VERA RUDZĪTE

PIECDESMIT GADU ZINĀTNĒ

Pēc Rīgas 3. vidusskolas pabeigšanas 1949. gadā uzsāku studijas LU Medicīnas fakultātē. Ar zinātnisko darbu sāku nodarboties 1951. gada rudenī, kad, strādādama diagnostikas pulciņā profesora Nikolaja Skujas vadībā, mērīju asinsspiedienu rūpnīcas VEF strādniekiem dažādos cehos, kā arī pārbaudīju asinsspiedienu Paula Stradiņa Klīniskās slimnīcas pacientiem vienmērīga trokšņa ietekmē.

Par savu skolotāju zinātnē uzskatu profesoru Kristapu Rudzīti, kura vadītajā studentu zinātniskajā pulciņā sāku strādāt 1952. gada rudenī, kļūdama par vienu no profesora Kristapa Rudzīša saistaudu tuklo šūnu un eozinofilo leukocītu pētniecēm. Uzsāktais zinātniskais darbs izrādījās veiksmīgs. Par to liecina pirmais zinātniskais raksts, kas publicēts 1953. gadā Latvijas PSR Zinātņu Akadēmijas Vēstīs [1]. Saistaudu tuklo šūnu un eozinofilo leukocītu pētījumi turpinājās līdz studiju beigām, t.i., līdz 1955. gadam, kā arī strādājot par ārsti Smiltenes pilsētas un Vāles lauku slimnīcā (no 1955. gada augusta līdz 1956. gada oktobrim). Tie turpinājās arī tad, kad strādāju par zinātnisko līdzstrādnieci Latvijas Eksperimentālās un klīniskās medicīnas institūtā (no 1956. gada oktobra līdz 1979. gada februārim) aptuveni līdz 1963. gadam, tikai tad šiem novērojumiem pievienojās perifērisko asiņu formelementu, seruma olbaltumu un aminoskābes triptofāna pētījumi. Daļa šo pētījumu rezultātu minēta K. Rudzīša monogrāfijā *“Генпу-ноциты”* [2], daļa publicēta zinātniskajos rakstos, bet interesantākie apkopoti pirmajā disertācijā medicīnas zinātņu kandidāta grāda iegūšanai *“Периферическо асиņu un saistaudu formelementi un seruma olbaltumi pie ļaundabīgiem audzējiem (klīniski un eksperimentāli pētījumi)”* [3], kas aizstāvēta terapijas specialitātē Rīgas Medicīnas institūta Zinātniskajā padomē 1960. gada 19. decembrī. Maskavas Augstākā atestācijas komisija aizstāvēto medicīnas zinātņu kandidāta grādu apstiprināja 1961. gada 15. februārī. Šajā darbā aprakstīta sakarība starp triptofāna daudzumu seruma albumīnu frakcijā (albumīnu frakcija iegūta ar izsālīšanas metodi un saturēja albumīnos esošo, ar albumīniem saistīto, kā arī brīvo triptofānu) un perifērisko asiņu leukocītu skaitu. Tas deva pamatu izvirzīt domu, ka neaizstājamā aminoskābe triptofāns var ietekmēt leukocītu skaitu un formulu, tāpēc to varētu izmantot leukopēniju ārstēšanā. Domas pareizību apstiprināja vienlaikus veiktie ungāru zinātnieku pētījumi [4,5]. Šie autori bija injicējuši 10 mg/kg

ķermeņa svāra aminoskābes (glicīnu, izoleicīnu, glutamīnskābi, treonīnu, metionīnu, cistīnu un triptofānu) baltajām žurkām un tikai pēc triptofāna injekcijas novērojuši leikocītu skaita palielināšanos perifēriskajās asinīs, it īpaši 24. stundā.

Darba turpmāko virzību tuklo šūnu pētīšanā kavēja jaunas metodes izstrādāšanas nepieciešamība. Tāpēc pievērsos neaizstājamās aminoskābes triptofāna pētījumiem. Par kandidāta disertācijas darbā veikto pētījumu rezultātiem sagatavoju pirmo publikāciju angļu valodā, ko publicēja žurnāls *Neoplasma* [6]. Bez tam uzsāku triptofāna lietošanu pazemināta leikocītu skaita gadījumos gan klīniski veselīgiem cilvēkiem (rentgenkabinētos strādājošiem), gan arī slimniekiem. Tā kā triptofāna dienas deva pieaugušajam cilvēkam ir 0,5 – 1,0 g, tad triptofānu ordinēju perorāli pa 0,1 g dienā ēšanas laikā 10 dienas pēc kārtas. Iegūtos rezultātus apkopāju zinātniskā rakstā, ko 1963. gadā publicēja Latvijas PSR Zinātņu Akadēmijas Vēstis [7].

Turpmāk pārbaudīju triptofāna abu optisko izomēru, kā arī racemāta darbību. Bez tam veicu lielu eksperimentu, kurā pēc triptofāna parenterālas ievadīšanas dzīvniekiem (baltajām *Wistar* līnijas žurkām) kontrolēju ne vien asins formelementu skaitu, bet arī triptofāna oksigenāzes un 5-hidroksitriptofāna dekarboksilāzes aktivitāti aknās. Ja triptofāna oksigenāze nosaka kinurenīna, tad 5-hidroksitriptofāna dekarboksilāze – serotoninā biosintēzi (1. att.). Tā kā iezīmējās paralēles starp minēto fermentu aktivitāti aknās no vienas puses un perifērisko asiņu formelementu skaitu no otras puses, izvirzīju domu, ka fizioloģiski aktīvs ir ne tikai triptofāns, bet arī tā metabolīti. Turpmākie pētījumi parādīja, ka tādi metabolīti, kā kinurenīns un serotoninīns ne tikai palielina leikocītu skaitu perifēriskajās asinīs, bet arī triptofāna oksigenāzes aktivitāti aknās: tātad tie aktivē kinurenīna biosintēzi. Šāds fakts bija konstatēts pirmo reizi [8]. Tikai 1972. gadā šo novērojumu apstiprināja vācu zinātnieks Hardelands [9], ziņojot, ka kinurenīns, 3-hidroksiantranilskābe, hinolīnskābe, pikolīnskābe, kinurenīnskābe, hinaldīnskābe un ksanturēnskābe paaugstina gan triptofāna oksigenāzes, gan arī tirozīna aminotransferāzes aktivitāti aknās. Iegūtos pētījumu rezultātus 1968. gadā apkopāju otrajā disertācijā – “*Особенности обмена триптофана при патологии*” [10] –, lai iegūtu medicīnas zinātņu doktora grādu. Disertāciju aizstāvēju patofizioloģijas specialitātē 1969. gada 14. oktobrī PSRS Medicīnas Zinātņu Akadēmijas Fizioloģijas, biokīmijas un farmakoloģijas zinātniskajā padomē Maskavā. PSRS Augstākā atestācijas komisija aizstāvēto grādu apstiprināja 1971. gada 19. februārī, bet 1992. gada 17. jūnijā Latvijas Eksperimentālās un klīniskās medicīnas institūta Habilitācijas un promocijas padome to nostrificēja, piešķirot medicīnas habilitētā doktora grādu. Profesora titulu piešķīra Latvijas Kardioloģijas institūta Zinātniskā padome 1993. gada 13. oktobrī. Doktora disertācijas darbā iegūtos rezultātus apkopāju monogrāfijā “*Триптофан (в норме и патологии)*” [11]. Jāatzīmē, ka tā bija pirmā grāmata, kas veltīta neaizstājamai aminoskābei triptofānam.

Kad pēc doktora disertācijas aizstāvēšanas atgriezos Rīgā, docents Valentīns Būmeisters mani lūdza palīdzēt eksperimentāli pierādīt viņa izvirzīto hipotēzi, ka palielināts ogļskābās gāzes saturs ieelpojamā gaisā ietekmē vairogdziedzera funkciju un apmērus skolēniem. Šī hipotēze bija izvirzīta pēc skolēnu apsekošanas dažādās Latvijas skolās vairāku gadu garumā. Šajā laikā Valentīns Būmeisters vadīja Endokrinoloģijas laboratoriju, kurā biju izstrādājis savu doktora disertāciju un kurā turpināju strādāt. Bez tam viņš bija vadījis manu subordinatūru 6. kursā un devis daudz vērtīgu padomu praktiskajā medicīnā. Tāpēc ar prieku pieņēmu šo lūgumu, kura veikšanai pagāja trīs emocionāli smagi, bet darba ziņā spraigi un interesanti gadi. Latvijas Eksperimentālās un klīniskās medicīnas institūta vadošās amatpersonas V. Būmeisters hipotēzei neticēja un, šķiet, uzskatīja uzsākto darbu par laika un līdzekļu nelietderīgu izmantošanu. Bez tam tajā laikā Rīgā lietoja tikai divas metodes vairogdziedzera funkcionālā stāvokļa noteikšanai: klīnisko un J131 uzkrāšanās metodi vairogdziedzerī. Vairogdziedzera funkcionālā stāvokļa noteikšanai dzīvniekiem abas minētās metodes nebija lietojamas. Tā kā mūsu tehniskās iespējas laboratorijā bija visai ierobežotas, izstrādāju ar proteīniem saistītā joda noteikšanas metodi asins serumā [12]. Darbā iesaistīju Rīgas Medicīnas institūta darbiniekus: Histoloģijas katedras vadītāju profesori Ainu Dālmāni un šīs katedras vecāko laboranti Lolitu Osīti. Darbs vainagojās panākumiem: palielināts ogļskābās gāzes saturs ieelpojamā gaisā palielināja vairogdziedzera apmērus un svaru baltajām *Wistar* līnijas žurkām, bet, spriežot pēc ar proteīniem saistītā joda daudzuma asins sērūnā, samazināja tā aktivitāti [13, 14]. Pašreiz šo darbu turpina profesore Renāte Līgere, kura šobrīd apsekojusi 1049 Latvijas skolēnu vielmaiņas traucējumu īpatnības, tomēr iegūtos rezultātus pagaidām nav publicējusi.

Darbu vajadzēja turpināt arī aizstāvētās disertācijas virzienā. To savos noteikumos par doktora grāda piešķiršanu bija norādījusi PSRS Augstākā atestācijas komisija. Kad 1975. gadā literatūrā parādījās pirmā un pagaidām vienīgā kolorimetriskā metode kinurenīna noteikšanai, izstrādāju to un ieviešu turpmākajā darbā [15]. Šajā laikā laboratorijā strādāja Latvijas Valsts Universitātes Ķīmijas fakultātes studente Inta Siliņa (tagad Muižniece), kas ar jonu maiņas sveķu hromatogrāfijas metodi centās noteikt gan kinurenīnu, gan 3-hidroksikinurenīnu. Arī šis darbs vainagojās panākumiem. Tā kā Inta Siliņa bija sportiste un īsajās distancēs skriešanā bija ieguvusi 3. vietu Latvijā, diplomdarbam ieteicu pārbaudīt triptofāna līmeni asinīs un kinurenīna līmeni urīnā skrējējiem pirms un pēc treniņa. Pēc 45 minūšu ilgas skriešanas konstatējam brīvā triptofāna daudzuma paaugstināšanos asins serumā un kinurenīna daudzuma pieaugumu urīnā [16]. Šāds fakts bija konstatēts pirmo reizi. Izskaidrojumu tam toreiz nezinājām, nezinājām arī par kinurenīna fizioloģisko aktivitāti. Tomēr bija zināms, ka kinurenīna metabolītiem 3-hidroksikinurenīnam un 3-hidroksiantranilskābei piemīt endogēna blastomogēna aktivitāte. Tāpēc, lai nekaitētu sporta attīstībai Padomju Savienībā, datu publicēšanu aizliedza. Šie rezultāti publicēti tikai 1999. gadā [17], kad bijām jau iegu-

vuši datus par kinurenīna ietekmi uz sirds un asinsvadu sistēmu, kad bija zināms, ka skrējējiem un riteņbraucējiem sacīkšu laikā dramatiski izmainās imūnsistēma [18] un kinurenīna līmenis asins serumā pieaug pēc regbija cīņām un arī veloergometrijas [19].

Ar Latvijas PSR Veselības aizsardzības ministrijas pavēli 1979. gada 5. februārī mani pārcēla darbā par vecāko zinātnisko līdzstrādnieci uz 1977. gadā dibināto Latvijas Kardioloģijas institūtu. Nācās uzbūvēt laboratoriju (jau 4. pēc kārtas). Tagad arī šī – mana labākā laboratorija – ir iznīcināta. Savus pētījumus turpinām trīs nelielās telpās, kuras būtu dēvējamas par 5. laboratoriju.

Ceturtās laboratorijas iekārtošanas laikā uzrakstīju otru monogrāfiju “*Диабетогенные метаболиты триптофана как причина сахарной болезни.*” To publicēja Latvijas PSR izdevniecība *Zinātne* 1981. gadā [20]. Ar šo mazo grāmatiņu atvadījos no Latvijas Eksperimentālās un klīniskās medicīnas institūta, kurā biju strādājusi gandrīz 23 gadus.

Kardioloģijas institūta vadība bija labvēlīgi noskaņota un tālredzīga, jo atļāva pētīt triptofāna–nikotīnskābes maiņas ceļu kardioloģijas slimniekiem. Pretimnākoša izrādījās arī PSRS Valsts Zinātnes un tehnikas komiteja, kas apstiprināja iecerētā darba tēmu un piešķīra finansējumu, zinot, ka literatūrā datu šajā virzienā nav. 1981. gadā Kardioloģijas institūtā nodibināja Bioķīmijas laboratoriju, par kuras vadītāju ievēlēja mani. Tā sākās vissatraucošākais un interesantākais posms manā darba dzīvē: “staigāšana pa baltu lapaspusi medicīnas zinātnē”. Tāpēc turpmāk iegūtie rezultāti parasti bija jauni, pasaules literatūrā vēl neaprakstīti. Pēc laboratorijas nodibināšanas uzaicināju darbā ķīmiķus. Vienlaikus ar radioimunoloģisko metožu lietošanu arteriālās hipertensijas izcelsmes izziņāšanai pētījām triptofāna–nikotīnskābes maiņas ceļu slimniekiem ar kardiovaskulāru patoloģiju. Izciels palīgs darba sākumam bija Paula Stradiņa Klīniskās slimnīcas 32. nodaļas vadītājs Jānis Lācis, kas atļāva izmeklēt slimniekus ar neskaidru diagnozi.

Pirmā veiksmīgā slimniece bija ar nezināmas etioloģijas *angina pectoris* lēkmēm naktīs, miera stāvoklī. Parasti lietojamā terapija lēkmes nesamazināja. Jaundibinātajā laboratorijā atrada izteiktu kinurenīna akumulēšanos asins serumā pēc perorālas 30 mg/kg ķermeņa svara L-triptofāna slodzes. Šāda parādība literatūrā aprakstīta kā B6 vitamīna aktīvās formas jeb piridoksāl-5-fosfāta (P-5-F) nepietiekamība organismā [21]. P-5-F biosintēze parādīta 2. attēlā. Tāpēc slimniecei ieteicu lietot maksimālas piridoksīna un riboflavīna devas, kā arī nikotīnskābi, jo tās biosintēze šādos apstākļos ir kavēta. Šī terapija deva labus rezultātus: slimniece izveseļojās. Normalizējās arī kinurenīna akumulēšanās asins serumā. Iegūtie rezultāti veidoja pamatu diviem izgudrojumiem, kurus apstiprināja 1983. gadā [22,23]. Tomēr tie neatrisināja divus būtiskus jautājumus: 1) ko slimnieki jūt šo īpatnējo lēkmju laikā un 2) kāda nozīme ir kinurenīnam šādu *angina pectoris* lēkmju ģenēzē. Bez tam neviens nezināja, ko jautāt slimniekiem, lai iegūtu nepieciešamo informāciju. Strādājot 10 dienas Maskavā Centrālajā medicīnas

Tikšanās Latvijas Zinātņu akadēmijā. No kreisās – LZA ārzemju loceklis Sergejs Fjodorovs, LZA prezidents Jānis Stradiņš, LZA akadēmiķe Vera Rudzīte

bibliotēkā un Ļeņina bibliotēkā tiešus norādījumus neatradu, tomēr netiešu ziņu sameklēju: kinurenīna ievadīšana dzīvniekiem galvas smadzeņu ventrikulos izraisīja krampjus, kas bija līdzīgi epilepsijas lēkmei. Šie krampji dažkārt beidzās ar nāvi – tātad sirds apstāšanos. Secināju, ka nepieciešami izolētas sirds eksperimenti, lai izslēgtu galvas smadzeņu lomu sirds darbības regulēšanā. Atgriezusies Rīgā, sāku meklēt izolētas sirds pētniekus un turpat līdzās Kardioloģijas institūtā atradu Guntu Silenieci, kas prata izolēt vārdes sirdi un to neskaitāmas reizes bija darījusi Latvijas PSR Zinātņu akadēmijas Organiskās sintēzes institūtā, lai pētītu jaunu sintezēto medikamentu ietekmi. Gunta Sileniece nokvēpināja kimogrāfam nepieciešamo papīru, izolēja un sagatavoja farmakoloģiskam eksperimentam vārdes sirdi. Jau pirmais novērojums deva pozitīvus rezultātus: kinurenīna pievienošana barotājšķīdumam izraisīja bradikardiju. Gunta Sileniece pārbaudīja vēl divas varžu sirdis. Arī tām novēroja bradikardiju pēc kinurenīna pievienošanas barotājšķīdumam. Veiktais novērojums deva iespēju pajautāt jau izmeklētiem slimniekiem, ko viņi izjutuši savu sirds lēkmju laikā – paātrinātu vai palēninātu sirdsdarbību. Visos gadījumos sirdsdarbība bija palēninājusies. Sirds bija apstājusies, kas tad arī bija nāves baiļu cēlonis. Tajā laikā Paula Stradiņa Klīniskās slimnīcas Kardioloģijas nodaļās Holtera monitorēšanas metode vēl nebija ieviesta. Parastā kardiogrammā bradikardijas lēkmes nenovēroja. Konstatēja hipoksijas pazīmes miokardā, blokādi vienā no Hisa kūlīša zariem. Tomēr bija arī normālas kardiogrammas. Ja slimnieks ārstējās ambulatori, to nosūtīja pie psihiatra, jo neatrada sūdzību cēloni. Psihiatrs diagnosticēja psihopātiju.

Laika posmā starp diviem dekrēta atvaļinājumiem Gunta Sileniece turpināja iesāktos eksperimentus un paguva pārbaudīt ne tikai kinurenīna, bet arī tā metabolītu ietekmi uz izolētas sirds darbību. Gan kinurenīns, gan arī tā metabolīti izraisīja ne tikai bradikardiju, bet arī ekstrasistoliju un sirdsdarbības apstāšanos diastoles sākuma fāzē. Šie novērojumi veidoja pamatu aspiranta Jāņa Jirgensona disertācijas darbam. Viņš novēroja slimniekus ar sinusa bradikardiju, sinusa mezgla slimību un hronisku atrioventrikulāro blokādi. Vairākumam šo slimnieku konstatējām paaugstinātu kinurenīna akumulēšanas asins serumā pēc L-triptofāna perorālas slodzes. Šiem slimniekiem novērojām arī pazeminātu triptofāna uzsūkšanos un pazeminātu endogēnās nikotīnskābes veidošanās procesu [24]. Savu disertāciju Jānis Jirgensons aizstāvēja 1986. gadā Minskā un šobrīd ir viens no vadošajiem kardioloģiskā dienesta speciālistiem ne tikai Paula Stradiņa Universitātes klīnikā, bet arī Latvijā. Otrs aspirants – Jānis Skārds – izmeklēja kardiomiopātiju slimniekus un novēroja palielinātu kinurenīna akumulēšanas asins serumā hipertrofijas un, it īpaši, dilatācijas kardiomiopātijas slimniekiem. Šiem slimniekiem triptofāna uzsūkšanās un endogēnās nikotīnskābes veidošanās process bija normāls vai pat paaugstināts [25].

Literatūrā atrodami dati, ka dilatācijas kardiomiopātijas cēloņi saistāmi ar infekciju. Tāpēc, sākot ar 1989. gadu, šiem slimniekiem pārbaudījām neopterīna līmeni asins serumā Insbrukas universitātes Medicīniskās ķīmijas un biokīmijas institūtā.

Neopterīna līmenis bija paaugstināts. Neopterīns rodas makrofāgos no guanozīna trifosfāta citokīnu, it īpaši gamma interferona ietekmē (3. attēls). To uzskata par stabilu rādītāju infekcijas klātbūtnes diagnosticēšanai. Gamma interferona paaugstinātais līmenis aktivē otru kinurenīna veidojošo fermentu sistēmu - indolamīna dioksigenāzi. Triptofāna dioksigenāze atrasta tikai aknu audos, turpretī indolamīna dioksigenāze – visos audos, it īpaši plaušu audos. Tāpēc kardiomiopātijas slimniekiem ir paaugstināts kinurenīna līmenis asinīs serumā jau tukšā dūšā, bet nikotīnskābes biosintēze nav traucēta. Jānis Skārds savu disertāciju aizstāvēja 1991. gadā Rīgas Medicīnas institūta Zinātniskajā padomē; šobrīd strādā A/S Linezers un vada Hipertensijas ārstu biedrību Latvijā.

Vienlaikus ar minētajiem klīniskajiem novērojumiem veicām eksperimentālus pētījumus, lai izzinātu kinurenīna ietekmi uz sirds šūnām. Pētījumos piedalījās profesore Aina Dālmāne, vecākā zinātniskā līdzstrādniece Ruta Zirne, vēlāk arī nu jau habilitētā medicīnas doktore Valērija Groma. Šajos pētījumos izmantoja gaismas un elektronu mikroskopiju. Gaismas mikroskopā kinurenīna ietekmē novēroja distrofiskas izmaiņas sirds intramurālo gangliju šūnās un kardiomiocītos, bet elektronmikroskopā — sarkoplazmas un intracelulārās spraugas tūsku, uzbriedušus mitohondrijus, izlocītas Z līnijas miofibrillās, sarkomēru superkontrakcijas un miofibrillu sabrukšanu [26]. Šīs izmaiņas bija līdzīgas tām, kas raksturīgas gadījumiem, kad šūnā pastiprināti uzkrājas kalciji un sākas kalcijatkarīgā šūnas distrofija. Pateicība par šajos pētījumos iegūtajiem rezultātiem pienākas ne tikai Latvijas histologiem, bet arī PSRS (tagad Krievijas) Tautu draudzības universitātes Patofizioloģijas katedras vadītājam profesoram Viktoram Frolovam, kurš, būdams Rīgā, iemācīja mūs pareizi nofiksēt izolētas sirdis, lai izslēgtu iespējamu artefaktu rašanos izmeklējamā parauga paņemšanas brīdī.

Jautājums, vai kinurenīns pats stimulē kalcija uzkrāšanos šūnās vai citi metabolīti, kuri akumulējas audos un šūnās kinurenīna ietekmē, pagaidām nav noskaidrots. Mūsu pētījumos pēc kinurenīna pievienošanas izolētas sirds barotājšķīdumam novērojām paaugstinātu noradrenālīna līmeni izolētās sirds audos. Zināms, ka noradrenālīns izraisa kalcija uzkrāšanos kardiomiocītos [27]. Tad šūnu izmaiņas elektronmikroskopiski ir līdzīgas tām, ko esam novērojuši kardiomiocītos pēc kinurenīna pievienošanas izolētas sirds barotājšķīdumam [26].

Darbs Kardioloģijas klīnikā neaprobežojās tikai ar slimnieku izmeklēšanu Paula Stradiņa Klīniskās slimnīcas 32. un 26. nodaļā. Slimniekus izmeklējām arī 27. nodaļā, kur ārstējās cilvēki ar paaugstinātu asinsspiedienu. Izrādījās, ka arī daļai hipertonijas slimnieku bija palielināta kinurenīna akumulēšanās asinīs serumā pēc perorālas L-triptofāna slodzes. Triptofāna uzsūkšanās un endogēnās nikotīnskābes veidošanās process viņiem bija pazemināts. Tātad novērotās izmaiņas bija galvenokārt saistāmas ar P-5-F nepietiekamību organismā. Ja literatūras dati liecināja, ka triptofāna sloze pazemina asinsspiedienu hipertonijas slimniekiem [28], tad slimniekiem ar paaugstinātu kinurenīna akumulēšanos asinīs serumā pēc perorālas triptofāna slodzes asinsspiediens paaugstinājās. Lai atšifrētu šo novērojumu, labo-

ratorijas ķīmiķe Edīte Jurika izstrādāja kateholamīnu noteikšanas fluorimetrisko metodi, jo šķīduma hromatogrāfu mūsu laboratorija nekad nav varējusi iegādāties. Izrādījās, ka šādiem slimniekiem triptofāna slodzes laikā organismā pastiprināti uzkrājas noradrenalīns. Bez tam konstatējām, ka asins serumā, kas inkubēts termostatā 37°C temperatūrā kopā ar kinurenīnu, noradrenalīna līmenis arī paaugstinās. Uzskatījām, ka paaugstinātais kinurenīna līmenis kavē noradrenalīna pāreju adrenalīnā. Tāpēc, lai normalizētu asinsspiedienu, šādiem slimniekiem ieteicām lietot alfa-adrenoblokatorus, kas asinsspiedienu pazemināja. Šajā darbā bez laboratorijas kolektīva piedalījās arī Paula Stradiņa Klīniskās slimnīcas ārsts Jānis Arājs [29]. Lai gan darbā iegūtie rezultāti veidoja pamatu mūsu trešajam izgdrojumam, kuru apstiprināja 1988. gadā [30], disertācija ir palikusi neuzrakstīta.

Gadu gaitā novērojot hipertensijas slimniekus ar paaugstinātu kinurenīna akumulēšanos asins serumā pēc triptofāna slodzes, konstatēju, ka šādiem slimniekiem ir urīna izvades traucējumi, pārbaudot nieru funkciju ar dinamiskās scintigrāfijas palīdzību. Trīm slimniekiem ar izteiktu indikāciju un profesora Ilmāra Lazovska palīdzību veicām nieru biopsiju. Nieru biopātā histologi atrada izmaiņas, kas apliecināja mezangjālproliferatīvu glomerulonefrītu. Pēc šī konstatējuma darbā iesaistījās Fakultātes terapijas katedras aspirants Agris Martinsons, kas turpmākos novērojumus veica Paula Stradiņa Klīniskās slimnīcas 8. (nefroloģiskā) nodaļā. Izmeklējot slimniekus ar dažādām glomerulonefrīta formām, kā arī slimniekus ar nieru mazspēju, paaugstinātu kinurenīna uzkrāšanos asins serumā pēc L-triptofāna perorālās slodzes novērojām tikai mezangjālproliferatīvā glomerulonefrīta un nieru mazspējas slimniekiem. Šie novērojumi veidoja pamatu Agra Martinsona pirmajai disertācijai [31], kuru viņš sekmīgi aizstāvēja Rīgas Medicīnas institūta Zinātniskajā padomē 1991. gadā.

Novērojot, ka kinurenīns un neoptērīns spēj izraisīt orgānspecifisku šūnu apoptozi, radās jautājums, kas tad aizpilda bojā gājušo šūnu vietas. To vajadzēja veikt saistaudiem. Tāpēc ar Latvijas PSR Mikrobioloģijas institūta darbinieku palīdzību pievienojām kinurenīnu cilvēka fibroblastu audu kultūrai. Izrādījās, ka kinurenīna ietekmē fibroblastu skaits audu kultūrā nemainījās, bet pieauga H³ timidīnu saturošo fibroblastu skaits [32]. Tas liecināja par fibroblastu potenciālo dalīšanās iespēju. Šis konstatējums noderēja Agrim Martinsonam turpmāko pētījumu veikšanai, jo arī nieru mezangijs ir saistaudi. Iegūtos rezultātus Agris Martinsons varēja apkopot otrā disertācijā [33], kuru aizstāvēja Latvijas Medicīnas akadēmijas Habilitācijas un promocijas padomē 1998. gadā un ieguva habilitētā medicīnas zinātņu doktora grādu. Šobrīd Agris Martinsons strādā Paula Stradiņa Universitātes klīnikā, kā arī vada šīs klīnikas zinātnisko darbu.

Sirds un asinsvadu patoloģiju pavada izmaiņas lipīdos. Šīm izmaiņām piešķirta viena no galvenām sekundāro faktoru vietām aterosklerozes patoģenēzē. Lipīdu izmaiņas daudz pētītas, bet pētījumi vēl turpinās. Kad Kardioloģijas institūta Bioķīmijas laboratorija saņēma čehu firmas gāzes hromatogrāfu, kas bija paredzēts taukskābju noteikšanai, kolektīvs pievienojās šiem pētījumiem. Iegūtos rezultātus

ieteicu iedalīt divās grupās: rezultātos, kas iegūti, izmeklējot slimniekus ar normālu kinurenīna akumulēšanos asins serumā pēc L-triptofāna perorālas slodzes (slimnieki bez P-5-F nepietiekamības), un rezultātos, kas iegūti, izmeklējot slimniekus ar paaugstinātu kinurenīna uzkrāšanos asins serumā pēc L-triptofāna perorālas slodzes (slimnieki ar P-5-F nepietiekamību). Izrādījās, ka asins seruma kopējā holesterīna un augsta blīvuma lipoproteīdu holesterīna daudzuma izmaiņas abās grupās bija aptuveni vienādas: kopējā holesterīna daudzums paaugstināts, bet augstā blīvuma lipoproteīdu holesterīna daudzums pazemināts. Atšķirības starp grupām bija novērojamas triglicerīdu un fosfolipīdu daudzumā. Slimniekiem ar P-5-F nepietiekamību novērojām paaugstinātu triglicerīdu, bet pazeminātu fosfolipīdu daudzumu asins serumā. Pievērsāmies fosfolipīdu pētījumiem. Ar plānā slāņa hromatogrāfijas palīdzību konstatējām, ka šādu slimnieku asins seruma fosfolipīdi satur pazeminātu lecitīna (fosfatidilholīna), bet paaugstinātu fosfatidilserīna daudzumu. Tātad bija traucēta fosfolipīdu biosintēze. To apstiprināja arī fosfolipīdu taukskābju spektra analizē iegūtie rezultāti: P-5-F nepietiekamības gadījumos fosfolipīdos bija paaugstināts piesātināto un pazemināts nepiesātināto taukskābju daudzums. Šādas fosfolipīdu kvalitatīvas izmaiņas bija novērojamas ne tikai asins serumā, bet arī eritrocītu membrānās, kas liecināja, ka lipīdu izmaiņas asins serumā atspoguļo novirzes šūnu membrānās. Minētos klīniskos novērojumus pārbaudījām eksperimentā ar dzīvniekiem (baltajām *Wistar* līnijas žurkām). Tad ar medikamenta izonizāzīda palīdzību izraisījām gan kinurenīnēmiju, gan arī P-5-F daudzuma samazināšanos ne vien asins serumā, bet arī aknu, nieru un sirds audos. Eksperimentā iegūtie rezultāti klīniskos novērojumus apstiprināja.

Pētot literatūru, noskaidrojām, ka holesterīna/fosfolipīdu attiecība, holesterīna daudzums un fosfolipīdu taukskābju spektrs ir galvenie šūnu membrānu fluiditātes regulējošie faktori [34,35]. Ja šūnās membrānu lipīdu frakcijā holesterīna/fosfolipīdu attiecība un holesterīna līmenis ir paaugstināti un paaugstināts ir arī piesātināto taukskābju daudzums fosfolipīdos, tad šūnas membrānu fluiditāte ir pazemināta, šūnas cikls kavēts, šūnā uzkrājas kalciji, kam seko kalcijatkarīga šūnas distrofija un apoptoze. Bez tam šādas lipīdu izmaiņas rada labvēlīgus apstākļus holesterīna izkrišanai – tātad aterosklerozes attīstībai. Ja šūnas membrānu lipīdu frakcijā holesterīna/fosfolipīdu attiecība un holesterīna daudzums ir samazināti un fosfolipīdi satur paaugstinātu nepiesātināto, it īpaši polinepiesātināto taukskābju daudzumu, tad šūnas membrānu fluiditāte ir paaugstināta, šūnas cikls aktivēts, tomēr iespējama arī šūnas transformācija. Holesterīna izkrišana un aterosklerozes attīstība ir kavēta.

Kas nosaka minētās lipīdmaiņas novirzes? Faktori, kuri aktivē vai inaktivē fermentu sistēmas vai paaugstinātais metabolītu līmenis, kas radies izteikti aktivētu metabolītu veidojošo un izteikti inaktivētu metabolītu noārdošo fermentu sistēmu darbības rezultātā? Šā jautājuma skaidrošanai esam veltījuši pēdējos desmit gadus.

Lai pētītu aminoskābju un citu metabolītu ietekmi uz lipīdmaiņu, vajadzēja izstrādāt metodi pētījumiem *in vitro*, jo apstākļos *in vivo* metabolīti turpina meta-

bolizētēs. Pateicoties laboratorijas ķīmiķes Edītes Jurikas sapratnei, metode tika izstrādāta. Tā izrādījās darbietilpīga, tomēr deva ticamus rezultātus. Izdevās noskaidrot, ka tāds fermentsistēmu kofaktors kā P-5-F taukskābju ieslēgšanas fosfolipīdos neizmaina. Nemainījās arī holesterīna un fosfolipīdu daudzums paraugos fosfolipīdu biosintēzes laikā, kā arī holesterīna/fosfolipīdu attiecība. Turpretim, ja P-5-F pievienoja aknu homogenātam, kas iegūts no P-5-F deficīta žurkām, un kura fosfolipīdos bija augsts piesātināto taukskābju saturs, tad novēroja taukskābju spektra normalizēšanos fosfolipīdu biosintēzes laikā. Pēc kinurenīna, tas ir metabolīta, kas uzkrājas asins serumā P-5-F deficīta gadījumos cilvēkam un dzīvniekiem, pievienošanas paraugiem, kas saturēja intaktu žurku aknu homogenātu, taukskābju spektrs, kā arī holesterīna/fosfolipīdu attiecība fosfolipīdu biosintēzes laikā uzrādīja izmaiņas, kas bija līdzīgas tām, kādas bija konstatētas slimniekiem un dzīvniekiem ar P-5-F nepietiekamību.

Šobrīd pārbaudīta L-triptofāna, visu svarīgāko triptofāna starpvielmaiņas metabolītu, noradrenalīna, 9 pteridīnu un L-homocisteīna ietekme uz fosfolipīdu biosintēzi *in vitro*. Esam novērojuši, ka kinurenīns (4. att.), antranilskābe, kinurenīnskābe, ksanturēnskābe, pikolīnskābe, 5-hidroksiindoletīnskābe, noradrenalīns un neopterīns (vienīgais no pārbaudītiem pteridīniem) veicina piesātināto un kavē polinepiesātināto taukskābju ieslēgšanas fosfolipīdos. Biosintēzes laikā holesterīna daudzums paraugos paaugstinās, bet fosfolipīdu daudzums samazinās vai neizmainās. Rezultātā holesterīna/fosfolipīdu attiecība paaugstinās. Šis konstatējums ļauj izteikt domu, ka gadījumos, kad minēto metabolītu koncentrācija organismā ir paaugstināta, organisma šūnu membrānu fluiditāte pazeminās, šūnās pastiprināti uzkrājas kalciji, kas var izraisīt kalcija atkarīgo šūnu distrofiju un apoptozi. Arī holesterīna izkrišana un aterosklerozes attīstība var tikt veicināta. Pilnīgi neatrisināts, protams, paliek jautajums par dažādu šūnu jutības iespējamo atšķirību jeb minēto metabolītu specifisko afinitāti.

Kinurenīns piedalās šūnās ieslēgto parazītu (5. att.) iznīcināšanā [36], kā arī kalcij-atkarīgajā šūnu distrofijā un apoptozē [26]. Pēdējā procesā piedalās arī neopterīns [37] un noradrenalīns [27]. Kinurenīnskābei un ksanturēnskābei piemīt diabētogēna aktivitāte, jo, piesaistīdamas organismā esošo cinku, tās inaktīvā insulīnu [20,38]. Šajā procesā palīdzīga izrādās pikolīnskābe, kas kavē cinka uzsūkšanos no kuņģa un zarnu trakta [20]. Bez tam pikolīnskābe iedarbojas nāvējoši uz vīrusiem un maligni transformētām šūnām [39]. Pikolīnskābei līdzīgu darbību uz maligni transformētām šūnām ir uzrādījusi arī 5-hidroksiindoletīnskābe [11].

Triptofāns, 3-hidroksikinurenīns, 3-hidroksiantranilskābe, hinolīnskābe, nikotīnskābe, serotonīns (ja paraugiem pievienots kopā ar monoamīnoksidāzes inhibitoru ipraniazīdu), acetilserotonīns, melatonīns, no pteridīniem -sepiapterīns, dihidrobiopterīns, tetrahidrobiopterīns, dihidroneopterīns, kā arī L- homocisteīns (6. att.) pazemina piesātināto un paaugstina polinepiesātināto, it īpaši arahidon-skābes, ieslēgšanas fosfolipīdos. Biosintēzes laikā holesterīna daudzums paraugos pazeminās, bet fosfolipīdu daudzums paaugstinās vai neizmainās. Rezultātā holes-

terīna/fosfolipīdu attiecība pazeminās. Tāad gadījumos, kad minēto metabolītu koncentrācija organismā ir paaugstināta, organisma šūnu membrānu fluiditāte var palielināties, šūnu cikls aktivēties, tomēr iespējama arī šūnu transformācija. Holesterīna izkrišana un aterosklerozes attīstība varētu tikt kavēta. Protams, neatrisināts paliek jautājums par dažādu šūnu jutības iespējamo atšķirību jeb minēto metabolītu specifisko afinitāti.

Aminoskābes triptofāna fizioloģiskās aktivitātes pētījumi sākušies jau 19. gadsimteņa vidū, kad noskaidrots, ka triptofāna trūkums uzturā izraisa negatīvu slāpekļa bilanci organismā [40,41]. No 1959./1960.gada zinām, ka triptofāns spēj paaugstināt leukocītu skaitu perifēriskajās asinīs [3 - 7], bet 1967. gadā uzzinām, ka triptofāns ir vienīgā aminoskābe, kas spēj aktivēt transporta RNS, kā arī aktīvi piesaistīties gan citazola, gan kodola olbaltumiem [42 - 46]. Šie dati apstiprina mūsu rezultātus par triptofāna ietekmi uz lipīdmaiņu fosfolipīdu biosintēzes laikā.

No literatūras zinām, ka 3-hidroksikinurenīnam un 3-hidroksiantranīlskābei ir endogēnas blastomogēnas īpašības [11], bet hinolīnskābei ir neirotoksiskas īpašības [47]. Turpretim nikotīnskābei ir daudz pozitīvu īpašību: tā paplašina koronāros un smadzeņu asinsvadus, paaugstina kuņģa sekrēciju; to lieto pelagras, kā arī centrālo un perifērisko nervu toksiskā neirīta ārstēšanai [11] utt. Serotonīns fizioloģiskās koncentrācijās izraisa asinsspiediena pazemināšanos un bradikardiju [48], bet trombocītos esošo serotonīnu uzskata par lokālu antioksidantu [49]. Serotonīns [50] un tā metabolīts melatonīns [51] ir minēti kā brīvo radikāļu savācēji, tāad antioksidanti. Lielās koncentrācijās serotonīns asinsspiedienam izteikti paaugstina [48], kā arī izraisa arteriosklerotiskas izmaiņas koronārās artērijās un fibrotiskus sabiezinājumus trikuspidālās, mitrālās un aortālās vārstulēs supņiem [52], pirkstu un astes nekrozi žurkām [53].

Pagaidām literatūrā maz datu par pterīnu jeb pteridīnu fizioloģisko aktivitāti, jo šo metabolītu pētīšana sākusies tikai 1963./ 1964. gadā [54]. Tomēr zināms, ka 5,6,7,8 - tetrahidrobiopterīns ir to hidroksilāžu kofaktors, kas pārvērš fenilalanīnu tirozīnā, tirozīnu – DOPA, bet triptofānu - 5-hidroksitriptofānā [55,56,57]. Tas ir arī NO sintēzes kofaktors [58,59]. Tetrahidrobiopterīns, kā arī tā biosintēze nepieciešama mazdiferencēto gliomas šūnu PC-12 augšanai. Lai gan tetrahidrobiopterīna koncentrācija smadzeņu gliomas šūnās atrasta zema, šis pteridīns veicina gliomas šūnu augšanu un izdzīvošanu [60].

Homocisteīns veicina asinsvadu endotēlija un gludās muskulatūras šūnu augšanu [61,62]. Ja homocisteīna koncentrācija organismā ir paaugstināta, asinsvadu sienu biežums palielinās un asinsvadu intīmas virspusē veidojas plātnītes, kas uzskatāmas par ķēdes locekli koronāro un citu artēriju trombozes izcelsmē [63]. Homocisteīna akumulēšanās galvenais cēlonis ir B6 vitamīna nepietiekamība, kā arī traucējumi B6 vitamīna aktīvās formas jeb P-5-F veidošanā. Šo pētījumu pirmsākums faktiski būtu datējams ar 1934. gadu, kad žurnālā *Nature* [1934, vol.133,p.498] P. Grygōry paziņoja par B₆ vitamīna atklāšanu [cit.65]. Vēlāk kon-

statēja, ka šis vitamīns nepieciešams sēra pārvešanai [64] un ka tā aktīvā forma – P-5-F – ir kofaktors cistationīna-β-sintetāzei [65]. Bez tam konstatēja, ka pērtiķiem piridoksīna deficīta gadījumos rodas arteriosklerotiskas izmaiņas asinsvados, kā arī aknu un zobu bojājumi [66]. Tagad zinām, ka šo izmaiņu cēlonis asinsvados ir traucējumi homocisteīna metabolismā [67]. Homocisteīns rodas no neizstājāmās aminoskābes metionīna (7. att.) un tā uzkrāšanās asinīs novērojama tāpēc, ka visas fermentsistēmas, kas homocisteīnu pārvērš cisteīnā ir P-5-F atkarīgas [68]. Tāpēc homocisteīnēmijas ārstēšanai lieto B6 vitamīnu, kas šūnās pārvērdamies par P-5-F, aktivē inaktivētās fermentsistēmas. Var lietot arī betaīnu, kas, pievienojoties homocisteīnam pietiekama B12 vitamīna un folskābes gadījumā, homocisteīnu pārvērš metionīnā [68]. Šis alternatīvais homocisteīna līmeņa pazemināšanas ceļš gan nebūtu uzskatāms par normālu, jo tad metionīns būtu pieskaitāms aizstājamo aminoskābju pulkam. Protams, organismā var trūkt arī to fermentsistēmu apofermenti, kas homocisteīnu pārvērš cisteīnā. Tā kā apofermenti ir specifiski olbaltumi, šādu homocisteīnēmiju pagaidām nav iespējams ārstēt. To uzskata par iedzimtu patoloģiju.

Mūsu pētījumos L-homocisteīns paaugstināja polinepiesātināto taukskābju ievērošanas fosfolipīdos biosintēzes laikā, kā arī paaugstināja fosfolipīdu līmeni paraugos. Uzskata, ja homocisteīnēmiju pavada pazemināts fosfolipīdu daudzums organismā “antifosfolipīdu” sindroma dēļ, tad arteriālās trombozes iespējamība tuvojas 100% [69]. Tiesa, līdz 1998. gadam antiviēlas pret fosfolipīdiem nav identificētas. Uzskata, ja slimniekam atrod C-reaktīvo olbaltumu, antiviēlas pret kardiolipīnu un/vai lupus antikoagulantu, fosfolipīdu biosintēze ir traucēta. Tāpēc P-5-F nepietiekamības un fosfolipīdu biosintēzes pētījumiem būtu ierādāma īpaša vieta kardiovaskulāro slimību patoģenēzē.

Literatūra

1. Рудзит В.К. О структурных изменениях брыжейки белой крысы // Изв. АН Латв. ССР. – 1953. № 8. – С. 85–91.
2. Рудзит К.К. Гепариноциты. – Рига: Изд. АН Латв. ССР, 1959. – С. 72–74.
3. Рудзите В. Периферо асиņu un саистауду formelementi un серума олбaltumi pie Jaundabīgiem аудзējiem (Клīniski un експериментāли пētījumi): Дисертācija. – Рига, 1960. – 1. сēj. 325 lpp., 2.сēj. – 51 lpp. маšīнrakстā.
4. Rigó J., Takács F., Sós J. Effect of tryptophan on the leucocyte count // Acta Physiol. Acad.Sci.Hung. – 1959. – 15,1. – P. 83–89.
5. Rigó J. Sós J., Dőklen A., Takács F. Die Wirkung von Tryptophan auf das Blutbild // Arch.Int.Pharmacodyn. – 1960. – 128, 3–4. – P. 491–495.
6. Rudzite V. Quantitative changes in the blood platelet and leucocyte counts, in the tryptophan content of serum protein in cases of malignant tumors (clinical and experimental observations) // Neoplasma. – 1963. – 10,1. – P. 35–44.

7. Рудзит В.К. Пероральное действие триптофана на картину крови при лейкопениях // Изв.АНЛатв. ССР. – 1963. – № 5. – С. 113–120.
8. Рудзит В.К. Взаимосвязь между активностью триптофанпирролазы и декарбоксилазы 5-ОН триптофана и количеством тромбоцитов и лейкоцитов крови у крыс // Изв. АН Латв ССР. – 1968. – № 11. – С. 111–115.
9. Hardeland R. Complexity of *in vivo* induction of tryptophan oxygenase and tyrosine aminotransferase: effects of tryptophan metabolites // Comp. Biochem. Physiol. – 1973. – 41B, 1. – P. 39–44.
10. Рудзит В.К. Особенности обмена триптофана при патологии: Дисс. на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – Рига, 1968. – 444 с. машинописи.
11. Рудзит В.К. Триптофан (в норме и патологии). – Ленинград: Медицина, Ленинградское отделение, 1973.
12. Рудзит В.К. Определение белковосвязанного йода для диагностики функционального состояния щитовидной железы // Сб. трудов “Ученые медики – практике здравоохранения.” – Рига, 1972. – С. 111–112.
13. Рудзит В.К., Бумейстер В.К., Большевич Ж.А., Далмане А.Р. Увеличенная концентрация углекислого газа во вдыхаемом воздухе и функция щитовидной железы // Тез.докл. 3-го Всесоюзного конгресса патофизиологов “Механизмы повреждения, резистентности, адаптации и компенсации”. – Ташкент, 1976. – Том 1. – С. 339–339.
14. Bumeister V., Rudzite V., Dalmane A., Lerhs E., Bolshevich Z. Development of goiter as a manifestation of adaptation mechanism of organism // Abstracts of the 3rd International Congress of Pathophysiology. – Varna, 1978. – P. 8–8.
15. Рудзит В.К., Силиня И.Я. К методу определения кинуренина в крови // Лаб.Дело. – 1980. – № 4. – С. 219–222.
16. Siliņa I. Fiziskās slodzes ietekme uz vairοgdziedzera aktivitāti, kā arī tirozīna un triptofāna vielu maiņu: LVU Ķīmijas fakultātes diplomdarbs. – Rīga, 1976. – 99 lpp. mašīnrakstā.
17. Rudzīte V., Muižniece I., Sileniece G., Dālmāne A., Jurika E. Delayed human cardioprotection after exercise due to accumulation of kynurenine (supported by additional experiments on isolated hearts) // Proc.LatvianAcad.Sci. – 1999. –53,4. – P. 225–226.
18. Schöberberger W., Hobish-Hagen P., Wiederemann F., Rieder J., Hoffmann G., Herold M., Fuchs D. Immune activation during extreme induced endurance exercise // Pteridines. – 1998. –9. – P. 166–167.
19. Ito Y., Murata K., Nakagami Y., Koike T., Oguri Y., Nagamura Y., Saito K. Kynurenine concentration was increased by exercise // Adv. Exp.Med.Biol. – 1999. –467. – P. 717–722.

20. Рудзит В.К. Диабетогенные метаболиты триптофана как причина сахарной болезни. – Рига: Зинатне, 1981.
21. Горяченкова Е.В. Витамин В₆ (пиридоксин) // Витамины / под ред. М.И.Смирнова. – Москва: Медицина, 1974. – С. 236–263.
22. Рудзит В.К., Лацис Я.В., Тирума Б.Я., Балтия И.Б., Биедрис И.А. Кивлениеце Д.Э. Способ диагностики ишемической болезни сердца // Изобретения СССР и за рубежом (МКИ А-61). – 1984. – Вып. 13, № 9. – С. 4–4.
23. Рудзит В.К., Лацис Я.В., Тирума Б.Я. Способ лечения ишемической болезни сердца // Бюллетень Гос. Комитета по делам изобретений и открытий (МКИ А-61). – 1984. – № 22. – С. 23–23.
24. Иргенсон Я.Б. Нарушения эндогенного образования никотиновой кислоты при ишемической болезни сердца: Дисс. на соискание ученой степени канд.мед.наук. – Рига, 1986. –167 с. машинописи.
25. Скардс Я.И. Нарушения кинуренинового пути межуточного обмена триптофана у больных дилатационной и гипертрофической кардиомиопатией: Дисс. на соискание ученой степени канд.мед.наук. – Рига. 1991. – 123 с. машинописи.
26. Rudzite V., Sileniece G., Jirgensons J., Skards J., Zirne R., Dalmane A. Bradyarrhythmias and myocardial cell failure induced by kynurenine // Progress in Tryptophan and Serotonin Research 1986 / D.A. Bender, M.H. Joseph, W. Kochen, H. Steinhart eds., Walter de Gruyter. – Berlin; New York, 1987. – P. 131–136.
27. Капелько Б.И., Попович М.И., Костин С.И., Гудимак Б.С., Голиков М.А., Новикова Н.А., Шаров В.С., Сакс В.Ф. Изменения в функции сердца, метаболизме и ультраструктуре при экспериментально вызванной кардиомиопатии // Тез. докл. 4-го Всесоюзного конгресса патофизиологов. – Кишинев; Москва, 1989. – 3. – С. 969–969.
28. Feldkamp H., Muerer K. A., Godehart E. Tryptophan induced lowering blood pressure and changes in serotonin uptake by platelets in patients with essential hypertension // Klin. Wochenschr. – 1984. –62. – P. 1115–1119.
29. Rudzite V., Jurika E., Arais J., Andrejev N. The relationship between kynurenine and arterial blood pressure // Progress in Tryptophan and Serotonin Research 1986 / D.A. Bender, M.H. Joseph, W. Kochen, H. Steinhart eds., Walter de Gruyter. – Berlin; New York, 1987. – P. 126–130.
30. Рудзит В.К., Андреев Н.Н., Арайс Я.А., Юрика Э.В., Скарда И.Я. Способ диагностики гипертонической болезни // Бюлл.Открытия, изобретения. – 1988. – № 20. – С. 13–13.
31. Мартинсонс А.Ю. Особенности кинуренинового пути межуточного обмена триптофана у больных хроническим гломерулонефритом: Дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук. – Рига, 1991. – 150 с.машинописи.

32. Rudzīte V., Sileniece G., Jurika E., Martinsons A., Dalmane A., Groma V., Vitolina L. Kynurenine and the development of heart and renal pathology // *Advances in Tryptophan and Serotonin Research 1992* / I. Ishiguro, R. Kido, T. Nagatsu, Y. Nagamura, Y. Ohta eds. – Fujita Health University Press, Toyoake, 1992. – P. 370–382.
33. Martinsons A. L-triptofāna vielmaiņas kinurenīna ceļa nozīme dažādu hronisku glomerulonefrīta formu attīstībā: Disertācija med. habilitētā doktora grāda iegūšanai. – Rīga, 1998. – 77 lpp. datorrakstā.
34. Ostro M.J., Bessinger B., Summers J., Dray S. Effect of membrane lipid composition on mobility of lymphocyte surface immunoglobulins // *Membrane Fluidity. Biophysical Techniques and Cellular Regulation* / M.Kates, A-Kuksis eds. – Clifton, 1980. – P. 105–117.
35. Ferber E., Kröner E., Schmidt B., Ficher H., Peskar B.A., Anders C. Dynamics of membrane fatty acids during lymphocyte stimulation by mitogens // *Membrane Fluidity. Biophysical Techniques and Cellular Regulation* / M.Kates, A Kuksis eds. – Clifton, 1980. – P. 239–263.
36. Takikawa O., Kuroiwa T., Yamazaki F., Kido R. Function and regulation of extra-hepatic tryptophan pyrrolase (indolamine- 2,3- dioxygenase): studies of its induction by interferon- α . In: *Progress of Tryptophan and Serotonin Research 1986* / D.A.Bender, M.H.Joseph, W Kochen, H.Steinhardt eds. – Walter de Gruyter, Berlin; New York. 1987. – P. 47–50.
37. Rudzite V., Jurika E., Baier-Bütterlich G., Widner B., Reibnegger G., Fuchs D. Pteridines and lipid metabolism // *Pteridines*. – 1998. – 9. – P. 103–112.
38. Okamoto H. Effect of quinaldic acid and relatives on insulin-release from Langerhans islets // *Acta Vitaminol. Enzymol.* – 1975. – 29, 1–6. – P. 227–231.
39. Versio L., Seleti A., Radzioch D., Pulkki K., Brooks A., Gusella G.L., Bosco M.C., Fomi G. Picolinic acid and its influence on the immune system // *L-Tryptophan Current Prospects in Medicine and Drug Safety* / W.Kochen, H.Steinhardt eds. – Walter de Gruyter, Berlin; New York, 1994. – P. 99–110.
40. Albanese A.A., Randal R.McI, Holt L.E. The influence of tryptophan deficiency on reproduction // *Science*. – 1943. – 97. – P. 312–515.
41. Albanese A.A. Protein and amino acid requirement of mammals. – New York: Acad Press, 1950.
42. Sidransky H., Bongiorno M., Sarma D. S.R, Vemey E. The influence of dietary tryptophan on hepatic polyribosomes and protein synthesis in fasted mice // *Biochem.Biophys.Res.Comm.* – 1967. – 27. – P. 242–252.
43. Sidransky H., Sarma D.S.R, Bongiorno M., Vemey E. Effect of dietary tryptophan on hepatic polyribosomes and protein synthesis in fasted mice // *J.Biol.Chem.* – 1968. – 243. – P. 1123–1125.

44. Sidransky H. Tryptophan, unique action by essential amino acid // Nutritional Pathology. Pathobiochemistry of Dietary Imbalance / H. Sidransky eds. - New York: Marcel Decker Inc., 1985. - P. 1-30.
45. Sidransky H., Vemey E., Murty C.V. Studies of the influence of tryptophan and related compounds of hepatic polyribosomes and protein synthesis in rat // J.Nutrition. - 1980. - 110. - P. 2231-2242.
46. Sidransky H., Kurl R. V., Vemey E., Cosgrove J.W., Schwartz A.M. Tryptophan binding to nuclear membrane receptor // L-Tryptophan Current Prospects and Drug Safety. / W.Kochen, H.Steinhardt eds. - Berlin; New York, 1994. - P. 31-39.
47. Heyes M.P. The kynurenine pathway and neurologic disease: Therapeutic strategies // Adv. Exp.Med.Biol. - 1996. - 398. - P.125-129.
48. Mc Call R.B., Clement M.E. Role of serotonin1A and serotonin2 receptors in the central regulation of cardiovascular system // Pharmacol.Reviews. - 1994. - 46. - P. 231-243.
49. Heuther G., Schuff-Werner P. Platelet serotonin acts as releasable antioxidant // Adv.Exp.Med.Biol. - 1996. - 398. - P. 299-366.
50. Hardeland R., Behrmann G., Fuhrberg B., Poeggeler B., Burkhardt S., Uria H., Obst B. Evaluatory aspects of indolamines as radical scavengers // Adv.Exp.Med.Biol. - 1996. - 398. - P. 279-284.
51. Reiter R.J. The indolamine melatonin as a free radical scavenger, electron donor and antioxidant // Adv. Exp.Med.Biol. - 1996. - 398. - P. 307-313.
52. Rossi P., Stevenson M., Khaksar P., Ballet S. Coronary arteriosclerosis in young dogs after prolonged intraortic infusion of serotonin // Circulation Res. - 1961. - 9. - P. 439-440.
53. Mc Donald R.A., Robbins S.L., Mallory K. Morphologic effects of serotonin // Arch. Pathol. - 1958. - 65. - P. 369-377.
54. Wächter H., Fuchs D., Hausen A., Reibnegger G., Weiss G., Werner E.R., Werner-Felmayer G. Neopterin. Biochemistry, Methods, Clinical Application. -Berlin; New York: Walter de Gruyter, 1992.
55. Kaufman S. The structure of phenylalanine cofactor // Proc.Natl.Acad.USA -1963. - 50. - P. 1085-1093.
56. Shiman R., Akino M., Kaufman S. Solubilization and partial purification of tyrosine hydroxylase from bovine adrenal medulla // J.Biol.Chem. - 1971. - 246. - P. 1330-1340.
57. Friedman P.A., Kapelman H., Kaufman S. Partial purification and characterization of tryptophan hydroxylase from rabbit hindbrain // J.Biol.Chem. - 1972. - 247. - P. 4165-4173.
58. Tayeh M. A., Marietta M. A. Macrophage oxidation of L-arginine to nitric oxide, nitrite and nitrate // J.Biol.Chem. - 1989. - 264. - P. 19654-19658.

59. Kwon N.S., Nathan C.F., Stuehr D.I. Reduced biopterin as cofactor in the generation of nitrogen oxides by murine macrophages // *J.Biol.Chem.* – 1989. – 264. – P. 20496–20501.
60. Bezin L., Anastasiadis P.Z., Corcoran G.B., Bygaard T.G., Levine R.H. Tetrahydrobiopterin metabolism in cell death by apoptosis // *Chemistry and Biology of Pteridines and Folates.* – Berlin; Vienna: W.Pfleiderer, H.Rokos eds, 1997. – P. 749–750.
61. Ueland P.M. Plasma homocysteine and cardiovascular disease // *Atherosclerotic cardiovascular disease and endothelial function* / R. Francis eds., Marcel Dekker. – New York, 1990. – P. 183–236.
62. Tsai J.C., Perrella M.A., Yoshizumi M. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine a link to atherosclerosis // *Proc.Nat.Acad.Sci.* – 1994. – 91, 14. – P. 6396–6373.
63. Zhou J.I., Chew M., Ravin H.B., Falk E. Plaque pathology and coronary thrombosis in the pathogenesis of acute coronary syndrome // *Scand.J. Clin.Lab.Investig.* – 1999. – 59 (Suppl.230). – P. 3–11.
64. Binkley F., Christensen G.m., Jensen W.N. Pyridoxine and the transfer of sulphur // *J.Biol.Chem.* – 1952. – 194. – 101–113.
65. Маїснер А. Биохимия аминокислот. – Москва: Изд.иностр.лит., 1961. – С. 164–306.
66. Greenberg L.D. Arteriosclerotic, dental and hepatic lesions in pyridoxine-deficient monkeys // *Vitamines and Hormones.* – 1964. – 22. – P. 677–689.
67. Brattstrom L., Israelsson B., Norving B., Bergquist P., Thome J., Hultberg B., Hamfelt A. Impaired homocysteine metabolism in arterial disease // *Atherosclerosis.* – 1988. – 81. – P. 51–60.
68. Ubbink J.B., van der Merwe A., Delport R., Allen R.H., Stabler S.P., Riezeer R, Hayward Vermaak W.J. The effect of a subnormal vitamin B6 status on homocysteine metabolism // *J.Clin.Investig.* – 1996. – 98. – P. 177–184.
69. Kandiah D.A., Sali A., Sheng Y., Victoria E.J., Marquis D.M., Courts S.M., Krilis S.A. Current insights in the “antiphospholipid” syndrome: clinical, immunological, and molecular aspects // *Advances in Immunology.* – 1998. – 70. – P. 507–563.

1. attēls. Triptofāna metabolisms
Figure 1. Tryptophan metabolism

2. attēls. B₆ vitamīna (piridoksīna) metabolisms. * ATF-adenozīntrifosfāts; ADF-adenozīndifosfāts; FMN- flavīnmononukleotīds; FMN-H₂ – reducētais flavīnmononukleotīds

Figure 2. Pyridoxine metabolism

3. attēls. Pteridīnu metabolisms. GTF – guanozīna trifosfāts

Figure 3. Pteridine metabolism

4. attēls. Holesterolīna un fosfolipīdu koncentrācija (vidējā $\pm$ standarta novirze), kā arī taukskābju procentuālais saturs fosfolipīdos (vidējais $\pm$ standarta novirze) kontroles paraugos (gaišie stabiņi) un paraugos, kas saturēja 4 nmol L- kinurenīna/g mitrā svara (iesvītotie stabiņi). Fosfolipīdu biosintēzes noteikšanai *in vitro* lietots: intaktu balto *Wistar* līnijas žurku aknu homogenāts Krebsa – Ringera – fosfāta bufera (pH = 7,4) šķīdumā, kas saturēja 0,3% albumīna; taukskābju (palmitīnskābe, stearīnskābe, oleīnskābe, linolskābe, linolēnskābe, arahidonskābe līdzīgās daļās) maisījums un glicerīns. Paraugi inkubēti 4 stundas 37° temperatūrā divas reizes. Kinurenīns pievienots eksperimenta paraugiem pirms pirmās inkubācijas, taukskābju maisījums un glicerīns – pirms otrās inkubācijas.* Rezultātu difference ir statistiski ticama ($P < 0,001$)

Figure 4. Concentration (mean $\pm$ SD) of cholesterol and phospholipids as well as fatty acid content of phospholipids (in percent: mean $\pm$ SD) in control samples (open bars) and in samples with 4 nmol L-kynurenine/g wet weight (hatched bars). Samples of rat liver tissue homogenate were used to test for phospholipid biosynthesis *in vitro*. Incubation medium; Krebs-Ringer-phosphate buffer (pH=7,4) containing 0.3% albumin, fatty acid mixture and glycerol. Samples were incubated twice for 4h at 37°C. L-kynurenine to experimental samples was added before the 1st incubation, fatty acid mixture and glycerol were added before the 2nd incubation. * The difference is statistically significant ($P < 0.001$)

Cilvēka fibroblasts

5. attēls. Interferona- γ antiparazītiskās aktivitātes izpausme cilvēka fibroblastā. * IFN- γ – interferons- γ ; Trp – triptofāns

Figure 5. Mechanism of anti-parasitic activity of interferon- γ

6. attēls. Holesterolīna un fosfolipīdu koncentrācija (vidējā ± standarta novirze), kā arī taukskābju procentuālais saturs (vidējais ± standarta novirze) fosfolipīdos kontroles paraugos (gaišie stabiņi) un paraugos, kas saturēja 10 nmol L-homocisteīna/g mitrā svara (punktotie stabiņi) vai 1 μmol L-homocisteīna/g mitrā svara. Fosfolipīdu biosintēzes noteikšanai *in vitro* lietots: intaktu balto *Wistara* līnijas žurku aknu homogenāts Krebša-Ringera fosfāta bufera (pH=7,4) šķīdumā, kas saturēja 0,3% albumīna; taukskābju (palmitīnskābe, stearīnskābe, oleīnskābe, linolīnskābe, līnolēnskābe, arahidonskābe līdzīgās daļās) maisījums un glicerīns. Paraugi inkubēti 4 stundas 37°C temperatūrā divas reizes. L-homocisteīns pievienots eksperimenta paraugiem pirms pirmās inkubācijas, taukskābju maisījums un glicerīns – pirms otrās inkubācijas. Diference ir statistiski ticama ($P < 0,01$)

Figure 6. Concentration (mean ±SD) of cholesterol and phospholipids, as well as fatty acid content (in percent; mean ± SD) of phospholipids in control samples (open bars) and in samples with 10 nmol L-homocysteine/g wet weight (dotted bars), or with 1 μmol L-homocysteine/g wet weight (hatched bars). Samples of intact rat liver tissue homogenate were used to test for phospholipid biosynthesis *in vitro*. Incubation medium: Krebs-Ringer-phosphate buffer (pH=7.4) containing 0.3% albumin, fatty acid mixture and glycerol. Samples were incubated twice for 4 h at 37°C. L-homocysteine to experimental samples was added before the 1st incubation, fatty acid mixture and glycerol were added before the 2nd incubation. The difference is statistically significant ($P < 0.01$)

7. attēls. Homocisteīna metabolisms

Paskaidrojumi: 1 – dažādas metiltransferāzes; 2 – cistationīna β-sintetāze; 3 – cistationāze; 4 – metilēntetrahidrofolskābes reduktāze; 5 – homocisteīna 5-metiltetrahidrofolskābes metiltransferāze; 6 – transferāze(s); SAM – S-adenozilmetionīns; SAH – S-adenozilhomocisteīns; P-5-F – piridoksāl –5-fosfāts; x – parastie metilgrupu akceptoru; FH₄ – tetrahidrofolskābe; NAD – nikotīnamīdadenīdinukleotīds; NADH – reducētais nikotīnamīdadenīdinukleotīds

Figure 7. Homocysteine metabolism

Fifty Years in Science (Summary)

By Vera Rudzite

In the year 1949 after graduating from the Riga 3rd secondary school I devoted myself to medicine studying at the Latvian University, later Riga Medicine institute.

The first steps in science I began as a third-year student under the patronage of the internist, professor Nikolajs Skuja. More serious and continuous studies started in 1952 when my teacher in science became the internist, professor Kristaps Rudzītis. Under his guidance I have gained research experience starting from the year 1952 as a fourth-year student. At that time professor Rudzītis was interested in mast cells as well as basophilic and eosinophilic leucocytes. So I became an eager investigator in this scientific field, and the first article was published in the year 1953 in Proceedings of Academy of Sciences Latvian SSR [1]. My interest in mast cells, blood leukocytes and platelets continued still after the graduation from Riga Medicine institute (1955), and working as a physician of internal medicine (August, 1955 – October, 1956) at the hospital in Smiltene and Vale, as well as being as a researcher of the Latvian institute of Experimental and Clinical Medicine (October 1956 – February 1979). Only later investigations in proteins and essential amino acid tryptophan attracted my interest.

The results observed in the years 1958/1959 about tryptophan concentration of serum albumin fraction (this fraction contained albumin tryptophan, with albumin bound tryptophan and free tryptophan) and blood leukocytes and platelets counts formed the basis of my thesis "Blood and connective tissue cells and proteins in malignant tumors (Clinical and experimental investigations)" [3] to obtain the degree of candidate of medical sciences in December 19, 1960 in the speciality of internal medicine at the Scientific Council of Riga Medicine institute. It was approved by the Highest Attestation Committee of USSR in February 15, 1961. An article on this discovered relationship in English was published in 1963 in Neoplasma [6]. At that time the use of tryptophan has been started in cases of leukopenia [7].

Further studies in white Wistar rats showed that both, tryptophan and its metabolites [Figure 1] activated serotonin and especially kynurenine pathway of tryptophan metabolism by increasing activity of tryptophan-2,3-dioxygenase and 5-hydroxytryptophan decarboxylase in liver and thus participating in the formation of relationships between tryptophan metabolism and blood cells. These results combined with the data of literature formed the basis of the 2nd thesis "Tryptophan metabolism in pathology" [10]. It was defended in October 14, 1969 in the speciality of pathophysiology at the Scientific Council for Physiology, Biochemistry and Pharmacology Academy of Medical Sciences USSR and approved by the Highest Attestation Committee of USSR in February 19, 1971. The 1st monograph "Tryptophan (in normal and pathological conditions)" published in the year 1973 [11] by Medicine, Leningrad also included the results obtained during these studies.

After receiving the doctor degree of medical science (at present habilitated doctor degree), assistant professor Valentins Bumeisters, head of the laboratory of Endocrinology, invited me to participate in reseaches substantiating the hypothesis that elevated carbon dioxide concentration in a wether breath induced a goiter in pupils. The results of the further 3 years received in white Wistar rats confirmed this hypothesis: due to elevated carbon dioxide concentration in a wether breath the measure and weight of thyroid gland increased, while the concentration of protein bound iodine decreased in blood serum [13,14]. So the elevated carbon dioxide concentration in a wether breath is one of the factors that participate in the development of hypothyreotic goiter.

Further investigations in tryptophan – nicotinic acid pathway peformed together with resident of Chemical department of Latvian University showed the increased concentration of both, tryptophan in blood serum and kynurenine in urine in sportmens after 45 min. running [16]. These studies were finished in 1976, unfortunately an article on the results was published only in 1999 [17].

In February 5, 1979 the Ministry of Health Latvian SSR transferred me to the Latvian institute of Cardiology founded in 1977. Alongside building the laboratory (the 4th in my life) the 2nd monograph "Diabetogenic metabolites of tryptophan in the development of Diabetes mellitus" was written. It was published in the year 1981 [20].

The leaders of Latvian institute of Cardiology allowed me to continue the investigations in tryptophan – nicotinic acid pathway. Therefore after getting affirmation for this project in cardio-vascular pathology by the Highest Scientific and Technique Committee of USSR the laboratory of Biochemistry in Latvian institute of Cardiology was set up. The Scientific Council of the institute elected me as a chief of this laboratory.

The results received in patients with cardiovascular diseases allowed to suggest that kynurenine accumulation in blood serum at fasting state and after L-tryptophan loading takes part in the development of *angina pectoris* and stenocardia . This discovery was affirmed by pharmacological experiments on isolated hearts: kynurenine and its metabolites addition to incubation medium for isolated frog hearts induced attacks of bradycardia, extrasystoles and cardiac arrest at the beginning of diastole. At that time because of the lack of the Holter monitoring method in cardiological wards of our hospital it was only affirmed by answers of patients experiencing bradycardia and cardiac arrest at the time of their attacks.

Increased kynurenine accumulation at fasting state and after L-tryptophan loading was also observed in patients with sinus bradycardia, sinus node disease, chronic atrioventricular block [24], as well as in hypertrophic and dilation form of cardiomyopathy [25]. This discovery was interpreted as a manifection of pyridoxal -5- phosphate /P-5-P/ deficiency (Figure 2) and/or activated immune system (Figure 3) observed in these patients. Firstly this interpretation was based on the

possibility to activate by cytokines both, indolamine -2,3-dioxygenase in tissue cells and guanosine triphosphate /GTP/ cyclohydrolase I in macrophages followed by increased concentration of kynurenine and neopterin in body fluids. Secondly it was based on the possibility of inactivation of P-5-P dependent enzyme systems in P-5-P deficiency. These enzyme systems cleaved kynurenine and 3-hydroxy-kynurenine.

The results received in light and electronmicroscopic studies of isolated hearts after addition of kynurenine [26] and neopterin [37] to incubation medium allow to suggest that kynurenine and neopterin induced changes in cardiomyocytes characteristic to those observed in cases of increased calcium accumulation in cells and calcium dependent cell dystrophy followed by apoptosis. Moreover it is known from literature, that interferon- ϕ antiparasitic activity in human fibroblasts (Figure 5) is realized through kynurenine accumulation [36].

Nevertheless, German authors had reported that tryptophan lowered blood pressure in patients with essential hypertension [28], in cases of increased serum kynurenine accumulation of patients with essential hypertension the tryptophan load test was followed by an elevation of systolic and diastolic blood pressure as well as by increased norepinephrine concentration in serum. Direct kynurenine influence on norepinephrine concentration was also affirmed *in vitro*: 1 h incubation of human blood serum together with kynurenine in thermostat at 37°C was followed by significant increase of norepinephrine concentration in experimental samples if compare with control [29].

Increased kynurenine accumulation in blood serum after L-tryptophan loading observed in part of patients with essential hypertension was also followed by decreased excretion function of kidneys, verified by the method of dynamic scintigraphy. Light and electronmicroscopic analysis of renal biopate in such cases showed the mesangial-proliferative glomerulonephritis. In other forms of glomerulonephritis the kynurenine accumulation in blood serum after L-tryptophan loading was not observed [31]. Relationship between kynurenine accumulation and mesangial-proliferative glomerulonephritis was partly affirmed by results received in experiments with human fibroblast cultures: L-kynurenine addition to these cell cultures did not change the count of cells, but elevated the number of cells containing H3 thymidine [32,33]. So we suggested that kynurenine activated these cells.

Studies of lipid metabolism in patients with cardiovascular diseases were followed by dividing the received results into 2 groups: the 1st group included the results received from patients without P-5-P deficiency (patients with normal accumulation of kynurenine in blood serum after L-tryptophan loading); the 2nd group comprised results received from patients with P-5-P deficiency (patients with increased kynurenine accumulation in blood serum after L-tryptophan loading). We did not observe the difference between these two groups of patients in serum total cholest-

terol and HDL-cholesterol concentration. In both groups of patients the concentration of total cholesterol was elevated, while the concentration of HDL-cholesterol was lowered. The difference was identified in triglycerol and phospholipid concentration of serum: an increase in concentration of triglycerol and a decrease in concentration of phospholipids was found in blood serum of patients with P-5-P deficiency. Further studies showed a decrease in percentage of phosphatidylcholine (lecithin) and unsaturated fatty acid content and an increase in phosphatidylserine and saturated fatty acid content of such phospholipids. Similar quantitative and qualitative changes in red cells phospholipids of such patients were observed, too. Moreover in white Wistar rats with experimentally induced P-5-P deficiency we observed changes in lipids of blood serum, liver, kidney and heart tissue similar to those found in patient with P-5-P deficiency.

The results obtained using the method for phospholipid biosynthesis *in vitro* allowed us to suggest, that P-5-P *per se* did not alter fatty acid incorporation into phospholipids as well as cholesterol and phospholipids concentration in samples. Deviations in lipids were induced by metabolites that accumulate in body fluids due to P-5-P deficiency and/or activated immune system. At present we have examined L-tryptophan, 15 metabolites of it, 9 pteridines, norepinephrine and L-homocysteine effect on lipid metabolism due to phospholipid biosynthesis *in vitro*. Part of the above-mentioned metabolites did not alter lipid metabolism, whereas others induced different changes. Such as kynurenine (Figure 4), kynurenic acid xanthurenic acid, anthranilic acid, picolinic acid, 5-hydroxyindoleacetic acid, neopterin and norepinephrine induced a decrease of polyunsaturated fatty acids incorporation into phospholipids in exsamples used for phospholipid biosynthesis *in vitro*. The concentration of cholesterol increased, while the concentration of phospholipids decreased or remained unchanged. So the cholesterol/ phospholipids ratio increased. From the data of literature [34,35] we know that such changes in lipids are followed by a decrease of cell membranes fluidity, depressed cell cycle, calcium accumulation in cell and calcium dependent cell dystrophy, as well as possible development of cholesterol precipitation.

The addition of such metabolites as L-tryptophan, 3-hydroxykynurenine, 3-hydroxyanthranilic acid, quinolinic acid, nicotinic acid, serotonin (if added to experimental samples together with MAO inhibitor ipraniasid), acetylserotonin, melatonin, sepiapterin, 7,8-dihydrobiopterin, 5,6,7,8-tetrahydrobiopterin, 7,8-dihydroneopterin and L-homocysteine (Figure 6) to incubation medium for phospholipid biosynthesis *in vitro* induced an inverse relationship. They induced a decrease of saturated and an increase of polyunsaturated fatty acids, especially arachidonic acid, incorporation into phospholipids. The cholesterol concentration decreased, while phospholipids concentration increased or did not alter in samples. So the cholesterol/phospholipid ratio decreased. From the data of literature [34,35] we know, that such changes in lipids are followed by an increase of membrane fluidity, activation of cell cycle, also transformation of cells, as well as promotion to

keep cholesterol in the state of solution. However both, the sensitivity of different cells to different metabolites and affinity of different metabolites to different cells have not been solved yet. So, further investigations are required.

Our results received in examination of homocysteine effect on phospholipid biosynthesis *in vitro* showed that homocysteine induced an increase of membrane fluidity and can activate cell cycle. So, these results agree with the data of literature concerning to endothelial and smooth muscle cells as well as arteriosclerotic changes in blood vessels [61,62,63]. However it can't promote cholesterol precipitation, while the other metabolites that accumulate in body fluids due to P-5-P deficiency and/or activated immune system, such as kynurenine, kynurenic acid, xanthurenic acid, anthranilic acid, picolinic acid, 5-hydroxyindoleacetic acid, neopterin and norepinephrine can do it. So, homocysteine is only an important link to atherosclerosis development. Usually it accumulates in body fluids due to P-5-P deficiency: all enzyme systems that cleave homocysteine to cysteine are P-5-P dependent (Figure 7). Therefore vitamin B6 is necessary for normalization of homocysteine concentration in body fluids [68]. Betaine may also be used, which in cases of vitamin B12 and folate normal levels can convert homocysteine to methionine again [68]. It is known that methionine is an essential amino acid [65]. So, in healthy individuals this pathway is doubtful, while in inherited and obtained homocysteinemia it can keep the homocysteine in normal concentration within a short period of time. If homocysteinemia is followed by a decreased level of phospholipids in organism due to "antiphospholipid" syndrome, development of arterial thrombosis is observed [69]. Nevertheless antibodies against phospholipids are not discovered till 1998, the presence of C-peptide, antibodies to cardiolipin and/or lupus anticoagulant are mentioned as factors that impair phospholipid biosynthesis. Therefore the studies of P-5-P deficiency as well as phospholipid biosynthesis are especially important for getting new information on pathogenesis of different cardiovascular diseases.

Vera Rudzīte, *Dr habil. med.*, profesore, LZA akadēmiķe
Kalvenes 19-1
Rīga, LV-1058
Latvija