

© Бурбаева Г.Ш. и др., 2024

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 577.121.7; 616.89-02-085; 616.89-02-092
<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-94-106>

Креатин-креатинфосфатная система в норме и при психических заболеваниях

Г.Ш. Бурбаева, И.С. Бокша, О.К. Савушкина, Т.А. Прохорова, Е.Б. Терешкина, Е.А. Воробьева
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РоссияАвтор для корреспонденции: Ольга Константиновна Савушкина, osavushkina1@yandex.ru

Резюме

Обоснование: для нормального функционирования мозга необходима система поддержания пулов и равновесия концентраций основных макроэргических соединений — АТФ и креатинфосфата (КрФ). Ее основные компоненты — это креатин (Кр), креатинфосфат (КрФ) и креатинфосфокиназа (КФК, или креатинкиназа), катализирующая реакцию переноса высокоэнергетического фосфорного остатка между АТФ, Кр и КрФ. **Цель обзора** — провести анализ результатов исследований элементов Кр — КрФ системы: Кр, КрФ и КФК при психических и нейродегенеративных расстройствах и рассмотреть возможности использования Кр — КрФ-ориентированной терапии психических и нейродегенеративных расстройств. **Методы:** по сочетаниям ключевых слов «креатин», «креатинфосфат», «креатинкиназа», «шизофрения», «биполярное аффективное расстройство», «болезнь Альцгеймера», «фармакотерапия» проведен поиск источников по базам данных Medline/PubMed, Scopus и РИНЦ. **Заключение:** критическое рассмотрение оригинальных статей, как клинических, так и экспериментальных, включая исследования, выполненные на моделях животных, дает веское основание считать подтвержденной вовлеченность Кр — КрФ системы в патогенез психических заболеваний и открывает дальнейшие перспективы Кр — КрФ-ориентированной терапии психических и нейродегенеративных расстройств, однако необходимо проведение дальнейших клинических исследований Кр — КрФ системы в психиатрии.

Ключевые слова: креатин, креатинфосфат, креатинфосфокиназа, шизофрения, биполярное аффективное расстройство, болезнь Альцгеймера

Для цитирования: Бурбаева Г.Ш., Бокша И.С., Савушкина О.К., Прохорова Т.А., Терешкина Е.Б., Воробьева Е.А. Креатин — креатинфосфатная система в норме и при психических заболеваниях. *Психиатрия*. 2024;22(5):94–106. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-94-106>

REVIEW

UDC 577.121.7; 616.89-02-085; 616.89-02-092
<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-94-106>

Creatine — Creatine Phosphate System in Healthy Persons and in Patients with Mental Disorders

G.Sh. Burbaeva, I.S. Boksha, O.K. Savushkina, T.A. Prokhorova, E.B. Tereshkina, E.A. Vorobyeva
Federal State Budgetary Institution "Mental Health Research Centre", Moscow, RussiaCorresponding author: Olga K. Savushkina, osavushkina1@yandex.ru

Summary

Background: the normal brain functioning is provided by a brain system maintaining pools and balance of concentrations of the main high-energy compounds, such as ATP and creatine phosphate (CrP), with its main components — creatine (Cr), creatine phosphate (CrP) and creatine phosphokinase (or creatine kinase, CK), the last is catalyzing the reaction of high-energy phosphate residue transfer between ATP, Cr and CrP. **The purpose of this review** is to analyze the results of studies on the elements of the Cr — CrP system: Cr, CrP and CK in healthy persons and in patients with mental and neurodegenerative disorders and to consider the possibilities of using Cr — CrP-targeted therapy for mental and neurodegenerative disorders. **Methods:** using combinations of keywords "creatine", "creatine phosphate", "creatine kinase", "schizophrenia", "bipolar affective disorder", "Alzheimer's disease" and "pharmacotherapy", a search was conducted for sources in the Medline/PubMed, Scopus and RSCI databases. **Conclusion:** a critical examination of the original articles, both clinical and experimental, including studies performed on animal models, provides a good reason to believe that the involvement of the Cr — CrP system in the pathogenesis of mental illnesses has been confirmed and opens up further prospectives for Cr — CrP-oriented therapy of mental and neurodegenerative disorders, however, further clinical studies of the Cr — CrP system in psychiatry are necessary.

Keywords: creatine, creatine phosphate, creatine phosphokinase, schizophrenia, bipolar affective disorder, Alzheimer's disease

For citation: Burbaeva G.Sh., Boksha I.S., Savushkina O.K., Prokhorova T.A., Tereshkina E.B., Vorobyeva E.A. Creatine — Creatine Phosphate System in Healthy Persons and in Patients with Mental Disorders. *Psychiatry (Moscow) (Psikhatriya)*. 2024;22(5):94–106. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-94-106>

Список сокращений

АГАТ — L-аргининглицинаминотрансфераза
 БАР — биполярное аффективное расстройство
 БА — болезнь Альцгеймера
 ГМТ — глицин-N-метилтрансфераза
 ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
 Кр — креатин
 КрФ — креатинфосфат
 КФК — креатинфосфокиназа
 МРС — магнитно-резонансная спектроскопия
 мтКФК — митохондриальная креатинфосфокиназа
 смтКФК — саркомерная изоформа митохондриальной креатинфосфокиназы
 умтКФК — универсальная изоформа митохондриальной креатинфосфокиназы
³¹P-ЯМР — ядерный магнитный резонанс на ядрах фосфора

ВВЕДЕНИЕ

Исследования XXI в. продолжают добавлять все новые сведения к картине нарушений энергетического метаболизма при психических расстройствах [1, 2]. Актуальность изучения энергетического метаболизма обоснована, поскольку обеспечение энергией критически важно для нормального функционирования мозга. Макроэргическое соединение аденозинтрифосфат (АТФ) необходим для многих энергозатратных функций мозга: ионного транспорта, метаболизма, выброса и поглощения нейромедиаторов в синапсах, внутриклеточной передачи сигналов посредством каскадов белкового фосфорилирования, аксонального и дендритного транспорта. Основные точки синтеза АТФ в энергетическом метаболизме мозга подробно рассмотрены ранее [2]. Поддержание стабильного уровня АТФ при варьирующих по интенсивности и значительных потребностях в энергии в организме обеспечивается обратимой реакцией креатин↔креатинфосфат (Кр↔КрФ), быстро восполняющей пул АТФ. Фермент, катализирующий эту реакцию и регулирующий уровень АТФ и КрФ — это креатинфосфокиназа (КФК), также известная как креатинкиназа. КФК катализирует обратимый перенос фосфатного остатка с КрФ на аденозиндифосфат (АДФ) с образованием АТФ и Кр, а реакция получила название креатинфосфатного шаттла. Концентрации КФК высоки в тканях с массивным потреблением энергии и сильными перепадами его интенсивности — в мозге, сердце, мышцах. КрФ выполняет функции челнока между компартментами производства АТФ и участками его утилизации. В митохондриях АТФ образуется посредством окислительного фосфорилирования, а в межмембранном пространстве митохондрий при участии КФК, использующей АТФ, Кр фосфорилируется с образованием КрФ,

который транспортируется через митохондриальную мембрану в цитоплазму клеток, где при необходимости КрФ в ферментативной реакции КФК взаимодействует с АДФ с образованием АТФ и Кр. При этом Кр функционирует как молекула, сигнализирующая об использовании энергии, и переносится в направлении, противоположном КрФ, обратно в межмембранное пространство митохондрий, где он по мере поступления фосфорилируется. Кр — КрФ систему также называют пространственным энергетическим буфером, поскольку она действует как система транспорта энергии, переносящая макроэргические фосфаты из митохондрий к местам потребления энергии. Кроме того, это временной энергетический буфер, поскольку он поддерживает энергетический гомеостаз путем буферизации АДФ/АТФ. Кр — КрФ система выполняет в клетке несколько функций: 1) осуществляет при необходимости быстрое обеспечение энергией; 2) обеспечивает связь участков, продуцирующих энергию в митохондриях и потребляющих ее в цитоплазме; 3) поддерживает определенную кислотность среды, утилизируя АДФ и ионы гидроксония — продукты деятельности АТФаз; 4) регулирует активность АТФаз, поддерживая концентрацию АДФ; 5) регулирует локальные уровни АТФ; 6) создает резервное депо макроэргических соединений АДФ/АТФ.

Цель обзора — провести анализ результатов исследований элементов Кр — КрФ системы, Кр, КрФ и КФК при психических и нейродегенеративных расстройствах и рассмотреть возможности и имеющиеся примеры использования Кр — КрФ-ориентированной терапии психических и нейродегенеративных расстройств.

Креатин

Помимо того, что Кр играет ключевую роль в энергетическом метаболизме мозга, как в физиологических, так и при патологических состояниях, также получены свидетельства взаимодействия Кр с различными рецепторами нейромедиаторов, и на основании этих данных выдвигается гипотеза о роли Кр как модулятора нейромедиаторных систем [3]. Так, Кр способен действовать как антагонист NMDA-рецепторов и ослаблять токсичность глутамата без побочных эффектов [4]. Кр стимулирует синаптическое поглощение глутамата, снижая концентрацию внеклеточного глутамата и эксайтотоксичность [5]. Стимулирующий эффект опосредован клеточными кальциевыми и натриевыми каналами и последующей активацией пути кальциейрина [6]. Кр может также предотвращать вызванное глутаматом повышение уровня NO [4]. В экспериментах на мышах показано, что введение Кр полностью восстанавливает нормальный уровень NO и стабилизирует внутриклеточную концентрацию кальция [7]. Также в моделях на экспериментальных

животных показано, что введение Кр улучшает обучение и память по механизму, частично опосредованному участием NMDA-рецепторов [8]. Обнаружено, что стимуляция Кр синаптического поглощения глутамата опосредуется ГАМК-ергической системой, при этом Кр не только снижает эксайтотоксичность глутамата, но и уменьшает гибель ГАМК-ергических промежуточных нейронов при моделировании на животных повреждения мозга [9]. Более того, Кр является мощным фактором выживания и защиты дофаминергических нейронов от нейротоксических агентов [10]. Показано, что Кр проявляет антидепрессантный эффект (antidepressant-like effect), по-видимому, опосредованный активацией постсинаптических рецепторов серотонина 1A (5-HT_{1A}) и подавлением пресинаптических ауторецепторов 5-HT_{1A} [11].

Таким образом, Кр играет решающую роль в нейромедиаторной передаче, взаимодействуя с различными рецепторами, и его можно считать нейромодулятором. На основании результатов биохимических, химических, генетических и электрофизиологических исследований, проведенных за последнее время, высказано предположение, что Кр является нейромедиатором [12].

Биосинтез креатина. Кр входит в состав обогащенных белком продуктов — молока, мяса, орехов, он не считается незаменимым питательным компонентом, поскольку клетки почек, печени, поджелудочной железы и, вероятно, мозга способны синтезировать Кр из аминокислот аргинина, глицина и метионина [13] (рис. 1).

Биосинтез Кр — это двухэтапный процесс, протекающий посредством обмена метаболитами между клетками разных органов. Биосинтез Кр начинается в почках под действием L-аргининглицинамидотрансферазы (АГАТ), катализирующей превращение аргинина и глицина в гуанидиноацетат и орнитин. Гуанидиноацетат затем выделяется почками и поступает в печень. В печени гуанидиноацетат — N-метилтрансфераза (ГМТ) метилирует гуанидиноацетат, взаимодействуя с S-аденозилметионином, с образованием Кр и S-аденилгомоцистеина. Считается, что в организме большая часть биосинтеза Кр происходит в почках (посредством АГАТ), печени и поджелудочной железе (посредством ГМТ).

Образовавшийся в результате биосинтеза или поступивший с пищей Кр переносится из плазмы крови внутрь клеток посредством специфических натрий- и хлорид-зависимых переносчиков Кр в клетках скелетных мышц, почек, сердца, мозга и печени [14]. Важно отметить, что Кр посредством переносчиков преодолевает гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что создает потенциальные преимущества перорального приема Кр для лечения заболеваний, связанных с патологией мозга [15]. Как только Кр преодолевает ГЭБ, он поглощается из внеклеточной жидкости нейронами и олигодендроцитами, где выполняет свою основную роль в качестве энергетического челнока и регулятора энергетического гомеостаза. Кроме Кр, поступающего в мозг и имеющего периферическое происхождение,

потребность мозга в Кр обеспечивается также за счет его эндогенного синтеза, поскольку АГАТ и ГМТ присутствуют в большинстве типов клеток мозга [13].

У носителей мутации гена переносчика Кр *SLC6A8*, в результате которой ингибируется поглощение Кр клетками головного мозга, несмотря на нормальное функционирование АГАТ и ГМТ, значительно снижены уровни Кр и наблюдаются критические когнитивные и метаболические нарушения. Одно из объяснений заключается в том, что для синтеза Кр в мозге необходим межклеточный перенос метаболитов, а именно клетки, содержащие АГАТ, синтезируют и выделяют гуанидиноацетат, который затем поглощается ГМТ-содержащими клетками. Во многих структурах мозга, включая кору и базальные ганглии, АГАТ и ГМТ не экспрессируются совместно. Для обеспечения синтеза Кр в этих структурах гуанидиноацетат должен транспортироваться от АГАТ-экспрессирующих клеток к ГМТ-экспрессирующим клеткам с участием переносчика Кр *SLC6A8* [16].

Максимальные концентрации переносчика Кр были обнаружены в нейронах обонятельной луковицы, гиппокампе (гранулированные клетки зубчатой извилины),

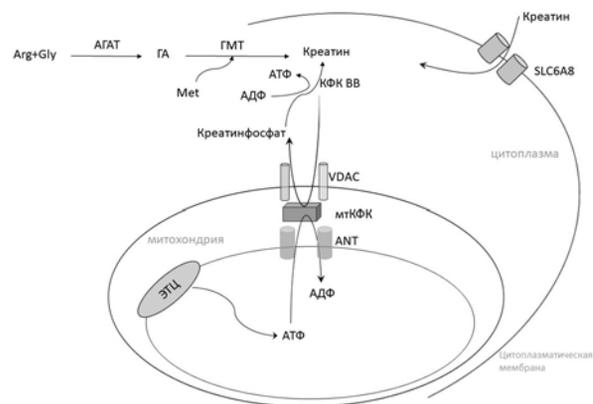


Рис. 1. Схема цикла креатин–креатинфосфат в клетке мозга

Примечания: АГАТ — L-аргинин: глицинамидотрансфераза, ГА — гуанидиноацетат, ГМТ — гуанидиноацетат-N-метилтрансфераза; КФК ВВ — цитоплазматическая креатинфосфокиназа, мтКФК — митохондриальная креатинфосфокиназа, ЭТЦ — дыхательная цепь переноса электронов, VDAC — переносчик анионов, зависимый от потенциала на мембране; SLC6A8 — креатин-специфичный переносчик, зависимый от градиента Na⁺/Cl⁻.

Fig. 1 Cycle diagram of creatine–creatine phosphate in brain cell

Notes: AGAT — Arginine: glycine amidotransferase; ANT — Adenine nucleotide translocator; GA — Guanidine acetate; GAMT — Guanidinoacetate Methyltransferase; CK BB — Creatine kinase cytoplasmic isoenzyme; mtCK — Creatine kinase mitochondrial isoenzyme; ETC — Electron transport chain; VDAC — Voltage-dependent anion channel; Met — methionine; SLC6A8 — Sodium- and chloride-dependent creatine transporter

коре головного мозга (пирамидные нейроны), мозжечке (клетки Пуркинью), стволе мозга (двигательные и сенсорные черепные нервы) и спинном мозге (дорсальные и вентральные рога), тогда как минимальные его концентрации выявлены в базальных ганглиях и белом веществе [17].

Заметим, что многие области мозга, в которых локализован переносчик Кр, поражаются при болезни Альцгеймера (БА). Поражение ткани мозга, содержащей переносчик Кр, может дополнительно усугублять когнитивный и эмоциональный дефицит, наблюдаемый при БА.

Методами нейровизуализации с последующими гистологическими исследованиями на экспериментальных животных в моделях стресса изучали вызываемое стрессом нарушение концентрации метаболитов в мозге. Было обнаружено, что у животных, неоднократно подвергавшихся психосоциальным переживаниям от доминирующих животных, значительно снижен уровень общего Кр (сумма концентрации Кр + КрФ), уменьшен объем гиппокампа и нарушен нейрогенез [18]. Еще одно исследование с моделированием на животных показало, что у крыс, подвергшихся продолжительному стрессу, наблюдалось снижение уровня Кр в лобной коре по сравнению с контрольной группой без стресса [19].

Креатинфосфат

С начала XXI в. публикуются исследования определения концентраций метаболитов в мозге методами нейровизуализации. Авторы ряда исследований зарегистрировали снижение концентрации АТФ и КрФ в мозге пациентов с шизофренией [20], а также их родственников первой степени [21]. Также было показано, что антипсихотическая терапия способствует нормализации уровней КрФ в мозге при шизофрении [22]. Однако сопоставление множества данных обнаружило, что зарегистрированные изменения уровня АТФ и КрФ в мозге пациентов с психозами часто неоднозначны и противоречивы [23].

Креатин и креатинфосфат в мозге больных с психическими расстройствами

Большая часть данных об изменениях в метаболизме Кр и КрФ в мозге человека представлена исследованиями с использованием магнитно-резонансной спектроскопии (МРС), которая позволяет неинвазивно измерять уровни Кр и КрФ в различных областях мозга *in vivo*. Достижения в области нейровизуализации позволили исследовать метаболизм Кр в мозге больных шизофренией, но были получены неоднозначные данные. Так, пониженный уровень Кр был обнаружен в дорсолатеральной коре [24], передней поясной извилине [25], таламусе левого полушария [26], теменной и затылочной коре [25]. И, напротив, повышенная концентрация Кр была зарегистрирована при шизофрении в лимбической коре [27], гиппокампе [28], височной доле [29] и белом веществе [30]. Другие нейровизуализационные исследования не выявили каких-либо различий в метаболизме Кр при сравнении пациентов

с шизофренией со здоровыми лицами контрольной группы.

Надо отметить, что у здоровых подростков с высоким риском развития шизофрении (наличие по меньшей мере одного больного шизофренией родственника первой степени родства) концентрация Кр + КрФ в хвостатом ядре мозга оказалась значимо ниже, чем у здоровых подростков из группы низкого риска [31], а также обнаружена тенденция к снижению концентрации КрФ в лобной коре [21]. Но, с другой стороны, обнаружено, что у близнецов с шизофренией уровень общего Кр в гиппокампе выше, чем у здоровых близнецов [28].

В некоторых исследованиях клинические показатели коррелировали с показателями интенсивности метаболизма Кр. Например, в ранних работах уровни Кр + КрФ в таламусе и КрФ во фронтальной коре оказались связанными с выраженностью симптомов, оцененной краткой шкалой психиатрической оценки (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) [32].

В исследованиях пациентов с биполярным аффективным расстройством (БАР) с использованием методов нейровизуализации наблюдали снижение уровня КрФ или КрФ + Кр в лобной коре [33] и мозжечке [34]. У пациентов с БАР и резистентностью к терапии обнаружен сниженный уровень Кр + КрФ в затылочной коре по сравнению с пациентами, ответившими на лечение, и со здоровыми лицами из контрольной группы [35].

Таким образом, изменения уровня Кр и КрФ зарегистрированы во многих исследованиях мозга при шизофрении и БАР.

Креатинкиназа

КФК характеризуется тканеспецифичностью и специфичностью внутриклеточной локализации. Основу тканеспецифичности составляет наличие изоформ КФК: в разных тканях синтезируются различные изоформы КФК, кодируемые различными генами. Для мозга специфична КФК изоформы В (КФК В), в мышечной ткани содержится КФК изоформы М (КФК М), а в сердечной мышце преобладает КФК, структура которой — гетеродимер из субъединиц изоформ В и М (КФК МВ).

Митохондриальная КФК (мтКФК) расположена в межмембранном пространстве митохондрий и представлена саркомерной изоформой смтКФК, присутствующей в основном в мышечной ткани, и универсальной умтКФК, присутствующей в большом количестве также и в других тканях, включая нервную [36].

Итак, в мозге человека присутствуют две формы КФК: цитоплазматическая, представленная изоформой КФК В, и митохондриальная умтКФК. Функциональными формами КФК В являются димеры (КФК ВВ), а умтКФК — октамеры. Показано, что для сохранения ферментативной активности мтКФК *in vivo* необходима ее октамерная структура и связь с липидами мембран [36]. Цитоплазматическая форма КФК ВВ катализирует регенерацию АТФ из КрФ и АДФ, в то время как мтКФК катализируют образование КрФ из АТФ и Кр, тем самым КФК обеспечивает сохранение энергетического

баланса и поддержание пула АТФ в нервной ткани (см. рис. 1).

В мозге КФК ВВ обнаружена в больших концентрациях в астроцитах и олигодендроцитах и в меньшей концентрации — в нейронах, а умтКФК присутствует в митохондриях всех типов клеток, но самая высокая ее концентрация — в нейронах [37].

Существование тканеспецифичных и компартмент-специфичных изоферментов КФК является важным свойством этого фермента и ключом к пониманию его функций в клеточном энергетическом обмене. Изоферменты КФК в различной степени ассоциированы с субклеточными структурами с образованием микрокомпартов, которые способствуют обмену АДФ ↔ АТФ [38]. Микрокомпартизация изоферментов КФК позволяет поддерживать высокие локальные соотношения [АТФ]/[АДФ] вблизи клеточных АТФаз для создания максимальной концентрации АТФ и, с другой стороны, относительно низкого отношения [АТФ]/[АДФ] в митохондриальном матриксе для стимуляции окислительного фосфорилирования. Из-за специфической локализации митохондриальных и цитоплазматических изоферментов КФК и более высокой скорости переноса КрФ по сравнению с АТФ, система КФК/КрФ обеспечивает пространственный «энергетический челнок» — сопряжение участков производства энергии с участками потребления энергии.

Все изоферменты КФК чрезвычайно чувствительны к окислительному повреждению активными формами кислорода [39], причем мтКФК является мишенью такого повреждения не только из-за повышенной чувствительности к окислению, но именно вследствие ее митохондриальной локализации. В связи с исключительной чувствительностью к окислению может происходить инактивация КФК и дестабилизация октамера мтКФК и, таким образом, возникает угроза утраты функции умтКФК мозга в энергетической системе.

Концентрация КФК в мозге при психической патологии

Протеомные исследования разных структур аутопсийного мозга при шизофрении показали как повышение, так и снижение уровня КФК В [40–43].

В наших работах различными альтернативными методами (двумерный электрофорез, определение ферментативной активности КФК, оценка включения фотоафинной метки, иммуноблоттинг, иммуноцитохимическое окрашивание срезов мозга) было обнаружено достоверное снижение активности и количества КФК ВВ во фракции легкорастворимых белков, экстрагированных из аутопсийных образцов лобной коры, гиппокампа, лимбической коры больных шизофренией (а также больных БА) при сравнении с соответствующими контрольными группами [44–46]. Это снижение было показано и другими авторами [47]. Данные о снижении активности КФК подтверждены при измерении *in vivo* скорости реакции КФК в лобной коре мозга пациентов с шизофренией с использованием техники переноса намагниченности в сочетании с ³¹P-ЯМР,

при этом достоверных изменений в уровнях КрФ и АТФ выявлено не было [48]. Этим методом был также определен поток метаболитов через реакцию КФК и выявлено его снижение в медиальной префронтальной коре больных шизофренией по сравнению с контролем [49].

Снижение концентрации КФК может быть обусловлено нарушением на уровне транскрипции генов, кодирующих КФК. При исследовании уровня мРНК КФК изоформ В и умтКФК в гиппокампе аутопсийного мозга лиц контрольной группы, пациентов с БАР и шизофренией было обнаружено значимое снижение концентрации транскриптов КФК В и умтКФК в гиппокампе при БАР, а при дальнейшем увеличении выборки аутопсийных образцов мозга больных шизофренией тоже наблюдалась тенденция к снижению концентрации транскриптов обоих изоферментов [50]. При сопоставлении уровней белков-маркеров астроцитов, олигодендроцитов и нейронов в гиппокампе и дорсолатеральной префронтальной коре при БАР и шизофрении с концентрациями изоформ КФК в этих структурах авторы предположили, что снижение уровня умтКФК не связано с гибелью и падением численности нейронов. Однако они связали снижение КФК В в дорсолатеральной префронтальной коре при БАР с уменьшением популяции глиальных клеток. При шизофрении не было зарегистрировано изменения в уровнях маркеров как глиальных, так и нейрональных клеток [50].

Таким образом, снижение числа клеток глии и нейронов, выявленное при шизофрении электронно-микроскопическими методами, вероятно, не может быть основной причиной снижения уровня КФК в мозге.

Дальнейший поиск причин снижения активности и иммунореактивности КФК изоформы В в мозге при психических заболеваниях ведет к посттрансляционным модификациям этого белка. Действительно, отмечена повышенная чувствительность КФК В к окислению при БА [39], однако при шизофрении и БАР этот вопрос детально не изучался.

Основываясь на результатах наших нейробиохимических исследований [44, 45], мы считаем резонным предположить, что при психической патологии (шизофрении, БА) критический вклад в изменения интенсивности работы Кр — КрФ системы вносят изменения компартиментализации и внутриклеточной локализации КФК ВВ и изменение ассоциации мтКФК с липидами митохондриальных мембран, нежели изменения их общего количества в клетках мозга.

Влияние нокаута генов КФК на поведение животных в экспериментах

У животных с нокаутом генов и дефицитом КФК изоформы В обнаружено изменение поведения в экспериментах по открытому полю и по решению пространственных задач, в то же время мыши, лишённые умтКФК, в добавок к дефициту, наблюдаемому у мышей с нокаутом КФК В, демонстрируют изменение реакции в тесте «акустический испуг» и отсутствие предимпульсного торможения [51]. У трансгенных мышей с нокаутом умтКФК и КФК В меньше размер гиппокампа,

выявлены гистологические изменения в области пирамидных клеток и системы мшистых волокон, снижается концентрация Кр и КрФ [51]. У этих животных нарушено пространственное обучение, ослаблена активность в строительстве гнезд, снижена активность предымпульсного торможения, а также нарушен акустический рефлекс испуга по сравнению с контрольной группой дикого типа [51].

Тогда как в мозге при шизофрении и БАР наблюдали снижение концентрации и активности КФК и понижение интенсивности транскрипции генов КФК, уже более 40 лет назад появились сообщения о повышении уровней активности КФК в спинномозговой жидкости и сыворотке крови пациентов с острым психозом [52]. Позднее выяснилось, что КФК в сыворотке крови в основном представлена изоформой КФК М [53]. При этом уровни сывороточной КФК у больных шизоаффективным расстройством оказались выше, чем у больных шизофренией, и коррелировали с показателями по шкале оценки позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) [53]. Анализ уровней сывороточной КФК у 2780 больных шизофренией показал достоверную связь со степенью агрессии больных [54]. Изменения активности КФК в сыворотке крови не зависят от диагноза, а, скорее, специфичны для симптомов (состояние аффекта, депрессия, возбуждение, психоз), причем значительное повышение активности КФК во время острого психоза характерно как для шизофрении, так и для депрессии и БАР [53].

В лаборатории нейробиологии НЦПЗ авторы обзора предприняли попытку обнаружить изоформу КФК В в клетках крови человека и в экспериментах с иммуносорбцией на сорбенте с иммобилизованными специфическими антителами к изоформе КФК В. Удалось найти эту изоформу КФК в экстрактах тромбоцитов и лимфоцитов [55]. Эксперименты с иммуносорбцией впервые позволили зарегистрировать присутствие КФК В в форменных элементах крови, что открыло возможность прижизненного исследования концентрации КФК В в крови как прогностического/диагностического маркера психических заболеваний. Однако для рутинного определения уровня КФК В в клетках крови необходимо повысить чувствительность методов детекции.

Влияние психотропных препаратов на Кр — КрФ систему

Учитывая множественность функций Кр в мозге, можно предположить, что метаболизм Кр — важная мишень действия фармакологических агентов. Исследования показали, что разные классы психоактивных препаратов влияют на отдельные компоненты Кр — КрФ системы. Психотропные препараты могут изменять содержание Кр и КрФ, но характер воздействия на отдельные структуры мозга различается в зависимости от класса препарата, дозировки и схемы применения. Так, обнаружено повышение уровня КрФ в лобных долях в результате терапии больных шизофренией нейролептиками по сравнению с пациентами, не принимавшими эти препараты [22]. В другой работе показано,

что употребление бензодиазепинов положительно коррелирует с уровнем Кр + КрФ в левых базальных ганглиях больных шизофренией [56]. Более того, исходно низкие уровни КрФ у пациентов с шизофренией нормализуются после года лечения антипсихотиками, и это изменение метаболической активности связано с редукцией симптомов [22].

В экспериментах на животных (крысах) показано, что после четырех недель введения пароксетина (паксила) усиливался транспорт Кр в гиппокамп и лобную кору [57], а флуоксетин и эсциталопрам изменяли активность КФК в гиппокампе, полосатом теле и лобной коре [58]. При приеме дезипрамина (норпрамина) увеличилось общее количество Кр в лобной коре самцов мышей [59], а имипрамин (тофранил) повышал активность КФК в полосатом теле, мозжечке и лобной коре крыс [60]. При применении нейролептиков арипипразола (абилифая) или оланзапина (зипрекса) наблюдалось повышение активности КФК в полосатом теле и мозжечке крыс [61]. Кетамин (кеталар) повышал уровень КФК в полосатом теле, мозжечке и лобной коре крыс [61].

Гендерные различия в метаболизме креатина

Имеются сообщения о гендерных различиях в метаболизме Кр и реакции на воздействие антидепрессантов на животных [62]. Гендерные различия наблюдаются в транспорте Кр в мозг, концентрации Кр, а также уровня экспрессии и активности КФК в различных структурах мозга человека [56]. Так, уровень Кр в мозге у мужчин с депрессией ниже, чем у здоровых мужчин, тогда как уровень Кр у женщин с депрессией выше, чем у здоровых женщин. Эти наблюдения особенно важны, потому что депрессия в два раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Помимо этого, у женщины депрессивные эпизоды более длительные, чем у мужчин. Основываясь на этих данных, можно предположить, что гендерные различия в метаболизме Кр могут обуславливать различия в терапевтических подходах для мужчин и женщин.

Влияние креатина на когнитивные процессы и поведение

У здоровых людей прием Кр оказывал положительное влияние на энергетический метаболизм мозга, когнитивные процессы и настроение [63, 64]. Кроме того, прием Кр улучшал показатели рабочей памяти и интеллекта у вегетарианцев, которые имели пониженные уровни КрФ из-за ограничения потребления мяса [65].

У пациентов с нарушением сна прием Кр влиял на настроение, снижал утомляемость и повышал работоспособность, а у пожилых лиц Кр уменьшал выраженность возрастного нарушения когнитивных функций, улучшая вербальные и пространственные навыки, кратковременную и долговременную память [66, 67].

Как упоминалось выше, снижение концентрации Кр в мозге (синдром дефицита Кр) может быть следствием дефицита синтезирующих его ферментов АГАТ, ГМТ или переносчика Кр SLC6A8. Улучшение когнитивных функций и поведения после длительного

перорального приема высоких доз моногидрата Кр (0,30–0,80 г/кг) наблюдалось у пациентов с дефицитом Кр, АГАТ и ГМТ, однако приём добавки оказался неэффективен при упомянутом выше дефекте переносчика Кр SLC6A8 [68, 69].

Положительное влияние приема Кр наблюдалось и при сильном психологическом стрессе. Оценку влияния экзогенного Кр на нарушения, вызванные стрессом, проводили в экспериментальном исследовании на цыплятах, которым вводили Кр напрямую в мозг. Эти цыплята демонстрировали значительно меньше стрессовых реакций, включая меньшую спонтанную активность и снижение кортикостерона в плазме [70]. Вызванные эффекты блокировались введением пикротоксина, антагониста ГАМК. Это позволяет предположить, что Кр оказывает защитное действие против стресса, по крайней мере, частично, за счет изменения активности ГАМК-рецепторов.

Клинические испытания показывают, что Кр способствует улучшению состояния пациентов с БАР и может служить эффективным антидепрессантом [71].

Лечение Кр может быть многообещающим терапевтическим подходом для женщин с депрессией и сопутствующей зависимостью от метамфетамина [72].

Недавние исследования с использованием мышей, моделирующих БА, показали, что добавление Кр стимулирует энергетический метаболизм мозга и когнитивные функции [73]. Также опубликованы результаты пилотного исследования, свидетельствующие о возможности лечения пациентов с БА введением Кр [74].

В последнее время проводится доклиническая разработка нового терапевтического подхода с использованием назального введения додецилового эфира Кр. Полученные на мышинной модели дефицита переносчика Кр данные свидетельствуют, что додециловый эфир Кр увеличивает концентрацию Кр в мозге и улучшает когнитивные функции [75].

Применение креатинфосфата (КрФ) в качестве терапевтического средства

В экспериментах на животных получены данные о том, что при стрессовых состояниях введение КрФ внутривенно улучшает состояние, и в результате этой процедуры в крови снижается уровень КФК, миелопероксидазы и лактатдегидрогеназы [76].

Хотя КрФ присутствует в пищевых продуктах, при пероральном потреблении он легко расщепляется в желудочно-кишечном тракте и в организм человека поступает в виде Кр, поэтому в качестве лекарств, содержащих КрФ, могут рассматриваться лишь инфузионные препараты. В Республике Беларусь зарегистрирован препарат Креатинфосфат (КрФ динатриевая соль) для инфузий (СП ООО «ФАРМЛЭНД», РБ), который широко применяется у пациентов кардиохирургического профиля и в спортивной медицине [77] и может быть использован, с учетом имеющихся клинических и экспериментальных данных, в других областях медицины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Система креатин-креатинфосфат (Кр — КрФ) играет важную роль в энергетическом метаболизме мозга. При психических заболеваниях наблюдаются нарушения в функциональной активности этой системы, которые касаются всех ее компонентов: снижается активность и концентрация КФК, изменяется уровень КрФ и Кр в различных структурах мозга. Эти изменения, вероятно, отражают общие метаболические нарушения, схожие при различных психических расстройствах, они неспецифичны и не могут иметь диагностическую значимость.

Вместе с тем многие данные подтверждают положительное воздействие введения Кр и КрФ на когнитивные функции и различные аспекты психики, в том числе и при патологических состояниях, связанных с дефицитом Кр. Особенно важны свидетельства того, что Кр может выполнять нейромодулирующую функцию в мозге, тем самым Кр может влиять на различные нейромедиаторные системы, факторы нейропластичности и сам выполнять функцию нейромедиатора. Критически важна роль Кр в процессе развития мозга, поскольку он регулирует эмбриональное развитие, участвуя в выживании и дифференцировке дофаминергических и ГАМК-ергических нейронов [78]. Еще одна ключевая функция Кр обусловлена его антиоксидантной активностью — это защита мозга путем предотвращения окислительного повреждения активными формами кислорода [79].

Однако, несмотря на множество свидетельств в пользу положительного действия Кр как потенциального терапевтического агента, знания о влиянии Кр на мозг все еще ограничены. Противоречивость биохимических результатов указывает на необходимость расширения современных знаний о нейробиологических механизмах реализации функций Кр в мозге человека.

В целом наиболее существенными ограничениями клинических испытаний Кр являются небольшие размеры выборки, использование разовой дозы Кр, нечеткость диагностических критериев, наличие коморбидной патологии и сочетанный прием лекарств пациентами, а также нередко отсутствие контроля. Наиболее частая проблема в исследованиях с использованием МРС заключается в применении для анализа соотношений концентраций (например, холин/Кр или N-ацетил-аспартат/Кр), где Кр используется в качестве внутреннего стандарта, однако, при этом не принимаются во внимание различия в метаболизме Кр в мозге больных.

Таким образом, описанные методологические проблемы препятствуют четкому и однозначному пониманию взаимосвязи между концентрацией Кр-КрФ в мозге и патогенезом психических расстройств. Чтобы преодолеть методологические препятствия, необходимы более строгие требования к клиническим исследованиям, следует уделять внимание дозе и продолжительности

приема Кр, а также индивидуальным характеристикам пациента, в особенности учитывать пол пациента, а также оценивать изменения в уровне Кр и КрФ *in vivo* с использованием методов нейровизуализации одновременно с нейрокогнитивным тестированием. Нейронные механизмы, лежащие в основе гендерных изменений метаболизма Кр, пока неизвестны, однако вполне вероятно, что здесь задействованы эффекты половых гормонов. В совокупности эти исследования дают стимул для более фундаментального изучения гендерных различий в метаболизме Кр. Достижения в этой области могут привести к разработке специфичных для пола терапевтических стратегий при лечении заболеваний, связанных с патологией мозга.

Кроме того, для углубления понимания механизмов когнитивных и эмоциональных дисфункций, а также выявления причинно-следственных связей с состоянием Кр — КрФ системы необходимы эксперименты, моделирующие патологию на животных.

Важно отметить, что способность Кр влиять на интенсивность энергетического метаболизма мозга и улучшать его функционирование открывает новые возможности для лечения психических расстройств, а понимание взаимосвязей между Кр — КрФ системой и патогенезом психических расстройств может стать источником новых гипотез о биологических основах этих расстройств.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Maly IV, Morales MJ, Pletnikov MV. Astrocyte Bioenergetics and Major Psychiatric Disorders. *Adv Neurobiol.* 2021;26:173–227. doi: 10.1007/978-3-030-77375-5
- Бокша ИС, Прохорова ТА, Савушкина ОК, Терешкина ЕБ, Воробьева ЕА, Бурбаева ГШ. Аномалии энергетического метаболизма при шизофрении и возможные патогенетически-ориентированные терапевтические подходы. *Нейрохимия.* 2023;40(4):406–422. doi: 10.31857/S1027813323040088
Boksha IS, Prokhorova TA, Savushkina OK, Tereshkina EB, Vorobyeva EA, Burbayeva GS. Anomalies of Energy Metabolism in Schizophrenia and Possible Pathogenetic-Targeted Therapeutic Approaches. *Neurochem J.* 2023;17:676–690. doi: 10.1134/S1819712423040086
- Meftahi GH, Hatef B, Pirzad Jahromi G. Creatine Activity as a Neuromodulator in the Central Nervous System. *Arch Razi Inst.* 2023; 78(4):1169–1175. doi: 10.32592/ARI.2023.78.4.1169
- Cunha MP, Lieberknecht V, Ramos-Hryb AB, Olescowicz G, Ludka FK, Tasca CI, Gabilan NH, Rodrigues AL. Creatine affords protection against glutamate-induced nitrosative and oxidative stress. *Neurochem Int.* 2016;95:4–14. doi: 10.1016/j.neuint.2016.01.002
- Genius J, Geiger J, Bender A, Möller HJ, Klopstock T, Rujescu D. Creatine protects against excitotoxicity in an *in vitro* model of neurodegeneration. *PLoS One.* 2012;7(2):e30554. doi: 10.1371/journal.pone.0030554
- Rambo LM, Ribeiro LR, Schramm VG, Berch AM, Stamm DN, Della-Pace ID, Silva LF, Furian AF, Oliveira MS, Figuera MR, Royes LF. Creatine increases hippocampal Na⁽⁺⁾,K⁽⁺⁾-ATPase activity via NMDA-calci-neurin pathway. *Brain Res Bull.* 2012;88(6):553–559. doi: 10.1016/j.brainresbull.2012.06.007
- Cunha MP, Pazini FL, Ludka FK, Rosa JM, Oliveira Á, Budni J, Ramos-Hryb AB, Lieberknecht V, Bettio LE, Martín-de-Saavedra MD, López MG, Tasca CI, Rodrigues AL. The modulation of NMDA receptors and L-arginine/nitric oxide pathway is implicated in the anti-immobility effect of creatine in the tail suspension test. *Amino Acids.* 2015 Apr;47(4):795–811. doi: 10.1007/s00726-014-1910-0
- Souza MA, Magni DV, Guerra GP, Oliveira MS, Furian AF, Pereira L, Marquez SV, Ferreira J, Figuera MR, Royes LF. Involvement of hippocampal CAMKII/CREB signaling in the spatial memory retention induced by creatine. *Amino Acids.* 2012;43(6):2491–2503. doi: 10.1007/s00726-012-1329-4
- Gerbatin RR, Silva LFA, Hoffmann MS, Della-Pace ID, do Nascimento PS, Kegler A, de Zorzi VN, Cunha JM, Botelho P, Neto JBT, Furian AF, Oliveira MS, Figuera MR, Royes LFF. Delayed creatine supplementation counteracts reduction of GABAergic function and protects against seizures susceptibility after traumatic brain injury in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019;92:328–338. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.02.004
- Andres RH, Huber AW, Schlattner U, Pérez-Bouza A, Krebs SH, Seiler RW, Wallimann T, Widmer HR. Effects of creatine treatment on the survival of dopaminergic neurons in cultured fetal ventral mesencephalic tissue. *Neuroscience.* 2005;133(3):701–713. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.03.004
- Cunha MP, Pazini FL, Oliveira Á, Machado DG, Rodrigues AL. Evidence for the involvement of 5-HT1A receptor in the acute antidepressant-like effect of creatine in mice. *Brain Res Bull.* 2013;95:61–69. doi: 10.1016/j.brainresbull.2013.01.005
- Bian X, Zhu J, Jia X, Liang W, Yu S, Li Z, Zhang W, Rao Y. Suggestion of creatine as a new neurotransmitter by approaches ranging from chemical analysis and biochemistry to electrophysiology. *Elife.* 2023;12:RP89317. doi: 10.7554/eLife.89317
- Béard E, Braissant O. Synthesis and transport of creatine in the CNS: importance for cerebral functions. *J Neurochem.* 2010;115(2):297–313. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06935.x
- Snow RJ, Murphy RM. Creatine and the creatine transporter: a review. *Mol Cell Biochem.* 2001;224(1–2):169–181. doi: 10.1023/a:1011908606819
- Ohtsuki S, Tachikawa M, Takanaga H, Shimizu H, Watanabe M, Hosoya K, Terasaki T. The blood-brain barrier creatine transporter is a major pathway for supplying creatine to the brain. *J Cereb Blood Flow*

- Metab.* 2002;22(11):1327–1335. doi: 10.1097/01.WCB.0000033966.83623.7D
16. Braissant O, Henry H, Béard E, Uldry J. Creatine deficiency syndromes and the importance of creatine synthesis in the brain. *Amino Acids.* 2011;40(5):1315–1324. doi: 10.1007/s00726-011-0852-z
 17. Mak CS, Waldvogel HJ, Dodd JR, Gilbert RT, Lowe MT, Birch NP, Faull RL, Christie DL. Immunohistochemical localisation of the creatine transporter in the rat brain. *Neuroscience.* 2009;163(2):571–585. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.06.065
 18. van der Hart MG, Czéh B, de Biurrun G, Michaelis T, Watanabe T, Natt O, Frahm J, Fuchs E. Substance P receptor antagonist and clomipramine prevent stress-induced alterations in cerebral metabolites, cytogenesis in the dentate gyrus and hippocampal volume. *Mol Psychiatry.* 2002;7(9):933–941. doi: 10.1038/sj.mp.4001130
 19. Knox D, Perrine SA, George SA, Galloway MP, Liberzon I. Single prolonged stress decreases glutamate, glutamine, and creatine concentrations in the rat medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett.* 2010;480(1):16–20. doi: 10.1016/j.neulet.2010.05.052
 20. Volz HR, Riehemann S, Maurer I, Smesny S, Sommer M, Rzanny R, Holstein W, Czekalla J, Sauer H. Reduced phosphodiesterases and high-energy phosphates in the frontal lobe of schizophrenic patients: a (31)P chemical shift spectroscopic-imaging study. *Biol Psychiatry.* 2000;47(11):954–961. doi: 10.1016/s0006-3223(00)00235-3
 21. Klemm S, Rzanny R, Riehemann S, Volz HP, Schmidt B, Gerhard UJ, Filz C, Schönberg A, Mentzel HJ, Kaiser WA, Blanz B. Cerebral phosphate metabolism in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2001;158(6):958–960. doi: 10.1176/appi.ajp.158.6.958
 22. Jayakumar PN, Gangadhar BN, Venkatasubramanian G, Desai S, Velayudhan L, Subbakrishna D, Keshavan MS. High energy phosphate abnormalities normalize after antipsychotic treatment in schizophrenia: a longitudinal 31P MRS study of basal ganglia. *Psychiatry Res.* 2010;181(3):237–240. doi: 10.1016/j.psychres.2009.10.010
 23. Yuksel C, Chen X, Chouinard VA, Nickerson LD, Gardner M, Cohen T, Öngür D, Du F. Abnormal Brain Bioenergetics in First-Episode Psychosis. *Schizophr Bull Open.* 2021;2(1):sgaa073. doi: 10.1093/schiz-bullopen/sgaa073
 24. Ohrmann P, Siegmund A, Suslow T, Pedersen A, Spitzberg K, Kersting A, Rothermundt M, Arolt V, Heindel W, Pfeleiderer B. Cognitive impairment and in vivo metabolites in first-episode neuroleptic-naïve and chronic medicated schizophrenic patients: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Psychiatr Res.* 2007;41(8):625–634. doi: 10.1016/j.jpsychires.2006.07.002
 25. Ongür D, Prescott AP, Jensen JE, Cohen BM, Renshaw PF. Creatine abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2009;172(1):44–48. doi: 10.1016/j.psychres.2008.06.002
 26. Yoo SY, Yeon S, Choi CH, Kang DH, Lee JM, Shin NY, Jung WH, Choi JS, Jang DP, Kwon JS. Proton magnetic resonance spectroscopy in subjects with high genetic risk of schizophrenia: investigation of anterior cingulate, dorsolateral prefrontal cortex and thalamus. *Schizophr Res.* 2009;111(1–3):86–93. doi: 10.1016/j.schres.2009.03.036
 27. Jensen JE, Miller J, Williamson PC, Neufeld RW, Menon RS, Malla A, Manchanda R, Schaefer B, Densmore M, Drost DJ. Focal changes in brain energy and phospholipid metabolism in first-episode schizophrenia: 31P-MRS chemical shift imaging study at 4 Tesla. *Br J Psychiatry.* 2004;184:409–415. doi: 10.1192/bjp.184.5.409
 28. Lutkenhoff ES, van Erp TG, Thomas MA, Therman S, Manninen M, Huttunen MO, Kaprio J, Lönnqvist J, O'Neill J, Cannon TD. Proton MRS in twin pairs discordant for schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2010;15(3):308–318. doi:10.1038/mp.2008.87
 29. Wood SJ, Berger GE, Wellard RM, Proffitt T, McConchie M, Velakoulis D, McGorry PD, Pantelis C. A 1H-MRS investigation of the medial temporal lobe in antipsychotic-naïve and early-treated first episode psychosis. *Schizophr Res.* 2008;102(1–3):163–170. doi: 10.1016/j.schres.2008.03.012
 30. Auer DP, Wilke M, Grabner A, Heidenreich JO, Bronisch T, Wetter TC. Reduced NAA in the thalamus and altered membrane and glial metabolism in schizophrenic patients detected by 1H-MRS and tissue segmentation. *Schizophr Res.* 2001;52(1–2):87–99. doi: 10.1016/s0920-9964(01)00155-4
 31. Keshavan MS, Dick RM, Diwadkar VA, Montrose DM, Prasad KM, Stanley JA. Striatal metabolic alterations in non-psychotic adolescent offspring at risk for schizophrenia: a (1)H spectroscopy study. *Schizophr Res.* 2009;115(1):88–93. doi: 10.1016/j.schres.2009.08.012
 32. Deicken RF, Calabrese G, Merrin EL, Meyerhoff DJ, Dillon WP, Weiner MW, Fein G. 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopy of the frontal and parietal lobes in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1994;36(8):503–510. doi: 10.1016/0006-3223(94)90613-0
 33. Frey BN, Stanley JA, Nery FG, Monkul ES, Nicoletti MA, Chen HH, Hatch JP, Caetano SC, Ortiz O, Kapczynski F, Soares JC. Abnormal cellular energy and phospholipid metabolism in the left dorsolateral prefrontal cortex of medication-free individuals with bipolar disorder: an in vivo 1H MRS study. *Bipolar Disord.* 2007; 9 Suppl 1:119–127. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00454.x
 34. Cecil KM, DelBello MP, Sellars MC, Strakowski SM. Proton magnetic resonance spectroscopy of the frontal lobe and cerebellar vermis in children with a mood disorder and a familial risk for bipolar disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2003;13(4):545–555. doi: 10.1089/104454603322724931

35. Murashita J, Kato T, Shioiri T, Inubushi T, Kato N. Altered brain energy metabolism in lithium-resistant bipolar disorder detected by photic stimulated 31P-MR spectroscopy. *Psychol Med.* 2000;30(1):107–115. doi: 10.1017/s0033291799001439
36. Schlattner U, Tokarska-Schlattner M, Wallimann T. Mitochondrial creatine kinase in human health and disease. *Biochim Biophys Acta.* 2006; 1762(2):164–180. doi: 10.1016/j.bbadis.2005.09.004
37. Tachikawa M, Fukaya M, Terasaki T, Ohtsuki S, Watanabe M. Distinct cellular expressions of creatine synthetic enzyme GAMT and creatine kinases uCK-Mi and CK-B suggest a novel neuron-glia relationship for brain energy homeostasis. *Eur J Neurosci.* 2004;20(1):144–160. doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03478.x
38. Tokarska-Schlattner M, Epand RF, Meiler F, Zandomegna G, Neumann D, Widmer HR, Meier BH, Epand RM, Saks V, Wallimann T, Schlattner U. Phosphocreatine interacts with phospholipids, affects membrane properties and exerts membrane-protective effects. *PLoS One.* 2012;7(8):e43178. doi: 10.1371/journal.pone.0043178
39. Aksenov MY, Aksenova MV, Butterfield DA, Geddes JW, Markesbery WR. Protein oxidation in the brain in Alzheimer's disease. *Neuroscience.* 2001;103(2):373–383. doi: 10.1016/s0306-4522(00)00580-7
40. Clark D, Dedova I, Cordwell S, Matsumoto I. A proteome analysis of the anterior cingulate cortex gray matter in schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2006;11(5):459–470, 423. doi: 10.1038/sj.mp.4001806
41. Clark D, Dedova I, Cordwell S, Matsumoto I. Altered proteins of the anterior cingulate cortex white matter proteome in schizophrenia. *Proteomics Clin Appl.* 2007;1(2):157–166. doi: 10.1002/prca.200600541
42. Sivagnanasundaram S, Crossett B, Dedova I, Cordwell S, Matsumoto I. Abnormal pathways in the genu of the corpus callosum in schizophrenia pathogenesis: a proteome study. *Proteomics Clin Appl.* 2007;1(10):1291–1305. doi: 10.1002/prca.200700230
43. Behan AT, Byrne C, Dunn MJ, Cagney G, Cotter DR. Proteomic analysis of membrane microdomain-associated proteins in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder reveals alterations in LAMP, STXBP1 and BASP1 protein expression. *Mol Psychiatry.* 2009;14(6):601–613. doi: 10.1038/mp.2008.7
44. Burbaeva GSh, Savushkina OK, Boksha IS. Comparative study of creatine kinase BB decrease in brain of patients with Alzheimer's disease and schizophrenia. *Creatine kinase and brain energy metabolism: function and disease.* NATO Science Series, IOS Press; Netherlands. 2003;125–132.
45. Савушкина ОК, Терешкина ЕБ, Прохорова ТА, Воробьева ЕА, Бокша ИС, Бурбаева ГШ. Распределение изоформы В креатинкиназы в мозге при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(9):62–68.
46. Бурбаева ГШ, Аксенова МВ, Бибикина ВИ. Активность ВВ-креатинфосфокиназы в некоторых структурах мозга у психически здоровых людей и больных шизофренией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1987;7:1024–1028. Burbaeva GSh, Aksenova MV, Bibikova VI. Aktivnost' VV-kreatinfosfokinazy v nekotorykh strukturah mozga u psichически здоровых ljuдей i bol'nykh shizofreniej. *Zhurnal Nevrologii i Psihatrii im. S.S. Korsakova.* 1987;7:1024–1028. (In Russ.).
47. Klushnik TP, Spunde AYa, Yakovlev AG, Khuchua ZA, Saks VA, Vartanyan ME. Intracellular alterations of the creatine kinase isoforms in brains of schizophrenic patients. *Mol Chem Neuropathol.* 1991;15(3):271–280. doi: 10.1007/BF03161065. PMID: 1807268.
48. Du F, Cooper AJ, Thida T, Sehovic S, Lukas SE, Cohen BM, Zhang X, Ongür D. In vivo evidence for cerebral bioenergetic abnormalities in schizophrenia measured using 31P magnetization transfer spectroscopy. *JAMA Psychiatry.* 2014;71(1):19–27. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.2287
49. Song X, Chen X, Yuksel C, Yuan J, Pizzagalli DA, Forrester B, Öngür D, Du F. Bioenergetics and abnormal functional connectivity in psychotic disorders. *Mol Psychiatry.* 2021; 26(6):2483–2492. doi: 10.1038/s41380-020-00993-z
50. MacDonald ML, Naydenov A, Chu M, Matzilevich D, Konradi C. Decrease in creatine kinase messenger RNA expression in the hippocampus and dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2006; 8(3):255–264. doi: 10.1111/j.1399-5618.2006.00302.x
51. Streijger F, Oerlemans F, Ellenbroek BA, Jost CR, Wieringa B, Van der Zee CE. Structural and behavioural consequences of double deficiency for creatine kinases BCK and UbCKmit. *Behav Brain Res.* 2005;157(2):219–234. doi: 10.1016/j.bbr.2004.07.002
52. Taylor JR, Abichandani L. Creatine phosphokinase elevations and psychiatric symptomatology. *Biol Psychiatry.* 1980;15(6):865–870. PMID: 7459407.
53. Hollander S, Hochman E, Shoval G, Taler M, Trommer S, Hermesh H, Weizman A, Krivoy A. The association between serum creatine kinase, mood and psychosis in inpatients with schizophrenia, bipolar and schizoaffective disorders. *Psychiatry Res.* 2016;238:333–337. doi: 10.1016/j.psychres.2016.01.058
54. Meng XD, Cao X, Li T, Li JP. Creatine kinase (CK) and its association with aggressive behavior in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2018; 197:478–483. doi: 10.1016/j.schres.2018.02.025
55. Бурбаева ГШ, Савушкина ОК, Дмитриев АВ. Активность мозговой креатинфосфокиназы в норме

- и при психических заболеваниях (болезнь Альцгеймера, шизофрения). *Вестник Российской академии медицинских наук*. 1999;1:20–24.
- Burbaeva GSh, Savushkina OK, Dmitriev AV. Aktivnost' mozgovoi kreatinfosfokinazy v norme i pri psikhicheskikh zabolovaniyakh (bolezni' Al'tsgeimera, shizofreniya). *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 1999;1:20–24. (In Russ.).
56. Tayoshi S, Sumitani S, Taniguchi K, Shibuya-Tayoshi S, Numata S, Iga J, Nakataki M, Ueno S, Harada M, Ohmori T. Metabolite changes and gender differences in schizophrenia using 3-Tesla proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS). *Schizophr Res*. 2009;108(1–3):69–77. doi: 10.1016/j.schres.2008.11.014
 57. Lugenbiel P, Sartorius A, Vollmayr B, Schloss P. Creatine transporter expression after antidepressant therapy in rats bred for learned helplessness. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11(2 Pt 2):329–333. doi: 10.1080/15622970903131597
 58. Agostinho FR, Scaini G, Ferreira GK, Jeremias IC, Réus GZ, Rezin GT, Castro AA, Zugno AI, Quevedo J, Streck EL. Effects of olanzapine, fluoxetine and olanzapine/fluoxetine on creatine kinase activity in rat brain. *Brain Res Bull*. 2009;80(6):337–340. doi: 10.1016/j.brainresbull.2009.09.002
 59. Kim SY, Lee YJ, Kim H, Lee DW, Woo DC, Choi CB, Chae JH, Choe BY. Desipramine attenuates forced swim test-induced behavioral and neurochemical alterations in mice: an in vivo(1)H-MRS study at 9.4T. *Brain Res*. 2010;1348:105–113. doi: 10.1016/j.brainres.2010.05.097
 60. Réus GZ, Stringari RB, Gonçalves CL, Scaini G, Carvalho-Silva M, Jeremias GC, Jeremias IC, Ferreira GK, Streck EL, Hallak JE, Zuardi AW, Crippa JA, Quevedo J. Administration of harmine and imipramine alters creatine kinase and mitochondrial respiratory chain activities in the rat brain. *Depress Res Treat*. 2012;2012:987397. doi: 10.1155/2012/987397
 61. Assis LC, Scaini G, Di-Pietro PB, Castro AA, Comim CM, Streck EL, Quevedo J. Effect of antipsychotics on creatine kinase activity in rat brain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2007;101(5):315–319. doi: 10.1111/j.1742-7835.2007.00128.x
 62. Allen PJ, D'Anci KE, Kanarek RB, Renshaw PF. Sex-specific antidepressant effects of dietary creatine with and without sub-acute fluoxetine in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012;101(4):588–601. doi: 10.1016/j.pbb.2012.03.00
 63. Prokopidis K, Giannos P, Triantafyllidis KK, Kechagias KS, Forbes SC, Candow DG. Effects of creatine supplementation on memory in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2023;81(4):416–427. doi: 10.1093/nutrit/nuac064
 64. Gordji-Nejad A, Matusch A, Kleedörfer S, Jayeshkumar Patel H, Drzeuga A, Elmenhorst D, Binkofski F, Bauer A. Single dose creatine improves cognitive performance and induces changes in cerebral high energy phosphates during sleep deprivation. *Sci Rep*. 2024;14(1):4937. doi: 10.1038/s41598-024-54249-9
 65. Rae C, Digney AL, McEwan SR, Bates TC. Oral creatine monohydrate supplementation improves brain performance: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Proc Biol Sci*. 2003;270(1529):2147–2150. doi: 10.1098/rspb.2003.2492
 66. McMorris T, Harris RC, Swain J, Corbett J, Collard K, Dyson RJ, Dye L, Hodgson C, Draper N. Effect of creatine supplementation and sleep deprivation, with mild exercise, on cognitive and psychomotor performance, mood state, and plasma concentrations of catecholamines and cortisol. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;185(1):93–103. doi: 10.1007/s00213-005-0269-z
 67. McMorris T, Mielcarz G, Harris RC, Swain JP, Howard A. Creatine supplementation and cognitive performance in elderly individuals. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2007;14(5):517–528. doi: 10.1080/13825580600788100
 68. Bianchi MC, Tosetti M, Battini R, Leuzzi V, Alessandri MG, Carducci C, Antonozzi I, Cioni G. Treatment monitoring of brain creatine deficiency syndromes: a 1H- and 31P-MR spectroscopy study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(3):548–554. PMID: 17353334; PMCID: PMC7977852.
 69. Shi K, Zhao H, Xu S, Han H, Li W. Treatment efficacy of high-dose creatine supplementation in a child with creatine transporter (SLC6A8) deficiency. *Mol Genet Genomic Med*. 2021;9(4):e1640. doi: 10.1002/mgg3.1640
 70. Koga Y, Takahashi H, Oikawa D, Tachibana T, Denbow DM, Furuse M. Brain creatine functions to attenuate acute stress responses through GABAergic system in chicks. *Neuroscience*. 2005;132(1):65–71. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.01.004
 71. Toniolo RA, Fernandes FBF, Silva M, Dias RDS, Lafer B. Cognitive effects of creatine monohydrate adjunctive therapy in patients with bipolar depression: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Affect Disord*. 2017; 224:69–75. doi: 10.1016/j.jad.2016.11.029
 72. Hellem TL, Sung YH, Shi XF, Pett MA, Latendresse G, Morgan J, Huber RS, Kuykendall D, Lundberg KJ, Renshaw PF. Creatine as a Novel Treatment for Depression in Females Using Methamphetamine: A Pilot Study. *J Dual Diagn*. 2015;11(3–4):189–202. doi: 10.1080/15504263.2015.1100471
 73. Smith AN, Morris JK, Carbuhn AF, Herda TJ, Keller JE, Sullivan DK, Taylor MK. Creatine as a Therapeutic Target in Alzheimer's Disease. *Curr Dev Nutr*. 2023;7(11):102011. doi: 10.1016/j.cdnut.2023.102011
 74. Taylor MK, Burns JM, Choi IY, Herda TJ, Lee P, Smith AN, Sullivan DK, Swerdlow RH, Wilkins HM. Protocol for a single-arm, pilot trial of creatine monohydrate supplementation in patients with Alzheimer's disease.

- Pilot Feasibility Stud.* 2024;10(1):42. doi: 10.1186/s40814-024-01469-5
75. Mabondzo A, Harati R, Broca-Brisson L, Guyot AC, Costa N, Cacciante F, Putignano E, Baroncelli L, Skelton MR, Saab C, Martini E, Benech H, Joudinaud T, Gaillard JC, Armengaud J, Hamoudi R. Dodecyl creatine ester improves cognitive function and identifies key protein drivers including KIF1A and PLCB1 in a mouse model of creatine transporter deficiency. *Front Mol Neurosci.* 2023;16:1118707. doi: 10.3389/fnmol.2023.1118707
76. Zhang W, Zhang H, Xing Y. Protective effects of phosphocreatine administered post-treatment combined with ischemic post-conditioning on rat hearts with myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Clin Med Res.* 2015;7(4):242–247. doi: 10.14740/jocmr2087w
77. Кежун ЛВ. Кардиометаболическая терапия при COVID-19 инфекции. *Медицинские новости.* 2021;9:30–34.
Kezhun LV. Cardiometabolic therapy for COVID-19 infection. *Meditinskije novosti.* 2021;9:30–34. (In Russ.).
78. Andres RH, Ducray AD, Schlattner U, Wallimann T, Widmer HR. Functions and effects of creatine in the central nervous system. *Brain Res Bull.* 2008; 76(4):329–343. doi: 10.1016/j.brainresbull.2008.02.035
79. Sestili P, Martinelli C, Bravi G, Piccoli G, Curci R, Battistelli M, Falcieri E, Agostini D, Gioacchini AM, Stocchi V. Creatine supplementation affords cytoprotection in oxidatively injured cultured mammalian cells via direct antioxidant activity. *Free Radic Biol Med.* 2006;40(5):837–849. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.10.035

Сведения об авторах

Гульнур Шингожиевна Бурбаева, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник, лаборатория нейрохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-7744-533X>

gburb@mail.ru

Ирина Сергеевна Бокша, доктор биологических наук, главный научный сотрудник, лаборатория нейрохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-1369-8658>

boksha_irina@mail.ru

Ольга Константиновна Савушкина, кандидат биологических наук, исполняющий обязанности заведующего лабораторией, ведущий научный сотрудник, лаборатория нейрохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-5996-6606>

osavushkina1@yandex.ru

Татьяна Андреевна Прохорова, научный сотрудник, лаборатория нейрохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-3574-2165>

gnidra@mail.ru

Елена Борисовна Терешкина, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория нейрохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-4784-8995>

tereshkina.el@yandex.ru

Елена Анатольевна Воробьёва, кандидат биологических наук, научный сотрудник, лаборатория нейрохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-5766-0910>

va-a-vea@yandex.ru

Information about the authors

Gulnur Sh. Burbaeva, Professor, Dr. Sci. (Biol.), Chief Researcher, Neurochemistry Laboratory, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-7744-533X>

gburb@mail.ru

Irina S. Boksha, Dr. Sci. (Biol.), Chief Researcher, Neurochemistry Laboratory, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-1369-8658>

boksha_irina@mail.ru

Olga K. Savushkina, Cand. Sci. (Biol.), Acting Head of Laboratory, Neurochemistry Laboratory, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-5996-6606>

osavushkina1@yandex.ru

Tatyana A. Prokhorova, Researcher, Laboratory of Neurochemistry, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-3574-2165>

gnidra@mail.ru

Elena B. Tereshkina, Cand. of Sci. (Biol.), Senior researcher, Laboratory of Neurochemistry, "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-4784-8995>

tereshkina.el@yandex.ru

Elena A. Vorobyeva, Cand. of Sci. (Biol.), Researcher, Laboratory of Neurochemistry, "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-5766-0910>

vaa-vea-@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Дата поступления 14.05.2024
Received 14.05.2024

Дата рецензирования 02.07.2024
Revised 02.07.2024

Дата принятия 28.08.2024
Accepted for publication 28.08.2024