

Памяти академика Игоря Петровича Ашмарина посвящается

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КРЕАТИНА И ЕГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

© 2022 г. Л. С. Нерсесова¹, М. С. Петросян¹, А. В. Арутюнян², *

¹Институт молекулярной биологии НАН Республики Армения, Ереван, Армения

²Санкт-Петербургский Институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 03.08.2021 г.

После доработки 17.08.2021 г.

Принята к публикации 18.08.2021 г.

В научной литературе накоплен обширный массив данных, свидетельствующий о нейропротекторном потенциале креатина (Кр). Однако, несмотря на то, что экспериментальные и клинические исследования последних лет подтверждают полученные ранее нейропротекторные терапевтические эффекты Кр, по ряду заболеваний получены неоднозначные клинические результаты. Целью данного обзора является, с одной стороны, обобщение экспериментальных данных, однозначно указывающих на эффективность нейропротекторного действия Кр, и, с другой стороны, обсуждение последних неоднозначных данных соответствующих клинических испытаний, а также перспектив терапевтического и профилактического применения Кр. Как следует из обсуждения представленного материала преимуществ Кр, как пищевой добавки, не ограничиваются применением его при высокоинтенсивных и реабилитационных физических упражнениях, а могут иметь более широкое применение как среди здоровых людей, так и различных клинических групп пациентов. Несмотря на неоднозначные данные ряда клинических испытаний большинство исследователей уверены в том, что дальнейшие исследования с усовершенствованными протоколами подтвердят нейропротекторный терапевтический потенциал Кр при нейродегенеративных заболеваниях, хотя уже сегодня можно говорить о подтвержденной эффективности Кр при болезни Хантингтона, а также травматических повреждениях мозга. Многообещающими кажутся данные о положительном терапевтическом действии Кр на отдельные психические заболевания, как например депрессии, посттравматическое стрессовое расстройство, фибромиалгии. Очевидно, что протекторный потенциал Кр, как природного адаптогена, не раскрыт полностью и список областей его терапевтического и профилактического применения будет расширен на основании активно ведущихся в настоящее время работ.

Ключевые слова: креатин, нейропротекторное действие, нейродегенеративные и психические заболевания, когнитивные способности, нераскрытый потенциал креатина

DOI: 10.31857/S1027813322010095

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

L-аргинин: глицин амидинтрансфераза (АГАТ)
болезнь Альцгеймера (БА)
биполярное расстройство (БР)
боковой амиотрофический склероз (БАС)
болезнь Хантингтона (БХ)
болезнь Паркинсона (БП)
гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)
гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)
гуанидинацетат-метилтрансфераза (ГАМТ)
креатин (Кр)

креатинфосфат (КФ)
креатинкиназа (КК)
креатин-креатинфосфат-креатинкиназная система (Кр-КФ-КК)
митохондриальная креатинкиназа (мит-КК)
мозговой изофермент креатинкиназы (ВВ-КК)
мышечный изофермент креатинкиназы (ММ-КК)
окислительное фосфорилирование (ОФ)
посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР)
сердечный изофермент креатинкиназы (МВ-КК)
транспортер Кр (тКр)
цитоплазматическая креатинкиназа (цит-КК)
электронная транспортная цепь (ЭТЦ)

* Адресат для корреспонденции: 197110 Россия, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, тел. +78122300049, e-mail: alexaruti-unjan@gmail.com.

В научной литературе накопился обширный массив данных, который подтверждает эффективность креатина (Кр), как пищевой добавки, при различных патологиях и состояниях организма. Высокая эргогоническая эффективность Кр в качестве спортивной добавки считается научно доказанной и, вот уже несколько десятилетий, Кр — одна из наиболее используемых спортивных добавок [1, 2]. Кр способствует повышению адаптации к физическим нагрузкам в процессе тренировок и эффективному восстановлению после них, а также увеличению мышечной массы, содействуя таким образом достижению высоких спортивных результатов [2]. Недавние работы подтвердили эргогенную эффективность Кр при тренировках военного персонала в фитнес-залах, а также улучшение его когнитивных и психомоторных функций, состояния костной ткани, нейромышечной функции и профилактики мышечных повреждений. Креатина моногидрат включен в официальные рекомендации по нутритивно-метаболической поддержке военнослужащих, выполняющих специальные операции, подводных пловцов, армейских спортсменов [3]. Для более подробного и глубокого ознакомления с эргогоническими свойствами Кр можно рекомендовать обзоры Р. Крейдера и соавт. [2] и Б. Гуалано и соавт. [4].

Весомым основанием для возрастания популярности Кр в качестве биологической добавки в последние два десятилетия послужило обнаружение протекторной роли Кр при целом ряде патологий, включая нейродегенеративные, онкологические и ревматические заболевания, подростковую депрессию, миопатии, диабет 2 типа, остеоартриты и фибромиалгии, ишемии мозга и сердечной мышцы. Установлено, что Кр положительно влияет на течение беременности, а также старение, нарушение терморегуляции, процессы реабилитации. При этом необходимо отметить, что сотни опубликованных работ и опыт миллионов пользователей Кр как пищевой добавки свидетельствуют об исключительной безопасности его применения [2, 5]. Однако, несмотря на то, что экспериментальные и клинические исследования последних лет подтверждают потенциальные терапевтические эффекты Кр, как пищевой добавки, в ходе клинических испытаний по некоторым заболеваниям были получены неоднозначные результаты. Так например, в ходе первых фаз масштабных клинических испытаний было продемонстрировано благоприятное терапевтическое действие Кр при таких нейродегенеративных заболеваниях, как болезнь Хантингтона (БХ) и Паркинсона (БП) [5–8]; к сожалению, последующие клинические исследования не подтвердили эти выводы [9, 10].

Целью данного обзора является, с одной стороны, обобщение экспериментальных данных, однозначно указывающих на эффективность нейро-

протекторного действия Кр, и, с другой стороны, обсуждение последних неоднозначных данных соответствующих клинических исследований, а также перспектив терапевтического и профилактического применения Кр.

В научной биографии академика РАМН, заслуженного профессора МГУ, генерал-майора медицинской службы И.П. Ашмарина был этап, когда он, будучи заведующим кафедрой биохимии ЛГУ им. А.А. Жданова, заинтересовался исследованием роли креатин-креатинфосфат-креатинкиназной (Кр-КФ-КК) системы в функциональной активности фагоцитов [11, 12]. Однако наиболее яркой страницей в его научной деятельности была разработка лекарственного средства Семакс, относящегося к классу регуляторных пептидов и обладающего ноотропным, нейропротекторным, психостимулирующим, антиоксидантным и антигипоксическим эффектами, направленными на повышение адаптации человека в экстремальных условиях, а также стимулирование умственной и физической работоспособности [13]. Как следует из материала, изложенного ниже, в основе многофакторного нейропротекторного действия Кр и Семакса есть одинаковые механизмы реализации его, как например, снижение глутаматной эксайтотоксичности, антиоксидантное и прямое мембранопротекторное действие [2, 4–8, 13].

ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ КР-КФ-КК СИСТЕМЫ. ОБОСНОВАНИЕ ГИПОТЕЗЫ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ПОТЕНЦИАЛА КР И МЕХАНИЗМОВ ЕГО ЗАЩИТНОГО ДЕЙСТВИЯ

После выяснения ключевой роли Кр-КФ-КК системы в энергетическом гомеостазе клетки, ее участия в нивелировании последствий окислительного стресса и апоптоза, а также эксайтотоксического действия глутамата, факторов, которые вовлечены в нейropатологические процессы, стали очевидными точки соприкосновения нейropатологических процессов и процессов, лежащих в основе физиологической роли Кр в клетке, что послужило основанием для выдвижения гипотезы нейропротекторного действия Кр. Ниже приведен краткий обзор данных, свидетельствующих в пользу этой гипотезы.

В клетке суммарный пул Кр представлен свободным Кр и его фосфорилированной формой, креатинфосфатом (КФ), макроэргическим соединением, энергия гидролиза которого выше, чем таковая АТФ [14]. В тканях, особенно с высокими энергетическими потребностями, каковыми являются мышцы и мозг, КФ служит в качестве энергетического буфера, поддерживающего постоянный уровень АТФ в начальный период активного функционирования клетки. Перенос фосфорильной группы с КФ на АДФ с образова-

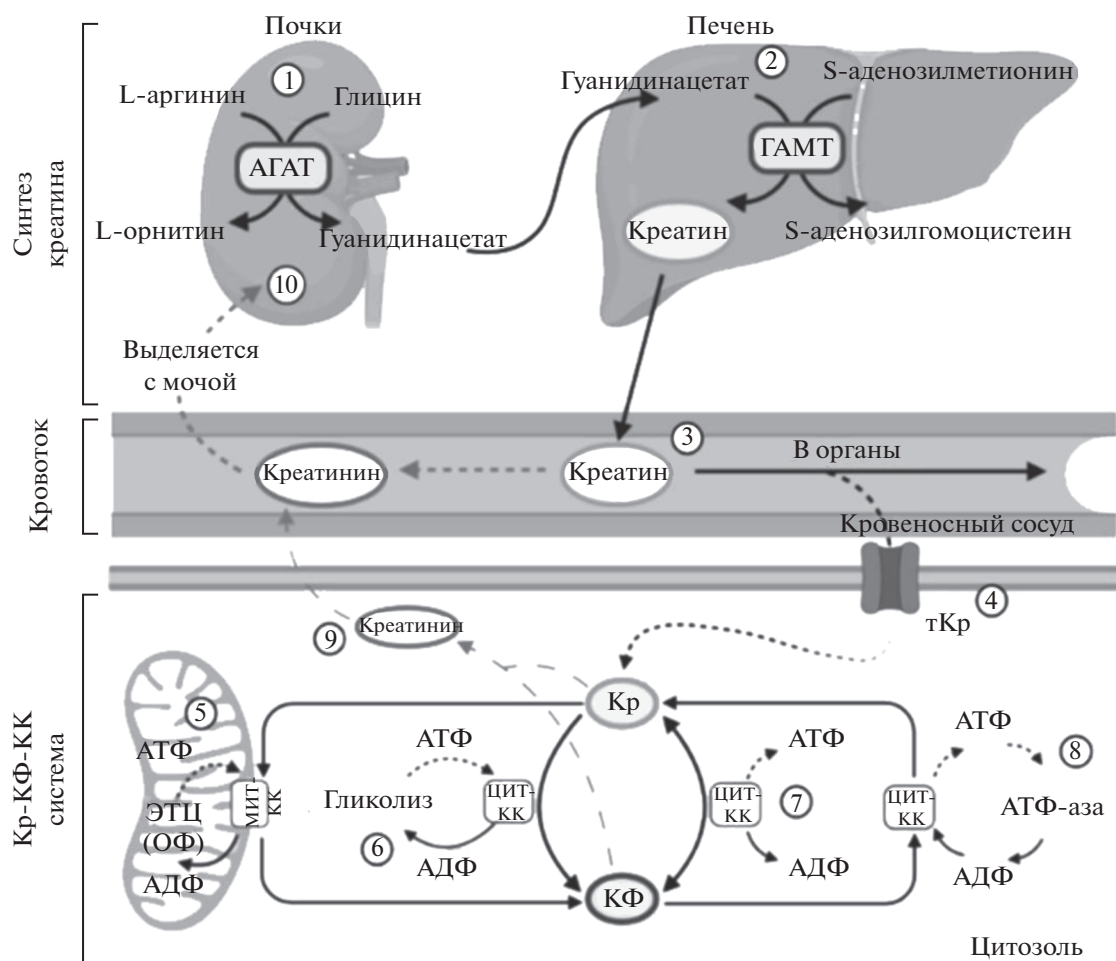


Рис. 1. Физиологическая роль креатина. (1) В почках из L-аргинина и глицина с помощью L-аргинин:глицин амидин-трансферазы (АГАТ) синтезируется гуанидинацетат. (2) Гуанидинацетат попадает в печень, где метилируется S-аденозилметионином с помощью гуанидинацетат-метилтрансферазы (ГАМТ) с образованием креатина (Кр). (3) Кр из печени высвобождается в кровоток, через который транспортируется в различные органы. (4) Клетки поглощают Кр с помощью транспортера Кр (тКр). (5) Внутриклеточный Кр может быть трансформирован в креатинфосфат (КФ) митохондриальной креатинкиназой (мит-КК), которая связана с окислительным фосфорилированием (ОФ) через электронную транспортную цепь (ЭТЦ). (6) Кр может быть превращен в КФ цитоплазматической креатинкиназой (цит-КК), связанной с гликолизом. (7) Внутриклеточный пул Кр/КФ используется для поддержания АТФ/АДФ соотношений через ресинтез АТФ. (8) Цит-КК, расположенные по всему цитозолю могут использовать запасы высокоэнергетического КФ для обеспечения энергией мест потребления АТФ или АТФ-зависимых процессов через соответствующие АТФ-азы. (9) Как Кр, так и КФ метаболизируются в креатинин через неэнзиматическую спонтанную реакцию. (10) Креатинин свободно диффундирует в кровоток и транспортируется в почки, откуда полностью выводится с мочой. Из работы [16] в нашей модификации.

нием АТФ и Кр катализируется креатинкиназой (КК), которая является важнейшим медиатором клеточного гомеостаза, поскольку в обратной реакции она катализирует превращение избытка произведенного клеткой АТФ в КФ для пополнения пула этого запасного макроэрга до очередного его использования (рис. 1). Здесь необходимо отметить, что КФ служит не только в качестве временного энергетического буфера, но и осуществляет пространственную энергетическую буферизацию, участвуя в транспорте энергии от мест ее производства, как например митохондрии, к местам ее потребления, каковыми явля-

ются миофибриллы, саркоплазматический ретикулум, клеточная мембрана и др. [15].

По субклеточной локализации различают 2 изофермента КК – димерную цитоплазматическую (цит-КК) и октамерную/димерную митохондриальную (мит-КК). В свою очередь цитоплазматические изоферменты представлены мышечной (ММ-КК), мозговой (ВВ-КК) и сердечной (МВ-КК) формами, а митохондриальные – саркомерной, характерной для поперечнополосатой мышечной ткани, и так называемой “вездесущей”, найденной в большинстве остальных тканей, включая нервную. Мит-КК может существовать в мито-

хондриях как в димерной, так и в октамерной формах и ее конформационный статус определяет ее функции и/или взаимодействие с другими митохондриальными белками. Октамерная форма обеспечивает функциональную связь с порином, белком внешней мембраны митохондрий, и с переносчиком адениновых нуклеотидов, белком внутренней мембраны, благодаря чему подавляется открытие временно проницаемых пор митохондрий, что уменьшает восприимчивость последних к апоптозу. При этом октамерная КК особенно уязвима для окислительного стресса, под воздействием которого превращается в димер, что отрицательно влияет на гомеостаз митохондриального Ca , способствует открытию временно проницаемых пор и ведет к ухудшению митохондриального дыхания [15, 17]. Особый интерес в связи с этим представляют новые данные об ассоциации ВВ-КК с мембранными структурами, такими как синаптические пузырьки и митохондрии, а также об идентификации в качестве вероятных партнеров по взаимодействию с ВВ-КК мембранных белков, членов семейства VAMP (везикуло-ассоциированных мембранных белков). Кроме того, выявлена способность АМР-активируемой протеинкиназы фосфорилировать ВВ-КК, чтобы инициировать локализацию ее на эндоплазматическом ретикулуме в тесной близости к энергетически высокзатратному Ca^{2+} -АТФ-азному насосу. Таким образом, как считает У. Шлаттнер, мембранная локализация ВВ-КК является важной и регулируемой функцией для энергоснабжения мембрано-локализованных АТФ-зависимых процессов, подчеркивая еще раз важность локальных, нежели глобальных концентраций АТФ [17].

Как известно, мозг, который составляет примерно 2% от массы тела человека потребляет до 20% общих энергетических затрат организма [18]. Значительное количество АТФ в центральной и периферической нервной системах затрачивается на функционирование сигнальных систем, работу натриевого ионного насоса. Сохранение кальциевого гомеостаза с помощью Ca^{2+} -АТФ-азы, процессинг нейротрансмиттеров, как и аксональный и дендритный транспорт также требуют немалые затраты АТФ; при этом многочисленными исследованиями показано участие Кр-КФ-КК системы во всех вышеперечисленных процессах. Так показано, что в состоянии покоя в гиппокампальных нейронах, культивируемых в среде без сыворотки, отношение КФ/АТФ равно 15–20, а при стрессе, но в присутствии Кр, оно возрастает до 60 [15].

Следующий пул данных, служащих основанием для предположения нейропротекторного потенциала Кр, связан с данными об обширных психических расстройствах, провоцируемых истощением содержания Кр в мозге при Кр-дефицит-

ных синдромах и о частичном восстановлении этих расстройств при приеме Кр в качестве пищевой добавки. Важность Кр для нейрологических функций в норме явно демонстрируется на больных с врожденным дефицитом фермента L-аргинин:глицин-амидинотрансфераза, который ведет к аномальному снижению биосинтезу Кр. У этих пациентов отмечается задержка в развитии, экстрапирамидные расстройства и судороги; прием креатина моногидрата приводит к улучшению состояния пациентов [19, 20]. Биоэнергетическая дисфункция, а именно, нарушение отношений АТФ/АДФ и КФ/АТФ, играет важную роль в патогенезе нейродегенеративных и нейромышечных заболеваний. Так например, заметное снижение уровня АТФ в коре головного мозга было обнаружено у трансгенных мышей со смоделированным боковым амиотрофическим склерозом задолго до появления симптомов [15]. Важность слаженной работы изоферментов КК для церебральных функций наглядно демонстрируют данные, полученные на генетически модифицированных мышцах, у которых отсутствовал мозговой изофермент цитоплазматической КК: у животных отмечались дефицит поведения крыс в открытом поле, замедление обучаемости и потеря связей гиппокампальных мышечных волокон. В то же время у мышей, у которых отсутствовали в мозге как цитоплазматическая, так и митохондриальная КК, как и ожидалось, обнаруживались более серьезные нарушения, чем у мышей, нокаутированных только по гену цитоплазматической КК [15].

В последние годы стало очевидным, что Кр играет важную роль не только в биоэнергетике мозга, но может выполнять и функцию нейротрансмиттера. Показано, что Кр, как и другие гуанидиновые соединения, может влиять на ГАМК-ергическую нейротрансмиссию в качестве частичного агониста рецепторов ГАМК, что свидетельствует о нейромодуляторном действии Кр [4, 15]. Например, Л. Алмедия и сотр продемонстрировали, что Кр не только синтезируется и поглощается центральными нейронами, но также высвобождается в зависимости от потенциала действия, т.е. эксайтоксическим способом, что убедительно доказывает его роль в качестве нейромодулятора в головном мозге: при этом пресинаптический транспортер обеспечивает повторное поглощение синаптического Кр [21].

Как показали исследования пациентов с болезнью Альцгеймера (БА), а также больных с травматическими поражениями коры мозга и спинного мозга, мозговая КК относится к числу белков-мишеней, наиболее чувствительных к окислительной модификации [22].

Важными составляющими гипотезы нейропротекторного действия Кр стали присущие ему антиоксидантные антиапоптотические свойства.

В качестве примеров антиоксидантного действия Кр, можно перечислить следующие данные: защитный эффект Кр против оксидативного стресса, вызванного ультрафиолетовым облучением в кератиноцитах кожи человека [23]; цитопротекторное действие против свободных кислородных радикалов, изученное на ряде клеточных линий млекопитающих [24–26]; эффективность Кр в прямом перехвате ряда свободных радикалов, включая ABTS+ (2,2'-азинобис-3-этилбензотиазолин-6-сульфонат), супероксидный анион и пероксинитрит [27]. Особый интерес представляют данные о протекторном действии Кр на различного рода повреждения в лимфоцитах и эритроцитах крови человека, индуцированные окислительными агентами [24]. Как показали авторы, этот эффект связан со способностью Кр обезвреживать свободные радикалы, а также предотвращать подавление клеточной ферментативной и неферментативной антиоксидантной защиты, индуцированное окислительным стрессом. Кроме того, методом комет-анализа ими было выявлено протекторное действие Кр при повреждении ДНК лимфоцитов, индуцированном окислительным стрессом, вызванном H_2O_2 . В связи с этим значительный интерес представляют данные о том, что повышение концентрации внутриклеточного Кр защищает митохондриальную ДНК от функционально значимых мутаций, которые ассоциированы со старением [28]. Прием Кр оказывает защитный эффект и на оксидативное повреждение ДНК и перекисное окисление липидов, вызванные возрастающими критическими физическими нагрузками у спортсменов [29].

Что касается антиапоптотического действия Кр, то показано, что Кр совместно с октамерной мит-КК, являющейся регулятором кальциевого гомеостаза, предотвращает или приостанавливает открытие потенциал-зависимых анионных каналов в митохондриальной мембране, через которые и происходит высвобождение апоптотических факторов из митохондрий, как например, цитохрома с и субстратов каспаз, а также Ca^{2+} [30]. В связи с этим интересно отметить, что прием Кр вызывает высокую степень резистентности к фактору некроза опухоли и апоптозу, индуцированному гипоксией в клетках печени трансгенных мышей, экспрессирующих высокие уровни ВВ-КК [31]. И, наоборот, у пациентов с синдромом недостаточности Кр выявляются повышенный окислительный стресс и апоптоз, индуцированные реакционноспособными формами кислорода [32]. Таким образом, дополнительно к широко известной роли Кр-КФ-КК системы в энергетическом обмене энергетически высокочувствительных клеток, Кр обладает также антиапоптотическими, анти-эксайтотоксическими и плейотропными антиоксидантными свойствами как *in vitro*, так и *in vivo*. Взятые вместе перечисленные данные, а также

сведения [33] о том, что Кр способен проникать сквозь гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), не вызывая нежелательных эффектов, наглядно демонстрируют нейропротекторный потенциал Кр и поддерживают гипотезу его терапевтического действия при заболеваниях нервной системы и, особенно, при нейродегенеративных заболеваниях. В настоящее время обсуждаются следующие, не исключающие друг друга, механизмы протекторного действия Кр: механизм поддержания энергетического и кальциевого гомеостаза клетки, механизм его антиоксидантного действия, и, наконец, механизм его антиапоптотического действия. Благодаря этим механизмам Кр улучшает сопротивляемость клеток стрессу, делая их менее восприимчивыми к повреждению [15, 16, 33].

Основную часть необходимого Кр (по химическому составу метилгуанидоуксусную кислоту) организм человека получает через пищу из мясных продуктов, а остальное его количество синтезируется в печени, селезенке и почках. Среднестатистическая диета обеспечивает 1 г Кр в день и еще столько же в день синтезируется в организме человека. Сначала из аргинина и глицина под действием скорость-лимитирующего фермента L-аргинин:глицин-амидинотрансферазы синтезируется гуанидиноацетат, который затем в печени метилируется S-аденозил-метионином под воздействием фермента гуанидинацетат-метилтрансферазы с образованием конечного продукта [34]. В сравнении со скелетными мышцами (содержание Кр более 90%) процентное содержание Кр в мозге от общего пула Кр в организме невелико, примерно 5%. В клетке Кр и КФ могут спонтанно и необратимо деградировать в конечный продукт, креатинин, который выводится из организма через почки со скоростью примерно 2 г в день [35]. Через кровь Кр экспортируется в ткани, клетки которых поглощают его с помощью специального Na-зависимого транспортера Кр, который работает против концентрационного градиента Кр [36]. Однако, следует указать на ограниченную проницаемость Кр в мозг, поскольку, хотя и транспортер Кр экспрессируется в эндотелиальных клетках микрокапилляров ГЭБ, но в астроцитах, которые окружают кровеносные сосуды ГЭБ, он отсутствует. В то же время показано, что мозг обладает потенциалом синтезировать эндогенный Кр; при этом в различных клетках по всему мозгу имеет место сложная гетерогенная мозаичная экспрессия изоферментов КК, ферментов синтеза Кр и транспортера Кр. Вследствие этого происходит межклеточный обмен гуанидиноацетата и/или Кр между различными клетками мозга, что еще больше усложняет имеющуюся картину [37]. Таким образом, после прохождения ГЭБ Кр из экстрацеллюлярной жидкости мозга извлекается клетками, которые экспрессируют транспортный белок Кр, как например нейро-

ны и олигодендроциты, а астроциты, лишенные этого белка, синтезируют его сами [35]. В связи с этим следует отметить, что вопросу прохождения Кр через ГЭБ посвящено немало работ, поскольку ряд исследователей именно с этим связывают неоднозначность результатов клинических испытаний по оценке эффективности Кр в качестве адьювантной терапии при некоторых нейродегенеративных заболеваниях [5, 33]. Однако, получены данные, которые окончательно подтвердили, что Кр может проходить через ГЭБ, хотя и с довольно низкой эффективностью, а также тот факт, что мозг способен удовлетворять часть своих потребностей в Кр за счет его собственного эндогенного синтеза. С использованием метода протонной магнитно-резонансной спектроскопии *in vivo* было исследовано накопление Кр в сером и белом веществе мозга, мозжечке и таламусе 6 молодых здоровых добровольцев при приеме *per os* по 5 г креатина-моногидрата 4 раза в день в течение 4 нед. Как результат, отмечалось статистически достоверное усредненное для всего мозга возрастание общей концентрации Кр на 8.7%; при этом была выявлена значительная межсубъектная вариабельность в пределах 3.5–13.3%. Региональное распределение этого показателя также характеризовалось вариабельностью: в сером веществе — 4.7%, белом веществе — 11.5%, в мозжечке — 5.4% и в таламусе — 14.6% [38].

Показано, что эффективность и биодоступность Кр, а также накопление его в скелетных мышцах при приеме его *per os* в присутствии сахаров возрастает. Как известно, углеводы с высоким гликемическим индексом как глюкоза и сахароза вызывают высокую секрецию инсулина, который, как оказалось, обладает стимулирующим действием на Na-зависимый транспортер Кр [39].

Безопасность длительного приема Кр широко исследовалась и большинство данных, обобщенных в работах [40–42], свидетельствует об отсутствии значимых побочных эффектов. Для более подробной информации о роли Кр-КФ-КК системы в метаболизме клетки и различных точках приложения ее протекторного действия можно ознакомиться со следующими классическими [5, 15, 43], а также недавними обзорами [2, 6–8, 33, 44 и др.].

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КР: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Нейродегенеративные заболевания

Терапевтическое действие Кр наиболее изучено при различных нейромышечных заболеваниях, данные о которых досконально проанализированы в ряде критических обзоров с использованием

методов доказательной медицины и, в частности, в обзоре Б. Гуалано и соавт. [45]. Убедительно показана эффективность Кр как пищевой добавки при врожденной недостаточности синтеза ферментов, участвующих в эндогенном синтезе Кр, а именно L-аргинин:глицин амидинтрансферазы и гуанидинацетат-метилтрансферазы и отсутствие положительного эффекта Кр при дефиците транспортера Кр [2, 15]. Как было отмечено выше, в последние два десятилетия были опубликованы многочисленные работы по использованию Кр в качестве нейропротектора на моделях животных, имитирующих БХ, БА, БП и БАС (боковой амиотрофический склероз) в результате которых были получены обнадеживающие позитивные данные. Это послужило основанием для перехода к соответствующим клиническим исследованиям, результаты которых оказались, к сожалению, неоднозначными. Ниже вкратце представлены доступные на сегодняшний день соответствующие данные по отдельным заболеваниям.

Болезнь Паркинсона. БП это нейродегенеративное заболевание, вызываемое потерей дофаминовых рецепторов в среднем мозге и характеризуемое формированием в мозге телец Леви. Симптомы болезни, а именно, тремор в состоянии покоя, постуральная неустойчивость, гипокинезия, потеря мышечной массы, ригидность, повышенная утомляемость и др., проявляются лишь при потере примерно 60% дофаминовых нейронов [46]. На молекулярно-клеточном уровне при этом заболевании отмечается митохондриальная дисфункция, связанная с недостаточной эффективностью электронной транспортной цепи, и окислительный стресс [47, 48]. Во многих исследованиях по паркинсонизму потерю тирозингидроксилаза-позитивных нейронов, содержащих фермент, который является скоростью-лимитирующим в синтезе L-дигидроксифенилаланина, предшественника дофамина и норепринефрина, а также уровень содержания белка α -синуклеина, основного компонента телец Леви, используют в качестве биомаркеров заболевания. Лечение предусматривает раннее диагностирование болезни и определение мер, замедляющих ее прогрессирование.

Преคลินิกские исследования на мышах, на которых была разработана общепринятая на сегодняшний день модель БП с использованием нейротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина, показали пользу пищевой добавки Кр, как нейропротектора. В первую очередь следует отметить работу Р. Мэтьюса и соавт., которые, используя метод иммуноокрашивания тирозингидроксилазы, показали, что прием *per os* Кр значительно снижает уровень потери дофаминергических нейронов. Кроме того, согласно их данным между группой мышей с индуцированной БП, получавшими Кр, и контрольной группой интактных мышей в черной субстанции головно-

го мозга (*Substantia nigra*) не было выявлено различий в количестве подсчитанных нейронов, что свидетельствовало о нейропротекторном действии Кр [49]. В исследовании на модели крыс с БП, получавших в качестве терапии дополнительно к Кр коэнзим Q10, было показано уменьшение объема поражения и снижение уровня α -синуклеина в мозге, а также снижение потери тирозингидроксилаза-позитивных нейронов при сравнении с больными крысами, не получавшими лечение [50]. Эффективность Кр была показана и *in vitro* в различных тест-системах [51, 52]. Таким образом, исходя из результатов исследований на животных и культурах клеток с середины 2000-х гг., был предпринят ряд клинических испытаний по изучению Кр, как терапевтического средства при БП, которые большей частью свидетельствовали об эффективности Кр [53–56].

После завершения в 2006 г. второй фазы клинических исследований о пользе Кр на ранних стадиях БП, предварительные результаты которой показали способность Кр замедлять прогрессирование заболевания [56], исследователи из Национального института неврологических расстройств и инсульта в США начали 3-ю фазу испытаний Кр на 1741 больных из разных регионов Северной Америки. Тестируемая группа, получавшая Кр в дозе 20 г в день в течение 5 дней с последующим приемом 5 г Кр в день в течение 5 лет, сравнивалась с контрольной группой, не получавшей Кр: при этом обе группы выполняли упражнения сопротивления [57]. Однако, в 2013 г. Национальный институт неврологических расстройств и инсульта объявил, что третья фаза клинического испытания по использованию Кр при БП была приостановлена по причине отсутствия статистически значимых различий клинических результатов при сравнении групп получавших Кр и плацебо достаточно длительное время [58]. При этом было отмечено отсутствие проблем с безопасностью приема Кр на протяжении 5 лет по 5 г дважды в день. В заключении обновленного в 2017 г. мета-анализа по оценке терапевтической эффективности Кр при БП, проведенного на основании пяти, отобранных по соответствующим критериям плацебо контролируемых рандомизированных исследований, включающих 1339 участников, отмечено, что Кр не обладает эффективностью в лечении пациентов с БП, хотя требуются дополнительные данные для определения, способен ли Кр улучшить повседневную бытовую активность пациентов [13]. Однако, несмотря на эти разочаровывающие результаты, большинство исследователей считают, что необходимы дальнейшие клинические исследования с усовершенствованием протоколов испытаний и, особенно режима приема Кр, учитывая то, что используемые до сих пор дозы (5–20 г Кр в сутки) были значительно ниже тех, которые применялись в положитель-

ных экспериментах с животными [2, 6–8, 59]. Так например, значительный оптимизм о пользе Кр-добавки для больных паркинсонизмом высказывают в своем недавнем обзоре, посвященном совместному использованию Кр и физических упражнений в качестве терапевтического средства С. Грэхем и сотр., которые также считают, что для реализации полного потенциала этой пищевой добавки необходимо более глубокое понимание оптимального применения его [60].

Болезнь Хантингтона. БХ — нейродегенеративное заболевание, симптомы которого, а именно нарушения в координации движений, настроения, когнитивных способностей, тремор и даже эпилептические припадки, проявляются в среднем возрасте и после их проявления продолжительность жизни прогнозируется примерно еще на 20 лет [61]. Болезнь определяется наследуемой мутацией в гене, кодирующем белок гентинтин, который экспрессируется в центральной и периферической нервных системах и других тканях [62]. На молекулярно-клеточном уровне продукция мутантного белка ведет к нарушению энергетического обмена. При этом имеет место уменьшение соотношения КФ к Φ_n в мышечной ткани, что указывает на вовлечение этой мутации в дисрегуляцию соотношения КФ к Кр [63].

В преклинических исследованиях на моделях БХ, индуцированной у мышей токсинами, а также на трансгенных мышях было показано, что нарушение энергетического метаболизма включает дисфункцию митохондриальных ферментов, ответственных за транспорт электронов, а также обнаруживается избыточная эксайтотоксичность, ассоциированная с данной болезнью [5, 47, 49, 64–66]. Кроме того, было выявлено снижение активности ВВ-изофермента КК как в мозге, так и в сыворотке крови трансгенных мышей, а также пациентов как на ранних стадиях заболевания, так и на ее манифестной стадии, что послужило основанием предложить КК в качестве биомаркера БХ [67]. Использование Кр в качестве пищевой добавки с использованием этих же моделей болезни показало, что Кр задерживает начало заболевания и замедляет развитие поведенческих и патологических проявлений заболевания, предотвращает церебральный дефицит АТФ, а также увеличивает продолжительность жизни дозозависимым способом [9, 64, 67–69].

Учитывая перечисленные многообещающие экспериментальные данные, были проведены первые клинические испытания. Так например, в плацебо-контролируемом пилотном испытании, в котором пациентам с БХ давали Кр в дозе 5 г в день или плацебо в течение одного года и в течение 6 и 12 месяцев оценивали мышечные и когнитивные функции, никаких различий между этими группами не было обнаружено [70]. В то же время

рандомизированное контролируемое исследование с вовлечением больных с ранней стадией заболевания, которые получали Кр в дозе 8 г в день, показало, что Кр снижает повышенное содержание в плазме больных 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина, маркера оксидативных ДНК-повреждений [71]. Позднее этими же авторами была проведена вторая фаза клинических испытаний с пациентами, имеющими высокий риск развития БХ, которые получали более высокие дозы Кр (35 г в день) с тем, чтобы оценить как эффективность Кр, так и его безопасность [72]. Оценка степени атрофии мозга спустя 6 и 18 мес. приема Кр и плацебо показала, что в случае продромальных пациентов Кр значительно замедлял региональную атрофию мозга, а также был безопасен при использовании в высоких дозах. Вместе взятые эти данные предполагали, что Кр может быть эффективным при лечении БХ до развития его клинических симптомов. Однако, недавно опубликованные результаты третьей фазы клинических испытаний (CREST-E) с вовлечением больных с ранними проявлениями симптомов БХ, с тем чтобы оценить безопасность высоких доз Кр, до 40 г в день в течение 5 лет, и их эффекты на замедление прогрессирования этих симптомов, принесли неожиданное разочарование [9]. При этом следует отметить, что CREST-E на сегодня представляет собой наибольшее по числу участников и их демографической представительности, наиболее длительное по продолжительности и наиболее высокое по используемой дозе клиническое исследование Кр при нейродегенеративных заболеваниях. Согласно заключению авторов, несмотря на то, что данное исследование было хорошо оснащено с тем, чтобы обнаружить клинически значимые положительные эффекты Кр, оно не смогло продемонстрировать такое действие Кр на клинические результаты [9]. Однако, анализ данных по половому признаку выявил положительную тенденцию среди мужчин и отрицательный эффект среди женщин. Здесь необходимо отметить, что гендерные различия не были отмечены в предыдущих клинических испытаниях по БХ, но были описаны в отношении эргогонического действия Кр и его влияния на мышечную массу [73]. Таким образом, терапевтический потенциал Кр для лечения БХ остается все еще предметом исследований.

Болезнь Альцгеймера. БА — основная причина деменции у людей среднего и пожилого возраста. Одной из особенностей БА является то, что точный диагноз болезни можно поставить только при патологоанатомическом исследовании. По мере прогрессирования болезни симптомы болезни включают тяжелую деменцию, спутанность сознания и потерю долговременной памяти. Болезнь характеризуется потерей нейронов в коре головного мозга и определенных подкорковых областях, которая связана с отложениями внекле-

точных бляшек (пептид-амилоид- β и клеточный материал) вокруг нейронов, а также с отложениями внутриклеточных нейрофибриллярных клубков (агрегация связанного с микротрубочками белка Тау в гиперфосфорилированной форме). Показано, что эти повреждения связаны с мутациями в белке-предшественнике амилоида [74]. Одним из наиболее ранних обнаруживаемых дефектов у пациентов с БА является нарушение энергетического метаболизма и дисфункция митохондриальной цепи транспорта электронов [75]. Другой биохимической характеристикой пациентов с БА является более высокий уровень окислительного повреждения митохондриальной ДНК, липидов и белков по сравнению с контрольными испытуемыми [76]. На молекулярном уровне у этих пациентов выявлена также инактивация изоферментов КК головного мозга, вызванная их окислением, а также появление отложений, богатых Кр, что может усугубить энергетическое состояние нейронов и обострить нейродегенеративный процесс [77]. Возможные механизмы образования отложений Кр подробно обсуждаются в следующих обзорах [5, 78]. Полагают, что Кр в качестве адьювантной терапии может быть применен без относительного риска только на ранних стадиях БА, поскольку инактивация изоферментов КК мозга и отложение Кр в нейронах, являются процессами, связанными между собой. Возможно именно с этим риском связано отсутствие на сегодняшний день каких-либо данных клинических испытаний с вовлечением пациентов с БА.

Есть основание считать, что при БА Кр может оказывать нейропротекторное действие за счет снижения агрегации белков, поскольку в экспериментах по седиментации было продемонстрировано, что Кр может вмишиваться в агрегацию белков, катализируемую трансклутаминазой [79]. Кроме того, как указывалось выше, Кр является эффективным нейропротектором при нейротоксичности, вызванной амилоидом- β в клеточной культуре нейронов гиппокампа [26]. С другой стороны, поскольку воспаление относится к ведущим факторам патогенеза БА, эффекты, наблюдаемые в клетках, могут быть, по крайней мере частично, обусловлены и противовоспалительными свойствами [80]. Однако, следует отметить недавнюю работу М. Али Мохаммади и его коллег [81], которые показали, что Кр в качестве пищевой добавки не влиял на обучение, восстановление памяти или апоптоз нейронов крыс, которым с целью получения экспериментальной модели БА вводили β -амилоид.

Боковой амиотрофический склероз. БАС прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, при котором поражаются моторные нервные клетки в коре головного мозга и спинном мозге, что ведет к повсеместному параличу и укороче-

нию жизни. На молекулярном уровне в патомеханизмы БАС вовлечены митохондриальная дисфункция, цитоскелетные нарушения, глутаматная эксайтотоксичность и окислительный стресс, что дает основание предполагать нейропротекторное воздействие на нее Кр [82]. Примерно в 10% случаев это заболевание наследственное и вызывается генными мутациями, среди которых основной является мутация гена медь/цинк зависимой супероксиддисмутазы (СОД1), которая ответственна за снижение содержания свободных радикалов в клетке [83]. К сожалению, для БАС, также, как и для БХ и БП, нет действенного лекарства для остановки прогрессирования заболевания. Трансгенные мыши, несущие 23 копии человеческого гена СОД1G93A, стали стандартной моделью БАС, которая воспроизводит патологию, связанную с этой болезнью [84]. Однако, данная модель представляет лишь наследственную форму БАС, тогда как для спорадической формы болезни, которой болеют 90% пациентов, причины до сих пор не выявлены. В двух преклинических испытаниях Кр с использованием этой модели, проведенных одной и той же группой исследователей, были получены обнадеживающие данные о нейропротекторном действии Кр, а именно дозозависимое увеличение продолжительности жизни при приеме 1 и 2% Кр в диете, уменьшение гибели нейрональных клеток и замедление в развитии моторных нарушений [20, 85]. В противоположность этим положительным данным клинические испытания по оценке терапевтического действия Кр при БАС имели отрицательный результат: Кр не оказывал никакого действия ни на выживаемость, ни на моторную и дыхательную функции пациентов [86–88]. Такой результат может быть связан с тем, что пациенты, вовлеченные в эти испытания, не были специально отобраны по мутации ассоциированной с медь/цинк зависимой супероксиддисмутазой и не соответствовали изученной модели. Кроме того, как и в случае описанных выше нейродегенеративных заболеваний, дозы Кр в этих испытаниях были значительно ниже, чем в опытах на животных.

В заключение этого подраздела считаем нужным привести результаты критического анализа данных ряда больших клинических испытаний по оценке эффектов Кр как пищевой добавки при БП и БХ, а также БАС, проведенного А. Бендером и Т. Клопстоком обзоре под красноречивым названием “Creatine for neuroprotection in neurodegenerative disease: end of story?” (“Креатин в качестве нейропротектора при нейродегенеративных заболеваниях: конец истории?”) [59]. В работе проанализированы данные обследования в общей сложности 1687 пациентов, принимавших в среднем 9.5 г Кр в день, что составляет в общей сложности 5480 пациенто-лет. Результаты не выявили клинической пользы Кр для пациентов с

БП или БАС, а для пациентов с БХ были обнаружены некоторые доказательства того, что прием Кр замедлял прогрессирование атрофии головного мозга, хотя клинические маркеры при этом не были затронуты. Как считают авторы, еще предстоит определить, может ли Кр в виде пищевой добавки иметь положительное действие на другие клинические маркеры в этих группах пациентов и/или могут ли отдельные пациенты реагировать на добавление Кр более положительно, чем другие, т.е. имеются ли при этом индивидуальные различия. Кроме того, как отмечают Е. Долан и соавт. [89] при проведении клинических испытаний наряду с величинами применяемых доз Кр необходимо учитывать продолжительность их приема, стадию заболевания, возможные гендерные различия, корректность выбора и оценки клинических симптомов, а также адекватность используемых методов статистической обработки.

Травматические повреждения мозга

Травматические повреждения мозга в результате несчастных случаев в быту и спорте часто приводят к когнитивным нарушениям у пациентов. Если первичные нарушения являются результатом повреждения ткани в момент травмы, то вторичные связаны с нарушением гомеостаза кальция, ведущего к митохондриальной дисфункции и недостаточности снабжения нейронов АТФ [90–92]. П. Салливан и соавт. [93], используя модель болезни на мышах и крысах, показали способность Кр в качестве пищевой добавки уменьшать степень повреждения ткани при интраперитонеальном введении Кр как до, так и после травмы в кратковременном или долгосрочном режиме. В пилотных клинических исследованиях краткосрочных [94] и долгосрочных эффектов [95] Кр в качестве пищевой добавки при травматических повреждениях мозга у детей и подростков было обнаружено следующее: пациенты, получавшие *per os* Кр в дозе 0.4 г на кг массы в течение 6 мес. после травмы показали значительное улучшение когнитивных функций, общения, самообслуживания, личностных качеств и поведенческих реакций. Спустя 6 мес. после травмы у этих пациентов наблюдалось снижение проявления таких симптомов как головокружение, головные боли и утомляемость. Следует отметить, что, как считает большинство исследователей, на сегодняшний день эти данные о потенциальной пользе Кр для пациентов с травматическими повреждениями мозга являются весьма многообещающими и требуют дальнейших широкомасштабных клинических испытаний [89]. Вместе с тем они оказались недостаточными для того, чтобы Международное общество спортивного питания рекомендовало прием Кр для уменьшения тяжести травм спортсменов, которые, занимаясь спортом, сталкиваются

ся с риском черепно-мозговых и/или спинномозговых травм.

Инсульт. Церебральная ишемия

Во всем мире инсульт является одной из ведущих причин смертности людей и значимой причиной инвалидности. Нейропротекторное действие Кр при инсульте на соответствующей модели мышей исследовано С. Жу и сотр. [96]. Авторы, перед 2-часовой окклюзией средней мозговой артерии, в течение 4 нед. скармливали животным Кр в количестве 2% от рациона. У мышей, получавших Кр, было выявлено существенное уменьшение объема поражения мозговой ткани и неврологических нарушений в сравнении с контролем при наличии прямой корреляции с сохранностью энергетического статуса клетки и ингибированием активации каспазных механизмов гибели клетки. В недавнем исследовании нейропротекторной эффективности Кр при гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных мышей, вызванной перевязкой сонной артерии в течение 25 мин, было показано, что в группе мышей с обогащенной Кр диетой (1–3%) в течение 3 нед. наблюдалось достоверное улучшение показателей обучаемости и памяти и уменьшение объемов поражения мозга [97]. При том что в доступной нам литературе, к сожалению, не обнаружено сведений о соответствующих клинических исследованиях, описанные выше экспериментальные данные дают основание полагать о пользе применения Кр, как дополнительного ресурса при лечении больных с инсультом и церебральной ишемией.

Психические заболевания

Ухудшение энергетического метаболизма мозга и изменения в нейрональной пластичности принято считать одними из основных патогенетических причин психических заболеваний [98]. Так например, у мышей хронический легкий стресс (животная модель депрессии) вызывал в гиппокампе и префронтальной коре мозга животных функциональные нарушения митохондрий и повреждения их ультраструктуры и, при этом повышал их депрессивно-подобное поведение [99]. В последние годы благодаря достижениям технологий нейровизуализации значительно улучшилась возможность исследования связи биоэнергетики мозга и, в частности метаболизма Кр, с психическими заболеваниями.

Роль дисфункции метаболизма Кр при депрессии впервые была рассмотрена в середине 80-х гг. [100]. Авторы обнаружили значимую отрицательную корреляцию между уровнями креатинина в спинномозговой жидкости и суицидальными мыслями пациентов. Кроме того, ими была выявлена положительная связь между метаболитами дофа-

мина и уровнями Кр и креатинина в спинномозговой жидкости пациентов, страдающих депрессией. Позже оценка симптомов, характеризующих сложность заболевания, и нейровизуальных данных подтвердили связь между метаболизмом Кр в мозге и депрессией. Оказалось, что активность КК в сыворотке крови [101], уровни Кр белого вещества [102], общего Кр дорзолатеральной префронтальной коры [103] и КФ лобной доли [104] коррелировали с уровнем сложности депрессии: по-видимому, пониженный метаболизм Кр связан с менее благоприятным течением заболевания и его конечного результата.

Тем временем в литературе накапливались работы, рекомендующие использование моногидрата Кр для предотвращения и лечения депрессии. Так, например, данные, полученные в преклинических исследованиях на самках крыс, показывают, что прием Кр в качестве пищевой добавки в дозе 4% от ежедневного рациона в течение 5 нед. вызывал у животных антидепрессант-подобные эффекты, которые оценивались с использованием теста по принудительному плаванию [105]. В испытаниях на пациентах с депрессией показано улучшение настроения взрослых больных с медикаментозной резистентностью после приема Кр в дозе 3–5 г в день в течение 4 нед. [106, 107]. В другом аналогичном по дизайну клиническом исследовании, но уже с девочками-подростками, принимающими селективный ингибитор обратного захвата серотонина флуоксетина, дополнительный ежедневный прием 4 г Кр в течение 8 нед. уменьшал симптомы депрессии и увеличивал концентрацию КФ в мозге [108]. Наконец, необходимо отметить ряд исследований, в которых было показано, что агенты с заявленной антидепрессивной активностью могут повышать уровень креатинсодержащих соединений в мозге. Так, прием ацетил-L-карнитина, который обладает антидепрессантным эффектом, вызывал у гериатрических пациентов с депрессией повышение уровня КФ в мозге, которое коррелировало с показателями шкалы оценки депрессии Гамильтона [109]. С другой стороны, А. Сарториус и сотр. [110] используя технологию магнитно-резонансной спектроскопии для изучения метаболических изменений в гиппокампе крыс с “выученной беспомощностью” (хорошо зарекомендовавшая себя модель депрессии), продемонстрировали значительное повышение уровня Кр, вызванное лечением их электросудорожным шоком.

Биполярные расстройства (БР) характеризуются чередованием эпизодов мании и депрессии, хотя у большинства больных преобладает одно из этих состояний. Точная причина заболевания неизвестна, но наследственность играет важную роль в его патогенезе. Также имеются данные о нарушениях регуляции обмена серотонина, норадреналина и дофамина [111]. С накоплением

данных о митохондриальной дисфункции мозга у больных БР возник значительный интерес к выяснению роли Кр-КФ-КК системы в патогенезе этого заболевания. Так, например, анализы *post mortem* выявили значительное снижение уровней мРНК ВВ-КК и мит-КК в дорсолатеральной префронтальной коре и гиппокампе пациентов с БР в сравнении с больными шизофренией и здоровыми людьми [112]. Кроме того, имеется ряд работ, сообщающих о повышенных уровнях сывороточной КК у больных в маниакальном состоянии в сравнении с таковыми в эутимическом и депрессивном состояниях, что может указывать на то, что изменения активности КК соответствуют проявлению настроения и скорости мышления биполярных пациентов [113, 114]. В ряде работ с использованием нейровизуализационных методов в различных отделах лобной доли больных было найдено выраженное в различной степени понижение уровней КФ или общего Кр [115, 116]. Однако, как отмечает в своем обзоре П. Аллен [117], есть работы, в которых в этих же отделах мозга больных БР с использованием аналогичных методов нейровизуализации не были найдены различия в метаболизме Кр этих больных и здоровых добровольцев.

На сегодняшний день отсутствуют прямые данные, подтверждающие пользу Кр, как пищевой добавки для биполярных пациентов, если не считать небольшой предварительной работы С. Ройтмана и соавт. [107], на основании которой он пришел к выводу, что моногидрат Кр имел положительный эффект в случае униполярной депрессии, представленной группой из 7 пациентов, тогда как в случае 2 биполярных пациентов мог спровоцировать маниакальные эпизоды.

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о возможном участии нарушений энергетического метаболизма клеток головного мозга в патофизиологии и **посттравматического стрессового расстройства** (ПТСР). Так, например, у пациентов с диагнозом ПТСР при сравнении со здоровыми испытуемыми было обнаружено снижение уровня общего Кр как в правой, так и левой областях гиппокампа [118]. Изучение конкретного случая с женщиной 52-х лет, страдающей ПТСР, депрессией и фибромиалгией, показало, что прием Кр оказывал лечебный эффект [119]. Эта пациентка до приема Кр была резистентна к психотропным медикаментам и имела аномально низкие уровни мышечных КФ и АТФ. После ежедневного приема Кр отмечалось улучшение симптоматики депрессии и фибромиалгии и существенно повысилось качество жизни пациента.

У больных, страдающих **шизофренией**, в лобной и височной долях, гиппокампе и базальных ганглиях отмечаются нарушения в метаболизме, целостности клеточных мембран, а также числен-

ной плотности нейронов [120, 121]. Обнаружены специфические отклонения в Кр-КФ-КК-системе эмоциональной и исполнительной областей мозга больных шизофренией. Так например, при ^{31}P магнитно-резонансной спектроскопической визуализации *in vivo* пациентов с хронической шизофренией и контрольной группы была выявлена следующая асимметрия в височных долях: в правой доле КФ и отношения КФ/АТФ, КФ/ Φ_n были значительно выше, а АТФ ниже, чем в левой доле, в то время как в контрольной группе асимметрии фосфорсодержащих метаболитов выявлено не было. Кроме того, оказалось, что как сравнительно низкий уровень левого височного КФ, так и степень асимметрии височной доли КФ существенно коррелировали с краткой психиатрической рейтинговой шкалой, что свидетельствует о возможной связи этой асимметрии с клиническими симптомами [122]. В другом исследовании было показано, что шизофреники с выраженными отрицательными симптоматическими показателями имели более высокие уровни КФ в левой лобной доле, чем больные с незначительными негативными симптомами и здоровые контрольные испытуемые [123]. В дополнение к перечисленному в теменных долях больных была обнаружена асимметрия по соотношениям КФ/АТФ и КФ/ Φ_n , которая также была связана с уровнем тяжести психиатрических симптомов [124]. Что касается здоровых подростков с высоким риском развития шизофрении, определенного на основании наличия близкого родственника, болеющего шизофренией, то у них выявлялось существенное снижение уровня общего Кр в хвостатом ядре при сравнении с контролем [125]. С другой стороны, в исследовании пар близнецов, дискордантных по шизофрении, пораженные болезнью близнецы имели более высокий уровень гиппокампального Кр, чем их здоровые пары, что, как считают авторы, предполагает возможность использования Кр в качестве маркера риска поражения шизофренией [126]. Интересно отметить, что отмеченное выше снижение уровней Кр и/или КФ у больных шизофренией соответствует обнаруженной ранее сверхвысокой активности сывороточной КК у этих больных в состоянии острого психоза. Было показано, что примерно у половины больных подростков в этом состоянии в сыворотке крови резко повышается уровень активности мышечного изофермента КК, тогда как у пациентов, испытывающих хронические эпизоды психоза, наблюдается нормальный уровень активности КК. При этом указанное повышение активности КК имеет гендерные различия, будучи более выраженным у мужчин, чем у женщин [127]. Для исследования терапевтического потенциала Кр на нарушения энергетического метаболизма мозга при шизофрении, в частности, его гипоактивных структур, включая фронтальные области, было проведено

небольшое по численности пациентов рандомизированное двойное слепое перекрестное клиническое испытание (дозировка Кр 3–5 г. в день в течение 3 мес.). Оказалось, что эффект Кр не превосходил плацебо в лечении симптомов шизофрении [128]. В связи с этим следует отметить, что неоднородность шизофрении, как по нейропсихологическим симптомам, так и по лечебным эффектам, с одной стороны, и характер и продолжительность заболевания, с другой стороны, а также трудности с оценкой улучшения симптомов, могли повлиять на результаты этого небольшого исследования [129].

Когнитивные способности здоровых людей

Экспрессия изоферментов КК в гиппокампе и лобной коре свидетельствует о том, что метаболизм Кр играет важную роль в осуществлении высшей нервной деятельности [117]. Еще в 2003 г. Ц. Реи и сопр. [130] задались вопросом, способствует ли дополнительный прием Кр повышению умственных способностей. В двойном слепом контролируемом плацебо исследовании испытуемые, 45 молодых людей, среди которых была и группа вегетарианцев, в течение 6 недель получали *per os* Кр в дозе 5 г в день. В результате, на основании соответствующих тестов, требующих скорости обработки, авторы пришли к заключению, что использованный протокол приводил к значимому улучшению рабочей памяти и умственных способностей испытуемых. При этом у каждого участника-вегетарианца экзогенный Кр вызвал повышение уровня сывороточного Кр. Кроме того, используя метод магнитно-резонансной спектроскопии, авторы обнаружили повышение уровня Кр в мозге исследуемых лиц, что свидетельствовало о том, что Кр проникал в мозг. О повышении уровня Кр в мозге испытуемых после приема Кр по схеме 0.3 г/кг массы в день в течение первых 7 дней и 0.03 г/кг массы в день в течение следующих 7 дней свидетельствовали и данные, полученные Кюн и соавт. [131] с использованием опять же магнитно-резонансной спектроскопии высокоэнергетических фосфатных метаболитов. Представляет интерес, что обогащение рациона Кр улучшает когнитивную деятельность как молодых [132], так и пожилых людей [133]. Кроме того, как показали эти же авторы Кр-добавка уменьшает ментальную усталость, индуцированную такими стрессорными факторами, как математические расчеты [132] и лишение сна, которое снижает содержание Кр в мозге [134]. Что касается последней работы, то результаты ее свидетельствуют также о том, что Кр в качестве пищевой добавки ограничивает негативные эффекты 24-часового лишения сна на когнитивные и психомоторные функции и состояние настроения, тогда как при более коротких периодах недосыпания положительный

эффект Кр на указанные функции не обнаруживается. Интересно отметить, что Кр в качестве пищевой добавки вызывает большее улучшение памяти у вегетарианцев, чем у людей, употребляющих мясо [135]. Анализируя приведенные выше данные, Е. Долан [89] приходит к выводу, что при рассмотрении вопроса об эффективности действия Кр на когнитивные функции надо учитывать то, что Кр лучше проявляет свое положительное действие в ситуациях, когда эти функции испытывают стресс, как например, лишение сна, экспериментальная гипоксия или решение сложных задач, требующих напряжения умственных сил. Так например, было проведено исследование по оценке влияния перорального приема моногидрата креатина на нейрофизиологическую и нейропсихологическую функцию здоровых молодых людей во время острой кислородной недостаточности. Пятнадцать здоровых взрослых получали Кр и плацебо в течение 7 дней, что повысило содержание Кр в мозге в среднем на 9.2%. Оказалось, что прием Кр увеличивает кортикомоторную возбудимость и предотвращает снижение внимания, которое происходит во время тяжелого кислородного дефицита, что подтверждает нейропротекторное действие Кр при нарушении энергоснабжения клеток мозга [136].

Поскольку усвоение Кр мозгом является медленным и ограниченным, исследователи сегодня изучают возможность замены Кр его предшественниками, например, гуанидинацетатом, что будет способствовать большему накоплению Кр в мозге. Одно из недавних исследований показало, что добавка гуанидинацетата (3 г в день) увеличивает содержание Кр в мозге в большей степени, чем моногидрат креатина [137]. Другие вопросы, которые стоят на повестке дня, это изучение возможной пользы приема Кр для когнитивных функций у детей, а также у пациентов с деменцией и, наконец, детальное изучение молекулярно-клеточных механизмов протекторного действия Кр.

В завершение этой главы предлагаем вашему вниманию схему, представляющую предполагаемую степень эффективности терапевтического и профилактического использования Кр при различных заболеваниях и состояниях организма, построенную на основании представленного в обзоре экспериментального и клинического материала (рис. 2).

ПРОТЕКТОРНЫЕ РЕСУРСЫ КРЕАТИНА И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Сегодня очевидно, что Кр содействует широкому спектру физиологических реакций, причем вклад его в их осуществление выходит за рамки удовлетворения только энергетических потребностей клетки. Так, например, Р. Крейдер и соавт. перечисляют следующие эффекты Кр: снижение уров-



Рис. 2. Относительная эффективность терапевтического и профилактического использования Кр при различных заболеваниях, метаболических нарушениях и состояниях организма. Примечание: АГАТ – L-аргинин: глицин-амидин-трансфераза; ГАМТ – гуанидинацетат-метилтрансфераза.

ней холестерина и триглицеридов, снижение уровня гомоцистеина, антиоксидантное действие. Кроме того, Кр смягчает гипергликемию и улучшает гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, замедляет рост опухоли при некоторых онкологических заболеваниях, увеличивает силу и массу мышц; минимизирует потерю костной массы; улучшает функциональные возможности пациентов с остеоартритом и фибромиалгией, позитивно влияет на когнитивную функцию и в ряде случаев служит антидепрессантом [2].

В плане перспективы особый интерес вызывают новые точки приложения протекторного действия Кр. Так, П. Сестили и соавт. убедительно показали, что Кр ускоряет процессы дифференциации миобластов в миотубы, способствует электрофизиологическому созреванию нейробластов [138]. В связи с этим обогащение рациона матери Кр способствует морфофункциональному развитию нейробластов у потомства крыс *in vivo*, что дает основание рекомендовать Кр-добавку во время беременности для поддержания развития, созревания мозга и защиты эмбрионального и неонатального мозга от клеточных стрессоров [139].

Основанием для приема Кр в качестве биологической добавки в течение беременности служит то, что плод использует материнский Кр, поступающий через плаценту, вплоть до поздних сроков беременности, и при этом с развитием беременности имеют место существенные изменения в синтезе Кр и его экскреции [2, 15]. В связи с последним, следует отметить, что еще в 1990-х гг. нами было выявлено наличие КК в плаценте в виде ВВ-изофермента, активность которого возрастала с развитием плаценты и плода и достигала максимума перед родами [140, 141]. Таким образом, можно предположить, что в течение беременности имеется повышенная потребность в Кр и его утилизации. Обогащение материнской диеты Кр, как показано в ряде работ на животных, обогащенных в обзорах Т. Валлиманна, улучшает критерии выживания новорожденных и функционирование их органов после асфиксии при родах [15, 33]. В этом аспекте представляют интерес данные, полученные в Санкт-Петербургском НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, о возможности использования изменений уровня активности ВВ-КК амниотической жидкости и

сыворотки крови новорожденных относительно их контрольных значений в качестве показателя тяжести гипоксических повреждений мозга плода в ходе беременности, отягощенной гемолитической болезнью плода, а также хронической плацентарной недостаточностью и такой патологией, как сахарный диабет матери и задержка внутриутробного развития плода [142, 143]. В завершение этой темы, считаем нужным привести особое предупреждение одного из ведущих исследователей Кр-КФ-КК системы Т. Валлиманна, направленное женщинам, которые придерживаются вегано/вегетарианской диеты, с тем чтобы они включали в свою диету свежее мясо и рыбу в течение беременности или обогащали свою пищу высококачественным чистым Кр, для того, чтобы поддержать здоровое эмбриональное и неонатальное развитие потомства [15, 33].

Недавно был выявлен отдельный микрокомпаратмент ВВ-КК, который связан с митотическом веретеном, которому необходимы высокие уровни энергии для инициирования и продолжения клеточного деления. Поскольку ВВ-КК играет важную роль в энергетике деления клеток и контроле клеточного цикла, можно предположить ее участие в прогрессировании раковых клеток и метастазировании [33]. Значительный клинический интерес вызывает многообещающий терапевтический эффект Кр, направленный на понижение цитотоксичности и нефротоксичности, индуцированной антираковым агентом цисплатином, используемым при ренальной дисфункции [144].

Известно, что биосинтез Кр потребляет 40% метильных групп, продуцируемых в виде S-аденозилметионина; с другой стороны, поглощение Кр и активность КК контролируется АМФ-активируемой протеинкиназой, повсеместным датчиком истощения энергии. Таким образом, сегодня Кр рассматривается как потенциальный сенсор метилирования клеток [145].

Как известно, значительное повышение содержания гомоцистеина в крови (гипергомоцистеинемия) с последующим проникновением его в мозг может стимулировать нейродегенеративные процессы и способствовать развитию различных нервно-психических заболеваний (БА, БП, БХ и др.) [146]. В последнее время экспериментальными исследованиями А.В. Арутюняна и соавт. было установлено, что у потомства при гипергомоцистеинемии матери (пренатальной гипергомоцистеинемии) наступает нейровоспаление, обусловленное дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов, сопровождающееся нарушением процессинга нейротрофических факторов и дегенеративными изменениями в гиппокампе и коре головного мозга и последующим нарушением когнитивных функций [147–149]. Наряду с этим, сравнительно недавно было показано, что

Кр проявляет нейропротекторные и антиоксидантные свойства [16] за счет снижения уровня гомоцистеина [150]. При избыточном содержании гомоцистеина подавляется процесс его реметилирования в метионин при участии метионинаденозилтрансферазы и изменяется внутриклеточное соотношение аденозилметионин/аденозилгомоцистеин, являющееся показателем потенциальной способности клетки к метилированию. Можно полагать, что вследствие этого в условиях возникающего дефицита метильных групп при гипергомоцистеинемии нарушается биосинтез соединений, использующих их в качестве акцептора. В этой связи интересно отметить, что снижать уровень гомоцистеина в крови способен также предшественник Кр гуанидинацетат [151].

Одна из новых областей потенциального применения Кр наметилась в результате накопления данных о его влиянии на иммунную систему, которые обобщены в обзоре Л. Рейсберг и соавт. [8]. Как отмечают авторы, в ряде исследований показано, что Кр обладает иммуномодулирующими свойствами. Так, например, добавление Кр может изменить образование и/или экспрессию молекул, участвующих в распознавании инфекций, таких как толл-подобные рецепторы (TLR). Получены доказательства того, что Кр оказывает влияние на цитокины, возможно, через сигнальный путь NF-κB. Вызванное Кр снижение провоспалительных цитокинов (например, IL-6) и других маркеров воспаления (например, TNF-α, PGE2) по мнению авторов может помочь объяснить некоторые из нейропротекторных эффектов Кр, наблюдаемых у пациентов с заболеваниями, связанными с центральной нервной системой (что, на наш взгляд, имеет непосредственное отношение к гипергомоцистеинемии), а также протекторное действие Кр на воспалительные процессы и/или мышечные повреждения в ответ на интенсивные упражнения. В заключение авторы отмечают, что, несмотря на необходимость дальнейших исследований для понимания противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов Кр, очевидно, что эта пищевая добавка обладает указанными эффектами.

Недавно нами была выявлена еще одна область приложения протекторного потенциала Кр. Расширение контактов человека с источниками ионизирующего излучения в медицине и технике, возможность возникновения аварийных ситуаций при применении ядерных технологий в военных и мирных целях неизбежно ставят перед человечеством вопросы обеспечения радиационной безопасности. Не менее актуальной проблемой в этом контексте является возрастающее искусственное “электромагнитное загрязнение” окружающей среды. Изучение радиопротекторных свойств веществ биологического происхождения приобретает особую актуальность в связи с

такими недостатками синтетических радиопротекторов, как высокая токсичность и ограниченная продолжительность действия [152]. Известно, что радиация вызывает в клетке окислительный стресс, что приводит к радиотоксикозу [153]. Поддержание энергетического статуса клетки и повышение резистентности митохондрий и ядра, одно из основных условий защиты клетки против окислительного стресса. Учитывая ключевую роль Кр-КК системы в поддержании энергетического и Са-гомеостаза клетки, а также в обеспечении структурной и функциональной стабильности митохондрий [15, 16] мы исследовали радиопротекторный потенциал креатина моногидрата в экспериментах на крысах. Оказалось, что пострadiaционные изменения уровня активности КК мозга и печени, индуцированные общим однократным рентгеновским и однократным/дробным радиочастотным излучениями имеют компенсаторно-адаптационный характер и направлены на интенсификацию энергетического обмена в тканях этих органов. Кр в растворе глюкозы в виде пищевой добавки существенно стимулирует тканеспецифические нативные адаптационные возможности КК мозга и печени крыс к действию рентгеновского излучения, повышая таким образом радиорезистентность этих органов [154, 155]. Кр в растворе глюкозы в виде пищевой добавки вызывает существенное снижение индуцированной общим однократным рентгеновским излучением геномной нестабильности гепатоцитов, выражающейся в виде повышения полиплоидизации ядер и увеличения доли анеуплоидных и, особенно, гиподиплоидных гепатоцитов. Кр в растворе глюкозы в виде пищевой добавки оказывает радиопротекторное действие на выживаемость крыс с величиной 67% и увеличенной продолжительностью жизни на 39%; генопротекторный эффект, снижая вдвое уровень пострadiaционных поврежденной ДНК мононуклеарных клеток периферической крови крыс; цитопротекторное действие, нивелируя пострadiaционные изменения популяционного состава периферической крови крыс, подвергнутых облучению в дозе 6.5 Гр = ЛД_{70/30} [154–156]. Таким образом, с учетом гепатопротекторного, генопротекторного, цитопротекторного и энергостимулирующего действия, а также его радиозащитного эффекта на выживаемость крыс, Кр может быть рекомендован в качестве потенциального радиопротектора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как следует из обсуждения представленного выше материала преимущества Кр, как пищевой добавки, не ограничиваются применением его при высокоинтенсивных и реабилитационных физических упражнениях, а могут иметь более широкое применение как среди здоровых людей,

так и различных клинических групп пациентов. Основываясь на доступном сегодня научном материале, можно сделать следующие обобщения. Кр в виде пищевой добавки, особенно дополненный силовым тренингом, может способствовать увеличению силы и сохранению или увеличению мышечной массы. Дополнительный прием Кр может поддерживать когнитивную функцию, особенно у пожилых людей. Несмотря на неоднозначные данные клинических испытаний, имеется уверенность в том, что дальнейшие исследования с усовершенствованными протоколами подтвердят нейропротекторный терапевтический потенциал Кр при нейродегенеративных заболеваниях, хотя уже сегодня можно говорить о пользе Кр при БХ, а также травматических повреждениях мозга. Многообещающими кажутся данные о положительном терапевтическом действии Кр на отдельные психические заболевания, как например, депрессии и ПТСР. Очевидно, что протекторный потенциал Кр не раскрыт полностью и список областей его терапевтического и профилактического применения будет расширен на основании активно ведущихся в настоящее время работ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внешнее финансирование отсутствует.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Этическое одобрение. Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей в качестве объектов исследований, а также исследований с использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Anderson O. // Running Res. News. 1993. V. 9. № 1. P. 1–5.
2. Kreider R.B., Kalman D.S., Antonio J., Ziegenfuss T.N., Wildman R., Collins R., Candow D.G., Kleiner S.M., Almada A.L., Lopez H.L. // JISSN. 2017. V. 14. P. 1–18.
3. Havenetidis K. // J. R. Army Med. Corps. 2016. V. 162. № 4. P. 242–248.
4. Gualano B., Roschel H., Lancha A.H., Jr., Brightbill S.E., Rawson E.S. // Amino Acids. 2012. V. 43. № 2. P. 519–529.
5. Adhietty P.J., Beal M.F. // Neuromolecular Med. 2008. V. 10. № 4. P. 275–290.
6. Bonilla D.A., Kreider R.B., Stout J.R., Forero D.A., Kerksick C.M., Roberts M.D., Rawson E.S. // Nutrients. 2021. V. 13. № 4. <https://doi.org/10.3390/nu13041238>
7. Roschel H., Gualano B., Ostojic S.M., Rawson E.S. // Nutrients 2021. V. 13. № 2. 586.

8. Riesberg L.A., Weed S.A., McDonald T.L., Eckerson J.M., Drescher K.M. // *Int. Immunopharmacol.* 2016. V. 37. P. 31–42.
9. Hersch S.M., Schifitto G., Oakes D., Bredlau A.L., Meyers C.M., Nahin R., Rosas H.D. // *Neurology.* 2017. V. 89. № 6. P. 594–601.
10. Mo J.J., Liu L.Y., Peng W.B., Rao J., Liu Zh., Cui L.L. // *BMC Neurology.* 2017. V. 17. 105.
11. Нерсесова Л.С., Ашмарин И.П., Лызлова С.Н. // *Бюлл. exper. биологии и медицины.* 1973. Т. 24. № 9. С. 43–47.
12. Фрейдлин И.С., Артеменко А.К., Ашмарин И.П., Лызлова С.Н., Нерсесова Л.С., Петрова Т.А., Южакова Г.А. // *Цитология.* 1975. Т. 17. № 2. С. 181–186.
13. Ашмарин И.П., Незавибатько В.Н., Мясоедов Н.Ф., Каменский А.А., Гривенников И.А., Пономарева-Степная М.А., Андреева Л.А., Каплан А.Я., Кошелев В.Б., Рясина Т.В. // *Журн. высшей нервной деятельности.* 1997. Т. 47. № 2. С. 420–430.
14. Lyzlova S.N., Stefanov W.E. *Phosphagen Kinases.* Boston. CRC Press. 1991. 240 p.
15. Wallimann T., Tokarska-Schlattner M., Schlattner U. // *Amino Acids.* 2011. V. 40. № 5. P. 1271–1296.
16. Clarke H., Kim D.-H., Meza C.A., Ormsbee M.J., Hickner R.C. // *Nutrients.* 2020. V. 12. № 9. 2834.
17. Schlattner U., Klaus A., Rios S.R., Guzun R., Kay L., Tokarska-Schlattner M. // *Amino Acids.* 2016. V. 48. № 8. P. 1751–1774.
18. Ames A. // *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2000. V. 34. № 1–2. P. 42–68.
19. Stöckler S., Isbrandt D., Hanefeld F., Schmidt B., Figura K. // *Am. J. Human Genet.* 1996. V. 58. № 5. P. 914–922.
20. Van der Knaap M.S., Verhoeven N.M., Maaswinkel-Mooij P., Pouwels P.J., Onkenhout W., Peeters E.A., Stöckler-Ipsiroglu S., Jakobs C. // *Ann. Neurol.* 2000. V. 47. № 4. P. 540–543.
21. Almeida L.S., Salomons G.S., Hogenboom F., Jakobs C., Schoffemeer A.N. // *Synapse.* 2006. V. 60. № 2. P. 118–123.
22. Aksenov M., Aksenova M., Butterfield D.A., Markesbery W.R. // *J. Neurochem.* 2002. V. 74. № 6. P. 2520–2527.
23. Lenz H., Schmidt M., Welge V., Schlattner U., Wallimann T., Elsässer H.P., Wittern K.P., Wenck H., Stäb F., Blatt T. // *J. Invest. Dermatol.* 2005. V. 124. № 2. P. 443–452.
24. Qasim N., Mahmood R. // *PLoS one.* 2015. V. 10. № 11. e0141975.
25. Sestili P., Martinelli C., Bravi G., Piccoli G., Curci R., Battistelli M., Falcieri E., Agostini D., Gioacchini A.M., Stocchi V. // *Free Radic. Biol. Med.* 2006. V. 40. № 5. P. 837–849.
26. Brewer G.J., Wallimann T.W. // *J. Neurochem.* 2000. V. 74. № 5. P. 1968–1978.
27. Lawler J.M., Barnes W.S., Wu G., Song W., Demaree S. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002. V. 290. № 1. P. 47–52.
28. Guidi C., Potenza L., Sestili P., Martinelli C., Guescini M., Stocchi L., Zeppa S., Polidori E., Annibalini G., Stocchi V. // *Biochim. Biophys. Acta.* 2008. V. 1780. № 1. P. 16–26.
29. Mirzaei B., F. Rahmani Z., Salehi R., Rahimi R. // *Kinesiol.* 2013. V. 45. № 1. P. 30–40.
30. Schlattner U., Tokarska-Schlattner M., Wallimann T. // *Biochim. Biophys. Acta.* 2006. V. 1762. № 2. P. 164–80.
31. Miller K., Halow J., Koretsky A.P. // *Am. J. Physiol.* 1993. V. 265. № 6. Pt 1. P. 1544–1551.
32. Alcaide P., Merinero B., Ruiz-Sala P., Richard E., Navarrete R., Arias A., Ribes A., Artuch R., Campistol J., Ugarte M., Rodríguez-Pombo P. // *Hum. Mutat.* 2011. V. 32. № 3. P. 282–291.
33. Wallimann Th., Harris R. // *Amino Acids.* 2016. V. 48. № 8. P. 1739–1750.
34. Juhn M.S., Tarnopolsky M. // *Clin. J. Sport Med.* 1998. V. 8. № 4. P. 286–297.
35. Andres R.H., Ducray A.D., Schlattner U., Wallimann Th., Widmer H.R. // *Brain Res. Bull.* 2008. V. 76. № 4. P. 329–343.
36. Snow R., Murphy R. // *Mol. Cell. Biochem.* 2001. V. 224. № 1–2. P. 169–181.
37. Hanna-El-Daher L., Braissant O. // *Amino Acids.* 2016. V. 48. № 8. P. 1877–1895.
38. Dechent P., Pouwels P.J., Wilken B., Hanefeld F., Frahm J. // *Am. J. Physiol.* 1999. V. 277. № 3. P. R698–R704.
39. Cooke M., Cribb P.J. // *Nutritional Supplements in Sports and Exercise* / Ed. Greenwood M. Switzerland. Humana press, 2015. P. 259–319.
40. Wyss M., Schulze A. // *Neurosci.* 2002. V. 112. № 2. P. 243–260.
41. Tarnopolsky M.A., Beal M.F. // *Ann. Neurol.* 2001. V. 49. № 5. P. 561–574.
42. Tarnopolsky M.A. // *Subcell. Biochem.* 2007. V. 46. P. 183–204.
43. Wyss M., Kaddurah-Daouk R. // *Physiol. Rev.* 2000. V. 80. № 3. P. 1107–1213.
44. Smith R.N., Agharkar A.S., Gonzales E.B. // *F1000Res.* 2014. V. 3. P. 222.
45. Gualano B., Artioli G.G., Poortmans J.R., Lancha Junior A.H. // *Amino Acids.* 2010. V. 38. № 1. P. 31–44.
46. Lang A.E., Lozano A.M. // *N. Engl. J. Med.* 1998. V. 339. № 15. P. 1044–1053.
47. Beal M.F. // *Curr. Opin. Neurobiol.* 1996. V. 6. № 5. P. 661–666.
48. Thomas B., Beal M.F. // *Hum. Mol. Genet.* 2007. V. 16. Spec №. 2. P. 183–194.
49. Matthews R.T., Ferrante R.J., Klivenyi P., Yang L., Klein A.M., Mueller G., Kaddurah-Daouk R., Beal M.F. // *Exp. Neurol.* 1999. V. 157. № 1. P. 142–149.
50. Yang L., Calingasan N.Y., Wille E.J., Cormier K., Smith K., Ferrante R.J., Beal M.F. // *J. Neurochem.* 2009. V. 109. № 5. P. 1427–1439.
51. Andres R.H., Huber A.W., Schlattner U., Perez-Bouza A., Krebs S.H., Seiler R.W., Wallimann T., Widmer H.R. // *Neurosci.* 2005. V. 133. № 3. P. 701–713.
52. Cunha M.P., Martín-de-Saavedra M.D., Romero A., Egea J., Ludka F.K., Tasca C.I., Farina M., Rodrigues A.L., López M.G. // *ASN Neuro.* 2014. V. 6. № 6. 1759091414554945.

53. *Writing group for the NINDS exploratory trials in Parkinson disease (NET-PD) investigators et al.* // JAMA. 2015. V. 313. № 6. P. 584–593.
54. *Elm J.J., NINDS NET-PD Investigators* // Mov. Disord. 2012. V. 27. № 12. P. 1513–1521.
55. *Parashos S.A., Luo S., Biglan K.M., Bodis-Wollner I., He B., Liang G.S., Ross G.W., Tilley B.C., Shulman L.M., NET-PD investigators* // JAMA Neurol. 2014. V. 71. № 6. P. 710–716.
56. *NINDS NET-PD Investigators.* // Clin. Neuropharmacol. 2008. V. 31. № 3. P. 141–150.
57. *Hass C.J., Collins M.A., Juncos J.L.* // Neurorehabil. Neural Repair. 2007. V. 21. № 2. P. 107–115.
58. *NET-PD NIH.* Statement on the termination of NET-PD LS-1 study. Exploratory trials in Parkinson's Disease 2013. <https://parkinsontrial.ninds.nih.gov/netpd-LS1-study-termination.htm>
59. *Bender A., Klopstock T.* // Amino Acids. 2016. V. 48. № 8. P. 1929–1940.
60. *Graham S.M., Baird M., Boyd G.W.* // Arch. Exerc. Health Dis. 2014. V. 4 № 3. P. 286–298.
61. *Walker F.O.* // Lancet. 2007. V. 369. № 9557. P. 218–228.
62. *Sharp A.H., Loev S.J., Schilling G., Li S.H., Li X.J., Bao J., Wagster M.V., Kotzok J.A., Steiner J.P., Lo A.* // Neuron. 1995. V. 14. № 5. P. 1065–1074.
63. *Koroshetz W.J., Jenkins B.G., Rosen B.R., Beal M.F.* // Ann. Neurol. 1997. V. 41. № 2. P. 160–165.
64. *Matthews R.T., Yang L., Jenkins B.G., Ferrante R.J., Rosen B.R., Kaddurah-Daouk R., Beal M.F.* // J. Neurosci. 1998. V. 18. № 1. P. 156–163.
65. *Grunewald T., Beal M.F.* // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1999. V. 893. P. 203–213.
66. *Kim J., Amante D.J., Moody J.P., Edgerly C.K., Bordiuk O.L., Smith K., Matson S.A., Matson W.R., Scherzer C.R., Rosas H.D., Hersch S.M., Ferrante R.J.* // Biochim. Biophys. Acta. 2010. V. 1802. № 7–8. P. 673–681.
67. *Andreassen O.A., Dedeoglu A., Ferrante R.J., Jenkins B.G., Ferrante K.L., Thomas M., Friedlich A., Browne S.E., Schilling G., Borchelt D.R., Hersch S.M., Ross C.A., Beal M.F.* // Neurobiol. Dis. 2001. V. 8. № 3. P. 479–491.
68. *Ferrante R.J., Andreassen O.A., Jenkins B.G., Dedeoglu A., Kuemmerle S., Kubilus J.K., Kaddurah-Daouk R., Hersch S.M., Beal M.F.* // J. Neurosci. 2000. V. 20. № 12. P. 4389–4397.
69. *Dedeoglu A., Kubilus J.K., Yang L., Ferrante K.L., Hersch S.M., Beal M.F., Ferrante R.J.* // J. Neurochem. 2003. V. 85. № 6. P. 1359–1367.
70. *Verbessem P., Lemiere J., Eijnde B.O., Swinnen S., Vanhees L., Van Leemputte M., Hespel P., Dom R.* // Neurology. 2003. V. 61. № 7. P. 925–930.
71. *Hersch S.M., Gevorkian S., Marder K., Moskowitz C., Feigin A., Cox M., Como P., Zimmerman C., Lin M., Zhang L., Ulug A.M., Beal M.F., Matson W., Bogdanov M., Ebbel E., Zaleta A., Kaneko Y., Jenkins B., Hevelone N., Zhang H., Yu H., Schoenfeld D., Ferrante R., Rosas H.D.* // Neurology. 2006. V. 66. № 2. P. 250–252.
72. *Rosas H.D., Doros G., Gevorkian S., Malarick K., Reuter M., Coutu J.P., Triggs T.D., Wilkens P.J., Matson W., Salat D.H., Hersch S.M.* // Neurology. 2014. V. 82. № 10. P. 850–857.
73. *Fukuda D.H., Smith A.E., Kendall K.L., Dwyer T.R., Kerksick C.M., Cramer J.T., Stout J.R.* // J. Strength Cond. Res. 2010. V. 24. № 7. P. 1826–1833.
74. *Blennow K., de Leon M.J., Zetterberg H.* // Lancet. 2006. V. 368. № 9533. P. 387–403.
75. *Maurer I., Zierz S., Moller H.J.* // Neurobiol. Aging. 2000. V. 21. № 3. P. 455–462.
76. *Butterfield D.A., Lauderback C.M.* // Free Radic. Biol. Med. 2002. V. 32. № 11. P. 1050–1060.
77. *Burklen T.S., Schlattner U., Homayouni R., Gough K., Rak M., Szeghalmi A., Wallimann T.* // J. Biomed. Biotechnol. 2006. V. 2006. № 3. P. 35936.
78. *Marques E. P., Wyse T.S.* // Neurotox. Res. 2019. V. 36. № 2. P. 411–423.
79. *Burguera E.F., Love B.J.* // Analyt. Biochem. 2006. V. 350. № 1. P. 113–119.
80. *McGeer P.L., Rogers J., McGeer E.G.* // J. Alzheimers Dis. 2016. V. 54. № 3. P. 853–857.
81. *Ali Mohammadi M., Eshraghian M., Zarindast M., Aliaghaei A., Pishva H.* // Med. J. Islam. Repub. Iran. 2015. V. 29. P. 273.
82. *Cleveland D., Rothstein J.* // Nat Rev Neurosci. 2001. V. 2. № 11. P. 806–819.
83. *Peters O.M., Ghasemi M., Brown R.H., Jr.* // J. Clin. Invest. 2015. V. 125. № 5. P. 1767–1779.
84. *Rosen D.R., Siddique T., Patterson D., Figlewicz D.A., Sapp P., Hentati A., Donaldson D., Goto J., O'Regan J.P., Deng H.X.* // Nature. 1993. V. 362. № 6415. P. 59–62.
85. *Andreassen O.A., Jenkins B.G., Dedeoglu A., Ferrante K.L., Bogdanov M.B., Kaddurah-Daouk R., Beal M.F.* // J. Neurochem. 2001b. V. 77. № 2. P. 383–390.
86. *Groeneveld G.J., Veldink J.H., van der Tweel I., Kalmijn S., Beijer C., de Visser M., Wokke J.H., Franssen H., van den Berg L.H.* // Ann. Neurol. 2003. V. 53. № 4. P. 437–445.
87. *Rosenfeld J., King R.M., Jackson C.E., Bedlack R.S., Barohn R.J., Dick A., Phillips L.H., Chapin J., Gelinas D.F., Lou J.S.* // Amyotroph. Lateral Scler. 2008. V. 9. № 5. P. 266–272.
88. *Shefner J.M., Cudkowicz M.E., Schoenfeld D., Conrad T., Taft J., Chilton M., Urbinelli L., Qureshi M., Zhang H., Pestronk A., Caress J., Donofrio P., Sorenson E., Bradley W., Lomen-Hoerth C., Pioro E., Rezaian K., Ross M., Pascuzzi R., Heiman-Patterson T., Tandan R., Mitsumoto H., Rothstein J., Smith-Palmer T., MacDonald D., Burke D., NEALS Consortium.* // Neurol. 2004. V. 63. № 9. P. 1656–1661.
89. *Dolan E., Gualano B., Rawson E.S.* // Eur. J. Sport Sci. 2019. V. 19. № 1. P. 1–14.
90. *Xiong Y., Gu Q., Peterson P.L., Muizelaar J.P., Lee C.P.* // J. Neurotrauma. 1997. V. 14. № 1. P. 23–34.
91. *Montal M.* // Biochem. Biophys. Acta. 1998. V. 1366. № 1–2. P. 113–126.
92. *Sullivan P.G., Keller J.N., Mattson M.P., Scheff S.W.* // J. Neurotrauma. 1998. V. 15. № 10. P. 789–798.
93. *Sullivan P.G., Geiger J.D., Mattson M.P., Scheff S.W.* // Ann. Neurol. 2000. V. 48. № 5. P. 723–729.
94. *Sakellaris G., Kotsiou M., Tamiolaki M., Kalostos G., Tsapaki E., Spanaki M., Spilioti M., Charissis G.,*

- Evangelidou A.* // J. Trauma. 2006. V. 61. № 2. P. 322–329.
95. *Sakellaris G., Nasis G., Kotsiou M., Tamiolaki M., Charissis G., Evangelidou A.* // Acta Paediatr. 2008. V. 97. № 1. P. 31–34.
 96. *Zhu S., Li M., Figueroa B.E., Liu A., Stavrovskaya I.G., Pasinelli P., Beal M.F., Brown R.H., Kristal B.S., Ferrante R.J., Friedlander R.M.* // J. Neurosci. 2004. V. 24. № 26. P. 5909–5912.
 97. *Allah Yar R., Akbar A., Iqbal F.* // Brain Res. 2015. V. 1595. P. 92–100.
 98. *Kondo D.G., Hellem T.L., Sung Y.H., Kim N., Jeong E.K., DelMastro K.K., Shi X., Renshaw P.F.* // Depress. Res. Treat. 2011. V. 2011. 650450.
 99. *Gong Y., Chai Y., Ding J.H., Sun X.L., Hu G.* // Neurosci. Lett. 2011. V. 488. № 1. P. 76–80.
 100. *Ågren H., Niklasson F.* // J. Neural Transmis. 1988. V. 74. № 1. P. 55–59.
 101. *Segal M., Avital A., Drobot M., Lukanin A., Derevenski A., Sandbank S., Weizman A.* // Eur. Neuropsychopharmacol. 2007. V. 17. № 3. P. 194–198.
 102. *Dager S.R., Friedman S.D., Parow A., Demopulos C., Stoll A.L., Lyoo I.K., Dunner D.L., Renshaw P.F.* // Arch. Gen. Psychiatry. 2004. V. 61. № 5. P. 450–458.
 103. *Michael N., Erfurth A., Ohrmann P., Arolt V., Heindel W., Pfleiderer B.* // Psychol. Med. 2003. V. 33. № 7. P. 1277–1284.
 104. *Kato T., Takahashi S., Shioiri T., Inubushi T.* // J. Affect Disord. 1992. V. 26. № 4. P. 223–230.
 105. *Allen P.J., D'Anci K.E., Kanarek R.B., Renshaw P.F.* // Neuropsychopharmacol. 2010. V. 35. № 2. P. 534–546.
 106. *Amital D., Vishne T., Roitman S., Kotler M., Levine J.* // J. Clin. Psychiatry. 2006. V. 67. № 5. P. 836–837.
 107. *Roitman S., Green T., Osher Y., Karni N., Levine J.* // Bipolar Disord. 2007. V. 9. № 7. P. 754–758.
 108. *Kondo D.G., Sung Y.H., Hellem T.L., Fiedler K.K., Shi X., Jeong E.K., Renshaw P.F.* // J. Affect. Disord. 2011. V. 135. № 1–3. P. 354–361.
 109. *Pettegrew J.W., Levine J., Gershon S., Stanley J.A., Servan-Schreiber D., Panchalingam K., McClure R.J.* // Bipolar Disord. 2002. V. 4. № 1. P. 61–66.
 110. *Sartorius A., Vollmayr B., Neumann-Haefelin C., Ende G., Hoehn M., Henn F.A.* // Neuroreport. 2003. V. 14. № 17. P. 2199–2201.
 111. *Kato T.* // Trends Neurosci. 2008. V. 31. № 10. P. 495–503.
 112. *MacDonald M.L., Naydenov A., Chu M., Matzilevich D., Konradi C.* // Bipolar Disord. 2006. V. 8. № 3. P. 255–264.
 113. *Chung S., Choi M.S., Ha T.S., Yang J.C., Park T.W., Chung Y.C., Jung A.J.* // Eur. Neuropsychopharmacol. 2009. V. 19. № S3. P. 465–466.
 114. *Feier G., Valvassori S.S., Rezín G.T., Burigo M., Streck E.L., Kapczinski F., Quevedo J.* // Braz. J. Psiquiatr. 2011. V. 33. № 2. P. 171–175.
 115. *Kato T., Takahashi S., Shioiri T., Murashita J., Hamakawa H., Inubushi T.* // J. Affect Disord. 1994. V. 31. № 2. P. 125–133.
 116. *Hamakawa H., Kato T., Shioiri T., Inubushi T., Kato N.* // Psychol. Med. 1999. P. 29. № 3. P. 639–644.
 117. *Allen P.J.* // Neurosci. Biobehav. Rev. 2012. V. 36. № 5. P. 1442–1462.
 118. *Schuff N., Neylan T.C., Lenoci M.A., Du A.T., Weiss D.S., Marmar C.R., Weiner M.W.* // Biol. Psychiatry. 2001. V. 50. № 12. P. 952–959.
 119. *Amital D., Vishne T., Rubinow A., Levine J.* // Am. J. Psychiatry. 2006. V. 163. P. 1840–1841.
 120. *Bertolino A., Callicott J.H., Elman I., Mattay V.S., Tedeschi G., Frank J.A., Breier A., Weinberger D.R.* // Biol. Psychiatry. 1998. V. 43. № 9. P. 641–648.
 121. *Fujimoto T., Nakano T., Takano T., Hokazono Y., Asakura T., Tsuji T.* // Acta Psychiatr. Scand. 1992. V. 86. № 6. P. 455–462.
 122. *Deicken R.F., Calabrese G., Merrin E.L., Vinogradov S., Fein G., Weiner M.W.* // Biol. Psychiatry. 1995. V. 38. № 5. P. 279–286.
 123. *Kato T., Shioiri T., Murashita J., Hamakawa H., Inubushi T., Takahashi S.* // Psychiatry Res. 1995. V. 61. № 3. P. 151–160.
 124. *Calabrese G., Deicken R.F., Fein G., Merrin E.L., Schoenfeld F., Weiner M.W.* // Biol. Psychiatry. 1992. V. 32. № 1. P. 26–32.
 125. *Keshavan M.S., Dick R.M., Diwadkar V.A., Montrose D.M., Prasad K.M., Stanley J.A.* // Schizophr. Res. 2009. V. 115. № 1. P. 88–93.
 126. *Lutkenhoff E.S., van Erp T.G., Thomas M.A., Therman S., Manninen M., Huttunen M.O., Kaprio J., Lonnqvist J., O'Neill J., Cannon T.D.* // Mol. Psychiatry. 2010. V. 15. № 3. P. 308–318.
 127. *Hermesh H., Stein D., Manor I., Shechtman T., Blumensohn R., Meged S., Shiloh R., Benjamini Y., Weizman A.* // J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 2002. V. 41. № 9. P. 1045–1053.
 128. *Kaptsan A., Odessky A., Osher Y., Levine J.* // J. Clin. Psychiatry. 2007. V. 68. № 6. P. 881–884.
 129. *Stroup T.* // Am. J. Med. 2007. V. 120. № 4. P. S26–S31.
 130. *Rae C., Digney A.L., McEwan S.R., Bates T.C.* // Proc. Biol. Sci. 2003. V. 270. № 1529. P. 2147–2150.
 131. *Kyoon L.I., Kong S.W., Sung S.M., Hirashima F., Parow A., Hennen J., Cohen B.M., Renshaw P.F.* // Psychiatry Res. 2003. V. 123. № 2. P. 87–100.
 132. *Watanabe A., Kato N., Kato T.* // Neurosci. Res. 2002. V. 42. № 4. P. 279–285.
 133. *McMorris T., Mielcarz G., Harris R.C., Swain J.P., Howard A.* // Neuropsychol. Dev. Cogn. B. 2007. V. 14. № 5. P. 517–528.
 134. *McMorris T., Harris R.C., Howard A.N., Langridge G., Hall B., Corbett J., Dicks M., Hodgson C.* // Physiol. Behav. 2007. V. 90. № 1. P. 21–28.
 135. *Benton D., Donohoe R.* // Br. J. Nutr. 2011. V. 105. № 7. P. 1100–1105.
 136. *Turner C.E., Byblow W.D., Gant N.* // J. Neurosci. 2015. V. 35. № 4. P. 1773–1780.
 137. *Ostojic S.M., Ostojic J., Drid P., Vranes M.* // Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2016. V. 41. № 9. P. 1005–1007.
 138. *Sestili P., Ambrogini P., Barbieri E., Sartin S., Fimognari C., Calcabrini C., Diaz A.R., Guescini M., Polidori E., Luchetti F., Canonico B., Lattanzi D., Cuppini R., Papa S., Stocchi V.* // Amino Acids. 2016. V. 48. № 8. P. 1897–1911.

139. Dickinson H., Bain E., Wilkinson D., Middleton P., Crowther C.A., Walker D.W. // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. V. 12. CD010846.
140. Нерсесова Л.С., Акопян Ж.И., Арутюнян А.В., Лызлова С.Н. // *Мед. наука Армении.* 2000. Т. 40. № 2. С. 54–57.
141. Нерсесова Л.С., Косян С.А., Акопян Ж.И. // *Биол. журн. Армении.* 1988. Т. 41. № 12. С. 976–979.
142. Pavlova N.G., Konstantinova N.N., Arutyunyan A.V. // *Int. J. Dev. Neurosci.* 1999. V. 17. № 8. P. 839–848.
143. Додхоев Д.С., Евсюкова И.И., Тумасова Ж.Н., Арутюнян А.В. // *Журн. акуш. и жен. болезн.* 2003. Т. 52. № 4. С. 28–32.
144. Genc G., Okuyucu A., Meydan B.C., Yavuz O., Nisbet O., Hokelek M., Bedir A., Ozkaya O. // *Ren. Fail.* 2014. V. 36. № 7. P. 1108–1113.
145. Curt M.J., Voicu P.M., Fontaine M., Dessein A.F., Porchet N., Mulliez K.M., Dobbelaere D., Soto-Ares G., Cheillan D., Vamecq J. // *Biochimie.* 2015. V. 119. P. 146–165.
146. Sharma M., Tiwari M., Tiwari R.K. // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2015. V. 117. № 5. P. 287–296.
147. Арутюнян А.В., Милютин Ю.П., Щербицкая А.Д., Керкешко Г.О., Залозная И.В., Михель А.В. // *Биохимия.* 2020. Т. 85. № 2. С. 248–259.
148. Shcherbitskaia A.D., Vasilev D.S., Milyutina Y.P., Tumanova N.L., Zalozniaia I.V., Kerkeshko G.O., Arutjunyan A.V. // *Neurotox. Res.* 2020. V. 38. № 2. P. 408–420.
149. Shcherbitskaia A.D., Vasilev D.S., Milyutina Y.P., Tumanova N.L., Mikhel A.V., Zalozniaia I.V., Arutjunyan A.V. // *Cells.* 2021. V. 10. № 6. 1536.
150. Bereket-Yucel S. // *J. Sports Med. Phys. Fitness.* 2015. V. 55. № 4. P. 313–319.
151. Ardalan M., Batista E.D., Titgemeyer E.C. // *J. Anim. Sci.* 2020. V. 98. № 3. skaa072.
152. Mun G.I., Kim S., Choi E., Kim C.S., Lee Y.S. // *Arch. Pharm. Res.* 2018. V. 41. № 11. P. 1033–1050.
153. Hall E.J., Giaccia A.J. // *Radiobiology for the Radiologist.* USA: Walters Kluwer, 2012. 576P.
154. Petrosyan M.S., Nersesova L.S., Adamyan N.H., Gazaryants M.G., Akopian J.I. // *Neurochem. J.* 2019. V. 13. № 3. P. 295–301.
155. Нерсесова Л.С., Петросян М.С., Каралова Е.М., Аветисян А.С., Аброян Л.О., Акопян Л.А., Каралян З.А., Акопян Ж.И. // *Радиаци. биол. Радиоэкол.* 2019. Т. 59. № 6. С. 592–609.
156. Нерсесова Л.С., Петросян М.С., Бабаян Н.С., Тадевосян Г.Л., Хондкарян Л.Г., Акопян Ж.И. // *Радиация и риск.* 2019. Т. 28. № 3. С. 119–131.

The Neuroprotective Potential of Creatine. The Hidden Resources of Its Therapeutic and Prophylactic Use

L. S. Nersesova^a, M. S. Petrosyan^a, and A. V. Arutjunyan^b

^a *Institute of Molecular Biology of NAS RA, Yerevan, Republic of Armenia*

^b *St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russia*

An extensive stock of data has been accumulated in the scientific literature, indicating the neuroprotective potential of creatine (Cr). However, while many recent experimental and clinical studies confirm the previously revealed neuroprotective therapeutic effects of Cr as a food supplement, there is a range of clinical results associated with a number of diseases that are of somewhat dubious nature. The primary purpose of this review is to summarize the experimental data that unequivocally indicate the effectiveness of the neuroprotective effect of Cr. At the same time, it is vitally important to discuss some of the latest controversies linked to several clinical trials involving Cr, as well as the prospects for its therapeutic and preventive use. As evident from the discussion of the data and analysis presented in the review, the advantages of Cr as a food supplement are not limited to its use in high-intensity and rehabilitation physical exercises, but can have much wider application, whether among generally healthy people or population groups with various clinical issues. Despite some of the ambivalent data derived from several clinical trials, most researchers are confident that further studies with improved protocols will be capable of confirming the neuroprotective therapeutic potential of Cr for neurodegenerative diseases. With all fairness, even today we can talk about the well-established benefits of Cr in the context of Huntington's disease, as well as the traumatic brain damage. Notwithstanding schizophrenia, the data available point out to the possible positive therapeutic effect of Cr for a number of mental disorders, including depression, post-traumatic stress disorder. It is obvious that the protective potential of Cr as a natural adaptogen has not been fully uncovered yet. Thus, it is reasonable to expect the spectrum of its areas of application to only grow based on the results of the research activities currently in progress.

Keywords: creatine, food supplement, neuroprotective effect, neurodegenerative and mental disorders, cognitive abilities, untapped potential of creatine