

РОЛЬ НЕЗАМЕНИМОЙ АМИНОКИСЛОТЫ ТРИПТОФАНА В ВОЗНИКНОВЕНИИ НАРУШЕНИЙ СНА И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

© Карнаухов В.Е.¹, Народова Е.А.¹, Шнайдер Н.А.², Народова В.В.¹, Дмитренко Д.В.¹, Насырова Р.Ф.²

¹ **Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого)**

Россия, 660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

² **Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева (НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева)**

Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3

Сон является одним из важнейших и жизненно необходимых физиологических процессов, протекающих в организме человека. Помимо продолжительности светового дня, характера трудовой деятельности, вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем, избыточное потребление кофеинсодержащих напитков, психостимуляторов), к факторам, нарушающим продолжительность и качество сна, относятся характер и стиль питания, а также пищевые привычки, влияющие на суточное потребление жизненно важных нутриентов (витаминов, незаменимых аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот и др.). К числу незаменимых аминокислот, связанных с нарушением сна, относится триптофан. Учитывая высокую клиническую значимость нарушений сна в развитии неврологических заболеваний и психических расстройств, интерес исследователей к изучению модифицируемых и немодифицируемых факторов риска нарушений сна растет.

Цель исследования: проанализировать и систематизировать результаты фундаментальных и клинических исследований последних лет, посвященных изучению роли триптофана в развитии нарушений сна и тревожно-депрессивных расстройств у взрослых людей.

Материалы и методы. В настоящий тематический обзор были включены доступные полнотекстовые публикации, полученные в результате литературного поиска в отечественной (E-Library) и зарубежных базах данных (PubMed, Scopus, Oxford University Press, Springer, Web of Science Core Collection).

Результаты. Роль триптофана как ключевого звена синтеза мелатонина и серотонина в возникновении нарушений сна и тревожно-депрессивных расстройств значительна и может быть использована для дальнейшего изучения.

Заключение. На основании проведенного обзора литературы можно сделать вывод о том, что одним из важных механизмов нарушения сна и возникновения тревожно-депрессивных расстройств является недостаточное поступление триптофана в организм. Данная закономерность является следствием потребления пищи с низким уровнем содержания этой незаменимой аминокислоты. Учитывая последствия, к которым может привести истощение триптофана в организме человека, грамотная нутритивная поддержка является необходимой мерой.

Ключевые слова: неврология; сомнология; триптофан, нарушение сна.

Карнаухов Владислав Евгеньевич – аспирант кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии института профессионального образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID iD: 0000-0002-4002-8548. E-mail: karnauhov.vlad@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Народова Екатерина Андреевна – канд. мед. наук, доцент, ассистент кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID iD: 0000-0002-6184-9206. E-mail: katya_n2001@mail.ru

Шнайдер Наталья Алексеевна – д-р мед. наук, профессор, вед. научн. сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0002-2840-837X. E-mail: naschnaider@yandex.ru

Народова Валерия Вячеславовна – д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID iD: 0000-0003-4081-5805. E-mail: narodova_v@mail.ru

Дмитренко Диана Викторовна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии института последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID iD: 0000-0003-4639-6365. E-mail: mart2802@yandex.ru

Насырова Регина Фаритовна – д-р мед. наук, главный научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0003-1874-9434. E-mail: reginaf@bekhterev.ru

Сон является одним из важнейших и жизненно необходимых физиологических процессов, протекающих в организме человека. Известно, что люди проводят около одной трети своей жизни во сне [1]. К основным функциям сна относятся: поддержание клеточного гомеостаза; энергосбережение организма; регулиро-

вание иммунных процессов; поддержание адекватного уровня возбудимости корковых нейронов и функционирования центральной нервной системы (ЦНС) [2]. Показано, что качественный и достаточный по продолжительности сон нормализует или улучшает функционирование ЦНС, включая когнитивные функции [3], мыш-

ление [4], эмоции и стрессоустойчивость [5], внимание [6].

Сон взрослого человека имеет две фазы: медленный сон или сон без быстрых движений глаз (Non-rapid eye movement – NREM); быстрый сон или сон с быстрыми движениями глаз (Rapid eye movement – REM). NREM сон состоит из 4-х стадий: 1-я стадия – поверхностная стадия сна, длящаяся от 1 до 5 минут; 2-я стадия – появление веретен сна и одиночных длинных дельта-волн; 3-я и 4-я стадии – медленноволновой сон [7]. Однако ряд исследователей предлагают объединить 3-ю и 4-ю стадии в одну стадию медленноволнового сна [8]. REM сон отличается нерегулярными быстрыми движениями глаз, снижением мышечного тонуса и преобладанием низкоамплитудной высокочастотной биоэлектрической активности головного мозга по сравнению с NREM сном [9]. Обе фазы сна (NREM и REM) выполняют нейропротективную функцию, благодаря ограничению окислительного повреждения нейронов и, как следствие, снижению их апоптоза и снижению риска преждевременной инициации процессов нейродегенерации [10, 11].

Существуют несколько типов нарушений сна, среди которых наиболее значимы: бессонница (инсомния); синдром апноэ сна; расстройства циркадианного ритма сон/бодрствование [8]. Различные виды расстройств сна стали глобальной и неуклонно растущей проблемой в мире в целом как среди детей, так и (особенно) среди взрослых [12, 13]. Это связано с тем, что различные нарушения сна не только снижают качество жизни и эффективность функционирования ЦНС и всего организма человека в целом, но и могут клинически значимо ухудшать физическое и психическое здоровье людей [14]. Недостаточный сон является фактором риска развития многих заболеваний, включая неврологические, психические [15, 16], соматические (сердечно-сосудистые [17] и эндокринологические [18]).

Учитывая высокую клиническую значимость нарушений сна в развитии неврологических заболеваний и психических расстройств, интерес исследователей к изучению модифицируемых и немодифицируемых факторов риска нарушений сна растет. При этом к числу модифицируемых факторов риска, помимо продолжительности светового дня, характера трудовой деятельности [19], вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем, избыточное потребление кофеинсодержащих напитков, психостимуляторов) [15], относятся характер и стиль питания [20], а также пищевые привычки, влияющие на суточное потребление жизненноваж-

ных нутриентов (витаминов, незаменимых аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот и др.). К числу незаменимых аминокислот, связанных с нарушением сна, относится триптофан [21]. С одной стороны, триптофан не синтезируется в организме человека и поступает с продуктами питания и/или с биологически активными добавками (БАДами). С другой стороны, достаточный уровень триптофана в организме человека необходим для синтеза нейротрансмиттера серотонина и нейропептида мелатонина. Нарушение синтеза серотонина и мелатонина играет одну из ключевых ролей в развитии нарушений сна и коморбидных тревожно-депрессивных расстройств [22]. Таким образом, коррекция низкого поступления триптофана с пищей может быть осуществлена с помощью БАДов и лекарственных препаратов, содержащих триптофан. В то же время рациональным путем является коррекция диетических привычек пациента и включение в рацион питания продуктов, богатых триптофаном [23].

Цель настоящего обзора – проанализировать и систематизировать результаты фундаментальных и клинических исследований последних лет, посвященных изучению роли триптофана в развитии нарушений сна и тревожно-депрессивных расстройств у взрослых людей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящий тематический обзор были включены доступные полнотекстовые публикации, полученные в результате литературного поиска в отечественной (E-Library) и зарубежных базах данных (PubMed, Scopus, Oxford University Press, Springer, Web of Science Core Collection). Поиск был ограничен исследованиями, опубликованными в период с 2015-2021 гг. Кроме того, в обзор включались публикации более ранних лет, имеющие исторический интерес.

Для поиска публикаций, включенных в настоящий обзор, были использованы следующие ключевые слова и их комбинации: нарушение сна; инсомния; нарушение циркадианного ритма сна; тревожно-депрессивные расстройства; триптофан; серотонин; мелатонин; питание.

В целом, за анализируемый период мы проанализировали 1242 публикации, из которых идентифицировано 94 публикации, содержащие результаты исследования роли триптофана в развитии нарушений сна и тревожно-депрессивных расстройств. Однако только 88 из этих публикаций соответствовали цели настоящего обзора. В дальнейшем 59 публика-

ций было исключено в связи с отсутствием доступа к полной версии, в настоящий обзор были включены только полнотекстовые издания в количестве 51.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Человеческий организм постоянно поддерживает биологический ритм, называемый циркадианным ритмом, который может колебаться в течение 24-х часов [24]. Циркадианный ритм взрослого человека контролируется как внутренними (генетическими) компонентами биологических часов, так и внешними факторами, такими как режим работы, эмоциональное перенапряжение, физическая нагрузка и рацион питания (рис. 1).

Одним из важных внешних факторов, влияющих на качество сна, является питание, включая приверженность человека к употреблению тех или иных продуктов и/или БАДов [25]. Механизм влияния рациона питания на регуляцию сна является достаточно сложным процессом, который реализуется как через непосредственное влияние на сон компонентов диеты, так и опосредованно, встраиваясь в цепочку химических процессов, происходящих в организме человека [26].

Одним из основных индукторов сна, передающих организму информацию о ежедневном цикле света и темноты, является мелатонин. Мелатонин – это нейрогормон (нейропептид),

вырабатываемый в шишковидной железе. Впервые выделен в экстрактах шишковидной железы крупного рогатого скота в 1958 г. Lerner A. et al. [27]. Доказано, что мелатонин может регулировать циркадианные ритмы и настроение, защищать организм от окислительного стресса и повреждения, снижать риск развития когнитивных расстройств и болезни Альцгеймера [28-30]. Мелатонин действует через два мелатониновых рецептора (MTRN1A и MTRN1B), связанных с G-белком, оказывая свое влияние на индукцию сна и циркадианный ритм. Синтез мелатонина происходит вследствие цепочки химических реакций и превращений незаменимой аминокислоты триптофана (рис. 2).

Предшественником мелатонина является серотонин (5-гидрокситриптамиин или 5-НТ), который является биогенным амином и относится к нейромедиаторам, вырабатываемым нейронами ствола головного мозга, а также энтерохромаффинными клетками кишечника [32]. Впервые он был выделен и охарактеризован в 1948 г. Rapport et al. [33]. Известна роль серотонина в регуляции настроения и эмоции счастья, а также в развитии тревожных расстройств, которые могут являться одной из причин нарушения засыпания (пресомнии) и поверхностного (прирывистого) сна (инсомнии) [34]. Серотонин, являясь предшественником мелатонина, синтезируется из триптофана (рис. 2, 3).



Рис. 1. Внутренние и внешние факторы, влияющие на циркадианный ритм человека.

Fig. 1. Internal and external factors affecting the human circadian rhythm.

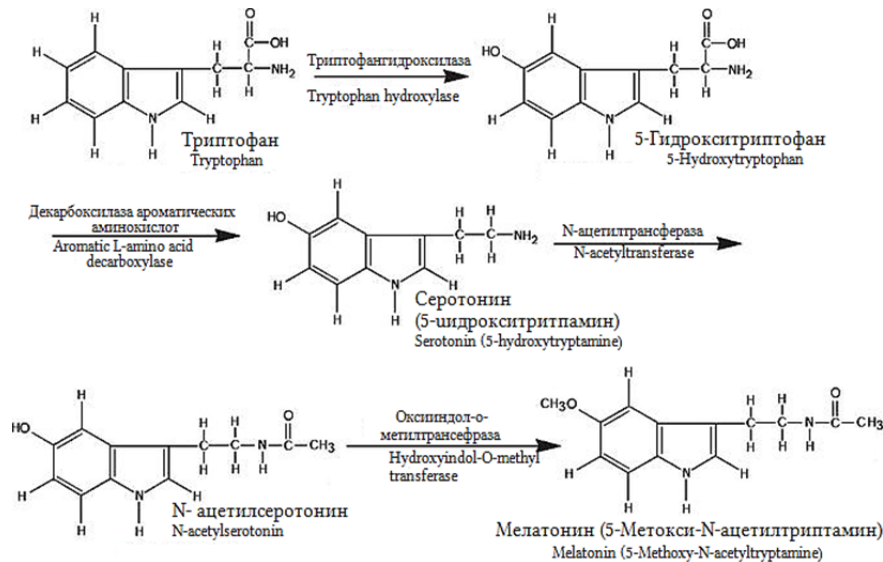


Рис. 2. Синтез мелатонина из триптофана. Адаптировано из [31].

Fig. 2. Synthesis of melatonin from tryptophan. Adapted from [31].

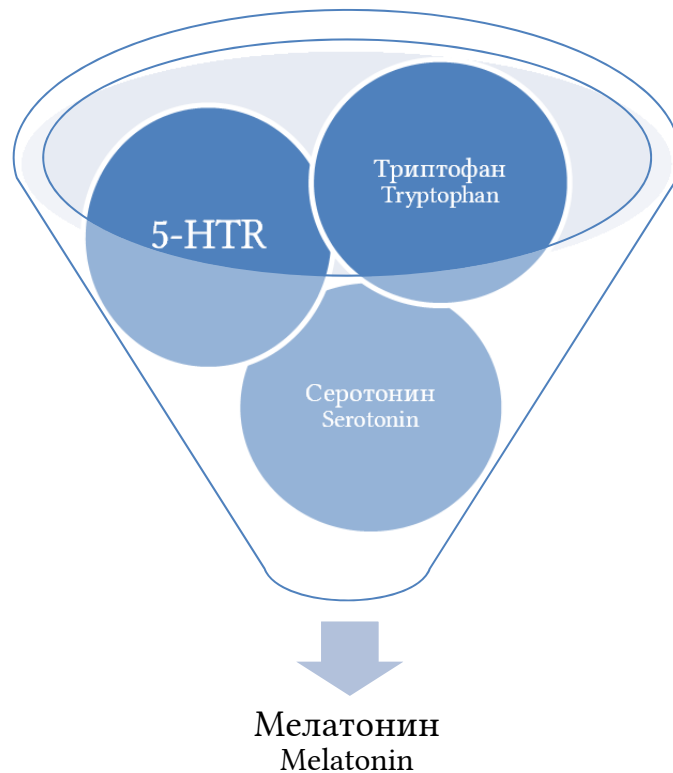


Рис. 3. Необходимые биологические соединения для синтеза мелатонина (5-гидроксириптофан, триптофан, серотонин). Автор: Народова Е.А.

Fig. 3. Required biological compounds for the synthesis of melatonin (5-hydroxytryptophan, tryptophan, serotonin). Author: Narodova E.A.

Триптофан – незаменимая аминокислота, непосредственно принимающая участие в синтезе мелатонина и серотонина (рис. 2). Учитывая тот факт, что триптофан является незаменимой аминокислотой и не синтезируется в организме человека, единственным путем ее получения является алиментарный путь (табл. 1).

При недостаточном поступлении триптофана в организм с пищей, как следствие, снижается синтез серотонина и мелатонина, что может приводить к различным нарушениям сна и возникновению тревожно-депрессивных расстройств. Таким образом, пища, содержащая триптофан, может влиять на качество и продол-

жительность сна и психоэмоциональное состояние людей [35].

Reilly J.G. et al., показали что изменение настроения (паника, агрессия) может возникать вследствие истощения триптофана в организме [36]. В другом исследовании, проведенном Evers E. et al. с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, было показано, что истощение триптофана в организме может негативно влиять на способность человека к обучению [37].

Пища с высоким гликемическим индексом может изменять соотношение триптофана к другим большим нейтральным аминокислотам (large neutral amino acids – LNAAs), включая: тирозин; фенилаланин; лейцин; изолейцин; валин; метионин. Это происходит благодаря инсулину, уровень которого увеличивается после потребления продуктов с высоким содержанием углеводов. Инсулин способствует избирательному поглощению LNAА скелетными мышцами, что приводит к более высокому соотношению триптофана к другим аминокислотам. Поскольку триптофан конкурирует с LNAА за транспортировку в головной мозг через гематоэнцефалический барьер [38], это изменение соотношения незаменимых аминокислот, получаемых человеком с пищей, может привести к увеличению уровня триптофана в головном мозге и, как следствие, улучшению сна [39]. Другие исследования, изучающие влияние углеводов на ночной сон, дают смешанные и противоречивые результаты.

Afaghi A. et al. продемонстрировали, что здоровые молодые люди (в возрасте от 18 до 35 лет) после приема пищи с высоким гликемическим индексом за 4 часа до сна засыпали быстрее (на 48,6%) по сравнению с людьми, принимающими пищу с низким уровнем гликемического индекса [40]. Полученные этими авторами результаты подтверждаются другим исследованием, показавшим, что потребление пищи с низким содержанием углеводов перед сном связано с трудностями засыпания и увеличением латентности ко сну [41].

Однако Gangwisch et al. получили противоположный результат: диеты с высоким гликемическим индексом и гликемической нагрузкой, напротив, являлись фактором риска инсомнии [42]. Это крупное мультицентровое исследование было выполнено с участием 93676 женщин в возрасте от 50 до 79 лет из 40 клинических центров в 24 штатах и округе Колумбия в США. Полученные исследователями данные согласуются с другим исследованием, продемонстрировавшим, что высокое потребление сладких кондитерских изделий связано с пло-

хим качеством сна среди японских рабочих среднего возраста [43].

Противоречивость полученных результатов этого тематического обзора ранее проведенных исследований, к сожалению, не дает четкого понимания влияния роли диеты с высоким содержанием углеводов на усвоение и транспорт триптофана в ЦНС и диеты с высоким содержанием триптофана без избыточного употребления быстроусвояемых углеводов, что может отражаться на риске развития нарушений сна у людей (табл. 2).

Таким образом, роль триптофана как ключевого звена синтеза мелатонина и серотонина в возникновении нарушений сна и тревожно-депрессивных расстройств значительна.

На основании проведенного обзора литературы можно сделать вывод о том, что одним из важных механизмов нарушения сна и возникновения тревожно-депрессивных расстройств является недостаточное поступление триптофана в организм. Данная закономерность является следствием потребления пищи с низким уровнем содержания этой незаменимой аминокислоты. Учитывая последствия, к которым может привести истощение триптофана в организме человека, грамотная нутритивная поддержка является необходимой мерой. Особенно, когда речь идет о лицах, оказывающихся в группе риска по возникновению данных расстройств. Это касается в первую очередь людей, работа которых связана с посменным графиком и высокой психоэмоциональной нагрузкой. Таким образом, актуальным становится более углубленное изучение данной проблемы и разработка нутритивных схем питания для вышеупомянутой группы населения

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Карнаухов В.Е. – сбор данных, планирование исследования; Народова Е.А. – анализ и интерпретация полученных данных, подготовка черновика рукописи, разработка концепции и дизайна; Шнайдер Н.А. – окончательное утверждение для публикации рукописи; Народова В.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания; Дмитренко Д.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания; Насырова Р.Ф. – проверка критически важного интеллектуального содержания.

Таблица 1

Table 1

Продукты питания, содержащие триптофан

Foods containing tryptophan

Продукты питания Food source	Процент суточной нормы триптофана (на 100 гр.) Percentage of the daily norm of tryptophan (per 100 g.)
Курица Poultry	121.9%
Индейка Turkey	118.8%
Тунец Tuna	118.8%
Соя Soya	115%
Говядина Beef	112.5%
Ягненок Lamb	109.4%
Палтус Halibut	106.3%
Креветки Shrimps	103.1%
Лосось Salmon	103.1%
Окунь Perch	103.1%

Таблица 2

Table 2

Исследование влияния триптофана на нарушение сна и тревожно-депрессивные расстройства

Study of the effect of tryptophan on sleep disturbance and anxiety-depressive disorders

Страна Country	Основная группа Group characteristics	Количество, n Number, n	Дизайн Study description	Результаты Results	Ссылка References
Сингапур Singapore	Беременные женщины Pregnant women	572	Исследование уровня триптофана в плазме крови The study of the level of tryptophan in blood plasma	Беременные женщины с более высоким уровнем триптофана имели на 12% меньше риск плохого качества сна. Pregnant women with higher tryptophan levels had a 12% lower risk of poor sleep quality.	[44]
Китай China	Сменные рабочие Shift workers	275	Исследование уровня метаболитов L-триптофана в крови и моче Examination of the level of L-tryptophan metabolites in the blood and urine	Выявлена связь между нарушением суточного ритма сна и снижением уровня метаболитов L-триптофана в крови и моче у сменных рабочих. A relationship was found between disruption of the circadian sleep rhythm and a decrease in the level of L-tryptophan metabolites in the blood and urine of shift workers.	[45]
	Дневные рабочие Daytime workers	210			

Италия Italy	Дети Children	34	Исследование влияния БАД триптофана и БАД триптофана и мелатонина на качество ночного сна Study of the effect of dietary supplements tryptophan and dietary supplements tryptophan and melatonin on the quality of night sleep	Снижение количества ночных пробуждений в обеих группах. Decreased number of nocturnal awakenings in both groups.	[26]
Италия Italy	Дети Children	294	Исследование влияния парентерального препарата, содержащего мелатонин, триптофан и пиридоксин, на латентность сна и продолжительность ночного сна Investigation of the effect of a parenteral preparation containing melatonin, tryptophan and pyridoxine on sleep latency and duration of nocturnal sleep	Уменьшение выраженности тревоги, улучшение засыпания (уменьшение латентности ко сну) и увеличение продолжительности ночного сна. Reducing anxiety, improving sleep (reducing sleep latency) and increasing the duration of a night sleep.	[46]
Китай China	Дети Children	165	Исследование влияния БАД L-триптофана на настроение и ночной сон Study of the effect of dietary supplements L-tryptophan on mood and nighttime sleep	Обнаружено улучшение настроения и ночного сна у 84%. An improvement in mood and nighttime sleep was found in 84%.	[47]
Россия Russia	Дети с задержкой психоречевого развития Children with mental retardation	80	Исследование БАД L-триптофана на когнитивные функции и ночной сон Study of dietary supplements L-tryptophan on cognitive functions and night sleep	Обнаружено позитивное влияние БАД L-триптофана на динамику когнитивных функций (зрительной памяти, продуктивности мышления) и ночной сон. A positive effect of dietary supplement L-tryptophan on the dynamics of cognitive functions (visual memory, productivity of thinking) and night sleep was found.	[48]

Испания Spain	Женщины с фибромиалгией Women with fibromyalgia	22	Исследование влияния Средиземноморской диеты с высоким содержанием триптофана на тревожно-депрессивные расстройства A study on the effects of a mediterranean diet high in tryptophan on anxiety and depressive disorders	Обнаружено позитивное влияние средиземноморской диеты на снижение уровня тревожно-депрессивных расстройств, нормализацию аппетита и улучшение сна. A positive effect of the Mediterranean diet on reducing the level of anxiety and depressive disorders, normalizing appetite and improving sleep was found.	[49]
Китай China	Пациенты с синдромом зависимости от амфетамина Patients with amphetamine addiction syndrome	80	Исследование влияния высокодозных БАД, содержащих триптофан, на ночной сон Study of the effect of high-dose dietary supplements containing tryptophan on nighttime sleep	Обнаружено позитивное влияние лекарственного препарата с триптофаном в дозе 1000 мг в сутки на качество и продолжительность ночного сна. A positive effect of the drug with tryptophan at a dose of 1,000 mg per day on the quality and duration of night sleep was found.	[50]
Германия Germany	Здоровые взрослые Healthy adults	85	Исследование фМРТ через 3 ч после приема аминокислотной смеси, содержащей триптофан fMRI study 3 hours after taking an amino acid mixture containing tryptophan	Обнаружена активизация серотонинергической системы через три часа после приема аминокислотной смеси, содержащей триптофан. Activation of the serotonergic system was found three hours after ingestion of an amino acid mixture containing tryptophan.	[51]

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hirshkowitz M., Whiton K., Albert S. M., Alessi C., Bruni O., DonCarlos L., Hazen N., Herman J. et al. National Sleep Foundation's updated sleep duration recommendations: final report. *Sleep health*. 2015;1(4):233–243. DOI: 10.1016/j.sleh.2015.10.004
- Besedovsky L., Lange T., Haack M. The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. *Physiological review*. 2019; 99(3):1325–1380. DOI: 10.1152/physrev.00010.2018
- Xu W., Tan C., Zou J., Cao P., Tan L. Sleep problems and risk of all-cause cognitive decline or dementia: an updated systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2019;91(3):236–244. DOI: 10.1136/jnnp-2019-321896
- Lewis KJ., Richards A., Karlsson R., Robert L., Ganna J., Samuel J., Hannah GS., Katherine F. et al. Differences in genetic risk for insomnia, hypersomnia and chronotype in bipolar disorder subtypes. *BMJ Open Respiratory Research*. 2019;6. DOI: 10.1136/bmjresp-2019-bssconf.17
- Chen Y., Hong W., Fang Y. Role of biological rhythm dysfunction in the development and management of bipolar disorders: a review. *General Psychiatry*. 2020;33:e100127. DOI: 10.1136/gpsych-2019-100127
- Berdina O., Madaeva I., Bolshakova S., Tsykunova M., Sholokhov L., Rashidova M., Bugun O., Rychkova L. Circadian melatonin secretion in obese adolescents with or without obstructive sleep apnea. *Russian open medical journal*. 2020;9(4):402. DOI: 10.1136/archdischild-2019-epa.17
- Abdelgadir I.S., Gordon M.A., Akobeng A.K. Melatonin for the management of sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood*. 2017;103(12):1155–1162. DOI: 10.1136/archdischild-2017-314181

8. Chan V., Lo K. Efficacy of dietary supplements on improving sleep quality: a systematic review and meta-analysis. *Postgraduate medical journal*. 2021;139319. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-139319
9. Memar P., Faradji F. A Novel Multi-Class EEG-Based Sleep Stage Classification System. *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering: a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2018;26(1):84–95. DOI: 10.1109/TNSRE.2017.2776149
10. Lucey B.P., Bateman R. J. Amyloid- β diurnal pattern: possible role of sleep in Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurobiology of aging*. 2014;35(2):S29–S34. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.035
11. Rodriguez C.L., Jaimcharyatam N., Budur, K. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: A Review of the Literature and Update on Current Concepts. *Chest*. 2017; 152(3): 650–662. DOI: 10.1016/j.chest.2017.03.015
12. Chattu V.K., Manzar M.D., Kumary S., Burman D., Spence D.W., Pandi-Perumal S. R. The Global Problem of Insufficient Sleep and Its Serious Public Health Implications. *Healthcare*. 2018; 7(1):1. DOI: 10.3390/healthcare7010001
13. Riemann D. Epidemiology of sleep disorders, sleep deprivation, dreaming and spindles in sleep. *Journal of sleep research*. 2019; 28(1): e12822. DOI: 10.1111/jsr.12822
14. Ahmed J., Patel W., Pullattayil A. K., Razak, A. Melatonin for non-operating room sedation in paediatric population: a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood*. 2022; 107(1): 78–85. DOI: 10.1136/archdischild-2020-320592
15. Efremov I.S., Asadullin A.R., Dobrodeeva V.S., Shnayder N.A., Akhmetova E.A., Tukhvatullina D.R., Krupitsky E.M., Nasyrova R.F. Association of polymorphic variants of genes (HTR2A, MTNR1A, MTNR1B, CLOCK, DRD2) and insomnia in alcohol dependence syndrome. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5): 34-39. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-34-39
16. Москалева П.В., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. Ассоциация полиморфизмов генов DDC (AADC), AANAT и ASMT, кодирующих ферменты синтеза мелатонина, с риском развития психоневрологических расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4): 151–157. [Moskaleva P.V., Shnayder N.A., Nasyrova R.F. Association of polymorphic variants of DDC (AADC), AANAT and ASMT genes encoding enzymes for melatonin synthesis with the higher risk of neuropsychiatric disorders. *S.S. Korsakov Journal of neurology and psychiatry*. 2021;121(5):151–157. (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro2021121041151. EDN: PJLSJH
17. Lunde L.K., Skare Ø., Mamen A., Sirnes P. A., Aass H., Øvstebø R., Goffeng E., Matre D. et.al. Cardiovascular Health Effects of Shift Work with Long Working Hours and Night Shifts: Study Protocol for a Three-Year Prospective Follow-Up Study on Industrial Workers. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(2):589. DOI: 10.3390/ijerph17020589
18. Fairhurst K., Semple M., Kemp G. BE FIT study: biomarkers rELated to weight and lifestyle in young adults. *Archives of Disease in Childhood*. 2021;106:A10–A11.
19. Perez M.N., Salas R. Insomnia. *Continuum*. 2020;26(4):1003–1015. DOI: 10.1212/CON.0000000000000879
20. Zhao M., Tuo H., Wang S., Zhao L. The Effects of Dietary Nutrition on Sleep and Sleep Disorders. *Mediators Inflamm*. 2020;3142874. DOI: 10.1155/2020/3142874
21. Savoca A., Manca D. Physiologically-based pharmacokinetic simulations in pharmacotherapy: selection of the optimal administration route for exogenous melatonin. *ADMET DMPK*. 2019;7(1):44–59. DOI: 10.5599/admet.625
22. Binks H.E. Vincent G., Gupta C., Irwin C., Khalesi S. Effects of Diet on Sleep: A Narrative Review. *Nutrients*. 2020;12(4):936. DOI: 10.3390/nu12040936
23. Vernia F., Di Ruscio M., Ciccone A., Viscido A., Frieri G., Stefanelli G., Latella G. Sleep disorders related to nutrition and digestive diseases: a neglected clinical condition. *Int J Med Sci*. 2021;18(3):593–603. DOI: 10.7150/ijms.45512
24. Gold A.K., Kinrys G. Treating Circadian Rhythm Disruption in Bipolar Disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21(3):14. DOI: 10.1007/s11920-019-1001-8
25. St-Onge M.P., Mikic A., Pietrolungo C.E. Effects of Diet on Sleep Quality. *Adv Nutr*. 2016;7(5):938–949. DOI: 10.3945/an.116.012336
26. Bravaccio C., Terrone G., Rizzo R., Gulisano M., Tosi M., Curatolo P., Emberti Gialloreti L. Use of nutritional supplements based on melatonin, tryptophan and vitamin B6 (Melamil Tripto®) in children with primary chronic headache, with or without sleep disorders: a pilot study. *Minerva Pediatr*. 2020;72(1):30–36. DOI: 10.23736/S0026-4946.19.05533-6
27. Lerner A., Case J., Takahashi Y., Lee T., Mori W. Isolation of melatonin, a pineal factor that lights melanocytes. *J Am Chem Soc*. 1958;80:2057–2058. DOI: 10.1021/ja01543a060
28. Rusanova I., Martínez-Ruiz L., Florido J., Rodríguez-Santana C., Guerra-Librero A., Acuña-Castroviejo D., Escames G. Protective Effects of Melatonin on the Skin: Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):4948. DOI: 10.3390/ijms20194948
29. Slominski A.T., Zmijewski M.A., Semak I., Kim T.K., Janjetovic Z., Slominski R.M., Zmijewski J.W. Melatonin, mitochondria, and the skin. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(21):3913–3925. DOI: 10.1007/s00018-017-2617-7
30. Slominski A.T., Hardeland R., Zmijewski M.A., Slominski R.M., Reiter R.J., Paus R. Melatonin: A Cutaneous Perspective on its Production, Metabolism, and Functions. *J Invest Dermatol*. 2018;138(3): 490–499. DOI: 10.1016/j.jid.2017.10.025
31. Mansouri M.R.M., Khazaie S.A. Melatonin and Exercise: Their Effects on Malondialdehyde and Lipid Peroxidation. In: Dragoi C.M., Nicolae A.C., editors. *Melatonin*. London: IntechOpen; 2018. DOI: 10.5772/intechopen.79561. URL: <https://www.intechopen.com/chapters/62754>

32. Park K.R., Kim E.C., Hong J.T., Yun H.M. Dysregulation of 5-hydroxytryptamine 6 receptor accelerates maturation of bone-resorbing osteoclasts and induces bone loss. *Theranostics*. 2018;8(11):3087–3098. DOI: 10.7150/thno.24426
33. Rapport M.M., Green A.A., Page I.H. Crystalline Serotonin. *Science*. 1948;108(2804):329–330. DOI: 10.1126/science.108.2804.329
34. Lu H., Marti J. Binding free energies of small-molecules in phospholipid membranes: Aminoacids, serotonin and melatonin. *Chem Phys Lett*. 2018;712:190–195. DOI: 10.1016/j.cplett.2018.10.006
35. Peuhkuri K., Sihvola N., Korpela R. Dietary factors and fluctuating levels of melatonin. *Food Nutr Res*. 2012;56. DOI: 10.3402/fnr.v56i0.17252
36. Reilly J.G., McTavish S.F., Young A.H. Rapid depletion of plasma tryptophan: a review of studies and experimental methodology. *J Psychopharmacol*. 1997;11(4):381–392. DOI: 10.1177/026988119701100416
37. Evers E.A., Cools R., Clark L., van der Veen F.M., Jolles J., Sahakian B.J., Robbins T.W. Serotonergic modulation of prefrontal cortex during negative feedback in probabilistic reversal learning. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(6):1138–1147. DOI: 10.1038/sj.npp.1300663
38. Sadok I., Gamian A., Staniszevska M.M. Chromatographic analysis of tryptophan metabolites. *J Sep Sci*. 2017;40(15):3020–3045. DOI: 10.1002/jssc.201700184
39. Groß H., Sewald N. Late-Stage Diversification of Tryptophan-Derived Biomolecules. *Chemistry*. 2020;26(24):5328–5340. DOI: 10.1002/chem.201903756
40. Afaghi A., O'Connor H., Chow C.M. High-glycemic-index carbohydrate meals shorten sleep onset. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(2):426–430. DOI: 10.1093/ajcn/85.2.426
41. Doherty R., Madigan S., Warrington G., Ellis J. Sleep and Nutrition Interactions: Implications for Athletes. *Nutrients*. 2019;11(4):822. DOI: 10.3390/nu11040822
42. Gangwisch J.E., Hale L., St-Onge M.P., Choi L., LeBlanc E.S., Malaspina D., Opler M.G., Shadyab A.H. et al. High glycemic index and glycemic load diets as risk factors for insomnia: analyses from the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr*. 2020;111(2):429–439. DOI: 10.1093/ajcn/nqz275
43. St-Onge M.P., Pizinger T., Kovtun K., RoyChoudhury A. Sleep and meal timing influence food intake and its hormonal regulation in healthy adults with overweight/obesity. *Eur J Clin Nutr*. 2019;72(Suppl 1):76–82. DOI: 10.1038/s41430-018-0312-x
44. van Lee L., Cai S., Loy S.L., Tham E.K.H., Yap F.K.P., Godfrey K.M., Gluckman P.D., Shek L.P.C. et al. Relation of plasma tryptophan concentrations during pregnancy to maternal sleep and mental well-being: The GUSTO cohort. *J Affect Disord*. 2018;225:523–529. DOI: 10.1016/j.jad.2017.08.069
45. Huang X., Chen X., Zhao S., Hou J., Huang L., Xu J., Wang W., He M. et al. Metabolomic Profiles of Shift Workers and Day Workers: A Cross-Sectional Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2021;29(6):1074–1082. DOI: 10.1002/oby.23164
46. Della Volpe A., Dipietro L., Ricci G., Pastore V., Paccone M., Pirozzi C., Di Stadio A. Pre-treatment with Melamil Tripto® induces sleep in children undergoing Auditory Brain Response (ABR) testing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018;115:171–174. DOI: 10.1016/j.ijporl.2018.10.006
47. van Zyl L.T., Chung S.A., Shahid A., Shapiro C.M. L-Tryptophan As Treatment for Pediatric Non-Rapid Eye Movement Parasomnia. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018;28(6):395–401. DOI: 10.1089/cap.2017.0164
48. Поляков В.М., Рычкова Л.В., Белогорова Т.А., Михнович В.И., Бугун О.В., Бердина О.Н., Прохорова Ж.В., Тетерина Т.А. Влияние применения L-триптофана на динамику когнитивных функций в комплексной терапии задержек психоречевого развития у детей. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;17(2):71–79. [Polyakov V.M., Rychkova L.V., Belogorova T.A., Mikhnovich V.I., Bugun O.V., Berdina O.N., Prokhorova Zh.V., Teterina T.A. Influence of l-tryptophan use on the dynamics of cognitive functions in the complex therapy of delayed psychospeech development in children. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018;17(2):71–79.]. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-71-79. EDN: XSJTLN
49. Martínez-Rodríguez A., Rubio-Arias J.Á., Ramos-Campo D.J., Reche-García C., Leyva-Vela B., Nadal-Nicolás Y. Psychological and Sleep Effects of Tryptophan and Magnesium-Enriched Mediterranean Diet in Women with Fibromyalgia. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7):2227. DOI: 10.3390/ijerph17072227
50. Wang D., Li W., Xiao Y., He W., Wei W., Yang L., Yu J., Song F. et al. Tryptophan for the sleeping disorder and mental symptom of new-type drug dependence: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(28):e4135. DOI: 10.1097/MD.0000000000004135
51. Deza-Araujo Y.I., Neukam P.T., Marxen M., Müller D.K., Henle T., Smolka M.N. Acute tryptophan loading decreases functional connectivity between the default mode network and emotion-related brain regions. *Hum Brain Mapp*. 2019;40(6):1844–1855. DOI: 10.1002/hbm.24494.

Поступила в редакцию 18.02.2022

Подписана в печать 22.06.2022

Для цитирования: Карнаухов В.Е., Народова Е.А., Шнайдер Н.А., Народова В.В., Дмитренко Д.В., Насырова Р.Ф. Роль незаменимой аминокислоты триптофана в возникновении нарушений сна и тревожно-депрессивных расстройств. *Человек и его здоровье*. 2022;25(2):13–23. DOI: 10.21626/vestnik/2022-2/02

ROLE OF ESSENTIAL AMINO ACID TRYPTOPHAN IN CAUSING SLEEP DISORDERS AND ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS

© Karnaukhov V.E.¹, Narodova E.A.¹, Shnayder N.A.², Narodova V.V.¹, Dmitrenko D.V.¹, Nasyrova R.F.²

¹ Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Voyno-Yasenetsky KSMU)

1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Krasnoyarsk krai, 660022, Russian Federation

² Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology (Bekhterev NMIC)

3, Bekhterev Str., Saint Petersburg, 192019, Russian Federation

Sleep is one of the most important and vital physiological processes in the human body. In addition to the length of daylight hours, the nature of work activity, bad habits (smoking, alcohol abuse, excessive consumption of caffeine-containing drinks, psychostimulants), the factors that violate the duration and quality of sleep include the nature and style of nutrition, as well as eating habits that affect daily intake vital nutrients (vitamins, essential amino acids, polyunsaturated fatty acids, etc.). Tryptophan is one of the essential amino acids associated with sleep disturbance. Given the high clinical significance of sleep disorders in the development of neurological diseases and mental disorders, the interest of researchers in the study of modifiable and non-modifiable risk factors for sleep disorders is growing.

Objective: to analyze and systematize the results of fundamental and clinical studies of recent years on the role of tryptophan in the development of sleep disorders and anxiety-depressive disorders in adults.

Materials and methods. This thematic review included available full-text publications obtained as a result of a literary search in the domestic (E-Library) and foreign databases (PubMed, Scopus, Oxford University Press, Springer, Web of Science Core Collection).

Results. The role of tryptophan as a key link in the synthesis of melatonin and serotonin in the occurrence of sleep disorders and anxiety-depressive disorders is significant and can be used for further study.

Conclusion. Based on the review of the literature, it can be concluded that one of the important mechanisms of sleep disturbance and the occurrence of anxiety and depressive disorders is insufficient intake of tryptophan in the body. This pattern is a consequence of the consumption of food with a low content of this essential amino acid. Considering the consequences that tryptophan depletion can lead to in the human body, competent nutritional support is a necessary measure.

Keywords: neurology; somnology; tryptophan; sleep disturbance.

Karnaukhov Vladislav E. – PhD student, Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Vocational Education, Voyno-Yasenetsky KSMU, Krasnoyarsk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-4002-8548. E-mail: karnaukhov.vlad@mail.ru (correspondence author)

Narodova Ekaterina A. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Nervous Diseases with a Course of Medical Rehabilitation of Postgraduate Education, Voyno-Yasenetsky KSMU, Krasnoyarsk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-6184-9206. E-mail: katya_n2001@mail.ru

Shnayder Natalya A. – Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bekhterev NMIC, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2840-837X. E-mail: naschnaider@yandex.ru

Narodova Valeria V. – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases with a Course of Medical Rehabilitation of Postgraduate Education, Voyno-Yasenetsky KSMU, Krasnoyarsk, Russian Federation. ORCID iD: [0000-0003-4081-5805](https://orcid.org/0000-0003-4081-5805). E-mail: narodova_v@mail.ru

Dmitrenko Diana V. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Postgraduate Education, Voyno-Yasenetsky KSMU, Krasnoyarsk, Russian Federation. ORCID iD: [0000-0003-4639-6365](https://orcid.org/0000-0003-4639-6365). E-mail: mart2802@yandex.ru

Nasyrova Regina F. – Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher of the Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bekhterev NMIC, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1874-9434. E-mail: reginaf@bekhterev.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

AUTHORS CONTRIBUTION

Karnaukhov V.E – data collection, study planning; Narodova E.A. – analysis and interpretation of the data obtained, preparation of a draft manuscript, concept and design development; Shnayder N.A. – final approval for manuscript publication; Narodova V.V. – checking critical intellectual content; Dmitrenko D.V. – checking critical intellectual content; Nasyrova R.F. – checking critical intellectual content.

Received 18.02.2022

Accepted 22.06.2022

For citation: Karnaukhov V.E., Narodova E.A., Shnayder N.A., Narodova V.V., Dmitrenko D.V., Nasyrova R.F. Role of essential amino acid tryptophan in causing sleep disorders and anxiety-depressive disorders. *Humans and their health*. 2022;25(2):13–23. DOI: 10.21626/vestnik/2022-2/02