

Биологически активные вещества и сон

© В.М. КОВАЛЬЗОН¹, А.О. ГОЛОВАТЮК², М.Г. ПОЛУЭКТОВ²

¹ФГБУН «Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова» Российской академии наук, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

В настоящее время проблема воздействия диетологических особенностей на качество сна человека стоит наиболее остро, поскольку в урбанизированном обществе для гармоничного взаимодействия с окружающим миром необходимо иметь достаточный уровень бодрствования, который обеспечивается полноценным по длительности сном. Немаловажным фактором является и качество сна: ведь если сон фрагментированный, то какой бы длины он ни был, человек не получит достаточного количества энергии. Для качества сна важную роль играют не только гигиена сна, но и особенности рациона, которые могут влиять на представленность тех или иных фаз и стадий сна. Целью настоящего обзора является обсуждение наиболее значимых исследований влияния пищевых добавок на качество и продолжительность сна.

Ключевые слова: сон, инсомния, синдром обструктивного апноэ сна, диета, углеводы, аминокислоты.

Информация об авторах:

Ковальзон В.М. — <https://orcid.org/0000-0002-0941-2242>

Головатюк А.О. — <https://orcid.org/0000-0001-6304-3479>

Полуэктов М.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-6215-0918>

Автор, ответственный за переписку: Ковальзон В.М. — e-mail: somnolog43@gmail.com

Как цитировать:

Ковальзон В.М., Головатюк А.О., Полуэктов М.Г. Биологически активные вещества и сон. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(5 вып. 2):6–10. <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220526>

Biologically active molecules and sleep

© V.M. KOVALZON¹, A.O. GOLOVATYUK², M.G. POLUEKTOV²

¹Severtsov Institute of Ecology and Evolution of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

At present, the problem of the impact of dietary characteristics on the quality of human sleep is most acute, since it is necessary to have a sufficient level of wakefulness, which is provided by a full-length sleep, for harmonious interaction with the outside world in an urbanized society. Also, the quality of sleep is important factor too, because if the sleep is fragmented, then no matter how long it is — it will not give enough energy. For the quality of sleep, an important role is played not only by the sleep hygiene that a person adheres to, but also by the characteristics of the diet, which can affect the representation of certain phases and stages of sleep. The purpose of this review is to discuss the data of the most significant studies of the influence of dietary supplements on the quality and duration of sleep.

Keywords: sleep, insomnia, obstructive sleep apnea syndrome, diet, carbohydrates, amino acids.

Information about the authors:

Kovalzon V.M. — <https://orcid.org/0000-0002-0941-2242>

Golovatyuk A.O. — <https://orcid.org/0000-0001-6304-3479>

Poluektov M.G. — <https://orcid.org/0000-0001-6215-0918>

Corresponding author: Kovalson V.M. — e-mail: somnolog43@gmail.com

To cite this article:

Kovalzon VM, Golovatyuk AO, Poluektov MG. Biologically active molecules and sleep. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(5 vyp 2):6–10. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220526>

Сегодня проблема нарушений сна является одной из наиболее значимых в современной медицине и активно изучается в научном сообществе. Ранее считалось, что недостаточный сон имеет только непосредственные последствия в виде избыточной дневной сонливости, нарушения внимания и других когнитивных функций, а также снижения физической активности в течение дня. Однако с течением времени эта точка зрения стала претерпевать изменения. Так, в 2004 г. S. Taheri и соавт. [1] выявили взаимосвязь повышенного уровня грелина и сниженного уровня лептина в плазме крови при сокращении времени сна, которое приводило к повышению аппетита, что в свою очередь является самостоятельным фактором риска для ожирения [1]. Также было показано, что недостаточный сон — это фактор риска развития сахарного диабета 2-го типа (СД2) и сниженной толерантности к глюкозе. При этом, как продемонстрировано D. Gottlieb и соавт. [2], меньшая продолжительность ночного сна ассоциирована с большим риском развития СД2: при длительности ночного сна менее 6 ч риск возрастает в 1,7 раза, а при длительности сна менее 5 ч — в 2,5 раза по сравнению с теми, кто спит более 7 ч в сутки [2]. Также сон необходим для поддержания психического здоровья как у детей и подростков, так и у взрослых людей.

Из числа всех расстройств сна наиболее распространены на данный момент являются инсомния, представленность которой у взрослого населения составляет по разным данным от 10 до 30% [3], а также синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), который встречается примерно у 17% взрослого населения [4]. Оба состояния характеризуются недостаточным количеством сна, следствием которого являются повышение риска развития дисметаболических нарушений в виде развития СД2, толерантности к глюкозе и ожирения.

Взаимосвязь расстройств сна и нарушения пищевого поведения не вызывает сомнений. Однако остаются открытыми следующие вопросы: могут ли пищевое поведение и особенности диеты повлиять каким-либо образом на качество сна? Могут ли отразиться изменение рациона питания и добавление к нему определенных субстратов на продолжительность сна?

Первые попытки изучить влияние добавления в пищу аминокислот (5-гидрокситриптофан, 5-НТР) относятся к 1969 г. [5]. Это было связано с выдвинутой в то время гипотезой M. Jouvet о серотонине как «факторе сна». Гипотеза была основана на серии исследований, проведенных в его лаборатории и показавших, что введение кошкам блокатора синтеза серотонина пара-хлорфенилаланина приводит к длительной тотальной инсомнии у животных, которая купируется введением предшественника серотонина 5-НТР. В дальнейшем эта гипотеза была признана ошибочной, и в настоящее время серотонин рассматривается главным образом как «фактор бодрствования» [6].

В 1987 г. был опубликован крупный обзор, описывающий влияние триптофана и углеводов на продолжительность и архитектуру сна [7]. В последние 20 лет интенсивными темпами идет изучение влияния особенностей диеты на качество и продолжительность сна, в том числе влияние содержания в пище углеводов, жиров и белков, а также дополнительное потребление индуцирующих сон аминокислот [8].

Целью данного обзора является обсуждение данных наиболее значимых исследований влияния диетологических особенностей на качество и продолжительность сна.

Углеводы

В первую очередь внимание исследователей привлекло влияние содержания углеводов как основного источника энергии, содержащегося в пище, на качество сна. F. Phillips и соавт. [9] в 1975 г. в своей работе сравнивали эффекты высокого и низкого содержания углеводов в пище на сон. В качестве добровольцев были выбраны 8 относительно здоровых мужчин без вредных привычек и нарушения пищевого поведения, для каждого из которых была разработана определенная программа питания, предусматривающая смену диеты с низким содержанием углеводов (100 г/сут) на диету с высоким содержанием углеводов (600 г/сут) с последующей оценкой полисомнографических особенностей сна. В результате было выявлено, что диета с высоким содержанием углеводов приводила к достоверному снижению представленности III стадии медленноволновой фазы сна (МФС); одновременно с этим также снижалась и представленность фазы быстрого сна (ФБС) по сравнению с диетой, предусматривающей низкое содержание углеводов [9].

В другом исследовании, проведенном A. Afaghi и соавт. [10], оценивалась не только взаимосвязь между процентным соотношением МФС и ФБС, но также и латенция сна. В группе из 12 мужчин от 18 до 35 лет оценивался эффект содержания пищи с высоким гликемическим индексом (ГИ) по сравнению с пищей с низким ГИ при равном количестве потребляемых калорий (ГИ — условный коэффициент, отражающий, с какой скоростью углеводы, содержащиеся в пище, повышают уровень глюкозы в крови по сравнению с самой глюкозой, ГИ которой равен 100). Так, было продемонстрировано, что при потреблении пищи с высоким ГИ значительно снижается латенция сна ($9,0 \pm 6,2$ мин) по сравнению с латенцией сна после приема пищи с низким ГИ ($17,5 \pm 6,2$ мин) [10]. Также E. Tanaka и соавт. [11] провели сравнительную оценку качества сна в зависимости от пищевых привычек в крупной когорте добровольцев. В исследовании были оценены пищевые привычки 4435 человек, работа которых не связана со сменным графиком. В результате была выявлена следующая связь: привычное потребление пищи с низким содержанием углеводов (менее 50% энергии от дневного рациона) и высоким содержанием белков (более 16% энергии от дневного рациона) связано с более частыми ночными пробуждениями, в то время как потребление пищи с низким содержанием белков (менее 16% энергии от дневного рациона) было ассоциировано с трудностями, испытываемыми при засыпании, а также с более низким качеством сна [11]. Наоборот, J. Gangwisch и соавт. [12] в своей работе оценили влияние количественного содержания углеводов в дневном рационе на риск развития симптомов инсомнии у женщин постменопаузального возраста. Было обнаружено, что повышенное потребление углеводов ассоциировано с более высоким риском развития симптомов инсомнии в данной когорте [12].

Действие повышенного содержания углеводов на сон человека можно суммировать следующим образом: при применении диеты с повышенным содержанием углеводов наблюдается укорочение ФБС, удлинение I и II стадий МФС и укорочение латенции сна. Однако в чем заключается механизм такого воздействия содержания углеводов в рационе на сон человека? Согласно одной из гипотез, пища с высоким ГИ вызывает закономерное повышение уровня инсулина в крови, который в свою очередь улучшает потребление мышцами крупных нейтральных аминокислот (фенил-

аланин, лейцин, изолейцин, тирозин, валин и метионин) [13]. В результате такого действия инсулина повышается относительное содержание триптофана в циркулирующей крови, вследствие чего увеличивается его потребление в головном мозге [10, 13]. Триптофан является предшественником серотонина, при повышении концентрации которого, по некоторым данным, отмечается облегчение начала засыпания [10].

Аминокислоты

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) представляет четырехкарбоновую аминокислоту, которая не участвует в построении белков в организме, однако содержится в продуктах питания. Эта аминокислота была выделена из мозга млекопитающих группой исследователей E. Roberts и S. Frankel [14] в 1950 г. Было также обнаружено, что ГАМК является специфическим для головного мозга маркером. ГАМК — единственный нейромедиатор, который содержится практически только в этом отделе ЦНС (небольшое количество ГАМК содержится еще в шейных сегментах спинного мозга), где его концентрация превышает таковую всех остальных низкомолекулярных медиаторов вместе взятых. В головном мозге ГАМК является основным тормозным нейромедиатором [14, 15]. На протяжении длительного времени считалось, что ГАМК, потребляемая с пищей, не проходит через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [16], однако в конце 90-х годов были открыты специфические транспортеры для ГАМК на поверхности клеток ГЭБ [17]. Тем не менее на данный момент нет достоверных данных, подтверждающих наличие корреляции между концентрацией ГАМК в крови и тканях ЦНС [18].

К функциям ГАМК относится регуляция реакции организма на стресс и тревогу через ГАМКергические вставочные нейроны, находящиеся в миндалине [19]; считается, что такие нейроны в кортикомедуллярных путях обеспечивают регуляцию соотношения МФС и ФБС [20]; а также путем воздействия на супрахиазматические ядра (СХЯ) регулируют суточные ритмы сна—бодрствования [21]. С учетом указанных функций, за которые ответственны ГАМКергические нейроны, ГАМК как самостоятельная биологическая добавка является интересным объектом для исследования влияния на объективные характеристики сна и качество сна, оцениваемое субъективно.

Так, в исследовании A. Yamatsu и соавт. [18] оценивался эффект добавления в рацион ГАМК во второй половине дня в дозировке 100 мг в форме капсул здоровым добровольцам, вторая группа добровольцев получала плацебо. В результате исследования авторами были выявлены следующие закономерности: прием ГАМК достоверно снижал латенцию сна — на 5 мин по сравнению с контрольной группой. Следует отметить, что до добавления капсул, содержащих ГАМК, средняя латенция сна составляла 10 мин в обеих группах. Также латенция II стадии МФС была ниже у добровольцев, принимавших ГАМК (в среднем на 4,8 мин). При этом такие субъективные показатели сна, как ощущение после пробуждения, балл по Питтсбургскому опроснику для определения индекса качества сна (PSQI) были значительно лучше у добровольцев, принимавших ГАМК, чем в группе, принимавшей плацебо [18].

В другом исследовании J. Wu и соавт. [22] оценивали эффект добавления 300 мг ГАМК в ежедневный рацион на симптомы инсомнии. Для исследования было отобрано 40 добровольцев, 30 из которых получали ГАМК,

10 — плацебо. Каждый из исследуемых проходил опрос по оценке качества сна до и после применения ГАМК, а также полисомнографию для исключения других причин дневной сонливости и нарушения сна. В результате 4 нед приема ГАМК выявлено снижение балла ISI (14,6±4,6 до лечения по сравнению с 11,5±4,3 после 4 нед приема), снижение балла по PSQI (с 11,0±2,2 до лечения до 9,8±2,5 после лечения). Также было отмечено укорочение латенции сна по данным полисомнографии — 13,4±15,7 мин до начала лечения и 5,7±6,2 мин после проведения 4-недельного курса ГАМК [22].

Другим продуктом, оказывающим потенциальное влияние на сон и представляющим интерес для исследователей, является глицин. Глицин — это заменимая аминокислота (поступает с пищей или синтезируется *de novo* в организме человека) с простейшей молекулярной структурой. В ЦНС глицин является одним из самых распространенных тормозных нейромедиаторов, механизм действия которого реализуется через глициновые рецепторы (GlyRs) [23], а также является коагонистом при стимуляции N-метил-D-аспаратных рецепторов (NMDA) [24]. Одним из основных эффектов глицина является снижение температуры поверхности кожи, за которым следует рефлекторная вазодилатация сосудов кожи и подково-жировой клетчатки, что в дальнейшем приводит к гипоперфузии головного мозга, вызывая тем самым сонливость [25].

Эффект приема глицина на добровольцах, предъявляющих жалобы на качество сна, был исследован K. Inagawa и соавт. [26], которые оценивали эффект приема 3 г глицина перед сном по сравнению с группой добровольцев, принимавших плацебо. Было обнаружено, что глицин значительно снижал уровень тревоги на следующее утро после приема, а также улучшал субъективные показатели сна у добровольцев, принимавших 3 г глицина на ночь [26].

Также особый интерес представляют эффекты, которые оказывает на сон 5-НТР [6]. 5-НТР является продуктом реакции гидроксирования аминокислоты триптофана. Затем 5-НТР подвергается декарбоксилированию, после чего становится 5-гидрокситирамином, более известным как серотонин. Серотонин обладает широким спектром действия в ЦНС: участвует в процессах запоминания, реагирования на стресс, регулирования настроения, влияет на сон и процесс поддержания бодрствования [27]. 5-Гидрокситирамин в последующем метаболизируется до мелатонина (N-ацетил-5-метокситриптамин), который является гормоном, выделяющимся шишковидной железой, и принимает участие в регуляции цикла сон—бодрствование [28].

Ранние работы по изучению воздействия 5-НТР относятся к 1950-м годам, когда в экспериментах, проводимых на животных, было выявлено, что 5-НТР ингибирует секрецию желудочного сока [29], стимулирует перистальтику желудочно-кишечного тракта [30], а также, как было отмечено, повышает концентрацию 5-НТР в большинстве периферических органов и тканей после его введения [31]. В 1970-х годах в экспериментах на кроликах, U. Vanerjee и соавт. [32] был обнаружен гипотермический эффект при введении 5-НТР в дозе 1,5—3 мг [32].

В связи с тем, что 5-НТР является предшественником серотонина, на ранних этапах изучения его действия на человеческий организм одним из главных объектов исследования было влияние 5-НТР на депрессивный эпизод. Так, в исследовании A. Corpen и соавт. [33] был показан анти-

депрессивный эффект 5-НТР при введении его в высоких дозах. В другом исследовании R. Kahn и соавт. [34] отметили анксиолитический эффект 5-НТР в тесте оценки ситуационной тревожности.

При оценке эффектов 5-НТР на сон было выявлено его влияние на представленность ФБС, при этом увеличение дозировки 5-НТР пропорционально увеличивает продолжительность этой фазы сна [35]. Эффективность 5-НТР была показана в отношении ночных кошмаров у детей: при ежедневном использовании 5-НТР O. Vguni и соавт. [36] было продемонстрировано как увеличение уровня бодрствования днем, так и снижение частоты ночных кошмаров у детей в ночное время.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что уровень 5-НТР в крови прямо пропорционально коррелирует с латенцией сна у здоровых людей [37]. В японском исследовании влияния 5-НТР на уровень дневного бодрствования и ночного сна у детей от 0 до 15 лет было выявлено, что при ежедневном приеме 5-НТР в утрен-

нее время у детей поддерживается утренний хронотип, а также отмечается улучшение качества ночного сна [38].

Заключение

Особенности потребления ряда пищевых продуктов в силу большего или меньшего содержания в них определенных аминокислот или углеводов могут влиять на качество и продолжительность сна. В проведенных исследованиях было описано, что повышение потребления углеводов может приводить к нарушению сна и являться фактором риска развития инсомнии. Исследования, в которых изучалась взаимосвязь показателей сна с потреблением аминокислот, продемонстрировали, что такие аминокислоты, как ГАМК, глицин и 5-НТР, могут влиять на объективные и субъективные характеристики сна.

Статья подготовлена при поддержке ООО «Мьюз Медиа».
The article was prepared with the support by Muse Media Ltd.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Taheri S, Lin L, Austin D, et al. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med*. 2004;1(3):e62. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0010062>
2. Gottlieb D, Punjabi N, Newman A, et al. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165(8):863-867. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.8.863>
3. Bhaskar S, Hemavathy D, Prasad S. Prevalence of chronic insomnia in adult patients and its correlation with medical comorbidities. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2016;5(4):780-784. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.201153>
4. Senaratna C, Perret J, Lodge C, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*. 2017;34:70-81. Epub 2016 Jul 18. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.07.002>
5. Petre-Quadens O, Lee C. 5-Hydroxytryptophan and sleep in Down's syndrome. *Journal of the Neurological Sciences*. 1975;26(3):443-453. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(75\)90213-0](https://doi.org/10.1016/0022-510x(75)90213-0)
6. Kovalzon VM. Serotonin, sleep and depression: a hypothesis. In: Olivier B., ed. Serotonin and the CNS — New Developments in Pharmacology and Therapeutics. *IntechOpen*: London. 2021. <https://doi.org/10.5772/intechopen.96525>
7. Spring B, Chiodo J, Bowen D. Carbohydrates, tryptophan, and behavior: A methodological review. *Psychological Bulletin*. 1987;102(2):234-256. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.102.2.234>
8. Zhao M, Tuo H, Wang S, et al. The Effects of Dietary Nutrition on Sleep and Sleep Disorders. *Mediators of Inflammation*. Published online 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/3142874>
9. Phillips F, Crisp A, McGuinness B, et al. Isocaloric Diet Changes And Electroencephalographic Sleep. *The Lancet*. 1975;306(7938):723-725. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(75\)90718-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(75)90718-7)
10. Afaghi A, O'Connor H, Chow C. High-glycemic-index carbohydrate meals shorten sleep onset. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007;85(2):426-430. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.2.426>
11. Tanaka E, Yatsuya H, Uemura M, et al. Associations of protein, fat, and carbohydrate intakes with insomnia symptoms among middle-aged Japanese workers. *Journal of Epidemiology*. 2013;23(2):132-138. <https://doi.org/10.2188/jea.20120101>
12. Gangwisch J, Hale L, St-Onge M, et al. High glycemic index and glycemic load diets as risk factors for insomnia: analyses from the Women's Health Initiative. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2020;111(2):429-439. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz275>
13. Wurtman R, Wurtman J, Regan M, et al. Effects of normal meals rich in carbohydrates or proteins on plasma tryptophan and tyrosine ratios. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2003;77(1):128-132. <https://doi.org/10.1093/ajcn/77.1.128>
14. Roberts E, Frankel S. Gamma-aminobutyric acid in brain: its formation from glutamic acid. *Journal of Biological Chemistry*. 1950;187:55-63.
15. Petroff O. GABA and glutamate in the human brain. *Neuroscientist*. 2002;8:562-573. <https://doi.org/10.1177/1073858402238515>
16. Kuriyama K, Sze P. Blood-brain barrier to H3- γ -aminobutyric acid in normal and amino oxyacetic acid-treated animals. *Neuropharmacology*. 1971;10:103-108. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(71\)90013-X](https://doi.org/10.1016/0028-3908(71)90013-X)
17. Bassett M, Mullen K, Scholz B, et al. Increased brain uptake of γ -aminobutyric acid in a rabbit model of hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*. 1990;98:747-757. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(90\)90298-F](https://doi.org/10.1016/0016-5085(90)90298-F)
18. Yamatsu A, Yamashita Y, Pandharipande T, et al. Effect of oral gamma-aminobutyric acid (GABA) administration on sleep and its absorption in humans. *Food Sci Biotechnol*. 2016;25:547-551. <https://doi.org/10.1007/s10068-016-0076-9>
19. Nuss P. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:165-175. <https://doi.org/10.2147/NDT.S58841>
20. Luppi P-H, Peyron C, Fort P. Not a single but multiple populations of GABAergic neurons control sleep. *Sleep Med Rev*. 2017;32:85-94. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.03.002>
21. DeWoskin D, Myung J, Belle M, et al. Distinct roles for GABA across multiple timescales in mammalian circadian timekeeping. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112:3911-3919. <https://doi.org/10.1073/pnas.1420753112>
22. Byun J, Shin Y, Chung S, et al. Safety and Efficacy of Gamma-Aminobutyric Acid from Fermented Rice Germ in Patients with Insomnia Symptoms: A Randomized, Double-Blind Trial. *Journal of Clinical Neurology*. 2018;14(3):291-295. <https://doi.org/10.3988/jcn.2018.14.3.291>
23. Rajendra S, Lynch J, Schofield P. The glycine receptor. *Pharmacology & Therapeutics*. 1997;73:121-146. [https://doi.org/10.1016/s0163-7258\(96\)00163-5](https://doi.org/10.1016/s0163-7258(96)00163-5)

24. Leeson P, Iversen L. The glycine site on the NMDA receptor: structure-activity relationships and therapeutic potential. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1994;37:4053-4067. <https://doi.org/10.1021/jm00050a001>
25. Kawai N, Bannai M, Takahashi M. Glycine decreases core body temperature and increases cutaneous blood flow via NMDA receptors in rats. Program No. 276.7/DD68. 2009 Neuroscience Meeting Planner. Chicago, IL: Society for Neuroscience. 2009. Online.
26. Inagawa K, Hiraoka T, Kohda T, et al. Subjective effects of glycine ingestion before bedtime on sleep quality. *Sleep Biol Rhythms*. 2006;4:75-77.
27. Štrac D, Pivac N, Mück-Šeler D. The serotonergic system and cognitive function. *Translational Neuroscience*. 2016;7(1):35-49. <https://doi.org/10.1515/tnsci-2016-0007>
28. Ye T, Yin X, Yu L, et al. Metabolic analysis of the melatonin biosynthesis pathway using chemical labeling coupled with liquid chromatography-mass spectrometry. *Journal of Pineal Research*. 2019;66:11. <https://doi.org/10.1111/jpi.12531>
29. Smith A, Black W, Fisher E. Inhibitory effect of 5-hydroxytryptophan on acid gastric secretion. *Nature*. 1957;180:1127. <https://doi.org/10.1038/1801127a0>
30. Bulbring E, Lin R. The effect of intraluminal application of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxytryptophan on peristalsis; the local production of 5-HT and its release in relation to intraluminal pressure and propulsive activity. *J Physiol*. 1958;140:381-407.
31. Udenfriend S, Weissbach H, Bogdanski D. Increase in tissue serotonin following administration of its precursor 5-hydroxytryptophan. *J Biol Chem*. 1957;224:803-810.
32. Banerjee U, Burks T, Feldberg W, et al. Temperature responses and other effects of 5-hydroxytryptophan and 5-hydroxytryptamine when acting from the liquor space in unanaesthetized rabbits. *Br J Pharmacol*. 1970;38:688-701. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1970.tb09877.x>
33. Coppen A, Shaw D, Maleson A. Changes in 5-hydroxytryptophan metabolism in depression. *Br J Psychiatry*. 1965;111:105-107. <https://doi.org/10.1192/bjp.111.470.105>
34. Kahn R, Westenberg H, Verhoeven W, et al. Effect of a serotonin precursor and uptake inhibitor in anxiety disorders—a double-blind comparison of 5-hydroxytryptophan, clomipramine and placebo. *Int Clin Psychopharmacol*. 1987;2:33-45. <https://doi.org/10.1097/00004850-198701000-00003>
35. Wyatt R, Zarcone V, Engelman K, et al. Effects of 5-hydroxytryptophan on the sleep of normal human subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1971;30:505-509. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(71\)90147-7](https://doi.org/10.1016/0013-4694(71)90147-7)
36. Bruni O, Ferri R, Miano S, Verrillo E. L-5-hydroxytryptophan treatment of sleep terrors in children. *Eur J Pediatrics*. 2004;163:402-407. <https://doi.org/10.1007/s00431-004-1444-7>
37. George C, Millar T, Hanly P, et al. The effect of L-tryptophan on daytime sleep latency in normals: correlation with blood levels. *Sleep*. 1989;12(4):345-353.
38. Harada T, Hirotani M, Maeda M, et al. Correlation between breakfast tryptophan content and morning-evening in Japanese infants and students aged 0-15 yrs. *J Physiol Anthropol*. 2007;26(2):201-207.

Поступила 08.04.2022

Received 08.04.2022

Принята к печати 11.04.2022

Accepted 11.04.2022