

Экспериментальная и профилактическая медицина

ՀՏԴ 577.152.353 :615.214851.48

**Նատրիումի վալպրոատի ռեգիոնալ ազդեցությունը
արգինինի ենթաբջջային նյութափոխանակության և
լիպիդների գերօքսիդացման գործընթացների վրա
գլխուղեղում փորձարարական երկբևեռ
խանգարման ժամանակ**

Մ.Ռ. Հովհաննիսյան

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

Բանալի բառեր. արգինազ, բջջապլազմա, դեքսամֆետամին, երկբևեռ
խանգարում, լիպիդների գերօքսիդացում, կեղևալիմ-
բիական համակարգ, միտոքոնդրիումներ, նատրիումի
վալպրոատ

Երկբևեռ խանգարումը (ԵԽ) հոգեկան հիվանդություն է՝ մոտ-
մոլության և ընկճվածության պարբերաբար շեղումներով, որոնք ընդ-
միջվում են հոգեվիճակի շեղումների մեղմացմամբ [26]: Համաձայն
վերջին հետազոտությունների՝ ամբողջ աշխարհում զգալի ավելացել է
ԵԽ հիվանդների քանակը, և բուժում չստացածների 15%-ը ինքնա-
սպանություն են գործում [20]: Այնուամենայնիվ, ԵԽ ախտաբանական
մեխանիզմները առ այսօր պարզաբանված չեն [9]: Ներկայումս կու-
տակվել են տվյալներ, որոնք վկայում են արգինինի նյութափոխա-
նակության ներգրավված մասին ԵԽ պաթոֆիզիոլոգիայում [17]: Ուս-
տի կարևորվում է հետազոտել արգինազը, որը ճեղքում է արգինինը՝
առաջացնելով միզանյութ և օրնիթին և հիմնական դեր է խաղում ար-
գինինի ներբջջային մակարդակի վերահսկման գործընթացում, դրա
շնորհիվ ազդելով նոր սերնդի նյարդափոխադրիչների մակարդակի
վրա՝ ազոտի օքսիդի (NO), ազմատինի, կրեատինի [13, 30]: Առ այսօր
գրեթե չկան հետազոտություններ արգինազի մասնակցության մասին
ԵԽ մոլեկուլային մեխանիզմներում:

Արգինազը կաթնասունների մոտ ներկայացված է 2 իզոմերով՝
բջջապլազմային՝ ԱԲԳ1, և միտոքոնդրիումային՝ ԱԲԳ2, և այդ իզոմեր-
ների դիֆերենցիալ էքսպրեսիայի միջոցով վերահսկվում են ներբջջային

նյութափոխանակության տարբեր ուղիները. բջջապլազմայում ԱՐԳ1 ուղորդում է գլուտամատի (գրգռիչ ամինաթթու) և/կամ պրովինի սինթեզը՝ օրնիթին ամինատրանսֆերազի ներգրավմամբ, իսկ միտոքոնդրիումներում՝ ԱՐԳ2՝ պուտրեսցինի սինթեզը, օրնիթին դեկարբոքսիլազի միջոցով [6]: Հարկ է նշել, որ պուտրեսցինը և դրանից առաջացած պոլիամինները մասնակցում են ԵՄ պաթոֆիզիոլոգիայում [27]:

Սույն աշխատանքում դեքսամֆետամին-մակաձված ԵՄ-ի ժամանակ հետազոտվել է կլինիկայում կիրառվող հոգեկարգավորիչ նատրիումի վալպրոատի (VPA) ազդեցությունը արգինազի ներբջջային նյութափոխանակության և օքսիդատիվ պթեաի գործընթացների վրա կեղևալիմբիական համակարգի բաժիններում՝ պատասխանատու ուսուցման, հիշողության, էմոցիաների և տրամադրության ձևավորման համար:

Նյութն ու մեթոդները

Աշխատանքում օգտագործվել է *d*-ամֆետամին սուլֆատ (դեքսամֆետամին, AMPH) (Sigma, St. Louis, Mo.), L-արգինին-HCl, HEPES, EDTA, թիոբարբիտուրային թթու, ("Sigma-Aldrich" Co. LLC), դեպակին (գործող նյութը նատրիումի վալպրոատ, SANOFI, Գերմանիա) և այլ ռեակտիվներ "Reanal" (Հունգարիա) և "Рeахим" (Ռուսաստան) արտադրության:

Փորձերը իրականացվել են համաձայն կենդանիների հետ աշխատելու Եվրախորհրդի 22.09. 2010թ. ցուցումների և ՀՀ ԳԱԱ Հ. Բունիաթյանի անվան կենսաքիմիայի ինստիտուտի կենսաբժշկական էթիկայի հանձնաժողովի կանոնների: Հետազոտությունները անցկացվել են 2-3 ամսական 150-200 գ քաշով սպիտակ արու առնետների վրա, որոնք պահվել են ինստիտուտի վիվարիումում՝ բնական լույսի, սենյակային ջերմաստիճանի պայմաններում:

Հետազոտության սխեման. Կենդանիները բաժանվել են խմբերի ($n=12$ առնետ/ խումբ). Ստուգիչ՝ առողջ և փորձարարական առնետներ՝ մշակված AMPH և/կամ AMPH/VPA, որոնք ստացել են 0.2 մլ AMPH (2-6 մգ/կգ աճող դեղաքանակներով, 18 ներարկում) միանվագ ներմկանային ներարկում յուրաքանչյուր աշխատանքային օր (դադար հանգստյան օրերին), և AMPH-ի 9-րդ ներարկումից հետո զուգահեռ *per os* ներմուծվել է օրական 1 մլ դեպակին (պարունակող 54,64 մգ/մլ VPA)՝ 9 օր: Գլխավորումը առաջ կենդանիները ենթարկվել են վարքաբանական հետազոտության:

Վարքային բնութագիրը. գնահատվել է հետևյալ թեստերի միջոցով՝

Բաց դաշտի թեստ

Բաց դաշտը (ԲԴ) իրենից ներկայացնում է փակ պատերով փայտե շրջանակ 1մ տրամագծով, հատակը բաժանված է երեք համակենտրոն շրջագծերի և 6 հավասար սեկտորների: Առնետը տեղադրվում էր ԲԴ-ում և դիտարկման առաջին 3 ր ընթացքում տեսողական/վիզուալ եղանակով գրանցվում էր շարժողական ակտիվությունը ըստ անցած սեկտորների թվի, կողմնորոշիչ-հետազոտական ակտիվությունը՝ հետին թաթերի վրա կանգերի թիվը, ինչպես նաև գրումինգը՝ մաքրման ակտերի թիվը և դեֆեկացիոն գնդիկների թիվը [1]:

Բարձրացված խաչաձև լաբիրինթոսի թեստ

ԲԴ թեստից անմիջապես հետո առնետը տեղադրվում էր կենտրոնական խաչաձև լաբիրինթոսի հարթակին, որը 80 սմ-ով բարձրացված է հատակից և կենտրոնական հարթակից խաչաձև տարածված են երկու բաց և երկու փակ թևեր (45 սմ x 10 սմ x 10 սմ), 3 ր տեսողական գրանցվում էր լաբիրինթոսի բաց և փակ թևերի մեջ մտնելու թիվը, գրումինգը, “ոխսկի” գնահատման թիվը (բաց թևերից կախերի թիվը) և դեֆեկացիոն գնդիկների թիվը [5]:

Վարքային բնութագիրը հետազոտելուց հետո կենդանիները գլխատվում էին, և գլխուղեղից անջատվում էին նախակենտրոնական կեղևը (ՆԿԿ), զոլավոր մարմինը (ԶՄ), հիպոկամպը (ՀՊ) և հիպոթալամուսը (ՀԹ), որոնք հոմոգենիզացվում էին սառը 20 մՄ HEPES բուֆերում, պարունակող 0.25 M սախարոզ՝ pH 7.4 (1500 պտ/ր 3 րոպե) (1:10 w/v):

Միտոքոնդրիումների ու բջջապլազմայի անջատումը կատարվել է դիֆերենցիալ ցենտրիֆուգման եղանակով [4]: Բջջիների կորիզային ֆրակցիան նստեցվում էր 3000 պտ/ր 10 ր ցենտրիֆուգմամբ, ապա ստացված վերնստվածքը ցենտրիֆուգվում էր 15000 պտ/ր 20 ր, վերնստվածքում և նստվածքում անջատվում էին բջջապլազման և միտոքոնդրիումները համապատասխանաբար: Նախքան հետազոտելը միտոքոնդրիումները լվացվում և հոմոգենիզացվում էին վերը նշված բուֆերում:

Արգինազի ակտիվությունը որոշվել է օրնիթինի քանակով, որը առաջացել է նմուշներում 60ր 37°C ինկուբացիայից հետո հետևյալ ռեակցիոն խառնուրդում՝ 20 mM HEPES բուֆեր pH 7.4, 0.05 M $MnCl_2 \cdot 4H_2O$, 0.2 M L-արգինին-HCl: Ռեակցիան կանգնեցվում էր 10% եռքլորքացախաթթվով, ապա սպիտակուցը նստեցվում էր 15000 պտ/ր 3ր ցենտրիֆուգմամբ: Արգինազի ակտիվությունը արտահայտվում էր մկմոլ L-օրնիթին-մգ⁻¹ սպիտակուց · ժ⁻¹: Օրնիթինի քանակը որոշվում էր սպիտակուցագուրկ վերնստվածքում, որին ավելացվում էր 4.5% նինիդրին (0.5 : 1 հարաբերությամբ, v/v) և տաքացվում 90°C 25ր ջրային բաղնիքում: Սառեցված նմուշներում սպեկտրաֆոտոմետրիկ

եղանակով 505 նմ ալիքի երկարությամբ որոշվում էր օրնիթինի քանակը, որը հաշվարկվում էր ճշգրտման կորով [12]:

Լիպիդների գերօքսիդացման կայուն արգասիք՝ մալոնային դիալդեհիդի (ՄԴԱ) քանակը որոշվում էր 10% եռքլորքացախաթթվով սպիտակուցազրկված հոմոգենատներում, որոնց ավելացվում էր 0.6 N HCl և 0.72% թիոբարբիտուրային թթու (1 : 0.2 : 0.8 հարաբերությամբ, v/v), և եռացվում 15 րոպե: Սառեցված նմուշներում ՄԴԱ-թիոբարբիտուրային թթվի կոմպլեքսը չափվում էր սպեկտրաֆոտոմետրիկ եղանակով 535 նմ ալիքի երկարությամբ [2]:

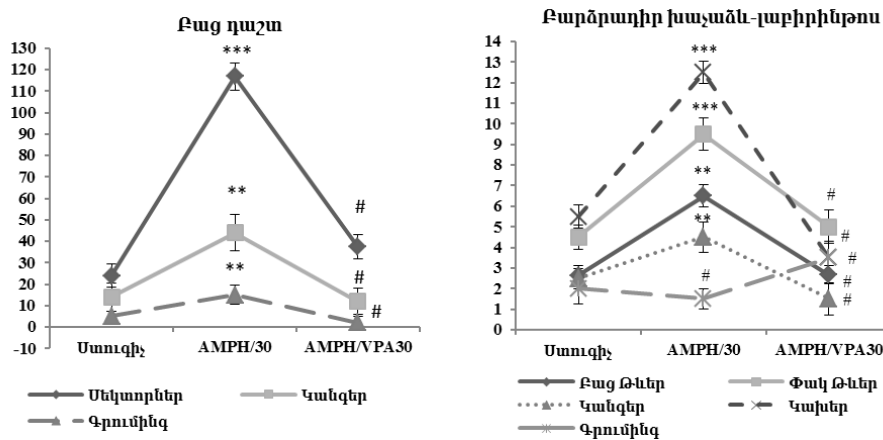
Սպիտակուցը որոշվում էր Լոուրիի մեթոդով [18]:

Վիճակագրական վերլուծությունը իրականացվում էր պարամետրիկ միագործոն դիսպերսիոն անալիզի (one-way Anova) և հետդիսպերսիան Հոլմ-Սիդակի թեստի միջոցով (Sigma Stat 3.5 for Windows)՝ գնահատելով տվյալների շեղման հավաստիությունը: Տվյալները ներկայացված են $M \pm SEM$, ($n=12$): Հավաստիության չափանիշը ընդունվում է $p < 0.05$:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Մեր փորձերում օգտագործվել է մարդու ԵԽ Էնդոֆենոտիպին համապատասխանող դեքսամֆետամին-մակածված ԵԽ առնետի մոդել [8]: AMPH-ի ներարկումից 30-60 րոպե անց դիտվում է ստերիոտիպային վարք՝ շարունակական ֆսֆոնգ, գլխի ու վերջույթների կրկնվող շարժումներ, շարունակական ծամում և կրծում, որը գնահատվում է 6 միավոր, ըստ օգտագործվող սանդղակի [7]: Բացի այդ զգալի ավելանում է տեղաշարժային ակտիվությունը, կանգերի թիվը, որոշ առնետների մոտ դիտվում է նաև ագրեսիվ վարքագիծ [21]: Այդ ցուցանիշները զգալիորեն փոփոխվում էին VPA-ի ազդեցության ներքո: Նշենք, որ վալպրոատը հաստատված դեղ է USFDA-ի կողմից (ԱՄՆ Սննդամթերքների և դեղամիջոցների որակի վերահսկողության կառավարչություն), օժտված է հոգեկարգավորիչ հատկությամբ ու կիրառվում է ԵԽ-ի ժամանակ [11]:

Դեքսամֆետամինային մշակման կեսից մինչև փորձերի ավարտը VPA-ի ներմուծումը AMPH-ի հետ միաժամանակ ցուցաբերում է հակամտամուլային ազդեցություն: Ամենահետաքրքրականն էր, որ AMPH/VPA ներմուծումից 30-60 րոպե անց կանխարգելվում են կենդանիների վարքային շեղումները ԲԴ և ԲԽԼ թեստերում (նկ. 1): Ավելին, ԲԽԼ թեստում VPA ստացած առնետների գրումինգի ցուցանիշները ստուգիչից բարձր էին, ինչը հանդիսանում է կենդանիների ադապտացիոն վարքագծի և առողջական վիճակի դրական ցուցանիշը:



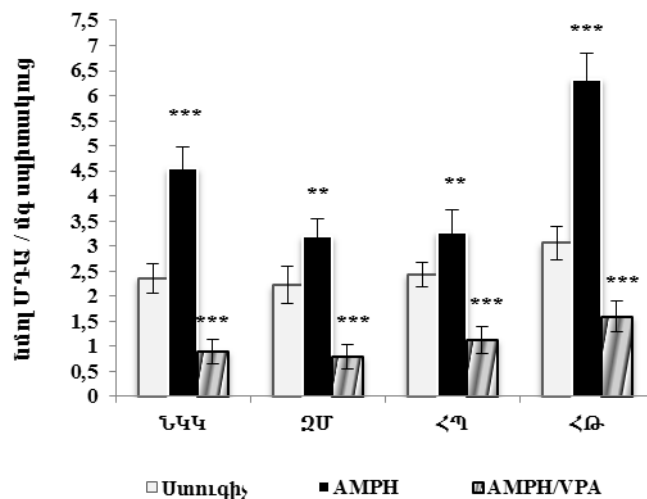
Նկ. 1. Նատրիումի վալպրոատի ազդեցությունը վարքագծային փոփոխությունների վրա փորձարարական ԵՄ-ի ժամանակ: Այստեղ և ստորև արդյունքները ներկայացվել են, որպես $M \pm SEM$, ($n=12$): Արդյունքների տարբերության հավաստիությունը ստուգիչի համեմատ: Հավաստիության չափանիշը ընդունված է համարել $p < 0.05$, # $p > 0.05$, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Միաժամանակ պարզվեց վալպրոատի բարենպաստ ազդեցությունը վերը նշված կեղևալիմբիկական բաժինների վրա, որոնք վնասվում էին AMPH-մակածված ԵՄ ժամանակ [3]: VPA պահպանում էր գլխուղեղի բաժինների հյուսվածաբանական կառուցվածքը, նվազեցնում էր հարկորիզային և հարբջջային այտուցները: Այնուամենայնիվ, AMPH վնասակար ազդեցության հետևանքները մասամբ պահպանվում էին՝ ՆԿԿ-ի եզակի անոթների պատերի հաստացում, լեցուն մազանոթներ և ներբջջային թեթևակի այտուց, իսկ ՋՄ, ՀՊ և ՀԹ հյուսվածքներում՝ աննշան այտուց բրգաձև բջիջների շուրջը: Հարկ է նշել, որ VPA-ն հիմնականում կարգավորում էր AMPH-մակածված միկրոբիոտայի խախտումները փորձարարական ԵՄ ժամանակ [3], թեպետ արյան մեջ նշմարվում էին *C. albicans*-ի եզակի գաղութներ (տպագրության մեջ):

ԵՄ ժամանակ խթանվում են ազատ ռադիկալային պրոցեսները, ճնշվում են հակաօքսիդանտային պաշտպանության մեխանիզմները և զարգանում է օքսիդատիվ սթրեսը [25]: Դա ի հայտ է գալիս գլխուղեղի հյուսվածքներում դեքսամֆետամին-մակածված փորձարարական ԵՄ ընթացքում (տպագրության մեջ): VPA-ի ներմուծումը կտրուկ արգելակում է այդ գործընթացները, զգալի նվազեցնելով լիպիդների գերօքսիդացման մարկեր՝ մալոնային դիալդեհիդի մակարդակը կեղևալիմբիկական համակարգի բաժիններում (նկ. 2): Ավելին, ՄԴԱ-ի պարունա-

կուրյունը իջնում է ստուգիչի ցուցանիշներից ցածր 2.6, 1.9, 2.8 և 2.2 անգամ՝ ՆԿԿ, ՀԹ, ՉՄ և ՀՊ-ում համապատասխանաբար:

VPA-ի հակաօքսիդանտային ակտիվությունը հավանաբար դրական է ազդում գլխուղեղի հյուսվածաբանական կառուցվածքի վրա, որը խախտվում է AMPH-ի պարբերական ներմուծման ժամանակ: Նշենք, որ VPA-ի հակաօքսիդանտային և հակաօքսիդանտային ազդեցության նասին հաղորդվել է և այլ հեղինակների կողմից [26]: Հայտնի է, որ օքսիդատիվ սթրեսի հետևանքով վնասվում են սպիտակուցները, լիպիդները, նուկլեինաթթուները, մինչդեռ VPA-ն ճնշում է այդ գործընթացները՝ ցուցաբերելով նյարդապաշտպանիչ ազդեցություն [23, 29]: Այնուամենայնիվ, VPA-ի ազդեցության ներքո ՄԴԱ-ի պարունակության անկումը նորմալից ցածր կարող է նվազեցնել օքսիդանտների ֆիզիոլոգիական մակարդակը և խանգարել ռեոքս-ազդանշանային գործընթացները [24]:



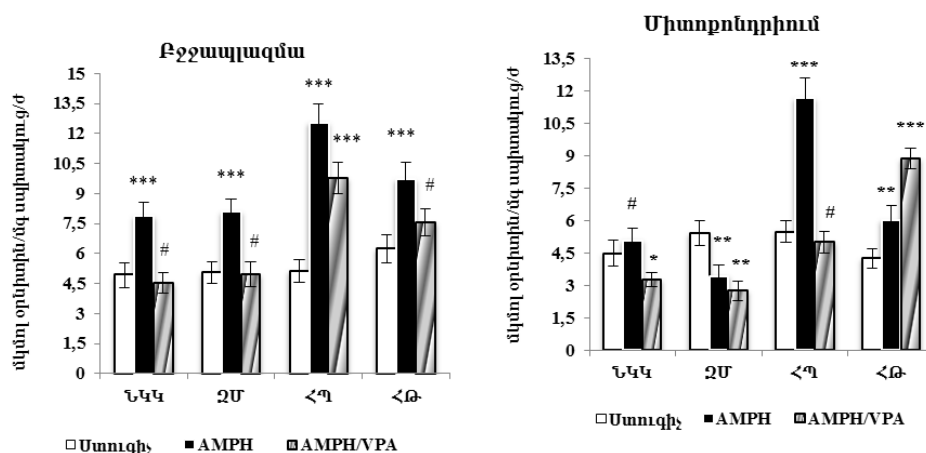
Նկ. 2. Նատրիումի վալպրոատի ազդեցությունը լիպիդների գերօքսիդացման պրոցեսների վրա կեղևալիմբիական համակարգի բաժիններում փորձարարական ԵՄ-ի ժամանակ:

Նշում. Այստեղ և ստորև ՆԿԿ – նախակենտրոնական կորտեքս, ՉՄ – գոլավոր մարմին, ՀՊ – հիպոկամպ և ՀԹ – հիպոթալամուս

Մեր կողմից առաջին անգամ ուսումնասիրվել է VPA-ի ազդեցությունը արգինազի իզոֆերմենտների վրա, քանի որ դրանց ակտիվությունը զգալի խթանվում է AMPH-ի երկարատև ազդեցության ներքո [21]: Ինչպես երևում է նկ. 3-ում, VPA-ն դրսևորում է կարգավորիչ ազդեցություն ԱԲԳ1-ի նկատմամբ. վերջինիս ակտիվությունը հավասար-

վում է ստուգիչին ՆԿԿ, ՁՄ, ՀԹ բաժիններում, իսկ ՀՊ-ում նվազում է, բայց չի հավասարվում ստուգիչի ցուցանիշին: Նշենք, որ ԱՐԳ1-ի խթանումը բջջապլազմայում ուղղորդում է գլուտամատի սինթեզը, որը ներգրավված է ԵՖՍ ախտաբանական մեխանիզմներում [15]: Հետաքրքիր է նաև այն, որ գլուտամատը մասնակցում է ամֆետամինային շարքի հոգեխթանիչների նյարդափոխադրման մեխանիզմներում [14]:

Միտոքոնդրիումներում VPA-ն նույնպես նվազեցնում է AMPH-խթանված ԱՐԳ2-ի ակտիվությունը, կարգավորելով այն ՀՊ-ում և իջեցնում է 1.4 և 2 անգամ ՆԿԿ և ՁՄ մեջ համապատասխանաբար՝ ստուգիչի համեմատ: Սակայն միաժամանակ ԱՐԳ2-ի ակտիվությունը ՀԹ-ում խթանվում է 2 անգամ: ՀԹ-ում ԱՐԳ2-ի խթանումը կարող է ունենալ դրական ազդեցություն, քանի որ միտոքոնդրիումներում այդ իզոձևը ուղղորդում է օրնիթինի փոխարկումը պուտրեսցինի, վերջինս ճնշում է լիպիդների գերօքսիդացման պրոցեսները և ցուցաբերում է հակադեպրեսանտային ազդեցություն, լինելով գամմաամինակարազաթթվի նախածին [31]:



Նկ. 3 Նատրիումի վալպրատի ազդեցությունը արգինազի իզոձևերի ակտիվության վրա կեղևալիմբիկական համակարգի բաժիններում փորձարարական ԵՖՍ-ի ժամանակ

Մի շարք հաղորդումներում նշվում է, որ VPA-ն, ճնշելով օքսիդատիվ սթրեսը, նվազեցնում է արգինազի ակտիվությունը: Ցուցադրվել է ԱՐԳ1-ի ակտիվության խթանումը և մՌՆԹ-ի պարունակության ավելացումը առնետների ալվեոլային մակրոֆագերում, ազատ ռադիկալների՝ սուպերօքսիդ անիոնի ($O_2^{\cdot-}$) և ջրածնի պերօքսիդի (H_2O_2) գերարտադրության պայմաններում [19]: Արգինազի ակտիվությունը խթանվում է նաև օքսիդատիվ սթրեսի ժամանակ առողջ մարդ-

կանց պլազմայում [22]: Օքսիդացած լիպոպրոտեինները ինդուկցում են արգինազը մկների մակրոֆագերում [10]:

VPA-ն կարող է ապահովել արգինինի մակարդակը նյարդային հյուսվածքներում, կարգավորելով արգինազի իզոֆերմենտների ակտիվությունը, քանի որ արգինազը հանդիսանում է այդ ամինաթթվի պարունակությունը սահմանափակող գործոն [28]: Նշենք, որ արգինինը ցուցաբերում է նյարդապաշտպանիչ ազդեցություն ուղեղային իշեմիկ ինսուլտի ժամանակ՝ խոչընդոտում այտուցումը գլխուղեղի հյուսվածքներում և *in vivo* ճնշում է գլուտամատ-մակաձված նեյրոնային ակտիվությունը հիպոթալամուսում [16]:

Այսպիսով, առաջին անգամ AMPH-մակաձված ԵԽ ժամանակ ցուցադրվել է VPA-ի ռեզինոն-կախյալ կարգավորիչ ազդեցությունը արգինազի իզոֆերմենտների վրա՝ բջջապլազմայում և միտոքոնդրիումներում, կեղևալիմբիկական համակարգի բաժիններում: Դա մասնավորապես պայմանավորված է VPA-ի հակաօքսիդանտային ազդեցությամբ, որը նաև պաշտպանում է գլխուղեղի բաժինների հյուսվածաբանական կառուցվածքը փորձարարական ԵԽ ժամանակ:

Չի բացառվում, որ VPA-ի կարգավորիչ ազդեցությունը արգինազի իզոֆերմենտների վրա իր ներդրումն ունի VPA-ի հոգեկարգավորիչ էֆեկտների մեջ: Դրանից ելնելով նոր հեռանկարներ են բացվում արգինազի իզոֆերմենտների հետազոտման և դրանց օգտագործման համար՝ որպես բուժական թիրախ երկբևեռ խանգարման ժամանակ:

Поступила 31.07.17

Региональное влияние вальпроата натрия на метаболизм аргинина и процессы перекисного окисления липидов в головном мозге при экспериментальном биполярном расстройстве

М. Р. Оганнисян

Впервые продемонстрировано модулирующее влияние вальпроата натрия (VPA) на активность изоформ аргиназы в цитоплазме и митохондриях регионов кортиколимбической системы при дексамфетамин-индуцированном биполярном расстройстве. VPA резко подавляет процессы перекисного окисления липидов, посредством чего оказывает регион-специфическое регулирование изоформ аргиназы и защищает от дексамфетамин-индуцированных гистопатологических сдвигов в структурах мозга.

Regional effects of sodium valproate on the arginine intracellular metabolism and lipid peroxidation processes in brain at experimental bipolar disorder

M. R. Hovhannisyan

We show for the first time the modulatory effects of sodium valproate (VPA) on the arginase isoforms activities in cytoplasm and mitochondria in the regions of corticolimbic system following AMPH-induced bipolar disorder. VPA decreases drastically lipid peroxidation processes there through mediates region-specific regulation of arginases and protection against AMPH-induced histopathological changes in the brain structures.

Գրականություն

1. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М., 1991.
2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.
3. Геворкян Г.А., Акопян А.М., Мовсесян О.А., Агабабова А.А. Микробиота крыс под воздействием амфетамина. Докл. НАН РА, 2016, 116, (3), с. 321-326.
4. Диже Г.П., Ещенко Н.Д., Диже А.А., Красовская И.Е. Введение в технику биохимического эксперимента. СПб., 2003.
5. 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), p. 685–698.
6. Cederbaum S.D., Yu H., Grody W.W. *et al.*, Arginases I and II: do their functions overlap? 2004, 81 (Suppl 1), p. S38–S44.
7. Costall B., Nylor R., Olley J. The substantia nigra and stereotyped behavior. *Eur. J. Pharmacol.*, 1972, v. 18, p. 95–106.
8. 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.
9. Garay R.P., Llorca P.M., Young A.H. *et al.* Bipolar disorder: recent clinical trials and emerging therapies for depressive episodes and maintenance treatment. *Drug Discov. Today*, 2014, 19 (11), p. 1792–1800.
10. Gallardo-Soler A., Gomez-Nieto C., Campo M.L. Arginase I induction by modified lipoproteins in macrophages: a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma/delta-mediated effect that links lipid metabolism and immunity. *Mol. Endocrinol.*, 2008, v. 22 (6), p. 1394–1402.
11. Ghodke-Puranik Y., Thorn C. F., Lamba J. K. *et al.* Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenetics and Genomics*, 2013, 23 (4), p. 236–241.
12. 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), p. 332–334.
13. Jenkinson C. P., Grody W. W., Cederbaum S.D. Comparative properties of arginases. *Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol.*, 1996, 114 (1), p. 107–132.

14. Kalivas P.W. Cocaine and amphetamine-like psychostimulants: neurocircuitry and glutamate neuroplasticity. *Dialogues Clin. Neurosci.*, 2007, 9, p. 389–397.
15. Kim Y., Santos, R., Gage, F. *et al.* Molecular Mechanisms of Bipolar Disorder: Progress Made and Future Challenges. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2017, 11, p. 30–41.
16. Kondoh T., Kameishi M., Mallick H.N. *et al.* Lysine and arginine reduce the effects of cerebral ischemic insults and inhibit glutamate-induced neuronal activity in rats. *Front. Integr. Neurosci.*, 2010, 4, p. 18–23.
17. Liu P., Jing, Y., Collie N.D. *et al.* Altered brain arginine metabolism in schizophrenia. *Translational Psychiatry*, 2016, 6 (8), p. 871–881.
18. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 1951, v. 193, p. 265–275.
19. Matthiesen S., Lindemann D., Warnken M. *et al.* Inhibition of NADPH oxidase by apocynin inhibits lipopolysaccharide induced up-regulation of arginase in rat alveolar macrophages. *Eur. J. Pharmacol.*, 2008, 579 (1–3), p. 403–410.
20. Medici C. R., Videbech P., Gustafsson L. N. Munk-Jørgensen P. Mortality and secular trend in the incidence of bipolar disorder. *J. Affect. Disord.*, 2015, 183, p. 39–44. doi: 10.1016/j.jad.2015.04.032
21. 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, p. 40–47.
22. Ogino K., Takahashi N., Takigawa T. Association of serum arginase I with oxidative stress in a healthy population. *Free Radic. Res.*, 2011, v. 45, p. 147–155.
23. Poprac P., Jomova K., Simunkova M. *et al.* Targeting Free Radicals in Oxidative Stress-Related Human Diseases. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2017 Jul; 38 (7) : 592–607.
24. Sies H., Berndt C., Jones D.P. Oxidative Stress. *Annu. Rev. Biochem.*, 2017 Apr 24. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037. [Epub ahead of print]
25. Siwek M., Sowa-Kucma M., Styczen K. *et al.* Thiobarbituric Acid-Reactive Substances: Markers of an Acute Episode and a Late Stage of Bipolar Disorder. *Neuropsychobiology*, 2016; 73(2):116–122.
26. Soares J. C., Young A. H., Bipolar disorders: basic mechanisms and therapeutic implications. 2nd ed/ Eds., *Medical Psychiatry* / 35, 2007, Informa Healthcare USA, Inc.
27. 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, p. 43–48.
28. Tapiero H., Mathe G., Couvreur P., Tew K.D. L-Arginine. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2002, 56, (9), p. 439–445.
29. Zaky A., Mahmoud M., Awad D. Valproic acid potentiates curcumin-mediated neuroprotection in lipopolysaccharide induced rats. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2014, 8, p. 337.
30. Zhu M.-Y., Wang W.-P., Cai Z.-W. *et al.* Exogenous agmatine has neuroprotective effects against restraint-induced structural changes in the rat brain. *Eur. J. Neurosci.*, 2008, 27, 6, p. 1320–1332.
31. Zomkowski A.D., Santos A.R., Rodrigues A.L. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2006, 30, p. 1419–1425.