

Wpływ kwasu kynureninowego na układ sercowo-naczyniowy

Effects of kynurenic acid on cardiovascular system

Piotr Kozłowski¹, Magdalena Kozłowska², Karolina Kozłowska³

¹ Katedra Anatomii Człowieka, Zakład Anatomii Prawidłowej, UM w Lublinie

² Katedra i Klinika Neurologii, UM w Lublinie

³ Katedra Językoznawstwa Teoretycznego, Instytut Filologii Angielskiej, KUL

Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Aleje Raclawickie 1, 20-950 Lublin
e-mail: piotr7176@gmail.com

Streszczenie

Kwas kynureninowy (KYNA) jest endogennym metabolitem tryptofanu (TRP), powstającym przy udziale aminotransferaz kynureninowych KAT I i KAT II w ośrodkowym układzie nerwowym oraz w tkankach obwodowych. Ponad to wykazano, że może zostać dostarczony z pożywieniem. KYNA jest antagonistą glutaminergicznych receptorów NMDA oraz antagonistą cholinergicznych receptorów $\alpha 7$. KYNA właściwie nie przenika lub przenika w bardzo niewielkich ilościach przez barierę krew-mózg, dlatego też interesujący jest jego udział w wielu chorobach neurodegeneracyjnych i psychicznych (choroba Parkinsona, choroba Huntingtona, choroba Alzheimera, stwardnienie zanikowe boczne, stwardnienie rozsiane, depresja, schizofrenia). Zdecydowanie mniej wiadomo o działaniu obwodowym KYNA. Badania sugerują, że KYNA może wykazywać działanie przeciwmiażdżycowe oraz szereg innych korzystnych działań na układ sercowo-naczyniowy.

Słowa klucze: KYNA, kwas kynureninowy, układ sercowo-naczyniowy, szlak kynureninowy, KP, homocysteina, sztywność aorty, zespół metaboliczny, cukrzyca, miażdżycy, zatrzymanie akcji serca

Abstract

Kynurenic Acid (KYNA) is an endogenous metabolite of tryptophan (TRP) which is produced by aminotransferase KAT I and KAT II in the central nervous system and peripheral tissues. Moreover it has been shown that it can be supplied with food. KYNA is an antagonist of glutamate receptors NMDA and antagonist of acetylcholine $\alpha 7$. As we know KYNA can not penetrate or penetrates in very small amounts through the blood-brain barrier. Several studies have demonstrated that kynurenine metabolism plays an important role in many neurodegenerative diseases and psychiatric disorders (Parkinson's disease, Huntington's disease, Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, depression, schizophrenia). Less is known about a peripheral KYNA. Studies suggest that KYNA may have antiatherosclerotic activity and many other beneficial effects on cardiovascular system.

Key words: KYNA, kynureniny acid, cardiovascular system, kynurenine pathway, KP, homocysteine, aortic stiffness, metabolic syndrome, diabetes, atherosclerosis, cardiac arrest

Wstęp

Kwas kynureninowy (KYNA) po raz pierwszy został wyizolowany z moczu psów w 1853 roku przez niemieckiego chemika Justusa Liebiga, jednak wtedy nie przypisywano mu żadnych funkcji biologicznych. Dopiero w 1982 roku odkryto jego potencjał i opisano działanie antagonistyczne na receptory aminokwasów pobudzających [1]. KYNA jest bowiem nieselektywnym antagonistą glutaminergicznych receptorów NMDA oraz niekompetencyjnym antagonistą cholinergicznych receptorów $\alpha 7$. Pełni też rolę liganda receptora GPR35 (G-protein receptor 35), który to występuje w układzie odpornościowym i w przewodzie pokarmowym. KYNA jest endogennym metabolitem tryptofanu (TRP), jego syntezę oraz występowanie wpływ mają aminotransferazy kynureninowe KAT I i KAT II. Ich obecność stwierdzono początkowo w neuronach hipokampa [2], kory mózgowej [3], a następnie w oligodendrocytach [4]. Wykazano również syntezę KYNA na obwodzie w nerkach, sercu, wątrobie oraz śródbłonku naczyń krwionośnych [5,6,7,8]. Ponad to KYNA dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego i może zostać dostarczony z pokarmem [9]. Turski M i wsp. wykazali, że KYNA występuje w różnych składnikach i produktach żywnościowych w bardzo zróżnicowanych ilościach. Najwięcej KYNA stwierdzono w produktach pszczelich (miód, propolis, pyłek), brokułach czy też w popularnych ziołach (pokrzywa, mniszek lekarski, majeranek, dziurawiec) [10, 11, 12,13].

KYNA właściwie nie przenika lub przenika w bardzo niewielkich ilościach przez barierę krew-mózg, w związku z czym zakłada się iż jego stężenie w ośrodkowym układzie nerwowym jest głównie pochodzenia endogennego. W związku z wpływem KYNA na receptory glutaminergiczne w ośrodkowym układzie nerwowym przypisuje mu się właściwości neuroprotektoryjne i przeciwdrgawkowe [14]. Z drugiej strony wykazano, że

KYNA odgrywa istotną rolę w patogenezie wielu chorób neurodegeneracyjnych i psychicznych. Jego podwyższone stężenie w strukturach mózgu czy też w płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdzono m. in. w schizofrenii [15,16], w chorobie afektywnej dwubiegunowej [17], chorobie Alzheimera [18], w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych, w chorobach autoimmunologicznych, w procesach zapalnych [19] oraz w zaburzeniach pamięci i uczenia się [20]. Zmniejszone stężenie KYNA charakterystyczne jest dla stwardnienia rozsianego [21], choroby Parkinsona [22], choroby Huntingtona [23] oraz padaczki [24]. Ponadto na ilość KYNA w ośrodkowym układzie wpływ mają przyjmowane leki – np. neuroleptyki. Wykazano, że długotrwałe przyjmowanie haloperidolu bądź kłozapiny znacząco zmniejsza ilość KYNA w płynie mózgowo-rdzeniowym [25]. Natomiast immunosupresant FK506 bądź lek przeciwpadaczkowy karbamazepina mogą zwiększać ilość KYNA w mózgu [26,27]. Również nie bez znaczenia pozostaje dieta, np. dieta ketogenna zwiększa ilość KYNA w ośrodkowym układzie nerwowym [28]. W związku z tym, że KYNA może zostać dostarczony z pożywieniem należy założyć, że może mieć to związek z rozwojem chorób neurodegeneracyjnych i psychicznych.

Zdecydowanie mniej wiadomo o działaniu obwodowym KYNA. W piśmiennictwie dotychczas udokumentowano korzystne działanie KYNA podanego obwodowo: działanie przeciwwrzodowe [29,30,31], działanie przeciwzapalne w eksperymentalnie wywołanej niedrożności jelit [32], zmniejszenie perystaltyki jelit i hamowanie reakcji zapalnej we wczesnej fazie eksperymentalnie wywołanego zapalenia (colitis) u szczurów [33] i działanie przeciwmigrenowe [34,35]. Badania sugerują również działanie przeciwmiażdżycowe [36] oraz szereg innych działań na układ sercowo-naczyniowy, które przedstawiono w tej publikacji.

Działanie KYNA w naczyniach krwionośnych

Homocysteina jest szkodliwym aminokwasem siarkowym pochodzenia endogennego, którego produkcja jest ściśle związana z innym aminokwasem – metioniną, która to dostarczana jest z pokarmem. Stężenie w surowicy krwi homocysteiny powyżej 10 $\mu\text{mol/l}$ przyjęto jako górną granicę normy [37]. Hiperhomocysteinemia jest uznawana za istotny czynnik rozwoju miażdżycy ponieważ zmniejsza śródbłonkową aktywność prozakrzepową, powoduje uwalnianie cytokin prozapalnych i stres oksydacyjny, obniża biodostępność naczyniorozszerzającego tlenu azotu. Ponadto stymuluje komórki mięśni gładkich do wzrostu oraz zwiększa syntezę kolagenu w naczyniach doprowadzając tym samym do zmniejszenia średnicy naczyń oraz zwiększenia sztywności [38,39]. Istnieją również hipotezy, że zwiększone stężenie homocysteiny ma związek z zaburzeniami poznawczymi i chorobami psychicznymi [39]. Wyniki badań zależności pomiędzy homocysteiną a kwasem kynureninowym są bardzo interesujące w kontekście rozwoju miażdżycy. Choroby sercowo-naczyniowe są niezwykle powszechne w dzisiejszych czasach w związku z tym KYNA jako substancja o potencjalnie szerokim korzystnym zakresie działania jest ciągle interesująca dla naukowców.

Początek badań na temat wpływu KYNA na układ sercowo-naczyniowy związany był z wykazaniem, że KYNA może być samodzielnie produkowany i uwalniany na obwodzie. W 2002 roku Stażka J i wsp. wykazali, że komórki śródbłonna zdolne są do samodzielnej syntezy KYNA [8]. W 2004 roku aktywność enzymatyczną aminotransferaz kynureninowych KATI i KATII w komórkach śródbłonna aorty wykazała Wejsza K i wsp. potwierdzając tym samym zdolność do produkcji KYNA [40]. Wyniki te dały początek badań nad działaniem KYNA na układ sercowo-naczyniowy. Przełomem był rok 2005 gdy Stażka J i wsp. wykazali w badaniach *in vitro*, że synteza KYNA przez komórki śródbłonna jest zależna od stężenia homocysteiny. Indukcja skrawków aorty homocysteiną w stężeniu 0,04-0,2 μM przyczyniała się do wzrostu syntezy KYNA w komórkach śródbłonna, natomiast stężenie homocysteiny $\geq 0,4 \mu\text{M}$ blokowało syntezę KYNA zarówno *in vitro* jak i *in vivo*. Interesujące jest, że homocysteina w stężeniach fizjologicznych w surowicy nie wpływała na syntezę KYNA [41]. Ten dwufazowy wpływ homocysteiny na komórki śródbłonna wskazał na wzajemne oddziaływanie KYNA i homocysteiny [41,42]. Wysznuło hipotezę, że prawdopodobnie podwyższone stężenie homocysteiny w surowicy stymuluje wytwarzanie KYNA jako wyraz kompensacji. Być może jest to mechanizm obronny jak wykazują badania Wejsza K i wsp. [36]. Jeżeli jednak stężenie homocysteiny jest zbyt wysokie w surowicy wówczas obniża się stężenie KYNA, a tym samym osłabiony zostaje jego ochronny wpływ na naczynia krwionośne.

Urbańska E i wsp. rok później w 2006 roku dostrzegają w swoich badaniach dodatnią korelację między stężeniem KYNA i homocysteiny w surowicy krwi u ludzi dotychczas zdrowych, jak i u pacjentów po udarze mózgu [43]. W 2009 roku Wejsza K i wsp. rozszerzają swoje badania i wykazują, że KYNA ma działanie ochronne i przeciwdziała hamującemu wpływowi homocysteiny na proces proliferacji i migracji komórek śródbłonna naczyń. Ponad to KYNA zmniejsza cytotoksyczne działanie homocysteiny na komórki śródbłonna [36]. Kolejne badania również wykazały protekcyjną rolę KYNA w chorobach sercowo-naczyniowych. Pawlak K i wsp. jednoznacznie wykazali, że stężenie KYNA jest niższe u osób obciążonych chorobami kardiologicznymi w porównaniu do chorych bez wywiadu kardiologicznego [44]. Najnowsze badania to praca Marciniak A i wsp., którzy podawali KYNA jako suplement żywności w modelu otyłości zwierząt. Wyniki badań potwierdziły protekcyjne działanie KYNA w rozwoju zmian miażdżycowych. U otyłych szczurów, którym suplementowano KYNA stwierdzono obniżenie stężenia trójglicerydów i stężenia homocysteiny w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponad to wysnuło wniosek, że KYNA może być potencjalnie czynnikiem ochronnym w rozwoju zespołu metabolicznego ponieważ grupa szczurów otrzymująca KYNA miała niższe stężenie insuliny oraz wskaźnik insulinooporności HOMA- IR a tkanki wykazywały większą insulino-wrażliwość. Kolejnym działaniem korzystnym KYNA jaki wykazano jest ochrona przed stłuszczeniem wątroby u otyłych zwierząt [45].

Działanie KYNA w sercu

Badania nad wpływem KYNA na serce są ciągle prowadzone i przynoszą nowe, interesujące wyniki. W 2001 roku Baran i wsp. w swoich badaniach wysnuli hipotezę, że wzrost stężenia L-kunureniny we krwi pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub pierwotnym nadciśnieniem tętniczym związany jest z upośledzeniem funkcji mitochondriów w komórkach mięśnia sercowego [46,47]. Ristango i wsp. w 2013 roku opublikowali badania, w których oznaczyli stężenia związków powstających na drodze szlaku kynureninowego (kynurenin pathway - KP) po zatrzymaniu akcji serca u zwierząt i ludzi. Zatrzymanie krążenia zarówno u zwierząt jak i u ludzi powodowało gwałtowne obniżenie stężenia TRP i wzrost stężenia jego metabolitów m.in. KYNA. Poziomy powstałych metabolitów TRP stężenie powoli zmniejszały się w kolejnych dniach. Potwierdza to jednoznacznie aktywację KP w momencie zatrzymania krążenia. Podobna aktywacja KP opisywana była do tej pory w stanach zapalnych, chorobach autoimmunologicznych, nowotworach złośliwych, w ciąży, depresji, w sepsie oraz podczas uszkodzenia tkanek [49,50,51].

Kolejne badania wykazały, że poziom aktywności KP koreluje z ciężkością stanu pacjenta po zatrzymaniu krążenia. Wyższe stężenia wszystkich pochodnych TRP odnotowano u pacjentów z niższymi wartościami ciśnienia tętniczego podczas pierwszych 24 godzin po resuscytacji oraz gdy poziom dwutlenku węgla był niski. Wszystkie metabolity TRP były w znacząco wyższych stężeniach w surowicy krwi u pacjentów po zatrzymaniu akcji serca z rytmem nie do defibrylacji (nons shockable rhythm) w porównaniu do pacjentów z rytmem do defibrylacji (shockable rhythm). Poziom KYNA skorelowany był również z czasem powrotu spontanicznego krążenia. Ponad to istnieje korelacja ze śmiercią nagłą i długotrwałą po zatrzymaniu akcji serca. Co ciekawe poziom KYNA i kwas 3-hydroksyantranilowy (3-HAA) wydaje się mieć potencjał do dalszego rokowania po 12 miesiącach wśród pacjentów po zatrzymaniu akcji serca [51]. Wyniki te są zgodne z wynikami jakie uzyskano u pacjentów po udarze mózgu [43]. Najnowsze badania z 2016 roku Zuo i wsp. dowodzą, że wszystkie badane markery stanu zapalnego i pochodne TRP z wyjątkiem KYNA i 3-HAA są związane ze śmiertelnością w chorobach sercowo-naczyniowych. Ponad to podwyższone stężenia KYNA i jego pochodnych obok osoczowych markerów zapalenia wiązały się z ryzykiem wszystkich zaburzeń sercowo-naczyniowych, nowotworów oraz śmiertelności. Zależność ta była szczególnie silna dla śmiertelności wywołanej chorobami sercowo-naczyniowymi [52].

Pedersen i wsp. wykazali, że aktywacja szlaku kynureninowego (KP) jest silnym czynnikiem rokowniczym również w zawale mięśnia sercowego i niestabilnej dławicy piersiowej [53]. Wyższe stężenia pochodnych TRP powstałych po aktywacji KP bardziej widoczne były u pacjentów z cukrzycą i zaburzeniami homeostazy glukozy niż u zdrowych ludzi. Wynika z tego, że KYNA ma związek z zespołem metabolicznym (nadciśnienie tętnicze, wzrost BMI, hipertrójglicerydemia) [53,54]. Związek KYNA z cukrzycą opisany został już wcześniej [55,56,57,58]. Prospektywne badanie przeprowadzone przez Eussen i wsp. na grupie blisko 3000 starszych osób bez wcześniejszych incydentów naczyniowych wykazało pozytywną korelację wyjściowych stężeń KYN, KYNA i 3-HAA a ryzykiem ostrego incydentu wieńcowego. Ponad to zaobserwowano pozytywną korelację KYNA i innych pochodnych TRP z ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym, masą ciała i insulinoopornością

oraz negatywną korelację ze stężeniem cholesterolu HDL [54]. Badania przeprowadzone na zwierzętach i ludziach jednoznacznie wykazują, że KYNA wpływa na regulację ciśnienia tętniczego [59], rozwój otyłości brzusznej [60], dyslipidemię [61,62] oraz insulinooporność [63,64] – są to bez wątpienia czynniki ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych.

Badania o związku homocysteiny z KYNA potwierdzają bez wątpienia udział pochodnych TRP w rozwoju miażdżycy naczyń. Choroba ta jest składową dwóch patologii – tworzenia się blaszek miażdżycowych oraz przebudowy ściany naczynia. Sztywność będąca wynikiem przebudowy ściany naczynia i pogorszenia jej elastyczności odgrywa istotną rolę w patogenezie miażdżycy. Zapolski i wsp. zbadali sztywność aorty za pomocą badania echokardiograficznego (wskaźnik sztywności ASI) oraz oznaczyli wybrane parametry w surowicy krwi pacjentów w tym KYNA. Wyniki jednoznacznie pokazały, że KYNA jest niezależnym i nowym markerem sztywności aorty [65].

Ostatnie badania z 2016 roku przyniosły nowe informacje dotyczące niedotlenienia komórek i aktywacji KP. Olenchock i wsp. zablokowali w mięśniach szkieletowych, a następnie w całym organizmie wrażliwy na tlen receptor EGLN1. W sytuacji braku tlenu blokowany jest tenże receptor, w efekcie czego dochodzi do nagromadzenia kwasu α – ketoglutaranowego. Substancja ta jest zaś aktywatorem KP w wątrobie. W momencie niedoboru tlenu zwiększa się więc pula α –ketoglutaranu, a związek ten aktywuje dalej przemianę TRP w wątrobie. Finalnie zwiększa się ilość KYNA, czyli związku o dużym potencjale kardioprotekcyjnym [66].

Podsumowanie

Badania nad wpływem KYNA na układ sercowo-naczyniowy są ciągle w toku. Wiadomo już wiele na temat wpływu KYNA w ośrodkowym układzie nerwowym, mniej wiemy o działaniu KYNA na obwodzie. KYNA może być produkowany przez komórki śródbłonna naczyń krwionośnych. Dotychczasowe wyniki potwierdzają korzystny udział pochodnych TRP w powstawaniu zmian miażdżycowych. Hiperhomocysteinemia jest niewątpliwie czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy. KYNA ogranicza niekorzystny wpływ homocysteiny na naczynia krwionośne, jednak działanie ochronne KYNA jest ograniczone przy zbyt dużym stężeniu homocysteiny. Suplementacja żywności KYNA obniża stężenie homocysteiny we krwi zmniejszając tym samym ryzyko choroby sercowo-naczyniowej. Wykazano, że KYNA jest nowym i niezależnym markerem sztywności aorty. Ponadto wpływa na oddychanie komórkowe w komórkach mięśnia sercowego. Opisywane jest też działanie KYNA na regulację ciśnienia tętniczego, gospodarkę lipidową, masę ciała oraz rozwój cukrzycy i insulinooporności czyli czynniki ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych.

Piśmiennictwo

1. Perkins M.N., Stone T.W.: An iontophoretic investigation of the actions of convulsant kynurenines and their interaction with the endogenous excitant quinolinic acid. *Brain Res.*, 1982; 247: 184–187
2. Du F., Schmidt W., Okuno E., Kido R., Köhler C., Schwarcz R.: Localization of kynurenine aminotransferase immunoreactivity in the rat hippocampus. *J. Comp. Neurol.*, 1992; 321: 477–487
3. Rzeski W., Kocki T., Dybel A., Wejksza K., Zdzisińska B., Kandefor-Szerszeń M., Turski W.A., Okuno E., Albrecht J.: Demonstration of kynurenine aminotransferases I and II and characterization of kynurenic acid synthesis in cultured cerebral cortical neurons. *J. Neurosci. Res.*, 2005; 80: 677–682
4. Wejksza K., Rzeski W., Okuno E., Kandefor-Szerszeń M., Albrecht J., Turski W.A.: Demonstration of kynurenine aminotransferases I and II and characterization of kynurenic acid synthesis in oligodendrocyte cell line (OLN-93). *Neurochem. Res.*, 2005; 30: 963–968
5. Buchli R., Alberati-Giani D., Malherbe P., Köhler C., Broger C., Cesura A.M.: Cloning and functional expression of a soluble form of kynurenine/a-amino adipate aminotransferase from rat kidney. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 29330–29335
6. Baran H., Amann G., Lubec B., Lubec G.: Kynurenic acid and kynurenine aminotransferase in heart. *Pediatr. Res.*, 1997; 41: 404–410
7. Noguchi T., Minatogawa Y., Okuno E., Nakatani M., Morimoto M., Kido R.: Purification and characterization of kynurenine-2-oxoglutarate aminotransferase from the liver, brain and small intestine of rats. *Biochem. J.*, 1975; 151: 399–406
8. Stażka J., Luchowski P., Wielosz M., Kleinrok Z., Urbańska E.M.: Endothelium-dependent production and liberation of kynurenic acid by rat aortic rings exposed to L-kynurenine. *Eur. J. Pharmacol.*, 2002; 448: 133–137
9. Kuc D., Zgrajka W., Parada-Turska J., Urbanik-Sypniewska T., Turski W.A.: Micromolar concentration of kynurenic acid in rat small intestine. *Amino Acids*, 2008; 35: 503–505
10. Turski MP, Turska M, Zgrajka W, Kuc D, Turski WA. Presence of kynurenic acid in food and honeybee products. *Amino Acids*. 2009;36:75-80.
11. Turski MP, Turska M, Zgrajka W, Bartnik M, Kocki T, Turski WA. Distribution, synthesis, and absorption of kynurenic acid in plants. *Planta Med*. 2011;77:858-64.
12. Turski MP, Kamiński P, Zgrajka W, Turska M, Turski WA. Potato- an important source of nutritional kynurenic acid. *Plant Foods Hum Nutr*. 2012;67:17-23.
13. Turski MP, Turska M, Paluszkiewicz P, Parada-Turska J, Oxenkrug GF. Kynurenic Acid in the digestive system-new facts, new challenges. *Int J Tryptophan Res*. 2013;6:47-55.

14. Stone, T.W., 2001. Kynurenines in the CNS: from endogenous obscurity to therapeutic importance. *Prog. Neurobiol.* 64, 185–218.
15. Schwarcz R., Rassoulpour A., Wu H.Q., Medoff D., Tamminga C.A., Roberts R.C.: Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 2001; 50: 521–530
16. Erhardt S., Blennow K., Nordin C., Skogh E., Lindström L.H., Engberg G.: Kynurenic acid levels are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia. *Neurosci. Lett.*, 2001; 313: 96–98
17. Olsson S.K., Samuelsson M., Saetre P., Lindström L., Jönsson E.G., Nordin C., Engberg G., Erhardt S., Landén M.: Elevated levels of kynurenic acid in the cerebrospinal fluid of patients with bipolar disorder. *J. Psychiatry Neurosci.*, 2010; 35: 195–199
18. Baran H., Jellinger K., Deecke L.: Kynurenine metabolism in Alzheimer's disease. *J. Neural Transm.*, 1999; 106: 165–181
19. Heyes M.P., Saito K., Crowley J.S., Davis L.E., Demitrack M.A., Der M., Dilling L.A., Elia J., Kruesi M.J., Lackner A., Larsen S.A., Lee K., Leonard H.L., Markey S.P., Martin A., Milstein S., Mouradian M.M., Pranzatelli M.R., Quearry B.J., Salazar A., Smith M., Strauss S.E., Suderland T., Swedo S.W., Tourtellotte W.W.: Quinolinic acid and kynurenine pathway metabolism in inflammatory and non-inflammatory neurological disease. *Brain*, 1992; 115: 1249–1273
20. Chess A.C., Bucci D.J.: Increased concentration of cerebral kynurenic acid alters stimulus processing and conditioned responding. *Behav. Brain Res.*, 2006; 170: 326–332
21. Rejdak K., Bartosik-Psujek H., Dobosz B., Kocki T., Grieb P., Giovannoni G., Turski W.A., Stelmasiak Z.: Decreased level of kynurenic acid in cerebrospinal fluid of relapsing-onset multiple sclerosis patients. *Neurosci. Lett.*, 2002; 331: 63–65
22. Ogawa T., Matson W.R., Beal M.F., Myers R.H., Bird E.D., Milbury P., Saso S.: Kynurenine pathway abnormalities in Parkinson's disease. *Neurology*, 1992; 42: 1702–1706
23. Jauch D., Urbańska E.M., Guidetti P., Bird E.D., Vonsattel J.P., Whetsell W.O.Jr., Schwarcz R.: Dysfunction of brain kynurenic acid metabolism in Huntington's disease: focus on kynurenine aminotransferases. *J. Neurol. Sci.*, 1995; 130: 39–47
24. Turski W.A., Dziki M., Urbanska, E., Calderazzo-Filho, L.S., Cavalheiro, E.A., 1991. Seizures induced by aminoxyacetic acid in mice: pharmacological characteristics. *Synapse* 7, 173–180.
25. Ceresoli-Borroni G., Rassoulpour A., Wu H.Q., Guidetti P., Schwarcz R.: Chronic neuroleptic treatment reduces endogenous kynurenic acid levels in rat brain. *J. Neural Transm.*, 2006; 113: 1355–1365

26. Kocki, T., Kocki, J., Wielosz, M., Turski, W.A., Urbanska, E.M., 2004. Carbamazepine enhances brain production of kynurenic acid in vitro. *Eur. J. Pharmacol.* 498, 325–326.
27. Luchowska, E., Luchowski, P., Wielosz, M., Turski, W.A., Urbanska, E.M., 2003. FK506 attenuates 1-methyl-4-phenylpyridinium- and 3-nitropropionic acid-evoked inhibition of kynurenic acid synthesis in rat cortical slices. *Acta Neurobiol. Exp.* 63, 101– 108.
28. Żarnowski T., Chorągiewicz T., Tulidowicz-Bielak M., Thaler S., Rejdak R., Żarnowska I., Turski W.A., Gašior M.: Ketogenic diet increases concentrations of kynurenic acid in discrete brain structures of young and adult rats. *J. Neural Transm.*, 2012; 119: 679–684
29. Glavin GB, Pinsky C, Bose R. Gastrointestinal effects of contaminated mussels and putative antidotes thereof. *Can Dis Wkly Rep.* 1990;16 Suppl 1E:111-5.
30. Glavin GB, Pinsky C, Bose R. Domoic acid-induced neurovisceral toxic syndrome: characterization of an animal model and putative antidotes. *Brain Res Bull.* 1990;24:701-3.
31. Glavin GB, Pinsky C. Kynurenic acid attenuates experimental ulcer formation and basal gastric acid secretion in rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1989;64:111-9.
32. Kaszaki J, Palásthy Z, Erczes D, Rácz A, Torday C, Varga G, Vécsei L, Boros M. Kynurenic acid inhibits intestinal hypermotility and xanthine oxidase activity during experimental colon obstruction in dogs. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20:53-62.
33. Varga G, Erczes D, Fazekas B, Fülöp M, Kovács T, Kaszaki J, Fülöp F, Vécsei L, Boros M. N-Methyl-D-aspartate receptor antagonism decreases motility and inflammatory activation in the early phase of acute experimental colitis in the rat. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22:217-25.
34. Fejes A, Párdutz A, Toldi J, Vécsei L. Kynurenine metabolites and migraine: experimental studies and therapeutic perspectives. *Curr Neuropharmacol.* 2011;9:376-87.
35. Oláh G, Herédi J, Menyhárt A, Czinege Z, Nagy D, Fuzik J, Kocsis K, Knapp L, Krucsó E, Gellért L, Kis Z, Farkas T, Fülöp F, Párdutz A, Tajti J, Vécsei L, Toldi J. Unexpected effects of peripherally administered kynurenic acid on cortical spreading depression and related blood-brain barrier permeability. *Drug Des Devel Ther.* 2013 16;7:981-7.
36. Wejksza K., Rzeski W., Turski W.A.: Kynurenic acid protects against the homocysteine-induced impairment of endothelial cells. *Pharmacol. Rep.*, 2009; 61: 751–756
37. Nygård O., Vollset S.E., Refsum H., Brattström L., Ueland P.M.: Total homocysteine and cardiovascular disease. *J. Intern. Med.*, 1999; 246: 425–454
38. Malinow M.R.: Hyperhomocyst(e)inemia. A common and easily reversible risk factor for occlusive atherosclerosis. *Circulation*, 1990; 81: 2004–2006

39. Medina, M.A., Urdiales, J.L., Amores-Sanchez, M.I., 2001. Roles of homocysteine in cell metabolism. Old and new functions. *Eur. J. Biochem.* 268, 3871–3882.
40. Wejksza, K., Rzeski, W., Parada-Turska, J., Zdzisinska, B., Rejdak, R., Kocki, T., Okuno, E., Kandefer-Szerszen, M., Zrenner, E., Turski, W.A., 2004. Kynurenic acid production in cultured bovine aortic endothelial cells. Homocysteine is a potent inhibitor. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 369, 300–304.
41. Stażka J., Luchowski P., Urbańska E.M.: Homocysteine, a risk factor for atherosclerosis, biphasically changes the endothelial production of kynurenic acid. *Eur. J. Pharmacol.*, 2005; 517: 217–223
42. Luchowska E., Luchowski P., Pączek R., Ziembowicz A., Kocki T., Turski W.A., Wielosz M., Łazarewicz J., Urbańska E.M.: Dual effect of DL+homocysteine and S-adenosylhomocysteine on brain synthesis of the glutamate receptor antagonist, kynurenic acid. *Neurosci. Res.*, 2005; 79: 375–382
43. Urbańska E.M., Luchowski P., Luchowska E., Pniewski J., Woźniak R., Chodakowska-Żebrowska M., Łazarewicz J.: Serum kynurenic acid positively correlates with cardiovascular disease risk factor, homocysteine: a study in stroke patients. *Pharmacol. Rep.*, 2006; 58: 507–511
44. Pawlak K., Myśliwiec M., Pawlak D.: Hyperhomocysteinemia and the presence of cardiovascular disease are associated with kynurenic acid levels and carotid atherosclerosis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Thromb. Res.*, 2012; 129: 704–709
45. Marciniak A, Bełtowski J, Parada-Turska J, Marciniak S, Wójcicka G, Walczyna B: The effects of kynurenic acid supplementation in fructose fed rats. W: Third International Symposium on Adipobiology and Adipopharmacology (ISAA). Burgas, 25–27 October 2012. [Abstr.]: 24
46. Baran H, Staniek K, Kepplinger B, Gille L, Stolze K, Nohl H: Kynurenic acid influences the respiratory parameters of rat heart mitochondria. *Pharmacology.* 2001 Feb;62(2):119-23.
47. Baran H, Staniek K, Kepplinger B, Stur J, Draxler M, Nohl H: Kynurenines and the respiratory parameters on rat heart mitochondria. *Life Sci.* 2003 Jan 24;72(10):1103-15.
48. Ristagno G, Fries M, Brunellic L, Fumagallia F, Bagnatic R, Russoa I, Staszewskya L, Massona S, Li Volti G, Zappalàf A, Derwallb M, Brückenb A, Pastorelli R, Latini R: Early kynurenine pathway activation following cardiac arrest in rats, pigs, and humans. *Resuscitation* 84 (2013) 1604–1610
49. Maes M, Leonard BE, Myint AM, Kubera M, Verkerk R: The new '5-HT' hypothesis of depression: Cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan

catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:702–21.

50. Huttunen R, Syrjänen J, Aittoniemi J: High activity of indoleamine 2,3 dioxygenase enzyme predicts disease severity and case fatality in bacteremic patients. *Shock* 2010;33:149–54.

51. Ristagno G, Latini R, Vaahersalo J, Masson S, Kurola J, Varpula T, Lucchetti T, Fracasso C, Guiso G, Montanelli A, Barlera S, Gobbi M, Tiainen M, Pettilia V, Skrifvars MB: Early Activation of the Kynurenine Pathway Predicts Early Death and Long-term Outcome in Patients Resuscitated From Out-of-Hospital Cardiac Arrest Investigators. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e001094 doi: 10.1161/JAHA.114.001094.

52. Zuo H, Ueland PM, Ulvik A, Eussen SJ, Vollset SE, Nygård O, Midttun Ø, Theofylaktopoulou D, Meyer K: Plasma Biomarkers of Inflammation, the Kynurenine Pathway, and Risks of All-Cause, Cancer, and Cardiovascular Disease Mortality: The Hordaland Health Study. *Am J Epidemiol.* 2016 Feb 15;183(4):249-58. doi: 10.1093/aje/kwv242. Epub 2016 Jan 27.

53. Pedersen ER, Tuseth N, Eussen SJ, Ueland PM, Strand E, Svingen GF, Midttun Ø, Meyer K, Mellgren G, Ulvik A, Nordrehaug JE, Nilsen DW, Nygård O: Associations of plasma kynurenines with risk of acute myocardial infarction in patients with stable angina pectoris. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015 Feb;35(2):455-62. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304674. Epub 2014 Dec 18.

54. Eussen S, Ueland M, Vollset SE, Nygård O, Midttun Ø, Sulo G, Ulvik A, Meyer K, Ringdal Pedersen E, Grethe S: Kynurenines as predictors of acute coronary events in the Hordaland Health Study. *International Journal of Cardiology* 189 (2015) 18–24.

55. Kotake Y, Ueda T, Mori T, Igaki S, Hattori M: Abnormal tryptophan metabolism and experimental diabetes by xanthurenic acid (XA). *Acta Vitaminol. Enzymol.* 29 (1975) 236–239.

56. Khattab M, Abul-Fadl M, Khalafallah A, Hamza S: Studies on the urinary excretion of certain tryptophan metabolites in diabetics, *J. Egypt. Med. Assoc.* 55 (1972) 531–541.

57. Rogers KS, Evangelista SJ: 3-Hydroxykynurenine, 3-hydroxyanthranilic acid, and o-aminophenol inhibit leucine-stimulated insulin release from rat pancreatic islets, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 178 (1985) 275–278.

58. Van der Kloet FM, Tempels FW, Ismail N: Discovery of early-stage biomarkers for diabetic kidney disease using ms-based metabolomics (FinnDiane study), *Metabolomics* 8 (2012) 109–119

59. Wang Y, Liu H, McKenzie G: Kynurenine is an endothelium-derived relaxing factor produced during inflammation, *Nat. Med.* 16 (2010) 279–285.

60. Wolowczuk I, Hennart B, Leloire A: Tryptophan metabolism activation by indoleamine 2,3-dioxygenase in adipose tissue of obese women: an attempt to maintain immune homeostasis and vascular tone, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 303 (2012) R135–R143.
61. Pertovaara M, Raitala A, Lehtimäki T: Indoleamine 2,3-dioxygenase activity in nonagenarians is markedly increased and predicts mortality, *Mech. Ageing Dev.* 127 (2006) 497–499.
62. Niinisalo P, Raitala A, Pertovaara M: Indoleamine 2,3-dioxygenase activity associates with cardiovascular risk factors: the Health 2000 study, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 68 (2008) 767–770.
63. Li LO, Hu YF, Wang L, Mitchell M, Berger A, Coleman RA: Early hepatic insulin resistance in mice: a metabolomics analysis, *Mol. Endocrinol.* 24 (2010) 657–666.
64. Oxenkrug G: Insulin resistance and dysregulation of tryptophan–kynurenine and kynurenine–nicotinamide adenine dinucleotide metabolic pathways, *Mol. Neurobiol.* 48 (2013) 294–301
65. Zapolski T, Urbańska E, Kamińska A, Konarski Ł, Wysokiński A: Kwas kynureninowy — nowy marker sztywności aorty. 19 International Congress of the Polish Cardiac Society 1–3 October 2015, Polish health journal via.
66. Olenchock BA, Moslehi J, Baik AH, Davidson SM, Williams J, Gibson WJ, Pierce KA, Miller CM, Hanse EA, Kelekar A, Sullivan LB, Wagers AJ, Clish CB, Vander Heiden MG, Kaelin WG: EGLN1 Inhibition and Rerouting of α -Ketoglutarate Suffice for Remote Ischemic Protection. *Cell.* 2016 Feb 25;164(5):884-95. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.006.