

© Савченко В. Н., Кратенко А. С., Николенко Е. Я., Сокруто О. В., Вовк К. В., *Летик И. В., **Квитчатая А. И.

УДК 615.276.6:547.757:612.821

**Савченко В. Н., Кратенко А. С., Николенко Е. Я., Сокруто О. В., Вовк К. В.,
*Летик И. В., **Квитчатая А. И.**

АНТИСТРЕССОВЫЕ ЭФФЕКТЫ L – ТРИПТОФАНА И ЕГО МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ, КАК ПРЕДИКТОРЫ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина

***Харьковский национальный медицинский университет**

****Харьковская национальная фармацевтическая академия**

Стресс является важным механизмом сохранения и поддержания гомеостаза живых систем. В то же время, от 75 до 90 % всех болезней человека связывают с активацией стрессорных механизмов. Поиск эффективных стрессопротекторов наиболее актуален среди соединений, влияющих на физиологические механизмы защиты от стресса. Особый интерес представляют средства центрального нейромедиаторного действия – аминокислота триптофан.

L-триптофан в условиях ЭС оказывает воздействие на метаболизм триптофана в различных структурах головного мозга, которое проявляется восстановлением уровня его метаболитов. Стрессо-протекторное действие L-триптофана возможно обусловлено усилением синтеза серотонина.

Ключевые слова: стресс, триптофан.

Работа является фрагментом хоздоговорной темы института «Фармакологии и токсикологии АМН Украины» (г. Киев) «Изучение антистрессовых свойств L-триптофана».

Введение. Для современного человека психоэмоциональное напряжение является наиболее частым видом стресса, причинами которого могут быть ускорение ритма жизни, обострение социальных и личных проблем. Стресс является важным механизмом сохранения и поддержания гомеостаза живых систем. В то же время, от 75 до 90 % всех болезней человека связывают с активацией стрессорных механизмов [1]. Поиск эффективных стрессопротекторов наиболее актуален среди соединений, влияющих на физиологические механизмы защиты от стресса [4, 5]. Особый интерес представляют средства центрального нейромедиаторного действия, в частности, аминокислота триптофан – прекурсор серотонина [3, 7]. В свою очередь, нарушение метаболизма серотонина может играть пусковую роль в патогенезе заболеваний нервной системы, в том числе болезни Альцгеймера [10].

Триптофан и его метаболиты давно и успешно изучаются и используются для лечения бессонницы, задержки психоречевого развития, эпилепсии и других патологических состояний. Описаны и

позитивные эффекты триптофана в условиях стресса [6].

Таким образом, имеющиеся данные и полученные нами ранние результаты делают актуальным дальнейшее изучение защитных эффектов и метаболизма триптофана при экспериментальном стрессе.

Цель работы – изучить антистрессовое действие и метаболизм L-триптофана в условиях эмоционального стресса «конфликта афферентных раздражений».

Материалы и методы. Исследуемый материал – 54 половозрелых крысы линии «Вистар» обоего пола, массой 180-230 граммов. Моделью эмоционального стресса (ЭС) был «конфликт афферентных раздражений» по 2 часа в течение двух дней. Исследования выполнялись сразу после эмоционально-стрессового воздействия. Эксперименты проводились согласно положению «Европейская конвенция о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», утвержденных Пятым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2013).

Функциональное состояние ЦНС оценивалось по данным суммационно-порогового показателя (СПП) и эмоционально-поведенческих реакций в «открытом поле». Интегральными показателями стресса служили коэффициенты массы тимуса, селезенки и надпочечников, а также индекс Паулса, отражающий выраженность трофических нарушений слизистой желудка [2].

Гормонально-метаболическими показателями интенсивности стрессового воздействия на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС) были содержание витамина С и 11 – ОКВ в надпочечниках и плазме крови. Об отдельных особенностях метаболизма триптофана в ЦНС судили по уровню триптофана, кинуренина [8, 9] и серотонина в темпоральной коре, стволе, мозжечке и гипоталамусе крыс. Фармакологическим объектом исследования был L – триптофан. Препарат вводился в виде взвеси перорально в дозе 50 мг/кг за

Таблиця 1

Влияние триптофана на состояние ЦНС у крыс в условиях ЭС

Условия опыта	К-во животных, n	СПП	Эмоционально-поведенческие реакции в «открытом поле»					
			К-во пересечен. квадратов	К-во вставаний	К-во обсл.	К-во умываний	К-во уриаций	К-во дефекаций
Контроль	G	6,1±0,3	51,3±3,0	7,0±0,5	3,0±0,3	2,0±0,3	0,6±0,2	2,9±0,1
ЭС	G	4,2±0,2 ¹	31,4±3,3 ¹	5,0±0,5 ¹	1,0±0,2 ¹	1,6±0,2	1,1±0,1 ¹	0,6±0,1
Триптофан+ЭС	G	6,2±0,8 ¹	41,4±1,3 ²	6,8±2,1	1,8±0,6	2,0±0,6	0,4±0,2 ²	1,6±0,2 ²

Примечание: ¹ – статистически достоверно в сравнении с контролем; ² – статистически достоверно в сравнении со стрессом.

2 часа до ЭС. Результаты исследования обрабатывались с помощью t-критерии Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. Моделирование ЭС приводит к изменению функционального состояния ЦНС в виде выраженных нарушений, которые свидетельствуют о преимуществах процесса возбуждения, по данным СПП, отдельных эмоциональных реакций (уриации) и признаков угнетения: горизонтальная, вертикальная активность, поисковая реакция. Другие эмоциональные реакции – умывание и дефекация – изменяются в виде тенденции в сторону ослабления. Применение в этих условиях L-триптофана существенно нормализуют показатели ЦНС: статистически достоверно нормализует СПП, горизонтальную активность, количество уриации и дефекации (табл. 1).

Экспериментальный ЭС приводит также к выраженному функциональному напряжению ГГНС, которое отражается в статистически достоверном повышении 11-ОКС в надпочечниках и плазме крови, снижении содержания витамина С в надпочечниках, снижении массы тимуса и селезенки, гипертрофии надпочечников, одновременно повышается индекс Паулса, что характеризует степень трофических нарушений слизистой желудка.

Введение L-триптофана значительно нормализует большинство стрессовых показателей, в частности, коэффициенты массы тимуса, надпочечников, содержания витамина С и 11-ОКС в надпочечниках (индекс Паулса снижается) (табл. 2).

При изучении особенностей метаболизма триптофана в ЦНС в

Таблиця 2

Влияние L-триптофана на функциональные показатели ГГНС у крыс в условиях ЭС

Показатели\ Условия опыта	Контроль	ЭС	Триптофан+ЭС
Коэффициенты массы, %			
тимус	0,089±0,005	0,063±0,008 ¹	0,088±0,01 ²
надпочечники	0,004±0,0004	0,006±0,0006 ¹	0,004±0,0003 ²
селезенка	0,35±0,16	0,27±0,02	0,29±0,02
Содержание вит. С в надпочечниках, мМ/г	13,0±0,13	7,2±0,32 ¹	16,3±0,64 ²
Индекс Паулса, баллы	0	0,65 ¹	0,05 ²
Содержание 11-ОКС в надпочечниках, нМ/г мк	26,0±2,6	56,9±3,5 ¹	20,0±0,9 ²
Содержание 11-ОКС в плазме крови, нМ/мл	0,30±0,04	0,44±0,04	0,36±0,04

Примечание: ¹ – статистически достоверно в сравнении с контролем; ² – статистически достоверно в сравнении со стрессом.

Таблиця 3

Влияние L-триптофана на содержание триптофана, серотонина и кинуренина в различных структурах головного мозга крыс при ЭС

Условия опыта	Число животных	Триптофан, нМ/г			
		Кора	Гипоталамус	Ствол	Мозжечок
Контроль	6	21,0±2,4	31,3±3,4	11,3±1,5	15,1±1,4
ЭС	6	19,2±3,7	3,6±0,4 ¹	5,6±0,5 ¹	7,8±0,6 ¹
Триптофан+ЭС	6	4,0±0,5 ²	12,6±1,5 ³	5,4±1,0 ¹	3,4±0,3 ¹
		Серотонин, нМ/г			
Контроль	6	2,8±0,3	13,4±3,9	3,8±0,6	2,4±0,4
ЭС	6	3,1±0,5	5,4±1,1 ¹	2,9±0,5	1,5±0,2 ¹
Триптофан+ЭС	6	2,2±0,3	14,5±0,7 ²	3,1±0,4	3,6±0,4 ²
		Кинуренин, нМ/г			
Контроль	6	1,25±0,3	1,63±0,18	1,15±0,14	0,48±0,05
ЭС	6	0,48±0,05 ¹	0,29±0,05 ¹	0,38±0,05 ¹	0,38±0,002
Триптофан+ЭС	6	0,72±0,05 ¹	2,03±0,14 ²	0,82±0,25	1,87±0,19 ²

Примечание: ¹ – статистически достоверно в сравнении с контролем; ² – статистически достоверно в сравнении со стрессом.

условиях ЭС и при использовании L-триптофана были получены следующие результаты (табл. 3).

Обращают на себя внимание значительные отличия метаболизма триптофана при ЭС в отделах головного мозга. В коре уровень триптофана и серотонина не изменяется, а кинуренина снижается ($p < 0,001$). При этом, введенный L-триптофан восстанавливает кинуренин в коре, не влияя на уровень серотонина и значительно снижая содержание триптофана в этой структуре.

В гипоталамусе, в условиях ЭС статистически достоверно снижается уровень триптофана и его метаболитов. L-триптофан практически до нормы восстанавливает баланс триптофана, серотонина и кинуренина в гипоталамусе при ЭС.

Содержание этих метаболитов в стволе, в котором находятся тела серотонинэргических нейронов изменяются следующим образом. Уровни триптофана и кинуренина снижаются, серотонина не изменяется. L-триптофан нормализует содержание кинуренина, но не триптофана, в стволе. При этом уровень серотонина в этой структуре не изменяется в этой структуре при введении L-триптофана.

Состояние метаболизма триптофана в мозжечке при ЭС следующее: уровни триптофана и серотонина достоверно снижаются, а кинуренина не изменяется. Экзогенный L-триптофан не восстанавливает уровень субстрата, но нормализует серотонин и повышает кинуренин в мозжечке.

Обсуждение результатов исследования.

Таким образом, препарат L-триптофан (50 мг/кг) в значительной степени предотвращает стрессовые изменения со стороны ЦНС, метаболических и интегральных показателей напряжения ГГНС, а также оказывает разнонаправленное действие на метаболизм триптофана в коре, гипоталамусе, стволе и мозжечке крыс при ЭС. Полученные результаты свидетельствуют о том, что основными метаболическими сдвигами в обмене триптофана при ЭС являются

снижение содержания триптофана во всех исследуемых структурах, исключая кору, снижение уровня серотонина в гипоталамусе и мозжечке и кинуренина во всех изученных структурах, исключая мозжечок. Это может отражать возможное при ЭС усиление обмена триптофана как по серотониновому, так и по кинурениновому типу.

Введение в этих условиях L-триптофана вызывает восстановление уровня серотонина в гипоталамусе и мозжечке, кинуренина – всех структурах, кроме коры, увеличивая его в мозжечке выше нормы. При этом содержание триптофана во всех структурах головного мозга, кроме гипоталамуса снижено, как и при ЭС. По – видимому, экзогенный L – триптофан в условиях ЭС в значительной степени способен восстанавливать уровень своих метаболитов, возможно за счет своего интенсивного превращения.

Выводы

1. Введение L-триптофана (50 мг/кг) однократно в желудок за 2 часа до ЭС предотвращает возникновение вызванных ЭС изменений функционального состояния ЦНС, ослабляет стрессовое напряжение ГГНС, что проявляется нормализацией интегральных и гормонально-метаболических показателей стресса.

2. L-триптофан в условиях ЭС оказывает воздействие на метаболизм триптофана в различных структурах головного мозга, которое проявляется восстановлением уровня его метаболитов.

3. Стрессо-протекторное действие L-триптофана возможно обусловлено усилением синтеза серотонина.

Перспективы дальнейших исследований.

Перспективными направлениями в данной области является изучение влияния L-триптофана на иммунную систему, а также изучение данного препарата на больных, страдающих депрессивными расстройствами.

Список литературы

1. Барабай В. А. Стресс: природа, биологическая роль, механизмы, исходы / В. А. Барабай. – Киев : Фитоцентр, 2006. – 424 с.
2. Библейшвили Ш. И. Аминокислота триптофан как противоэпилептическое средство / Ш. И. Библейшвили // Клиническая медицина. – 1980. – Т. 58, № 1. – С. 91-96.
3. Иззатизаде К. Ф. Нарушение обмена серотонина в патогенезе заболеваний нервной системы / К. Ф. Иззатизаде, А. В. Баша, Н. Демчук // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2004. – № 9. – С. 62 – 70.
4. Киричек Л. Т. Перспективы клинического применения стресспротекторов / Л. Т. Киричек, Е. Г. Дубенко, А. В. Перепелица [и др.] // Клиническая фармакология. – 2009. – № 2. – С. 116-119.
5. Киричек Л. Т. Стресспротекторы в эксперименте и в клинике / Л. Т. Киричек. – Х. : «Контракт», 2008. – 302 с.
6. Старовойтова Е. Е. Применение триптофана для лечения задержки психического развития при нервно-психических заболеваниях / Е. Е. Старовойтова. Патент РФ № 2395279. 2008.
7. Фролова Г. А. Влияние селективного стимулирования активности моноаминергических нейромедиаторных систем мозга на психоэмоциональный статус самцов белых крыс / Г. В. Фролова, Ю. О. Федотова, И. Э. Кузнецов // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Вип. 2, Т. 1 (92). – С. 101-106.
8. Miller C. L. Expression of the kynurenine pathway enzyme tryptophan 2,3-dioxygenase is increased in the frontal cortex of individuals with schizophrenia / C. L. Miller, I. C. Llenos, J. R. Dulay // Neurobiol. Dis. – 2004. – Vol. 15 (3). – P. 618 – 629.
9. Myint A. M. Kynurenine pathway in major depression: evidence of impaired neuroprotection / A. M. Myint, Y. K. Kim, R. Verkerk // J. Affect. Disord. – 2007. – Vol. 98 (1 – 2). – P. 143 – 151.
10. Widner B. Tryptophan degradation and immune activation in Alzheimer's disease / B. Widner, F. Leblhuber, J. Walli [et al.] // J. Neurol. Transm. – 2000. – Vol. 107. – P. 343-353.

УДК 615.276.6:547.757:612.821

АНТИСТРЕСОВІ ЕФЕКТИ L-ТРИПТОФАНА ТА ЙОГО МЕТАБОЛІЧНІ КОРЕЛЯТИ, КАК ПРЕДИКТОРИ НЕВРОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

**Савченко В. Н., Кратенко А. С., Николенко Е. Я., Сокруто О. В.,
Вовк К. В., Летик И. В., Квітчатая А. І.**

Резюме. Стрес є важливим механізмом збереження та підтримки гомеостазу живих систем. У той же час, від 75 до 90 % всіх хвороб людини пов'язують з активацією стресорних механізмів. Пошук ефективних стрессопротекторів найбільш актуальний серед сполук, що впливають на фізіологічні механізми захисту від стресу. Особливий інтерес представляють засоби центральної нейромедіаторної дії – амінокислота триптофан.

L-триптофан в умовах ЕС впливає на метаболізм триптофану в різних структурах головного мозку, яке проявляється відновленням рівня його метаболітів. Стресо-протекторна дія L – триптофану можливо обумовлена посиленням синтезу серотоніну.

Ключові слова: стрес, триптофан.

UDC 615.276.6:547.757:612.821

Anti-Stress Effect L-Tryptophan and its Metabolic Correlates, as a Predictor of Neurological Diseases

**Savchenko V. N., Kratenko A. S., Nikolenko E. Ya., Sokruto O. V.,
Vovk K. V., Letik I. V., Kvitchataya A. I.**

Abstract. Stress is an important mechanism for the preservation and maintenance of homeostasis in living systems. At the same time, from 75 to 90 % of all human diseases associated with activation of stress mechanisms. The search for effective stressoprotektor most relevant among the compounds that affect the physiological mechanisms of protection from stress. Of particular interest are the main means of action neurotransmitter amino acid tryptophan. The contents of these metabolites in the bore, wherein the body serotonergic neurons are changed as follows. The levels of tryptophan and kynurenine are reduced, serotonin is not changed. L-tryptophan normalizes the kynurenine, but not tryptophan, in the trunk. The level of serotonin in the structure is not changed in this structure, the introduction of L-tryptophan.

Condition of tryptophan metabolism in the cerebellum in status epilepticus include tryptophan and serotonin levels are significantly reduced, and kynurenine is not changed. Exogenous L-tryptophan will not restore the level of the substrate, but normalizes increases serotonin and kynurenine in the cerebellum. L-tryptophan under ES affects the metabolism of tryptophan in various brain structures, which is manifested by reduction of the level of its metabolites. Introduction of these conditions causes the L-tryptophan restore serotonin levels in the cerebellum and hypothalamus, kynurenine – all structures except cortex, increasing it to above normal cerebellum. Stress-protective effect of L-tryptophan is probably due to increased synthesis of serotonin.

Keywords: stress, tryptophan.

Стаття надійшла 31. 10. 2015 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування