

ՀՏԴ 577.175.82 : 615.213

**Արգինազը և մոնոամինային նեյրոտրանսմիտերները
ամֆետամինով մակաձված երկբևեռ խանգարման
մեխանիզմներում՝ վալպրոատի ազդեցությամբ
I. Նախաճակատային կեղև**

**Մ.Ռ. Հովհաննիսյան, Ն.Խ.Ալշուջյան, Ն.Հ.Մովսիսյան,
Գ.Ա. Գևորգյան**

*ՀՀ ԳԱԱ Հ. Բունիաթյանի անվ. կենսաքիմիայի ինստիտուտ
0014, Երևան, Պ. Սևակի փ., 5/1*

Բանալի բառեր. ամֆետամին, արգինազ, երկբևեռ խանգարում, մոնո-
ամինային նեյրոտրանսմիտերներ, նախաճակատա-
յին կեղև, վալպրոատ

Երկբևեռ խանգարումը (ԵԽ) հոգեկան հիվանդություն է, որը
դրսևորվում է մտամոլության և ընկճվածության պարբերական տա-
տանումներով [11]: ԵԽ-ի հիմքում ընկած են գլխուղեղում մոնոամի-
նային նեյրոտրանսմիտերների մակարդակների հակառակ ուղղված
փոփոխությունները, սակայն ԵԽ-ի ախտաբանական մեխանիզմներն
առ այսօր լիովին պարզաբանված չեն [24]: Այսօր ԵԽ-ի բուժման
համար կիրառվում են մոնոամինային նեյրոտրանսմիտերների ակտի-
վությունը կարգավորող հոգեկարգավորիչներ, այդ թվում՝ վալպրոա-
թթուն [13]: Այնուամենայնիվ, ԵԽ-ի բուժման նոր մոտեցումները շա-
րունակում են մշակվել:

Նեյրոտրանսմիտերների սինթեզի և քայքայման, արտազատման
ու հետկլանման պրոցեսներում կարևոր դեր է խաղում նոր սերնդի
նյարդափոխադրիչ/ նյարդակարգավորիչ ազոտի օքսիդը (NO), որը
սինթեզվում է L-արգինինից NO սինթազով (NOS), [12]: NOS-ը
մրցակցում է սուբստրատի՝ L-արգինինի համար արգինազի հետ, որը
սահմանափակում է արգինինի մակարդակն օրգանիզմում՝ նվազեց-
նելով տետրահիդրոբիոպտերինի (BH4) պարունակությունը [18]: Որ-
պես հետևանք արգելակվում են NOS-ը և նեյրոտրանսմիտերներ
սինթեզող տրիպտոֆան ու թիրոզին հիդրոքսիլազները, քանի որ
BH4-ը նրանց հիմնական կոֆակտորն է [20]: Այսպիսով, արգի-

նազը, NOS-ը և նեյրոտրանսմիտերները փոխկապված են, սակայն արգինազի մասնակցությունը ԵՄ-ի մեխանիզմներում բավականաչափ ուսումնասիրված չէ, իսկ սակավաթիվ տվյալները հակասական են [26, 31]:

Ներկայացված աշխատանքում ամֆետամինով մակածված ԵՄ-ի մոդելում առնետների նախաճակատային կեղևում (ՆՃԿ), որը հիմնականում վնասվում է ԵՄ-ի ժամանակ [5, 30], ուսումնասիրվել են արգինազի ակտիվությունը և մոնոամինային նյարդափոխադրիչների մակարդակներն ու վալպրոատի ազդեցությունն այդ պատկերի վրա:

Նյութը և մեթոդները

Աշխատանքում օգտագործվել են *d*-ամֆետամին սուլֆատ (դեքսամֆետամին, AMPH), (Sigma, St. Louis, Mo.), L-արգինին-HCl, դեպակին (գործող նյութը նատրիումի վալպրոատ (VPA) (SANOFI, Գերմանիա), դեքստրան (Leuconostoc spp. Mr=100.000), HEPES, EDTA և “Reanal” (Հունգարիա) և “Рeaxим” (Ռուսաստան) արտադրության այլ ռեակտիվներ:

Հետազոտություններն անցկացվել են համաձայն կենդանիների հետ աշխատելու Եվրախորհրդի 22. 09. 2010թ. ցուցումների և ՀՀ ԳԱԱ Հ. Բունիաթյանի անվան կենսաքիմիայի ինստիտուտի կենսաբժշկական էթիկայի հանձնաժողովի կանոնների:

Փորձերը կատարվել են 2-3 ամսական 150-200 գ քաշով սպիտակ արու առնետների վրա, որոնք պահվել են ինստիտուտի վիվարիումում բնական լույսի, սենյակային ջերմաստիճանի պայմաններում: Կենդանիները բաժանվել են խմբերի. ստուգիչ՝ առողջ առնետներ, փորձարարական՝ AMPH-ով մշակված և AMPH / VPA-ով մշակված առնետներ: AMPH-ով մշակված առնետներն օրական ստացել են 0,2 մլ AMPH-ի համապատասխան դեղաքանակի միանվագ ներմկանային ներարկում: Ներարկումները կատարվել են յուրաքանչյուր աշխատանքային օր (դադար հանգստյան օրերին)՝ ընդամենը 18 ներարկում: Կիրառվել է AMPH-ի աճող քանակների ներարկման հետևյալ ռեժիմը՝

5 ներարկում - 2 մգ / կգ կենդանու քաշի → 4 ներարկում - 3 մգ/կգ → 3 ներարկում - 4 մգ/կգ → 3 ներարկում - 5 մգ/կգ → 3 ներարկում - 6 մգ/կգ: VPA-ով մշակման դեպքում կիրառվել է AMPH-ի ներարկման նույն ռեժիմը և AMPH-ի 10-րդ ներարկումից սկսած մինչև AMPH-ի կուրսի ավարտը՝ զուգահեռ per os օրական միանվագ ներմուծվում էր 1 մլ VPA՝ 200 մգ/կգ կենդանու քաշի:

Յուրաքանչյուր փորձարարական խումբ հետազոտվել է հետամֆետամինային շրջանի հետևյալ փուլերում՝ գերակտիվություն՝ AMPH-ի կուրսի ավարտից 60 ր հետո, ընկճվածություն՝ 1 օր հետո, առավելագույն ընկճվածություն՝ 7 օր հետո և վարքի կարգավորման ընթացքում՝ 14 ու 21 օր հետո:

Վարքային բնութագիրը գնահատվել է գլխատվելուց առաջ բաց դաշտի (ԲԴ) և բարձրացված խաչաձև լաբիրինթոսի (ԲԽԼ) թեստերի միջոցով [1, 3]:

Ստերեոտիպային վարքը գնահատվել է ըստ Costall-ի սանդղակի [8]:

Նախաճակատային կեղևի 10 %-անոց հոմոգենատը պատրաստվել է 20 մՄ HEPES բուֆերում՝ pH 7,4, որը պարունակում է 0,25 Մ սախարոզ և 2 մՄ դիթիոտրեյտոլ:

Բջջապլազմայի և միտոքոնդրիումների անջատումը ՆՃԿ-ի հոմոգենատներից կատարվել է դիֆերենցիալ ցենտրիֆուգման եղանակով [2]:

Սոնոամինային նյարդափոխադրիչների քանակների որոշումը կատարվել է ֆլուորեսցենտային եղանակով [23]: Ֆլուորեսցենցիայի ինտենսիվությունը չափվել է հոմոգենատներում՝ նորադրենալինի (ՆԱ) համար գրգռման՝ 385 նմ և արձակման՝ 480 նմ, դոֆամինի (ԴԱ)՝ գրգռման՝ 325 նմ և արձակման՝ 375 նմ, սերոտոնինի (5-հիդրոքսիտրիպտամին, 5-ՀՏ)՝ գրգռման՝ 365 նմ և արձակման՝ 480 նմ ալիքների երկարությամբ: Նեյրոտրանսմիտերների մակարդակները գնահատվել են ֆլուորեսցենցիայի ինտենսիվությամբ (պայմանական միավոր, ՊՄ / մգ սպիտակուցի):

Արգինազի ակտիվությունը որոշվել է ըստ Iyamu-ի [14] և արտահայտվում է մկմոլ L-օրնիտին/մգ սպիտակուց/ժ:

L-օրնիտինի պարունակությունը որոշվել է սպեկտրաֆոտոմետրիկ եղանակով՝ ըստ L-օրնիտինի ճշգրտման կորի [14]:

Սպիտակուցը չափվել է Լոուրիի եղանակով՝ որպես ստանդարտ օգտագործելով ցուլի շիճուկի ալբումինը [17]:

Վիճակագրական վերլուծությունն իրականացվել է պարամետրիկ միագործոն դիսպերսիոն անալիզի (one-way Anova) և Հոլմ-Սիդակի հետդիսպերսիոն թեստի միջոցով (Sigma Stat 3,5 for Windows): Տվյալները ներկայացվել են միջին (M) $\pm$ ստանդարտ սխալի միջինը (SEM): Հավաստիության չափանիշն ընդունվել է $p < 0,05$:

Արդյունքները և քննարկումը

Ամֆետամինի (AMPH) աճող քանակները թմրամոլների մոտ նպաստում են ԵԽ-ի զարգացմանը, և դա վերարտադրվել է առնետի

ԵԽ-մոդելում [10, 28]: Մեր կողմից նույնպես մշակվել է առնետի ԵԽ-մոդել՝ համապատասխան ռեժիմով *d*-AMPH-ի աճող դեղաքանակների ներմուծմամբ [19]: Նշենք, որ AMPH-ի 6 մգ/կգ քաշին, դոզայից սկսած, կենդանիների մոտ զարգանում է առավելագույն ստերեոտիպիա՝ շարունակական ֆսֆսոցով, ծամելով, կրծելով, գլխի ու վերջույթների կրկնվող շարժումներով [8]: VPA-ի (200 մգ/կգ քաշի) ներարկումները կանխարգելում էին ստերեոտիպիան, որի ախտանիշներն առանց VPA-ով բուժման աստիճանաբար նվազում էին 60 րոպեի ընթացքում: Այս կենդանիների մոտ դիտվում էր գերակտիվություն ըստ վարքային ցուցանիշների՝ ստացված բաց դաշտ (ԲԴ) և բարձրացված խաչածն լաբիրինթոս (ԲԽԼ) թեստերում (աղ. 1, 2): Գերակտիվությունն աստիճանաբար նվազում էր, և 1 օր հետո զարգանում էր ընկճվածություն, որը խորանում էր 7-րդ օրը, այս հետամոտումինային 14-րդ և 21-րդ օրերը՝ մեղմանում և կարգավորվում:

Աղյուսակ 1

Ամֆետամինի (AMPH)/վալպրոատի (VPA) ազդեցությունը «Բաց դաշտ» թեստում գերակտիվության փուլում

Խումբ	Շարժողական ակտիվություն (անցած սեկտորների թիվ)	Հետազոտական-կողմնորոշիչ ակտիվություն (կանգների թիվ)	Գրումինգ (մաքրման ակտերի թիվ)	Դեֆեկացիա (բոլոսների թիվ)
Ստուգիչ	25,9 ± 2,7	7,8 ± 0,67	3,7 ± 0,42	1,7 ± 0,18
AMPH	116,9 ± 14,4 ***	16,8 ± 1,43 *	0,1 ± 0,02 **	0,5 ± 0,06 #
AMPH/ VPA	66,1 ± 5,8 **	2,4 ± 0,29 **	0,3 ± 0,02 **	1,5 ± 0,14 #

Այստեղ և ստորև տրվող աղյուսակներում արդյունքները ներկայացված են որպես $M \pm SEM$, $n=18$: Հավաստիության (p) չափանիշ ընդունվել է $p < 0,05$ ու գնահատվել ստուգիչի համեմատ: $p < 0,05$, # $p > 0,05$, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

VPA-ով մշակումը նվազեցնում էր առնետների շարժողական ակտիվությունը ԲԴ-ում և կարգավորում ԲԽԼ-ում, որտեղ կարգավորում էր նաև հետազոտական ակտիվությունը, իսկ ԲԴ-ում նույնիսկ եռակի նվազեցնում է այն ստուգիչի համեմատ: Այսպիսով, VPA-ը մեղմացնում է գերակտիվության դրսևորումները ԵԽ-մոդելում:

Աղյուսակ 2

AMPH/VPA-ի ազդեցությունը «Բարձրացված խաչաձև լաբիրինթոսի»
թեստում գերակտիվության փուլում

Խումբ	Բաց թևեր, մուտքերի թիվ	Փակ թևեր, մուտքերի թիվ	Կախերի թիվ	Կանգերի թիվ	Գրումինգ	Դեֆեկացիա
Ստուգիչ	2,6 ± 0,23	4,9 ± 0,42	3,2 ± 0,29	5,4 ± 0,47	2,6 ± 0,21	1,5 ± 0,13
AMPH	6,7 ± 0,61*	7,4 ± 0,8*	9,8 ± 1,1**	10,6 ± 1,1**	1,0 ± 0,14*	0,9 ± 0,08#
AMPH/ VPA	3,3 ± 0,41#	4,4 ± 0,5#	6,2 ± 0,74*	4,3 ± 0,52#	1,1 ± 0,19*	0,6 ± 0,04#

$p > 0,05$, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, ստուգիչի համեմատ

VPA-ը ցուցաբերում էր կարգավորիչ ազդեցություն նաև առավելագույն ընկճվածության փուլում (աղ. 3 և 4): Այդ հակադեպրեսանտային ազդեցությունը պայմանավորված է VPA-ի կողմից օքսիդատիվ սթրեսի արգելակումով, ինչպես նաև տրիպտոֆան- և թիրոզին հիդրօքսիլազների սինթեզի և ակտիվության խթանումով [21]:

Աղյուսակ 3

AMPH/VPA ազդեցությունը «Բաց դաշտ» թեստում ընկճվածության փուլում

Խումբ	Սեկտորների թիվ	Կանգերի թիվ	Գրումինգ	Դեֆեկացիա
Ստուգիչ	25,9 ± 2,7	7,8 ± 0,67	3,7 ± 0,42	1,7 ± 0,18
AMPH	4,1 ± 0,5**	1,1 ± 0,18**	0,5 ± 0,03**	2,5 ± 0,21#
AMPH/ VPA	3,5 ± 0,4**	2,5 ± 0,28**	0,5 ± 0,03**	3,5 ± 0,29#

$p > 0,05$, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, ստուգիչի համեմատ

Աղյուսակ 4

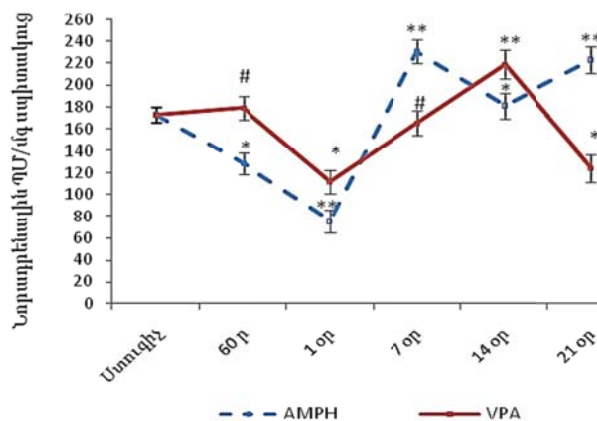
AMPH/VPA ազդեցությունը «Բարձրացված խաչաձև լաբիրինթոսի» թեստում
ընկճվածության փուլում

Խումբ	Բաց թևեր, մուտքերի թիվ	Փակ թևեր, մուտքերի թիվ	Կախերի թիվ	Կանգերի թիվ	Գրումինգ	Դեֆեկացիա
Ստուգիչ	2,6 ± 0,23	4,9 ± 0,42	3,2 ± 0,29	5,4 ± 0,47	2,6 ± 0,21	1,5 ± 0,13
AMPH	0,5 ± 0,02**	1,3 ± 0,11*	0,8 ± 0,07*	1,3 ± 0,11**	1,2 ± 0,09#	0,1 ± 0,01**
AMPH/ VPA	2,5 ± 0,21#	3,1 ± 0,28#	6,1 ± 0,5**	9,5 ± 1,1**	1,1 ± 0,16#	0,3 ± 0,02*

$p > 0,05$, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, ստուգիչի համեմատ

Վարքային տեղաշարժերն ուղեկցվում էին ՆՃԿ-ում մոնոամինային նեյրոտրանսմիտերների մակարդակների տեղաշարժերով (նկ. 1-3): Գերակտիվության ժամանակ ՆԱ-ի և ԴԱ-ի պարունակությունը նվազում էր 1,3 և 1,5 անգամ, ստուգիչի համեմատ, համապատասխանաբար, իսկ 5-ՀՏ-ն չէր փոփոխվում: Ուշագրավ է, որ AMPH-ի մեծ չափաքանակի միանվագ ներարկումը զուգակցվում է 5-ՀՏ-ի մակարդակի աճով ստրիատումում (Nucleus accumbens) և նվազեցում շարժողական ակտիվությունը [4, 15]:

Գերակտիվության փուլում դիտվող կատեխոլամինների նվազումը ՆՃԿ-ում կարող է պայմանավորվել AMPH-ի ազդեցությամբ. վերջինս կատեխոլամինների կառուցվածքաֆունկցիոնալ անալոգ է և կարող է ուղղակիորեն նպաստել գերակտիվությանը ու ճնշել կատեխոլամինների սինթեզը: Այսպես, AMPH-ի ներմուծումների ավարտից 24 ժ հետո ՆՃԿ-ում ՆԱ-ի և 5-ՀՏ-ի պարունակությունը նվազում է ավելի քան 2 անգամ, ԴԱ-ը՝ 1.6 անգամ, ստուգիչի համեմատ: Քանի որ այդ ժամանակահատվածում AMPH-ը դուրս է բերվում օրգանիզմից, զարգանում է ընկճվածություն, որը խորանում է հետամֆետամինային 7-րդ օրը: Հետաքրքիր է, որ միաժամանակ աճում են ՆԱ-ի և ԴԱ-ի մակարդակները, և կարգավորվում է 5-ՀՏ-ը, հավանաբար ի պատասխան AMPH-ի լիակատար բացակայության: Դրան հետևում է առնետների վարքի և նեյրոտրանսմիտերների մակարդակների կարգավորումը հետամֆետամինային հաջորդ օրերին:

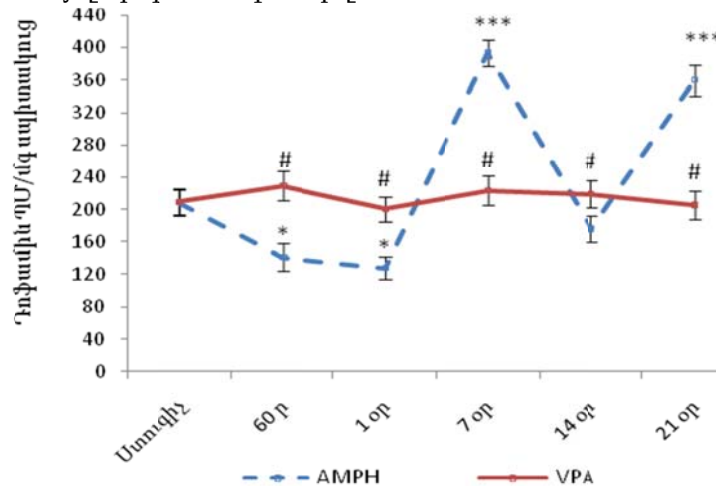


Նկ.1. AMPH/VPA-ի ազդեցությունը նորադրենալինի մակարդակի վրա ԵԽ-ի ժամանակ:

Այստեղ և ստորև տրվող գծապատկերներում արդյունքները ներկայացվել են որպես $M \pm SEM$, $n=18$, ՊՄ – պայմանական միավոր: Հավաստիության (p) չափանիշն ընդունվել է $p < 0.05$ ու գնահատվել ստուգիչի համեմատ:

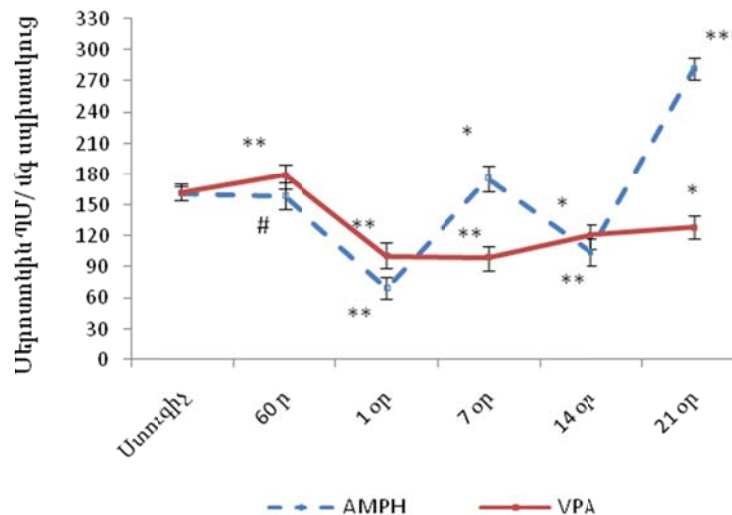
$p > 0,05$, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Ուշագրավ է, որ 21-րդ օրը, երբ առնետների վարքը կարգավորվում է, ՆՃԿ-ում աճում են ԴԱ-ի և 5-ՀՏ-ի մակարդակները՝ 1,7, իսկ ՆԱ-ը՝ 1,3 անգամ, և դա կարող է նպաստել գերակտիվության զարգացմանը, ինչը պահանջում է լրացուցիչ հետազոտություններ, որոնք նաև կհաստատեն, որ AMPH-մակաձված մտամոլության մոդելը կարող է ծառայել որպես ԵՖ-ի մոդել:



Նկ.2. AMPH/VPA-ի ազդեցությունը դոֆամինի մակարդակի վրա ԵՖ-ի ժամանակ

$p > 0,05$, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, ստուգիչի համեմատ

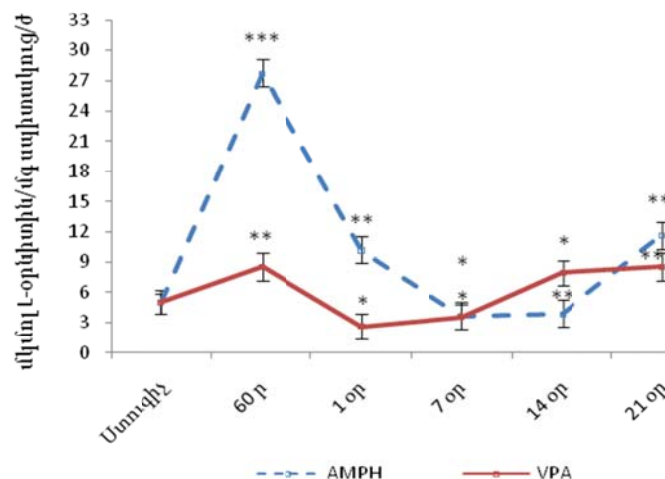


Նկ.3. AMPH/VPA-ի ազդեցությունը սերոտոնինի մակարդակի վրա ԵՖ-ի ժամանակ

$p > 0,05$, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, ստուգիչի համեմատ

VPA-ով միջամտող բուժումը կարգավորում էր կենդանիների վարքը, ինչպես նաև ՆՃԿ-ում նեյրոտրանսմիտերների մակարդակները: Հայտնի է, որ VPA-ը ցուցաբերում է հակադեպրեսանտային ազդեցություն՝ խթանելով նեյրոտրանսմիտերների սինթեզը և դրանց օքսիդացումը ճնշելով, իսկ VPA-ի հակամտամոլային էֆեկտները միջնորդավորվում են հիստոնդեացետիլազների էքսպրեսիայի արգելակումով և ԳԱԿԹ-ի նեյրոտրանսմիտիայի խթանումով [8]:

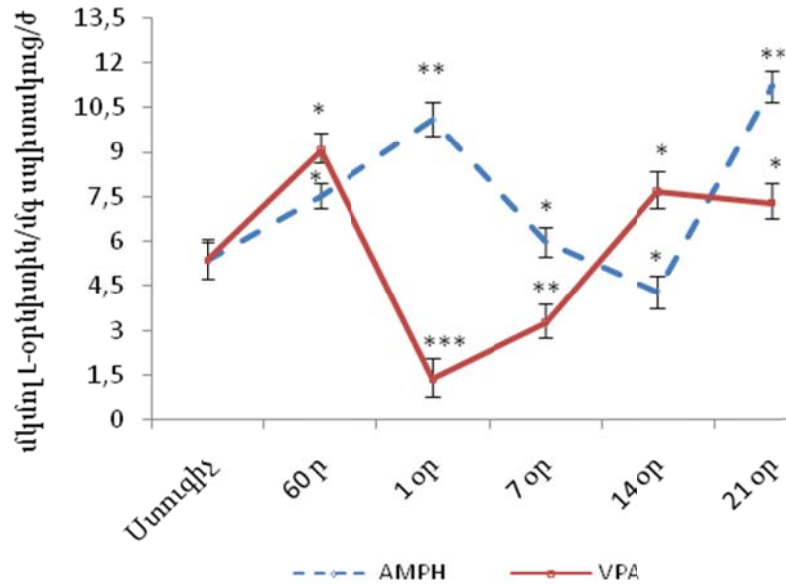
Մեր մոդելում VPA-ն ազդում էր նաև ՆՃԿ-ում դիտվող արգինազի ակտիվության ենթաբջջային տեղաշարժերի վրա (նկ. 4, 5): Հետազոտվել է արգինազի ակտիվությունը բջջապլազմայում և միտոքոնդրիումներում, որտեղ գործում են ֆերմենտի երկու իզոմերը, որոնք ուղղորդում են նյութափոխանակության տարբեր ուղիներ՝ բջջապլազմայում՝ պոլիամինների սինթեզն օրնիտին դեկարբոքսիլազի միջոցով, իսկ միտոքոնդրիումներում՝ պրոլինի կամ գլուտամատի (գրգռիչ ամինաթթու) սինթեզն օրնիտին ամինատրանսֆերազի միջոցով [7]:



Նկ.4. AMPH/VPA-ի ազդեցությունն արգինազի ակտիվության վրա նախաճակատային կեղևի բջջապլազմայում ամֆետամինով (AMPH) մակաձված առնետի ԵԽ մոդելում

$p > 0,05$, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, ստուգիչի համեմատ

Առողջ 2 ամսական արու առնետների ՆՃԿ-ում բջջապլազմային և միտոքոնդրիումային արգինազի ակտիվությունները համարյա հավասար են: Գերակտիվության փուլում արգինազի ակտիվությունն աճում է բջջապլազմայում՝ 5,5, իսկ միտոքոնդրիումներում՝ 1,4 անգամ, և խախտվում է արգինազի ենթաբջջային ակտիվության հավասարակշռությունը: Արգինազի գերիշխող ակտիվությունը բջջապլազմայում կարող է հանգեցնել պոլիամինների սինթեզի խթանման:



Նկ.5. AMPH/VPA-ի ազդեցությունն արգինազի ակտիվության վրա նախաճակատային կեղևի միտոքոնդրիումներում ամֆետամինով (AMPH) մակաձված առնետի ԵՄ մոդելում
 $\# p > 0,05$, $* p < 0,05$, $** p < 0,01$, $*** p < 0,001$, ստուգիչի համեմատ

Նշենք, որ պոլիամինների մակարդակների աճը դիտվում է ԵՄ-ով և շիզոֆրենիայով հիվանդների արյան պլազմայում և post mortem գլխուղեղում [25]: Ավելին, պոլիամինների աճը մետամֆետամին օգտագործող թմրամոլների մոտ խթանում է պրոլիֆերացիան, ապա միկրո- և աստրոգլիոզը [27]:

Հետամֆետամինային շրջանի 14-րդ օրն արգինազի ակտիվությունը բջջապլազմայում չի փոփոխվում, իսկ միտոքոնդրիումներում նվազում է, ինչը կարող է նպաստել պոլիամինների սինթեզին: Հետաքրքիր է, որ հետամֆետամինային 21-րդ օրն արգինազի ակտիվությունը կրկնակի աճում է ստուգիչից բարձր երկու բջջաբաղադրամասերում: Միաժամանակ աճում են և նեյրոտրանսմիտերների մակարդակները՝ վկայելով հաջորդ նյութափոխանակության տեղաշարժերի մասին: Նշենք, որ ՆՃԿ-ում արգինազի ակտիվության աճն առնետների կարգավորված վարքի ժամանակ դիտվում է նաև ԵՄ-հիվանդների պլազմայում ինտերմիսիայի փուլում, սակայն, ի տարբերություն առնետների, այն առավել աճում է ընկճվածության ժամանակ և չի փոփոխվում մտամոլության փուլում [26]:

VPA-ն գերակտիվության փուլում զգալի նվազեցնում է արգինազի խթանված ակտիվությունը բջջապլազմայում և թերևսակի խթա-

նում միտոքոնդրիումներում՝ վերականգնելով հավասարակշռությունը: VPA-ի կարգավորիչ ազդեցությունն արգինազի վրա հավանաբար ներգրավված է VPA-ի հակամտամուլային մեխանիզմներում: VPA-ը, ճնշելով արգինազի ակտիվությունը, նվազեցնում է արգինինի պարունակությունը և դրանով՝ տետրահիդրոբիոպտերինի (BH4) մակարդակը, որը նեյրոտրանսմիտերներ սինթեզող թիրոզին և տրիպտոֆան հիդրոքսիլազների հիմնական կոֆակտորն է [12]: Բացի այդ, VPA-ը, ճնշելով արգինազի իզոձևերի ակտիվությունը, կանխարգելում է թթվածնի ակտիվ միացությունների առաջացումը, որոնք խթանում են արգինազի էքսպրեսիան և ակտիվությունը [6, 22]: Դա համընկնում է այն տվյալների հետ, որ VPA-ն ճնշում է արգինազի էքսպրեսիան առնետի գլխուղեղի բաժիններում AMPH-մակածված մանիայի մոդելում, ինչպես նաև IL-4/արգինազ/առանցքը միելոիդային սուպրեսորային բջիջներում [28, 29]: Այսպիսով, VPA-ն իր ազդեցության մեխանիզմներում կարող է ներգրավել արգինազը՝ ազդելով նեյրոտրանսմիտերների սինթեզի և ակտիվության, ինչպես նաև օքսիդատիվ սթրեսի վրա [21]:

Ընկճվածության ժամանակ VPA-ն նույնպես արգելակում է արգինազի ակտիվությունը բջջապլազմայում՝ 2, միտոքոնդրիումներում՝ 4 անգամ, ստուգիչի համեմատ: Նշենք, որ արգինազի արգելակումը կարող է հանգեցնել հիպերամոնեմիայի և հիպերամոնեմիկ էնցեֆալոպատիայի, որը դիտվում է VPA-ով բուժված պացիենտների մոտ [16]: Առավելագույն ընկճվածության ժամանակ VPA-ի արգելակիչ ազդեցությունը մեղմանում է, սակայն հետամֆետամինային 14-րդ և 21-րդ օրը VPA-ն դրսևորում է հակառակ ազդեցություն, խթանում է արգինազի ակտիվությունը բջջապլազմայում և միտոքոնդրիումներում, որը պահպանում է արգինազի ենթաբջջային ակտիվության հավասարակշռությունը 14-21 օրերին, և որ ամենակարևորն է, 21-րդ օրը կանխարգելում է արգինազի և նեյրոտրանսմիտերների խթանումը:

Ամփոփելով կարելի է եզրակացնել, որ ԵՄ-ի ախտաբանական մեխանիզմներում մասնակցում են գլխուղեղի բջջապլազմային և միտոքոնդրիումային արգինազները, որոնց ակտիվությունների տեղաշարժերը ՆՃԿ-ում զուգակցվում են նեյրոտրանսմիտերների մակարդակների փոփոխություններով, որոնք կարգավորվում են VPA-ի կողմից՝ ներգրավելով վերջինս հոգեկարգավորիչ ազդեցության մեջ:

Ընդունված է 28.06.21

Аргиназа и моноаминовые нейротрансмиттеры в механизмах воздействия вальпроата при амфетамин-индуцированном биполярном расстройстве. I. Префронтальная кора

М.Р. Оганесян, Н.Х. Алчуджян, Н.О. Мовсисян, Г.А. Геворкян

На экспериментальной модели (крыса) амфетамин-индуцированного биполярного расстройства выявлены сдвиги цитоплазматической и митохондриальной аргиназной активности в префронтальной коре, ассоциированные с поведенческими изменениями, которые сопровождались изменениями уровня моноаминовых нейротрансмиттеров.

Реверсивное лечение вальпроатом натрия оказывало модулирующее влияние на исследуемую биохимическую картину и поведенческую характеристику крыс. Полученные данные свидетельствуют об участии изоформ аргиназы префронтальной коры головного мозга в патогенезе биполярного расстройства.

Arginase and Monoamine Neurotransmitters in the Mechanisms of Valproate Effects in Amphetamine-induced Bipolar Disorder. I. Prefrontal Cortex

M.R. Hovhannisyan, N.Kh. Alchujyan, N.H. Movsesyan, G.A. Gevorgyan

In the experimental model (rat) of amphetamine induced bipolar disorder the changes were observed in the cytoplasmic and mitochondrial arginase activities in prefrontal cortex associated with changes in behavior and the level of monoamine neurotransmitters. Reversal treatment with sodium valproate had modulation effect on the biochemical pattern studied, as well as on the animals behavior. The data obtained suggest the involvement of prefrontal cortex arginase isoforms in the pathogenesis of bipolar disorder.

Գրականություն

1. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М., 1991.
2. Дижэ Г.П., Еценко Н.Д., Дижэ А.А., Красовская И.Е. Введение в технику биохимического эксперимента. СПб., 2003.
3. Augustsson H., Meyerson B. Exploration and risk assessment: a comparative study of male house mice (*Mus musculus*) and two laboratory strains. *Physiol. Behav.* 2004, 81 (4), 685–698.
4. Baumann M.H., Williams Z., Zolkowska D., Rothman R.B. Serotonin (5-HT) precursor loading with 5-hydroxy-l-tryptophan (5-HTP) reduces locomotor activation produced by (+)-amphetamine in the rat. *Drug and alcohol dependence*, 2011, 114 (2-3), 147–152.

5. *Berridge C.W., Spencer R.C.* Differential cognitive actions of norepinephrine α_2 and α_1 receptor signaling in the prefrontal cortex. *Brain Res.* 2016, 15 (1641), 189-96.
6. *Caldwell R.W., Rodriguez P.C., Toque H.A., Narayanan S.P., Caldwell R.B.*, Arginase: a multifaceted enzyme important in health and disease. *Physiol Rev*, 2018, 98, 641–665.
7. *Cederbaum S.D., Yu H., Grody W.W. et al.* Arginases I and II: do their functions overlap? *Mol. Genet. Metab.*, 2004, 81 (1), 38 – 44.
8. *Chiu C.T., Wang Z., Hunsberger J.G., Chuang D.M.* Therapeutic Potential of Mood Stabilizers Lithium and Valproic Acid: Beyond Bipolar Disorder. *Pharmacological Reviews*, 2013, 65 (1), 105–142.
9. *Costall B., Nylor R., Olley J.* The substantia nigra and stereotyped behavior. *Eur. J. Pharmacol.*, 1972, 18, 95–106.
10. *Einat H., Shaldubina A., Bersudsky Y., Belmaker R.H.* Prospects for the Development of Animal Models for the Study of Bipolar Disorder, p. 19-31. In *Bipolar disorders: basic mechanisms and therapeutic implications—2nd ed./edited by J.C. Soares, A.H. Young.* Informa Healthcare USA, Inc. New York, London, 2007, 1–420.
11. *Findling R.L., Stepanova E., Youngstrom E.A., Young A.S.* Progress in diagnosis and treatment of bipolar disorder among children and adolescents: an international perspective. *Evid Based Ment Health.*, 2018, 21 (4), 177-181.
12. *Ghasemi M., Claunch J., Niu K.* Pathologic role of nitergic neurotransmission in mood disorders. *Prog Neurobiol.*, 2018, 173, 54-87.
13. *Ghodke-Puranik Y., Thorn C.F., Lamba J.K. et al.* Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenetics and Genomics*, 2013, 23 (4), 236–241.
14. *Iyamu E.W., Asakura T., Woods G.W.* A colorimetric microplate assay method for high throughput analysis of arginase activity in vitro. *Anal. Biochem.*, 2008, 383 (2), 332–334.
15. *Kehr J., Yoshitake T., Ichinose F. et al.*, Effects of cariprazine on extracellular levels of glutamate, GABA, dopamine, noradrenaline and serotonin in the medial prefrontal cortex in the rat phencyclidine model of schizophrenia studied by microdialysis and simultaneous recordings of locomotor activity. *Psychopharmacology (Berl)*, 2018, 235(5), 1593-1607.
16. *Lewis C., Tesar G.E., Dale R.* Valproate-Induced hyperammonemic encephalopathy in General Hospital patients with one or more psychiatric disorders. *Psychosomatics*, 2017, 58 (4), 415-420.
17. *Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J.* Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 1951, 193, 265–275.
18. *Mori M., Gotoh T.* Regulation of nitric oxide production by arginine metabolic enzymes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2000, 275 (3), 715–719.
19. *Movsesyan H.A., Alchujyan N.Kh., Aghababova A.A. et al.* Effects of d-amphetamine on the regional activity of arginase isoforms in the rat corticolimbic brain. *Proceedings of the YSU, Chemistry and biology*, 2016, 3, 40-47.
20. *Philippu A.*, Nitric Oxide: A Universal Modulator of Brain Function, *Curr. Med. Chem.*, 2016, 23 (24), 2643.
21. *Qiu H.M., Yang J.X., Jiang X.H. et al.* Enhancing tyrosine hydroxylase and tryptophan hydroxylase expression and improving oxidative stress involved in the antidepressant effect of sodium valproate on rats undergoing chronic unpredicted stress. *Neuroreport*, 2015, 26 (18), 1145-1150.
22. *Ryoo S., Bhunia A., Chang F. et al.* OxLDL-dependent activation of arginase II is dependent on the LOX-1 receptor and downstream RhoA signaling. *Atherosclerosis*, 2011, 214 (2), 279–287.
23. *Shi C.G., Wang L.M., Wu Y. et al.* Intranasal administration of nerve growth factor produces antidepressant-like effects in animals. *Neurochem Res.*, 2010, 35(9).
24. *Squire L., Berg D., Bloom F.E. et al.* *Fundamental neuroscience* (4th ed.). Amsterdam: Elsevier/Academic Press., 2013, 133–181.
25. *Svinarev V.I., Syatkin S.P., Frolov V.A. et al.* The role of polyamines in etiopathogenesis of schizophrenia. *Springer Wien New York. Amino Acids.*, 2007, 33, 43-48.

26. *Szilagyi K.* Serum arginase-activity in manic-depressive illness. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.*, 1971, 214 (4), 390-398.
27. *Tong J., Fitzmaurice P., Furukawa Y. et al.* Is brain gliosis a characteristic of chronic methamphetamine use in the human? *Neurobiol Dis.*, 2014, 67, 107-18.
28. *Valvassori S.S., Gava F.F., Dal-Pont G.C. et al.* Effects of lithium and valproate on ERK/JNK signaling pathway in an animal model of mania induced by amphetamine. *Heliyon*, 2019, 5 (5):e01541.
29. *Xie Z., Ago Y., Okada N., Tachibana M.* Valproic acid attenuates immunosuppressive function of myeloid-derived suppressor cells. *J Pharmacol Sci.*, 2018, 137(4):359-365.
30. *Xing B., Li Y.C., Gao W.J.* Norepinephrine versus dopamine and their interaction in modulating synaptic function in the prefrontal cortex. *Brain Res.*, 2016, 15 (1641), 217-33.
31. *Yanik M., Vural H., Tutkun H. et al.*, The role of the arginine-nitric oxide pathway in the pathogenesis of bipolar affective disorder. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2004, 254 (1), 43-47.