

АГМАТИН: СПЕКТР АКТИВНОСТИ В МОЗГЕ, ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЦНС

Афонин А.А.¹, Друккер Н.А.¹, Гунько В.О.¹, Логинова И.Г.¹, Афолина Т.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: a.afonin@rniiap.ru

В статье представлен обзор литературы в области изучения нейромедиатора агматина в мозге млекопитающих и человека, регулирующего множественные трансмиттеры и сигнальные пути. Учитывая его широкий спектр биологических эффектов, в обзоре обобщаются известные данные о его защитных и восстановительных свойствах в центральной нервной системе (ЦНС): уточняются механизмы, лежащие в основе нейропротекторных эффектов агматина, которые приводят к уменьшению окислительного повреждения, нейровоспаления и проапоптотической передачи сигналов. В связи с тем что эти события связаны с эксайтотоксичностью (ишемия, эпилепсия, травма головного и спинного мозга, нейродегенеративные и психические расстройства), а также ноцицепцией, агматин предлагается в качестве терапевтической стратегии для лечения нарушений центральной нервной системы. Приведенные в обзоре экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о большом внимании исследователей к агматинергической системе, выявлению биологических эффектов нового нейромодулятора – агматина, который оказывает влияние на множественные нейротрансмиттеры и сигнальные пути. Анализ литературных данных свидетельствует о том, что агматинергическая система имеет потенциал как в разработке новых стратегий и подходов для понимания этиопатогенеза некоторых важных расстройств ЦНС, так и их фармакологического лечения.

Ключевые слова: агматин, оксид азота, синтаза оксида азота, нейротрансмиттеры, центральная нервная система.

AGMATINE: SPECTRUM OF ACTIVITY IN THE BRAIN, THE DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC POTENTIAL IN CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISEASES

Afonin A.A.¹, Drukker N.A.¹, Gunko V.O.¹, Loginova I.G.¹, Afonina T.A.¹

¹FSBEI HE "Rostov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: a.afonin@rniiap.ru

The article presents a review of literature on the study of agmatine neurotransmitter in the mammalian brain and human, which regulates multiple transmitters and signaling pathways. Given its wide range of biological effects, the review summarizes known data on its protective and restorative properties in the central nervous system (CNS): the mechanisms underlying neuroprotective effects of agmatine that lead to a decrease in oxidative damage, neuroinflammation and proapoptotic signal transduction are refined. Due to the fact that these events are associated with excitotoxicity (ischemia, epilepsy, trauma of the brain and spinal cord, neurodegenerative and mental disorders), as well as nociception of agmatine is proposed as a therapeutic strategy for the treatment of CNS. The experimental and clinical data presented in the review indicate a great attention of researchers to the agmatinergetic system, the identification of the biological effects of a new neuromodulator – agmatine, which affects multiple neurotransmitters and signal pathways. The analysis of the literature data shows that agmatinergetic system has the potential both in the development of new strategies and approaches for understanding the etiopathogenesis of some important CNS disorders and their pharmacological treatment.

Keywords: agmatine, nitric oxide, nitric oxide synthase, neurotransmitters, central nervous system.

Введение. Агматин, широко распространенный в тканях млекопитающих, в том числе центральной нервной системы (преимущественно в подкорковых областях), является уникальной молекулой с разнообразными биологическими свойствами и различными механизмами действия. Агматин – эндогенный метаболит аргинина, представляет собой амин, образующийся путем декарбоксилирования L- аргинина с помощью фермента аргининдекарбоксилазы, располагающегося на внутренней мембране митохондрий.

Синтезируясь в нервных клетках, он депонируется в синаптических везикулах некоторых нейронов и высвобождается при их деполяризации (активации) из аксонов кальцийзависимым механизмом, инактивируется путем обратного захвата при участии ферментов дегградации и действует на соответствующие постсинаптические рецепторы. Индукция агматина в мозге происходит в астроцитах, хотя нейроны также могут синтезировать агматин. В центральной нервной системе агматин оказывает широкий спектр биологических эффектов. Учитывая, что агматин обладает способностью связываться с различными рецепторами, современные авторы трактуют его роль, как нового нейротрансмиттера или нейромодулятора в головном мозге. Важное значение для организма имеет взаимодействие агматина с центральными нейромедиаторными системами – глутаматергической и нитрергической.

Цель исследования: представить данные литературы по изучению нейромедиатора агматина в мозге млекопитающих и человека, о его защитных и восстановительных свойствах в ЦНС.

Обзор литературных данных свидетельствует об участии агматина в реализации таких патологических состояний, как депрессия, судорожная активность, наркотическая зависимость, а также болевой синдром. В экспериментах на животных установлено, что агматин обладает противосудорожным, антинейротоксическим и антидепрессантным эффектом, регулирует процессы обучения и памяти. Он имеет сродство с несколькими трансмембранными рецепторами, такими как альфа2-адренергический, имидазолиновый и глутаматергический NMDA-рецепторы [1; 2]. Эндогенный агматин продуцируется в ответ на стресс, гипоксию/ишемию и/или воспаление. При этом агматин связывает свободные радикалы, предотвращая дальнейшее развитие окислительного стресса [3].

Агматин широко известен в качестве ингибитора синтазы оксида азота (NOS), что свидетельствует о его способности осуществлять защиту мозга от ишемического повреждения, препятствуя образованию оксида азота (NO) [4-8]. Согласно исследованиям Reis D.J., Regunathan S. [9], агматин необратимо ингибирует все три формы NO-синтазы, и этим обусловлены его нейропротекторные эффекты при нейротравме, где нейротоксическая роль оксида азота считается доказанной.

Однако существует ряд доказательств о селективном ингибировании агматином только индуцибельной формы NO-синтазы или индуцибельной и нейрональной NOS одновременно [10] и, напротив, об активирующем влиянии этого амина на эндотелиальную NO-синтазу [11]. Так, Mun C.H. et al. [12] доказали, что оксид азота, продуцируемый эндотелиальной синтазой окиси азота (eNOS), играет защитную роль при ишемии головного мозга за счет сохранения проницаемости сосудов, тогда как произведённый от нейрональной

и индуцибельной NOS имеет нейротоксическое действие и может участвовать в происходящих повреждениях нейронов при ишемии мозга.

Вместе с тем в ситуации реперфузии и реоксигенации после перенесенной перинатальной гипоксии-ишемии NOS активизируется избыточно, что приводит к гиперпродукции NO [13]. В дальнейшем постоянный синтез NO осуществляется эндотелиальной формой фермента, которая активируется проникающими через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) нейтрофилами, макрофагами, а также микроглией. Взаимодействие NO с супероксидным анион-радикалом способствует формированию токсичного для организма пероксинитрита и повреждению нейронов мозга [14; 15].

Результаты исследования Uzbay T.I. [1] и Wang C.C. et al. [3] в экспериментах показали, что агматин при транзиторной ишемии головного мозга у крыс уменьшает явления апоптоза, астроглиоза и отека мозга.

Агматин значительно уменьшает апоптотическую гибель клетки после черепно-мозговой травмы путём подавления фосфорилирования митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), которая участвует в осмотическом шоке, индуцируя экспрессию аквапоринов AQP-4 и AQP-9 в коре головного мозга крыс, а также агматин способствует активации транслокации ядерного фактора каппаВ (NF-κB) в астроцитах, внося свой вклад в нейропротекцию [16-18]. NF-κB регулирует активность транскрипции в ядре, активирует антиапоптотические гены, которые прерывают апоптотический каскад на нескольких уровнях. Таким образом, транслокация NF-κB играет основную роль в регуляции выживаемости клеток после черепно-мозговой травмы [16; 19].

Антиапоптотическое действие агматина, по мнению Arndt M.A. et al. [10], обусловлено его способностью обеспечивать защиту митохондриальных мембран. Авторы установили, что в ответ на индуцированный окислительный стресс агматин выступает акцептором свободных радикалов, защищая от окисления сульфгидрильных групп и уменьшая содержание перекиси водорода. Это свидетельствует о защитном эффекте агматина от митохондриального набухания. Наблюдалось также снижение экспрессии проапоптотических белков членов семейства Bcl-2 и каспазы-3, что подтверждает антиапоптотический потенциал агматина.

В экспериментальных исследованиях также установлено, что агматин обладает противосудорожным, антиноцицептивным, анксиолитическим и антидепрессивным действием [1].

Метаболизм агматина тесно связан с биосинтезом важнейших нейромодуляторов мозга – глутамата и гамма-аминомасляной кислоты [18]. Установлено, что агматин защищает нейроны от глутаматной токсичности, и этот эффект опосредуется через блокаду

глутаматных рецепторов (подтип N-метил-d-аспартата – NMDA), а также блокаду лигандзависимых катионных каналов NMDA-глутаматных рецепторов [2; 9; 20].

Известно, что гиппокамп влияет на процессы обучения и памяти, при этом он является наиболее уязвимой областью мозга к различным нейробиологическим нарушениям. Длительный стресс рассматривается как один из основных повреждающих факторов для гиппокампа. Во время стресса повышенная активность коры надпочечников приводит к увеличению концентрации циркулирующих глюкокортикоидов, длительная и чрезмерная гиперпродукция которых может нарушать структурную целостность нейронов головного мозга. В качестве эндогенного полиамина агматин оказывает нейропротекторное действие на нейроны гиппокампа [20]. С другой стороны, глюкокортикоид-индуцированное поражение гиппокампа связано с NMDA-рецепторами, а учитывая способность агматина блокировать каналы NMDA-рецепторов и кальциевые каналы [21], агматин может уменьшать нейротоксичность в нейронах гиппокампа. Тот факт, что агматин связывается с рецепторами NMDA и избирательно блокирует каналы рецепторов NMDA в нейронах, локализованных в возбуждающих синапсах в гиппокампе, показывает, что агматин может регулировать глутаматергическую нейротрансмиссию [22].

Такие функциональные эффекты агматина, как защита мозга от ишемического нейронного повреждения [6; 23] и антисудорожная активность [24-26], в качестве возможных механизмов действия подразумевают подавление глутаматергической передачи, ингибирование рецепторов NMDA, а также воздействие на пресинаптический выход глутамата. Вместе с тем нейропротекторное действие агматина, возможно, связано с антиапоптотическим эффектом, что подтверждает нейромодулирующую роль агматина. При этом агматин может полностью предотвратить NMDA- и глутамат-индуцированное повреждение нейронов коры головного мозга крыс [23] и гиппокампа [27].

Имеются единичные исследования об использовании агматина в качестве диагностического маркера при церебральной патологии. Так, Афонин А.А. и соавт. [28] установили, что высокие значения агматина в сыворотке крови пуповины могут расцениваться в качестве предиктора развития судорожного синдрома в раннем неонатальном периоде у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС.

Для оценки способности агматина ингибировать распространение судорожных приступов Вепсе А.К. et al. [24] в эксперименте на крысах показали, что прекращение MES-индуцированных судорожных приступов (после максимального электрошока – MES) наступало через 15 минут и сохранялось до 6 часов после перорального введения агматина из расчета 30 мг/кг. Торможение MES-индуцированного распространения приступов судорог наблюдалось исследователями также при внутрибрюшинном введении агматина. При этом

установлено, что агматин был лишен нейротоксичности в опробованных дозах. Противосудорожный эффект агматина также доказан на модели клонических судорог, вызванных пентилентетразолом, у мышей [29]. Учитывая вовлеченность глутамата и NMDA-рецепторов в инициацию и распространение судорожной активности, эти предварительные данные показывают, что агматин имеет многообещающее противосудорожное действие.

Чрезвычайно важным представляется эффект агматина на отек мозга. Известно, что диффузии воды через плазматическую мембрану способствуют аквапорины (AQP) – «водные каналы», избирательно пропускающие молекулы воды, позволяя ей поступать в клетку и покидать ее [30]. Наиболее важными для формирования спинномозговой жидкости и гомеостаза мозга являются AQP-1 и AQP-4, проницаемые только для воды [31; 32].

AQP-1 экспрессируется в эндотелиальных клетках сосудистого сплетения в случае вазогенного отека после ишемии головного мозга. Эффект агматина на отек мозга связан со снижением экспрессии AQP-1 в эндотелиальных клетках при ишемии головного мозга и, следовательно, с улучшением функции гематоэнцефалического барьера [33]. В результате агматин уменьшает отек мозга, ограничивая разрушение гематоэнцефалического барьера и блокируя накопление жидкости в мозге через уменьшение экспрессии AQP-1 в эндотелиальных клетках коры головного мозга, полосатого тела и сосудистого сплетения после ишемии головного мозга. Последнее предполагает возможность использования агматина в лечении отека мозга после инсульта и травмы головного мозга.

AQP-4 является преобладающим водным каналом клеток мозга. Высокая концентрация этого белка отмечена в ножках астроцитов, образующих гематоэнцефалический барьер [34]. Gunnarson E. et al. [35] сообщили, что фосфорилирование AQP-4 связано с окисью азота в астроцитах. По мнению авторов, агматин подавляет экспрессию AQP-4 в астроцитах путем ингибирования NOS и, следовательно, уменьшает продукцию оксида азота.

Huang Y.C. et al. [36] в эксперименте на модели реперфузии после транзиторной ишемии головного мозга у крыс показали, что агматин обладает нейропротекторным эффектом при отеке головного мозга. Наряду с этим Kim J.Y. et al. [16] доказали, что лечение агматином приводит к снижению отека и апоптоза клеток после черепно-мозговой травмы. Полученные авторами результаты свидетельствуют о том, что лечение агматином может иметь терапевтический потенциал при отеке головного мозга и гибели нейронов при различных заболеваниях ЦНС.

Halaris A., Plietz J. [2] в экспериментальных условиях на животных показали, что агматин обладает противосудорожным, антинейротоксичным и антидепрессантным действием. Кроме того, Luszczycki J.J. et al. [37] установили, что агматин значительно

усиливает противосудорожное действие таких противоэпилептических препаратов, как фенобарбитал и вальпроат, при этом отсутствие побочных эффектов и каких-либо фармакокинетических взаимодействий между лекарственными средствами чрезвычайно важно для пациентов с эпилепсией. По мнению Singh T. et al. [38], положительное влияние агматина на течение судорог, депрессию и когнитивные нарушения у животных с эпилепсией, вероятно, обусловлено восстановлением нейротрансмиссии глутамата – ГАМК, синтеза серотонина и уменьшением нитрозативного стресса. Ahn S.K. et al. [39] отмечают, что агматин может привести к новой терапевтической стратегии по коррекции нейрональной гипоксии травматического генеза.

Согласно исследованиям Neis V.B. et al. [40], нейропротекторные эффекты агматина, по-видимому, обусловлены снижением окислительного повреждения и проапоптотической передачи сигналов. Поскольку эти события связаны с острыми и хроническими нарушениями, обусловленными эксайтотоксичностью (ишемия, эпилепсия, травма головного и спинного мозга, нейродегенеративные и психические расстройства), агматин был предложен в качестве терапевтической стратегии для лечения заболеваний ЦНС.

Gawali N.B. et al. [41] отмечают, что агматин также стимулирует экспрессию трофических факторов и нейрогенез, способствуя тем самым индукции эндогенных механизмов восстановления. Наряду с этим Дюзейн И.В. и соавт. [42] показали, что при повреждении спинного мозга агматин снижает нейропатическую боль, улучшает локомоторные функции и обеспечивает нейропротекцию.

Известно, что основной причиной ухудшения после травмы спинного мозга является нейровоспаление, ключевым клеточным компонентом которого служат макрофаги, представленные двумя подтипами: M1 – индуцирует провоспалительный ответ, а M2 – вызывает противовоспалительный ответ. Kim J.H. et al. [43] доказали, что нейропротективное действие агматина обусловлено модуляцией экспрессии макрофагов M2 после повреждения спинного мозга путем индуцированной экспрессии IL-10 и BMP2.

Сосин А.А. и соавт. [44] продемонстрировали изменение активности агматиновой системы при возникновении боли: развитие болевого синдрома и его нарастание в результате операции сопровождается увеличением содержания агматина в крови, а применение анальгетиков приводит к снижению данного показателя. По мнению авторов, изменение сывороточной концентрации агматина может являться следствием биохимических, нейротрансмиттерных и гормональных сдвигов, а с другой стороны – обеспечивать реализацию модулирующих эффектов данного вещества в условиях боли. Реакция агматинергической системы является неизменным атрибутом болевого синдрома.

В представленном обзоре литературы показано, что в этиопатогенезе патологических

состояний ЦНС, связанных с эксайтотоксичностью (ишемия, эпилепсия, травма головного и спинного мозга, нейродегенеративные и психические расстройства) и ноцицепцией, участвует центральная агматинергическая система. Полученные результаты предполагают, что агматин может обеспечить фармакологическое лечение церебральных нарушений [4; 40-49].

Заключение. Приведенные в обзоре экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о большом внимании исследователей к агматинергической системе, выявлению биологических эффектов нового нейромодулятора – агматина, который оказывает влияние на множественные нейротрансмиттеры и сигнальные пути. Авторами уточняются механизмы, лежащие в основе нейропротекторных эффектов этой молекулы, которые приводят к уменьшению окислительного повреждения, нейровоспаления и проапоптотической передачи сигналов. В свете вышеизложенного можно заключить, что дальнейшее изучение агматинергической системы позволит расширить наши представления о понимании механизмов формирования ряда заболеваний центральной нервной системы, разработать новые подходы к их диагностике и открывает перспективу новых терапевтических стратегий.

Список литературы

1. Uzbay T.I. The pharmacological importance of agmatine in the brain. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2012, vol. 36, no. 1, p. 502-519.
2. Halaris A., Plietz J.E. Agmatine: metabolic pathway and spectrum of activity in brain. *CNS Drugs*, 2007, vol. 21, no. 11, p. 885-900.
3. Wang C.C., Chio C.C., Chang C.H. et al. Beneficial effect of agmatine on brain apoptosis, astrogliosis, and edema after rat transient cerebral ischemia. *BMC Pharmacol.*, 2010, vol. 6, no. 10, p. 11.
4. Kim J.H., Kim J.Y., Jung J.Y. et al. Endogenous Agmatine Induced by Ischemic Preconditioning Regulates Ischemic Tolerance Following Cerebral Ischemia. *Exp. Neurobiol.*, 2017, vol. 26, no. 6, p. 380-389.
5. El-Awady M.S., Nader M.A., Sharawy M.H. The inhibition of inducible nitric oxide synthase and oxidative stress by agmatine attenuates vascular dysfunction in rat acute endotoxemic model. *Environ Toxicol. Pharmacol.*, 2017, no. 55, p. 74-80.
6. Kim J.H., Yenari M.A., Giffard R.G. et al. Agmatine reduces infarct area in a mouse model of transient focal cerebral ischemia and protects cultured neurons from ischemia-like injury. *Exp. Neurol.*, 2004, no. 189, p. 122-130.

7. Mun C.H., Lee W.T., Park K.A., Lee J.E. Agmatine reduces nitric oxide synthase expression and peroxynitrite formation in the cerebral cortex in rat model of transient global cerebral ischemia. *Neural Regen Res.*, 2010, no. 5, p. 1773-1781.
8. Ahn S.K., Hong S., Park Y.M. et al. Effects of agmatine on hypoxic microglia and activity of nitric oxide synthase. *Brain Res.*, 2011, no. 1373, p. 48-54.
9. Reis D.J., Regunathan S. Is agmatine a novel neurotransmitter in brain? *Trends Pharmacol. Sci.*, 2000, no. 21, p. 187-193.
10. Arndt M.A., Battaglia V., Parisi E. et al. The arginine metabolite agmatine protects mitochondrial function and confers resistance to cellular apoptosis. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, 2009, vol. 296, no. 6, p. 1411-1419.
11. Blantz R.C., Satriano J., Gabbai F., Kelly C. Biological effects of arginine metabolites. *Acta Physiol. Scand.*, 2000, vol. 168, no. 1, p. 21-25.
12. Mun C.H., Lee W.T., Park K.A., Lee J.E. Regulation of endothelial nitric oxide synthase by agmatine after transient global cerebral ischemia in rat brain. *Anat. Cell. Biol.*, 2010, vol. 43, no. 3, p. 230-240.
13. Liu H., Li J., Zhao F. et al. Nitric oxide synthase in hypoxic or ischemic brain injury. *Rev. Neurosci.*, 2005, no. 26, p. 105-117.
14. Fabian R.H., Perez-Polo J.R., Kent T.A. Perivascular nitric oxide and superoxide in neonatal cerebral hypoxia-ischemia. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 2008, vol. 295, no. 4, p. 1809-1814.
15. Логинова И.Г. Роль оксида азота и пероксинитрита в развитии перинатальных гипоксически-ишемических поражений ЦНС у новорожденных детей // *Современные проблемы науки и образования*. – 2013. – № 2 [Электронный ресурс]. - URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21285372> (дата обращения: 27.07.18).
16. Kim J.Y., Lee Y.W., Kim J.H. et al. Agmatine attenuates brain edema and apoptotic cell death after traumatic brain injury. *J. Korean Med.Sci.*, 2015, vol. 30, no. 7, p. 943-952.
17. Shih R.H., Wang C.Y., Yang C.M. NF-kappaB Signaling Pathways in Neurological Inflammation: A Mini Review. *Front. Mol. Neurosci.*, 2015, vol. 18, no. 8, p. 77.
18. Nito C., Kamada H., Endo H. et al. Involvement of mitogen-activated protein kinase pathways in expression of the water channel protein aquaporin-4 after ischemia in rat cortical astrocytes. *J. Neurotrauma*, 2012, no. 29, p. 2404-2412.
19. Karin M., Lin A. NF-kappaB at the crossroads of life and death. *Nat. Immunol.*, 2002, no. 3, p. 221-227.
20. Zhu M.Y., Wang W.P., Bissette G. Neuroprotective effects of agmatine against cell damage caused by glucocorticoids in cultured rat hippocampal neurons. *Neuroscience*, 2006, vol. 141, no. 4,

p. 2019-2027.

21. Weng X.C., Gai X.D., Zheng J.Q., Li J. Agmatine blocked voltage-gated calcium channel in cultured rat hippocampal neurons. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2003, no. 24, p. 746-750.
22. Feng Y., LeBlanc M.H., Regunathan S. Agmatine reduces extracellular glutamate during pentylenetetrazole-induced seizures in rat brain: A potential mechanism for the anticonvulsive effects. *Neuroscience Letters*, 2005, vol. 390, no. 3, p. 129-133.
23. Zhu M.Y., Piletz J.E., Halaris A., Regunathan S. Effect of agmatine against cell death induced by NMDA and glutamate in neurons and PC12 cells. *Cell Mol. Neurobiol.* 2003, no. 23, p. 865-872.
24. Bence A.K., Worthen D.R., Stables J.P., Crooks P.A. An in vivo evaluation of the antiseizure activity and acute neurotoxicity of agmatine. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2003, vol. 74, no. 3, p. 771-775.
25. Su R.B., Wei X.L., Zheng J.Q. et al. Anticonvulsive effect of agmatine in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2004, no. 77, p. 345-349.
26. Payandemehr B., Rahimian R., Bahremand A. et al. Role of nitric oxide in additive anticonvulsant effects of agmatine and morphine. *Physiol. Behav.*, 2013, vol. 13, no. 118, p. 52-57.
27. Wang W.P., Iyo A.H., Miguel-Hidalgo J. et al. Agmatine protects against cell damage induced by NMDA and glutamate in cultured hippocampal neurons. *Brain Res.*, 2006, no. 1084, p. 210-216.
28. Способ прогнозирования возникновения судорожного синдрома у детей с перинатальными поражениями ЦНС в раннем неонатальном периоде: патент 2548758 РФ, МПК G 01 N 33/50 / Афонин А.А., Друккер Н.А., Логинова И.Г., Боброва С.Г.; заявитель и патентообладатель ФГБУ «Ростов. науч.-исслед. ин-т акушерства и педиатрии». № 2014124561/15; заявл.17.06.2014; опубл. 20.04.15, Бюл. № 11. 8 с.
29. Bahremand A., Ziai P., Payandemehr B. et al. Additive anticonvulsant effects of agmatine and lithium chloride on pentylenetetrazole-induced clonic seizure in mice: Involvement of альфа-2 adrenoceptor. *Eur. J. Pharmacol.*, 2011, vol. 666, no. 1-3, p. 93-99.
30. Agre P., King L.S., Yasui M. et al. Aquaporin water channels-from atomic structure to clinical medicine. *J. Physiol.*, 2002, no. 542, p. 3-16.
31. Amiry-Moghaddam M., Ottersen O.P. The molecular basis of water transport in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2003, no. 4, p. 991-1001.
32. Zhang C., Chen J., Lu H. Expression of aquaporin-4 and pathological characteristics of brain injury in a rat model of traumatic brain injury. *Mol. Med. Rep.*, 2015, vol. 12, no. 5, p. 7351-7357.
33. Kim J.H., Lee Y.W., Park et al. Agmatine attenuates brain edema through reducing the expression of aquaporin-1 after cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2010, vol. 30, no.

5, p. 943-949.

34. Jullienne A., Fukuda A.M., Ichkova A. et al. Modulating the water channel AQP4 alters miRNA expression, astrocyte connectivity and water diffusion in the rodent brain. *Sci. Rep.*, 2018, vol. 8, no. 1, p. 4186.
35. Gunnarson E., Zelenina M., Axehult G. et al. Identification of a molecular target for glutamate regulation of astrocyte water permeability. *GLIA*, 2008, no. 56, p. 587-596.
36. Huang Y.C., Tzeng W.S., Wang C.C. et al. Neuroprotective effect of agmatine in rats with transient cerebral ischemia using MR imaging and histopathologic evaluation. *Magn. Reson. Imaging*, 2013, vol. 31, no. 7, p. 1174-1181.
37. Luszczycki J.J., Czernecki R., Wojtal K. et al. Agmatine enhances the anticonvulsant action of phenobarbital and valproate in the mouse maximal electroshock seizure model. *J. Neural. Transm. (Vienna)*, 2008 Nov., vol. 115, no. 11, p. 1485-1494.
38. Singh T., Bagga N., Kaur A. et al. Agmatine for combined treatment of epilepsy, depression and cognitive impairment in chronic epileptic animals. *Biomed. Pharmacother.*, 2017, no. 92, p. 720-725.
39. Ahn S.K., Hong S., Park Y.M. et al. Effects of agmatine on hypoxic microglia and activity of nitric oxide synthase. *Brain Res.*, 2011, no. 1373, p. 48-54.
40. Neis V.B., Rosa P.B., Olescowicz G., Rodrigues A.L.S. Therapeutic potential of agmatine for CNS disorders. *Neurochem. Int.*, 2017, no. 108, p. 318-331.
41. Gawali N.B., Bulani V.D., Gursahani M.S. et al. Agmatine attenuates chronic unpredictable mild stress-induced anxiety, depression-like behaviours and cognitive impairment by modulating nitrenergic signalling pathway. *Brain Res.*, 2017, no. 15, p. 66-77.
42. Нейротрансмиттерная роль агматина, его взаимодействие с классическими нейромедиаторами и участие в механизмах развития боли / И.В. Дюйзен [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2013. – № 4. – С. 22-27.
43. Kim J.H., Kim J.Y., Mun C.H. et al. Agmatine modulates the phenotype of macrophage acute phase after spinal cord injury in rats. *Exp. Neurobiol.* 2017, vol. 26., no. 5, p. 278-286.
44. Исследование содержания агматина в плазме крови человека при острой боли и лекарственной анальгезии / А.А. Сосин [и др.] // Российский журнал боли. 2015. № 2. С. 12-15.
45. Kuo J.R., Lo C.J., Chang C.P. et al. Agmatine-promoted angiogenesis, neurogenesis, and inhibition of gliosis-reduced traumatic brain injury in rats. *J.Trauma*, 2011, vol. 71, no. 4, p. E87-93.
46. Esnafoglu E., Irende I. Decreased plasma agmatine levels in autistic subjects. *J. Neural. Transm. (Vienna)*, 2018, vol. 125, no. 4, p. 735-740.

47. Laube G., Bernstein H.G. Agmatine: multifunctional arginine metabolite and magic bullet in clinical neuroscience? *Biochem J.*, 2017, vol. 474, no. 15, p. 2619-2640.
48. Noorbakhshnia M., Rashidkaboli A., Pakatchian M., Beheshti S. Agmatine attenuates methamphetamine-induced passive avoidance learning and memory and CaMKII- α gene expression deteriorations in hippocampus of rat. *Physiol. Behav.*, 2018, no. 194, p. 491-496.
49. Ninkovic M., Stevanovic I., Stojanovic I. et al. The use of agmatine provides the new insight in an experimental model of multiple sclerosis. *Neurochem Res.*, 2015, vol. 40, no. 8, p. 1719-1727.