ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF ORGANIC SUBSTANCES

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online)

https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-287-306

УДК 577.1:547.415.1:547.415.5

CC BY

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Структура и биологическое действие аналогов и производных биогенных полиаминов

О.С. Егоров[1,@], Н.Ю. Борисова[1], Е.Я. Борисова[1], М.Л. Режаббаев[1], Е.Ю. Афанасьева[2], Е.В. Арзамасцев[2]

[1]МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119571, Россия
[2]Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения РФ, Москва, 121552 Россия
[@]Автор для переписки, e-mail: egorov1997@inbox.ru

Аннотация

Цели. *Биогенные полиамины широко представлены в живой природе. Они характерны как для клеток простейших, так и для многоклеточных организмов. Данные соединения обладают широким спектром биологической активности и необходимы для нормального роста и развития клеток. Нарушение гомеостаза полиаминов может вызывать существенные отклонения в функционировании клетки, провоцируя протекание патологических процессов различного рода, включая онкологические и психоневрологические заболевания. Воздействие на «полиаминовый путь» является привлекательным базисом для создания ряда фармакологически активных веществ с различным спектром действия. Целью данного обзора является обобщение результатов исследований, посвященных изучению биологической активности соединений полиаминового ряда; сопоставление биологического действия с воздействием на определенные молекулярные мишени. В виду структурного многообразия данной группы веществ невозможно в полной мере отразить имеющиеся на сегодняшний момент данные в одном обзоре. Поэтому в настоящей работе основное внимание уделено производным насыщенных полиаминов ациклического строения.*

Результаты. *В общем виде рассмотрены следующие аспекты: биологическая активность, биосинтез и катаболизм, клеточный транспорт и локализация биогенных полиаминов в живых системах. Представлены структурные аналоги и производные биогенных полиаминов, обладающие противоопухолевой, нейропротекторной, антиаритмической, противопаразитарной, антибактериальной и некоторыми другими видами*

© Егоров О.С., Борисова Н.Ю., Борисова Е.Я., Режаббаев М.Л., Афанасьева Е.Ю., Арзамасцев Е.В., 2021

биологической активности; отражена взаимосвязь между биологической активностью и мишенями воздействия. Установлено, что на характер воздействия большое влияние оказывает природа заместителя, количество катионных центров, а также длина полиаминовой цепи.

Выводы. *В настоящее время применение структур полиаминового ряда сдерживается наличием цитотоксичности, а также неспецифического токсического воздействия на ЦНС. Дальнейшие исследования в области биохимии, клеточного транспорта, а также более глубокое понимание механизмов рецепторного взаимодействия позволят использовать полиамины в качестве основы для создания потенциальных лекарственных препаратов.*

Ключевые слова: *полиамины, биогенные амины, путресцин, производные полиаминов, спермин, спермидин, биосинтез полиаминов, катаболизм полиаминов, транспорт полиаминов, антиаритмическая активность, антибактериальная активность, противоопухолевая активность, аналоги полиаминов, нейродегенеративные заболевания*

Для цитирования: Егоров О.С., Борисова Н.Ю., Борисова Е.Я., Режаббаев М.Л., Афанасьева Е.Ю., Арзамасцев Е.В. Структура и биологическое действие аналогов и производных биогенных полиаминов. *Тонкие химические технологии.* 2021;16(4):287–306. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-287-306

REVIEW ARTICLE

Structure and biological action of analogs and derivatives of biogenic polyamines

Oleg S. Egorov[1,@], Nadezhda Yu. Borisova[1], Elena Ya. Borisova[1], Muzaffar L. Rezhabbaev[1], Elena Yu. Afanas'eva[2], Evgeny V. Arzamastsev[2]

[1]MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia
[2]National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 121552 Russia
[@]Corresponding author, e-mail: egorov1997@inbox.ru

Abstract

Objectives. *Biogenic polyamines are widely present in nature. They are characteristic of both protozoan cells and multicellular organisms. These compounds have a wide range of biological functions and are necessary for normal growth and development of cells. Violation of polyamine homeostasis can cause significant abnormalities in cell functioning, provoking various pathological processes, including oncological and neuropsychiatric diseases. The impact on the "polyamine pathway" is an attractive basis for the creation of many pharmacological agents with a diverse spectrum of action. The purpose of this review is to summarize the results of the studies devoted to understanding the biological activity of compounds of the polyamine series, comparing their biological action with action on certain molecular targets. Due to the structural diversity of this group of substances, it is impossible to fully reflect the currently available data in one review. Therefore, in this work, the main attention is paid to the derivatives, acyclic saturated polyamines.*

Results. *The following aspects are considered: biological functionality, biosynthesis and catabolism, cell transport, and localization of biogenic polyamines in the living systems. Structural analogs and derivatives of biogenic polyamines with antitumor, neuroprotective, antiarrhythmic, antiparasitic, antibacterial, and other biological activities are represented; the relationship between biological activity and the target of exposure is reflected. It was found that the nature of the substituent, the number of cationic centers, and the length of the polyamine chain have a great influence on the nature of the effect.*

Conclusions. *At present, the use of polyamine structures is restrained by cytotoxicity and nonspecific toxic effects on the central nervous system. Further research in the field of biochemistry, cell transport, and a deeper understanding of receptor interaction mechanisms will help making polyamines as the basis for potential drug formulation.*

Keywords: *polyamines, biogenic amines, putrescine, polyamine derivatives, spermine, spermidine, polyamine biosynthesis, polyamine catabolism, polyamine transport, antiarrhythmic activity, antibacterial activity, antitumor activity, polyamine analogs, neurodegenerative diseases*

For citation: Egorov O.S., Borisova N.Yu., Borisova E.Ya., Rezhabbaev M.L., Afanas'eva E.Yu., Arzamastsev E.V. Structure and biological action of analogs and derivatives of biogenic polyamines. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(4):287–306 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-287-306

ВВЕДЕНИЕ

Полиамины (полиметиленполиамины) представляют многочисленную группу соединений, получивших широкое распространение среди объектов биологического происхождения. Структурно полиамины весьма разнообразны, однако основой абсолютного большинства соединений данной группы являются три биогенных полиамина: путресцин **1**, спермидин **4** и спермин **7**. Кадаверин **2**, норспермидин **3**, гомоспермидин **5**, норспермин **6** и гомоспермин **8** аналогичны трем основным полиаминам. Единственное отличие заключается в различной длине молекулярной цепи (рис. 1).

Структурные фрагменты полиаминов входят в состав многих алкалоидов и токсинов [1, 2], к настоящему времени выделено и охарактеризовано множество конъюгатов полиаминов с другими биомолекулами, такими как аминокислоты, олигонуклеотиды, стероиды и др. [3, 4].

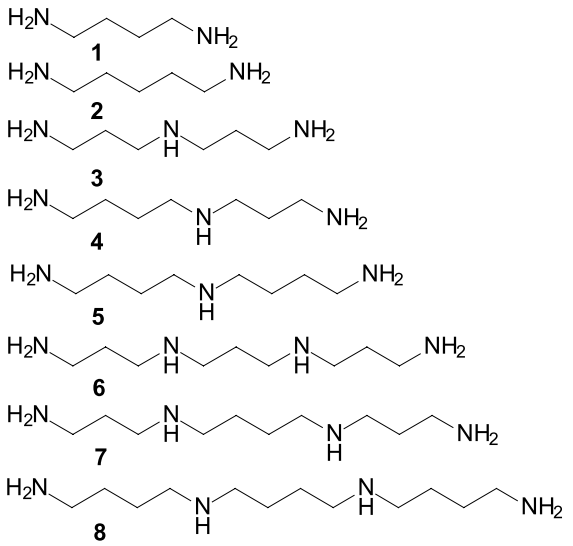


Рис. 1. Основные полиамины.
Fig. 1. Basic polyamines.

В живых системах, при физиологических значениях pH, данные соединения существуют в ионизированной форме, представляя собой органические поликатионы. Присутствие положительного заряда объясняет наличие широкого спектра биологической функциональности. Полиамины вовлечены во множество биологических процессов, таких как клеточный рост, пролиферация и дифференциация клеток [5]; они являются необходимыми компонентами нормального роста и развития клеток.

Полиамины способны взаимодействовать с отрицательно заряженными фрагментами белков, нуклеиновых кислот и фосфолипидов [6]. Образование конъюгатов, а также «мостиковых» структур с высокомолекулярными соединениями, такими как РНК и ДНК, оказывает стабилизирующее воздействие на их конформации, защищая от денатурации, которая может происходить под действием тепла, химических реагентов или радиации [7, 8]. В условиях окислительного стресса полиамины выступают в качестве антиоксидантов, нейтрализуя активные формы кислорода [9].

Первые упоминания о полиаминах связаны и именем нидерландского натуралиста Leeuwenhoek, который в 1678 г. выделил кристаллы фосфата спермина. Однако, правильная структура спермина была установлена только в 1926 г. Rosenheim [10]. В 1898 г. Poehl предложил использовать спермин для лечения различных заболеваний. В 1938 г. Zeller, в своих работах, описал фермент – диамин оксидазу (ДАО), что послужило импульсом к началу развития биохимии полиаминов [11].

БИОСИНТЕЗ И КАТАБОЛИЗМ ПОЛИАМИНОВ

Во всех живых системах полиамины образуются из аминокислот-предшественников, в роли которых, главным образом, выступают L-аргинин (Arg),

L-орнитин (Orn), L-лизин (Lys), а также L-метионин (Met). Однако среди бактерий и эукариот присутствуют различия не только в качественном составе полиаминов, но и в путях их биосинтеза и катаболизма [12]. На рис. 2 отражена общая схема биосинтеза основных полиаминов в живых клетках.

Начальным этапом биосинтеза полиаминов является декарбоксилирование аминокислот-предшественников. В растениях и бактериях путресцин может образовываться двумя путями: 1) напрямую из орнитина под действием фермента орнитиндекарбоксилазы (ODC); 2) косвенно, через образование агматина из аргинина под действием аргининдекарбоксилазы (ADC) с последующим превращением агматина в путресцин посредствам фермента агматиназы [13].

В клетках животных путресцин образуется исключительно первым путем, т.е. из L-орнитина [14]. Образование путресцина является лимитирующей стадией биосинтеза полиаминов [15].

Под действием фермента S-аденозилметионинсинтазы, также известного как метионинаденозинтрансфераза (MAT) и молекулы АТФ, L-метионин превращается в S-аденозилметионин (SAM), который под действием пируват-зависимой S-аденозилметиониндекарбоксилазы (AdoMetDC) трансформируется в S-аденозилметионинамин (dsSAM). Спермидин и спермин образуются путем переноса аминопропильной группы от dsSAM посредством спермидинсинтазы (SpdSy) и сперминсинтазы (SpmSy), соответственно [16].

Кадаверин образуется из L-лизина при участи фермента лизиндекарбоксилазы (LDC) [17].

Стоит также подчеркнуть, что путресцин и кадаверин в большей степени распространены среди бактерий, чем другие полиамины [18]. В организме млекопитающих путресцин служит источником образования высших полиаминов, таких как спермин и спермидин [19].

Изначально предполагалось, что за катаболизм полиаминов у млекопитающих ответственны два основных фермента: спермин/спермидин-N^1-ацетилтрансфераза (SSAT) и ацетилполиаминоксидаза (APAO) [20]. Благодаря недавнему исследованию, [21] был обнаружен еще один фермент, отвечающий за деградацию полиаминов: сперминоксидаза (SMO).

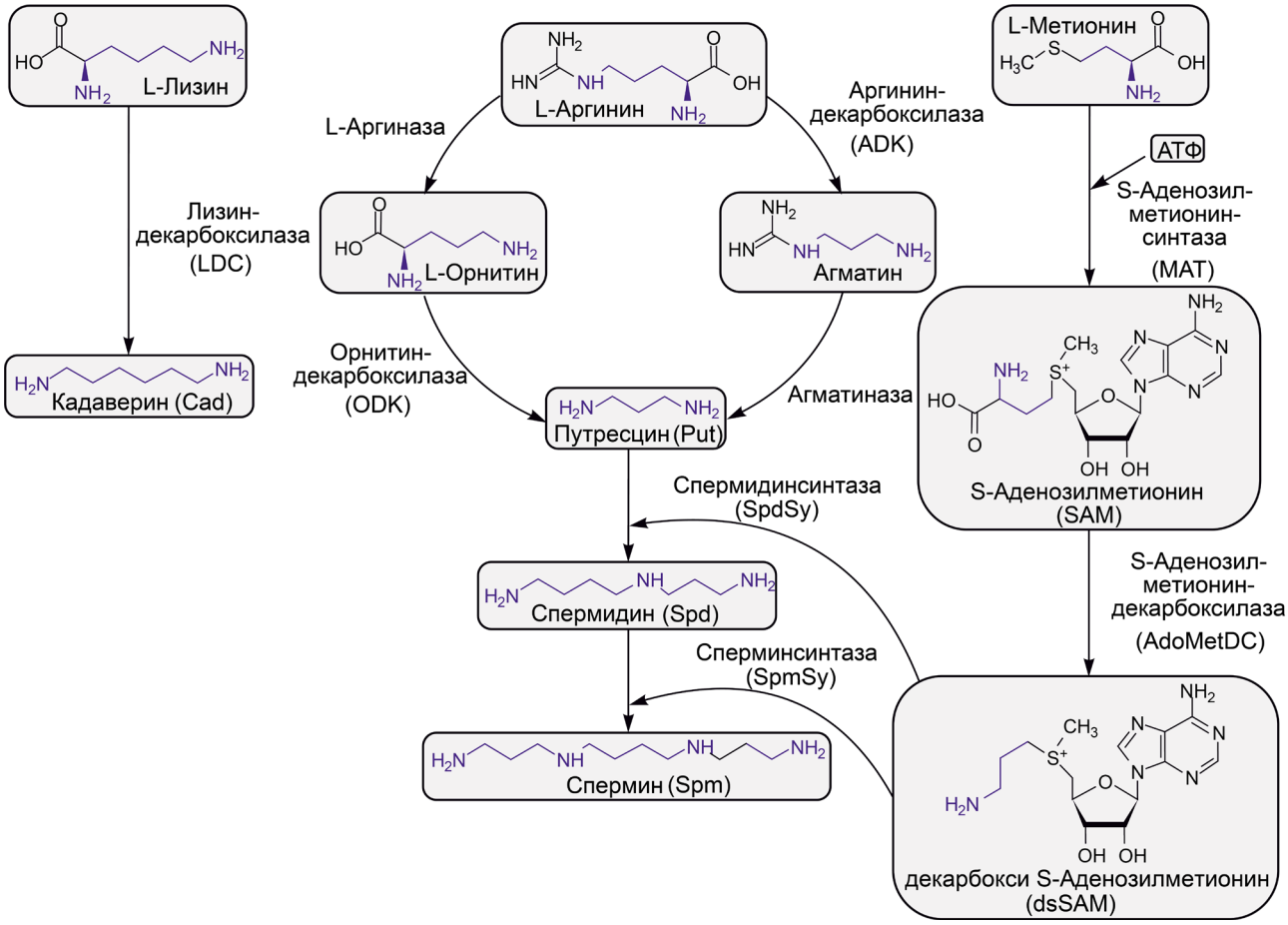


Рис. 2. Общая схема биосинтеза основных полиаминов.
Fig. 2. General scheme of biosynthesis of basic polyamines.

Это цитозольный фермент, катализирующий процесс прямой трансформации спермина в спермидин. Ключевым отличием данного фермента от APAO является отсутствие необходимости предварительного ацетилирования субстрата для дальнейшего взаимодействия с ним [22].

В общем виде катаболизм полиаминов в организме млекопитающих представлен на рис. 3.

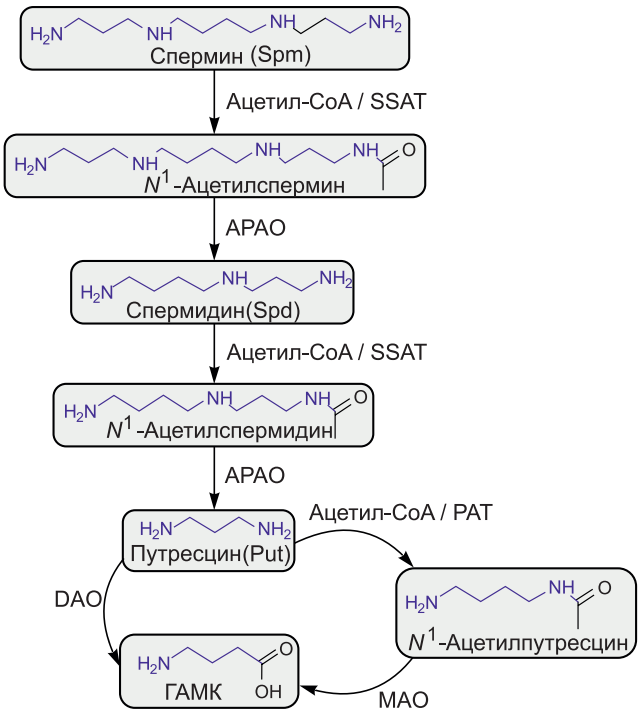


Рис. 3. Общая схема катаболитических превращений полиаминов.
Fig. 3. General scheme of catabolic transformations of polyamines.

Начальной стадией деградации высших полиаминов является катализируемое SSAT ацетилирование субстрата (Spd и Spm) ацетил-CoA. Ацетилирование необходимо, так как в отношении неацетилированных полиаминов APAO проявляет крайне низкую активность [23]. Ацетилполиаминоксидаза APAO катализирует деградацию N^1-ацетилспермина и N^1-ацетилспермидина до спермидина и путресцина соответственно. При этом происходит образование токсичных продуктов – перекиси водорода и нестабильного 3-ацетамидопропаналя.

Относительно спермидина и спермина путресцин имеет сравнительно короткий биологический период полураспада [24]. На данный момент известно, что катаболизм путресцина неодинаков для всех тканей организма млекопитающих. Основным ферментом катализирующий распад путресцина является диаминоксидаза (ДАО), однако в мозге млекопитающих активность ДАО невелика [25]. В работе [26] показано, что деградация путресцина в мозге млекопитающих катализируется моноаминоксидазой (МАО), а не ДАО. Субстратом для МАО, в данном случае, выступает моноацетилпутресцин, который образуется под действием ацетил-CoA и путресцин-N^1-трансферазы [27]. В дальнейшем происходит его окисление до N-ацетил-4-аминобутирата, который преобразуется в γ-аминомасляную кислоту (ГАМК) [28].

Другой путь катаболизма путресцина связан с медьсодержащим ферментом ДАО, который катализирует расщепление 3–6 длиноцепочных диаминов, а также гистамина, путем окислительного дезаминирования. ДАО способна разлагать путресцин с образованием γ-аминобутаналя, который затем превращается в ГАМК [29].

ДАО является лимитирующим скорость ферментом в терминальном катаболизме полиаминов, так как продукты окисления путресцина данным ферментом не участвуют в полиаминовом цикле взаимопревращения [30]

Как сообщает [31], за метаболизм кадаверина в значительной степени ответственна диаминоксидаза (ДАО).

ТРАНСПОРТ И ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПОЛИАМИНОВ

Несмотря на то, что наличие полиаминов характерно для всех живых организмов, уровень, соотношение и качественный состав данных соединений различен для растений, животных и бактерий. Так, в организме животных содержание полиаминов неоднородно. В наибольших концентрациях полиамины присутствуют в тканях с активной клеточной пролиферацией (волосяные фолликулы, эпителий слизистых оболочек, спинной мозг и др.), что не удивительно, так как они необходимы для деления клеток.

Уровень внеклеточных полиаминов невысок. Так, содержание спермидина в образцах спинномозговой жидкости почти на два порядка ниже, чем в белом веществе спинного мозга (0.12 ± 0.4 нмоль/мл и 15.9 ± 1.25 нмоль/мг), спермина в 12 раз (0.14 ± 0.01 нмоль/мл и 1.69 ± 0.10 нмоль/мг), путресцина в 4 раза (0.23 ± 0.05 нмоль/мл и 0.96 ± 0.19 нмоль/мг) [32].

Гомеостаз полиаминов в организме поддерживается, главным образом, через регуляцию их биосинтеза, катаболизма и транспорта [33–34].

Помимо того, что организм млекопитающих способен синтезировать полиамины самостоятельно, в качестве дополнительного источника могут служить продукты питания, а также микробиота кишечника [35]. Предположение о возможности поглощения полиаминов клетками подтверждено в работе [36]. Исследование показывает, что ингибирование

биосинтеза полиаминов посредством α-дифторметилорнитина (DFMO) стимулирует поглощение данных соединений из внешней среды.

На данный момент транспортные пути полиаминов хорошо изучены для одноклеточных организмов, таких как *E. coli* [37]. Однако для многоклеточных организмов, в том числе для млекопитающих полное понимание механизмов функционирования системы транспорта полиаминов не достигнуто. Согласно обзору [38], в котором приведен полномасштабный анализ исследований по данной теме, в настоящее время существует три модели, описывающие транспорт полиаминов в клетках млекопитающих. В общем случае, транспорт полиаминов зависит от «транспортера-носителя», температуры, pH-среды, времени, концентраций ионов Na^+, Mn^{2+}, Ca^{2+}, Mg^{2+}, а также является потенциал-зависимым.

Первая модель, представленная в работе [39], включает два этапа: транспорт субстрата в цитозоль посредством потенциал-зависимого мембранного транспортера и везикулярную секвестрацию, требующую градиента H^+.

Вторая модель описывает глипикан-опосредованный эндоцитоз. Предполагается, что спермидин, связываясь с гепарансульфатными фрагментами глипикана, поступает в клетку, где отделяется от глипикана путем окисления NO, что приводит к накоплению полиамина в специальных везикулах [40].

Согласно третьей модели, приведенной в работе [41], эндоцитоз полиаминов носит кавеолин-опосредованный характер: посредством некоего «рецептора полиаминов», строение которого не установлено. Как и в предыдущей модели, секреция полиаминов в везикулы опосредована NO.

Более глубокое понимание роли полиаминов в функционировании живых систем, включая систему поглощения (транспорта), биосинтез и катаболизм, открывает новые пути воздействия на клеточные процессы, в том числе связанные с различного рода патологиями. Создание синтетических аналогов и производных биогенных полиаминов позволит расширить арсенал лекарственных препаратов.

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ

Как отмечалось ранее, концентрация полиаминов наиболее высока в быстро обновляющихся тканях, так как данные соединения вовлечены в процессы дифференциации и пролиферации клеток. Скорость синтеза и поглощения внеклеточных полиаминов заметно выше в активно пролиферирующих клетках, что в полной мере справедливо и для опухолевых клеток [42]. Данное обстоятельство стимулировало интерес к полиаминам, как перспективным структурам лекарственного дизайна новых противоопухолевых препаратов. Первым успешным шагом в этом направлении можно считать исследование [43], посвященное синтезу моно- и дициано-производных биогенных полиаминов – спермина и спермидина – с различной длиной цепи. Из серии полученных соединений пять проявляли противоопухолевую активность, что было подтверждено *in vivo* [44].

К настоящему времени получено множество различных производных биогенных полиаминов, обладающих противоопухолевым эффектом, среди них присутствуют: симметричные и несимметричные алкилированные, гетерофункциональные, гетероцепные, стерически затрудненные и даже металлокомплексные аналоги [45, 46].

В общем случае, в качестве мишени выступают ферменты биосинтеза и катаболизма, воздействие на которые вызывает нарушение гомеостаза полиаминов в опухолевой клетке, приводящее к цитостатическому и/или апоптотическому эффекту [47].

Алкилированные аналоги

В работах Porter [48, 49] одной из первых была предпринята попытка изучения противоопухолевой активности *N*-алкильных и *N*-ацильных производных спермидина (рис. 4). Данные соединения способны конкурировать с немодифицированным спермидином за клеточное поглощение, замещая его и приводя к ингибированию роста клеток.

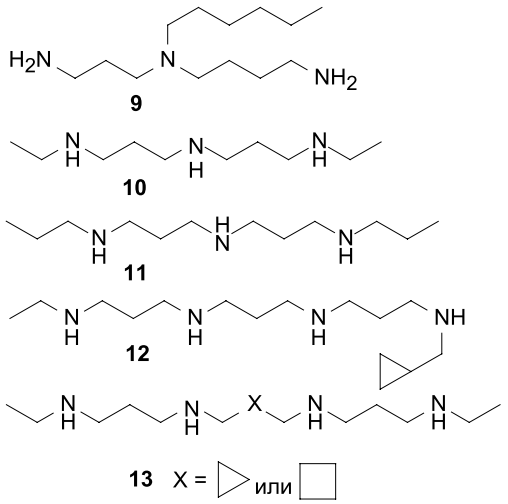


Рис. 4. *N*-алкильные и *N*-ацильные производные спермидина.
Fig. 4. *N*-alkyl and *N*-acyl derivatives of spermidine.

Наилучшей антипролиферативной активностью обладают N^4- и N^1,N^8-алкил замещенные производные спермидина, а именно N^4-гексил-, N^1,N^8-бис(этил) и N^1,N^8-бис(пропил) спермидины **9**–**11**.

Позднее было получено и исследовано множество разнообразных алкильных производных биогенных полиаминов. Среди них встречаются несимметричные **12**, а также конформационно затрудненные **13** производные норспермина [50, 51].

Бис-алкилированные, по терминальным аминогруппам, аналоги полиаминов вызывают усиленную индукцию катаболитического фермента SSAT, тем самым истощая внутриклеточные запасы полиаминов [52]. Причем метилированные производные, в большей степени оказывают цитостатический эффект, в то время как этильные и пропильные аналоги характеризуются цитотоксическим действием [53].

Также, в контексте структурной аналогии, стоит упомянуть о наличии противодиарейной активности алкилированных аналогов спермина [54].

Наибольший прогресс достигнут для N^1N^{14}-диэтилгомоспермина (DENSpm); исследования продвинулись до II фазы клинических испытаний в качестве противоопухолевого препарата для пациентов с неоперабельным раком печени, однако клинические испытания были остановлены ввиду низкой эффективности и наличия токсического эффекта на ЦНС [55].

Гетероцепные аналоги

Интересными со структурной точки зрения являются гетероцепные аналоги биогенных полиаминов, так как помимо метиленовых звеньев и аминогрупп в структуру молекулы включены атомы кислорода, серы, кремния и др. (рис. 5).

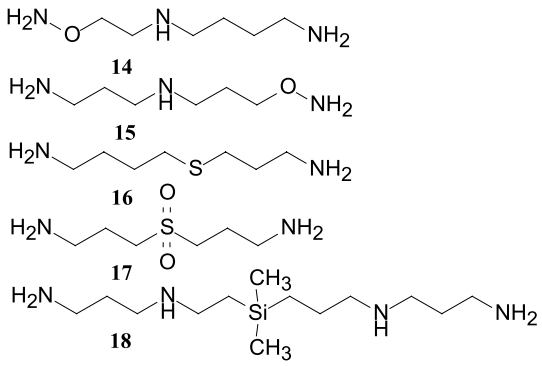


Рис. 5. Гетероцепные аналоги биогенных полиаминов.
Fig. 5. Heterochain analogs of biogenic polyamines.

Хомутов с соавторами одними из первых продемонстрировали ингибирующую способность аминооксианалога путресцина в отношении орнитиндекарбоксилазы (ODC) – фермента биосинтеза полиаминов [56]. В их дальнейших исследованиях синтезирована серия аминооксианалогов спермина и спермидина, и установлено, что аналоги 1-Ao-Spd **14** и 8-Ao-Spd **15** способны конкурировать с естественными (немодифицированными) субстратами за попадание в клетку. Изучение влияния на рост культуры клеток L1210 показало отсутствие цитотоксичности и наличие цитостатического воздействия IC_{50} = 70 и 100 мкМ для 1-Ao-Spd и 8-Ao-Spd, соответственно. Для аналога спермина (моно-Ao-Spm) значение IC_{50} составило 500 мкМ [57–59].

Позже, в работе [60] получены гетероцепные аналоги, содержащие серу **16**, кислород и сульфурильную группировку **17**. Однако широкого распространения структуры данного типа не получили.

Кремнийорганические производные были получены и исследованы на предмет противоопухолевой активности на линиях рака L1210 и на трансплантированной карциноме легкого Льюиса (DBA/2). Наилучший результат был достигнут при использовании (6-амино-3-азагексил), (7-амино-4-азагептил)-диметилсилана (AzhexAzhepSi) **18**, введение двух суточных доз по 25 ммоль/кг оказало значительное цитостатическое воздействие. Совместное применение «AzhexAzhepSi» и дифторметилорнитина (ДФМО) оказывает кумулятивный эффект на уменьшение размеров опухоли. ДФМО блокирует синтез путресцина из аминокислоты-предшественника орнитина, а диметилсилильные аналоги ингибируют катаболический фермент, полиаминоксидазу, тем самым приводя к истощению пула полиаминов и накоплению «миметиков» в клетке [61].

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ И ФУНГИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ

Формирование резистентности (устойчивости) некоторых бактериальных возбудителей инфекций ко многим антибиотикам является большой проблемой современной медицины и фармакологии. Данное обстоятельство стимулирует исследования, направленные на поиск и создание новых антибактериальных агентов [62].

Потенциальные антибактериальные агенты обнаружены в метаболитах морской губки *Suberea ianthelliformis*, о чем сообщает Xu в исследовании [63]. Структурно данные алкалоиды представляют собой производные полиаминов – спермина и спермидина. По данным [64] *Ianthelliformisamine A* **19** и *Ianthelliformisamine C* **20** (рис. 6) демонстрируют антибактериальную активность в отношении грамотрицательной бактерии *P. aeruginosa*, значение EC_{50} составляет 7 μМ и 9 μМ, соответственно.

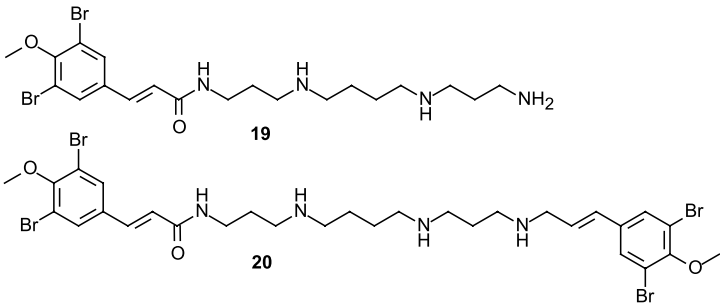


Рис. 6. *Ianthelliformisamine A* **19** и *Ianthelliformisamine C* **20**.
Fig. 6. *Ianthelliformisamine A* **19** and *Ianthelliformisamine C* **20**.

Khan [65] впервые осуществил синтез, а также исследовал антибактериальную активность ряда структурных аналогов *Ianthelliformisamine A–C* (рис. 7). Наилучший результат продемонстрировали образцы **21** и **22:** минимальная ингибирующая концентрация MIC для *E. coli* составляет 1.2 и 0.15 μM, соответственно; для *S. aureus* MIC = 0.12 и 0.15 μM, соответственно.

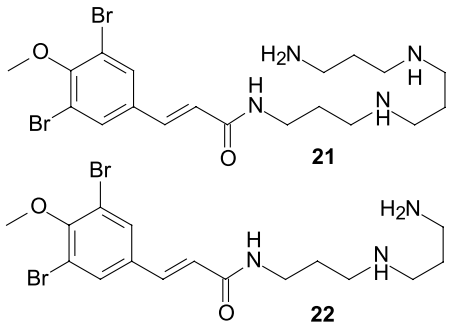


Рис. 7. Структурные аналоги *Ianthelliformisamine A–C* (**21**, **22**).
Fig. 7. Structural analogs of *Ianthelliformisamine A–C* (**21**, **22**).

Другими, но в некоторой степени схожими, аналогами алкалоидов морской губки *Suberea ianthelliformis* являются соединения **23**, **24** (рис. 8). Они обладают хорошей антибактериальной активностью по отношению к грамположительным бактериям *S. intermedius* и *S. aureus*, значения MIC равны 3.125 и 6.25 μM, соответственно. Также отмечено сильное фунгицидное действие **23** против *C. albicans* (MIC = 17.2 μM) и *C. neoformans* (MIC = 1.1 μM) [66].

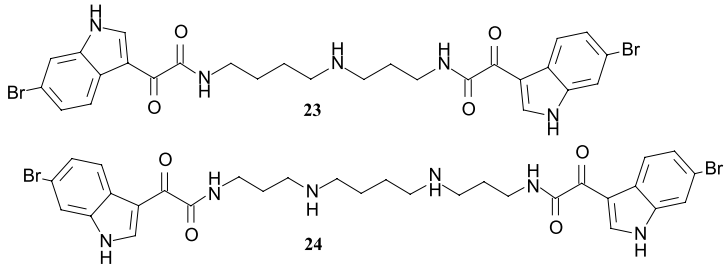


Рис. 8. Аналоги **23**, **24** алкалоидов морской губки *Suberea ianthelliformis*.
Fig. 8. Analogues **23**, **24** of the alkaloids of the sea sponge *Suberea ianthelliformis*.

Не менее интересными антибактериальными агентами являются аналоги мотупорамина А (алкалоид морской губки *Xestosponga exigua*), содержащие в своем составе полиаминовый фрагмент (рис. 9). Данные структуры **25**, **26** оказывают сильный антибактериальный эффект в отношении стафилококков (*S. aureus* и *S. intermedius*), грамположительного энтерококка (*E. faecalis*), кишечной палочки (*E. coli*), а также против грамотрицательной синегнойной палочки (*P. aeruginosa*); значения минимальной ингибирующей концентрации MIC находятся в пределе от 1.56 до 12.5 μM [67].

Также стоит упомянуть бис-ацетилированные полиамины **29**. Они обладают менее выраженными антибактериальными свойствами, чем ранее описанные соединения. Авторы отмечают возможность использования данных структур в качестве сенсибилизаторов некоторых бактериальных патогенов, однако применение сдерживается наличием неспецифической токсичности [68].

Предположительно, механизм действия полиаминовых антибиотиков базируется на деполяризации и/или нарушении целостности мембраны клетки. Разработка структур подобного действия, в некоторой степени, поможет решить проблему возникновения резистентности [69].

ПРОТИВОПАРАЗИТАРНАЯ АКТИВНОСТЬ

Немалую опасность, особенно для населения регионов с тропическим и субтропическим климатом, представляют трансмиссивные заболевания, вызванные простейшими паразитарными организмами *P. falciparum*, *L. tropica*, *L. donovani*, *T. cruzi* и другими. В прошлом для лечения малярии и лейшманиоза применяли препарат на основе пятивалентной сурьмы – солюсурьмин. Позднее появились новые препараты, такие как хлорохин, примахин, мефлохин

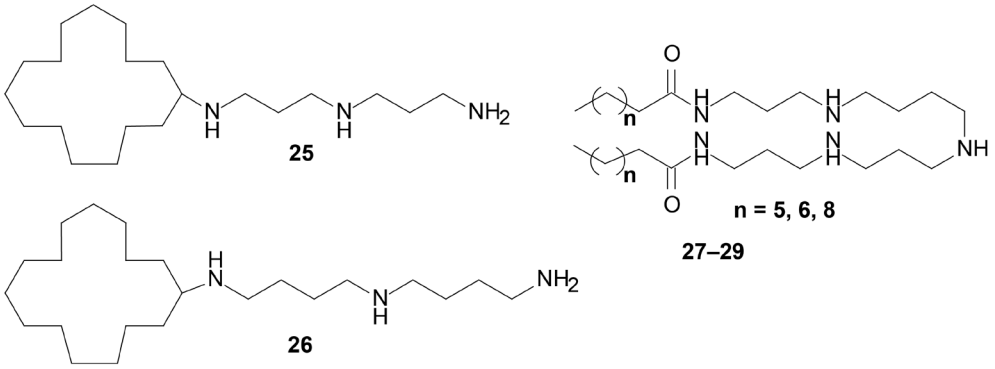


Рис. 9. Аналоги мотупорамина А **25**, **26** и бис-ацетилированные полиамины **27**–**29**.
Fig. 9. Analogs of motuporamine A **25**, **26** and bis-acetylated polyamines **27**–**29**.

и другие, однако существенной проблемой является возникновение устойчивости к действию данных препаратов [70].

Новым подходом в химиотерапии подобных заболеваний может послужить «полиаминовый путь». Так, одноклеточные паразиты имеют повышенную потребность в полиаминах из-за склонности к быстрому размножению. Вмешательство в метаболизм полиаминов, вероятно, окажет угнетающее воздействие на жизнедеятельность этих микроорганизмов [71].

Подтверждение этому было найдено в работе [72]. Был изучен ряд бис(бензил) полиаминовых аналогов **30** с различной длиной цепи (рис. 10), а также проведены испытания ингибирующего воздействия (*in vivo*) на рост хлорохин-устойчивого штамма *P. falciparum*.

По результатам испытаний наилучшим ингибирующим эффектом в отношении как резистентного, так и чувствительного к хлорохину штамма *P. falciparum*, обладает структура MDL 27695 (n = 7). Позже была подтверждена эффективность данного соединения при борьбе с *L. donovani* – возбудителем лейшманиоза [73]. В исследовании [74] отмечена возможность использования подобных аналогов для борьбы с африканской сонной болезнью, вызываемую *T. cruzi* (болезнь Шагаса).

Помимо этого, авторы исследования [75] сообщают о схожей противопаразитарной активности *N*,*N*-замещенных аналогов биогенных диаминов – путресцина и кадаверина.

Антиплазмидную активность в отношении *P. falciparum* проявляют 1,3,5-триазин-замещенные полиамины **31**, о чем сообщено в работе Klenke [76]. Наибольшую противомалярийную активность в отношении *P. falciparum* показали длиноцепочные метилированные структуры (n = 9, R_1, R_2 = $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$); значения EC_{50} составляют 0.0477 до 0.0698 для линии NF54 (дикого типа) и от 0.0519 до 0.0622 для K1 (примахин, хлорохин резистентная), соответственно. Данные структуры также показали хорошую активность в отношении *T. cruzi* [77]. Однако стоит отметить, что выдающаяся антиплазмидная активность отягощена наличием острой токсичности.

Еще одна группа соединений, представляющая интерес в контексте подавления жизнедеятельности *P. falciparum*, включает бис(мочевино) и бис(тиомочевино) производные биогенных полиаминов **32**, синтез и биологические испытания которых описаны в работе Verlinden [78]. Установлено, что наилучшие результаты демонстрируют структуры с большей длиной углеродной цепи (n = 6, 7), значение EC_{50} варьируется от 100 до 650 нМ. Кроме того, противомалярийный эффект несколько выше у образцов, которые содержат дифенилпропилкарбаматные фрагменты.

В работе Niemand представлены антраценовые конъюгаты биогенных полиаминов (рис. 11); исследовано *in vitro* ингибирующее воздействие на рост *P. falciparum* и некоторых линий раковых клеток. Наилучший эффект продемонстрировал N^1-[(антрацен-9-ил)метил]бутан-1,4-диамин **33**; значение EC_{50} в отношении малярийного плазмодия составило 0.64 ± 0.04 мМ [79].

Угнетающее воздействие на развитие *P. falciparum* также оказывают 1,14-дифенилацетамидные производные спермина **34**, о чем сообщают авторы [80].

Также стоит отметить индолглиоксамидные аналоги **35**, обладающие аниплазмидным эффектом,

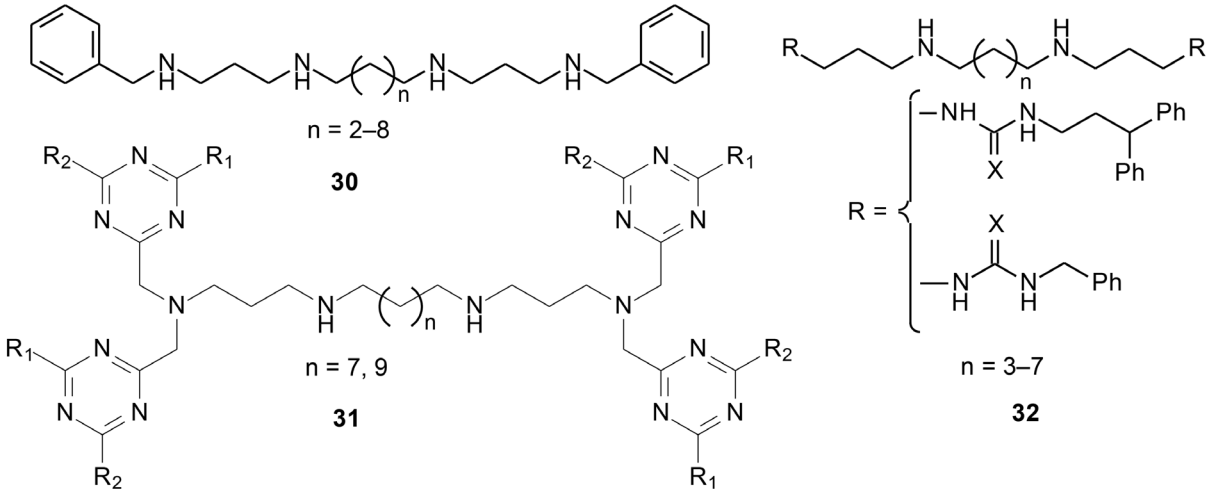


Рис. 10. Бис(бензил)полиаминовые аналоги **30**, 1,3,5-триазин-замещенные полиамины **31**, бис(тиомочевино) производные биогенных полиаминов **32**.
Fig. 10. Bis(benzyl)polyamine analogs **30**, 1,3,5-triazine-substituted polyamines **31**, bis(thiourea)derivatives of biogenic polyamines **32**.

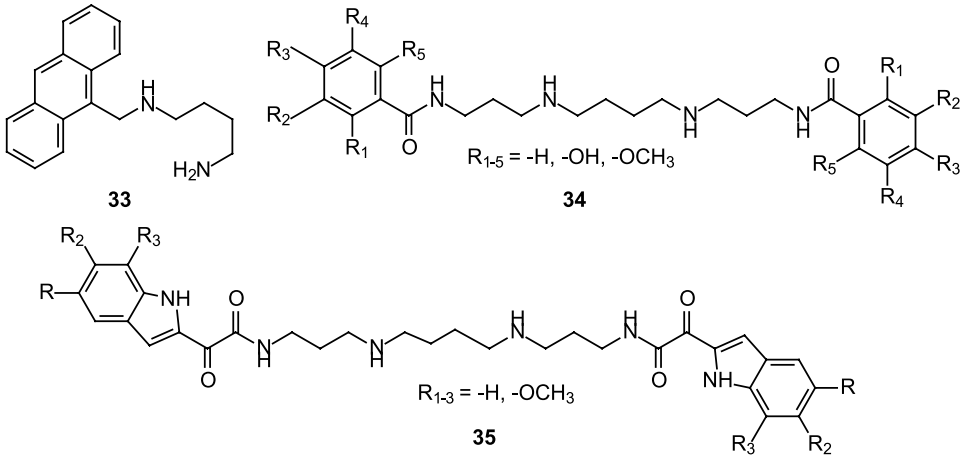


Рис. 11. *N*[1]-[(антрацен-9-ил)метил]бутан-1,4-диамин **33**,
1,14-дифенилацетамидные производные спермина **34**, индолглиоксамидные аналоги **35**.
Fig. 11. *N*[1]-[(anthracene-9-yl)methyl]butane-1,4-diamine **33**,
1,14-diphenylacetamide derivatives of spermine **34**, indoleglyoxamide analogs **35**.

особенно в отношении *T. brucei*; значения EC_{50} варьируется от 0.18 до 0.27 мМ [81].

В общем случае, противопаразитное действие аналогов полиаминов имеет химиотерапевтический характер. Нарушение обменных процессов, вызванное ингибированием ферментов биосинтеза/катаболизма полиаминов, а также взаимодействие с ДНК/РНК вызывает гибель патогенных организмов [82].

АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Наличие биологической активности в отношении сердечно-сосудистой системы у веществ, структурно схожих с биогенными полиаминами, можно объяснить на основании принципа структурного подобия [83].

Так, биогенные полиамины, локализованные в цитоплазме, способны модулировать активность потенциал-зависимых натриевых каналов Na_V, о чем сообщают Huang и Moczydlowski в исследовании [84]. В более поздней работе те же авторы, сравнивая чувствительность различных изоформ натриевых каналов (Na_V) млекопитающих, пришли к выводу, что сердечный канал (Na_V 1.5) более чувствителен к блокирующему действию полиаминов, чем другие изоформы [85].

Помимо натриевых каналов, полиамины – спермин, спермидин – наряду с катионами Mg^{2+}, регулируют проводимость калиевых каналов входящего выпрямления (Kir), что было продемонстрировано на примере Kir 2.1 [86]. Модуляция каналов данного типа оказывает воздействие на частоту сердечных сокращений, а также на формирование потенциала действия кардиомиоцитов [87].

Практическим подтверждением данного предположения можно считать работу [88], в которой исследовали антиаритмическую активность аналогов полиаминов на крысах линии Wistar; желудочковую фибрилляцию провоцировали изопреналином. Наибольшую антиаритмическую активность демонстрируют структуры PYR 3.3.3 и PYR 3.4.3 **36** (рис. 12); при введении крысам дозы 59 ммоль/кг выживаемость животных составила 60%.

Другой пример антиаритмического воздействия аналогов биогенных полиаминов описан в исследовании [89], в котором изучали активность линейных метоксифенилтриазаалканов **37**.

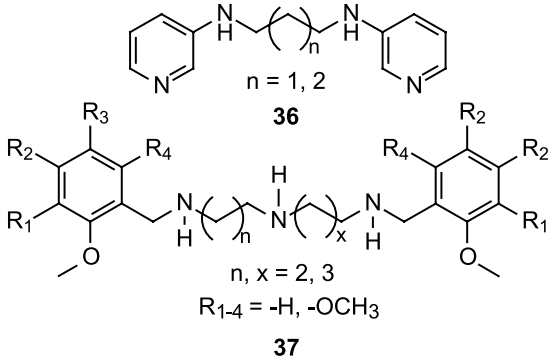


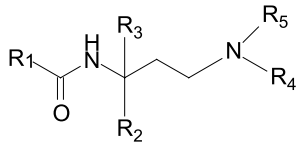
Рис. 12. PYR 3.3.3 и PYR 3.4.3 **36**,
линейные метоксифенилтриазаалканы **37**.
Fig. 12. PYR 3.3.3 and PYR 4.4.4 **36**,
linear methoxyphenyltriazaalkanes **37**.

Значения полулетальной дозы LD_{50} при внутрибрюшинном способе введения, для рассматриваемых соединений варьируются от 35.1 до 163.3 мг/кг. В отношении аконитовой модели аритмии, активность проявили структуры, содержащие два метиленовых звена между аминогруппами (n = x = 2), в то время как для хлоркальциевой модели активными оказались молекулы с тремя метиленовыми звеньями между атомами азота (n = x = 3). Данное

обстоятельство может свидетельствовать о различных мишенях воздействия. Исключением является N^1-(2,3,4-триметоксибензил)-N^2-{2-[(2,3,4-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамин, который активен во всех исследуемых моделях аритмии. Помимо этого, некоторые соединения проявляли статистически значимое антиишемическое действие, что было подтверждено на изопреналиновой модели ишемии.

Результатом долгих лет поиска и колоссального объема проделанной работы является разработка структур класса *N*-замещенных аминоамидов, потенциальных антиаритмических препаратов нового поколения.

Со структурной точки зрения, а также в контексте настоящей работы, данные соединения **38** можно рассматривать как производные путресцина (n = 2), кадаверина (n = 3) или их аналогов (n > 3) (рис. 13).



38

Рис. 13. Соединения **38** – производные путресцина, кадаверина и их аналогов.
Fig. 13. Compounds **38** – derivatives of putrescine, cadaverine and their analogs.

Проведено множество работ, направленных на получение и исследование биологического действия ряда структур, содержащих различные заместители при аминной (NR_4R_5 = $N(CH_3)_2$, $N(C_2H_5)_2$, пиперидил, морфолино, $N(C_3H_7)_2$, $N(C_4H_9)_2$), амидной (R_1 = CH_3, H, C_6H_5, $CH_2C_6H_5$, 1-адамантил, циклогексил и др.) группах и в основной цепи молекулы (R_2 = алкил, C_6H_5, RC_6H_4; R_3 = H, алкил) [90].

В результате проведенных испытаний установлено, что данные соединения являются малотоксичными, высокоактивными антиаритмическими агентами, что продемонстрировано на аконитовой модели аритмии крыс (значения антиаритмического индекса на порядок выше в сравнении с новокаинамидом); значения полулетальной дозы LD_{50} для большинства соединений варьировались от 110 до 940 мг/кг при внутрибрюшинном способе введения [91].

НЕЙРОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ

Продолжая тему о воздействии полиаминов на ионные каналы, нельзя не отметить способность полиаминов модулировать *N*-метил-D-аспартатный рецептор (NMDA-рецептор), один из подтипов ионотропных глутаматовых рецепторов (iGlu) [92], который играет важную роль в нейрональной коммуникации, в механизме синаптической пластичности и, как следствие, в процессе мышления и памяти [93]. Нарушение в работе рецептора может приводить к возникновению ряда патологических состояний, таких как шизофрения, нейродегенеративные заболевания, депрессивные расстройства и др. [94–96]. С момента открытия взаимосвязи между данными расстройствами и iGlu-рецепторами предпринят ряд попыток разработки фармакологических агентов с целью терапии и коррекции подобных состояний.

В ряде исследований [97–100] сообщают о наличии нейропротекторного действия биогенных полиаминов, таких как путресцин, спермидин и спермин в отношении различных типов повреждений, включая механическое, нейротоксическое и ишемию. Так, инсульт ишемического типа инициирует чрезмерную активацию возбуждающих синапсов, сопровождаемую устойчивым притоком Ca^{2+} через глутаматовые рецепторы; повышение внутриклеточного Ca^{2+} запускает процесс гибели нейронов [101]

Аналоги полиаминов, способные конкурентно связываться с NDMA-рецептором, по сравнению с глутаматом, являются его антагонистами и, тем самым, могут оказывать нейропротекторное действие при некоторых видах повреждений.

Сульфанильные производные спермина (рис. 14) – N^1-дансилспермин (N^1-DnsSpm) **39** и N^1-(*n*-октосульфонил)спермин (N^1-OsSpm) **40** способны ингибировать NDMA NR1 и NR2A рецепторы в несколько раз сильнее, чем спермин; данное обстоятельство позволяет рассматривать данные соединения в качестве потенциальных нейропротекторных агентов [102, 103]. Помимо этого, Kirby [104] сообщает, что в большой дозе N^1-дансилспермин (N^1-DnsSpm) оказывает противоэпилептический эффект.

Также стоит упомянуть антраценовые **41** и антрахиноновые **42** производные спермина и гомоспермина, которые также являются сильными антагонистами, что продемонстрировано в работе [105] на примере рекомбинантных NMDA рецепторов (NRs).

В литературе, помимо сульфанильных, антраценовых и антрахиноновых производных, также описаны индановые **43** [106], адамантановые **44** [107], бензильные [108] и хинолиновые структуры [109], основой которых являются фрагменты биогенных полиаминов.

Отдельного внимания заслуживают природные производные полиаминов – полиаминовые токсины, присутствующие в яде некоторых насекомых и пауков (рис. 15). Впервые полиаминовые токсины **45** были выделены из яда паука *Argiope lobata* и охарактеризованы в работе [110]. Позже была обнаружена способность данных соединений воздействовать на ЦНС млекопитающих; полиаминовые токсины, в основном, являются

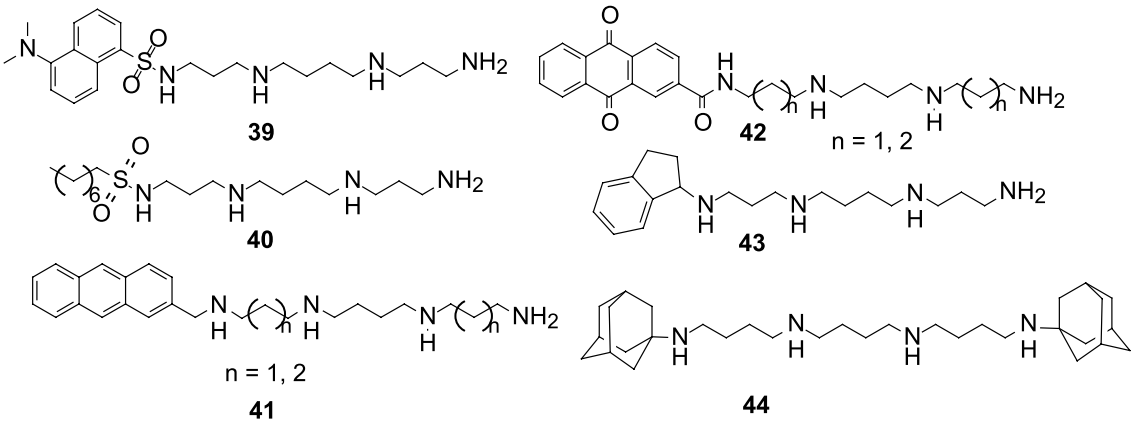


Рис. 14. Сульфанильные производные спермина **39**, **40**, антраценовые **41** и антрахиноновые **42** производные спермина и гомоспермина, индановые **43**, адамантановые **44** структуры.
Fig. 14. Sulfanyl derivatives of spermine **39**, **40**, anthracene **41** and anthraquinone **42** derivatives of spermine and homospermine, indane **43**, adamantane **44** structures.

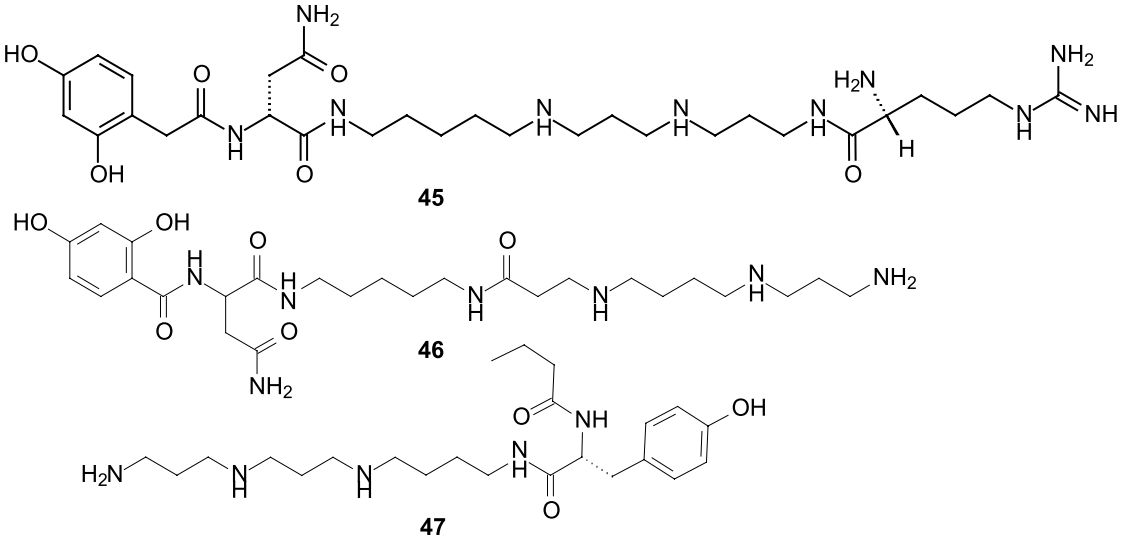


Рис. 15. Полиаминовые токсины, присутствующие в яде пауков **45**, **46** и ос **47**.
Fig. 15. Polyamine toxins found in spider **45**, **46** and wasp **47** venom.

неселективными антагонистами (iGlu) рецепторов; блокирующее воздействие осуществляется по неконкурентному механизму [111]. Подобный механизм лежит в основе препарата (Ebixa®), применяемого при деменции альцгеймеровского типа умеренной и тяжелой степени [112].

Еще одним примером полиаминового токсина паука можно считать JSTX-3 **46**, который был выделен из яда *Nephila clavata*; JSTX-3 способен неконкурентно блокировать AMPA глутаматный рецептор, оказывая нейропротекторное воздействие [113]. Кроме того, отмечено противоэпилептическое действие данного токсина, что продемонстрировано *in vitro* на нейронах гипокампа CA1 человека [114].

Токсин PhTX-433 **47**, который содержится в яде ос вида *Philanthus triangulum*, является сильным антагонистом AMPA и каинатного рецептора [115]. Также отмечено его сильное блокирующее действие на никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (nACh) [116]. Наличие активности в отношении iGlu рецепторов, позволило использовать PhTX-433 для определения их субъединичного состава [117].

Интерес к этим структурам и к сопряженному биологическому действию в отношении действия на ЦНС млекопитающих не ограничился изучением только природных полиаминовых токсинов. Предприняты попытки установления взаимосвязи «структура-активность» [118], которые привели к созданию ряда синтетических аналогов – антагонистов глутаматных [119, 120] и никотиновых ацетилхолиновых [121, 122] рецепторов.

Отдельно необходимо рассмотреть соединения, представляющие потенциальную терапевтическую пользу в аспекте нейродегенеративных заболеваний. Общей чертой для заболеваний данной группы является необратимая, прогрессирующая гибель нервных

клеток, сопровождаемая возникновением симптомов нарушения памяти и моторных функций. В настоящее время не существует лекарственных препаратов, позволяющих излечивать (останавливать патологический процесс) пациентов, страдающих заболеваниями данной группы. Более того, для подобных расстройств до сих пор не установлен механизм их возникновения.

Фармакология нейродегенаративных заболеваний сводится к поддерживающей терапии. Основными мишенями воздействия являются ионотропные каналы и сопряженные ферменты деградации нейромедиаторов.

Ниже представлены структуры полиаминового ряда, представляющие потенциальный интерес в борьбе с данными патологиями.

На основе концепции MTDL (от англ. multi-target-directed-ligands) в работе, опубликованной Bolognesi [123], спроектировано несколько структур **48**–**50** с целью комплексной борьбы с болезнью Альцгеймера (рис. 16). Все они проявляют ингибирующее воздействие на ацетилхолинэстеразу (AChE), замедляя деградацию одного из основных нейромедиаторов – ацетилхолина, значение IC_{50} заключены в пределах от 1.5 nM до 0.17μM. Кроме того, зафиксировано ингибирующее воздействие соединений **49**, **50** и **53**, описанных в исследовании [124], на агрегацию амилоидного белка (Aβ40), который оказывает разрушительное воздействие на нервную ткань. Отложение амилоидных агрегатов является одной из основных гипотез о механизмах возникновения болезни Альцгеймера [125, 126].

Другой мишенью воздействия, отличной от вышеописанных структур, обладают дисульфидные аналоги бенекстрамина **51**, **52**, известного блокатора α-адренорецептров. Di Paolo продемонстрировал способность данных соединений ингибировать изоформы моноаминоксидазы человека (MAO A и MAO B), одного из основных ферментов катаболизма моноаминов [127]. Биогенные моноамины – дофамин, серотонин, катехоламины – важнейшие нейромедиаторы, в деградации которых участвует MAO.

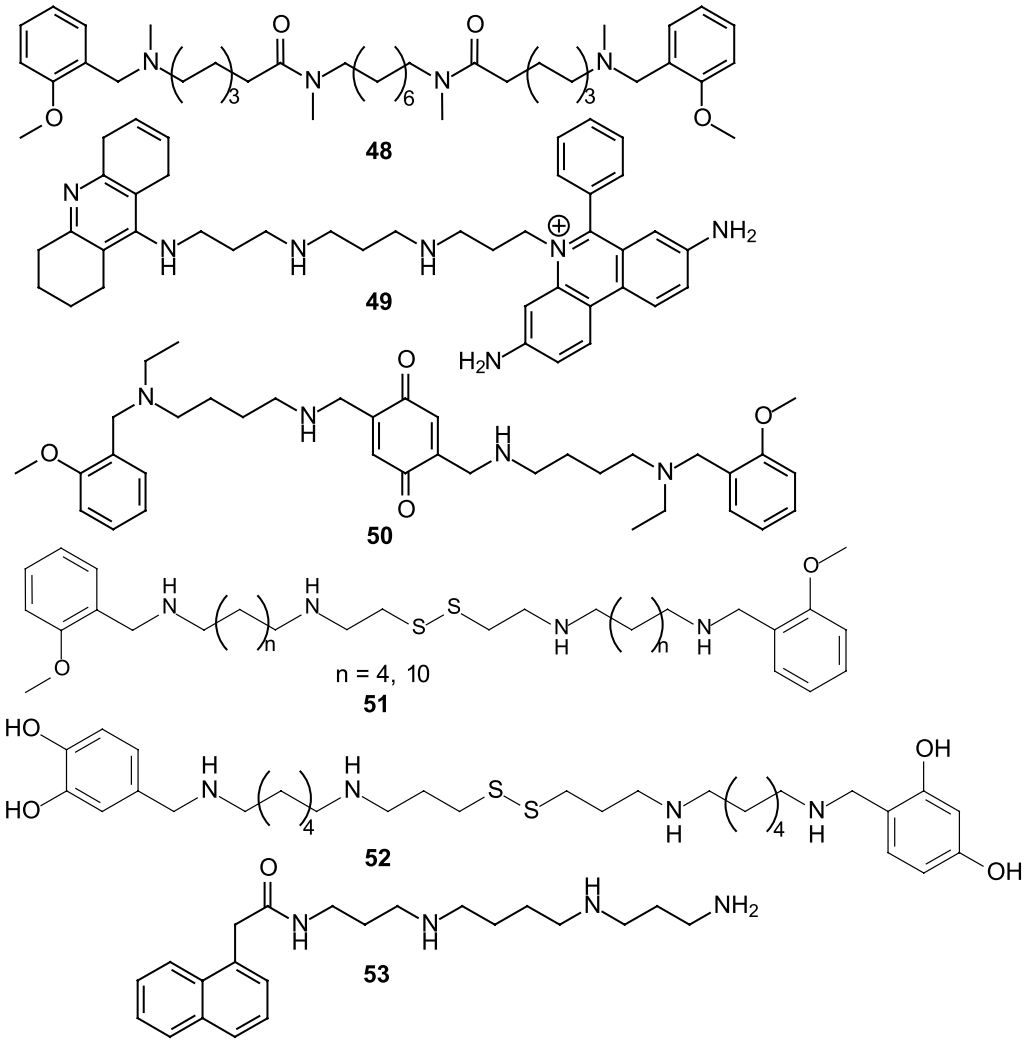


Рис. 16. Спроектированные структуры для борьбы с болезнью Альцгеймера.
Fig. 16. Engineered structures to fight Alzheimer's disease.

Блокирование действия моноаминоксидазы является привлекательной мишенью для борьбы с нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Паркинсона и Альцгеймера, а также с некоторыми психоневрологическими расстройствами, включая депрессивные состояния [128–130].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования в области биохимии полиаминов позволят повысить уровень понимания роли данных соединений в функционировании живых систем – от примитивных бактерий до человека. Изучение клеточного транспорта полиаминов, взаимодействия с рецепторами, мембранами, макромолекулами нуклеиновых кислот и белков значительно расширят арсенал фармакологических агентов для борьбы с такими патологиями как онкологические, сердечно-сосудистые и психоневрологические заболевания.

Вклад авторов

Авторы внесли равнозначный вклад в исследовательскую работу, компоновка материалов и техническое оформление статьи выполнены О.С. Егоровым.

Authors' contribution

The authors equally contributed to the research work, the arrangement of the materials and the technical design of the article were made by O.S. Egorov.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Shoji T., Hashimoto T. Polyamine-Derived Alkaloids in Plants: Molecular Elucidation of Biosynthesis. In: *Polyamines: A Universal Molecular Nexus for Growth, Survival, and Specialized Metabolism*. Tokyo, Japan: Springer; 2015. P. 189–200. https://doi.org/10.1007/978-4-431-55212-3_16

2. Kachel H.S., Buckingham S.D., Sattelle D.B. Insect toxins–selective pharmacological tools and drug/chemical leads. *Curr. Opin. Insect. Sci.* 2018;30:93–98. https://doi.org/10.1016/j.cois.2018.10.001

3. Fujiwara T., Hasegawa S., Hirashima N., Nakanishi M., Ohwada T. Gene transfection activities of amphiphilic steroid–polyamine conjugates. *Biochim. Biophys. Acta. Biomembr*. 2000;1468(1–2):396–402. https://doi.org/10.1016/S0005-2736(00)00278-9

4. Menzi M., Lightfoot H.L., Hall J. Polyamine–oligonucleotide conjugates: a promising direction for nucleic acid tools and therapeutics. *Future Med. Chem.* 2015;7(13):1733–1749. https://doi.org/10.4155/fmc.15.90

5. Pegg A.E. Functions of polyamines in mammals. *J. Biol. Chem.* 2016;291(29):14904–14912. https://doi.org/10.1074/jbc.r116.731661

6. Bachrach U. Naturally occurring polyamines: interaction with macromolecules. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2005;6(6):559–566. https://doi.org/10.2174/138920305774933240

7. D'Agostino L., Di Pietro M., Di Luccia A. Nuclear aggregates of polyamines are supramolecular structures that play a crucial role in genomic DNA protection and conformation. *The FEBS J.* 2005;272(15):3777–3787. https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2005.04782.x

8. Douki T., Bretonniere Y., Cadet J. Protection against radiation-induced degradation of DNA bases by polyamines. *Radiat. Res.* 2000;153(1):29–35. https://doi.org/10.1667/0033-7587(2000)153[0029:PARIDO]2.0.CO;2

9. Rudolphi-Szydło E., Filek M., Dyba B., Miszalski Z., Zembala M. Antioxidative action of polyamines in protection of phospholipid membranes exposed to ozone stress. *Acta Biochim. Pol*. 2020;67(2):259–262. https://doi.org/10.18388/abp.2020_5230

10. Rosenheim O. The isolation of spermine phosphate from semen and testis. *Biochem. J.* 1924;18(6):1253–1262. https://doi.org/10.1042/bj0181253

11. Bachrach U. The early history of polyamine research. *Plant Physiol. Biochem.* 2010;48(7):490–495. https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2010.02.003

12. Michael A.J. Polyamines in eukaryotes, bacteria, and archaea. *J. Biol. Chem.* 2016;291(29):14896–14903. https://doi.org/10.1074/jbc.R116.734780

13. Kuksa V., Buchan R., Lin P. K.T. Synthesis of polyamines, their derivatives, analogues and conjugates. *Synthesis.* 2000;2000(09):1189–1207. https://doi.org/10.1055/s-2000-6405

14. Gupta K., Dey A., Gupta B. Plant polyamines in abiotic stress responses. *Acta Physiol. Plant.* 2015;35(7):2015–2036. https://doi.org/10.1007/s11738-013-1239-4

15. Urdiales J.L., Medina M.A., Sanchez-Jimenez F. Polyamine metabolism revisited. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001;13(9):1015–1019. https://doi.org/10.1097/00042737-200109000-00003

16. Mimitsuka T., Sawai H., Hatsu M., Yamada K. Metabolic engineering of Corynebacterium glutamicum for cadaverine fermentation. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2007;71(9):2130–2135. https://doi.org/10.1271/bbb.60699

17. Chou, H.T., Li, J.Y., Peng, Y.C., Lu, C.D. Molecular characterization of PauR and its role in control of putrescine and cadaverine catabolism through the γ-glutamylation pathway in Pseudomonas aeruginosa PAO1. *J. Bacteriol.* 2013;195(17):3906–3913. https://doi.org/10.1128/jb.00275-13

18. Konishi H., Nakajima T., Sano I. Metabolism of putrescine in the central nervous system. *J. Biochem.* 1977;81(2):355–360. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a131466

19. Casero Jr R.A., Pegg A.E. Spermidine/spermine N^1-acetyltransferase—the turning point in polyamine metabolism. *Faseb J.* 1993;7(8):653–66. https://doi.org/10.1096/fasebj.7.8.8500690

20. Vujcic S., Diegelman P., Bacchi C.J., Kramer D.L., Porter C.W. Identification and characterization of a novel flavin-containing spermine oxidase of mammalian cell origin. *Biochem. J.* 2002;367(3):665–675. https://doi.org/10.1042/bj20020720

21. Takao K., Sugita Y. Pentamine as a Substrate for Measuring Spermine Oxidase Activity. In: *Polyamines: Methods and Protocols*. New York, USA: Humana Press; 2018. P. 149–154. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7398-9_15

22. Casero Jr R.A., Pegg A.E. Polyamine catabolism and disease. *Biochem. J.* 2009;421(3):323–338. https://doi.org/10.1042/bj20090598

23. Seiler N., Eichentopf B. 4-Aminobutyrate in mammalian putrescine catabolism. *Biochem. J.* 1975;152(2):201–210. https://doi.org/10.1042/bj1520201

24. Burkard W.P., Gey K.F., Pletscher A. Diamine oxidase in the brain of vertebrates. *J. Neurochem.* 1963;10(3):183–186. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1963.tb09481.x

25. Seiler N., Schmidt-Glenewinkel T., Sarhan S. On the formation of γ-aminobutyric acid from putrescine in brain. *J. Biochem.* 1979;86(1):277–278.

26. Seiler N., Lamberty U., Al-Therib M.J. Acetyl-Coenzyme A:1, 4-diaminobutane *N*-acetyltransfetase: activity in rat brain during development, in experimental brain tumors and in brains of fish of different metabolic activity. *J. Neurochem.* 1975;24(4):797–800.

27. Seiler N., Al-Therib M.J. Acetyl-CoA:1, 4-diaminobutane *N*-acetyltransferase occurence in vertebrate organs and subcellular localization. *Biochim. Biophys. Acta. Gen. Subj.* 1974;354(2):206–212. https://doi.org/10.1016/0304-4165(74)90007-5

28. Sessa A., Perin A. Diamine oxidase in relation to diamine and polyamine metabolism. *Agents and Actions.* 1994;43(1–2):69–77. https://doi.org/10.1007/BF02005768

29. Missala K., Sourkes T.L., Putrescine catabolism in rats given heparin or aminoguanidine. *Eur. J. Pharmacol.* 1980;64(4):307–311. https://doi.org/10.1016/0014-2999(80)90238-1

30. Schayer R.W., Smiley R.L., Kennedy J. Diamine oxidase and cadaverine metabolism. *J. Biol. Chem.* 1954;206(1):461–464.

31. Ekegren T., Gomes-Trolin C., Nygren I., Askmark H. Maintained regulation of polyamines in spinal cord from patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2004;222(1–2):49–53. https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.04.011

32. Ekegren T., Gomes-Trolin C. Determination of polyamines in human tissues by precolumn derivatization with 9-fluorenylmethyl chloroformate and high-performance liquid chromatography. *Anal. Biochem.* 2005;338(2):179–185. https://doi.org/10.1016/j.ab.2004.11.040

33. Wallace H.M., Fraser A.V. Inhibitors of polyamine metabolism. *Amino acids.* 2004;26(4):353–365. https://doi.org/10.1007/s00726-004-0092-6

34. Palmer A.J., Wallace H.M. The polyamine transport system as a target for anticancer drug development. *Amino acids.* 2010;38(2):415–422. https://doi.org/10.1007/s00726-009-0400-2

35. Bardocz S., Grant G., Brown D.S., Pusztai A. Polyamines in food—implications for growth and health. *J. Nutr. Biochem.* 1993;4(2):66–71. https://doi.org/10.1016/0955-2863(93)90001-D

36. Ask A., Persson L., Heby O. Increased survival of L1210 leukemic mice by prevention of the utilization of extracellular polyamines. Studies using a polyamineuptake mutant, antibiotics and a polyamine-deficient diet. *Cancer Lett.* 1992;66(1):29–34. https://doi.org/10.1016/0304-3835(92)90276-2

37. Igarashi K., Ito K., Kashiwagi K. Polyamine uptake systems in *Escherichia coli*. *Res. Microbiol.* 2001;152(3–4):271–278. https://doi.org/10.1016/S0923-2508(01)01198-6

38. Poulin R., Casero R.A., Soulet D. Recent advances in the molecular biology of metazoan polyamine transport. *Amino acids.* 2012;42(2–3):711–723. https://doi.org/10.1007/s00726-011-0987-y

39. Soulet D., Gagnon B., Rivest S., Audette M., Poulin R. A fluorescent probe of polyamine transport accumulates into intracellular acidic vesicles via a two-step mechanism. *J. Biol. Chem.* 2004;279(47):49355–49366. https://doi.org/10.1074/jbc.M401287200

40. Belting M., Mani K., Jönsson M., Cheng F., Sandgren S., Jonsson S., Ding K., Delcros J., Fransson L. Glypican-1 is a vehicle for polyamine uptake in mammalian cells a pivotal role for nitrosothiol-derived nitric oxide. *J. Biol. Chem.* 2003;278(47):47181–47189. https://doi.org/10.1074/jbc.M308325200

41. Uemura T., Yerushalmi H.F., Tsaprailis G., Stringer D.E., Pastorian K.E., Hawel L., Byus C.V., Gerner E.W. Identification and characterization of a diamine exporter in colon epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 2008;283(39):26428–26435. https://doi.org/10.1074/jbc.M804714200

42. Bachrach U., Seiler N. Formation of acetylpolyamines and putrescine from spermidine by normal and transformed chick embryo fibroblasts. *Cancer Res.* 1981;41(3):1205–1208.

43. Israel M., Rosenfield J.S., Modest E.J. Analogs of Spermine and Spermidine. I. Synthesis of Polymethylenepolyamines by Reduction of Cyanoethylated α, ι-Alkylenediamines1,2. *J. Med. Chem.* 1964;7(6):710–716. https://doi.org/10.1021/jm00336a006

44. Maddock C. L., D'Angio G.J., Farber S., Handler A.H. Biological studies of Actinomycin D. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1960;89(2):386–398. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1960.tb20162.x

45. Serre D., Erbek S., Berthet N., Ronot X., Martel-Frachet V., Thomas F. Copper(II) complexes of N_3O tripodal ligands appended with pyrene and polyamine groups: anti-proliferative and nuclease activities. *J. Inorg. Biochem*. 2018;179:121–134. https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.11.006

46. Silva T.M., Andersson S., Sukumaran S.K., Marques M.P., Persson L., Oredsson S. Norspermidine and novel Pd(II) and Pt(II) polynuclear complexes of norspermidine as potential antineoplastic agents against breast cancer. *PLoS One.* 2013;8(2):e55651. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055651

47. Seiler N. Thirty years of polyamine-related approaches to cancer therapy. Retrospect and prospect. Part 1. Selective enzyme inhibitors. *Curr. Drug. Targets*. 2003;4(7):537–564. https://doi.org/10.2174/1389450033490885

48. Porter C.W., Cavanaugh P.F., Stolowich N., Ganis B., Kelly E., Bergeron R.J. Biological properties of N^4-and N^1, N^8-spermidine derivatives in cultured L1210 leukemia cells. *Cancer Res.* 1985;45(5):2050–2057.

49. Porter C.W., Berger F.G., Pegg A.E., Ganis B., Bergeron R.J. Regulation of ornithine decarboxylase activity by spermidine and the spermidine analogue N^1,N^8-bis(ethyl)-spermidine. *Biochem. J.* 1987;242(2):433–440. https://doi.org/10.1042/bj2420433

50. Saab N.H., West E.E., Bieszk N.C., Preuss C.V., Mank A.R., Casero Jr R.A., Woster P.M. Synthesis and evaluation of unsymmetrically substituted polyamine analogs as modulators of human spermidine/spermine-N^1-acetyltransferase (SSAT) and as potential antitumor agents. *J. Med. Chem*. 1993;36(20):2998–3004. https://doi.org/10.1021/jm00072a020

51. Reddy V.K., Valasinas A., Sarkar A., Basu H.S., Marton L.J., Frydman B. Conformationally restricted analogues of ^1N,^{12}N-bisethylspermine:synthesis and growth inhibitory effects on human tumor cell lines. *J. Med. Chem.* 1998;41(24):4723–4732. https://doi.org/10.1021/jm980172v

52. Valasinas A., Sarkar A., Reddy V.K., Marton L.J., Basu H. S., Frydman, B. Conformationally restricted analogues of ^1N,^{14}N-bisethylhomospermine (BE-4-4-4): synthesis and growth inhibitory effects on human prostate cancer cells. *J. Med. Chem.* 2001;44(3):390–403. https://doi.org/10.1021/jm000309t

53. Zagaja G.P., Shrivastav M., Marton L.J., Rinker-Schaeffer C.W., Dolan M.E., Fleig M.F. Effects of polyamine analogues on prostatic adenocarcinoma cells *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1998;41(6):505–512. https://doi.org/10.1007/s002800050774

54. Bergeron R.J., Wiegand J., McManis J.S., Weimar W.R., Smith R.E., Algee S.E., Fannin T.L., Slusher M.A., Snyder P.S. Polyamine analogue antidiarrheals: a structure-activity study. *J. Med. Chem*. 2001;44(2):232–244. https://doi.org/10.1021/jm000277+

55. Wolff A.C., Armstrong D.K., Fetting J.H., Carducci M.K., Riley C.D., Bender J.F., Casero Jr. R.A., Davidson N.E. A Phase II study of the polyamine analog N^1,N^{11}-diethylnorspermine (DENSpm) daily for five days every 21 days in patients with previously treated metastatic breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2003;9(16):5922–5928.

56. Хомутов Р.М., Денисова Г.Ф., Хомутов А.Р., Белостоцкая К.М., Шлосман Р.Б., Артамонова Е.Ю. Аминооксипропиламин – эффективный ингибитор орнитиндекарбоксилазы *in vitro* и *in vivo*. *Биоорганическая химия*.1985;11(11):1574–1576.

[Khomutov R.M., Denisova G.F., Khomutov A.R., Belostotskaya K.M., Shlosman R.B., Artamonova E.Yu. Aminooxypropylamine is an effective inhibitor of ornithine decarboxylase *in vitro* and *in vivo*. *Bioorganicheskya Khimiya = Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 1985;11(11):1574–1576 (in Russ.).]

57. Khomutov A.R., Shvetsov A.S., Vepsalainen J., Kramer D.L., Porter C.W., Hyvonen T., Keinanen T., Eloranta T.O., Khomutov R.M. New aminooxy analogs of biogenic polyamines. *Russ. J. Bioorganic Chem*. 1996;22(7):476–478.

58. Eloranta T.O., Khomutov A.R., Khomutov R.M., Hyvönen T. Aminooxy analogues of spermidine as inhibitors of spermine synthase and substrates of hepatic polyamine acetylating activity. *J. Biochem*. 1990;108(4):593–598.

59. Khomutov M.A., Weisell J., Hyvönen M., Keinänen T.A., Vepsäläinen J., Alhonen L., Khomutov A.R., Kochetkov S.N. Hydroxylamine derivatives for regulation of spermine and spermidine metabolism. *Biochemistry* (*Moscow*). 2013;78(13):1431–1446 https://doi.org/10.1134/S0006297913130051

60. Edwards M.L., Prakash N.J., Stemerick D.M., Sunkara S.P., Bitonti A.J., Davis G.F., Dumont J.A., Bey P. Polyamine analogs with antitumor activity. *J. Med. Chem*. 1990;33(5):1369–1375. https://doi.org/10.1021/jm00167a014

61. Seiler N., Douaud F., Havouis R., LeRoch N., Renault J., Vaultier M., Moulinoux J. Dimethylsilane polyamines, a new class of potential anticancer drugs. *Int. J. Oncol*. 1997;11(4):835–841. https://doi.org/10.3892/ijo.11.4.835

62. Levy S. B. Antibiotic resistance—the problem intensifies. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2005;57(10):1446–1450. https://doi.org/10.1016/j.addr.2005.04.001

63. Xu M., Davis R.A., Feng Y., Sykes M.L., Shelper T., Avery V.M., Camp D., Quinn R.J. Ianthelliformisamines A–C, antibacterial bromotyrosine-derived metabolites from the marine sponge Suberea ianthelliformis. *J. Nat. Prod*. 2012;75(5):1001–1005. https://doi.org/10.1021/np300147d

64. Choudhary A., Naughton L.M., Montánchez I., Dobson A.D., Rai D.K. Current status and future prospects of marine natural products (MNPs) as antimicrobials. *Mar. Drugs.* 2017;15(9):272. https://doi.org/10.3390/md15090272

65. Khan F.A., Ahmad S., Kodipelli N., Shivange G., Anindya R. Syntheses of a library of molecules on the marine natural product ianthelliformisamines platform and their biological evaluation. *Org. Biomol. Chem*. 2014;12(23):3847–3865. https://doi.org/10.1039/C3OB42537A

66. Li S.A., Cadelis M.M., Sue K., Blanchet M., Vidal N., Brunel J.M., Bourguet-Kondracki M., Copp B.R. 6-Bromoindolglyoxylamido derivatives as antimicrobial agents and antibiotic enhancers. *Bioorg. Med. Chem.* 2019;27(10):2090–2099. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.04.004

67. Borselli D., Blanchet M., Bolla J.M., Muth A., Skruber K., Phanstiel IV, O., Brunel J.M. Motuporamine Derivatives as Antimicrobial Agents and Antibiotic Enhancers against Resistant Gram-Negative Bacteria. *ChemBioChem*. 2017;18(3):276–283. https://doi.org/10.1002/cbic.201600532

68. Balakrishna R., Wood S.J., Nguyen T.B., Miller K.A., Kumar E.S., Datta A., David S.A. Structural correlates of antibacterial and membrane-permeabilizing activities in acylpolyamines. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006;50(3):852–861. https://doi.org/10.1128/aac.50.3.852-861.2006

69. Blanchet M., Borselli D., Brunel J.M. Polyamine derivatives: a revival of an old neglected scaffold to fight resistant Gram-negative bacteria? *Future. Med. Chem.* 2016;8(9):963–973. https://doi.org/10.4155/fmc-2016-0011

70. Laurence D.R., Bennett P.N. *Clinical Pharmacology.* Edinburgh, London, and New York: Churchill Livingstone; 1987. V. 1. 788 p.

71. Marton L.J., Pegg A.E. Polyamines as targets for therapeutic intervention. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1995;35(1):55–91. https://doi.org/10.1146/annurev.pa.35.040195.000415

72. Bitonti A.J., Dumont J.A., Bush T.L., Edwards M.L., Stemerick D.M., McCann P.P., Sjoerdsma A. Bis(benzyl) polyamine analogs inhibit the growth of chloroquine-resistant human malaria parasites (*Plasmodium falciparum*) *in vitro* and in combination with alpha-difluoromethylornithine cure murine malaria. *PNAS USA.* 1989;86(2):651–655. https://doi.org/10.1073/pnas.86.2.651

73. Baumann R.J., Hanson W.L., McCann P.P., Sjoerdsma A., Bitonti A.J. Suppression of both antimony-susceptible and antimony-resistant *Leishmania donovani* by a bis(benzyl)polyamine analog. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1990;34(5):722–727. https://doi.org/10.1128/aac.34.5.722

74. Baumann R.J., McCann P.P., Bitonti A.J. Suppression of *Leishmania donovani* by oral administration of a bis(benzyl)polyamine analog. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991;35(7):1403–1407. https://doi.org/10.1128/aac.35.7.1403

75. Majumder S., Kierszenbaum F. Inhibition of host cell invasion and intracellular replication of *Trypanosoma cruzi* by *N*,*N'*-bis(benzyl)-substituted polyamine analogs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993;37(10):2235–2238. https://doi.org/10.1128/AAC.37.10.2235

76. Labadie G.R., Choi S.R., Avery M.A. Diamine derivatives with antiparasitic activities. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2004;14(3):615-619. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2003.11.055

77. Klenke B., Barrett M.P., Brun R., Gilbert I.H. Antiplasmodial activity of a series of 1,3,5-triazine-substituted polyamines. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003;52(2):290–293. https://doi.org/10.1093/jac/dkg307

78. Verlinden B.K., De Beer M., Pachaiyappan B., Besaans E., Andayi W.A., Reader J., Niemand J., Biljon R., Guy K., Egan T., Woster P.M., Birkholtz L.M. Interrogating alkyl and arylalkylpolyamino (bis)urea and (bis)thiourea isosteres as potent antimalarial chemotypes against multiple lifecycle forms of *Plasmodium falciparum* parasites. *Bioorg. Med. Chem.* 2015;23(16):5131–5143. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.01.036

79. Niemand J., Burger P., Verlinden B.K., Reader J., Joubert A.M., Kaiser A., Louw A.I., Kirk K., Phanstiel IV O., Brikholtz L. Anthracene-polyamine conjugates inhibit *in vitro* proliferation of intraerythrocytic *Plasmodium falciparum* parasites. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2013;57(6):2874–2877. https://doi.org/10.1128/aac.00106-13

80. Liew L.P., Pearce A.N., Kaiser M., Copp B.R. Synthesis and *in vitro* and *in vivo* evaluation of antimalarial polyamines. *Eur. J. Med. Chem.* 2013;69:22–31. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.07.055

81. Wang J., Kaiser M., Copp B.R. Investigation of indolglyoxamide and indolacetamide analogues of polyamines as antimalarial and antitrypanosomal agents. *Mar. Drugs.* 2014;12(6):3138–3160. https://doi.org/10.3390/md12063138

82. El Bissati K., Redel H., Ting L.M., Lykins J.D., McPhillie M.J., Upadhya R., Woster P.M., Yarlett N., Kim K., Weiss L.M. Novel synthetic polyamines have potent antimalarial activities *in vitro* and *in vivo* by decreasing intracellular spermidine and spermine concentrations. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2019;9:9. https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00009

83. Eckert H., Bajorath J. Molecular similarity analysis in virtual screening: foundations, limitations and novel approaches. *Drug Discov. Today.* 2007;12(5–6):225–233. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.01.011

84. Huang C.J., Moczydlowski E. Cytoplasmic polyamines as permeant blockers and modulators of the voltage-gated sodium channel. *Biophys. J.* 2001;80(3):1262–1279. https://doi.org/10.1016/S0006-3495(01)76102-4

85. Fu L.Y., Cummins T.R., Moczydlowski E.G. Sensitivity of cloned muscle, heart and neuronal voltage-gated sodium channels to block by polyamines: a possible basis for modulation of excitability *in vivo*. *Channels*. 2012;6(1):41–49. https://doi.org/10.4161/chan.19001

86. Nichols C.G., Lee S. Polyamines and potassium channels: A 25-year romance. *J. Biol. Chem.* 2018;293(48):18779–18788. https://doi.org/10.1074/jbc.tm118.003344

87. Мельников К.Н., Вислобоков А.И., Колпакова М.Э., Борисова В.А., Игнатов Ю.Д. Калиевые ионные каналы клеточных мембран. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2009;7(1):3–27.

[Melnikov K.N., Vislobokov A.I., Kolpakova M.E., Borisova V.A., Ignatov Yu.D. Potassium of ionic channels of cellular membranes. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on clinical pharmacology and drug therapy.* 2009;7(1):3–27 (in Russ.).]

88. Bergeron R.J., Wiegand J., Weimar W.R., Snyder P.S. Polyamine analogue antiarrhythmics. *Pharmacol. Res.* 1998;38(5):367–380. https://doi.org/10.1006/phrs.1998.0384

89. Mokrov G.V., Likhosherstov A.M., Barchukov V.V., Stolyaruk V.N., Tsorin I.B., Vititnova M.B., Kryzhanovskii S.A., Gudasheva T.A., Seredenin S.B. Synthesis and Cardiotropic Activity of Linear Methoxyphenyltriazaalkanes. *Pharm. Chem. J.* 2019;53(6):500–506. https://doi.org/10.1007/s11094-019-02027-7

90. Борисова Е.Я., Афанасьева Е.Ю., Борисова Н.Ю., Арзамасцев Е.В., Черкашин М.И. Антиаритмики нового поколения класса *N*-замещенных аминоамидов. *Лекарственный дизайн. Микроэлементы в медицине.* 2005;6(3):56–61.

[Borisova E.Ya., Afanas'eva E.Yu., Borisova N.Yu., Arzamastsev E.V., Cherkashin M.I. New generation antiarrhythmic remedies of the *N*-substituted amidoamines class. *Drug design. Mikroelementy v meditsine = Trace elements in medicine* (*Moscow*). 2005;6(3):56–61 (in Russ.).]

91. Афанасьева Е.Ю., Борисова Е.Я., Арзамасцев Е.В., Борисова Н.Ю., Черкашин М.И. Токсичность новых функционально замещенных аминов. *Микроэлементы в медицине.* 2005;6(3):74–77.

[Afanas'eva E.Yu., Borisova E.Ya., Arzamastsev E.V., Borisova N.Yu., Cherkashin M.I. Toxicity of novel functionally substituted amines. *Mikroelementy v meditsine = Trace elements in medicine* (*Moscow*). 2005;6(3):74–77 (in Russ.).]

92. Williams K., Zappia A.M., Pritchett D.B., Shen Y.M., Molinoff P.B. Sensitivity of the *N*-methyl-d-aspartate receptor to polyamines is controlled by NR_2 subunits. *Mol. Pharmacol.* 1994;45(5):803–809.

93. Hansen K.B., Yi F., Perszyk R.E., Furukawa H., Wollmuth L.P., Gibb A.J., Traynelis S.F. Structure, function, and allosteric modulation of NMDA receptors. *J. Gen. Physiol.* 2018;150(8):1081–1105. https://doi.org/10.1085/jgp.201812032

94. Kristiansen L.V., Huerta I., Beneyto M., Meador-Woodruff J.H. NMDA receptors and schizophrenia. *Curr. Opin. Pharmacol*. 2007;7(1):48–55. https://doi.org/10.1016/j.coph.2006.08.013

95. Wang R., Reddy P.H. Role of glutamate and NMDA receptors in Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Dis.* 2017;57(4):1041–1048. https://doi.org/10.3233/JAD-160763

96. Massey P.V., Johnson B.E., Moult P.R., Auberson Y.P., Brown M.W., Molnar E., Collingridge G.L., Bashir Z.I. Differential roles of NR_2A and NR_2B-containing NMDA receptors in cortical long-term potentiation and long-term depression. *J. Neurosci*. 2004;24(36):7821–7828. https://doi.org/10.1523/jneurosci.1697-04.2004

97. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Sailor K., Dempsey R.J. Polyamines and central nervous system injury: spermine and spermidine decrease following transient focal cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats. *Brain Res.* 2002;938(1–2):81–86. https://doi.org/10.1016/s0006-8993(02)02447-2

98. Harada J., Sugimoto M. Polyamines prevent apoptotic cell death in cultured cerebellar granule neurons. *Brain Res.* 1997;753(2):251–259. https://doi.org/10.1016/S0006-8993(97)00011-5

99. Kish S.J., Wilson J.M., Fletcher P.J. The polyamine synthesis inhibitor α-difluoromethylornithine is neuroprotective against *N*-methyl-D-aspartate-induced brain damage *in vivo*. *Eur. J. Pharmacol.* 1991;209(1–2):101–103. https://doi.org/10.1016/0014-2999(91)90017-k

100. Sparapani M., Dall'Olio R., Gandolfi O., Ciani E., Contestabile A. Neurotoxicity of polyamines and pharmacological neuroprotection in cultures of rat cerebellar granule cells. *Exp. Neurol.* 1997;148(1):157–166. https://doi.org/10.1006/exnr.1997.6627

101. Benveniste H., Jørgensen M.B., Diemer N.H., Hansen A.J. Calcium accumulation by glutamate receptor activation is involved in hippocampal cell damage after ischemia. *Acta Neurol. Scand.* 1988;78(6):529–536. https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1988.tb03697.x

102. Chao J., Seiler N., Renault J., Kashiwagi K., Masuko T., Igarashi K., Williams K. N^1-Dansyl-Spermine and N^1-(*n*-Octanesulfonyl)-Spermine, Novel Glutamate Receptor Antagonists: Block and Permeation of *N*-Methyl-D-Aspartate Receptors. *Mol. Pharmacol.* 1997;51(5):861–871. https://doi.org/10.1124/mol.51.5.861

103. Seiler N., Douaud F., Renault J., Delcros J.G., Havouis R., Uriac P., Moulinoux J.P. Polyamine sulfonamides with NMDA antagonist properties are potent calmodulin antagonists and cytotoxic agents. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1998;30(3):393–406. https://doi.org/10.1016/s1357-2725(97)00150-7

104. Kirby B.P., Shaw G.G. Effect of spermine and N^1-dansyl-spermine on epileptiform activity in mouse cortical slices. *Eur. J. Pharmacol*. 2005;524(1–3):53–59. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.09.009

105. Jin L., Sugiyama H., Takigawa M., Katagiri D., Tomitori H., Nishimura K., Kaur N., Phanstiel O., Kitajima M., Takayama H., Okawara T., Williams K., Kashiwagi K., Igarashi K. Comparative studies of anthraquinone- and anthracene-tetraamines as blockers of *N*-methyl-D-aspartate receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007;320(1):47–55. https://doi.org/10.1124/jpet.106.110528

106. Gilad G.M., Gilad V.H. Novel polyamine derivatives as neuroprotective agents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999;291(1):39–43.

107. Kumamoto T., Nakajima M., Uga R., Ihayazaka N., Kashihara H., Katakawa K., Ishikawa T., Saiki R., Nishimura K., Igarashi K. Design, synthesis, and evaluation of polyamine-memantine hybrids as NMDA channel blockers. *Bioorg. Med. Chem*. 2018;26(3):603–608. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.12.021

108. Igarashi K., Shirahata A., Pahk A.J., Kashiwagi K., Williams K. Benzyl-polyamines: Novel, Potent *N*-Methyl-D-aspartate Receptor Antagonists. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997;283(2):533–540.

109. Cen J., Liu L., He L., Liu M., Wang C.J., Ji B.S. N^1-(quinolin-2-ylmethyl)butane-1,4-diamine, a polyamine analogue, attenuated injury in *in vitro* and *in vivo* models of cerebral ischemia. *Int. J. Dev. Neurosci*. 2012;30(7):584–595. https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2012.08.008

110. Гришин Е.В., Волкова Т.М., Арсеньев А.С., Решетова О.С., Оноприенко В.В., Магазаник Л.Г., Антонов С.М., Федорова И.М. Структурно-функциональная характеристика аргиопина – блокатора ионных каналов из яда паука *Argiope lobata*. *Биоорганическая Химия*. 1986;12(8):1121–1124.

[Grishin E.V., Volkova T.M., Arseniev A.S., Reshetova O.S., Onoprienko V.V., Magazanik L.G., Antonov S.M., Fedorova I.M. Structure-functional characteristics of argiopine—an ion channel blocker from the venom of spider *Argiope lobata*. *Bioorganicheskya Khimiya = Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 1986;12 (8):1121–1124 (in Russ.).]

111. Nelson J.K., Frølund S.U., Tikhonov D.B., Kristensen A.S., Strømgaard K. Inside Cover: Synthesis and Biological Activity of Argiotoxin 636 and Analogues: Selective Antagonists for Ionotropic Glutamate Receptors. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009;48(17):2994–2994. https://doi.org/10.1002/anie.200990085

112. Wimo A. Pharmacoeconomic aspects of memantine (Ebixa®) in the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes. Res.* 2003;3(6):675–680. https://doi.org/10.1586/14737167.3.6.675

113. Iino M., Koike M., Isa T., Ozawa S. Voltage-dependent blockage of Ca (2+)-permeable AMPA receptors by joro spider toxin in cultured rat hippocampal neurones. *J. Physiol.* 1996;496(2):431–437. https://doi.org/10.1113/jphysiol.1996.sp021696

114. Salamoni S.D., da Costa J.C., Palma M.S., Konno K., Nihei K.I., Azambuja N.A., Neto E.P., Venturin G.T., Tavares A.A., Abreu D.S., Breda R.V. The antiepileptic activity of JSTX-3 is mediated by *N*-methyl-D-aspartate receptors in human hippocampal neurons. *Neuroreport.* 2005;16(16):1869–1873. https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000185012.98821.2b

115. Andersen T.F., Vogensen S.B., Jensen L.S., Knapp K.M., Strømgaard K. Design and synthesis of labeled analogs of PhTX-56, a potent and selective AMPA receptor antagonist. *Bioorg. Med. Chem.* 2005;13(17):5104–5112. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.05.023

116. Nurowska E, Tumiatti V, Dworakowska B. Effect of polyamines on the nicotinic ACh receptor. *J. Pre-Clin. Clin. Res.* 2018;12(3):73–76. https://doi.org/10.26444/jpccr/93936

117. Harris J., Mundey M., Tomlinson S., Mellor I., Nakanishi K., Bell D., Usherwood P.N.R. Interaction of polyamide toxin Philanthotoxin-343 with cloned and mutant glutamate receptors expressed in Xenopus oocytes. *Toxicon*. 1996;7(34):730–731.

118. Karst H., Piek T. Structure-activity relationship of philanthotoxins—II. Effects on the glutamate gated ion channels of the locust muscle fibre membrane. Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. *Pharmacol.* 1991;98(2–3):479–489. https://doi.org/10.1016/0742-8413(91)90237-n

119. Jensen L.S., Bølcho U., Egebjerg J., Strømgaard K. Design, Synthesis, and Pharmacological Characterization of Polyamine Toxin Derivatives: Potent Ligands for the Pore-Forming Region of AMPA Receptors. *ChemMedChem*. 2006;1(4):419–428. https://doi.org/10.1002/cmdc.200500093

120. Strømgaard K., Mellor I. AMPA receptor ligands: synthetic and pharmacological studies of polyamines and polyamine toxins. *Med. Res. Rev*. 2004;24(5):589–620. https://doi.org/10.1002/med.20004

121. Olsen C.A., Mellor I.R., Wellendorph P., Usherwood P.N., Witt M., Franzyk H., Jaroszewski J.W. Tuning Wasp Toxin Structure for Nicotinic Receptor Antagonism: Cyclohexylalanine-Containing Analogues as Potent and Voltage-Dependent Blockers. *ChemMedChem*. 2006;1(3):303–305. https://doi.org/10.1002/cmdc.200500067

122. Strømgaard K., Mellor I.R., Andersen K., Neagoe I., Pluteanu F., Usherwood P.N., Krogsgaard-Larsen P., Jaroszewski J.W. Solid-Phase synthesis and pharmacological evaluation of analogues of PhTX-12—A potent and selective nicotinic acetylcholine receptor antagonist. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2002;12(8):1159–1162. https://doi.org/10.1016/S0960-894X(02)00120-8

123. Bolognesi M.L., Rosini M., Andrisano V., Bartolini M., Minarini A., Tumiatti V., Melchiorre C. MTDL design strategy in the context of Alzheimer's disease: from lipocrine to memoquin and beyond. *Curr. Pharm. Des*. 2009;15(6):601–613. https://doi.org/10.2174/138161209787315585

124. Kabir A., Jash C., Payghan P.V., Ghoshal N., Kumar G.S. Polyamines and its analogue modulates amyloid fibrillation in lysozyme: A comparative investigation. *Biochim. Biophys. Acta. Gen. Subj.* 2020;1864(5):129557. https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2020.129557

125. Selkoe D.J., Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol. Med.* 2016;8(6):595–608. https://doi.org/10.15252/emmm.201606210

126. Blennow K., Mattsson N., Schöll M., Hansson O., Zetterberg H. Amyloid biomarkers in Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 2015;36(5):297–309. https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.03.002

127. Di Paolo M.L., Cozza G., Milelli A., Zonta F., Sarno S., Minniti E., Ursini F., Rosini M., Minarini A. Benextramine and derivatives as novel human monoamine oxidases inhibitors: an integrated approach. *FEBS J.* 2019;286(24):4995–5015. https://doi.org/10.1111/febs.14994

128. Caslake R., Macleod A., Ives N., Stowe R., Counsell C. Monoamine oxidase B inhibitors versus other dopaminergic agents in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009;4.Art.No.:CD006661. https://doi.org/10.1002/14651858.cd006661.pub2

129. Riederer P., Müller T. Use of monoamine oxidase inhibitors in chronic neurodegeneration. *Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol.* 2017;13(2):233–240. https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1273901

130. Thomas S.J., Shin M., McInnis M.G., Bostwick J.R. Combination therapy with monoamine oxidase inhibitors and other antidepressants or stimulants: strategies for the management of treatment-resistant depression. *Pharmacotherapy.* 2015;35(4):433–449. https://doi.org/10.1002/phar.1576

Об авторах:

Егоров Олег Сергеевич, магистр кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: egorov1997@inbox.ru. ResearcherID AAW-7636-2020, https://orcid.org/0000-0003-1930-8227

Борисова Надежда Юрьевна, к.х.н., доцент кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: ladask714485@yandex.ru. Scopus Author ID 55780738100, https://orcid.org/0000-0002-7316-8109

Борисова Елена Яковлевна, д.х.н., профессор кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: helen-bor714485@yandex.ru. Scopus Author ID 8880163900, https://orcid.org/0000-0002-8122-3577

Режаббаев Музаффар Латибжонович, аспирант кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: Rezhabbayev@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-5393-913X

Афанасьева Елена Юльевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ (121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а). E-mail: embroilment@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-5620-4649

Арзамасцев Евгений Вениаминович, д.м.н., профессор, заведующий лаборатории лекарственной токсикологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ (121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а). E-mail: arz4146931@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-1270-3067

About the authors:

Oleg S. Egorov, Master Student, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: egorov1997@inbox.ru. Scopus Author ID 8880163900, https://orcid.org/0000-0002-8122-3577

Nadezhda Yu. Borisova, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: ladask714485@yandex.ru. Scopus Author ID 55780738100, https://orcid.org/0000-0002-7316-8109

Elena Ya. Borisova, Dr. Sci. (Chem.), Professor, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: helen-bor714485@yandex.ru. Scopus Author ID 8880163900, https://orcid.org/0000-0002-8122-3577

Muzaffar L. Rezhabbaev, Postgraduate Student, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: Rezhabbayev@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-5393-913X

Elena Yu. Afanas'eva, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of the Russian Federation (15a, 3 Cherepkovskaya ul., Moscow, 121552, Russia). E-mail: embroilment@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-5620-4649

Evgeny V. Arzamastsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Drug Toxicology, National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of the Russian Federation (15a, 3 Cherepkovskaya ul., Moscow, 121552, Russia). E-mail: arz4146931@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-1270-3067

Поступила: 18.01.2021; получена после доработки: 26.01.2021; принята к опубликованию: 13.08.2021.
The article was submitted: January 18, 2021; approved after reviewing: January 26, 2021; accepted for publication: August 13, 2021.