

УДК 577.25 616.009 616-005.7

**Двойственная роль полиаминов при ишемии головного мозга – нейротоксичность и нейропротекция**

Маклецова Марина Геннадьевна, Федорова Татьяна Николаевна

---

**Аннотация:**

2 октября 2016 года исполняется 100 лет со дня рождения выдающегося ученого профессора Алисы Александровны Кричевской. Научная школа, созданная А.А. Кричевской, включает изучение различных аспектов нейрохимических механизмов токсичности экстремальных воздействий на организм человека и животных, в том числе – изучение роли полиаминов. В данном обзоре обобщены литературные и собственные данные авторов о двойственной роли полиаминов при ишемии головного мозга – нейротоксичности и нейропротекции.

**The dual role of polyamines in brain ischemia - neurotoxicity and neuroprotection**

Makletsova Marina Gennadevna, Fedorova Tatjana Nikolaevna

**Abstract:**

October 2, 2016 to be 100 years since the birth of the outstanding scientist Professor Alice Alexandrovna Krichevsky. Scientific School, established AA Krichevsky, includes the study of various aspects of the neurochemical mechanisms of extreme impacts toxicity on humans and animals, including the study of the role of polyamines. This review summarizes the literature and the authors' own data on the dual role of polyamines in brain ischemia - neurotoxicity and neuroprotection.

*Введение.* Написание данного обзора совпало со знаменательной датой – 100-летием со дня рождения профессора А.А. Кричевской, заведующей кафедрой биохимии биолого-почвенного факультета Ростовского госуниверситета. Научная школа, созданная Алисой Александровной, включает изучение многочисленных аспектов биохимических процессов в ЦНС, в том числе и изучение роли полиаминов (ПА) при экстремальных воздействиях.

*Актуальность изучения ПА* обусловлена их полифункциональностью в живом организме, что особенно важно для ЦНС. ПА участвуют в таких

процессах как увеличение продолжительности жизни, регуляция активности рецепторов и ионных каналов; они оказывают позитивное влияние на поведение, обучение и память [1, 2, 7]. Для ПА установлены антиоксидантные, противовоспалительные, нейропротекторные, антидепрессивные и противосудорожные эффекты [1, 7].

*Строение ПА.* К ПА относятся путресцин  $[\text{NH}_2(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2]$ , спермидин  $[\text{NH}_2(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2]$  и спермин  $[\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2]$ .

ПА присутствует во всех тканях эукариотов и имеют важное значение для клеточной пролиферации, роста и развития. Поскольку их первичные и вторичные аминогруппы связаны с  $\text{H}^+$ , при физиологических значениях рН ПА взаимодействуют электростатически с отрицательно заряженными молекулами, такими как ДНК, РНК, белками и фосфолипидами [8]. В живых организмах ПА представлены как в свободных (протонированных), так и в связанных формах. Взаимодействие ПА с нуклеиновыми кислотами и кислыми макромолекулами более стабильно, чем с неорганическими катионами ( $\text{Mg}^{2+}$  и  $\text{Ca}^{2+}$ ), что определяет значительно более низкие концентрация свободных ПА, в отличие от связанных форм.

*Обмен ПА в организме млекопитающих в норме.* ПА могут взаимно превращаться друг в друга при их биосинтезе и распаде [1]. Путресцин синтезируется из орнитина, в образовании которого участвует фермент аргиназа. Скорость лимитирующим ферментом в биосинтезе ПА является орнитиндекарбоксилаза (ODC). Спермидинсинтетаза является ферментом, который осуществляет перенос  $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3$ -фрагмента S-аденозилметионина к аминогруппе путресцина, что приводит к образованию спермидина. Спермин формируется путем добавления  $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3$ -фрагмента к спермидину с участием фермента сперминсинтазы. Спермин и спермидин преобразуются обратно в путресцин в результате катаболизма с участием ферментом: полиаминоксидазы, сперминоксидазы (SMO), ацетилполиаминоксидазы (AcPAO). SMO осуществляет окислительный переход спермина в спермидин. Спермин может быть преобразован в более низкомолекулярные полиамины в ходе двух последовательных ферментативных реакций. Первая: спермин или спермидин ацетируются ферментом спермидин/сперминN1-ацетилтрансферазой 1 (SSAT1), который является ключевым регуляторным ферментом определяющим распад ПА [18]. Ацетилированные спермин и спермидин впоследствии подвергаются окислительному расщеплению между C3 и N4 с образованием более низкомолекулярных полиаминов. Второй путь предполагает образование диацетилспермина. Важно отметить, что как синтез ПА, так их распад осуществляется с переносом трехатомного  $(\text{CH}_2)_3$ -фрагмента. Продукты окисления ПА являются более низкомолекулярные ПА,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 3-

аминопропаналь (3-АП) и 3-ацетиламинопропаналь. Эти альдегиды неустойчивы и самопроизвольно переходят в акролеин после дезаминирования. Акролеин, ненасыщенный альдегид, легко вступает в реакцию с остатками лизина белков с образованием белок-конъюгированного акролеина (PCAcrolein) [19]. Акролеин, высокотоксичный ненасыщенный альдегид, при взаимодействии с белками, липидами, нуклеиновыми кислотами оказывает системное повреждающее действие, что приводит к гибели клеток.

*Обмен ПА и его регуляция.* Активность ферментов биосинтеза и распада ПА: ODC, SAMDC и SSAT1 регулируется за счет изменений концентраций ПА, а также различными соединениями: факторами роста, гормонами и т.д. [16]. При высоких концентрациях спермидина и спермина в клетках активности ферментов синтеза ПА (ODC и SAMDC) подавляются, в то время как активность ферментов распада (SSAT1) увеличивается. И, наоборот, когда клеточное содержание ПА снижается, ODC и SAMDC позитивно регулируются и SSAT1 подавляется. Регуляция синтеза и распада ПА происходит на уровне транскрипции и трансляции биосинтеза данных ферментов [16]. При увеличении содержания ПА внутри клетки активность ODC подавляется путем индукции белка - антиэнзима, образующего комплекс с ODC-мономером, приводящей к инактивации его ферментивной активности [2]. Деградация этого комплекса происходит в 26S протеасомах. Кроме того белок – антиэнзим способен ингибировать поглощение ПА или стимулировать их секрецию. Более сложная регуляция активности ODC представлена белком – ингибитором антиэнзима [17].

В норме гомеостаз ПА поддерживается сложными множественными механизмами обратной связи на уровне их биосинтеза, распада, поглощения и выхода из клетки [1, 7]. Рассматривая роль полиаминов в патогенезе тех или иных заболеваний, многие авторы придерживаются термина «система полиаминов», под которой подразумевается все многообразие производных полиаминов (ацетилпутресцин, ацетилспермидин, ацетилспермин, кадаверин и его производные), ферментов их синтеза и распада, а также их трансмембранных переносчиков.

*Общие закономерности физиологических и патофизиологических эффектов ПА.* Показано, что пато- и физиологические проявления чрезмерного накопления ПА в клетке связаны с трансформацией тканей и/ или с апоптозом, в то время как снижение их содержания приводит к торможению роста клеток, миграции или блокированию развитию биосинтеза нуклеиновых кислот и белков, остановки в развитии эмбриона. Резкое увеличение содержания ПА и активация ферментов их синтеза (ODC и SAMDC) связывают с гиперпролиферацией и развитием онкологического

процесса [16]. Активация распада ПА вызывает окислительный стресс (ОС) во всех тканях организма животных, что вносит существенный вклад в молекулярные механизмы старения и патогенез заболеваний, связанных с развитием ОС [1, 18].

*ПА и ЦНС.* В структурах головного мозга содержание ПА различно. Показано неравномерное распределение ПА между глией и нейронами, в больших концентрациях они обнаружены в глиальных клетках. Экспрессия ОС в глии наблюдается при функциональной активации, вызванной нейрональной трансплантацией. Добавление ПА может оказывать токсическое воздействие на культуру нейронов. Было показано, что при инкубации чистой нейрональной культуры с 50 мкМ спермина наблюдается гибель клеток, в то время как в целостной структуре срезов мозга, где нейроны находятся вместе с глией (астроцитами), данная концентрация спермина не вызывала их гибели [7]. Тот факт, что ПА синтезируются в нейронах, а аккумулируются в глии, позволил Скачкову с соавторами [7] предложить гипотезу о роли ПА в качестве глиотрансмиттеров, выполняющих регуляторную функцию по отношению к нейронам. Причем поступление ПА в клетках мозга в определенных случаях осуществляется через систему ПА эндотелия и капилляров мозга. Особенно важным представляется изучение роли глиотрансмиттеров-ПА в патогенезе ишемического инсульта.

Развитие острой фокальной *ишемии головного мозга* запускает патохимические реакции, которые протекающие как в нейронах, так и в глии (астроцитоз, микроглиальная активация). Область мозга с необратимой гибелью нейронов появляется в течение 6-8 минут после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и получила название «очаг», «сердцевина» или «ядерная» зона ишемии [3, 4, 6]. В первые несколько часов (до 7 часов) зона очага инсульта окружена ишемизированной, но живой тканью, получившей название зоны «полутени» или пенумбры [3, 6]. В области полутени быстрее и в большей степени нарушается функция клеток глии, чем нейронов, при этом клетки остаются структурно сохранными, что открывает возможности для нейропротекции [3, 6].

Несмотря на тесные структурно-функциональные взаимоотношения нейронов с глией, метаболические процессы в них строго компартментализированы. Модельные опыты *in vitro* на культурах нейронов или глии позволяют определить характерные специфические процессы для каждого типа клеток. Показано, что система ПА разнонаправлено вовлечена в молекулярные механизмы ишемического каскада в нейронах или в глии.

*Система полиаминов при ишемии – нейротоксичность и нейропротекция.*  
ПА могут участвовать в индукции ОС, участвуя в образовании - во-первых, активные формы кислорода (АФК), супероксид-анион-радикала,  $H_2O_2$  и гидроксильного радикала ( $OH^*$ ) и, во-вторых, ненасыщенных альдегидов, таких как 3-АП и акролеина [1]. Добавление спермина и спермидина в культуру клеток, содержащую сыворотку крови, вызывает ингибирование пролиферации любых типов клеток за счет образования продуктов окисления ПА аминоксидазой -  $H_2O_2$  и акролеина [18]. Было показано, что в клеточной культуре полное ингибирование роста клеток достигается при инкубации с 10 мкМ акролеина, 100 мкМ  $H_2O_2$  и 20 мкМ гидроксила [23]. Акролеин является более токсичным агентом для ткани мозга, чем АФК.

Введение в нейрональную культуру, содержащую токсические дозы спермина, альдегиддегидрогеназы – фермента устраняющего акролеин, предотвращало гибель клеток [18]. На модели глюкозоокислородной депривации на культуре нейробластомы М. Nakamura с соавт. установили, что именно  $Ca^{2+}$  является фактором, вызывающим токсичность ПА. При этом в нейроне происходит снижение содержания ПА и увеличение образования продуктов распада ПА PCAcrolein [15].

Показано, что концентрация  $Ca^{2+}$  от 20 до 40 мкМ вызывает высвобождение ПА из рибосомы *in vitro*, что, по-видимому, является механизмом запуска процесса их распада с образованием акролеина [15]. Одним из основных путей для входа  $Ca^{2+}$  в нейроны являются каналы AMPA и NMDA рецепторов. Установлено, что ПА глии способны защищать нейроны от гибели регулируя данные рецепторные каналы нейронов [7].

Вопрос о токсичности ПА при ишемии мозга напрямую связан с эффектом спермина на мембраны митохондрий. Известно, что спермин является митохондриальным открывающим унипортером – агонистом кальциевых каналов. Показано, что нейропротекторный эффект препарата дизоксида при экспериментальной ишемии-реперфузии у крыс снижается при введении спермина [11].

Saiki R. с соавторами в экспериментальной модели инсульта с фотохимически индуцированным тромбозом (ФИТ) у мышей определили образование акролеина из ПА в зоне очага инсульта [19]. Средний объем инфаркта на 24 ч ФИТ составил 23 мм<sup>3</sup>, что сопровождалось увеличением содержания PCAcrolein в 28 раз. Содержание спермидина и спермина были снижены, в то время как содержание путресцина увеличивалось в зоне инфаркта, что сопровождалось увеличением активностей ферментов распада ПА - SMO и AcPAO в очаге инфаркта. При этом содержание PCAcrolein и всех ПА были значительно выше в плазме крови ФИТ мышей по

сравнению с контролем [19]. В дальнейшем была установлена более высокая степень корреляция между размерами инфаркта мозга у мышей с содержанием PCAcrolein, чем с H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [12].

В модельных опытах на монгольских песчанках при глобальной ишемии головного мозга показано, что в гиппокампе активность фермента синтеза ПА увеличивается в 16 раз, а содержание путресцина – в 4 раза [24].

Одновременно при ишемии наблюдается активация ферментов распада ПА с образованием различных цитотоксических альдегиды (3-АП, акролеина) и активных форм кислорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) [22]. Введение ингибиторов ODC препятствует развитию ишемического повреждения головного мозга, что указывает на критическую роль накопления ПА [24].

*Нейропротекторное действие ПА в условиях ишемии головного мозга* показано при профилактическом введении ПА (путресцина, спермина и спермидина) экспериментальным животным [10, 14, 24].

ПА выполняют функции ловушек свободных радикалов при индукции ПОЛ в гомогенатах головного мозга различными прооксидантами (Fe<sup>2+</sup> и др.) [9]. Ингибирование фермента распада ПА полиаминоксидазы как специфическим ингибитором 72527, так и неспецифическим обеспечивает нейропротекцию в модели окклюзии средней мозговой артерии (МСаО) крыс [24]. Введение N<sup>1</sup>, N<sup>4</sup>, N<sup>8</sup>-tribenzylspermidine - блокатора канала NMDA рецепторов приводило к снижению содержания Ca<sup>2+</sup> и PCAcrolein в нейронах, что ассоциировалось с уменьшением размера очага инфаркта мозга [15].

На модели фокальной ишемии головного мозга у крыс со спонтанной гипертензией методом МРТ показано, что введение спермина способствует снижению неврологического дефицита и размера зоны очага ишемического инсульта [20].

В литературе существуют противоречивые данные о содержании ПА в клетках (нейронах, глии, астроцитах) и структурах мозга (кора, гипоталамус, гиппокамп) после воздействия ишемии. Очевидно, что рассматривая динамику изменения содержания ПА в структурах мозга, особенно, важно обратить внимание на соотношение нейрон-глия. Скачков с соавт. обосновывая гипотезу о ПА как глиотрансмиттерах, указывает на способность глии высвобождать ПА для защиты нейронов от апоптоза, т.е. осуществлять нейропротекторную функцию [7]. Соотношение глии и нейронов в той или иной структуре мозга авторы рассматривают как основной фактор, определяющий различную чувствительность к ишемии. Гиппокамп, как структура мозга с низким соотношением глиа-нейрон, является наиболее чувствительной структурой к ишемии [7].

*Старение и чувствительность к ишемии.* Уетуга, Т. с соавт [23] показали, что молодые животные отличаются большей устойчивостью к ишемии мозга, чем старые, что коррелировало с уровнем ПА в мозге. Эти данные согласуются с работами, выполненными в нашей лаборатории. В мозге быстростареющих мышей характеризующихся повышенной чувствительностью к гипоксии, содержание ПА было значительно ниже, чем у контрольных [5].

Исходя из ПА-глиальной концепции, эти данные о возрастном снижении количества ПА в мозге, позволили Скачкову с соавторами обосновать угасание нейропротекторной роли глии при ишемии [7]

Существует определенная временная зависимость в количественном изменении ПА в мозге. Содержание спермина и спермидина снижается через 6 ч и 24 ч после окклюзии средней мозговой артерии в ишемизированном полушарии головного мозга [24]. В работе корейских ученых показано повышение содержания ацетильных производных и спермина через 5 суток после окклюзии в ткани мозга [21], что свидетельствует об активации распада.

*Концепция «ишемической полутени»* свидетельствует о том, что существует определенный временной период после ишемического инсульта, т. н. «терапевтическое окно» (4,5 – 7 часов) для возможного фармакологического вмешательства и предотвращения дальнейшей гибели нервных клеток в зоне ишемической полутени, в условиях выхода из митохондрий цитохрома С в цитоплазму нейронов и последующей активацией каспаз [3, 4, 6]. Показано участие ПА в этом процессе. В фазе премитохондриальной гибели клеток в зоне ишемической полутени наблюдалось повышение содержания путресцина, коррелирующее с объемом мертвых клеток в зоне полутени [24], а также на ранних стадиях наблюдается увеличение метаболизма ПА с индукцией, как фермента их синтеза ОДК, так и распад полиаминоксидазами [24]. Путресцин и 3-АП накапливаются в зоне ишемической полутени в течение 2 ч после ишемического инсульта, поддерживая тем самым резкое увеличение активность метаболических путей взаимопревращения ПА [24]. При этом 3-АП спонтанно превращается в акролеин, содержание которого в зоне очага инсульта увеличивается в 28 раз [19]. Накопление 3-АП и акролеина в лизосомах в течение 3-4 ч после инсульта вызывает выход протеолитических ферментов, что приводит к нарушению митохондриальной целостности [24]. На различных моделях ишемии головного мозга у крыс показано, что введение нейропротекторов (ацетилцистеина, карнозина) приводит к нейтрализации акролеина, 3-АП и  $H_2O_2$  [2, 24].

Проведенные исследования на животных позволили разработать маркеры инсульта для клинических исследований.

В клинико-биохимических исследованиях больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) показано увеличение содержания продуктов распада ПА 3-АП, акролеина, PCAcrolein в крови и в СМЖ [12, 13, 22, 25], а также активация фермента распада ПА (SPO) в плазме больных, перенесших инсульт [22].

При этом содержание PCAcrolein и активность SPO коррелирует с размером инсульта [13]. Содержание свободных полиаминов снижается, а связанных увеличивается в острейшую фазу ишемического инсульта в крови больных [неопубликованные данные].

Диагностическая значимость определения содержания ПА, продуктов их распада и ферментов обмена была подтверждена при обследовании больных с молчащим (лакунарным) инсультом [13].

Лечение инсульта на разных этапах должно быть направлено на разрыв звеньев этого ишемического каскада [3, 4, 6]. На примере обмена ПА видно, что при ишемии мозга запускаются патогенетические механизмы образования токсических продуктов распада ПА в нейронах, глии и в целом в организме в целом.

**Заключение.** Таким образом, на основе анализа литературных данных и результатов клинико-биохимических и экспериментальных исследований можно сделать следующее заключение. При ишемии головного мозга ПА выполняют двойственную роль: участвуют в запуске ишемического каскада и продукции токсических альдегидов и АФК, а с другой стороны, обладая нейропротекторным действием, они защищают нейроны от гибели.

Можно предполагать, что разрыв звеньев ишемического каскада с помощью коррекции метаболизма ПА будет эффективным способом лечения ишемического инсульта.

Литература:

1. Березов Т.Т., Маклецова М.Г., Федорова Т.Н. Полиамины: их роль в норме и при патологии центральной нервной системы// Анн. клин. эксперимент. неврол. - 2012. - 6. - №2. - С.38-43.
2. Березов Т.Т., Маклецова М.Г., Сяткин С.П., Рихирева Г.Т., Куликова О.И., Коновалова Е.В., Федорова Т.Н. Роль обмена полиаминов в функциональной активности мозга в норме и при патологии. (Обзор)//



- Журн. Невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2013. – 113.- №7 - С. 54-59.
3. Верещагин Н.В., Суслина З.А., Пирадов М.А. Принципы диагностики и лечения больных с острыми ишемическими нарушениями мозгового кровообращения// Нервные болезни. – 2002. - №1. – С.8-14.
  4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М. : Медицина, 2001 – 328.
  5. Маклецова М.Г., Куликова О.И., Стволинский С.Л., Федорова Т.Н. Содержание полиаминов в мозге 10-дневных и взрослых мышей линий SAMP1 и SAMR1, характеризующихся разным темпом старения// Нейрохимия. - 2013. – 30 - № 3 - С.229-232.
  6. Очерки ангионеврологии/ Под. Ред. Суслиной З.А. – М.:Изд-во «Атмосфера», 2005. – 368 с.
  7. Скачков С.Н., Антонов С.М., Итон М.Д. Глия и глиальные полиамины. Роль в функционировании в норме и патологии. Биологические мембраны// 2016. – 33. - №1 – С.3-31.
  8. Хомутов М.А., Вейсель Я., Хивонен М., Кейнанен Т.А., Вепсалайнен Й., Алхонен Л., Хомутов А.Р., Кочетков С.Н. Регуляция метаболизма спермина и спермидина производными гидроксиламина// Успехи биологической химии. – 2013 – 53- С.121-148.
  9. Bellre N. A. V., Dalmolin G.D., Fonini G., Rubin M. A., Rocha J.B. T.Polyamines reduces lipid peroxidation induced by different pro-oxidant agents// Brain Research. 2004 - 1008. - N2. – P. 245–251.
  10. Clarkson A.N. Neuroprotective effects of spermine following hypoxic-ischemic-induced brain damage: a mechanistic study /FASEB Journal . 2004 – 18 - N10 – P.1114-1116.
  11. Dong H, Wang S, Zhang Z, Yu A, Liu Z. The effect of mitochondrial calcium uniporter opener spermine on diazoxide against focal cerebral ischemia--reperfusion injury in rats// J. Stroke Cerebrovasc. Dis. - 2014. - 23. – N.2. – P.303-309.
  12. Igarashi K., Kashiwagi K. Use of polyamine metabolites as markers for stroke and renal failure // Methods Mol. Biol - 2011- 720 – P.395-408.
  13. Igarashi K., Kashiwagi K. Protein-conjugated acrolein as a biochemical marker of brain infarction// Mol Nutr Food Res. – 2011 - 55. - N9. – P.1332-1341.
  14. Li J., Doyle K.M., Tatlisumak T. Polyamines in the Brain: Distribution, Biological Interactions, and their Potential Therapeutic Role in Brain Ischaemia// Current Medicinal Chemistry. 2007. – 14. - N17 – P.1807-1813.
  15. Nakamura M., T. Uemura, R. Saiki e.a., Toxic acrolein production due to Ca<sup>2+</sup> influx by the NMDA receptor during stroke// Atherosclerosis. – 2016. - 244. – P.131–137.

16. Park M.H., Igarashi K. Polyamines and their metabolites as diagnostic markers of human diseases// *Biomol Ther (Seoul)*.- 2013 – 21.—N1. – P. 1-9.
17. Pegg A.E. Regulation of ornithine decarboxylase// *J Biol Chem*. – 2006. - 281- N21. – P.14529-14532.
18. Pegg A.E. Toxicity of polyamines and their metabolic products// *Chem. Res. Toxicol*. – 2013. – 26. - N12. – P.1782-1800.
19. Saiki R., Nishimura K., Ishii I., Omura T., Okuyama S., Kashiwagi K., Igarashi K. Intense correlation between brain infarction and protein-conjugated acrolein// *Stroke*. – 2009. – 40. – N10. - P.3356-3361.
20. Shirhan M.D., Moochhala S.M., Ng P.-Y. “Spermine reduces infarction and neurological deficit following a rat model of middle cerebral artery occlusion: a magnetic resonance imaging study// *Neuroscience*. – 2004. – 124. - N2. – P.299–304,
21. Shin T.H., Phukan G., Shim J.S., Nguyen D.-T., Kim Y., Oh-Lee J.D., Lee H.-S., Paik M.J., Lee G. Restoration of polyamine metabolic patterns in *In Vivo* and *In Vitro* model of ischemic stroke following human mesenchymal stem cell treatment// *Hindawi publishing corporation stem cells international*. – 2016. - Article ID 4612531, 11 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4612531>
22. Tomitori H, Usui T, Saeki N, Ueda S, Kase H, Nishimura K, Kashiwagi K, Igarashi K. Polyamine oxidase and acrolein as novel biochemical markers for diagnosis of cerebral stroke// *Stroke*. – 2005. – 36. - P.2609 –2613.
23. Uemura, T., Watanabe, K., Ishibashi, M., Saiki, R., Kuni, K., Nishimura, K., Toida, T., Kashiwagi, K., Igarashi, K.: Aggravation of brain infarction through an increase in acrolein production and a decrease in glutathione with aging// *Biochem. Biophys. Res. Commun*. – 2016. – 473. – P.630-635.
24. Wood P.L., Khan M.A., Moskal J.R., Todd K.G., Tanay V.A.M.I., Baker G. Aldehyde load in ischemia–reperfusion brain injury: neuroprotection by neutralization of reactive aldehydes with phenelzine// *Brain research*. -2006. – 1122. – P.1 8 4–1 9 0.
25. Yoshida M., Tomitori H., Machi Y., Katagiri D., Ueda S., Horiguchi K., Kobayashi E., Saeki N., Nishimura K., Ishii I., Kashiwagi K., Igarashi K. Acrolein, IL-6 and CRP as markers of silent brain infarction// *Atherosclerosis* – 2009. – 203. - N2. - P.557-562.

#### Literatura:

1. Berezov T.T., Maklecova M.G., Fedorova T.N. Poliaminy: ih rol' v norme i pri patologii central'noj nervnoj sistemy// *Ann. klin. jeksperiment. nevrol*. - 2012. - 6. - №2. - C.38-43.
2. Berezov T.T., Maklecova M.G., Sjatkin S.P., Rihireva G.T., Kulikova O.I., Konovalova E.V., Fedorova T.N. Rol' obmena poliaminov v

- funkcional'noj aktivnosti mozga v norme i pri patologii. (Obzor)// Zhurn. Nevropatol. i psihiatrii im. S.S. Korsakova. - 2013. – 113.- №7 - S. 54-59.
3. Vereshhagin N.V., Suslina Z.A., Piradov M.A. Principy diagnostiki i lechenija bol'nyh s ostrymi ishemicheskimi narushenijami mozgovogo krovoobrashhenija// Nervnye bolezni. – 2002. - №1. – S.8-14.
  4. Gusev E.I., Skvorcova V.I. Ishemija golovnogogo mozga. M. : Medicina, 2001 – 328.
  5. Maklecova M.G., Kulikova O.I., Stvolinskij S.L., Fedorova T.N. Soderzhanie poliaminov v mozge 10-dnevnyh i vzroslyh myshej linij SAMP1 i SAMR1, harakterizujushhihsja raznym tempom starenija// Nejrohimiya. - 2013. – 30 - № 3 - S.229-232.
  6. Oчерki angionevrologii/ Pod. Red. Suslinoj Z.A. – M.:Izd-vo «Atmosfera», 2005. – 368 s.
  7. Skachkov S.N., Antonov S.M., Iton M.D. Glija i glial'nye poliaminy. Rol' v funkcionirovanii v norme i patologii. Biologicheskie membrany// 2016. – 33. - №1 – S.3-31.
  8. Homutov M.A., Vejsel' Ja., Hivonen M., Kejnanen T.A., Vepsalajnen J., Alhonen L., Homutov A.R., Kochetkov S.N. Reguljacija metabolizma spermina i spermidina proizvodnymi gidroksilamina// Uspehi biologicheskoj himii. – 2013 – 53- S.121-148.
  9. Bellre N. A. V., Dalmolin G.D., Fonini G., Rubin M. A., Rocha J.B. T.Polyamines reduces lipid peroxidation induced by different pro-oxidant agents// Brain Research. 2004 - 1008. - N2. – P. 245–251.
  10. Clarkson A.N. Neuroprotective effects of spermine following hypoxic-ischemic-induced brain damage: a mechanistic study /FASEB Journal . 2004 – 18 - N10 – P.1114-1116.
  11. Dong H, Wang S, Zhang Z, Yu A, Liu Z. The effect of mitochondrial calcium uniporter opener spermine on diazoxide against focal cerebral ischemia--reperfusion injury in rats// J. Stroke Cerebrovasc. Dis. - 2014. - 23. – N.2. – P.303-309.
  12. Igarashi K., Kashiwagi K. Use of polyamine metabolites as markers for stroke and renal failure // Methods Mol. Biol - 2011- 720 – P.395-408.
  13. Igarashi K., Kashiwagi K. Protein-conjugated acrolein as a biochemical marker of brain infarction// Mol Nutr Food Res. – 2011 - 55. - N9. – P.1332-1341.
  14. Li J., Doyle K.M., Tatlisumak T. Polyamines in the Brain: Distribution, Biological Interactions, and their Potential Therapeutic Role in Brain Ischaemia// Current Medicinal Chemistry. 2007. – 14. - N17 – P.1807-1813.

15. Nakamura M., T. Uemura, R. Saiki e.a., Toxic acrolein production due to Ca<sup>2+</sup> influx by the NMDA receptor during stroke// *Atherosclerosis*. – 2016. – 244. – P.131–137.
16. Park M.H., Igarashi K. Polyamines and their metabolites as diagnostic markers of human diseases// *Biomol Ther (Seoul)*.- 2013 – 21.—N1. – P. 1-9.
17. Pegg A.E. Regulation of ornithine decarboxylase// *J Biol Chem*. – 2006. – 281- N21. – P.14529-14532.
18. Pegg A.E. Toxicity of polyamines and their metabolic products// *Chem. Res. Toxicol*. – 2013. – 26. - N12. – P.1782-1800.
19. Saiki R., Nishimura K., Ishii I., Omura T., Okuyama S., Kashiwagi K., Igarashi K. Intense correlation between brain infarction and protein-conjugated acrolein// *Stroke*. – 2009. – 40. – N10. - P.3356-3361.
20. Shirhan M.D., Moochhala S.M., Ng P.-Y. “Spermine reduces infarction and neurological deficit following a rat model of middle cerebral artery occlusion: a magnetic resonance imaging study// *Neuroscience*. – 2004. – 124. - N2. – P.299–304,
21. Shin T.H., Phukan G., Shim J.S., Nguyen D.-T., Kim Y., Oh-Lee J.D., Lee H.-S., Paik M.J., Lee G. Restoration of polyamine metabolic patterns in In Vivo and In Vitro model of ischemic stroke following human mesenchymal stem cell treatment// *Hindawi publishing corporation stem cells international*. – 2016. - Article ID 4612531, 11 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4612531>
22. Tomitori H, Usui T, Saeki N, Ueda S, Kase H, Nishimura K, Kashiwagi K, Igarashi K. Polyamine oxidase and acrolein as novel biochemical markers for diagnosis of cerebral stroke// *Stroke*. – 2005. – 36. - P.2609 – 2613.
23. Uemura, T., Watanabe, K., Ishibashi, M., Saiki, R., Kuni, K., Nishimura, K., Toida, T., Kashiwagi, K., Igarashi, K.: Aggravation of brain infarction through an increase in acrolein production and a decrease in glutathione with aging// *Biochem.Biophys. Res. Commun*. – 2016. – 473. – P.630-635.
24. Wood P.L., Khan M.A., Moskal J.R., Todd K.G., Tanay V.A.M.I., Baker G. Aldehyde load in ischemia–reperfusion brain injury: neuroprotection by neutralization of reactive aldehydes with phenelzine// *Brain research*. - 2006. – 1122. – P.1 8 4–1 9 0.
25. Yoshida M., Tomitori H., Machi Y., Katagiri D., Ueda S., Horiguchi K., Kobayashi E., Saeki N., Nishimura K., Ishii I., Kashiwagi K., Igarashi K. Acrolein, IL-6 and CRP as markers of silent brain infarction// *Atherosclerosis* – 2009. – 203. - N2. - P.557-562.

