

М.М. Золотухин, Е.М. Дорошенко

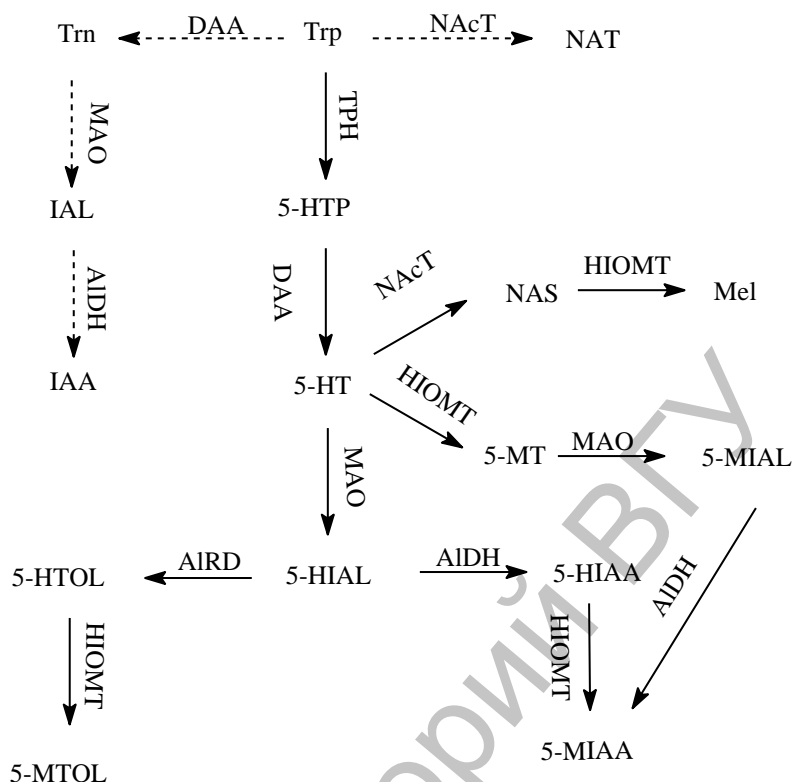
Сравнительная характеристика эффектов L-триптофана и его комбинации с АРУЦ, таурином на показатели гидроксилазного пути обмена триптофана в эпифизе крыс в темновую фазу при хронической интоксикации этанолом

Эпифиз является нейроэндокринным органом, обладающим секреторной функцией и утратившим способность к фоторецепции и генерированию ритмов у млекопитающих, но непосредственно вовлечен в координацию физиологических ритмов организма [1]. Шишковидная железа, как известно, выступает в качестве основного продуцента мелатонина, являющегося одним из метаболитов гидроксилазного пути обмена триптофана. Этот индоламин, как и его предшественник (5-гидрокситриптамин), вовлекается в регуляцию разнообразных процессов в ЦНС млекопитающих. Уровни данных индолалкиламинов, их метаболитов, а также ферментов этих катаболических путей подвержены циркадианным изменениям, генерируемых супрахиазматическими ядрами гипоталамуса [2]. Наряду с гидроксилазным путем обмена триптофана в эпифизе катаболизм этой аминокислоты может претерпевать превращения по минорным метаболическим цепочкам, таким, как декарбоксилирование и N-ацетилирование [3] (рис. 1). Стоит отметить, что активность декарбоксилирующего пути очень чувствительна к доступности триптофана, что отражается в изменении уровня триптамина [4], который может быть информативным показателем качественных сдвигов в метаболизме триптофана, в том числе и гидроксилазного пути.

Угнетение функциональной активности гидроксилазного пути обмена триптофана отмечается при воздействии различных патогенных факторов, одним из которых является хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ), сопровождаемая снижением синтеза серотонина [5]. Среди агентов, способных оказывать корригирующее действие, выступает L-триптофан, обладающий снотворным, антиалкогольным и антинаркотическим действием, эффективен при депрессивном синдроме, снижает острую токсичность этанола [5], способен стимулировать серотонин и мелатонинергические системы головного мозга.

Перспективным направлением является комбинированное использование аминокислот с некоторыми соединениями, способными изменять функциональное состояние гидроксилазного пути обмена триптофана. Так, применение вальпроевой кислоты (соединение, способное увеличивать оборот серотонина в некоторых структурах головного мозга) [6] с аминокислотами оказывает стимулирующий эффект на серотониновую систему при маниях, стрессе, аффективных расстройствах, алкогольной интоксикации и синдроме отмены этанола [7]. Следовательно, может считаться целесообразным комбинированное применение L-триптофана и вальпроевой кислоты, так как ХАИ со-

проводится угнетением функционирования серотонин- и мелатонинергических [8–9] систем головного мозга. Применение первого соединения на фоне ХАИ обосновано тем, что он выступает в качестве предшественника в синтезе серотонина [10–11], а второго – в качестве стимулятора оборота этого амина в головном мозге.



Обозначения: 5-HIAA – 5-гидроксииндолуксусная кислота; 5-HIAL – 5-гидроксииндолацетальдегид; 5-HT – 5-гидрокситриптамин (серотонин); 5-HTOL – 5-гидрокситриптофол; 5-HTP – 5-гидрокси-L-триптофан; IAA – индолуксусная кислота; IAL – индолацетальдегид; Mel – мелатонин; 5-MIAA – 5-метоксииндолуксусная кислота; 5-MIAL – 5-метоксииндолацетальдегид; 5-MT – 5-метокситриптамин; 5-MTOL – 5-метокситриптофол; NAS – N-ацетилсеротонин; NAT – N-ацетил-L-триптофан; Trn – триптамин; Trp – L-триптофан; AIDH – альдегиддегидрогеназа; AIRD – альдегидредуктаза; DAA – декарбоксилаза L-ароматических аминокислот; HIOMT – гидроксииндол-O-метилтрансфераза; MAO – моноаминоксидаза; NAcT – N-ацетилтрансфераза; TPH – триптофангидроксилаза.

Рис. 1. Схема катаболизма L-триптофана по гидроксилазному пути (сплошные линии) и минорным цепочкам (пунктирные линии) в эпифизе млекопитающих (по: Н. Malcolm, М. Finlay, D. Finlay, 1991).

Еще одним перспективным направлением является применение композиций целенаправленного действия на основе аминокислот и их производных, позволяющих снизить токсическое воздействие этанола на мозг и осуществить коррекцию в отношении гидроксилазного пути обмена триптофана в случае угнетения его активности. Для снижения токсического действия этанола на нейроны считается обоснованным включение в состав композиции таурина и аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ) – L-лейцина, L-изолейцина и L-валина. Применение таурина основано на его ан-

тиоксидантных и мембраностабилизирующих свойствах [12], так как при ХАИ имеет место изменение свойств биологических мембран [13]. Включение АРУЦ основано на их детоксикационных свойствах [14]. Включение L-триптофана в состав композиции может считаться целесообразным, так как он обладает антиалкогольными свойствами [5] и способен оказывать стимулирующее влияние на синтез серотонина и его метаболитов [11]. Таким образом, представляет интерес исследовать эффекты комбинированного введения

L-триптофана с вальпроевой кислотой или АРУЦ и таурином на формирование фонда метаболитов гидроксилазного пути обмена триптофана в эпифизе при ХАИ в темновую фазу, поскольку синтез некоторых метаболитов этой цепочки активен в ночное время.

Как показывает анализ литературных источников, работы, посвященные целенаправленной коррекции гидроксилазного пути обмена триптофана в эпифизе при ХАИ аминокислотными композициями, единичны и носят фрагментарный характер. Исследования, посвященные оценке этих эффектов с учетом циркадианных изменений, практически отсутствуют.

Целью работы является оценка эффективности совместного применения L-триптофана с вальпроевой кислотой, АРУЦ и таурином в отношении показателей гидроксилазного пути обмена триптофана в эпифизе крыс на фоне хронической алкогольной интоксикации в темновую фазу нормального фотоцикла.

Материал и методы. В работе использовались 42 белых беспородных крысы-самца массой 160–230 г, которые содержались на стандартном рационе вивария, после фотоадаптивного периода (2 нед). Во время всего эксперимента крысы содержались при нормальном фотоцикле (12 ч / 12 ч, 9:00–21:00 ч). Хроническую алкогольную интоксикацию моделировали в течение 3 месяцев, используя 20% раствор этанола в качестве единственного источника питья [13]. Средняя доза этанола за весь период алкоголизации составила $8,3 \pm 0,3$ г/кг (по данным регистрации потребления). Животным опытных групп в течение 7 дней внутривентрикулярно вводили 0,5% раствор L-триптофана (100 мг/кг) [11] или 3,0% раствор аминокислотной композиции (600 мг/кг) в 11:00 ч. Композиция состояла из L-лейцина, L-изолейцина, L-валина, L-триптофана и таурина в массовых соотношениях 1:0,25:0,25:0,4:0,5 [15].

Комбинированное введение L-триптофана и вальпроевой кислоты осуществлялось по следующей схеме: 0,5% раствор L-триптофан (100 мг/кг) в 11:00 ч и вальпроат (400 мг/кг) в 20:00 ч [10]. Интактному контролю и контролю, получавшему этанол, вводили эквивалентные количества изотонического раствора хлорида натрия. Декапитацию проводили в 23:00 ч, спустя 12 ч после последнего введения растворов. Эпифизы быстро извлекали и помещали в жидкий азот. Гомогенизацию шишковидных желез проводили тefлоновым пестиком в 100 мкл экстракционной среды, содержащей 0,2 М хлорную кислоту, 25 мг/л ЭДТА, 1 мкМ ванилиновую кислоту и гомотаурин (внутренние стандарты). Центрифугировали 15 мин при 20000 g (4°C). Супернатанты замораживали и хранили при -80°C.

В работе использовали L-лейцин, L-изолейцин, L-валин, L-триптофан (Reanal, Венгрия), таурин (Sigma, США) и препарат «Орфирил», содержащий 60 мг/мл вальпроевой кислоты (Pharmacia). Для приготовления подвижных фаз и реактивов для дериватизации использовали ацетонитрил, метанол (Merck, Германия), K_2HPO_4 , ЭДТА, ацетат натрия, гидроксид натрия, борную кислоту (Reanal, Венгрия), орто-фталевый альдегид, 3-меркаптопропионовую кислоту (Sigma, США), октилсульфонат натрия, гептилсульфонат натрия (Элсико, Россия), уксусную кислоту хс (НеваРеактив, Россия). Для приготовления экстракционной среды использовали хлорную кислоту хс (НеваРеактив, Россия)

и ЭДТА (Reanal, Венгрия). Для приготовления 20% раствора этилового спирта использовали этанол квалификации не ниже хч. В качестве стандартов применяли серотонин креатинин-сульфат (5-НТ), триптамин гидрохлорид (Trn), N-ацетил-L-триптофан (NAT) (Reanal, Венгрия), L-триптофан (Trp), 5-гидроксииндолуксусную кислоту (5-НIAA), мелатонин (Mel), N-ацетилсеротонин (NAS), 5-метоксииндолуксусную кислоту (5-MIAA), 5-гидрокситриптофан (5-НТР), γ -аминомасляную кислоту (GABA), ванилиновую кислоту, гомотаурин (Sigma, США). Тридистиллированную воду для подвижных фаз и реагентов пропускали через патрон «Norganic» (Millipore, США), подвижные фазы фильтровали через мембранный фильтр 0,22 мкм.

Определения проводили методом изократической обращенно-фазовой ВЭЖХ на хроматографе Agilent 1100. Колонка 3 x 250 мм Separon SGX C₁₈, 8 мкм (Элсико, Россия) термостатировалась при 30°C, скорость потока 0,5 мл/мин. Введение образцов осуществлялось автосамплером (ALS G1313A), объем 20 мкл. Детектирование проводилось по природной флуоресценции 280/340 нм. Для определения 5-НТР использовали подвижную фазу, содержащую 0,1 М КН₂РО₄, 17 мМ уксусной кислоты, 25 мг/л ЭДТА, 1 мМ гептилсульфоната натрия, 0,8 мМ октилсульфоната натрия и 11% метанола (об). Определение Trp, 5-НТ, 5-НIAA, NAS, NAT, Trn, 5-MIAA и Mel проводили по методу [16]. Определение уровня GABA проводилось методом обращенно-фазовой ВЭЖХ с о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой с изократическим элюированием и детектированием по флуоресценции (231/445 нм). Разделение проводилось на колонке 3 x 150 мм Диасорб 130 C₁₆ Т, 6мкм (Элсико, Россия). Подвижная фаза содержала 0,1 М Na-ацетатный буфер pH 5,7/50% метанол – 100/54 (об/об). Скорость потока элюента 0,7 мл/мин, температура колонки 30°C. Дериватизация осуществлялась смешиванием пробы с 5 объемами 0,4% раствора о-фталевого альдегида и 0,3% 3-меркаптопропионовой кислоты в 0,4 М Na-боратном буфере, pH 9,4, затем нейтрализовали добавлением равного объема 0,1 М хлорной кислоты [17]. Объем ввода составлял – 5 мкл. Интегрирование и расчет содержания GABA, триптофана и его метаболитов проводили с помощью программы ChemStation версии A.10.01.

Статистическая обработка данных (описательная статистика, t-критерий Стьюдента (t-test), критерий Манна–Уитни (U-test), корреляционный, дисперсионный (LSD-test) и дискриминантный анализы) проводилась с помощью пакета Statistica 7.0.

Результаты и их обсуждение. Хроническая алкогольная интоксикация достоверно снижала уровень 5-MIAA в эпифизе крыс, в то время как L-триптофан повышал уровень этого метаболита при сравнении с ХАИ. Комбинированное введение L-триптофана с вальпроевой кислотой не нормализовало уровня 5-MIAA и подобно ХАИ снижало ее содержание в 2,7 раза при сравнении с контролем.

Кроме того, комбинированное введение L-триптофана с вальпроевой кислотой достоверно снижало уровень мелатонина в железе относительно контроля и ХАИ (рис. 2), которое, в свою очередь, сопровождалось достоверным повышением концентрации GABA при сравнении с ХАИ (табл.). Композиция на основе L-триптофана, АРУЦ и таурина не вызывала количественных изменений в содержании триптофана и его метаболитов. При сравнении этой композиции с группой, получавшей L-триптофан, отмечалось достоверное снижение уровней 5-MIAA, NAT, Trn относительно последней (рис. 2).

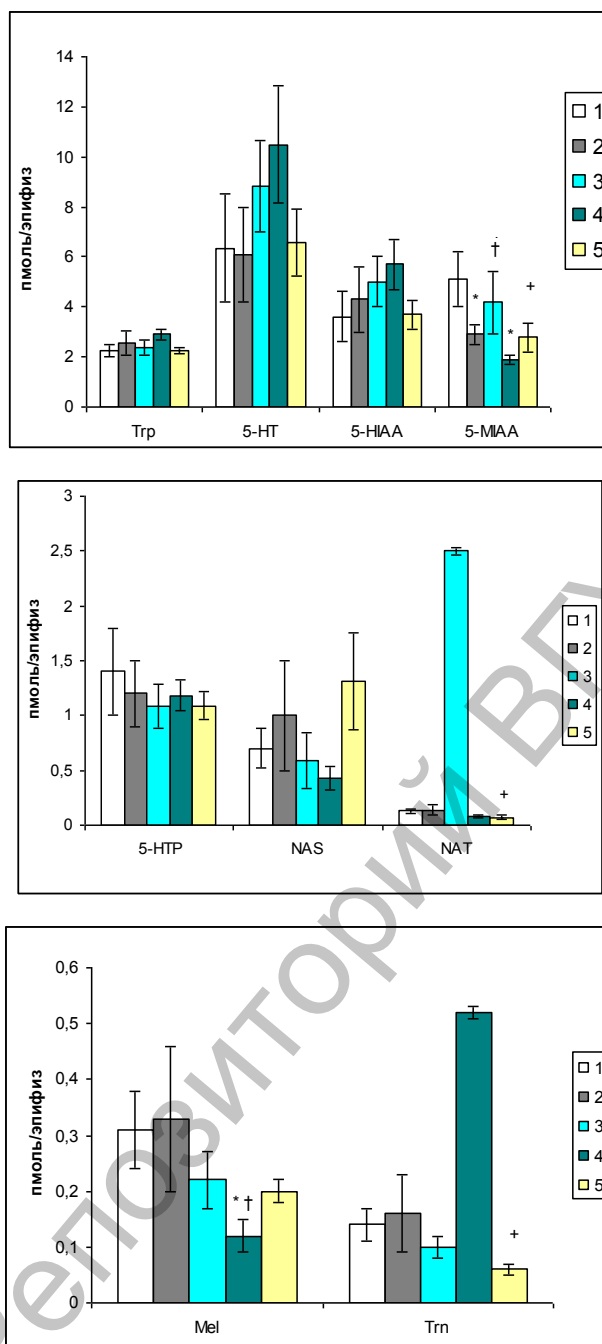


Рис. 2. Содержание триптофана и его метаболитов в эпифизе крыс после введения L-триптофана (100 мг/кг) и его сочетания с вальпроевой кислотой (400 мг/кг), АРУЦ, таурином (600 мг/кг) на фоне хронической алкогольной интоксикации (пмоль/эпифиз), среднее \pm средняя ошибка среднего.

Условные обозначения: 1 – контроль (n = 9); 2 – ХАИ (n = 9); 3 – ХАИ + L-триптофан (n = 8); 4 – ХАИ + L-триптофан + вальпроевая кислота (n = 8); 5 – ХАИ + композиция на основе L-триптофана, АРУЦ и таурина (n = 8).

Примечание. $P < 0,05$: * – при сравнении с контролем, † – при сравнении с ХАИ, + – при сравнении с группой ХАИ + L-триптофан. На диаграмме уровни Trp и 5-HT уменьшены в 10 раз.

Таблица

Содержание γ -аминомасляной кислоты в эпифизе крыс (пмоль/эпифиз) после комбинированного введения L-триптофана (100 мг/кг) и вальпроевой кислоты (400мг/кг) на фоне хронической алкогольной интоксикации, среднее \pm средняя ошибка среднего

Показатель	Контроль (n = 6)	ХАИ (n = 9)	ХАИ + L-триптофан + вальпроат (n = 8)
GABA	17,5 \pm 4,58	8,76 \pm 2,76	19,86 \pm 2,32 [†]

Примечание. [†] – при сравнении с ХАИ (P < 0,05).

Продолжительная интоксикация этанолом в эпифизе, кроме снижения содержания 5-MIAA, сопровождалась появлением корреляционной связи между уровнями 5-НТ и NAS ($r = 0,92$) и ослаблением связи Trn – 5-MIAA ($r = 0,82$ против $r = 0,90$). Все это указывает на перераспределение потока 5-НТ между N-ацетилирующей и дезаминирующей цепочками, модифицируя образования метаболически инертного продукта последней путем ингибирования метилирования 5-НIAA.

Введение L-триптофана на фоне ХАИ повышало значение коэффициента корреляции уровней 5-НТ и NAS в эпифизе ($r = 0,97$ против $0,92$ при ХАИ). Ослабевали корреляционные связи NAT – Trn ($r = 0,86$), Mel – Trn ($r = 0,87$), Mel – NAT ($r = 0,90$), против $0,99$, $0,91$ и $0,94$ соответственно. Увеличивалось содержание 5-MIAA и появлялась связь уровней Trn – 5-MIAA ($r=0,83$). Это означает, что происходило перераспределение потока триптофана между гидроксилазным и минорными путями, с повышением скорости обмена аминокислоты по первой, которое отражалось в увеличении O-метилирования 5-НIAA. Таким образом, L-триптофан оказывал корректирующее действие в отношении уровня 5-MIAA при хронической интоксикации этанолом за счет повышения своей доступности в эпифизе.

После комбинированного введения L-триптофана с вальпроевой кислотой на фоне ХАИ в эпифизе угнетение синтеза мелатонина, по-видимому, могло быть опосредовано вальпроат-индуцированной модуляцией GABA-ергической системы на NAcT, угнетая тем самым ее активность. На это указывает снижение уровня NAS, однако, оно не достигало достоверных значений. В пользу данного предположения свидетельствуют следующие факты: во-первых, известно, что GABA-ергическая система выступает в качестве отрицательного модулятора в биосинтезе эпифизарного мелатонина, угнетая активность NAcT [18]; во-вторых, в [19] было продемонстрировано, что вальпроат способен угнетать ночную продукцию мелатонина, по-видимому, через вовлечение в механизм GABA-ергической системы; в-третьих, в нашем случае после комбинированного введения соединений наблюдалось достоверное повышение уровня GABA, что было связано с ингибированием аминоксиферазы γ -аминомасляной кислоты [20].

Кроме того, снижение уровня 5-MIAA, возможно, было связано с угнетением метилирования 5-НIAA либо со снижением окислительного дезаминирования 5-МТ, которые были обусловлены метаболическими эффектами ХАИ. По результатам дискриминантного анализа наиболее информативными показателями в эпифизе при оценке эффектов в группах, получавших триптофан и его комбинацию с вальпроевой кислотой на фоне ХАИ, были 5-НIAA ($F_{\text{искл}} = 3,16$, $p = 0,04$) и 5-MIAA ($F_{\text{искл}} = 4,91$, $p = 0,007$ соответственно). Это подтверждает мнение об угнетении метилирования 5-НIAA. Так как 5-MIAA и Mel являются продуктами реакции, катализируемой HIOMT, эффекты ХАИ в отношении гидроксилазного пути реализуются через угнетение активности

НЮМТ, потенцированное вальпроевой кислотой, тогда как модулирующее действие ГАВА-ергической системы на фоне ХАИ осуществляется путем снижения активности НАСТ.

После введения композиции на основе L-триптофана, АРУЦ и таурина в эпифизе усиливалась корреляционная связь Тгр – 5-НІАА ($r = 0,89$ против $r = 0,82$), а также ослаблялась связь 5-НТ – НАС ($r = 0,84$ против $r = 0,92$ при ХАИ), что означает частичное снижение метаболических эффектов ХАИ за счет воздействия на метаболизм серотонина по окислительному пути, через модификацию транспорта его предшественника (Тгр) АРУЦ [21], входящих в состав композиции.

Заключение:

1. Хроническая алкогольная интоксикация сопровождается качественными сдвигами в метаболизме серотонина и угнетением метилирования 5-гидроксииндолуксусной кислоты.

2. Внутривелудочное введение L-триптофана (7 дней, 100мг/кг) на фоне хронической интоксикации этанолом оказывает корректирующее действие в отношении уровня 5-метоксииндолуксусной кислоты, через повышение доступности триптофана в эпифизе.

3. Комбинированное внутривелудочное введение L-триптофана (100 мг/кг) и вальпроевой кислоты (400 мг/кг) в течение 7 дней на фоне ХАИ вызывает снижение активности гидроксииндол-О-метилтрансферазы и N-ацетилтрансферазы в ночное время, опосредованное метаболическими эффектами этанола и модулирующим действием ГАВА-ергической системы.

4. Введение композиции на основе L-триптофана, АРУЦ, таурина (L-лейцин : L-изолейцин : L-валин : L-триптофан : таурин, в массовых соотношениях 1:0,25:0,25:0,4:0,5; 600 мг/кг) в течение 7 суток на фоне ХАИ вызывает в темновую фазу качественные сдвиги в метаболизме триптофана по гидроксизлазному пути в эпифизе, частично устраняя эффекты алкогольной интоксикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Мелатонин в норме и патологии** / В.Н. Анисимов [и др.]; под ред. Ю.И. Комарова [и др.]. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2004. – 308 с.
2. **Науменко, Е.В.** Серотонин и мелатонин в регуляции эндокринной системы / Е.В. Науменко, Н.К. Попова. – Новосибирск: Изд-во «Наука». Сибирское отделение, 1975. – С. 37, 47–48.
3. **Malcolm, H.** Determination of melatonin and monoamines in rat pineal using, reversed-phase ion-interaction chromatography with fluorescence detection / H. Malcolm, M. Finlay, D. Finlay // J. Chromatogr. – 1991. – Vol. 554. – P. 95, figure 1.
4. **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.
5. **Sandyk, R.** L-tryptophan in neuropsychiatric disorders: a review / R. Sandyk // Int. J. Neurosci. – 1992. – Vol. 67, № 1–4. – P. 127–144.
6. **Loscher, W.** Valproate and its major metabolite E-2-en-valproate induce different effects on behaviour and brain monoamine metabolism in rats / W. Loscher, D. Honack // Eur. J. Pharmacol. – 1996. – Vol. 299, № 1–3. – P. 61–67.
7. **Effects of subchronic treatment with valproate on L-5-HTP-induced cortisol responses in mania: evidence for increased central serotonergic** / M. Maes [et al.] // Psychiatry. Res. – 1997. – Vol. 71, № 2. – P. 67–76.
8. **Badawy, A.A.-B.** Tryptophan metabolism in alcoholism / A.A.-B. Badawy // Adv. Exp. Med. Biol. – 1999. – Vol. 467. – P. 265–274.
9. **Pineal function during ethanol intoxication, dependence, and withdrawal** / H.B. Moss [et al.] // Life Sci. – 1986. – Vol. 39, № 23. – P. 2209–2214.

10. **Влияние комбинированного введения L-триптофана и вальпроевой кислоты на уровни триптофана и метаболитов гидроксилазного пути его обмена в структурах головного мозга крыс в темновую фазу нормально-го светового цикла** / М.М. Золотухин [и др.] // Вестник фармации. – 2008. – Т. 40, № 2. – С. 83–88.
11. **Золотухин, М.М.** Эффекты триптофана вводимого в темновую фазу на содержание метаболитов гидроксилазного пути обмена триптофана в плазме крови и в головном мозге крыс / М.М. Золотухин, Е.М. Дорошенко, В.Ю. Смирнов // Журнал ГрГМУ. – 2008. – Т. 23, № 3. – С. 57–61.
12. **Нефедов, Л.И.** Биологическая роль таурина / Л.И. Нефедов // Весці АН Беларусі. – 1992. – № 3–4. – С. 99–106.
13. **Островский, Ю.М.** Аминокислоты в патогенезе, диагностике и лечении алкоголизма / Ю.М. Островский, С.Ю. Островский. – Минск: Навука і тэхніка, 1995. – С. 62–63.
14. **Amino Acids** (Chemistry, Biology, Medicine); edited by C. Lubec, J.A. Rosental. – N. Y.: Escom, 1990. – 1196 p.
15. **Дорошенко, Е.М.** Острые эффекты смеси, содержащей аминокислоты с разветвленной углеводородной цепью, таурин и триптофан на уровни метаболитов гидроксилазного пути обмена триптофана в некоторых отделах мозга крыс, находившихся при обратном световом цикле / Е.М. Дорошенко, М.М. Золотухин, В.Ю. Смирнов // Актуальные вопросы медицины: материалы конференции, посвященной 50-летию УО «ГрГМУ» / ред. кол.: П.В. Гарелик [и др.]. – Гродно, 2008. – С. 104–105.
16. **Золотухин, М.М.** Метод определения метаболитов гидроксилазного пути обмена триптофана в эпифизе крысы с помощью ион-парной хроматографии с детектированием по флуоресценции / М.М. Золотухин, Е.М. Дорошенко // Журнал ГрГМУ. – 2007. – № 2. – С. 25–28.
17. **Шейбак, В.М.** Спектр свободных протеиногенных аминокислот в лимфоцитах / В.М. Шейбак, М.В. Горецкая, Е.М. Дорошенко // Журнал ГрГМУ. – 2008. – Т. 23, № 3. – С. 62–66.
18. **Release and effect of gamma-aminobutyric acid (GABA) on rat pineal melatonin production in vitro** / R.E. Rosenstein [et al.] // Cell Mol. Neurobiol. – 1989. – Vol. 9. – P. 207–219.
19. **Suppression of nocturnal plasma melatonin levels by evening administration of sodium valproate in healthy humans** / Monteleone P. [et al.] // Biol. Psychiatry. – 1997. – Vol. 41, № 3. – P. 336–341.
20. **The modification of the ethanol withdrawal syndrome in rats by di-n-propylacetate** / E.P. Noble [et al.] // Psychopharmacologia. – 1976. – Vol. 46, № 2. – P. 127–131.
21. **Fernstrom, J.D.** Branched-Chain Amino Acids and Brain Function / J.D. Fernstrom // J. Nutr. – 2005. – Vol. 135. – Suppl. 6. – P. 1539S–1546S.

S U M M A R Y

In this work the effects of intragastral administration in light period of L-tryptophan (Trp, 100 mg/kg, 7 days) and its combination with valproic acid (VPA, 400mg/kg) or BCAAs, taurine (600mg/kg) on levels of Trp and its metabolites in pineal gland of rats undergoing chronic alcohol intoxication (CHAI, 3 months) were investigated. The Trp was more effective agent than the mixture of Trp + BCAAs + taurine (7 days) corrected metabolic effects of CHAI. The combination of Trp with VPA (7 days) enhanced effects of CHAI through inhibition synthesis of melatonin and 5-MIAA by modulation of GABA-ergic system by valproate.

Поступила в редакцию 7.05.2009