

БИОХИМИЯ

© ПЛОСКОНОС М.В., 2021

Плосконос М.В.

ПОЛИАМИНЫ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ ОРГАНИЗМА И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИХ ОПРЕДЕЛЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет Минздрава РФ, 414000, Астрахань, Россия

В обзоре проведен анализ содержания основных полиаминов (ПА) – спермина, спермидина и путресцина в важнейших биологических жидкостях организма человека (крови, мочи, семенной жидкости и др.), даётся оценка их диагностического и прогностического значения в клинической практике. Показана новизна и ценность оценки уровня метаболитов ПА в качестве новых диагностических маркеров различных заболеваний, таких как рак, инсульт, почечная недостаточность, для которых поиск ранних маркеров особо актуален. Данные обзора могут представлять практический интерес и учитываться при оценке уровня ПА и их производных в клинико-диагностических и лабораторных исследованиях. Поиск литературы для обзора осуществлялся по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, РИНЦ.

Ключевые слова: полиамины; спермин; спермидин; путресцин; биологические жидкости; обзор.

Для цитирования Плосконос М.В. Полиамины биологических жидкостей организма и диагностическое значение их определения в клинических лабораторных исследованиях (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (4):197-204. DOI:<http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-4-197-204>

Ploskonos M.V.

POLYAMINES OF BIOLOGICAL FLUIDS OF THE BODY AND THE DIAGNOSTIC VALUE OF THEIR DETERMINATION IN CLINICAL AND LABORATORY RESEARCHES (REVIEW OF LITERATURE)

Astrakhan State Medical University Health Ministry of Russian Federation, 414000, Astrakhan, Russia

The review provides the analysis of the content of the main polyamines (PA) - spermine, spermidine and putrescine in the most important biological fluids of the human body (blood, urine, seminal fluid, etc.). The assessment of their diagnostic and prognostic value in clinical practice is carried out. The novelty and value of assessing of the level of PA metabolites as new diagnostic markers of various diseases has been shown. Among such diseases as cancer, stroke, renal failure, for which the search for early markers is especially relevant. This survey data can be of practical interest and taken into account in estimating the level of PA and its derivatives in clinical and laboratory researches. The literature search for the review was carried out using the Scopus, Web of Science, MedLine, RSCI databases.

Key words: polyamines; spermine; spermidine; putrescine; biological fluids; review.

For citation: Ploskonos M.V. Polyamines of biological fluids of the body and the diagnostic value of their determination in clinical and laboratory researches (review of literature). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66 (4): 197-204. (in Russ.). DOI:<http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-4-197-204>

For correspondence: *Ploskonos M.V.*, Doctor of Biological Sciences, professor department of Chemistry; e-mail: ploskonoz@mail.ru

Information about author:

Ploskonos M.V., <https://orcid.org/0000-0002-2505-924X>.

Conflict of interest. *The author declare no conflict of interest.*

Acknowledgment. *The study had no sponsorship.*

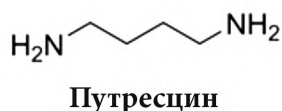
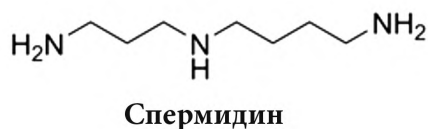
Received 28.03.2021
Accepted 30.03.2021

Среди биологически активных соединений организма человека особое внимание заслуживают полиамины (ПА). Это низкомолекулярные алифатические амины, имеющие различной длины цепи из атомов углерода с двумя или несколькими первичными аминогруппами. Основными представителями ПА животных тканей считают спермин (Спм) и спермидин (Спд), а также их предшественник диамин путресцин (Пут) [1, 2].

Синтез ПА происходит в клетках реакцией декарбоксилирования из таких аминокислот, как орнитин, аргинин, лизин, пролин и метионин под действием ферментов орнитиндекарбоксилазы (ОДК), спермидин- и сперминсинтазы (СДС и СМС) и находится под контролем гормональной системы [3, 4].

Ферментативные механизмы взаимопревращений ПА осуществляются при участии ацетилтрансферазы и полиаминоксидазы (ПАО), обеспечивающей быстрое

Для корреспонденции: Плосконос Мария Вячеславовна, д-р биол. наук, проф. каф. химии; e-mail: ploskonoz@mail.ru



Основные полиамины животных тканей и биологических жидкостей человека.

расщепление ацетилированных ПА [5]. Важным путём катаболизма ПА является окислительное дезаминирование их концевых групп (-CH₂NH₂) при помощи моноаминоксидазы (МАО) и диаминоксидазы (ДАО) [6, 7].

ПА могут синтезироваться кишечной микрофлорой (кишечной палочкой, энтеробактериями, энтерококками, лактобациллами) и анаэробами (бактероидами, бифидобактериями и, особенно, клостридиями) из аминокислот [8-10]. *Helicobacter pylori* может продуцировать Спд [11-13].

После всасывания в кишечнике ПА разносятся кровотоком и попадают в периферические ткани (тимус, печень). У здоровых людей ПА, образующиеся в основном в толстом кишечнике, в норме подвергаются деструкции бактериальными ферментами или после проникновения в печень детоксицируются печеночными аминоксидазами [7, 14].

Значение ПА для организма достаточно велико: они жизненно необходимы для регуляции процессов роста и деления клетки [7, 11, 12], активации и ингибирования апоптоза и аутофагии [15 - 18], а исследования последних лет свидетельствуют об участии ПА в регулировании иммунитета [10, 19] и продолжительности жизни организма [20-24].

Они участвуют в биосинтезе белка, защите ДНК от действия нуклеаз и укрепления структуры хроматина, стабилизации структуры рибосом и плазматических мембран, проявляют антиоксидантный и противовоспалительные эффекты, играют важную роль в устойчивости к стрессу [23, 25-28].

Обладают нейромедиаторной и нейромодуляторной функциями, необходимы для нормального функционирования клеток кишечника, почек, сердечно-сосудистой системы [10, 29, 30]. ПА играют значительную роль в репродуктивной функции человека, а также на всех стадиях развития живого организма, начиная с эмбрионального развития [7, 12, 31].

Механизмы действия ПА очень сильно зависят от их концентраций: отсутствие или недостаток (истощение) ПА приводят к нарушениям метаболических процессов организма и к тяжёлым последствиям, замедлению роста клеток и эмбрионального развития, к старению. Однако

избыточное накопление ПА, вследствие сбоев в регуляции их синтеза, также является губительным для клеток, приводит к апоптозу, так как метаболиты ПА являются очень токсичными веществами. Усиление катаболизма клеточных ПА при помощи ПАО, сперминоксидазы (СМО) или ацетилполиаминоксидазы (АсПАО), повышает окислительный стресс клеток, может способствовать старению, генерирует перекись водорода и реактивный токсичный метаболит акролеин, который связывается в остатками лизина клеточных белков [3, 32-35].

ПА могут находиться в организме и в связанном с белками, и в свободном состоянии в клетках различных тканей и органов на разных ступенях развития. Также ПА содержатся в различных физиологических жидкостях организма: в крови, в моче, в сперме, в грудном молоке. В милли- и наномольных концентрациях присутствуют в поте, слюне, желчи, цереброспинальной, дуоденальной, амниотической жидкостях и т.д. [2, 3, 7, 15].

Их содержание зависит от взаиморегулирования процессов синтеза, высвобождения из внутриклеточных структур, метаболических и катаболических превращений в производные и продукты деградации. Базовым фактором регуляции синтеза принято считать концентрацию самих ПА [3].

ПА являются потенциальными биомаркерами: внутриклеточными «маркерами роста» и маркерами активности пролиферативных процессов. При этом Спм считают маркером дифференцировки, а Спд и Пут – маркерами пролиферации [3, 12, 36].

Содержание одного или нескольких ПА, их ацетилированных производных, метаболитов ПА, а также ферментов синтеза и катаболизма, в биологических жидкостях организма может изменяться при некоторых патологических состояниях: атопическом дерматите, псориазе, волчанке, ревматоидных артритах, гепатитах, уремии, при анемиях различной этиологии, некоторых врожденных аномалиях метаболизма, диабете, при паразитарных инфекциях, воспалении, инсульте и особенно при неопластическом росте [2, 10, 36 - 39].

Так, повышение уровней метаболита ПА – конъюгированного с белком акролеина (РС-Асго) и ферментов катаболизма ПА, например, ПАО, обнаружены в плазме крови пациентов, перенесших инсульт. Учитывая отсутствие надежных биохимических маркеров ранней стадии инсульта, метаболиты ПА в крови или моче, являются хорошими маркерами для ранней диагностики этого заболевания [35, 40]. РС-Асго является хорошим биомаркером хронической почечной недостаточности и может использоваться при установлении уровня тяжести этого заболевания [41].

Увеличение концентрации самих ПА в организме хоть и является характерным, но не специфичным маркером опухолевого процесса, однако может иметь значение в комплексной диагностике злокачественных опухолей. Повышение концентрации ПА в биожидкостях при неопластическом росте происходит как за счёт пролиферации клеток и роста опухоли, так и за счёт гибели раковых клеток и выхода из них ПА, что особенно показательно при эффективной терапии. Определение ПА в биологических жидкостях человека может служить незаменимым тестом для быстрого выбора наиболее эффективных химиопрепаратов или дозы облучения [36, 42-44].

Дело в том, что содержание ПА в биологических жидкостях имеет чёткую корреляцию со степенью эф-

фективности лечения. Считается, что наиболее «информативными» из ПА являются Спд и Пут [36]. Ещё D.H. Russell [45] предложила считать концентрацию экскретируемого с мочой Пут, маркером пролиферативной активности раковых клеток, а концентрацию Спд – маркером, отражающим гибель опухолевых клеток в процессе лечения.

Для определения эффективности лечения предложено рассчитывать соотношение этих двух ПА до и через 48 ч после начала лечения. Полученный индекс при успешной терапии должен быть выше 1,25, а при неэффективной – ниже [43].

При эффективном лечении в первые 48-72 ч уровень ПА и в моче, и в крови возрастает, доказывая гибель раковых клеток и выделение из них ПА. При достижении положительного эффекта после лечения содержание ПА в моче и крови снижается, доходя даже до нормы. Вторичное повышение концентрации ПА у пациентов служит доказательством рецидива заболевания. При неэффективной терапии сохранялось исходное (до лечения) содержание ПА [43, 44].

Изменение содержания ПА в биологических жидкостях больных раком может служить прогностическим признаком и для определения скорости роста опухоли: увеличение содержания ПА характерно для больных с быстрорастущими опухолями, имеющими высокую пролиферативную активность (например, лимфома Беркитта), низкий процент увеличения – для больных с опухолями, у которых скорость роста более низкая [45].

Таким образом, присутствие ПА во всех структурных элементах организма и множество мишеней для них, заставило ограничить рассмотрение этих важных биологически активных веществ. Поэтому в данной работе мы сосредоточимся лишь на присутствии свободных ПА в биологических жидкостях организма человека.

Анализ данных литературных источников показал, что исследования ПА наиболее активно проводились в 70-х – 80-х годах прошлого столетия [36, 43, 45, 46]. Несмотря на то, что на сегодняшний день ведутся активные исследования физиологического значения метаболизма ПА, к сожалению, нет обобщённых систематизированных сведений о концентрациях ПА в важнейших биологических жидкостях организма человека в норме и при различных паталогических состояниях, а иногда эти данные носят противоречивый характер [47]. Такие сведения позволили бы провести оценку диагностического и прогностического значения уровня ПА в лабораторных исследованиях.

В настоящем обзоре проводится анализ содержания основных ПА в важнейших биологических жидкостях организма человека, даётся оценка их диагностического и прогностического значения в клинической практике. Показана новизна и ценность оценки уровня метаболитов ПА в качестве новых диагностических маркеров различных заболеваний, таких как рак, инсульт, почечная недостаточность, для которых поиск ранних маркеров особо актуален. Тем более что для определения метаболитов ПА возможно использовать высокочувствительный и доступный метод иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA).

Содержание ПА в крови. Основная часть ПА крови находится в конъюгированной форме, в основном в виде ацетилированных дериватов. Оценка содержания свободных ПА в крови здоровых людей показала, что данные, полученные разными авторами, различаются.

Это, по-видимому, связано с чувствительностью методов, использованных для определения ПА и зависит от количества проведенных исследований, а также от других причин.

Так, по данным некоторых авторов, использовавших разные методы для определения ПА, но получивших сходные результаты, в свободном состоянии в цельной крови здоровых людей в возрасте от 18 до 48 лет обнаруживаются Спм и Спд, причём преобладает последний. Общее содержание свободного Спд в цельной крови человека соответствует $9,23 \pm 0,38$ (от 7,20 до 11,26) нмоль/мл, для Спм содержание составляет $7,01 \pm 0,24$ (от 5,55 до 8,47) нмоль/мл. Суммарное содержание ПА при этом равно $16,24 \pm 0,62$ (11,15-21,33) нмоль/мл. Отношение Спд/Спм, являющееся важным показателем интенсивности процессов пролиферации и дифференцировки в организме, составляет 1,31 [48 - 50].

Более низкий уровень ПА, был получен авторами других работ [51, 52] и, возможно, связан с небольшим количеством проведённых ими исследований. Тем не менее следует отметить, что все цитируемые авторы не обнаружили в цельной крови здоровых людей свободного Пут или предел его обнаружения был ниже чувствительности использованного метода.

По данным разных авторов существенной разницы в содержании ПА в крови людей в зависимости от их пола, не обнаружено. Однако, у женщин концентрация ПА в крови может изменяться в зависимости от фазы менструального цикла. У мужчин же эта величина более постоянна. Колебаний уровня ПА в крови у женщин, принимающих контрацептивы, не выявлено [48, 52].

В плазме и сыворотке крови уровень ПА составляет не более 1 нмоль/мл (причём содержание Пут и Спд выше, чем Спм) и с возрастом имеет тенденцию к снижению [7, 46, 53 - 55].

Таким образом, концентрация ПА в цельной крови может зависеть от содержания ПА в форменных элементах (эритроцитах, тромбоцитах и особенно лейкоцитах, где больше всего ПА, причём преобладает Спм), хотя может быть связано и не только с ядерными клетками [48].

Исследовано содержание ПА в цельной крови здоровых детей. Достоверных различий между концентрациями Спд и Спм в зависимости от пола детей не выявлено, но обнаружены возрастные особенности изменения их уровня: с возрастом у детей уменьшение содержания свободных ПА происходит почти синхронно. Тем не менее, количество Спд уменьшается более медленно, чем количество Спм. Отношение Спд/Спм практически не изменяется с возрастом детей. Пут в образцах отсутствовал или выявлен в следовых концентрациях. Так, в крови детей до 2-х летнего возраста уровень свободного Спд составляет $17,0 \pm 1,3$ нмоль/мл, Спм – $15,1 \pm 1,5$ нмоль/мл, общий уровень ПА – $34,0 \pm 2,6$ нмоль/мл, отношение Спд/Спм равно 1,1. В возрасте с 3-х до 11 лет уровень свободного Спд $14,0 \pm 0,7$ нмоль/мл, Спм – $11,4 \pm 0,5$ нмоль/мл, общий уровень ПА – $26,0 \pm 1,0$ нмоль/мл, отношение Спд/Спм равно 1,2. В крови детей 12-14 лет уровень свободного Спд составляет $8,6 \pm 0,4$ нмоль/мл, концентрация Спм – $7,5 \pm 0,4$ нмоль/мл, общий уровень ПА – $15,8 \pm 0,6$ нмоль/мл, а отношение Спд/Спм равно 1,2 [56, 57].

При различных патологических состояниях концентрация ПА в крови может изменяться. Например, у больных ожоговой болезнью содержание ПА в кро-

ви незначительно больше по сравнению со здоровыми людьми и равно $19,6 \pm 1,47$ нмоль/мл. Основной причиной отсутствия значительного накопления ПА в крови, по-видимому, является вовлечение их в усиленный биосинтез белка. Однако, у обожжённых в крайне тяжелом состоянии, количество ПА в крови снижалось в последние сутки жизни до 10 нмоль/мл [58].

При аутоиммунных заболеваниях, например, артрите, концентрация ПА повышена [59].

У больных хроническим миелолейкозом и хроническим лимфолейкозом в крови содержание ПА в 2 раза и более превышает норму и составляет $17,1 \pm 1,32$ и $15,7 \pm 1,89$ нмоль/мл соответственно для Спм и $15,0 \pm 1,04$ и $13,7 \pm 1,13$ нмоль/мл для Спд [43].

Весьма существенное повышение содержания ПА (в основном Спд) в крови выявлено у 82% больных неходжкинскими лимфомами и лимфогранулематозом II – IV стадий: количество ПА при этом $8,97 \pm 0,74$ мкг/мл, тогда как у практически здоровых людей оно составляет от 0,1 до 3,0 мкг/мл. Корреляции между содержанием ПА в сыворотке крови и клинической стадией опухолевого процесса не выявлено [43, 46].

Большинство больных карциномами толстой и прямой кишки имеют повышенную концентрацию ПА в сыворотке крови [46, 53].

Содержание ПА в моче. ПА являются нормальными компонентами мочи здорового человека и содержатся там и в свободной, и в связанной форме в виде N-ацетилпутресцина, N-ацетилпермина и N-ацетилспермидина [6, 14, 42, 43].

Основной частью (до 85%) фракционного состава свободных ПА мочи здоровых людей в возрасте от 17 до 55 лет являются Спд и Пут [14]. Статистически значимой разницы в содержании ПА в моче здоровых мужчин и женщин не обнаружено, не зависимо от возрастных групп пациентов. Здоровые люди выделяют с мочой за сутки в среднем $7,4 \pm 0,4$ мг (2-10 мг в сутки) ПА: количество Спд $3,4 \pm 0,5$ мг в сутки, Спм – $1,95 \pm 0,41$ мг в сутки, Пут – $2,45 \pm 0,43$ мг в сутки [43, 58].

Такие данные согласуются с данными более ранних работ, в которых сообщалось о том, что за сутки здоровый человек выделяет менее 5 мг каждого ПА. Однако, одни авторы обнаружили, что концентрация всех ПА в моче была примерно одинаковой: Спд $3,1 \pm 0,56$ мг, Спм – $3,4 \pm 0,67$ мг, Пут – $2,7 \pm 0,53$ мг [45]. Другие авторы выявили, что суточное количество выделяемого Спм больше по сравнению со Спд: Спд в моче было $1,12 \pm 0,11$ мг, Спм – $3,4 \pm 0,67$ мг, Пут – $4,21 \pm 0,41$ мг [46].

Суточное определение ПА не всегда бывает удобно, так как качество анализа зависит от количества мочи, от тщательности и аккуратности её сбора. Сама процедура также удлиняет время выдачи результата исследования. Поэтому, предложено определять ПА в разовой пробе, а концентрацию ПА рассчитывать на содержание в пробе креатинина [14].

Содержание Спд и Пут в пробах, взятых из разовой порции мочи, идентично результатам проб из суточного количества и равно соответственно $3,29 \pm 0,20$ и $2,10 \pm 0,33$ мкмоль на 1 ммоль креатинина. Причём различия в концентрациях ПА в пробах мочи, взятых в разные промежутки времени, были статистически недостоверны. Содержание Спм при этом было чуть меньше 1 мкмоль на 1 ммоль креатинина [58].

Однако, некоторыми авторами выявлен более низкий уровень свободных ПА в моче [10].

Согласно некоторым литературным источникам нормальный диапазон концентраций ПА в моче довольно широк и составляет от 0,1 до 1 мкг/мл [42]. Например, для Спд приводятся значения 0,37 мкг/мл [53], 0,10 – 0,14 мкг/мл [42].

Немногочисленны исследования, где изучалась экскреция ПА у людей в зависимости от возраста. Выявлено, что различия в экскреции ПА у людей отдельных возрастных групп незначительны. Самое низкое содержание ПА в суточной моче отмечено у здоровых людей в возрасте от 10 до 40 лет (примерно 5 мг в сутки), а в возрастных группах от 41 до 70 лет концентрация ПА повышается до 8 мг. Наиболее высокая экскреция ПА выявлена у людей 61-70 лет ($8,93 \pm 1,37$) мг в сутки. У людей преклонного и старческого возрастов (71-100 лет) содержание ПА в моче составляло в среднем 6-7 мг в сутки, что несколько ниже, чем у людей 51-70 лет. При этом фракционный состав ПА представлен Спм у 27,2, Спд – у 98,2, Пут – у 51% обследованных [43, 57].

При беременности, особенно на ранних сроках, происходит увеличение концентрации выделяемых с мочой ПА, что, наверняка, связано с поступлением в кровь матери ПА из быстрорастущих тканей плода и недостаточным повышением уровня ДАО в крови на ранних стадиях беременности. Суммарное количество Спм, Спд и Пут, выделяемых с мочой в 1-2 месяцы беременности составляет $17,6 \pm 1,9$ мг в сутки, а к 7-8 месяцам – $13,8 \pm 2,3$ мг в сутки [43].

В более ранних работах отмечено, что у беременных выделение за сутки Спд составляет $7,7 \pm 0,83$ мг, Спм – $10,5 \pm 1,8$ мг, Пут – $3,7 \pm 0,58$ мг [45]. Есть данные о количестве Спд $2,4 \pm 0,79$ мг, Спм – $5,05 \pm 2,44$ мг, Пут – $12,9 \pm 0,39$ мг за сутки [46].

Диагностическое значение имеет определение количества ПА, выделяемых с мочой, при различных патологических состояниях, например, для прогноза исхода ожоговой болезни [58]. Так, при благополучном исходе уровень ПА в моче возрастает параллельно тяжести ожога. В первые сутки после ожога, когда идёт усиленный синтез белка и стимуляция активности ОДК, у больных с благополучным исходом наблюдают повышенное содержание ПА в моче по сравнению с экскрецией у здоровых людей: 80,7±9,80 мкмоль ПА в сутки (Спм $9,1 \pm 1,25$ мкмоль, Спд $36,5 \pm 5,39$ мкмоль и Пут $35,1 \pm 4,31$ мкмоль) по сравнению с $57,5 \pm 3,05$ мкмоль в сутки соответственно. Последующие периоды болезни сопровождаются усилением экскреции ПА, но по мере выздоровления уровень ПА в моче постепенно снижается. Чрезвычайно высокий уровень ПА в моче также является неблагоприятным прогностическим признаком.

При летальных исходах у большинства обожжённых с обширными поражениями наблюдается низкое содержание ПА в моче: в первые сутки после ожога с мочой выделялось $21,1 \pm 5,12$ мкмоль ПА (Спм $4,9 \pm 1,58$ мкмоль, Спд $8,9 \pm 2,17$ мкмоль и Пут $7,4 \pm 1,93$ мкмоль), что значительно ниже среднего уровня, характерного для здоровых людей. Слабое протекание биосинтетических реакций и сильный стресс у пострадавших в состоянии агонии приводит к снижению активности функций ОДК и угнетению синтеза ПА [14, 58].

У больных с почечной недостаточностью значительное снижение экскреции ПА сопровождалось повышением их уровня в крови [15, 58]. У больных псориазом выявлена повышенная экскреция ПА с мочой [4].

Обнаружено значимое различие в экскреции ПА и их диацетилированных производных у больных злокачественными опухолями в отличие от здоровых людей или пациентов с неопухолевыми заболеваниями [43, 45]. Так, содержание основных ПА и их метаболитов в моче увеличивается в 5-10 раз у больных, как с гематологическими, так и с солидными опухолями, причем у первых экскреция ПА выше [46].

У больных с системными опухолевыми заболеваниями - неходжкинскими лимфомами и лимфогранулематозом II – IV стадий - содержание ПА (в основном Спд и Пут) в моче увеличивается в 3-9 раз по сравнению с нормой, но не зависит от клинической стадии злокачественного процесса [43, 46].

У больных раком желудка и раком лёгкого экскреция ПА (особенно Спд и Пут) в несколько раз превышала экскрецию у здоровых людей и у больных с неопухолевыми заболеваниями желудка и лёгких (острая и хроническая пневмония), однако зависимость величины экскреции ПА от стадии опухолевого процесса не всегда выявлялась, хотя у больных с обширными метастазами выделение ПА особенно высокое [43].

Экскреция ПА (в основном Спд и Пут) у больных раком гортани более чем в 2-3 раза превышает экскрецию у здоровых лиц и зависит от стадии заболевания [46].

У больных со злокачественными опухолями поджелудочной железы, средостения, пищевода, у больных с опухолью забрюшинного пространства, со злокачественными полипами кишечника, с лимфорецикулосаркомой, карциномой предстательной и молочной железы, злокачественными новообразованиями мочеполовой системы наблюдается повышенное содержание ПА в моче [43, 53].

Например, при раке молочной железы экскреция ПА в основном увеличивается за счёт Спд и Пут, причём выявлена прямая зависимость величины экскреции ПА от стадии заболевания: количество ПА увеличивается в моче в зависимости от распространённости злокачественного процесса. При доброкачественных опухолях молочной железы (фиброаденомах и фиброаденоматозах) выделение ПА было несколько выше нормы $7,9 \pm 1,2$ и $12,0 \pm 2,4$ мг в сутки соответственно [36, 43].

При злокачественных опухолях яичников, тела и шейки матки выделение ПА увеличивалось в 3 раза по сравнению с показателями у здоровых людей, причём у больных раком тела и шейки матки отмечена экскреция лишь Спд и Пут. У больных раком яичников содержание ПА в суточной моче прямо пропорционально степени развития заболевания, однако экскреция ПА у 30% больных доброкачественными опухолями яичников такое же высокое, как и у больных раком яичников [36, 45].

Только у 50% больных раком прямой кишки выделение ПА с мочой увеличено и зависит от стадии заболевания. Вероятно, при этом заболевании часто встречаются медленно растущие формы опухолей, для которых не характерно высокое содержание ПА в опухолевых клетках. Кроме того, у пациентов с этим видом рака экскреция ПА ниже, чем у больных раком желудка, лёгких, молочной железы и др. [46].

Для больных раком щитовидной железы, мочевого пузыря, толстой кишки зависимость экскреции ПА от активности злокачественного процесса не выявлена [43].

Интересно отметить, что закономерное повышение уровня ПА, выделяемых с мочой у онкологических больных, не наблюдается у пациентов с опухолями ЦНС

и, видимо, может быть связано с медленными темпами роста такого типа опухолей [45].

Существует мнение, что концентрация Пут в моче может зависеть от процессов взаимопревращения ПА, при которых Спм превращается в Спд, а последний в Пут. Фактически Пут рассматривается как промежуточный продукт взаимопревращений ПА и как конечный продукт катаболизма, а не как один из биологически активных ПА. Из-за небольшой длины алифатической цепи Пут и специфической потребности в Спм и Спд при процессах пролиферации, Пут считают неактивной формой ПА [15, 36].

Исследования последних лет подтверждают, что всё же более надёжным и чувствительным маркером злокачественных новообразований является повышение экскреции с мочой не самих ПА, а их ацетилированных производных, например, N1, N12-диацетилспермина, N1,N8-диацетилспермидина [6, 29, 32, 37, 44].

Ацетилированные производные являются отличными диагностическими и прогностическими маркерами различных онкологических заболеваний человека по сравнению с некоторыми из известных маркеров опухолевых процессов, позволяют выявить рак толстой кишки и молочной железы на ранних стадиях и эффективны при обнаружении рецидивов, чувствительны к изменениям в клиническом состоянии пациентов [6, 35, 37].

Содержание ПА в других биологических жидкостях. ПА содержатся в небольших количествах в норме и в других биологических жидкостях организма, хотя данные по их содержанию очень немногочисленны. В цереброспинальной жидкости концентрация Пут и Спм составляет $182,0 \pm 79,0$ и $120,0 \pm 34,0$ пмоль/мл, соответственно. При злокачественных опухолях спинного мозга в спинномозговой жидкости выявлено увеличение концентрации Пут и Спд, в то время как у больных с другими заболеваниями центральной нервной системы (гидроцефалия, апоплексический удар и др.) содержание ПА было в пределах нормы [2, 43].

В желчи содержание Спм и Спд составляет 14,6 и 16,1 мкг/мл, соответственно; дуоденальная жидкость содержит Спм в количестве $1,9 \pm 0,3$ мкг/мл, а Спд – $1,27 \pm 0,6$ мкг/мл; в поте Спм и Спд по 0,25 мкг/мл каждого, а в слюне – по 0,05 мкг/мл; амниотическая жидкость содержит Пут, Спм и Спд в количествах $0,96 \pm 0,2$, $0,33 \pm 0,1$ и $0,76 \pm 0,2$ мкг/мл креатинина, соответственно [26, 43].

ПА крайне важны для репродуктивной функции человека. Их участие в созревании и фертилизации половых клеток является строгой необходимостью [3, 15, 47, 60].

В доступных источниках литературы данные о содержании ПА в фолликулярной жидкости у женщин не обнаружены. В собственных экспериментах выявить содержание свободных ПА в этой биологической жидкости не удалось. Объяснением может быть выявленный в фолликулярной жидкости достаточно высокий уровень ферментов катаболизма ПА – ДАО, ПАО и СМО, обеспечивающих быстрое расщепление ПА (данные не опубликованы).

Интересна роль продуктов окисления ПА в семенной плазме, как кофакторов в развитии рака шейки матки у женщин. Результаты показали, что половая активность без механической контрацепции может вести к появлению мутагенных и иммуносупрессивных продуктов окисления ПА в половых путях женщин. Таким образом, женщины, имеющие высокие уровни ПАО и/или ДАО в слизи цервикального канала, могут входить в

группу повышенного риска развития рака шейки матки, особенно если в сперме мужчины-партнёра содержатся высокие уровни ПА [3, 47].

В репродуктивной системе мужчин ПА синтезируются в предстательной железе, эпидидимисе, в яичках в сперматогенных клетках, клетках Сертоли и клетках Лейдига [3]. Содержание ПА в семенной жидкости и секрете предстательной железы у человека существенно выше, чем в любой другой биологической жидкости организма [2, 15, 47].

Полиаминный состав секрета предстательной железы человека представлен Спм ($2,44 \cdot 10^{-2}$ - $3,18 \cdot 10^{-2}$ г/л) и Спд ($3,0 \cdot 10^{-2}$ - $3,7 \cdot 10^{-1}$ г/л). Средняя концентрация Спм - 1320 мкг/мл (от 244 до 3180 мкг/мл) [2, 3, 15].

В семенной плазме фертильных мужчин выявлены Пут ($0 - 1,83 \cdot 10^{-1}$ г/л), Спд ($2,58 \cdot 10^{-3}$ - $1,67 \cdot 10^{-1}$ г/л) и Спм ($2,77 \cdot 10^{-2}$ - $4,44$ г/л) [3, 47].

Установлено, что концентрации ПА в семенной жидкости бесплодных мужчин заметно ниже по сравнению со здоровыми фертильными мужчинами [47]. При различных формах бесплодия выявлены изменения не только концентраций свободных Спм и Спд в семенной жидкости, но также и изменение соотношения Спм/Спд по сравнению с таковыми показателями у фертильных мужчин.

Так, при полизооспермии наблюдалось снижение количества ПА в семенной жидкости; при олигозооспермии уровень ПА был повышен; при астенозооспермии снижалось содержание Спд и, соответственно, повышалось отношение Спм/Спд; в спермоплазме мужчин с большим количеством мертвых гамет был повышен уровень Спм и соотношение Спм/Спд [3, 15, 47].

Заключение. Анализируя данные разных исследований, проведённых как в России, так и за рубежом, причем как в прошлом столетии, так и в современных условиях, можно сделать вывод, что полученные авторами величины содержания ПА в таких средах как кровь, моча имеют сопоставимые значения. Иногда данные имеют некоторые отличия, что вероятно обусловлено тем, что при количественном анализе ПА, например, в цельной сыворотке или плазме, могут происходить их значительные потери, обусловленные большим количеством и гетерогенностью исследуемого материала, а также различиями в методиках определения и количестве исследованных образцов.

Можно заключить, что ПА в организме осуществляют сложные биохимические и молекулярно-биологические функции и под влиянием разнообразных причин выделяются в биологические жидкости, а избыток выводится с мочой. Определение концентрации и соотношения отдельных представителей ПА, их производных, а также продуктов их метаболических превращений в крови, в моче и других биологических жидкостях представляет интерес при нарушении обменных процессов в организме и особенно при заболеваниях опухолевой природы. Всё это свидетельствует о том, что определение содержания ПА и их метаболитов в биологических жидкостях организма может дать важную информацию, как исследователям, так и практическим врачам, помочь ранней диагностике и скорейшему лечению различных заболеваний.

В этом отношении поиск ранних биомаркеров патологических состояний, разработка новых, быстрых и дешевых методов диагностики различных заболеваний, особенно заболеваний опухолевой природы, представляет собой одну из основных целей и задач современных клинических исследований, позволит дополнить

диагностический арсенал при исследовании нарушений в организме человека, и тем самым повысить информативность исследования причин различных патологий у людей. Действительно, повышенная концентрация ПА или их производных, ферментов их синтеза или катаболизма, а в некоторых случаях просто обнаружение присутствия какого-то из перечисленных веществ, информирует о наличии патологического процесса в организме пациента, в частых случаях о возникновении опухоли ещё на очень ранних стадиях, либо о прогрессировании или рецидиве опухолевого заболевания.

Данные этого обзора могут представлять практический интерес и учитываться при оценке уровня ПА в лабораторных исследованиях. Считаем возможным использовать определение концентрации и соотношения представителей класса ПА и их метаболитов в биологических жидкостях организма человека в клинико-диагностических лабораториях в качестве биомаркера некоторых патологических состояний, а также дополнительного способа контроля над эффективностью проводимой терапии в клинической практике.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 5-14, 17-32, 34-42, 44-46, 49-55, 59 см. REFERENCES)

- Плосконос М.В., Николаев А.А. Определение полиаминов в разных биологических средах. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2011; 3:16-9.
- Силачев Д.Н., Плотноков Е.Ю., Горюнов К.В., Романов А.Ю., Плосконос М.В., Долгушина Н.В., и др. Роль полиаминов в жизнедеятельности клеток репродуктивной системы. *Цитология*. 2018; 60(3):164-72. Doi:10.31116/tsitol.2018.03.02.
- Каграманова А.Т., Тищенко Л.Д. Березов Т.Т. Орнитиндекарбоксилазная активность эпидермиса при псориазе как биохимический показатель гиперпролиферативного процесса. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1993; 6:618-20.
- Плосконос М.В., Евдокимов В.В. Полиамины урогенитального тракта мужчин как фактор регуляции апоптоза сперматозоидов. *Урология*. 2019; 4:74-9. Doi:10.18565/urology.2019.4.74-79.
- Плосконос М.В., Николаев А.А. Влияние полиаминов на апоптоз лимфоцитов периферической крови человека in vitro. *Гематология и трансфузиология*. 2010; 55(4):16-9.
- Плосконос М.В. Экстернализация фосфатидилсерина и функционально-морфологические нарушения сперматозоидов у мужчин, состоящих длительное время в бесплодном браке. *Урология*. 2016; 4:87-91.
- Залеток С.П., Бердинских Н.К., Драга Н.В. Некоторые аспекты биологической роли полиаминов при нормальном и опухолевом росте. *Экспериментальная онкология*. 1984; 4(6):10-7.
- Плосконос М.В., Николаев А.А. Содержание свободных полиаминов в спермоплазме фертильных и субфертильных мужчин. *Проблемы репродукции*. 2010; 16(3): 80-2.
- Ворончихина Л.Д., Демьянова В.Т., Ситников С.А. Содержание полиаминов в крови здоровых людей. *Вопросы медицинской химии*. 1986; 2:43-5.
- Ковтунова М.Е., Беляков В.А., Тестоедова Т.А. Полиамины крови здоровых детей. *Лабораторное дело*. 1988; 1:12-4.
- Ворончихина Л.Д., Ковтунова М.Е. Полиамины мочи здоровых детей. *Лабораторное дело*. 1982; 8:49-51.
- Ворончихина Л.Д., Демьянова В.Т., Манжаров Н.В. Экскреция полиаминов с мочой у больных с термическими ожогами. *Вопросы медицинской химии*. 1987; 6:23-6.
- Плосконос М.В. Применение эозина и йодистого пропидия для оценки жизнеспособности сперматозоидов человека. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 59(11):22-5.

REFERENCES

1. Agostinelli E., Marques M.P., Calheiros R. Polyamines: fundamental characters in chemistry and biology. *Amino Acids*. 2010; 38:393-403.
2. Ploskonos M.V., Nikolaev A.A. Determination of polyamines in various biological media. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2011; 3:16-9. (in Russian)
3. Silachev D.N., Plotnikov E.Yu., Goryunov K.V., Romanov A.Yu., Ploskonos M.V., Dolgushina N.V., Nikolaev A.A., Torov D.B., Sukhikh G.T. The role of polyamines in functioning of reproductive system cells. *Tsitologiya*. 2018; 60:3:164-72. Doi:10.31116/tsitol.2018.03.02. (in Russian)
4. Kagrananova A.T., Tishchenko L.D. Berezov T.T. Ornithine decarboxylase activity of the epidermis in psoriasis as a biochemical indicator of the hyperproliferative process. *Byulleten 'eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1993; 6:618-20. (in Russian)
5. Laube G., Bernstein H.G. Agmatine: multifunctional arginine metabolite and magic bullet in clinical neuroscience? *Biochem. J*. 2017; 26(474):2619-40.
6. Tetsushi Nakajima, Kenji Katsumata, Hiroshi Kuwabara, Ryoko Soya, Masanobu Enomoto, Tetsuo Ishizaki et al. Urinary Polyamine Biomarker Panels with Machine-Learning Differentiated Colorectal Cancers, Benign Disease, and Healthy Controls. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 19:756. Doi:10.3390/ijms19030756 www.mdpi.
7. Hanfl E., Bollenbach A., Beckmann B., Brunner G., Tsikas D. GC-MS measurement of spermidine and putrescine in serum of elderly subjects: intriguing association between spermidine and homocysteine. *Amino Acids*. 2020; 52:225-34. Doi:10.1007/s00726-019-02786-3.
8. Pugin B., Barcik W., Westermann P., Heider A., Wawrzyniak M., Hellings P. et al. A wide diversity of bacteria from the human gut produces and degrades biogenic amines. *Microb Ecol Health Dis*. 2017; 28:1353881.
9. Ramos-Molina B., Queipo-Ortuno M.I., Lambertos A., Tinahones F.J., Penafiel R. Dietary and gut microbiota polyamines in obesity and age-related diseases. *Front Nutr*. 2019; 6:24.
10. Mikelsaar M., Stsepetova J., Mikelsaar R-H., Truusalu K., Smidt I., Hütta P. et al. Polyamines of human strain *Lactobacillus plantarum* Inducia induce modulation of innate immune markers. *Journal of Functional Foods*. 2020; 72:104064. Doi:10.1016/j.jff.2020.104064.
11. Bekebrede A.F., Keijer J., Gerrits W.J., Boer V.C. The Molecular and Physiological Effects of Protein-Derived Polyamines in the Intestine. *Nutrients*. 2020. 12(1):197. Doi:10.3390/nu12010197.
12. Carriche G.M., Almeida L., Stuve P., Velasquez L., Dhillon-LaBrooy A. Regulating T-cell differentiation through the polyamine spermidine. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 1-25. Doi:10.1016/j.jaci.2020.04.037.
13. Velásquez R.D., Brunner G., Varrentapp M., Tsikas D., Frölich J.C. *Helicobacter pylori* produces histamine and spermidine. *Z Gastroenterol*. 1996; 34:116-22.
14. Fernandez-del-Campo-Garcia M., Casas-Ferreira A.M., Rodriguez-Gonzalo E., Moreno-Cordero B., Perez-Pavon J.L. Development of a fast and reliable methodology for the determination of polyamines in urine by using a guard column as a low-resolution fractionating step prior to mass spectrometry. Comparison with flow injection-mass spectrometry analysis. *Microchemical Journal*. 2020; 158(105223):1-8. Doi:10.1016/j.microc.2020.105223.
15. Ploskonos M.V. Evdokimov V.V. Polyamines of urogenital tract men as factors of apoptosis regulation Spermatozooids. *Urologiya*. 2019; 4:74-9. Doi:10.18565/urology.2019.4.74-79. (in Russian)
16. Ploskonos M.V., Nikolaev A.A. Polyamine effect on human peripheral blood lymphocyte apoptosis in vitro. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2010; 55(4):16-9. (in Russian)
17. Hussain T., Tan B., Ren W., Rahu N., Dad R., Kalhor D.H., & Yin Y. Polyamines: Therapeutic perspectives in oxidative stress and inflammatory diseases. *Amino Acids*. 2017; 49:1457-68.
18. Zhang H., Alsaleh G., Feltham J., Sun Y., Napolitano G., Riffelmacher T. et al. Polyamines control eIF5A hypusination, TFEB translation, and autophagy to reverse B cell senescence. *Mol. Cell*. 2019; 76:110-25.
19. Matsumoto M., Kurihara S. Probiotics-induced increase of large intestinal luminal polyamine concentration may promote longevity. *Medical Hypotheses*. 2011; 77:469-72.
20. Eisenberg T., Abdellatif M., Schroeder S. Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine. *Nat. Med*. 2016; 22:1428-38.
21. Soda K. Spermine and gene methylation: a mechanism of lifespan extension induced by polyamine-rich diet. *Amino Acids*. 2019; 52: 213-24. Doi:10.1007/s0072 6-019-02733 -2.
22. Tsikas D., Erik H., Gorig B. Spermidine for a long, dementia-free life? *Glob. J. Pharm. Sci*. 2017; 2:555576. Doi:10.19080 / GJPPS.2017.02.55557 6.
23. Minois N. Molecular Basis of the 'Anti-Aging' Effect of Spermidine and Other Natural Polyamines – A Mini-Review. *Gerontology*. 2014; 60:319-26.
24. Kiechl S., Pechlaner R., Willeit P., Nottdurfter M., Paulweber B., Willeit K. et al. Higher spermidine intake is linked to lower mortality: a prospective population based study. *Am. J. Clin. Nutr*. 2018;108:371-80.
25. Liu J.-H., Wang W., Wu H., Gong X., & Moriguchi T. Polyamines function in stress tolerance: From synthesis to regulation. *Frontiers in plant science*. 2015; 6:827-827.
26. Bae D.H., Lane D.J.R., Jansson P.J., Richardson D.R. The old and new biochemistry of polyamines. *Biochim. Biophys. Acta Gen Subj*. 2018; 1862:2053-68.
27. Madeo F., Eisenberg T., Pietrocola F., Kroemer G. Spermidine in health and disease. *Science*. 2018. 359(6374):eaan2788.
28. Liu N., Dai Z.L., Jia H., Zhang Y.C., Chen J.Q., Sun S.Q. et al. Maternal L-proline supplementation during gestation alters amino acid and polyamine metabolism in the first generation female offspring of C57BL/6J mice. *Amino Acids*. 2019; 51:805-11.
29. Hiramatsu K., Takahashi K., Yamaguchi T., Matsumoto H., Miyamoto H., Tanaka S. et al. N1,N12-Diacetylspermine as a sensitive and specific novel marker for early- and late-stage colorectal and breast cancers. *Clin. Cancer Res*. 2005; 11:2986-2990.
30. Muñoz-Esparza N.C., Latorre-Moratalla M.L., Comas-Basté O., Toro-Funes N., Veciana-Nogués M.T., & Vidal-Carou M. C. Polyamines in Food. *Frontiers in Nutrition*. 2019; 6:108.
31. Wang J., Tan BE., Li J., Kong X., Tan M., Wu G. Regulatory role of L-proline on fetal pig growth and intestinal epithelial cell proliferation in vivo and in vitro. *Animal Nutrition Journal*. 2020; 351:351-355. Doi:10.1016/j.aninu.2020.07.001.
32. Kawakita M., Hiramatsu K., Yanagiya M., Doi Y., Kosaka M. Determination of N1,N12-diacetylspermine in urine: A novel tumor marker. *Methods Mol. Biol*. 2011; 720: 367-78.
33. Ploskonos M.V. Phosphatidylserine externalization and functional-morphological impairment of sperm in men with long barren marriage. *Urologiya*. 2016; 4:87-91. (in Russian)
34. Cerrada-Gimenez M., Pietila M., Loimas S., Pirinen E., Hyvonen M.T., Keinanen T.A. et al. Continuous oxidative stress due to activation of polyamine catabolism accelerates aging and protects against hepatotoxic insults. *Transgenic Res*. 2011; 20:387-96.
35. Myung Hee Park, Kazuei Igarashi. Polyamines and Their Metabolites as Diagnostic Markers of Human Diseases. *Biomol Ther*. 2013; 21(1):1-9. Doi:10.4062/biomolther.2012.097.
36. Becciolini A., Porciani S., Lanini A., Santoni R., Cionini L. Urinary Polyamines in Patients with Advanced Cervical Cancer or Pelvic Cancer Recurrence During and After Radiotherapy. *Acta Oncologica*. 1992; 31(3):327-31.
37. Umemori Y., Ohe Y., Kuribayashi K., Tsuji N., Nishidate T., Kameshima H. et al. Evaluating the utility of N1,N12-diacetylspermine and N1,N8-diacetylspermidine in urine as tumor markers for breast and colorectal cancers. *Clin. Chim. Acta*. 2010; 411:1894-9.
38. Coni S., Di Magno L., Serrao S.M., Kanamori Y., Agostinelli E., Canettieri G. Polyamine metabolism as a therapeutic target in Hedgehog-driven basal cell carcinoma and medulloblastoma. *Cells*. 2019; 8(2):E150.
39. Gasperoni F., Turini P., Agostinelli E. A novel comprehensive paradigm for the etiopathogenesis of multiple sclerosis: therapeutic approaches and future perspectives on its treatment. *Amino Acids*. 2019; 51:745-59.

40. Tomitori H., Usui T., Saeki N., Ueda S., Kase H., Nishimura K. et al. Polyamine oxidase and acrolein as novel biochemical markers for diagnosis of cerebral stroke. *Stroke*. 2005; 200536:2609-13.
41. Igarashi K., Kashiwagi K. Use of polyamine metabolites as markers for stroke and renal failure. *Methods Mol. Biol.* 2011; 720: 395-408.
42. Naccarato A., Elliania R., Cavalierea B., Sindonaa G., Tagarella A. Development of a fast and simple gas chromatographic protocol based on the combined use of alkyl chloroformate and solid phasemicroextraction for the assay of polyamines in human urine. *Journal of Chromatography A*. 2018; 1549:1–13. Doi:10.1016/j.chroma.2018.03.034.
43. Zaletok S.P., Berdinskikh N.K., Draga N.V. Some aspects of the biological role of polyamines in normal and tumor growth. *Eksperimental'naya onkologiya*. 1984; 4(6):10-7. (in Russian)
44. Kawakita M., Hiramatsu K. Diacetylated derivatives of spermine and spermidine as novel promising tumor markers. *J. Biochem.* 2006. 139:315-22.
45. Russell D.H., Levy C.C., Schimpft S.C., Hawk I.A. Urinary Polyamines in Cancer Patients. *Cancer Research*. 1971; 31:1555-8.
46. Fujita K., Nagatsu T., Maruta K., Ito M., Senba H., Miki K. Urinary Putrescine, Spermidine, and Spermine in Human Blood and Solid Cancers and in an Experimental Gastric Tumor of Rats. *Cancer Research*. 1976; 36:1320-4.
47. Ploskonos M.V., Nikolaev A.A. The maintenance of the free polyamines in the spermoplasm of the fertile and subfertile men. *Problemy reproduktivnoy*. 2010; 16(3): 80-2. (in Russian)
48. Voronchikhina L.D., Dem'yanova V.T., Sitnikov S.A. The content of polyamines in the blood of healthy people. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 1986; 2:43-5. (in Russian)
49. Cohen L.F., Lundgren D.W., Farrell P.M. Distribution of spermidine and spermine in blood from cystic fibrosis patients and control subject. *Blood*. 1976; 48(2):469-75.
50. Cooper K.D., Shulka J.B., Rennert O.M. Polyamine distribution in cellular compartments of blood and in aging erythrocytes. *Clin. chim. acta*. 1976; 73(1):71-88.
51. Chun P.W., Rennert O.M., Saffen E.E., Taylor W.J. Effect of polyamines on the electrokinetic properties of red blood cells. *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* 1976; 69(8):1095-1101.
52. Rennert O.M., Shukla J.B. Polyamines in health and disease. Advances in polyamine research. *New York: Raven press*. 1978; 2:195-211.
53. Khuhawara M.Y., Qureshi G.A. Polyamines as cancer markers: applicable separation methods. *J. Chromatogr.* 2001; B 764:385–407.
54. Pucciarelli S., Moreschini B., Micozzi D., De Fronzo G.S., Carpi F.M., Polzonetti V. et al. Spermidine and spermine are enriched in whole blood of nona/centenarians. *Rejuvenation Res.* 2012; 15:590–5.
55. Magnes C., Fauland A., Gander E., Narath S., Ratzer M., Eisenberg T. et al. Polyamines in biological samples: rapid and robust quantification by solid-phase extraction online-coupled to liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr.* 2014; A 1331:44–51.
56. Kovtunova M.E., Belyakov V.A., Testoedova T.A. Blood polyamines of healthy children. *Laboratornoe delo*. 1988; 1:12-4. (in Russian)
57. Voronchikhina L.D., Kovtunova M.E. Urine polyamines of healthy children. *Laboratornoe delo*. 1982; 8:49-51. (in Russian)
58. Voronchikhina L.D., Dem'yanova V.T., Manzharov N.V. Excretion of polyamines in the urine in patients with thermal burns. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 1987; 6:23-6. (in Russian)
59. Brooks W.H. Increased polyamines alter chromatin and stabilize autoantigens in autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2013; 4:91.
60. Ploskonos M.V. The application of eosin and propidium iodide in evaluation of vitality of human spermatozoa. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 59(11):22-5. (in Russian)

Поступила 28.03.21

Принята к печати 30.03.21