

УДК 577.113.3:577.31) – 092.9

ЭФФЕКТЫ ТРИПТОФАНА, ВВОДИМОГО В ТЕМНОВУЮ ФАЗУ, НА СОДЕРЖАНИЕ МЕТАБОЛИТОВ ГИДРОКСИЛАЗНОГО ПУТИ ОБМЕНА ТРИПТОФАНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ И В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС

М.М. Золотухин^{1,2}; Е.М. Дорошенко², к.б.н., доцент;
В.Ю. Смирнов², к.б.н.

¹ – Кафедра биохимии УО «Гродненский государственный университет им. Я.Купаль»

² – ЦНИЛ УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Определяли содержание триптофана (Trp) и его метаболитов в плазме крови и структурах головного мозга интактных крыс спустя 1,5 ч после однократного введения триптофана в темновую фазу. Внутривентрикулярное введение L-триптофана в дозе 100 мг/кг крысам вызвало увеличение уровня серотонина в гипоталамусе, среднем мозге, лобной доле коры больших полушарий, стриатуме и эпифизе, связанное с повышением содержания Trp в этих структурах, а также усиление деградации серотонина. Увеличение содержания серотонина, наряду с повышением уровня его предшественника, отмечалось в плазме крови. Было обнаружено, что одним из эффектов экзогенного триптофана, вводимого в темновую фазу, было угнетение продукции мелатонина в эпифизе и синтеза N-ацетилсеротонина в лобной доле коры больших полушарий. Таким образом, внутривентрикулярное введение триптофана оказывает стимулирующее влияние на серотонинергическую и угнетающее – на основную мелатонин продуцирующую системы головного мозга крыс.

Ключевые слова: триптофан, гидроксилазный путь обмена триптофана, циркадианный ритм, мозг.

The content of tryptophan (Trp) and its metabolites in plasma and brain areas of intact rats 1,5 hours following its single injection during the dark phase have been studied. The intragastral administration of L-tryptophan (100 mg/kg) to rats was shown to increase the levels of 5-HT in hypothalamus, midbrain, frontal cortex, striatum, and pineal gland as well as rise of Trp levels in the above structures, and 5-HT degradation. The content of both 5-HT and its precursor was found to increase in blood plasma. We found that one of the effect of exogenous Trp administered during the dark phase was inhibition of the production of melatonin in pineal gland and synthesis of N-acetylserotonin in frontal cortex. We concluded the intragastral injection of Trp stimulated the serotonergic and inhibited the major melatonin-producing systems of the rat brain.

Key words: tryptophan, tryptophan hydroxylase pathway, circadian rhythm, brain.

L-Триптофан (Trp) представляет собой незаменимую ароматическую аминокислоту, являющуюся предшественником в биосинтезе серотонина и мелатонина, наиболее активных в биологическом плане метаболитов гидроксилазного пути обмена этой аминокислоты. Известно, что уровень серотонина в тканях головного мозга находится в прямой зависимости от содержания триптофана в плазме крови. При дефиците триптофана в пище падает не только содержание его в плазме крови, но также уровень серотонина в головном мозге [5]. Так, у крыс, находившихся на диете с низким содержанием триптофана, отмечалось снижение содержания этой аминокислоты в плазме и мозге, с параллельным снижением концентрации 5-НИАА в мозге [10]. Добавление же к обычной пище L-триптофана в количестве 5% от общего суточного рациона в течение 19 дней вызывает прирост уровня серотонина в тканях эпифиза на 100% и в ткани гипоталамуса – на 250% [6].

Для людей, как и для крыс, биосинтез серото-

нина зависит от доступности триптофана. Уровень триптофана в плазме определяет его содержание в мозге, хотя взаимосвязь между плазмой и мозгом модифицируется уровнями больших нейтральных аминокислот в плазме крови. В норме содержание триптофана в головном мозге человека является важным фактором в биосинтезе серотонина. Повышение содержания триптофана в головном мозге при нагрузке этой аминокислотой у пациентов с хроническими заболеваниями печени невозможно, в отличие от крыс, у которых происходит стимуляция синтеза 5-НТ [13].

Среди агентов, наиболее часто используемых для повышения тканевого уровня индоламинов, используют как 5-гидрокситриптофан, так и сам триптофан. 5-гидрокситриптофан является непосредственным предшественником серотонина. Образуется серотонин из 5-НТР очень быстро, так, уже через 30 мин после внутривентрикулярного введения отмечается значительное повышение уровня серотонина в различных органах и тканях. В головном

мозге очень быстро повышается содержание 5-НТ, который выделяется в цереброспинальную жидкость боковых желудочков, где его уровень увеличивается в десятки раз, повышенный уровень регистрируется в течение нескольких часов и снижается через 2-8 ч в зависимости от дозы [3]. Это сопровождается выраженным и длительным усиленным выбросом серотонина из синаптических окончаний, эффект которого продолжается в течение суток.

5-НТР имеет определенные преимущества перед самим серотонином. 5-НТР, в отличие от серотонина, быстро проникает через гематоэнцефалический барьер и вызывает накопление серотонина в ЦНС. Другой особенностью 5-НТР является его способность поддерживать высокий уровень тканевого серотонина достаточно продолжительное время, тогда как экзогенный серотонин быстро разрушается. Эти особенности могли бы делать 5-НТР очень удобным средством для повышения тканевого содержания эндогенного серотонина, особенно в головном мозге. Однако широкая распространенность и неспецифичность фермента, декарбокксилирующего триптофан, является причиной того, что серотонин может образовываться после введения его предшественника не только там, где происходит естественное превращение 5-НТР в серотонин, но и во всех других тканях, где имеется декарбоксилаза L-ароматических аминокислот [13]. Имеющиеся данные показывают, что после введения 5-НТР (до 100 мг/кг) отмечается накопление моноамина в эндотелиальных клетках по всему мозгу, но в то же время в основных серотонинергических нейронах – нейронах ядер шва – не отмечается ни усиления накопления, ни значительного изменения их импульсной активности. Эти изменения отмечены лишь при введении 5-НТР в сочетании с ингибиторами моноаминоксидазы [4]. В ответ на введение одного 5-НТР только лишь в большой дозе 1 г/кг отмечается слабое накопление 5-НТ в телах серотонинергических нейронов и их аксонах. По-видимому, происходящее после внутрибрюшинного введения 5-НТР увеличение синтеза серотонина в головном мозге связано с нарастанием синтеза экстранейронального серотонина [10].

L-триптофан лишен этих недостатков 5-НТР. После введения триптофана серотонин синтезируется только в тех структурах, в которых он синтезируется в естественных условиях. Различия между триптофаном и 5-НТР связаны с тем, что первый этап синтеза серотонина, как отмечалось выше, более специфичен, поскольку специфичен фермент, катализирующий его. Более того, триптофангидроксилаза локализуется исключительно в серотонинергических нейронах и ее регионарное распределение в мозге сходно с распределением серотонина [13].

Введение триптофана ведет к освобождению серотонина из синаптических окончаний. Обращают на себя внимание две особенности. С одной стороны, это избирательность действия триптофана: он не влияет ни на уровень в нервных окончаниях дофамина и норэпинефрина, ни на их выделение в синапсах. С другой стороны, выделяется серотонин из серотонинсодержащих терминалей несравненно слабее, чем после введения 5-НТР, и более кратковременно. Выделение серотонина усиливается в 2-3 раза по сравнению с исходным уровнем в течение второго часа после введения триптофана [4].

Триптофан в дозе 100 мг/кг не оказывает влияния на базальный выброс серотонина в вентральном гиппокампе крыс, но в случае увеличения доступности предшественника и нейрональной активности его выброс увеличивается [8].

Внутрижелудочное введение более высокой дозы 300 мг/кг триптофана крысам Wistar в световую и темновую фазы в течение 5 дней приводит к увеличению уровней 5-НТР, 5-НТ и 5-Н1АА в головном мозге спустя 4 ч после последнего введения в световую фазу. Спустя 4 ч после введения в темновую фазу в мозге животных отмечается снижение содержания 5-НТ, но соотношение 5-НТ/5-Н1АА остается неизменным, а уровень мелатонина в плазме крови значительно повышается [6].

Был описан ингибирующий эффект экзогенного триптофана на активность N-ацетилтрансферазы (NAT) эпифиза в ночное время. Введение триптофана в ночное время приводило к увеличению содержания 5-НТР, 5-Н1АА, серотонина и к значительному снижению активности NAT в эпифизах крыс. Параллельно с этим снижался уровень эпифизарного мелатонина, в то время как высокий уровень норэпинефрина оставался неизменным. Идея о возможном субстратном ингибировании фермента высокими концентрациями 5-НТ не подтвердилась проведенными кинетическими исследованиями. Ингибирующий эффект триптофана на продукцию мелатонина, возможно, опосредовался выбросом 5-НТ из пинеалоцитов, который в последующем вовлекался в аутокринный механизм регуляции синтеза мелатонина [11].

Кроме того, экзогенный триптофан, помимо изменений в содержании мелатонина в эпифизе, способен повышать уровень этого индоламина в желудочно-кишечном тракте. Так, пероральное введение триптофана голодающим и получающим корм крысам в дневное время приводило к дозозависимому увеличению уровня мелатонина в сыворотке в 4 раза, в то время как активность N-ацетилтрансферазы и гидроксииндол-O-метилтрансферазы и содержание мелатонина в эпифизе не изменялось. Таким образом, повышение уровня мелатонина в сыворотке крови после введения триптофана связано с экстраэпифизарной продукцией

гормона [12], основным источником которого являются энтерохромаффинные клетки, при этом максимальное содержание мелатонина отмечалось в двенадцатиперстной кишке [7].

Синтезированный гормон проникает в кровяное русло из мелатонин- продуцирующих структур, где с током крови транспортируется к клеткам-мишеням. Наиболее активно мелатонин захватывается и метаболизируется гипоталамусом и средним мозгом [3]. В ЦНС мелатонин выполняет одну из своих ролей – регулятора синаптической передачи, влияя на высвобождение ацетилхолина, 5-гидроксиทริปтамина и катехоламинов [9].

Целью данной работы было оценить уровни триптофана и его метаболитов гидроксиланого пути обмена, включая N-ацетилсеротонин и мелатонин, в плазме крови и структурах мозга при внутрижелудочном введении триптофана в скотофазе.

Материалы и методы

В работе использовались 12 белых беспородных крыс-самцов массой 150-200 г, которые содержались в течение двух недель при искусственном световом режиме день/ночь (12/12ч). Начало темновой фазы приходилось на 21:00 ч, окончание – на 9:00 ч. Внутрижелудочное введение 0,5% раствора триптофана в дозе 100 мг/кг крысам осуществлялось в начале темного периода. Контрольная группа получала эквивалентные количества воды. Декапитацию проводили спустя 1,5 ч после внутрижелудочного введения. Извлеченные отделы мозга помещали в жидкий азот. Гомогенизацию биологического материала (гипоталамус, стриатум, средний мозг, лобную долю коры) производили тефлоновым пестиком в 10-кратном объеме среды, содержащей 0,2 М хлорную кислоту, 25 мг/л ЭДТА и 1 мкМ ванилиновую кислоту (VA) (внутренний стандарт), а эпифиза – в 100 мкл такой среды. Центрифугировали 15 мин при 13000 g. Супернатанты замораживали и хранили при -78°C .

Кровь собирали в гепаринизированные пробирки и центрифугировали 15 мин при 3000g. К полученной плазме добавляли равные объемы среды для депротеинизации, содержащей 1 М хлорную кислоту, 25 мг/л ЭДТА, 25 мг/л $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ и 1 мкМ ванилиновой кислоты (VA) в качестве внутреннего стандарта.

Центрифугировали 15 мин. при 13000g. Собранные супернатанты замораживали и хранили при -78°C .

Для внутрижелудочного введения использовали L-триптофан (Sigma, США). Для приготовления подвижных фаз использовали химически чистый ацетонитрил, метанол (Merck, Германия), KH_2PO_4 , ЭДТА (Reanal, Венгрия), октилсульфонат натрия (Элсико, Россия), ледяная уксусная кислота (Нева-Реактив, Россия). В качестве эталонных соединений применяли L-триптофан (Трп), серотонин креатинин-сульфат (5-НТ), мелатонин (Mel), 5-гидро-

ксииндолуксусная кислота (5-Н1АА), N-ацетил-серотонин (NAS), 5-гидроксиทริปтофан (5-НТр), ванилиновая кислота (VA), (Sigma, США).

Воду для подвижных фаз подвергали тройной дистилляции в стеклянном аппарате с последующим удалением следов органических соединений пропусканием через патрон Norganic; подвижную фазу пропускали через мембранный фильтр GV 0,22 мкм (Millipore, США). Растворы стандартов (10 мМ) хранили при -78°C . Рабочие растворы 10 мкМ для Трп и 1 мкМ для 5-НТ, 5-Н1АА, NAS, Mel, 5-НТр хранили при -20°C .

Определение триптофана и его метаболитов проводили методом обращено-фазовой ВЭЖХ на хроматографе Agilent 1100 с детектором флуоресценции (G1321A, Германия). Колонка диаметром 3 мм и длиной 250 мм Seragon SGX C_{18} , 8 мкм (Элсико, Россия) термостатировалась при 30°C в термостате для хроматографических колонок (G1316A). Скорость потока элюента 0,5 мл/мин. Введение образцов осуществлялось автосамплером (ALS G1313A), объем 20 мкл. Детектирование по природной флуоресценции при длине волны возбуждения 280 нм и испускания 340 нм. Для определения NAS и Mel использовали подвижную фазу, содержащую ацетонитрил 18,67% (об.), октилсульфонат натрия 1,67 мМ, уксусную кислоту 17 мМ, ЭДТА 25 мг/л и дигидрофосфат калия 0,1 М. Для определения Трп, 5-НТр, 5-НТ, 5-Н1АА использовали подвижную фазу, содержащую 0,1 М дигидрофосфат калия, 17 мМ уксусной кислоты, 25 мг/л ЭДТА, 1 мМ гептилсульфоната натрия, 0,8 мМ октилсульфоната натрия и 11% метанола (об.). Интегрирование и расчет содержания триптофана и его метаболитов проводили с помощью программы ChemStation версии A.10.01 [1].

Статистическая обработка данных (*t*-критерий Стьюдента и корреляционный анализ) реализована программой STATISTICA 7.0.

Результаты и обсуждение

Триптофан, вводимый в темновую фазу в дозе 100 мг/кг, вызывал достоверное увеличение содержания Трп и серотонина в плазме крови (см. табл. 1) спустя 1,5 ч после введения. Увеличение уровня Трп может объясняться активным всасыванием его в желудочно-кишечном тракте и, в свою очередь, может стимулировать периферический синтез 5-НТ, что и приводит к увеличению содержания последнего в плазме.

В эпифизе отмечалось повышение уровней Трп, 5-НТр, 5-НТ, 5-Н1АА и снижение содержания Mel (см. табл. 2). Возрастание содержания в эпифизе Трп, 5-НТр, 5-НТ и появление отрицательной корреляционной связи между концентрациями Трп в плазме крови и 5-НТ в эпифизе ($r = -0,79$) свидетельствует об усилении синтеза серотонина за счет увеличения доступности его предшественника. Возможно, в содержание этого амина в ткани вно-

сят свой вклад изменения в транспорте через гемато-энцефалический барьер, об этом косвенно свидетельствует возникновение положительной корреляции между уровнями 5-НТ в плазме и паренхиме железы ($r = 0,85$). В пользу этого говорит еще и тот факт, что эпифиз является структурой с наиболее высокой проницаемостью гематоэнцефалического барьера [3], а это означает высокую функциональную активность систем активного транспорта, которые способны изменять свое функциональное состояние при введении различных биологически активных веществ.

Повышение концентрации 5-НИАА в шишковидной железе и появление положительной корреляционной связи 5-НТ и 5-НИАА ($r = 0,84$), а также отрицательной корреляции между содержанием 5-НТ в плазме и 5-НИАА ($r = -0,91$) говорят об усилении окисления серотонина.

Экзогенный триптофан снижал ночное содержание Mel в эпифизе путем ингибирования ключевого фермента его синтеза. Возможно, этот ингибирующий эффект триптофана на продукцию мелатонина [11] опосредуется выбрасом 5-НТ из пинеалоцитов, который в последующем вовлекается в аутокринный механизм регуляции синтеза мелатонина.

Хотя мелатонин в плазме крови более чем на 80% имеет эпифизарное происхождение [2], но в нашем случае уровень его в плазме не изменялся, следовательно, поддержание его концентрации осуществляется периферическими мелатонинпродуцирующими клетками.

В гипоталамусе повышались уровни 5-НТ, 5-НТР и 5-НИАА (см.табл. 3). Увеличение концентраций 5-НТ, 5-НТР и увеличение значения коэффициента корреляции (с $r = 0,85$ до $r = 0,92$) между концентрациями 5-НТ свидетельствует об усилении синтеза 5-НТ. Достоверное повышение содержания 5-НИАА и исчезновение корреляции между уровнями 5-НТ и 5-НИАА, а также между 5-НТР и 5-НИАА, а также возникновение положительной корреляции между 5-НТ и 5-НИАА ($r = 0,77$) говорят об усилении катаболизма серотонина. Возникновение положительной корреляции между концентрациями Mel в плазме и 5-НТ в гипоталамусе ($r = 0,97$) также косвенно свидетельствует о влиянии мелатонина на деградацию серотонина, что может быть связано с модулирующим действием первого.

Экзогенный триптофан повышал уровни 5-НТ, 5-НТ и 5-НИАА в среднем мозге (см.табл. 4). Достоверное повышение уровня серотонина и его предшественника говорит об увеличении синтеза этого амина. Появление отрицательной корреляции между уровнями 5-НТ в плазме и в среднем мозге ($r = -0,83$), возможно, свидетельствует об увеличении транспорта нейромедиатора через гемато-энцефалический барьер. Возрастание содержания 5-НИАА

и сохранение положительной корреляции для 5-НТ – 5-НИАА ($r = 0,92$ против $r = 0,90$ в контроле) с одной стороны, и появление отрицательной связи 5-НТР–5-НИАА ($r = -0,80$), с другой стороны, может свидетельствовать об усилении деградации нейротрансмиттера в среднем мозге. Возможно, мелатонин вносит вклад в этот процесс, об этом косвенно свидетельствуют появление корреляционной связи между уровнями Mel и 5-НИАА ($r = 0,82$). В пользу этого мнения говорят также данные, что мелатонин способен усиливать синаптическую передачу в серотонинергических синапсах [9], а также то, что Mel активно захватывается средним мозгом из кровяного русла [3], что говорит о важной роли этого соединения в этом отделе мозга. Таким образом, экзогенный триптофан способен усиливать нейрональную активность ядер шва в среднем мозге.

В лобной доле коры наблюдалось увеличение уровней 5-НТ, 5-НИАА и снижение содержания NAS (табл. 5). Появление положительных корреляционных связей 5-НТ–5-НТР ($r = 0,76$), 5-НТ–5-НТ ($r = 0,78$) и увеличение содержания триптофана говорят об усилении синтеза нейромедиатора в этой структуре мозга. Об усилении деградации медиатора свидетельствует увеличение уровня 5-НИАА и появление положительной корреляции между уровнями 5-НТ и 5-НИАА ($r = 0,80$). Снижение содержания NAS и увеличение уровня 5-НИАА, а также появление отрицательной корреляции между уровнями 5-НТ в плазме и NAS в этом отделе мозга свидетельствует в пользу переключения метаболизма 5-НТ с ацетилирования на окислительное дезаминирование. Возможный механизм ингибирования арилалкиламин-N-ацетилтрансферазы осуществляется по принципу ингибирования конечным продуктом, который поступает из плазмы и накапливается, в частности, в лобной доле. В пользу этого свидетельствует тенденция к увеличению уровня Mel и появление корреляционной связи между уровнями Mel в плазме крови и в этой структуре мозга ($r = 0,95$). Также в пользу вовлечения Mel в ингибирование N-ацетилтрансферазы и переключения метаболизма серотонина на окислительную ветвь косвенно свидетельствуют появление корреляций Mel–5-НИАА в лобной доле ($r = -0,77$) и между уровнями Mel в плазме и 5-НИАА в этой структуре мозга ($r = -0,86$). Введение триптофана увеличивало содержание этой аминокислоты в стриатуме. NAS и Mel в этой структуре мозга не детектировались (см.табл. 6).Появление положительной корреляции 5-НТ–5-НТР ($r = 0,82$) и наблюдаемая тенденция к увеличению 5-НТР косвенно отражают усиление синтеза и распада нейромедиатора в этой структуре мозга. Наименее чувствителен в плане метаболического ответа на экзогенное введение триптофана из исследованных отделов мозга стриатум.

Таблица 1 – Содержание триптофана (мкмоль/л) и метаболитов гидроксизаного пути его обмена (нмоль/л) в плазме крови крыс через 1,5 ч после введения L-триптофана (100 мг/кг) в темновую фазу. Здесь и в следующих табл.: среднее \pm средняя ошибка среднего

	Контроль	Триптофан, 100 мг/кг
Трп	83,8 \pm 4,19	172,3 \pm 8,8*
5-НТ	1,91 \pm 0,235	5,43 \pm 0,44*
Mel	0,028 \pm 0,012	0,033 \pm 0,024

Примечание: * P<0,05 при сравнении с контролем

Таблица 2 – Содержание триптофана и метаболитов гидроксизаного пути его обмена в эпифизе (нмоль на эпифиз) крыс через 1,5 ч после введения L-триптофана (100 мг/кг) в темновую фазу

	Контроль	Триптофан, 100 мг/кг
Трп	0,028 \pm 0,003	0,067 \pm 0,013*
5-НТ	0,0082 \pm 0,0007	0,013 \pm 0,0014*
5-НТ	0,1641 \pm 0,0081	0,442 \pm 0,083*
5-Н1АА	0,005 \pm 0,0012	0,012 \pm 0,0019*
NAS	0,0053 \pm 0,0003	0,0044 \pm 0,00042
Mel	0,0051 \pm 0,0006	0,00298 \pm 0,00042*

Примечание: * P<0,05 при сравнении с контролем

Таблица 3 – Содержание триптофана и метаболитов гидроксизаного пути его обмена в гипоталамусе (нмоль/г ткани) крыс через 1,5 ч после введения L-триптофана (100 мг/кг) в темновую фазу

	Контроль	Триптофан, 100 мг/кг
Трп	15,19 \pm 2,07	52,9 \pm 7,94*
5-НТ	0,23 \pm 0,02	0,59 \pm 0,08*
5-НТ	1,72 \pm 0,15	2,04 \pm 0,12
5-Н1АА	0,42 \pm 0,04	1,13 \pm 0,08*
NAS	0,039 \pm 0,006	0,035 \pm 0,003
MEL	0,066 \pm 0,011	0,048 \pm 0,006

Примечание: * P<0,05 при сравнении с контролем

Таблица 4 – Содержание триптофана и метаболитов гидроксизаного пути его обмена в среднем мозге (нмоль/г ткани) крыс через 1,5 ч после введения L-триптофана (100 мг/кг) в темновую фазу

	Контроль	Триптофан, 100 мг/кг
Трп	16,02 \pm 1,945	52,75 \pm 9,062*
5-НТ	0,19 \pm 0,027	0,28 \pm 0,051
5-НТ	1,39 \pm 0,079	2,23 \pm 0,248*
5-Н1АА	0,56 \pm 0,113	2,07 \pm 0,234*
NAS	0,041 \pm 0,0024	0,043 \pm 0,006
Mel	0,049 \pm 0,012	0,050 \pm 0,0066

Примечание: * P<0,05 при сравнении с контролем.

Таблица 5 – Содержание триптофана и метаболитов гидроксизаного пути его обмена в лобной доле коры больших полушарий (нмоль/г) крыс через 1,5 ч после введения L-триптофана (100 мг/кг) в темновую фазу

	Контроль	Триптофан, 100 мг/кг
Трп	17,8 \pm 3,02	61,7 \pm 12,42*
5-НТ	0,4 \pm 0,093	0,5 \pm 0,08
5-НТ	1,1 \pm 0,203	2,0 \pm 0,4
5-Н1АА	0,3 \pm 0,102	0,7 \pm 0,09*
NAS	0,06 \pm 0,0046	0,03 \pm 0,005*
Mel	0,02 \pm 0,005	0,03 \pm 0,004

Примечание: * P<0,05 при сравнении с контролем

Таблица 6 – Содержание триптофана и его метаболитов гидроксизаного пути обмена в стриатуме (нмоль/г ткани) крыс через 1,5 ч после введения L-триптофана (100 мг/кг) в темновую фазу

	Контроль	Триптофан, 100 мг/кг
Трп	17,11 \pm 1,36	75,008 \pm 14,535*
5-НТ	0,27 \pm 0,02	0,505 \pm 0,112
5-НТ	0,81 \pm 0,11	1,033 \pm 0,139
5-Н1АА	0,44 \pm 0,07	0,984 \pm 0,2198
NAS	0,069 \pm 0,024	не опр.
Mel	0,07 \pm 0,048	не опр.

Примечание: * P<0,05 при сравнении с контролем
не опр. – не определялся (ниже предела детектирования)

Заключение

Внутрижелудочное введение триптофана в дозе 100 мг/кг интактным крысам в темновую фазу спустя 1,5 ч приводило к увеличению синтеза 5-гидроксириптамина на периферии и увеличению его содержания в плазме крови. Экзогенный триптофан повышал синтез и распад 5-НТ в гипоталамусе, в среднем мозге, эпифизе, в лобной доле и стриатуме. Данные экспериментальные условия способствовали увеличению активного транспорта серотонина через гематоэнцефалический барьер в структурах мозга, характеризующихся высокой интенсивностью синтеза этого моноамина (эпифиз и средний мозг). Триптофан, вводимый в темновую фазу, угнетал ночную продукцию мелатонина в эпифизе. Возможно, этот эффект опосредуется выбросом из пинеалцитов 5-НТ, который в последующем вовлекается в аутокринный механизм регуляции синтеза мелатонина.

Литература

- Золотухин, М.М. Метод определения метаболитов гидроксизаного пути обмена триптофана в эпифизе крысы с помощью ион-парной хроматографии с детектированием по флуоресценции / М.М. Золотухин, Е.М. Дорошенко // Журнал ГТМУ, 2007. – № 2. – С. 25-28.
1. Комаров, Ф.И. Хронобиология и хрономедицина / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт. – М.: Триада – X. – 2000. – С. 82.
 2. Науменко, Е.В. Серотонин и мелатонин в регуляции эндокринной системы / Е.В. Науменко, Н.К. Попова. – Новосибирск: Наука. Сибирское отделение, 1975. – С. 5-50.
 3. Попова, Н.К. Серотонин и поведение / Н.К. Попова, Е.В. Науменко, В.Г. Колпаков. – Новосибирск: Наука. Сибирское отделение, 1978. – С. 48 – 52.
 4. Рудзит, В.К. Триптофан: в норме и патологии / В.К. Рудзит. – Л.: Медицина. Ленинградское отделение. – 1973. – С. 104.
 5. Effect of orally administered L- tryptophan on serotonin, melatonin, and the innate immune response in the rat / S. Esteban [et al.] // Mol. Cell Biochem. – 2004. – Vol. 267, № 1-2. – P. 39-46.
 6. Effect of tryptophan administration on circulating melatonin levels in chicks and rats: evidence for stimulation of melatonin synthesis and release in the gastrointestinal tract / G. Huether [et al.] // Life Sci. – 1992. – Vol 51, № 12. – P. 945– 953.
 7. Sharp, T. Effect of acute administration of L- tryptophan on the release of 5- HT in rat hippocampus in relation to serotonergic neuronal activity: an in vivo microdialysis study/ T. Sharp, S.R. Bramwell, D.G. Grahame- Smith // Life. Sci. – 1992. – Vol. 50, № 17. – P. 1215 – 1223.
 8. Simonneaux, V. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters / V. Simonneaux, C. Ribelayga // Pharmacol. Rev. – 2003. – Vol. 55, № 2. – P. 325 – 395.
 9. The effect of tryptophan and a tryptophan/5-hydroxytryptophan combination on indoles in the brains of rats fed a tryptophan deficient diet / J.A. Clark [et al.] // Psychopharmacologia. – 1975. – Vol. 45, № 2. – P. 183 – 188.
 10. Tryptophan administration inhibits nocturnal N-acetyltransferase activity and melatonin content in the rat pineal gland. Evidence that serotonin modulates melatonin production via a receptor- mediated mechanism / R.J. Reiter [et al.] // Neuroendocrinology. – 1990. – Vol. 52, № 3. – P. 291– 296.
 11. Yaga, K. Tryptophan loading increases daytime serum melatonin levels in intact and pinealectomized rats / K. Yaga, R.J. Reiter, B.A. Richardson // Life Sci. – 1993. – Vol. 52, № 14. – P. 1231 – 1238.
 12. Young, S.N. Tryptophan availability and the control of 5-hydroxytryptamine and tryptamine synthesis in human CNS / S.N. Young, S. Gauthier // Adv. Exp. Med. Biol. – 1981. – Vol. 133. – P. 221– 230.

Поступила 25.03.08