

УДК: 612.82:612.33]:616-008.9-095:577.112.387

МЕТАБОЛІЗМ ТРИПТОФАНУ: РОЛЬ В МОДУЛЯЦІЇ ФУНКЦІЇ ОСІ «ГОЛОВНИЙ МОЗОК–КИШЕЧНИК»

Слюсар Н.А., Салтанова С.Д.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Вісь «головний мозок–кишечник» є двонаправленою мережею обміну інформацією між кишечником і головним мозком, центральну роль в якій відіграє метаболізм триптофану, що прямо та опосередковано регулюється кишковою мікробіотою. Модуляція складу мікробіоти кишечника є перспективною терапевтичною стратегією при захворюваннях, асоційованих з порушенням функціонування осі «головний мозок–кишечник». Було проаналізовано сучасну вітчизняну та міжнародну наукову літературу щодо ролі метаболізму триптофану в модуляції осі «головний мозок–кишечник». Для пошуку літературних джерел вивчено бази даних Scopus, PubMed, ResearchGate, Wiley Online Library, Google Scholar за 2018–2024 рр, загалом 33 джерела. Ми дійшли висновків, що мікробіота кишечника модулює функцію осі «головний мозок–кишечник» через взаємодію між імунною системою, бактеріальними метаболітами та змінами в метаболізмі триптофану. З урахуванням того, що склад мікробіоти кишечника тварин та людей різні, екстраполювати результати досліджень на тваринах щодо патогенезу, патофізіології та лікування розладів осі «головний мозок–кишечник» на людську популяцію не є можливим. Існує потреба у подальших дослідженнях на людях щодо вивчення можливості використання триптофану та його метаболітів як біомаркерів для діагностики та розробки нових терапевтичних стратегій при захворюваннях, асоційованих з порушенням функціонування осі «головний мозок–кишечник».

Ключові слова: серотонін, кінуренін, центральна нервова система, кишечник, кишкова мікробіота.



Цитуйте українською: Слюсар НА, Салтанова СД. Метаболізм триптофану: роль в модуляції функції осі «головний мозок–кишечник». Медицина сьогодні і завтра. 2024;93(3):14-22. <https://doi.org/10.35339/msz.2024.93.3.sls>

Cite in English: Slyusar NA, Saltanova SD. Tryptophan metabolism: role in modulating the function of the "brain–gut axis". Medicine Today and Tomorrow. 2024;93(3):14-22. <https://doi.org/10.35339/msz.2024.93.3.sls> [in Ukrainian].

Відповідальний автор: Слюсар Н.А.
✉ Україна, 01024, м. Київ,
б-р Тараса Шевченка, 13.
E-mail: nataliia.sliusar.p2@gmail.com

Corresponding author: Slyusar N.A.
✉ Ukraine, 01024, Kyiv,
Taras Shevchenko Boulevard, 13.
E-mail: nataliia.sliusar.p2@gmail.com

© Слюсар Н.А., Салтанова С.Д., 2024

CC BY-NC-SA

© Slyusar N.A., Saltanova S.D., 2024

Вісь «головний мозок–кишечник» є двонаправленою мережею обміну інформацією між кишечником і Головним Мозком (ГМ) [1]. У низці досліджень продемонстровано, що зміни в складі кишкової мікробіоти впливають на зазначену вісь шляхом модуляції метаболізму триптофану [2–4]. Як сигнальні молекули між кишковою мікробіотою та мозком, продукти метаболізму триптофану (серотонін (5-Hydroxytryptamine, 5-HT), кінуреніни, триптаміни, індолні сполуки тощо) відіграють істотну роль у функціонуванні вісі «головний мозок–кишечник» [2; 4; 5].

Триптофан (β -(β -індоліл)- α -амінопропіонова кислота) – незамінна амінокислота – є єдиним попередником 5-HT та мелатоніну; з іншого боку, він може метаболізуватися кінуреніновим шляхом [2; 6]. Важливим кофактором ферментативних реакцій метаболізму даної амінокислоти є вітамін B6 [7].

Синтез серотоніну

5-HT синтезується з триптофану. У Центральній Нервовій Системі (ЦНС) він діє як ключовий нейромедіатор, що бере участь у модуляції емоційного контролю, споживання їжі, сну, інтенсивності болю тощо [8; 9]. Центральний 5-HT становить до 10 % від загального, більше 90 % (периферичний) – продукується Ентерохромафінними Клітинами (ЕК) кишечника та у фізіологічних умовах не долає ГематоЕнцефалічний Бар'єр (ГЕБ) [10; 11]. Синтез 5-HT в ЦНС і кишечнику залежать від триптофангідроксилази (Tryptophan Hydroxylase, TRH), яка існує в 2 ізоформах: TRH₁ експресується в ЕК, TRH₂ – у ГМ [5; 11; 12]. На експресію TRH впливають р-хлорамфетамін і підвищення рівня триптофану. Дисрегульована експресія TRH виявляється при низці психічних та функціональних гастроінтестинальних розладах, таких як тривожності та синдромі подразненого кишечника [8; 12].

Синтез кінуренінів

За кінуреніновим шляхом метаболізується понад 90 % ендогенного триптофану. Цей шлях впливає на доступність зазначеної амінокислоти шляхом виведення її надлишку [4]. Ініціація відбувається індукцією індоламін-2,3-діоксигеназою (Indoleamine 2,3-DiOxygenase, IDO) та триптофан-2,3-діоксигеназою (Tryptophan 2,3-DiOxygenase, TDO). IDO присутня в ГМ, кишечнику, печінці, TDO майже повністю експресується в печінці. IDO може активуватися у відповідь на імунні стимули, найбільш ефективним серед яких є γ -інтерферон; активність TDO регулюється триптофаном; зміни експресії TDO, що обумовлені стресом, залежать від активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи [13–16].

Мікробіота кишечника

Проведені дослідження демонструють, що коменсальні бактерії кишечника різнобічно впливають на доступність триптофану та розглядаються як визначний фактор, що впливає на його метаболізм в кишечнику [4; 17]. Більша частина триптофану, що надходить до організму з білковою їжею, всмоктується в тонкому кишечнику, але певна його кількість досягає товстої кишки, де він метаболізується коменсальними бактеріями [18].

В результаті декарбоксілювання триптофану триптофандекарбоксілазами (Tryptophan Decarboxylases, TrpDs) таких коменсальних бактерій, що належать до *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Blautia* та *Lactobacillus* утворюється триптамін, який є структурно подібним до 5-HT [18–20]. У дослідженнях Bhattarai Y. et al., Veurel E. було продемонстровано, що миші зі стерильним кишечником мають знижений рівень триптаміну в кишечнику та підвищений рівень триптофану в сироватці крові; це підтверджує участь мікробіоти кишечника

у модуляції декарбоксілювання кишкового триптофану [18; 20].

Триптофан також може метаболізуватися кишковою мікробіотою в індол та його похідні, такі як індол-3-альдегід (Indole-3-Aldehyde, 3-IAld), індол-3-оцтова кислота (Indole-3-Acetic Acid, IAA) та індол-3-пропіонова кислота (Indole-3-Propionic Acid, IPA) [21; 22]. Утворення індолу з триптофану відбувається через активацію триптофанази (Tryptophanase, TnaA) багатьох грамнегативних і грампозитивних бактерій (*Escherichia coli*, *Clostridium sp.*, *Bacteroides sp.* тощо) [3; 19]. IAA є похідним індол-ацетаміду (Indole Acetamide, IAM), який утворюється з триптофану шляхом ферментації триптофан-монооксигеназою таких бактерій, що належать до *Clostridium*, *Bacteroides* і *Bifidobacterium* [19; 23]. Також триптофан може метаболізуватися деякими бактеріями, що належать до *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* до проміжної індол-3-молочної кислоти (Indole-3-Lactic Acid, ILA) за участю амінотрансферази, яка каталізує ароматичні амінокислоти, та дегідрогеназно-залежним шляхом індол-молочної кислоти [19; 23].

Мікробна модуляція серотонінового шляху метаболізму триптофану

Коменсальні бактерії сприяють біосинтезу 5-НТ в ЕК товстого кишечника шляхом метаболіт/клітинно-залежного механізму [13; 24]. З іншого боку, коменсальна мікробіота може використовувати вільний триптофан для синтезу 5-НТ. Низка бактерій, що належать до *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Escherichia coli* та *Klebsiella*, здатні синтезувати 5-НТ шляхом експресії триптофансинтетази [19; 23]. Також значна кількість 5-НТ синтезується коменсальною мікробіотою шляхом декон'югації глюкуронід-кон'югованого 5-НТ, який надходить в кишечник через жовчні

протоки за участю бактеріальної β -глюкуронідази [23].

Мікробна модуляція кінуренінового шляху метаболізму триптофану

Кінуреніновий шлях модулюється медіаторами запалення, ферменти цього шляху (особливо IDOs) є імунореактивними [5; 14–16]. Дослідження Margolis K.G. et al., Kennedy P.J. et al., Roth W. et al., Beurel E., Fan L. et al. продемонстрували здатність кишкової мікробіоти модулювати імунну відповідь господаря [4–10; 18; 25]. Tripp P. et al., Beurel E. виявили, що у мишей зі стерильним кишечником спостерігається уповільнення розпаду триптофану через кінуреніновий шлях та зниження рівню триптофану в сироватці крові; циркулюючі рівні триптофану та кінуреніну нормалізуються після мікробної колонізації кишечника мишей [18; 26].

Взаємодія між кишковою мікробіотою та вродженою імунною системою має вирішальне значення для забезпечення кишкового гомеостазу [16; 26]. Активація Toll-подібних рецепторів (Toll-Like Receptors, TLRs) ліпополісахаридами (LipoPolySaccharides, LPS) і ліпoteйхоєвою кислотою (LipoTeichoic Acid, LTA) кишкової мікробіоти є ключовим фактором ініціації метаболізму триптофану через кінуреніновий шлях і стимуляції TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-7, TLR-8; TLR-9 індукує продукцію кінуреніну [16; 27].

Коротколанцюгова жирна кислота (Short-Chain Fatty Acid, SCFA) бутират (основне джерело енергії для ентероцитів), яка продукується кишковою мікробіотою, пригнічує експресію IDO. Шляхом інгібування активності IDO бутират пригнічує утворення кінуреніну з триптофану [14; 15]. Коротколанцюгові жирні кислоти (Short-Chain Fatty Acids, SCFAs) є основними продуктами мікробного метаболізму вуглево-

дів; це свідчить про значну роль цього метаболізму в модуляції кінуренінового шляху [26; 28; 29]. Так Tripp P. et al. на тваринних моделях (миші зі стерильним кишечником на грудному вигодовуванні, яким було введено *B. infantis*) виявили підвищення концентрації бутирату сліпої кишки мікробіому тварин, що сприяв продукції SCFAs і додатково модулював метаболізм 5-НТ, кінуреніну та індолу [26].

Роль метаболізму триптофану в осі «головний мозок–кишечник»

Кишкова мікробіота відіграє значну роль у формуванні осі «головний мозок–кишечник» [4; 13; 23]. Зміни в складі мікробіоти кишечника та її метаболічній активності пов'язані зі змінами у функціонуванні ГМ та поведінці [5; 10]. За даними Högglund E. et al, Veurel E. триптофан та його метаболіти займають центральне місце у взаємодії між мікробіотою кишечника та ГМ [5; 18].

Серотонін і вісь «головний мозок–кишечник»

5-НТ приймає участь у модуляції диференціації та міграції нейронів, рості аксонів, мієлінізації та формуванні синапсів [4; 24]. Оскільки периферичний 5-НТ не може проходити через ГЕБ, центральний 5-НТ синтезується з триптофану, який транспортується з кровотоку через ГЕБ [11; 12]. Миші зі стерильним кишечником демонструють підвищення рівня тривожності та 5-НТ в гіпокампі, що свідчить про гуморальний шлях, через який кишкова мікробіота впливає на серотонінергічну нейротрансмісію в ЦНС [10]. Зміни в метаболізмі триптофану мікробіотою кишечника впливають на периферичну доступність триптофану, що, в свою чергу, призводить до змін у метаболізмі 5-НТ в ЦНС [10; 24]. Також SCFAs (в першу чергу бутират), які можуть транспортуватися в кровотік, виявляють нейротропні ефекти, збільшуючи кон-

центрацію 5-НТ в ГМ [14; 28; 29]. Крім того, запальні стимули, такі як LPS клітинної мембрани грамнегативних бактерій, знижують рівень 5-НТ в префронтальній корі ГМ мишей [10; 18]. Це може бути зумовлено LPS-індукованою імунною відповіддю, яка активує кінуреніновий шлях через IDO, що ускладнює синтез 5-НТ [14; 15; 29].

Кінуренін і вісь «головний мозок–кишечник»

Кінуреніновий шлях є основним в метаболізмі триптофану; він модулює доступність 5-НТ та є асоційованим з поведінковими та когнітивними розладами [9; 13]. Основними продуктами метаболізму кінуреніну є кінуренінова (KYNurenic Acid, KYNA) та хінолінова (QUINolinic acid, QUIN) кислоти. KYNA є нейропротектором при ексайтотоксичності, що індукована QUIN, але підвищення її рівня викликає когнітивні розлади [16]. Отже, крім обмеження доступності триптофану для центрального синтезу 5-НТ, активація кінуренінового шляху модулює функції ГМ через продукування нейротоксичних та/або нейропротекторних метаболітів [5; 9]. Також кінуренін є AhR-лігандом (аріловим вуглеводневим рецептором), який відіграє важливу роль у нейрозапальних процесах та нейропсихіатричних розладах [3; 17; 30–32].

На відміну від 5-НТ, кінуренін, що утворюється на периферії, може долати ГЕБ [3]. Накопичення кінуреніну в ЦНС призводить до порушень поведінки, зниження результатів навчання та пам'яті у гризунів [21]. Навпаки, миші із стерильним кишечником демонструють когнітивні порушення та зниження рівня тривожності, що супроводжується підвищенням вмісту триптофану та зниженням рівня кінуреніну в крові [9; 10; 18]. Roth W et al. показали, що пероральне введення *Bifidobacterium infantis* призводить до підвищення концент-

рації триптофану та KYNA в крові [10]. Подібним чином, миші, інфіковані *Toxoplasma gondii*, мають підвищені рівні кінуреніну, KYNA і QUIN у ГМ [24]. Вищезазначене свідчить про те, що мікробіота кишечника впливає на функції ГМ шляхом модуляції кінуренінового шляху.

Мікробні метаболіти триптофану і вісь «головний мозок–кишечник»

Мікробіота кишечника продукує такі метаболіти триптофану, як триптамін і індольні сполуки; ці метаболіти є невід'ємною складовою метаболізму організму хазяїна, вони здатні передавати сигнали локально до слизової оболонки кишечника та віддалено до ГМ [5; 17; 23]. Вищезазначене свідчить про потенційну роль мікробних метаболітів триптофану у взаємодії між мікробіотою кишечника та ЦНС [4; 24].

Індол є основним метаболітом, що продукується бактеріями кишечника з триптофану за участю TnaA. Крім того, що індол є основним міжклітинним сигналом у мікробній екосистемі кишечника [17; 21], він також взаємодіє з кишечним епітелієм, сприяючи підвищенню стійкості міжклітинних з'єднань і експресії протизапальних цитокінів [17; 22].

Після всмоктування в кров, індол чинить вплив на функції ГМ і поведінку. Щури, в яких має місце гіперпродукція індолу, демонструють підвищений рівень тривожності в тестах на новизну, в лабіринті та у відкритому полі [21]. Це доводить, що індол відіграє критичну роль в осі «головний мозок–кишечник», та його накопичення в ЦНС може призводити до розвитку тривожних розладів.

Подібно до індолу, індольні похідні триптофану (триптамін, IAA, IPA) впливають на проникність кишечника та стан імунної системи організму хазяїна. Так, IPA посилює протизапальні властивості

мікробіоти кишечника [22]. Триптамін, IAA, IPA є лігандами для арил-вуглеводного білку (Aryl hydrocarbon Receptor, AhR), який експресується не лише в кишечнику, а й у клітинах ЦНС (нейронах, астроцитах, мікрогліальних клітинах), де він впливає на проліферацію, диференціацію та структурну стабільність нейронів [17; 30; 31; 34]. Оскільки циркулюючі у крові індольні похідні, такі як IAA і IPA, можуть проходити через ГЕБ, посередницька роль індольних метаболітів у контексті осі «головний мозок–кишечник» є особливо важливою. Дослідження, проведені Rothhammer V. et al., Juricek L. et al. продемонстрували, що мікробні індольні метаболіти триптофану, включаючи індол, IAA і IPA, здатні активувати сигнальні шляхи AhR у астроцитах і тим самим пригнічувати запалення в ЦНС [32; 34].

Висновки

У результаті досліджень, проведених на тваринних моделях, отримані докази того, що мікробіота кишечника модулює функцію осі «головний мозок–кишечник» через взаємодію між імунною системою, бактеріальними метаболітами та змінами в метаболізмі триптофану.

По причині того, що склад мікробіоти кишечника тварин та людей різні, екстраполювати результати досліджень на тваринах щодо патогенезу, патофізіології та лікування розладів осі «головний мозок–кишечник» на людську популяцію не є можливим. Отже, для вивчення можливості використання триптофану та його метаболітів як біомаркерів для діагностики та розробці терапевтичних стратегій при розладах осі «головний мозок–кишечник», існує потреба у подальших дослідженнях на людях.

Мікробіота кишечника відіграє вирішальну роль у регуляції метаболізму

триптофану, який займає ключове місце в осі «головний мозок–кишечник» і прямо та опосередковано нею регулюється. Таким чином, методи ребіозу кишкової мікробіоти, що модулюють до-

ступність триптофану є перспективним варіантом лікування розладів осі «головний мозок–кишечник».

Конфлікт інтересів відсутній.

Література

1. Alzubide S, Alhalafi M. The Gut Brain Connection. *Journal of Behavioral and Brain Science*. 2024;14(3):103-17. DOI: 10.4236/jbbs.2024.143008.
2. Слюсар НА, Волосовець ОП, Кривопустов СП, Салтанова СД. Вплив нейротрансмітерів на перебіг функціональних гастроінтестинальних розладів, асоційованих з порушеннями емоційно-вольової сфери, що обумовлені стресом, у дітей. *Здоров'я дитини*. 2024;19(4):219-29. DOI: 10.22141/2224-0551.19.4.2024.1709.
3. Grifka-Walk HM, Jenkins BR, Kominsky DJ. Amino Acid Trp: The Far Out Impacts of Host and Commensal Tryptophan Metabolism. *Front Immunol*. 2021;12:653208. DOI: 10.3389/fimmu.2021.653208. PMID: 34149693.
4. Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1486-501. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.10.066. PMID: 33493503.
5. Hoglund E, Overli O, Winberg S. Tryptophan Metabolic Pathways and Brain Serotonergic Activity: A Comparative Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:158. DOI: 10.3389/fendo.2019.00158. PMID: 31024440.
6. Chojnacki C, Medrek-Socha M, Blonska A, Blasiak J, Poplawski T, Chojnacki J, Gasiorowska A. A Low FODMAP Diet Supplemented with L-Tryptophan Reduces the Symptoms of Functional Constipation in Elderly Patients. *Nutrients*. 2024;16(7):1027. DOI: 10.3390/nu16071027. PMID: 38613060.
7. Tsujita N, Akamatsu Y, Nishida MM, Hayashi T, Moritani T. Effect of Tryptophan, Vitamin B6, and Nicotinamide-Containing Supplement Loading between Meals on Mood and Autonomic Nervous System Activity in Young Adults with Subclinical Depression: A Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Study. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2019;65(6):507-14. DOI: 10.3177/jnsv.65.507. PMID: 31902864.
8. Matis L, Daina LG, Maris L, Ghitea TC, Trifan DF, Moga I, Fodor R. Variety of Serotonin Levels in Pediatric Gastrointestinal Disorders. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(24):3675. DOI: 10.3390/diagnostics13243675. PMID: 38132259.
9. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology*. 2017;112:399-412. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.07.002. PMID: 27392632.
10. Roth W, Zadeh K, Vekariya R, Ge Y, Mohamadzadeh M. Tryptophan Metabolism and Gut-Brain Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):2973. DOI: 10.3390/ijms22062973. PMID: 33804088.
11. Keating DJ, Spencer NJ. What is the role of endogenous gut serotonin in the control of gastrointestinal motility? *Pharmacological Research*. 2019;140:50-5. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.06.017. PMID: 29935946.
12. Guzel T, Mirowska-Guzel D. The Role of Serotonin Neurotransmission in Gastrointestinal Tract and Pharmacotherapy. *Molecules*. 2022;27(5):1680. PMID: 35268781. DOI: 10.3390/molecules27051680.

13. Binda S, Tremblay A, Iqbal UH, Kassem O, Le Barz M, Thomas V, et al. Psychobiotics and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Where Do We Go from Here? *Microorganisms*. 2024; 12(4):634. DOI: 10.3390/microorganisms12040634. PMID: 38674579.
14. Martin-Gallausiaux C, Larraufie P, Jarry A, Beguet-Crespel F, Marinelli L, Ledue F, et al. Butyrate Produced by Commensal Bacteria Down-Regulates Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 (IDO-1) Expression via a Dual Mechanism in Human Intestinal Epithelial Cells. *Front Immunol*. 2018;9:2838. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02838. PMID: 30619249.
15. Laurans L, Venteclef N, Haddad Y, Chajadine M, Alzaid F, Metghalchi S, et al. Genetic deficiency of indoleamine 2,3-dioxygenase promotes gut microbiota-mediated metabolic health. *Nat Med*. 2018;24(8):1113-20. DOI: 10.1038/s41591-018-0060-4. PMID: 29942089.
16. Lashgari NA, Roudsari NM, Shayan M, Niazi Shahraki F, Hosseini Y, Momtaz S, Abdolghaffari AH. IDO/Kynurenine; novel insight for treatment of inflammatory diseases. *Cytokine*. 2023;166:156206. DOI: 10.1016/j.cyto.2023.156206. PMID: 37120946.
17. Su X, Gao Y, Yang R. Gut Microbiota-Derived Tryptophan Metabolites Maintain Gut and Systemic Homeostasis. *Cells*. 2022;11(15):2296. DOI: 10.3390/cells11152296. PMID: 35892593.
18. Beurel E. Stress in the microbiome-immune crosstalk. *Gut Microbes*. 2024;16(1):2327409. DOI: 10.1080/19490976.2024.2327409. PMID: 38488630.
19. Roager HM, Licht TR. Microbial tryptophan catabolites in health and disease. *Nat Commun*. 2018;9(1):3294. DOI: 10.1038/s41467-018-05470-4. PMID: 30120222.
20. Bhattarai Y, Williams BB, Battaglioli EJ, Whitaker WR, Till L, Grover M, et al. Gut Microbiota-Produced Tryptamine Activates an Epithelial G-Protein-Coupled Receptor to Increase Colonic Secretion. *Cell Host Microbe*. 2018;23(6):775-85.e5. DOI: 10.1016/j.chom.2018.05.004. PMID: 29902441.
21. Jaglin M, Rhimi M, Philippe C, Pons N, Bruneau A, Goustard B, et al. Indole, a Signaling Molecule Produced by the Gut Microbiota, Negatively Impacts Emotional Behaviors in Rats. *Front Neurosci*. 2018;12:216. DOI: 10.3389/fnins.2018.00216. PMID: 29686603.
22. Jennis M, Cavanaugh CR, Leo GC, Mabus 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). DOI: 10.1111/nmo.13178. PMID: 28782205.
23. Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host Microbe*. 2018;23(6):716-24. DOI: 10.1016/j.chom.2018.05.003. PMID: 29902437.
24. De Vadder F, Grasset E, Manneras Holm L, Karsenty G, Macpherson AJ, Olofsson LE, Backhed F. Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(25):6458-63. DOI: 10.1073/pnas.1720017115. PMID: 29866843.
25. Fan L, Xia Y, Wang Y, Han D, Liu Y, Li J, et al. Gut microbiota bridges dietary nutrients and host immunity. *Sci China Life Sci*. 2023;66(11):2466-514. DOI: 10.1007/s11427-023-2346-1. PMID: 37286860.
26. Tripp P, Davis EC, Gurung M, Rosa F, Bode L, Fox R, et al. Infant Microbiota Communities and Human Milk Oligosaccharide Supplementation Independently and Synergistically Shape Metabolite Production and Immune Responses in Healthy Mice. *J Nutr*. 2024;154(9):2871-86. DOI: 10.1016/j.tjnut.2024.07.031. PMID: 39069270.

27. Orhan F, Bhat M, Sandberg K, Stahl S, Piehl F, Svensson C, et al. Tryptophan Metabolism Along the Kynurenine Pathway Downstream of Toll-like Receptor Stimulation in Peripheral Monocytes. *Scand J Immunol.* 2016;84(5):262-71. DOI: 10.1111/sji.12479. PMID: 27607184.
28. Dubois T, Zdanowicz N, Jacques D, Lepiece B, Jassogne C. Microbiota Diversity and Inflammation as a New Target to Improve Mood: Probiotic Use in Depressive Disorder. *Psychiatr Danub.* 2023;35(2):72-6. PMID: 37800206.
29. Yang Z, Su H, Lv Y, Tao H, Jiang Y, Ni Z, et al. Inulin intervention attenuates hepatic steatosis in rats via modulating gut microbiota and maintaining intestinal barrier function. *Food Res Int.* 2023;163:112309. DOI: 10.1016/j.foodres.2022.112309. PMID: 36596207.
30. Sun M, Ma N, He T, Johnston LJ, Ma X. Tryptophan (Trp) modulates gut homeostasis via aryl hydrocarbon receptor (AhR). *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(10):1760-8. DOI: 10.1080/10408398.2019.1598334. PMID: 30924357.
31. Montgomery TL, Eckstrom K, Lile KH, Caldwell S, Heney ER, Lahue KG, et al. *Lactobacillus reuteri* tryptophan metabolism promotes host susceptibility to CNS autoimmunity. *Microbiome.* 2022;10(1):198. DOI: 10.1186/s40168-022-01408-7. PMID: 36419205.
32. Rothhammer V, Mascanfroni ID, Bunse L, Takenaka MC, Kenison JE, Mayo L, et al. Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor. *Nat Med.* 2016;22(6):586-97. DOI: 10.1038/nm.4106. PMID: 27158906.
33. Juricek L, Coumoul X. The Aryl Hydrocarbon Receptor and the Nervous System. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9):2504. DOI: 10.3390/ijms19092504. PMID: 30149528.

Slyusar N.A., Saltanova S.D.

TRYPTOPHAN METABOLISM: ROLE IN MODULATING THE FUNCTION OF THE "BRAIN-GUT AXIS"

The "brain-gut axis" is a bidirectional network of information exchange between the gut and the brain, in which tryptophan metabolism plays a central role, which is directly and indirectly regulated by the gut microbiota. Modulation of the gut microbiota composition is a promising therapeutic strategy for diseases associated with dysfunction of the "brain-gut axis". The aim of the study was to summarize the available literature data on the role of tryptophan metabolism in modulating the function of the "brain-gut axis". The current national and international scientific literature on the role of tryptophan metabolism in modulating the brain-gut axis was analyzed. To search for literature sources, the databases Scopus, PubMed, ResearchGate, Wiley Online Library, Google Scholar for 2018–2024 were studied, a total of 33 sources. The study described the mechanisms of serotonin and kynurenine synthesis. The impact of the gut microbiota on tryptophan metabolism in the gastrointestinal tract is considered. The role and place of serotonin, kynurenine and microbial tryptophan metabolites in the functioning of the "brain-gut axis" are described. We concluded that the gut microbiota modulates the function of the "brain-gut axis" through the interaction between the immune system, bacterial metabolites, and changes in tryptophan metabolism. Due to the fact that the composition of the gut microbiota of animals and humans is different, it is not possible to extrapolate the results of animal studies on the pathogenesis, pathophysiology and treatment of "brain-gut axis" disorders to the human population. There is a need for further human studies to explore the possibility of using tryptophan and its metabolites as biomarkers for diagnosis and development of new therapeutic

strategies for diseases associated with "brain–gut axis" dysfunction. One of the options for such treatment may be methods of intestinal microbiota rebiosis that modulate tryptophan availability.

Keywords: *serotonin, kynurenine, central nervous system, gut, gut microbiota.*

Надійшла до редакції 10.08.2024

Відомості про авторів

Слюсар Наталія Анатоліївна – аспірант та асистент кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна.

Поштова адреса: Україна, 01024, м. Київ, б-р Тараса Шевченка, 13.

E-mail: nataliia.sliusar.p2@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7712-4461.

Салтанова Світлана Дмитрівна – доцент кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна.

Поштова адреса: Україна, 01024, м. Київ, б-р Тараса Шевченка, 13.

E-mail: saltanovas@ukr.net

ORCID: 0000-0002-4828-9339.