

УДК 577.152:851.48:615.214

**Особенности метаболизма в кортиколимбической системе и крови при дексамфетамин-индуцированном биполярном расстройстве. Окислительный стресс и креатинкиназная система
(Сообщение 2)**

**О.А. Мовсесян, Н.Х. Алчуджян, Н.О. Мовсесян,
А.М. Акопян, А.А. Агабабова, М.Р. Оганнисян,
Г.Г. Минасян, Г.А. Геворкян**

*Институт биохимии им. Г.Х. Бунятыана НАН РА
0014, Ереван, ул. П.Севака, 5/1*

Ключевые слова: биполярное расстройство, дексамфетамин, гистопатология, креатинкиназа, кортиколимбическая система, лейкоциты, микробиота, митохондрии, перекисное окисление липидов, цитоплазма

Патологические процессы, лежащие в основе развития биполярного расстройства (БР), еще недостаточно выяснены. Нарушения микрофлоры сопутствуют заболеваниям ЦНС, включая психические расстройства и вносят свой вклад в метаболические сдвиги, происходящие в головном мозге [20]. Изменения микробиоты и гистопатологическая картина в регионах кортиколимбической системы мозга были продемонстрированы нами на модели дексамфетамин-индуцированного БР [4]. Эти изменения могут стимулировать выброс свободных радикалов, которые являются проводниками воспалительного процесса и участвуют в этиологии БР [17]. При БР в головном мозге нарушается работа системы креатин–фосфо–креатин–креатинфосфокиназа (КФК), снижается уровень мРНК КФК в гиппокампе и дорсолатеральном префронтальном кортексе (ПФК), а также падает содержание фосфокреатина и АТФ, снижается рН среды в лобной и височных долях [16, 24]. В представленной работе исследуются процессы свободнорадикального окисления и внутриклеточного энергообмена в отделах кортиколимбической системы и лейкоцитах крови в динамике *d*-амфетамин-индуцированного БР на фоне региональных патоморфологических изменений мозга и сдвигов микробиоты.

Материал и методы

Опыты осуществляли с соблюдением правил содержания и обращения с животными, изложенных в Директивах Европейского Сообщества и Советом от 22.09. 2010 (2010/63/ЕС) и одобренных комитетом по биомедицинской этике при Институте биохимии им. Г.Х. Бунятына НАН РА. Эксперименты проводили на половозрелых 3-месячных белых крысах-самцах линии Вистар массой 120-150 г, которые содержались в виварии в условиях естественного освещения и свободного доступа воды и пищи. Соответствующие по возрасту и полу животные были разделены на группы (по 12 животных в группе): контрольная, в которую были включены интактные крысы, и четыре опытные группы, в которых воспроизводили модель БР и исследовали сразу и через одну, две и три недели после прекращения инъекций *d*-амфетамин сульфата (дексамфетамин, АМРН) (Sigma, St. Louis, Mo.) – группы обозначались АМРН, постАМРН/1, постАМРН/2, постАМРН/3 соответственно [9].

Моделирование БР. Животные ежедневно (кроме выходных) получали одноразовую внутрибрюшинную инъекцию АМРН (0,2 мл) в возрастающих нетоксических дозах (2-6 мг/кг массы тела, 18 инъекций) [18, 29].

Поведение животных оценивали в тестах “открытое поле” и “приподнятый крестообразный лабиринт” [2, 9, 13].

Забор биологического материала. После тестирования на поведенческую активность, крыс декапитировали и забирали кровь и головной мозг. На льду из мозга извлекали ПФК, стриатум, гиппокамп и гипоталамус.

Микробиологический анализ. Животных вскрывали в асептических условиях (бокс) и для бактериологического анализа забирались образцы кала из нижней части кишки, крови, полученной после декапитации, и смывы с мозга. Все образцы культивировали в питательном бульоне с сахарозой 24 ч при 37 °С (кровь разводили 1:5, v/v). Выросшие культуры микроскопировали, пересевали на плотные питательные среды, чашки с агаром (среда Эндо, сахароза и кровяной агар) и инкубировали 24 ч. Пробы крови инкубировали 5 дней с ежедневным контролем роста. Качественный и количественный анализ микробиоты осуществляли на основе характеристики колоний (морфология и цвет), гемолиза, плазмокоагуляции, аэробной ферментации маннита и пр. согласно установленным процедурам [1, 8].

Выделение цитоплазматической и митохондриальной фракций структур мозга осуществляли методом дифференциального центрифугирования [5, 9].

Выделение лейкоцитов и плазмы крови – по ранее описанному методу [9].

Выделение митохондриальной и цитоплазматической фракций лейкоцитов крови осуществляли методом дифференциального центрифугирования [5, 9].

Активность КФК определяли методом Эннора и Розенберга по образованию креатина в обратной реакции переноса фосфатной группы с фосфокреатина на АДФ. Пробы инкубировали в течение 1 ч при 37 °С в 20 mM HEPES буфере pH 7.4 в присутствии 5.5 mM фосфокреатина и 0.06% АДФ [7]. Реакцию останавливали 0.5 N NaOH и 10% ZnSO₄ в пропорции 1:1 (по объему) с осаждением белка и последующим центрифугированием при 15000 об/мин 3 мин при комнатной температуре на настольной микроцентрифуге фирмы Eppendorf (США), после чего в супернатантах определяли содержание креатина. Активность КФК выражали в мкмоль креатина · мг⁻¹ белка · ч⁻¹.

Определение содержания креатина. К супернатантам депротеинизированных проб добавляли 1% α-нафтол (приготовленный в растворе 16% Na₂CO₃ и 6% NaOH) и 1% диацетил, выдерживали 20 мин в темноте при комнатной температуре, и содержание креатина определяли спектрофотометрически при длине волны 536 нм [7]. Концентрацию креатина рассчитывали по калибровочной кривой для креатина (0.02 – 2 мкМ).

Окислительный стресс оценивали по концентрации малонового диальдегида (МДА), основного конечного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ). Гомогенаты исследуемых проб депротеинизировали 10% ТХУ, центрифугировали и к безбелковым супернатантам добавляли 0.6N HCl и 0.72% тиобарбитуровую кислоту (ТБК) в пропорции 1 : 0.2 : 0.8 (по объему), инкубировали 15 мин в кипящей водяной бане и после охлаждения содержание образовавшихся ТБК-активных продуктов измеряли спектрофотометрически при длине волны 535 нм (коэффициент молярной экстинкции комплекса МДА-ТБК – $1.56 \cdot 10^{-5} \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) [3].

Содержание белка определяли методом Лоури [23].

Спектральные измерения осуществляли на спектрофотометре Specol 211 (Германия).

Статистика. Достоверность различий оценивалась с использованием параметрического однофакторного дисперсионного анализа (one-way Anova) и последующим постдисперсионным тестом Холм-Сидака (SigmaStat 3.5 for Windows). Анализ корреляций проводили на основе расчета коэффициента линейной корреляции Пирсона (r). В качестве критерия достоверности принимали $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Ранее нами сообщалось о значительных изменениях микробиоты крыс при БР, индуцированном систематическим приемом дексамфетаминa [4]. При этом в кишечной микрофлоре наблюдается стимулирование роста

оппортунистического грибка *Candida albicans*, маркера иммунодефицитного состояния и извращения иммунитета, способствующего развитию тревожного состояния и депрессии [37]. Детектируются патогенные гемолитические *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, которые оказывают влияние на количественный и качественный состав резидентной микрофлоры, при этом в регионах кортиколимбической системы наблюдались патоморфологические изменения [27]. По истечении трех недель после прекращения инъекций дексамфетамин выявленные нарушения микробиоты нивелировались, однако в головном мозге сохранялись гистопатологические сдвиги. Как видно из рис. 1, в исследуемых отделах наблюдались пролиферация клеток, уплотнения глии и отек.

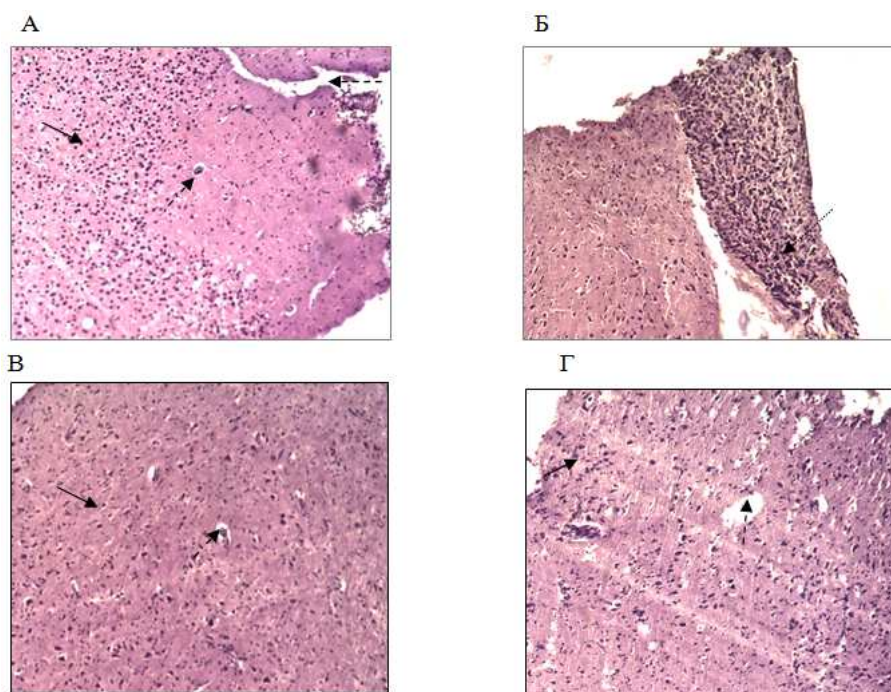


Рис. 1. Гистопатологические изменения в регионах кортиколимбической системы спустя три недели после отмены инъекций дексамфетамин. А. ПФК – пролиферация астроцитов (—▶), кровеносные сосудики (---▶), отек (····▶); Б. Стриатум – пролиферация астроцитов и уплотнения глии (····▶); В. Гиппокамп – крупные пролиферирующие клетки; Г. Гипоталамус – неравномерное распределение астроцитов, отек, мелкие сосудики. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение 100 X

Подобная картина, отчасти может быть обусловлена устойчивым окислительным стрессом, который выявлялся в отделах кортиколимбической системы не только непосредственно после прекращения инъекций дексамфетамин, но и по истечении трех недель постапфетаминного

периода. Результаты изучения процессов ПОЛ в динамике БР представлены на рис. 2. У крыс группы АМРН повышение содержания МДА в 4.6, 3.4, 3.8 и 5.3 раза было выявлено в ПФК, гиппокампе, стриатуме и гипоталамусе соответственно, по сравнению с контролем (рис. 2).

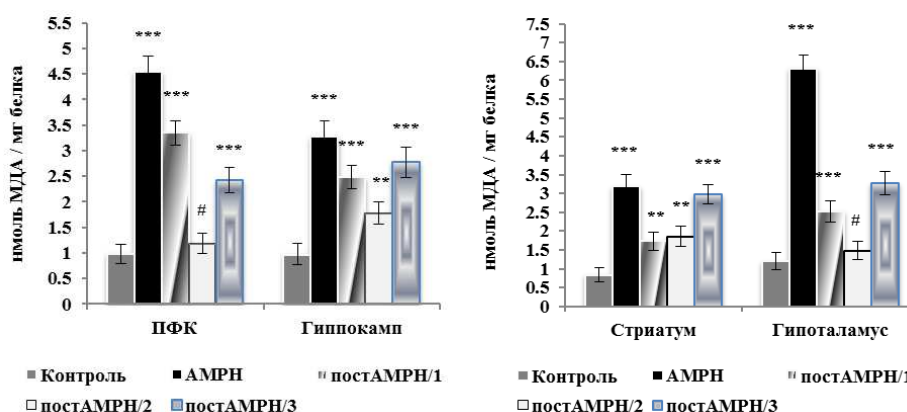


Рис. 2. Перекисное окисление липидов в отделах кортиколимбической системы в динамике дексамфетамин-индуцированного БР. Здесь и далее результаты представлены в виде $M \pm SEM$, $n=12$, достоверность (p) различий по сравнению с контролем — обозначениями: # $p>0.05$, * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$

В первые две недели постафетаминного периода уровень МДА снижался в исследуемых отделах мозга, нормализуясь в ПФК и гипоталамусе крыс постАМРН/2 группы, но через 3 недели вновь возрастал, превышая контрольные значения в 2.5, 2.8, 3.5 и 2.7 раза в ПФК, гиппокампе, стриатуме и гипоталамусе соответственно. Причины подобного всплеска окислительного стресса еще предстоит выяснить.

Данные клинической практики свидетельствуют о вовлечении в этиологию БР иммунной системы [12]. В этой связи процессы ПОЛ были изучены в лейкоцитах и плазме крови в динамике БР (рис. 3). У животных АМРН группы обнаруживалось возрастание МДА в 3.4 и 4.7 раза в лейкоцитах и плазме соответственно, по сравнению с контролем. Через неделю после прекращения инъекций АМРН показатели уровня МДА падали даже ниже контроля и оставались на этом уровне через две и три недели постафетаминного периода, что, возможно, указывает на стойкое активирование компенсаторных механизмов в иммунных клетках после отмены психостимулятора, в отличие от картины в регионах мозга.

Отметим, что ПОЛ вызывает образование липидных рафтов (микродоменов) в нативных клеточных мембранах, препятствуя их нормальному функционированию [14]. Кроме того, МДА взаимодействует с аминокислотными группами белков, образуя нерастворимые липид-белковые комп-

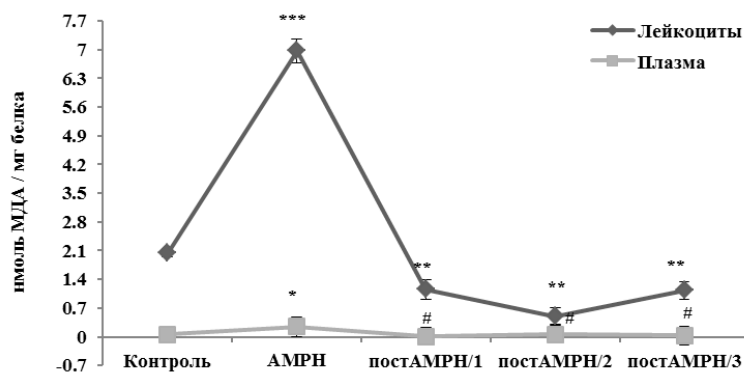


Рис. 3. Перекисное окисление липидов в лейкоцитах в динамике дексамфетамин-индуцированного БР

лексы, так называемые пигменты изнашивания, или липофусцины [35]. Продукты липопероксидации и активные формы кислорода при их сверхобразовании влияют на конформацию антиоксидантных ферментов, уменьшая сродство к субстратам и/или кофакторам, подавляют активность антиоксидантной системы, что для мозга особенно опасно в силу низкой активности последней и высокого уровня в мозге полиненасыщенных жирных кислот, весьма восприимчивых к окислительному повреждению [11]. Окислительный стресс может вносить свой вклад в стимулирование активности аргиназы при АМРН-индуцированном БР [9]. Возрастание активности аргиназы при окислительном стрессе наблюдается в плазме здоровых людей [27]. Показано, что выброс супероксид-аниона и H_2O_2 вызывает повышение мРНК цитоплазматического изофермента аргиназы и ее активности в альвеолярных макрофагах [25]. Окисленные липопротеины индуцируют аргиназу в мышинных макрофагах [19].

Как уже отмечалось, креатинкиназная система участвует в поддержании клеточного редокс-статуса, помимо того, что обеспечивает потребность мозга в большом количестве энергии в короткие интервалы времени [15]. КФК представлена в тканях цитоплазматическими и митохондриальными формами, которые реализуют регуляцию энергообмена на уровне структурных компонентов клетки [30]. Результаты изучения регионального влияния дексамфетамина и его отсроченных эффектов на внутриклеточную активность КФК в головном мозге представлены на рис. 4-7. В АМРН-группе активность КФК падает в 1.27, 1.65, 2.11 и 1.76 раза в цитоплазме ПФК, стриатума, гиппокампа и гипоталамуса, в митохондриях она также снижалась в 1.51, 1.89 и 1.85 раза в стриатуме, гиппокампе и гипоталамусе соответственно, по сравнению с контролем, за исключением ПФК, где не выявлено достоверных отклонений.

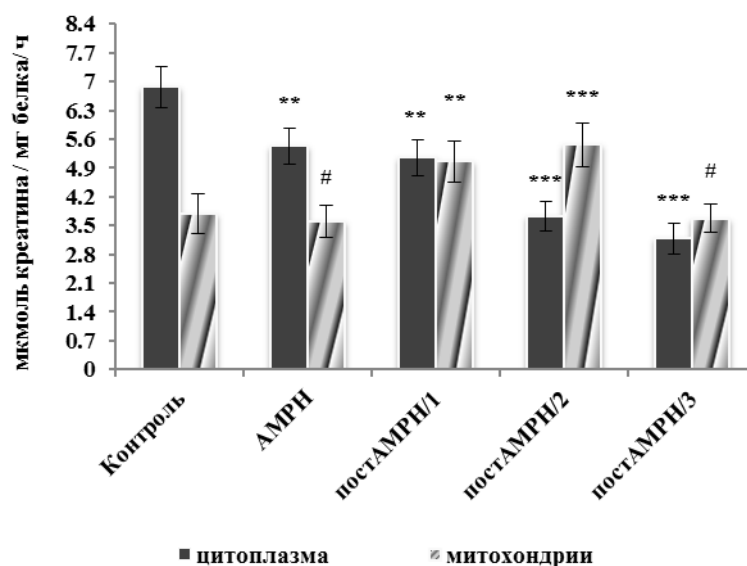


Рис. 4. Субклеточная активность креатинфосфокиназы ПФК в динамике дексамфетамин-индуцированного БР

Полученные данные совпадают с результатами исследований других авторов, которые при амфетамин-индуцированной мании у крыс выявили ингибирование активности КФК в стриатуме, гиппокампе и гипоталамусе, но не ПФК [18]. В наших экспериментах в цитоплазме тканей ПФК небольшое угнетение активности КФК усиливалось в постафетаминный период и достигало максимума через 3 недели, падая в 2.2 раза по сравнению с контролем, в то время как в митохондриях активность фермента совпадала с нормой, а в группах постАМРН/1 и постАМРН/2 даже несколько увеличивалась (рис. 4). В стриатуме активность КФК повышалась уже через неделю после отмены инъекций АМРН, несколько превышая норму как в цитоплазме, так и в митохондриях, колебания активности наблюдались и в группах постАМРН/2 и постАМРН/3, в последней цитоплазматическая активность КФК нормализовалась, а митохондриальная – была ниже контроля в 2.2 раза (рис. 5).

В гиппокампе в течение трех недель в исследуемых клеточных компартментах наблюдалось снижение активности КФК, но в группе постАМРН/3 цитоплазматическая активность КФК нормализовалась, тогда как в митохондриях падала в 3.45 раза, по сравнению с контролем (рис. 6). В гипоталамусе прослеживались сходные отсроченные эффекты дексамфетамина, а именно: в группах АМРН и постАМРН/1 активность КФК в цитоплазме и митохондриях снижалась, позднее нормализовалась в группе постАМРН/2, а к концу третьей недели (группа постАМРН/3) вновь снижалась в 2.61 и 1.98 раза соответственно, по сравнению с контрольными значениями (рис. 7). Таким образом, спустя три недели после

прекращения введения дексамфетамина в митохондриях стриатума, гиппокампа и гипоталамуса происходит достоверное снижение активности КФК, а в ПФК и гипоталамусе – и в цитоплазме, что, вероятно, связано с включением сигнальных механизмов, пролонгирующих влияние психостимулятора.

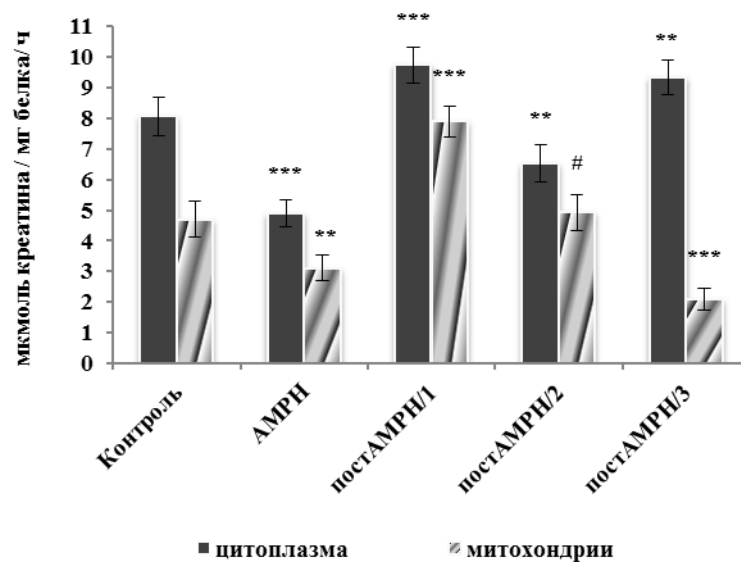


Рис. 5. Субклеточная активность креатинфосфокиназы стриатума в динамике дексамфетамин-индуцированного БР

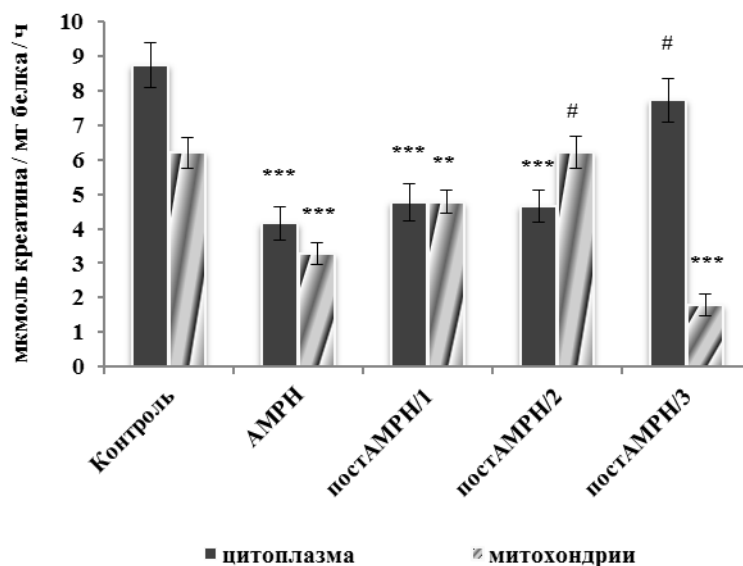


Рис. 6. Субклеточная активность креатинфосфокиназы гиппокампа в динамике дексамфетамин-индуцированного БР

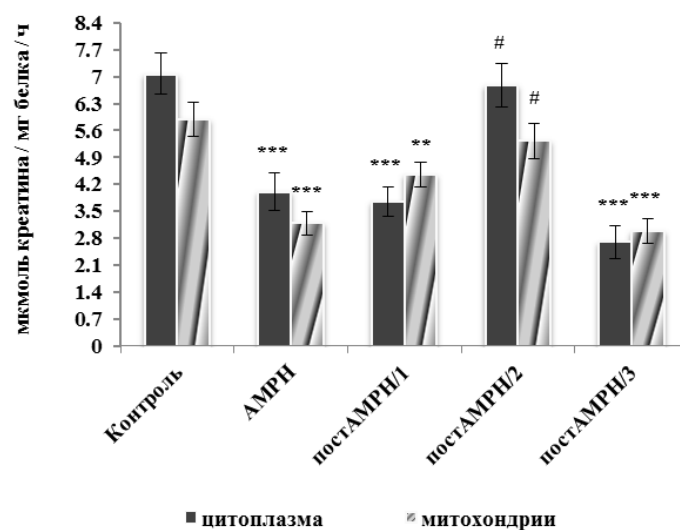


Рис. 7. Субклеточная активность креатинфосфокиназы гипоталамуса в динамике дексамфетамин-индуцированного БР

При этом в отделах кортиколимбической системы происходит нарушение баланса активности КФК в цитоплазме (в которой она превалирует в норме) и митохондриях, а именно: в ПФК и гипоталамусе выравниваются, а в митохондриях стриатума и гиппокампа активность КФК более чем в 4 раза ниже, по сравнению с цитоплазмой (в контроле она ниже в 1.7 и 1,4 раза соответственно).

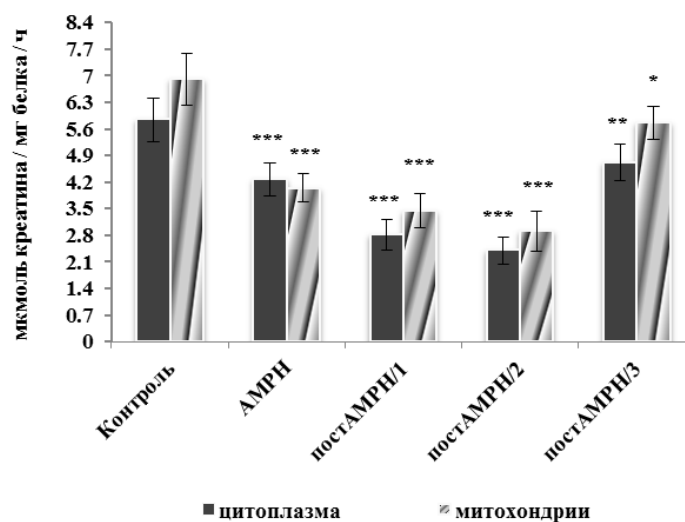


Рис. 8. Субклеточная активность креатинфосфокиназы лейкоцитов в динамике дексамфетамин-индуцированного БР

В лейкоцитах дексамфетамин также вызывал последовательное снижение активности КФК более чем вдвое в цитоплазме и митохондриях в течение первых двух недель постамфетаминового периода, однако через три недели она возросла (рис. 8).

Одновременно в клеточных компартментах кортиколимбической системы и лейкоцитов детектировалось времязависимое снижение содержания креатина, положительно коррелирующее с активностью КФК (таблица).

Таблица

Корреляция между активностью КФК и содержанием креатина в мозге и лейкоцитах крыс при дексамфетамин-индуцированном БР

Линейный коэффициент корреляции Пирсона (r)		
Фракции	цитоплазма	митохондрии
ПФК	0.8589	0.8645
Стриатум	0.8149	0.8102
Гиппокамп	0.5215	0.5989
Гипоталамус	0.921	0.6839
Лейкоциты	0.9261	0.428 [#]

Примечание. Корреляция достоверна при $p < 0.05$, [#] $p > 0.05$

Молекула КФК состоит из двух различных субъединиц, и ее активной формой является димер, причем в цитоплазме представлена только димерная форма, а в митохондриях в состоянии динамического равновесия существуют две взаимопревращаемые олигомерные формы – димер и октамер (68 и 32 % соответственно) [31]. Активирование свободно-радикального окисления при ишемии головного мозга изменяет соотношение димер/октамер: кратковременная ишемия (30 мин) смещает соотношение в сторону образования димера, тогда как долговременная (18 ч) приводит к росту доли октамера [6]. Именно митохондриальная КФК взаимодействует с фосфолипидами клеточных мембран, причем ее октамер способствует образованию и укреплению контактных сайтов внутренней и внешней мембран, укрепляя их структуру и повышая резистентность, обеспечивая тем самым эффективность энергообразования в митохондриях [32]. Снижение активности фермента в митохондриях, вероятно, связано с ингибированием образования октамера, что будет сопровождаться дестабилизацией мембранных структур, нарушением процессов энергообмена и их функциональной эффективности. Отметим, что креатин наряду с КФК вносит свой вклад в защиту мембранных структур клетки от апоптоза и лизиса [36, 38]. В то же время КФК препятствует закислению внутриклеточной среды, а в митохондриях снижает уровень активных

форм кислорода [26]. Антиоксидантные свойства креатина также препятствуют развитию окислительного стресса [22]. Из вышесказанного следует, что подавление креатинкиназной системы, наряду со снижением энергетического потенциала, будет ослаблять защитные антиоксидантные механизмы при БР. Кроме того, сдвиги в интрацеллюлярной активности КФК и уровне креатина будут влиять на поведение животных. Так нокаутирование одной из изоформ КФК сопровождается нарушением поведенческой активности, вследствие изменений нейрональных процессов в гиппокампе, а у животных, дважды нокаутированных по КФК, уменьшаются размеры гиппокампа, снижаются масса тела, пространственная память и привитые навыки [21, 34]. Помимо того, что эргогенное действие креатина благоприятно влияет на обучение и память, он функционирует в ЦНС как нейромодулятор/нейротрансмиттер, оказывая непосредственное воздействие на психические процессы [15].

Таким образом, при дексамфетамин-индуцированном БР нарушения микробиоты сопровождаются пролонгированными гистопатологическими изменениями в мозге, активированием процессов ПОЛ и подавлением креатинкиназной системы, ассоциированными с внутриклеточными метаболическими превращениями аргинина в регионах кортиколимбической системы и лейкоцитах крови. Все эти процессы вносят свой вклад в комплексную картину БР и могут рассматриваться в качестве перспективных терапевтических мишеней.

Поступила 26.04.17

**Նյութափոխանակության տեղաշարժերը կեղևալիմբիական
համակարգում և արյան մեջ՝ d-ամֆետամինով մակածված
երկբևեռ խանգարման ժամանակ:
Օքսիդացնող սթրես և կրեատինկինազային համակարգը
(Հաղորդում 2)**

**Հ. Ա. Մովսեսյան, Ն. Խ. Ալշուջյան, Ն. Հ. Մովսեսյան, Ա. Մ. Հակոբյան,
Ա. Ա. Աղաբաբովա, Մ. Ռ. Հովհաննիսյան, Գ. Գ. Մինասյան,
Գ. Ա. Գևորգյան**

Դեքսամֆետամինով մակածված երկբևեռ խանգարման (ԵԽ) ժամանակ ստամոքսաղիքային տրակտում փոփոխվում է միկրոբիոտան և հայտնաբերվում են ախտածին մանրէներ: Միաժամանակ գլխուղեղի կեղևալիմբիական համակարգի բաժիններում և արյան լեյկոցիտներում խթանվում են լիպիդների գերօքսիդացման գործըն-

թացները և ճնշվում է կրեատինկինազային համակարգը: Դիտարկված փոփոխությունները ներգրավված են արգինինի ենթաբջջային նյութափոխանակման ուղիների տեղաշարժերի մեջ և ԵՄ ախտաբանական մեխանիզմներում:

**Metabolic changes in the corticolimbic system and blood following d-amphetamine-induced bipolar disorder. Oxidative stress and creatine kinase system
(Report 2)**

**H.A. Movsesyan, N.Kh. Alchujyan, N.H. Movsesyan, A.M. Hakobyan,
A.A. Agababova, M.R. Hovhannisyan, G.G. Minasyan, G.A. Gevorgyan**

Alterations in the gastrointestinal microbiota and manifestation of pathogenic bacteria occurred following dexamphetamine-induced bipolar disorder (BD). Simultaneously, stimulation of lipid peroxidation processes and suppression of creatine kinase system were observed in the regions of brain corticolimbic system and blood leukocytes that appeared to be contributed to changes in the arginine intracellular metabolic pathways and involved in the pathophysiology of BD.

Литература

1. Агабабова А.А., Мовсесян Н.О., Акопян А.М., Авагян О.Х. Морфогистохимические изменения при асцитной карциноме Эрлиха на фоне воздействия кишечной палочки. Докл. НАН РА, 2013, 113 (3), с. 303–310.
2. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М., 1991.
3. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.
4. Геворкян Г.А., Акопян А.М., Мовсесян О.А., Агабабова А.А. Микробиота крыс под воздействием амфетамина. Докл. НАН РА, 2016, 116 (3), с. 304–309.
5. Дижее Г.П., Ещенко Н.Д., Дижее А.А., Красовская И.Е. Введение в технику биохимического эксперимента. СПб., 2003.
6. Ерлыкина Е.И., Сергеева Т.Ф. Ферментативная характеристика креатинкиназной системы при нарушении гемодинамики мозга. Бюл. Эксп. Биол. Мед., 2010, 149 (1), с. 18–21.
7. Иванов И.И., Коровкин Б.Ф., Маркелов И.М. Введение в клиническую энзимологию. Л., 1974.
8. Методические указания по микробиологической диагностике заболеваний, вызванных энтеробактериями. (Покровский В.И. ред.) М., 1984.
9. Мовсесян О.А., Алчуджян Н.Х., Мовсесян Н.О. и др. Особенности метаболизма в кортиколимбической системе и крови при дексамфетамин-индуцированном биполярном расстройстве. Альтернативные пути превращения аргинина (Сообщение 1). Мед. наука Армении, 2017, т. LVII, 2, с. 12–24.

10. Фрик Г., Прейснер З.С., Иенсен Г.Л., Бурмейстер Ю. В кн.: Иммунологические методы. (под ред. Х. Фримеля), М., 1979.
11. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Lipid oxidation and peroxidation in CNS health and disease: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2009, 12 (1), p. 125–169.
12. Anisman H. Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: implication for major depressive disorder. *J. Psychiatry Neurosci.*, 2009, 34, p. 4–20.
13. Augustsson H., Meyerson B. Exploration and risk assessment: a comparative study of male house mice (*Mus musculus*) and two laboratory strains. *Physiol. Behav.*, 2004, 81 (4), p. 685–698.
14. Ayuyan A.G., Cohen F.S. Lipid peroxides promote large rafts: effects of excitation of probes in fluorescence microscopy and electrochemical reactions during vesicle formation. *Biophys. J.*, 2006, 91 (6), p. 2172–2183.
15. Beard E., Braissant O. Synthesis and transport of creatine in the CNS: importance for cerebral functions. *J. Neurochem.*, 2010, 115 (2), p. 297–313.
16. Dager S.R., Friedman S.D., Parow A. et al. Brain metabolic alterations in medication-free patients with bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2004, 61 (5), p. 450–458.
17. Emerit J., Edeas M., Bricaire F. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Biomed. Pharmacother.*, 2004, 58 (1), p. 39–46.
18. Frey B.N., Valvassori S.S., Réus G.Z. et al. Effects of lithium and valproate on amphetamine-induced oxidative stress generation in an animal model of mania. *J. Psychiatry Neurosci.*, 2006, 31 (5), p. 326–332.
19. Gallardo-Soler A., Gomez-Nieto C., Campo M.L. et al. Arginase I induction by modified lipoproteins in macrophages: a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma/delta-mediated effect that links lipid metabolism and immunity. *Mol. Endocrinol.*, 2008, 22 (6), p. 1394–1402.
20. Grenham S., Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G. Brain–gut–microbe communication in health and disease. *Front. Physiol.*, 2011, 2 (94), p. 1–15.
21. Jost C.R., Van der Zee C.E., Zandt H.J.A. et al. Creatine kinase B-driven energy transfer in the brain is important for habituation and spatial learning behaviour, mossy fibre field size and determination of seizure susceptibility. *Eur. J. Neurosci.*, 2002, 15 (10), p. 1692–1706.
22. Lawler J.M., Barnes W.S., Wu G. et al. Direct antioxidant properties of creatine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002, 290 (1), p. 47–52.
23. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 1951, 193, p. 265–275.
24. MacDonald M.L., Naydenov A., Chu M. et al. Decrease in creatine kinase messenger RNA expression in the hippocampus and dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 2006, 8 (3), p. 255–264.
25. Matthiesen S., Lindemann D., Warnken M. et al. Inhibition of NADPH oxidase by apocynin inhibits lipopolysaccharide (LPS) induced up-regulation of arginase in rat alveolar macrophages. *Eur. J. Pharmacol.*, 2008, 579 (1-3), p. 403–410.
26. Meyer L.E., Machado L.B., Santiago A.P. et al. Mitochondrial creatine kinase activity prevents reactive oxygen species generation: Antioxidant role of mitochondrial kinase-dependent ADP re-cycling activity. *J. Biol. Chem.*, 2006, 281 (49), p. 37361–37371.
27. Movsesyan H.A., Alchujyan N.Kh., Aghababova A.A. et al. Effects of d-amphetamine on the regional activity of arginase isoforms in the rat corticolimbic brain. *Proceedings YSU*, 2016, 3, p. 36–43.
28. Ogino K., Takahashi N., Takigawa T. Association of serum arginase I with oxidative stress in a healthy population. *Free Radic. Res.*, 2011, 45, p. 147–155.
29. Robinson T.E., Camp D.M. Long-lasting effects of escalating doses of d-amphetamine on brain monoamines, amphetamine-induced stereotyped behavior and spontaneous nocturnal locomotion. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1987, 26 (4), p. 821–827.
30. Schlattner U., Klaus A., Ramirez Rios S. et al. Cellular compartmentation of energy metabolism: creatine kinase microcompartments and recruitment of B-type creatine kinase to specific subcellular sites. *Amino Acids*, 2016, 48 (8), p. 1751–1774.

31. Schnyder T., Rojo M., Furter R., Wallimann T. The structure of mitochondrial creatine kinase and its membrane binding properties. *Mol. Cell Biochem.*, 1994, 133–134, p. 115–123.
32. Speer O., Bäck N., Buerklen T. *et al.* Octameric mitochondrial creatine kinase induces and stabilizes contact sites between the inner and outer membrane. *Biochem. J.*, 2005, 385 (Pt 2), p. 115–123.
33. Streck E.L., Amboni G., Scaini G. *et al.* Brain creatine kinase activity in an animal model of mania. *Life Sci.*, 2008, 82 (7-8), p. 424–429.
34. Streijger F., Oerlemans F., Ellenbroek B.A. *et al.* Structural and behavioural consequences of double deficiency for creatine kinases BCK and UbCKmit. *Behav. Brain Res.*, 2005, v. 157, p. 219–234.
35. Terman A., Brunk U. Lipofuscin. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 2004, 36 (8), p. 1400–1404.
36. Tokarska-Schlattner M., Epand R.F., Meiler F. *et al.* Phosphocreatine interacts with phospholipids, affects membrane properties and exerts membrane-protective effects. *PLoS ONE*, 2012, 7 (8), e43178.
37. Truss C.O. The role of *Candida albicans* in human illness. *Orthomol. Psych.*, 1981, 10 (4), p. 228–238.
38. Wallimann T., Tokarska-Schlattner M., Schlattner U. The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. *Amino Acids*, 2011, 40 (5), p. 1271–1296.