое значение для макроорганизма [38, 39].

Анализ ассоциации между микробиомом кишечника человека и реакциями цитокинов *ex vivo* в цельной крови на микробную стимуляцию выявил отрицательную связь между производством интерферона- γ и бактериальными генами, ответственными за превращение триптофана в индолэтанол, что позволяет предположить, что индолэтанол обладает противовоспалительными свойствами [40].

Индолпропионовая кислота – скэвенджер гидроксильных радикалов [41]. Индол-3-уксусная кислота и триптамин ослабляли секрецию провоспалительных цитокинов в культурах макрофагов мышей и культурах гепатоцитов рецептор-зависимым образом, предполагая, что микробные катаболиты триптофана также могут влиять на воспалительные реакции в печени [8]. Эффекты катаболитов триптофана на продукцию цитокинов могут зависеть от активации арилуглеводородных рецепторов, поскольку было показано, что передача сигналов через арилуглеводородный рецептор модифицирует ответы, инициируемые toll-подобным рецептором в дендритных клетках человека [42, 43].

Хотя индолы в целом оказывают положительное действие, исключением является индоксилсульфат, ко-метаболит макроорганизма и микробов, образуемый из индола в печени под действием ферментов цитохрома P450, включая CYP2E1 и сульфотрансферазы [44]. Этот катаболит обычно характеризуется как уремический токсин, который накапливается у пациентов с хроническим поражением почек [45]. Индоксилсульфат – мощный агонист арилуглеводородных рецепторов, вызывает тубулоинтерстициальный фиброз, гломерулярный склероз,

дисфункцию эндотелиальных клеток сосудов и окислительный стресс в эндотелиальных клетках [46]. Индоксилсульфат не обнаруживается у стерильных мышей, поскольку производство индоксилсульфата зависит от комменсальных бактерий [47]. Манипуляции с микробным катаболизмом триптофана в кишечнике могут быть одной из стратегий снижения циркулирующих уровней индоксилсульфата [47].

Выводы

Таким образом, метаболизм триптофана играет центральную роль как в здоровом макро-

организме, так и при патологических состояниях, прямо или косвенно контролируется микробиотой кишечника и представляет собой важнейшую терапевтическую мишень, которая недостаточно используется для коррекции ряда хронических неврологических патологий и иммунокомпетентных состояний. Важным фактором является использование микроорганизмами нутрицевтиков и пробиотиков, модулирующих метаболизм триптофана в кишечнике и стимулирующих синтез специфических метаболитов.

References

1. Reilly JG, McTavish SF, Young AH. Rapid depletion of plasma tryptophan: A review of studies and experimental methodology. *J Psychopharmacol*. 1997;11:381-392. doi: 10.1177/026988119701100416.
2. Mariotti F, Gardner CD. Dietary Protein and Amino Acids in Vegetarian Diets – A Review. *Nutrients*. 2019;11:2661. doi: 10.3390/nu11112661.
3. Lesurtel M, Graf R, Aleil B, Walther DJ, Tian Y, Jochum W, Gachet C, Bader M, Clavien P-A. Platelet-derived serotonin mediates liver regeneration. *Science*. 2006;312:104-107. doi: 10.1126/science.1123842.
4. Nyangale EP, Mottram DS, Gibson GR. Gut microbial activity, implications for health and disease: the potential role of metabolite analysis. *J Proteome Res*. 2012;11:5573-5585. doi: 10.1021/pr300637d.
5. Evenepoel P, Claus D, Geypens B, Hiele M, Geboes K, Rutgeerts P, Ghooet Y. Amount and fate of egg protein escaping assimilation in the small intestine of humans. *Am J Physiol*. 1999;277(5):G935-943. doi: 10.1152/ajpgi.1999.277.5.G935.
6. Watson MD, Cross BL, Grosicki GJ. Evidence for the Contribution of Gut Microbiota to Age-Related Anabolic Resistance. *Nutrients*. 2021;13(2):706-727. doi: 10.3390/nu13020706.
7. Macfarlane GT, Cummings JH, Macfarlane S, Gibson GR. Influence of retention time on degradation of pancreatic enzymes by human colonic bacteria grown in a 3-stage continuous culture system. *J Appl Bacteriol*. 1989;67:520-527.
8. Krishnan S, Ding Y, Saedi N, Choi M, Sridharan GV, Sherr DH, Yarmush ML, Alaniz RC, Jayaraman A, Lee K. Gut Microbiota-Derived Tryptophan Metabolites Modulate Inflammatory Response in Hepatocytes and Macrophages. *Cell Rep*. 2018;23(4):1099-1111. doi: 10.1016/j.celrep.2018.03.109.
9. Roager HM, Hansen LBS, Bahl MI, Frandsen HL, Carvalho V, Gøbel RJ, Dalgaard MD, Plichta DR, Sparholt MH, Vestergaard H, Hansen T, Sicheritz-Pontén T, Nielsen HB, Pedersen O, Lauritzen L, Kristensen M, Gupta R, Licht TR. Colonic transit time is related to bacterial metabolism and mucosal turnover in the gut. *Nat Microbiol*. 2016;1:16093. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.93.
10. Pavlova T, Vidova V, Bienertova-Vasku J, Janku P, Almási M, Klanova J, Spacík Z. Urinary intermediates of tryptophan as indicators of the gut microbial metabolism. *Anal Chim Acta*. 2017;987:72-80. doi: 10.1016/j.aca.2017.08.022.
11. Dou L, Bertrand E, Cerini C, Faure V, Sampil J, Vanholder R, Berland Y, Brunet P. The uremic solutes p-cresol and indoxyl sulfate inhibit endothelial proliferation and wound repair. *Kidney Int*. 2004;65(2):442-451. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00399.x.
12. Geypens B, Claus D, Evenepoel P, Hiele M, Maes B, Peeters M, Rutgeerts P, Ghooes Y. Influence of dietary protein supplements on the formation of bacterial metabolites in the colon. *Gut*. 1997;41(1):70-76. doi: 10.1136/gut.41.1.70.
13. Lee JH, Lee J. Indole as an intercellular signal in microbial communities. *FEMS Microbiol Rev*. 2010;34:426-444.
14. Dodd D, Spitzer MH, Van Treuren W, Merrill BD, Hryckowian AJ, Higginbottom SK, Le A, Cowan TM, Nolan GP, Fischbach MA, Sonnenburg JL. A gut bacterial pathway metabolizes aromatic amino acids into nine circulating metabolites. *Nature*. 2017;551(7682):648-652. doi: 10.1038/nature24661.
15. Włodarska M, Luo C, Kolde R, d'Hennezel E, Annand JW, Heim CE, Krastel P, Schmitt EK, Omar AS, Creasey EA, Garner AL, Mohammadi S, O'Connell DJ, Abubucker S, Arthur TD, Franzosa EA, Huttenhower C, Murphy LO, Haider HJ, Vlamakis H, Porter JA, Xavier RJ. Indoleacrylic Acid Produced by Commensal *Peptostreptococcus* Species Suppresses Inflammation. *Cell Host Microbe*. 2017;22(1):25-37. doi: 10.1016/j.chom.2017.06.007.
16. Cervantes-Barragan L, Chai JN, Tianero MD, Di Luccia B, Ahern PP, Merriman J, Cortez VS, Caparon MG, Donia MS, Giffillan S, Cella M, Gordon JI, Hsieh C-S, Colonna M. *Lactobacillus reuteri* induces gut intraepithelial CD4+CD8α+ T cells. *Science*. 2017;357(6353):806-810. doi: 10.1126/science.aah5825.
17. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, Olesen SW, Forslund K, Bartolomeus H, Haase S, Mähler A, Balogh A, Markó L, Vvedenskaya O, Kleiner FH, Tsvetkov D, Klug L, Costea PI, Sunagawa S, Maier L, Rakova N, Schatz V, Neubert P, Frätzer C, Krannich A, Gollasch M, Grohme DA, Côte-Real BF, et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. *Nature*. 2017;551:585-589. doi: 10.1038/nature24628.
18. Smith EA, Macfarlane GT. Enumeration of human colonic bacteria producing phenolic and indolic compounds: effects of pH, carbohydrate availability and retention time on dissimilatory aromatic amino acid metabolism. *J Appl Bacteriol*. 1996;81(3):288-302. doi: 10.1111/j.1365-2672.1996.tb04331.x.
19. Abildgaard A, Elfving B, Hokland M, Wegener G, Lund S. The microbial metabolite indole-3-propionic acid improves glucose metabolism in rats, but does not affect behaviour. *Arch Physiol Biochem*. 2018;124(4):306-312. doi: 10.1080/13813455.2017.1398262.
20. Reimann F, Tolhurst G, Gribble FM. G-Protein-Coupled Receptors in Intestinal Chemoreception. *Cell Metab*. 2012;15(4):421-431. doi: 10.1016/j.cmet.2011.12.019.
21. Koopman N, Katsavelis D, ten Hove AS, Brul S, de Jonge WJ, Seppen J. The Multifaceted Role of Serotonin in Intestinal Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9487. doi: 10.3390/ijms22179487.
22. Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut: functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(10):473-486. doi: 10.1038/nrgastro.2013.105.
23. Wandeputte D, Falony G, Vieira-Silva S, Tito RY, Joossens M, Raes J. Stool consistency is strongly associated with gut microbiota richness and composition, enterotypes and bacterial growth rates. *Gut*. 2016;65:57-62. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309618.
24. Chen H, Fink GR. Feedback control of morphogenesis in fungi by aromatic alcohols. *Genes Dev*. 2006;20(9):1150-1161. doi: 10.1101/gad.1411806.

25. Elleuch L, Shaaban M, Smaoui S, Mellouli L, Karray-Rebai I, Fourati-Ben Fguira L, Shaaban KA, Laatsch H. Bioactive secondary metabolites from a new terrestrial *Streptomyces* sp. TN262. *Appl Biochem Biotechnol*. 2010;162(2):579-593. doi: 10.1007/s12010-009-8808-4.
26. Jin M, Xu C, Zhang X. The effect of tryptophol on the bacteriophage infection in high-temperature environment. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2015;99(19):8101-8111. doi: 10.1007/s00253-015-6674-2.
27. Honoré AH, Aunsbjerg SD, Ebrahimi P, Thorsen M, Benfeldt C, Knøchel S, Skov T. Metabolic footprinting for investigation of antifungal properties of *Lactobacillus paracasei*. *Anal Bioanal Chem*. 2016;408(1):83-96. doi: 10.1007/s00216-015-9103-6.
28. Narayanan TK, Rao GR. Beta-indoleethanol and beta-indolelactic acid production by *Candida* species: their antibacterial and autoantibiotic action. *Antimicrob Agents Chemother*. 1976;9(3):375-380. doi: 10.1128/AAC.9.3.375.
29. Lee J-H, Kim Y-G, Kim M, Kim E, Choi H, Kim Y, Lee J. Indole-associated predator-prey interactions between the nematode *Caenorhabditis elegans* and bacteria. *Environ Microbiol*. 2017;19(5):1776-1790. doi: 10.1111/1462-2920.13649.
30. Bommarius B, Anyanful A, Izrayelit Y, Bhatt S, Cartwright E, Wang W, Swimm AI, Benian GM, Schroeder FC, Kalman D. A family of indoles regulate virulence and Shiga toxin production in pathogenic *E. coli*. *PLoS One*. 2013;8(1):e54456. doi: 10.1371/journal.pone.0054456.
31. Bansal T, Alaniz RC, Wood TK, Jayaraman A. The bacterial signal indole increases epithelial-cell tight-junction resistance and attenuates indicators of inflammation. *Proc Natl Acad Sci*. 2010;107(1):228-233. doi: 10.1073/pnas.0906112107.
32. Shimada Y, Kinoshita M, Harada K, Mizutani M, Masahata K, Kayama H, Takeda K. Commensal bacteria-dependent indole production enhances epithelial barrier function in the colon. *PLoS One*. 2013;8(11):600-604. doi: 10.1371/journal.pone.0080604.
33. Venkatesh M, Mukherjee S, Wang H, Li H, Sun K, Benechet AP, Qiu Z, Maher L, Redinbo MR, Phillips RS, Fleet JC, Kortagere S, Mukherjee P, Fasano A, Le Ven J, Nicholson JK, Dumas ME, Khanna KM, Mani S. Symbiotic bacterial metabolites regulate gastrointestinal barrier function via the xenobiotic sensor PXR and Toll-like receptor 4. *Immunity*. 2014;41(2):296-310. doi: 10.1016/j.immuni.2014.06.014.
34. Jennis M, Cavanaugh CR, Leo GC, Mabius JR, Lenhard J, Hornby PJ. Microbiota-derived tryptophan indoles increase after gastric bypass surgery and reduce intestinal permeability in vitro and in vivo. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(2):e13178. doi: 10.1111/nmo.13178.
35. Chimere C, Emery E, Summers DK, Keyser U, Gribble FM, Reimann F. Bacterial metabolite indole modulates incretin secretion from intestinal enteroendocrine L cells. *Cell Rep*. 2014;9(4):1202-1208. doi: 10.1016/j.celrep.2014.10.032.
36. Holst JJ. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. *Physiol Rev*. 2007;87(4):1409-1439. doi: 10.1152/physrev.00034.2006.
37. Williams BB, Van Benschoten AH, Cimermanic P, Donia MS, Zimmermann M, Taketani M, Ishihara A, Kashyap PC, Fraser JS, Fischbach MA. Discovery and characterization of gut microbiota decarboxylases that can produce the neurotransmitter tryptamine. *Cell Host Microbe*. 2014;16(4):495-503. doi: 10.1016/j.chom.2014.09.001.
38. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto J-M, Hansen T, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59-65. doi: 10.1038/nature08821.
39. Sagheddu V, Patrone V, Miragoli F, Puglisi E, Morelli L. Infant Early Gut Colonization by Lachnospiraceae: High Frequency of *Ruminococcus gnavus*. *Front Pediatr*. 2016;4:57. doi: 10.3389/fped.2016.00057.
40. Schirmer M, Smeekens SP, Vlamakis H, Jaeger M, Oosting M, Franzosa EA, Ter Horst R, Jansen T, Jacobs L, Bonder MJ, Kurilshikov A, Fu J, Joosten LAB, Zhernakova A, Huttenhower C, Wijmenga C, Netea MG, Xavier RJ. Linking the Human Gut Microbiome to Inflammatory Cytokine Production Capacity. *Cell*. 2016;167(4):1125-1136.e8. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.020.
41. Chyan YJ, Poeggeler B, Omar RA, Chain DG, Frangione B, Ghiso J, Pappolla MA. Potent neuroprotective properties against the Alzheimer beta-amyloid by an endogenous melatonin-related indole structure, indole-3-propionic acid. *J Biol Chem*. 1999;274(31):21937-21942. doi: 10.1074/jbc.274.31.21937.
42. Kado S, Chang WLW, Chi AN, Wolny M, Shepherd DM, Vogel CFA. Aryl hydrocarbon receptor signaling modifies Toll-like receptor-regulated responses in human dendritic cells. *Arch Toxicol*. 2017;91(5):2209-2221. doi: 10.1007/s00204-016-1880-y.
43. Banoglu E, Jha GG, King RS. Hepatic microsomal metabolism of indole to indoxyl, a precursor of indoxyl sulfate. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2001;26(4):235-240. doi: 10.1007/BF03226377.
44. Wu I-W, Hsu K-H, Lee C-C, Sun C-Y, Hsu H-J, Tsai C-J, Tzen C-Y, Wang Y-C, Lin C-Y, Wu M-S. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(3):938-947. doi: 10.1093/ndt/gfq580.
45. Kim HY, Yoo T-H, Hwang Y, Lee GH, Kim B, Jang J, Yu HT, Kim MC, Cho J-Y, Lee CJ, Kim HC, Park S, Lee WW. Indoxyl sulfate (IS)-mediated immune dysfunction provokes endothelial damage in patients with end-stage renal disease (ESRD). *Sci Rep*. 2017;7(1):3057. doi: 10.1038/s41598-017-03130-z.
46. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, Siuzdak G. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106(10):3698-3703. doi: 10.1073/pnas.0812874106.
47. Devlin AS, Marcobal A, Dodd D, Nayfach S, Plummer N, Meyer T, Pollard KS, Sonnenburg JL, Fischbach MA. Modulation of a Circulating Uremic Solute via Rational Genetic Manipulation of the Gut Microbiota. *Cell Host Microbe*. 2016;20(6):709-715. doi: 10.1016/j.chom.2016.10.021.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторах:

Шейбак Владимир Михайлович, д-р мед. наук, проф., Гродненский государственный медицинский университет, e-mail: VSheibak@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6829-447X

Павлюковец Анастасия Юрьевна, канд. биол. наук, доц., Гродненский областной центр трансфузиологии, e-mail: anastasiayk@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7995-5587

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about the authors

Sheibak Vladimir Mikhailovich, PhD, MD (Medicine), Professor, Grodno State Medical University, e-mail: VSheibak@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6829-447X.

Pauliukavets Anastasiya, PhD (Biology), Associate Professor, Grodno Regional Center for Transfusiology, e-mail: anastasiayk@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7995-5587.

Поступила: 07.10.2021

Принята к печати: 14.10.2021

Received: 07.10.2021

Accepted: 14.10.2021