

КРЕАТИН ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ: АНАЛИЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ**Ю. Г. Расуль-Заде, А. А. Климашкин, С. Т. Джурабекова**

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: креатин, беременность, синдром ограничения роста плода, нейропротекция.**Таянч сўзлар:** креатин, ҳомиладорлик, ҳомила ўсиши чекланиши синдроми, нейропротекция.**Key words:** creatine, pregnancy, fetal growth restriction, neuroprotection.

В статье рассматриваются вопросы, связанные с безопасностью применения креатина у беременных женщин. Анализ литературных источников показал, что, хотя использование креатина при беременности у человека еще не полностью изучено, длительный прием этого препарата взрослыми признан безопасным. В статье обсуждены вопросы синтеза креатина организмом плода, механизмы проникновения его через плацентарный барьер. Приведены факты, свидетельствующие о пользе назначения креатина во время беременности в целях профилактики и снижения окислительного стресса, фетоплацентарной гипоксии, возникающих при различных видах осложнений гестации, включая синдром ограничения роста плода, преждевременные роды, случаи гипоксических состояний плода.

**ҲОМИЛАДОРЛИК ДАВРИДА КРЕАТИН:
ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ВА КЛИНИК ТАДҚИҚОТЛАР ТАҲЛИЛИ****Ю. Г. Расуль-Заде, А. А. Климашкин, С. Т. Джурабекова**

Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Тошкент, Ўзбекистон

Мақолада ҳомиладор аёлларда креатинни қўллаш хавфсизлиги билан боғлиқ масалалар муҳокама қилинади. Адабиётларни таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ҳомиладорлик даврида одамларда креатинни қўллаш ҳали тўлиқ ўрганилмаган бўлса ҳам, ушбу препаратни узок муддат давомида катталарда қўллаш хавфсиз деб тан олинган. Мақолада ҳомила организми томонидан креатиннинг синтези, унинг плацентар тўсик (барьер) орқали ўтиш механизмлари муҳокама қилинади. Оксидланиш стресси, ҳомиладорликнинг турли хил асоратларидан келиб чиқадиган фетоплацентар гипоксия, шу жумладан ҳомила ўсиши чекланиши синдроми, муддатдан олдин туғруқлар ва ҳомиланинг гипоксик ҳолатлари каби ҳолатларни олдини олиш ва камайтириш мақсадида ҳомиладорлик даврида креатин қўлланилишининг афзалликларини кўрсатган жиҳатлар келтирилган.

CREATINE DURING PREGNANCY: ANALYSIS OF EXPERIMENTAL AND CLINICAL TRIALS**Yu. G. Rasul-Zade, A. A. Klimashkin, S. T. Dzhurabekova**

The article discusses issues of creatine use safety in pregnant women. Literature search has shown that although the use of creatine during pregnancy in humans is not yet fully understood, long-term use of this agent in adults is considered absolutely safe. Authors discourse about creatine synthesis pathways by the fetus, the mechanisms of transfer through the placental barrier. Considerable attention is paid on evidence of benefit of creatine supplementation during pregnancy for prevention and reduction of oxidative stress, fetoplacental hypoxia arising from various types gestational complications, such as fetal growth restriction, premature birth, and cases of fetal hypoxic conditions.

Одним из важнейших направлений терапии синдрома ограничения роста плода (СОРП) является снижение вероятности развития осложнений до рождения плода. В настоящее время при состоянии, когда риски, связанные с гипоксией и ацидозом, настолько велики, что угрожают жизни плода, а сам плод уже достиг сроков жизнеспособности, акушеры-гинекологи предлагают пациентке досрочно прервать беременность. В таких случаях, зачатую кроме тщательного подхода к выбору методов родоразрешения [23], необходимо назначение кортикостероидов [1] для созревания легких плода, а также магнезии в целях нейропротекции [20]. Предполагается, что отсроченные нарушения нейropsychического развития и патология сердечно-сосудистой системы у детей, перенесших СОРП, связаны с оксидативным стрессом, что создало предпосылки для проведения клинических исследований по оценке эффективности вмешательств, способных снизить последствия окислительного поражения тканей [12].

В опубликованных к настоящему моменту систематических обзорах можно найти большой объем доказательств, что назначение беременным препаратов глюкокортикоидов, сульфата магнезии, а также ингибитора ксантиноксидазы — аллопуринола значительно сни-

жают риск неонатальной смерти, респираторного дистресса, внутрижелудочковых кровоизлияний, некротизирующего энтероколита, вероятность перевода новорожденных в палаты интенсивной терапии [5, 20]. Однако не будет преувеличением сказать, что указанные препараты назначаются слишком поздно, то есть в момент, когда плод уже перенес период серьезных гипоксических состояний. Кроме того, проведение данных вмешательств требует условий учреждения третьего уровня, т.е. возможностей для полноценной всесторонней оценки внутриутробного состояния. Какие-либо вмешательства, применяемые на более ранних этапах развития патологии, не требующие наличия сложного медицинского оборудования, до сих пор универсально не приняты.

Вместе с тем, все больший и больший интерес у ученых вызывает такое хорошо известное вещество, как креатин. Креатин - это карбоновая кислота, содержащая атомы азота и являющаяся одной из ключевых молекул, участвующих в обмене энергии некоторых тканей. Человек получает половину дневной нормы креатина, употребляя такие продукты, как мясо, рыба, другие продукты животного происхождения. Вторая половина этого вещества синтезируется организмом из аргинина, глицина и метионина. Реакции синтеза происходят в основном в два этапа, причем первый – в основном в почках с участием глицинамино-трансферазы, а второй – в печени, где происходит метилирование с участием гуанидин ацетат метилтрансферазы. Далее креатин выделяется в общий кровоток и захватывается большинством тканей, в особенности – мышцами при помощи транспортного белка CrT. Как только креатин поступает внутрь тканей, происходит его фосфорилирование до фосфокреатина при помощи креатинфосфокиназы. Однако несмотря на широкие возможности эндогенного синтеза, пероральный прием креатина увеличивает его уровни в скелетных мышцах [27] и головном мозге [16], что указывает на ненасыщенность внутриклеточного пула креатина даже у здоровых людей.

К свойствам креатина, помимо вовлечения в процессы синтеза энергии, также относят антиоксидантное действие, стабилизацию липидных мембран, взаимодействие с глутаматом и рецепторами ГАМКА, что способствует снижению цитотоксичности [3].

Беременность можно рассматривать как состояние, при котором повышаются все параметры метаболической активности, требующее поступления дополнительных питательных веществ в организм матери, поэтому даже при нормальном ее течении наблюдается повышенная генерация свободных радикалов кислорода и азота [2], причем основным их источником является плацента [16]. Ткани плода и особенно развивающийся головной мозг весьма чувствительны к оксидативному стрессу, повышать чувствительность может инфекция и сопутствующий ей воспалительный процесс. Не так давно была выдвинута идея о том, что антиоксиданты могут защитить ткани от оксидативного стресса, возникающего в организме беременных с некоторыми видами патологии, например СОРП [19]. Существует мнение, что многие виды осложнений беременности возникают вследствие недостаточного поступления нутриентов к организму плода, в особенности часто обсуждаются процессы нарушения транспорта глюкозы и основных аминокислот [28]. Однако ученые почти никогда не фокусируют внимание на механизмы транспорта такого важного для плода вещества, как креатин, и не рассматривают недостаток его поступления в аспекте патогенеза СОРП. Одной из причин обратить внимание на креатин является факт, что плод чрезвычайно быстро развивает дефицит креатина, так как его организм недостаточно созрел для полноценного эндогенного синтеза, либо не способен удерживать его в процессе канальцевой реабсорбции. Скорее всего правомерно предположение, что основным источником креатина для плода является чрезплацентарный транспорт, по крайней мере до той поры, пока эндогенная система синтеза не станет достаточно компетентной, однако сроки ее созревания у плода до сих пор неизвестны. В недавней работе Lage и соавт., с участием недоношенных детей, родившихся на сроках 32-35 недель и глубоко недоношенных, родившихся на сроках 28-29 недель, продемонстрировано что концентрация гуанидин уксусной кислоты (непосредственного прекурсора синтеза креатина) в моче значительно повышается во всех

группах недоношенных, тогда как концентрация креатина в моче значительно снижается [14]. Результаты интерпретированы как индикатор. Накопление гуанидин уксусной кислоты было интерпретировано как дефицит возможностей конверсии ее в креатин в печени плода, а снижение креатина в моче было объяснено дефицитом его в организме в целом. Еще одно преимущество поддержки креатином плодов с низкой массой тела видится в том, что высокие уровни этого вещества в крови подавляют активность энзима аргинин-глицин аминоксиферазы в почках, что в результате снижает сывороточный уровень гуанидин уксусной кислоты. Известно, что высокие уровни этой кислоты в организме являются нейротоксичными, сочетаются с расстройствами интеллекта, экстрапирамидальными двигательными расстройствами, а также с эпилепсией [15].

Увеличение клеточного пула креатина/фосфокреатина посредством нутритивной поддержки или подкожных инъекций, как оказалось, обладает нейропротективными свойствами, что показано на нескольких анимальных моделях нейродегенеративных расстройств, а также при приобретенных повреждениях центральной нервной системы [18]. Клинические исследования показали, что длительные курсы креатина хорошо переносятся и сочетаются с аккумуляцией глутамата в головном мозге при раннем начале болезни Хантингтона [21]. Серьезных побочных действий не наблюдалось и у больных с болезнью Паркинсона, принимавших креатин в течение нескольких лет [26], у пожилых пациентов [13], индивидуумов, перенесших длительную депривацию сна [6]. У детей в период реабилитации после травматического поражения головного мозга [17], больных, не способных к самостоятельному передвижению [25], у пожилых мужчин и женщин в постклимактерическом периоде [22] наблюдалось улучшение краткосрочных и долгосрочных исходов. Принимая во внимание эффекты креатина на остеобласты, его стали широко назначать при терапии остеопороза у женщин [4]. Кроме того, длительный прием препарата рекомендуется для решения целого спектра значимых медицинских проблем, начиная от сахарного диабета второго типа, метаболического синдрома, саркопении, остеопении, когнитивных нарушений.

Креатин, креатин моногидрат, а также креатинфосфат до сих пор не отнесены ни к какой группе препаратов, назначаемых во время беременности. Хотя этого не было сделано ни одной из авторитетных организаций, включая Европейское агентство лекарственных средств (ЕА), Управление по контролю лекарственных средств и изделий медицинского назначения (Великобритания), Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов FDA, (США), Австралийскую администрацию лекарственных средств TGA, безопасность различных режимов приема креатина с участием людей изучена чрезвычайно глубоко и на вызывает сомнений.

Анализ работ, направленных на оценку безопасности нутритивной поддержки креатином, не так давно был опубликован Gualano и соавт. [10].

Экспериментальные исследования на иглистых мышцах показали, что добавление в рацион 5% креатина (примерно 1,36 г/кг массы тела в день) беременным самкам к концу беременности увеличивает концентрацию креатина в фетальных тканях на 10-30%, а в тканях плаценты – в два раза. Содержание креатина в фетальной печени было намного больше, чем в мышечной ткани, такое же соотношение было обнаружено при введении креатина небеременным животным. Важно отметить, что повышение уровня этого вещества в фетальных тканях не сопровождалось изменением активности ферментных систем, задействованных в синтезе [8]. Кроме того, поддержка креатином никак не влияла на здоровье беременных самок, а также на комплекцию их тела. Эти факты являются ярким доказательством того, что применение креатина не имеет вредных влияний на организм матери или плода. Исследования эффективности саплементации креатином беременных с СОРП продолжаются. В уже опубликованных работах на иглистых мышцах, перенесших роды в условиях асфиксии, показан протективный эффект карнитина на структуры головного мозга плода, постнатальные поведенческие реакции, мышцу диафрагмы, структуру и функцию почек [3].

В одной из экспериментальных работ показано, что креатин снижает отек головного

мозга и частоту тяжелых его кистозных изменений, развивающихся после гипоксических/ишемических состояний у 7-ми дневных подопытных крыс [7]. Так как известно, что транспортный белок креатина широко экспрессирован в тканях головного мозга, у Hanna-El-Dahe L и соавт. возникли предположения, что незрелый мозг имеет большую способность захватывать креатин из общей циркуляции, хотя некоторые факты также говорят о том, что креатин может поступать в головной мозг и более легким путем – путем диффузии [11]. Поэтому резонно также предположить, что нутритивная поддержка креатином беременных, даже в течение нескольких недель, с большой вероятностью повысит устойчивость центральной нервной системы плода к условиям недостатка кислорода или ацидемии/гиперкапнии.

Потенциальная роль креатина в акушерстве должна рассматриваться через призму его потенциальных эффектов на целый спектр осложнений беременности, приводящих к гипоксическим состояниям плода, преждевременным родам, гипоксической/ишемической энцефалопатии.

Глубокая депривация кислорода, развитие гипогликемии и активация симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем наблюдаются при большинстве таких осложнений гестации и, в крайнем случае, может приводить не только к синдрому ограничения роста плода, преждевременным родам, но и к его внутриутробной гибели и мертворождению [9]. Внутриутробная гибель плода почти всегда сопровождается истощением энергетических митохондриальных процессов. Предложенные к настоящему моменту терапевтические вмешательства: постельный режим, назначение низких доз аспирина, организация дополнительного питания, оказались имеют лишь ограниченную эффективность в снижении перинатальной заболеваемости и смертности [24]. Добавление креатина в рацион беременной вполне соотносится с консервативной тактикой ведения и не препятствует ни одной из стандартных программ антенатального наблюдения за пациентками высокого риска.

В заключение можно сделать выводы о том, что в настоящее время креатин признан нутритивным элементом, безопасным для человека во всех отношениях. Это вещество способно не только повысить качество и силу поперечнополосатой мускулатуры, предотвратить развитие мышечной атрофии и ускорить процесс реабилитации после перенесенных травм, но и обладает серьезным потенциалом усиления общего энергетического обмена в клетках. Способность поддерживать энергетический обмен на должном уровне и предупреждать развитие оксидативного стресса широко используется в медицине для предотвращения развития гипоксических состояний и циркуляторного коллапса.

Вместе с тем, полезные свойства креатина могут быть использованы не только для защиты от гипоксических состояний. Так, некоторые осложнения гестации зачастую сопровождаются развитием гипоксии, воспаления и оксидативного стресса с вовлечением важнейших органов и систем плода, включая его головной мозг. Недостаток кислорода приводит к повышению уязвимости органов к гипоксически-ишемическому повреждению, которое усугубляется в момент рождения, особенно у недоношенных новорожденных. В этой связи крайне важны результаты новых исследований по изучению эффективности нутритивной поддержки креатином у беременных с различными видами осложнений гестации, сопровождающихся развитием гипоксических состояний плода.

Использованная литература:

1. ACOG Committee Opinion No.677: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation // *Obstet Gynecol.* - 2016. - Oct. - T. 128, № 4. - C. e187-94.
2. Atiba A. S., Abbiyesuku F. M., Niran-atiba T. A. et. al. Free radical attack on membrane lipid and antioxidant vitamins in the course of pre-eclamptic pregnancy // *Ethiop J Health Sci.* - 2014. - Jan. - T. 24, № 1. - C. 35-42.
3. Beal M. F. Neuroprotective effects of creatine // *Amino Acids.* - 2011. - May. - T. 40, № 5. - C. 1305-13.
4. Candow D. G., Chilibeck P. D., Forbes S. C. Creatine supplementation and aging musculoskeletal health // *Endocrine.* - 2014. - Apr. - T. 45, № 3. - C. 354-61.
5. Chaudhari T., McGuire W. Allopurinol for preventing mortality and morbidity in newborn infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2012. - Jul 11. № 7. - C. Cd006817.
6. Cook C. J., Crewther B. T., Kilduff L. P. et. al. Skill execution and sleep deprivation: effects of acute caffeine or creatine supplementation - a randomized placebo-controlled trial // *J Int Soc Sports Nutr.* - 2011. - Feb 16. - T. 8. - C. 2.
7. Ellery S. J., Kelleher M., Grigsby P. et. al. Antenatal prevention of cerebral palsy and childhood disability: is the impossible possible? // *J Physiol.* - 2018. - Dec. - T. 596, № 23. - C. 5593-5609.
8. Fleiss B., Wong F., Brownfoot F. et. al. Knowledge Gaps and Emerging Research Areas in Intrauterine Growth Restriction-Associated Brain Injury // *Front Endocrinol (Lausanne).* - 2019. - T. 10. - C. 188.
9. Flenady V., Middleton P., Smith G. C. et. al. Stillbirths: the way forward in high-income countries // *Lancet.* - 2011. - May 14. - T. 377, № 9778. - C. 1703-17.
10. Gualano B., Roschel H., Lancha A. H. et. al. In sickness and in health: the widespread application of creatine supplementation // *Amino Acids.* - 2012. - Aug. - T. 43, № 2. - C. 519-29.
11. Hanna-El-Dahe L., Braissant O. Creatine synthesis and exchanges between brain cells: What can be learned from human creatine deficiencies and various experimental models? // *Amino Acids.* - 2016. - Aug. - T. 48, № 8. - C. 1877-95.
12. Kallankari H., Kaukola T., Olsén P. et. al. Very preterm birth and foetal growth restriction are associated with specific cognitive deficits in children attending mainstream school // *Acta Paediatr.* - 2015. - Jan. - T. 104, № 1. - C. 84-90.
13. Kreider R. B., Kalman D. S., Antonio J. et. al. International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine // *J Int Soc Sports Nutr.* - 2017. - T. 14. - C. 18.
14. Lage S., Andrade F., Prieto J. A. et. al. Arginine-guanidinoacetate-creatine pathway in preterm newborns: creatine biosynthesis in newborns // *J Pediatr Endocrinol Metab.* - 2013. - T. 26, № 1-2. - C. 53-60.
15. Leuzzi V., Mastrangelo M., Battini R. et. al. Inborn errors of creatine metabolism and epilepsy // *Epilepsia.* - 2013. - Feb. - T. 54, № 2. - C. 217-27.
16. Marin R., Chiarello D. I., Abad C. et. al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in early-onset and late-onset preeclampsia // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* - 2020. - Sep 8. - T. 1866, № 12. - C. 165961.
17. Marques E. P., Wyse A. T. S. Creatine as a Neuroprotector: an Actor that Can Play Many Parts // *Neurotox Res.* - 2019. - Aug. - T. 36, № 2. - C. 411-423.
18. Mercimek-Andrews S., Salomons G. S. Creatine Deficiency Syndromes // *GeneReviews/ Adam M. P.* - Seattle (WA): University of Washington, Seattle
19. Miller S. L., Wallace E. M., Walker D. W. Antioxidant therapies: a potential role in perinatal medicine // *Neuroendocrinology.* - 2012. - T. 96, № 1. - C. 13-23.
20. Siahianidou T., Spiliopoulou C. Pharmacological Neuroprotection of the Preterm Brain: Current Evidence and Perspectives // *Am J Perinatol.* - 2020. - Sep 22.
21. Smith R. N., Agharkar A. S., Gonzales E. B. A review of creatine supplementation in age-related diseases: more than a supplement for athletes // *F1000Res.* - 2014. - T. 3. - C. 222.
22. Stares A., Bains M. The Additive Effects of Creatine Supplementation and Exercise Training in an Aging Population: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials // *J Geriatr Phys Ther.* - 2020. - Apr/Jun. - T. 43, № 2. - C. 99-112.
23. Ting J. Y., Kingdom J. C., Shah P. S. Antenatal glucocorticoids, magnesium sulfate, and mode of birth in preterm fetal small for gestational age // *Am J Obstet Gynecol.* - 2018. - Feb. - T. 218, № 2s. - C. S818-s828.
24. Townsend R., Sileo F. G., Allotey J. et. al. Prediction of stillbirth: an umbrella review of evaluation of prognostic variables // *Bjog.* - 2020. - Sep 15.
25. Wallimann T., Tokarska-Schlattner M., Schlattner U. The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine // *Amino Acids.* - 2011. - May. - T. 40, № 5. - C. 1271-96.
26. Wu G. Important roles of dietary taurine, creatine, carnosine, anserine and 4-hydroxyproline in human nutrition and health // *Amino Acids.* - 2020. - Mar. - T. 52, № 3. - C. 329-360.
27. Ydfors M., Hughes M. C., Laham R. et. al. Modelling in vivo creatine/phosphocreatine in vitro reveals divergent adaptations in human muscle mitochondrial respiratory control by ADP after acute and chronic exercise // *J Physiol.* - 2016. - Jun 1. - T. 594, № 11. - C. 3127-40.
28. Żelaźniewicz A., Nowak J., Pawłowski B. Birth size and morphological femininity in adult women // *BMC Evol Biol.* - 2020. - Aug 15. - T. 20, № 1. - C. 102.