

## OPEN ACCESS

Отредактировано:

Патриция

Конвей, Университет Нового

Южного Уэльса,

Австралия

Проверено:

Софи

Лаутруп, Университет

Осло, Норвегия

Элис Э. Кейн,

Гарвардская

медицинская школа,

Соединенные Штаты

\*Корреспонденция:

Хао Хуанг

[hank@effepharm.com](mailto:hank@effepharm.com)

Специализированный раздел: Эта статья была представлена в журнале "Питание при старении и здоровье".

Долголетие

е, раздел журнала

*Frontiers in Aging*

Принято: 10 января 2022 года

Принято: 02 марта 2022 г.

Опубликовано: 05 мая 2022 г.

Цитирование:

*Huang H (2022)*

Многоцентровое,

рандомизированное, двойное слепое,

параллельного дизайна, плацебо-

контролируемое исследование для

# in Aging двойное слепое, параллельного дизайна, контролируемое плацебо исследование для оценки эффективности и безопасности Uthever (добавка NMN), перорально принимаемой добавки у взрослых среднего и пожилого возраста

Хао Хуанг\*

Effepharm (Shanghai) Co., Ltd., Шанхай, Китай

**Цель:** Целью исследования было оценить антивозрастной эффект NMN и его безопасность в двойном слепом, параллельном, рандомизированном контролируемом клиническом исследовании.

**Методы:** Исследование проводилось на 66 здоровых людях в возрасте от 40 до 65 лет, которым было предписано принимать по две капсулы (каждая из которых содержала 150 мг NMN или крахмального порошка) один раз в день после завтрака в течение 60 дней.

**Результаты:** На 30-й день уровень  $NAD^+ / NADH$  в сыворотке крови заметно повысился, т.е. на 11,3%, в то время как в группе плацебо изменений не наблюдалось. В конце исследования, т.е. на 60-й день, уровень  $NAD^+ / NADH$  увеличился еще на 38% по сравнению с исходным уровнем, тогда как в группе плацебо он составил всего 14,3%. В случае с SF 36, на 60-й день в группе Uthever наблюдалось повышение на 6,5%, в то время как в группе плацебо - всего на 3,4%. В конце исследования средний индекс HOMA IR вырос на 0,6% в группе Uthever и на 30,6% в группе плацебо по сравнению с исходным уровнем.

**Заключение:** Повышение уровня  $NAD^+ / NADH$  на 30-й и 60-й день продемонстрировало потенциал Uthever в повышении уровня  $NAD^+$  в клетках, что связано с повышением уровня энергии и антивозрастным эффектом. Повышение

чувствительности к инсулину также связано со старением. В группе Uthever не было отмечено заметных изменений в показателе HOMA, в то время как в группе плацебо наблюдался заметный рост, что свидетельствует об антивозрастном эффекте Uthever, поскольку в отсутствие этого препарата показатели ухудшались.

Регистрация клинического испытания: ([clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)), идентификатор (NCT04228640 NMN).

Ключевые слова: NADH, средний возраст, антивозрастная терапия, Uthever, рандомизированное контролируемое исследование, HOMA, SF-36, NMN



Многоцент  
ровое,  
рандомизи  
рованное,

## ВВЕДЕНИЕ

Достижения в области медицинских наук привели к общему увеличению продолжительности жизни людей. Это привело к постоянной нагрузке на государственные финансы для того, чтобы сделать старение здоровым, что вызвало интерес ученых всего мира к исследованию антивозрастных соединений. Несколько фармацевтических препаратов, таких как метформин, рапамицин и активаторы SIRT1, доступны на рынке и изучаются в качестве препаратов против старения в ходе клинических испытаний (Barzilai 2017; Campisi et al., 2019, NCT04488601). Исследователи находятся в поиске некоторых эндогенных соединений, которые могут обладать потенциалом для достижения здоровой и продуктивной жизни даже в пожилом возрасте. Никотинамид мононуклеотид (NMN) является одной из таких эндогенных молекул. Никотинамид мононуклеотид (NMN) - это биологически активный нуклеотид, естественным образом синтезируемый из фосфатной группы и никотинамида рибозида ферментом NAMPT (Bieganowski and Brenner, 2004). NMN является промежуточной молекулой в биосинтезе никотинамид-аденин-динуклеотида ( $NAD^+$ ) (Hsu et al., 2010), который выступает в качестве важного субстрата для различных ферментов, способствующих ферментативному превращению в  $NAD^+$  в организме человека (Berger et al., 2005).  $NAD^+$  является важным кофактором во всех живых клетках, участвующих в фундаментальных биологических процессах. Снижение уровня  $NAD^+$  связано с признаками старения, многими возрастными заболеваниями, такими как рак, метаболические нарушения и неврологические расстройства (Aman et al., 2018).

Известно, что старение характеризуется снижением выработки энергии митохондриями из-за истощения  $NAD^+$  во многих органах, таких как поджелудочная железа, скелетные мышцы, печень, кожа, жировая ткань и мозг (Mills et al., 2016; Mouchiroud et al., 2013; Kincaid and Bossy-Wetzel, 2013). Исследование показало, что повышение уровня  $NAD^+$  потребляющих ферментов, например,  $NAD^+$  зависимой ацетилазы (Sirtuins), поли ADP-рибоза полимеразы (PARP) и  $NAD^+$ азы (CD38), способствует снижению  $NAD^+$  с возрастом (Camecho-Pereira et al., 2016). Наряду с этим происходят и другие изменения, такие как повреждение ДНК, когнитивные нарушения, инактивация генов сиртуинов, которые могут быть восстановлены с помощью  $NAD^+$ . Считается, что введение NMN может компенсировать дефицит  $NAD^+$ , вызванный этими ферментами, потребляющими  $NAD^+$ . Исследование *in vitro* (Berger et al., 2005) показало, что три изоформы человеческой никотинамидмононуклеотид аденилил-трансферазы (NMNAT) катализируют превращение NMN в  $NAD^+$ , катализируя обратимую реакцию  $NMN + ATP \rightleftharpoons NAD^+ + PPi$ .

Кроме того, NMN и NR имеют меньше побочных эффектов, чем другие предшественники  $NAD^+$  (Cantó et al., 2012; Mackay et al., 2012).

Различные доклинические исследования продемонстрировали разнообразную фармакологическую

активность NMN при ишемии сердца и головного мозга, болезни Альцгеймера, вызванной диетой и возрастом диабете 2 типа и ожирении, которые связаны с дефицитом  $NAD^+$  (Yoshino et al., 2011; Yamamoto et al., 2014; Long et al., 2015; Fang et al., 2017). Последние данные формируют картину, в которой низкокалорийный режим и физические упражнения могут улучшить здоровое старение, а для противодействия старению было предложено несколько фармакологических стратегий. Наиболее эффективные меры, предложенные на сегодняшний день, сходятся лишь на нескольких клеточных процессах, в

Параметры	Утевер (N = 31)	Плацебо (N = 31)	p Значени я
<sup>a</sup> Возраст (годы)			0.74
Средний	47.76	47.21	
SD	06.60	06.55	
Диапазон	40.00-64.00 лет	40.00-64.00 лет	
<sup>a</sup> Вес (кг)			0.39
Средний	62.10	60.83	
SD	06.14	05.61	
Диапазон	50.00-72.00 кг	53.00-76.00 кг	
<sup>a</sup> Высота (см)			0.81
Средний	156.73	156.97	
SD	04.03	04.18	
Диапазон	149.00-162.00 см.	146.00-164.00 см.	
<sup>a</sup> ИМТ (кг/м) <sup>2</sup>			0.37
Средний	25.26	24.72	
SD	02.34	02.40	
Диапазон	21.60-29.20 кг/м <sup>2</sup>	20.10-30.30 кг/м <sup>2</sup>	
<sup>b</sup> Секс			0.60
Мужчина	13 (41.9)	15 (48.4)	
Женский	18 (58.1)	16 (51.6)	

<sup>a</sup>С помощью t-теста Стьюдента.

<sup>b</sup>По тесту Хи-квадрат  $p > 0,05$  считалось не значительным.

в частности, сигнализация о питательных веществах, эффективность митохондрий, протеостаз и аутофагия (de Cabo et al., 2014).

Многообещающие результаты доклинических испытаний привели к оценке NMN на людях. Было проведено одноручное нерандомизированное исследование путем однократного перорального приема 100, 250 и 500 мг NMN у 10 здоровых японских мужчин, которое показало, что NMN безопасен для применения у людей (Junichiro et al., 2020). Он также был исследован у женщин постменопаузального возраста с ожирением и преддиабетом в течение 10 недель для определения его влияния на чувствительность мышц к инсулину (Yoshino et al., 2021). В настоящее время NMN оценивается на предмет влияния на кардиометаболическую функцию, эффективности у пациентов с гипертонией и в качестве антивозрастной добавки в дозах от 200 до 500 мг/день (реестр испытаний США №. NCT03151239, NCT03151239, NCT04910061, NCT04862338, NCT04823260, NCT04571008, NCT04903210, и NCT04664361) продолжительностью 29 дней-16 недель.

Имеются ограниченные данные об эффективности NMN в качестве антивозрастной добавки. Дизайн настоящего исследования основан на имеющихся доклинических данных о NMN в качестве добавки. Целью данного исследования было оценить безопасность и эффективность Uthever, добавки никотинамида мононуклеотида (NMN), в стимулировании метаболизма NAD<sup>+</sup> у взрослых среднего и пожилого возраста, тем самым оценив его антивозрастной эффект у 66 взрослых и пожилых людей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

## Исследуемая популяция

Исследование проводилось на здоровых людях в возрасте 40-65 лет, ИМТ (индекс массы тела) составлял от 18,5 до 35 кг/м<sup>2</sup>. Испытуемые были признаны здоровыми путем оценки жизненно важных показателей, физического обследования и истории болезни,

ТАБЛИЦА 2 | Сравнение изменений среднего содержания NAD<sup>+</sup>/NADH в клетках крови между группами.

Продолжительность (дни) значение	Среднее значение NAD <sup>+</sup> /NADH (пмоль/мл) ( $\bar{X} \pm SD$ )		p
	Утевер (N = 31)	Плацебо (N = 31)	
Базовый уровень	6.57 ± 4.36	7.12 ± 4.56	0.62
30	7.31 ± 6.82	7.12 ± 5.66	-
60	9.07 ± 5.65	8.14 ± 4.86	-
Средняя разница (исходный день - 30-й день) (значение p)	0.73 ± 8.38 (0.63)	0.00 ± 6.61 (1.0)	0.70
Средняя разница (исходный день - 60-й день) (значение p)	2.50 ± 8.21 (0.10)	1.01 ± 5.35 (0.30)	0.40

По тесту Стьюдента "t" p > 0,05 считалось не значительным.

ТАБЛИЦА 3 | Сравнение изменений в общем пройденном расстоянии (тест 6-минутной ходьбы) между группами.

Продолжительность (дни) значение	Среднее общее пройденное расстояние (километры) ( $\bar{X} \pm SD$ )		p
	Утевер (N = 31)	Плацебо (N = 31)	
Базовый уровень	0.46 ± 0.03	0.51 ± 0.24	0.25
30	0.48 ± 0.02	0.53 ± 0.26	-
60	0.49 ± 0.02	0.53 ± 0.27	-
Средняя разница (исходный день - 30-й день) (значение p)	*0.02 ± 0.04 (0.01)	*0.02 ± 0.03 (0.01)	0.10
Средняя разница (исходный день - 60-й день) (значение p)	*0.03 ± 0.04 (0.00)	*0.02 ± 0.05 (0.03)	0.38

По тесту Стьюдента "t" p > 0,05 считалось не значительным.

включая любые сопутствующие препараты, а также несколько лабораторных анализов (гематология, клиническая химия и анализ мочи), электрокардиограмма (ЭКГ) и рентгенография во время скрининга. В исследование не включались люди с атеросклеротической болезнью и/или сердечно-легочными заболеваниями, историей наркомании или алкоголизма, нестабильными психическими заболеваниями, которые могли бы повлиять на способность участника соблюдать условия исследования, те, кто использует статины, а также беременные или кормящие женщины. Скрининг проводился за четыре дня до приема препарата. Всего было отобрано 70 потенциальных участников, из которых 66 были признаны соответствующими всем критериям включения и исключения. Эти 66 испытуемых были рандомизированы в группу NMN или группу плацебо в соответствии со схемой рандомизации в соотношении 1:1. После снятия ослепления было установлено, что 31 испытуемый находится в активной группе, а 35 - в группе плацебо. Таким образом, 31 испытуемый из каждой группы был выбран случайным образом, чтобы избежать перекаса данных в анализе. Анализ был проведен на 62 испытуемых Рисунок 1.

## Дизайн исследования

Данное исследование проводилось как рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование параллельного дизайна. Оно проводилось в клинике и исследовательском центре Swasthya и больнице Nirmaaya в Пунае, Индия. До начала исследования Королевский комитет по этике, Пуна, Индия, рассмотрел протокол клинического исследования, форму информированного согласия и соответствующие переводы МКФ (хинди и маратхи) и дал свое согласие на заседании,

состоявшемся 6 января 2020 года. Независимый комитет по этике был сформирован в соответствии с правилами применения новых лекарственных средств и клинических испытаний 2019 года и должным образом зарегистрирован в Главном контролере лекарственных средств Индии под номером - ECIV45/Indt/MI/2013/RR-19. Данное исследование проводилось в соответствии с надлежащей клинической практикой (GCP) и принципами Хельсинкской декларации. Все испытуемые были проинформированы о цели, содержании и рисках исследования.

и добровольно подписали письменное информированное согласие перед зачислением в исследование.

## Оценка эффективности и безопасности

Всем испытуемым было предписано принимать по две капсулы (каждая из которых содержала 150 мг NMN/крахмального порошка) добавки Uthever (NMN) или плацебо один раз в день после завтрака в течение 60 дней. Чтобы оценить эффективность NMN (Uthever) в стимулировании метаболизма  $NAD^+$  и его влияние на людей среднего и пожилого возраста, в качестве первичных конечных точек исследования оценивались такие параметры, как концентрация  $NAD^+$  /NADH в сыворотке крови, тест на выносливость при ходьбе в течение 6 минут, систолическое и диастолическое артериальное давление, пульсовое давление и опросник SF-36. НОМА (оценка гомеостатической модели) также оценивалась в качестве исследовательской конечной точки. Для проверки безопасности NMN в дозе 300 мг в течение 60 дней проводились лабораторные тесты безопасности и тесты функции органов. Эти оценки безопасности проводились на исходном уровне и в конце исследования. Таким образом, любые значительные побочные эффекты были бы видны по сниженным лабораторным показателям и тестам функции органов. В результате, любое клинически значимое ухудшение параметров по сравнению с отсутствием лечения (как показано на исходном уровне) свидетельствовало бы о том, что активная группа оказывает негативное воздействие и имеет проблемы с безопасностью.

Концентрация  $NAD^+$  /NADH в сыворотке крови была проверена с помощью колориметрического набора для количественного определения от MyBioSource (CA, США). Анализ основан на ферментативной циклической реакции, в которой  $NAD^+$  восстанавливается до NADH. NADH реагирует с колориметрическим зондом, образуя окрашенный продукт, который измеряется при 450 нм. Интенсивность цвета продукта пропорциональна содержанию  $NAD^+$  и NADH в образце. Простая обработка кислотой или основанием позволяет отличить NADH от  $NAD^+$  в образце. Образцы и стандарты инкубировали в течение 1-4 ч, а затем считывали с помощью ручного ИФА-ридера (PR4100) от BioRad Laboratories (CA, США).

ТАБЛИЦА 4 | Сравнение изменений среднего общего балла опросника SF-36 между группами.

Продолжительность (дни)	Средний суммарный балл опросника SF-36 ( $\bar{X} \pm SD$ ) значение $p$		
	Утевер ( $N = 31$ )	Плацебо ( $N = 31$ )	
Базовый уровень	132.77 $\pm$ 8.91	129.64 $\pm$ 17.04	0.37
30	138.15 $\pm$ 7.45	134.52 $\pm$ 14.48	-
60	141.36 $\pm$ 8.62	134.04 $\pm$ 18.06	-
Средняя разница (исходный день - 30-й день) (значение $p$ )	*5.38 $\pm$ 08.94 (0.00)	*4.88 $\pm$ 07.83 (0.00)	0.82
Средняя разница (исходный день - 60-й день) (значение $p$ )	*8.59 $\pm$ 11.83 (0.00)	*4.40 $\pm$ 16.06 (0.13)	0.25

По результатам теста Wilcoxon Sign Rank Test  $p > 0,05$  считалось незначительным. По U-тесту Манна-Уитни.

ТАБЛИЦА 5 | Сравнение изменений среднего пульсового давления, систолического и диастолического артериального давления между группами.

Продолжительность (дни)	Среднее значение SBP (мм рт. ст.) ( $\bar{X} \pm SD$ )		$p$ значение	Среднее ДБП (мм рт. ст.) ( $\bar{X} \pm SD$ )		$p$ значение	Среднее ПП (мм рт. ст.) ( $\bar{X} \pm SD$ )		$p$ значение
	Утевер ( $N = 31$ )	Плацебо ( $N = 31$ )		Утевер ( $N = 31$ )	Плацебо ( $N = 31$ )		Утевер ( $N = 31$ )	Плацебо ( $N = 31$ )	
Базовый уровень	124.26 $\pm$ 14.73128 15.84	.90 $\pm$	0.23	78.65 $\pm$ 8.7679 .06 $\pm$ 7.46	0.84	49.42 $\pm$ 17.4651 .19 $\pm$ 12.38	0.64		
30	123.84 $\pm$ 15.49127 11.65	.52 $\pm$	-	76.94 $\pm$ 9.0079 .19 $\pm$ 6.90	-	48.03 $\pm$ 12.4648 .32 $\pm$ 10.93	-		
60	124.19 $\pm$ 12.03126 13.51	.26 $\pm$	-	76.81 $\pm$ 8.3077 .84 $\pm$ 9.01	-	49.23 $\pm$ 11.0948 .10 $\pm$ 12.02	-		
Средняя разница (исходный уровень - день 30) (значение $p$ )	-0.42 $\pm$ 1 11.10 (0.83)	.39 $\pm$ 14.76 (0.60)	0.77	-1.71 $\pm$ 0 7.63 (0.22)	0.36	-1.39 $\pm$ 2 18.37 (0.67)	0.72		
Средняя разница (исходный уровень - день 60) (значение $p$ )	-0.06 $\pm$ 2 10.31 (0.97)	.65 $\pm$ 14.72 (0.32)	0.42	-1.84 $\pm$ 1 8.51 (0.23)	0.79	-0.19 $\pm$ 3 18.59 (0.95)	0.48		

По тесту Стьюдента "t"  $p > 0,05$  считалось не значительным.

ТАБЛИЦА 6 | Сравнение изменений среднего индекса HOMA IR между группами.

Продолжительность (дни)	Средний индекс HOMA IR ( $\bar{X} \pm SD$ ) значение $p$		
	Утевер ( $N = 31$ )	Плацебо ( $N = 31$ )	
Базовый уровень	1.78 $\pm$ 0.85	1.83 $\pm$ 1.15	0.85
60	1.79 $\pm$ 0.94	2.39 $\pm$ 2.08	-
Средняя разница (исходный уровень - день 60) (значение $p$ )	0.01 $\pm$ 0.90 (0.95)	0.55 $\pm$ 2.02 (0.14)	0.18

По результатам знакового рангового теста Вилкоксона  $p > 0,05$  считалось незначительным. По тесту Манна-Уитни.

ТАБЛИЦА 7 | Сравнение изменений среднего уровня глюкозы в крови (натощак) между группами.

Продолжительность (дни)	Среднее значение глюкозы (сахара) натощак (мг/дл) ( $\bar{X} \pm SD$ ) значение $p$		
	Утевер ( $N = 31$ )	Плацебо ( $N = 31$ )	
Базовый уровень	95.33 $\pm$ 20.98	101.88 $\pm$ 27.04	0.29
60	91.53 $\pm$ 21.41	108.48 $\pm$ 47.12	-
Средняя разница (исходный уровень - день 60) (значение $p$ )	-3.80 $\pm$ 19.03 (0.27)	6.60 $\pm$ 42.22 (0.39)	0.21

По тесту Стьюдента "t"  $p > 0,05$  считалось не значительным.

ТАБЛИЦА 8 | Сравнение изменений среднего уровня инсулина в сыворотке крови (натощак) между группами.

Продолжительность (дни) значение	Средний сывороточный инсулин натощак (мкМЕ/мл) ( $\bar{X} \pm SD$ )		$p$
	Утевер ( $N = 31$ )	Плацебо ( $N = 31$ )	

---

Базовый уровень	14.33 ± 6.80	15.12 ± 9.25	0.70
60	14.06 ± 7.52	19.08 ± 18.09	-
Средняя разница (исходный уровень - день 60) (значение p)	-0.26 ± 7.59 (0.85)	3.96 ± 17.37 (0.21)	0.22

---

С помощью знакового рангового теста Вилкоксона и теста Манна-Уитни.  
p > 0,05 считалось несущественным.



ТАБЛИЦА 9 | Профиль нежелательных явлений.

Неблагоприятные события	Утевер (N = 31)		Плацебо (N = 31)	
	Нет.	%	Нет.	%
Дислипидемия	01	03.2	01	03.2
Общее количество мероприятий	01	-	01	-
Общее число испытуемых	01	03.2	01	03.2

С помощью точного теста Фишера.

Образцы сравнивались с известной концентрацией стандарта NAD<sup>+</sup> в формате 96-луночного микротитровального планшета.

Индекс HOMA IR был рассчитан с помощью калькулятора HOMA2 IR, разработанного Отделом по изучению диабета Оксфордского университета. Калькулятор использует уровни глюкозы в крови натощак и инсулина в сыворотке крови натощак. Образцы крови у субъектов были взяты для HOMA после ночного голодания (не менее 8 часов голодания).

Для оценки улучшения физической работоспособности и энергии был проведен 6-минутный тест ходьбы, в котором испытуемый должен был пройти 50-футовую дистанцию в помещении, а расстояние, пройденное испытуемым, было равно расстоянию, пройденному испытуемым.

измерялось за 6 минут (Enright, 2003).

Для оценки улучшения общего самочувствия испытуемых использовался опросник SF-36, в котором испытуемые должны были ответить на 36 вопросов, касающихся энергии, эмоций, социальной активности и физического здоровья испытуемых (Ware et al., 1992).

## Статистический анализ

Первичные цели оценивались на 30-й и 60-й день после начала лечения. Для анализа использовались данные, собранные на обеих площадках, т.е. в клинике и исследовательском центре Swasthya и больнице Nirmaya. Все анализы эффективности проводились на подмножестве протоколов (ПП), т.е. субъекты без серьезных нарушений протокола были включены в популяцию протоколов,

ТАБЛИЦА 10 | Сравнение средних лабораторных данных (CBC, гематология) между группами.

Лабораторные р	тесты/Длительность (дни)	Среднее ( $\bar{X} \pm SD$ )		значение
		Утевер (N = 31)	Плацебо (N = 31)	
Гемоглобин (г/дл)	Базовый уровень	13.32 ± 1.65	13.28 ± 1.86	0.92
	60	13.05 ± 1.68	13.32 ± 1.97	-
	Средняя разница (исходный уровень - день 60) (значение р)	-0.27 ± 0.66 (0.03)	0.04 ± 1.03 (0.83)	0.16
Гематокрит-ПКВ (%)Всего	Базовый уровень	40.78 ± 4.37	39.40 ± 8.05	0.40
	60	39.73 ± 4.36	40.85 ± 5.06	-
	Средняя разница (исходный уровень - день 60) (значение р)	-1.05 ± 2.03 (0.00)	1.46 ± 7.26 (0.27)	0.06
Общее количество лейкоцитов - общее количество лейкоцитов (/смм)	Базовый уровень	6745.16 ± 1650.62	6612.90 ± 1289.64	0.72
	60	6296.77 ± 1813.01	6490.32 ± 1359.25	-
	Средняя разница (исходный уровень - день 60) (значение р)	-448.39 ± 1662.50 (0.14)	-122.58 ± 899.89 (0.45)	0.34
Нейтрофилы (%)	Базовый уровень	55.88 ± 7.87	53.09 ± 9.66	0.21
	60	56.41 ± 8.15	55.14 ± 9.45	-
	Средняя разница (исходный уровень - день 60) (значение р)	0.53 ± 7.46 (0.69)	2.05 ± 6.86 (0.10)	0.40
Абсолютное количество нейтрофилов (/смм)	Базовый уровень	3682.93 ± 1439.17	4185.51 ± 4267.12	0.53
	60	4698.02 ± 5771.45	3635.80 ± 1205.23	-
	Средняя разница (исходный уровень - день 60) (значение р)	1015.09 ± 5672.56 (0.32)	-549.72 ± 4396.63 (0.49)	0.22
Лимфоциты (%)	Базовый уровень	33.79 ± 6.12	35.36 ± 6.89	0.34
	60	34.61 ± 6.71	35.45 ± 9.51	-
	Средняя разница (исходный уровень - день 60) (значение р)	0.82 ± 7.39 (0.54)	0.08 ± 6.70 (0.94)	0.68
Моноциты (%)	Базовый уровень	5.82 ± 1.77	5.91 ± 1.93	0.84
	60	4.67 ± 1.49	4.87 ± 1.51	-
	Средняя разница (исходный уровень - день 60) (значение р)	-1.15 ± 1.72 (0.00)	-1.03 ± 1.55 (0.00)	0.77
Базофилы (%)	Базовый уровень	0.00 ± 0.00	0.01 ± 0.03	0.06
	60	0.01 ± 0.02	0.01 ± 0.03	-
	Средняя разница (исходный уровень - день 60) (значение р)	0.01 ± 0.02 (0.00)	0.00 ± 0.05 (1.0)	0.30
Эозинофилы (%)	Базовый уровень	4.27 ± 4.47	4.60 ± 2.94	0.73
	60	4.19 ± 3.43	4.53 ± 3.12	-
	Средняя разница (исходный уровень - день 60) (значение р)	-0.09 ± 1.79 (0.78)	-0.07 ± 1.49 (0.79)	0.96
Количество тромбоцитов (/смм)	Базовый уровень	268141.94 ± 89517.44	276096.77 ± 75638.77	0.70

Хуан	60	272806.45 ± 81622.88	265764.52 ± 87540.73	Взаимодействие NMN на старение	-
	Средняя разница (исходный уровень - день 60) (значение <i>p</i> )	4664.52 ± 47631.74 (0.58)	-10332.26 ± 58404.87 (0.33)		0.27
Количество красных кровяных телец (мил/мм)	Базовый уровень	4.66 ± 0.58	4.59 ± 0.57		0.63
	60	4.64 ± 0.61	4.58 ± 0.55		-
	Средняя разница (исходный уровень - день 60) (значение <i>p</i> )	-0.02 ± 0.24 (0.64)	-0.00 ± 0.36 (1.0)		0.79
Протромбиновое время (секунды)	Базовый уровень	3.72 ± 5.22	4.89 ± 5.42		0.39
	60	3.82 ± 4.94	4.92 ± 6.43		0.39
	Средняя разница (исходный уровень - день 60) (значение <i>p</i> )	0.10 ± 4.76 (0.90)	0.02 ± 5.51 (0.98)		0.95
Активированное частичное тромбопластиновое время (секунды)	Базовый уровень	29.61 ± 3.36	28.91 ± 3.01		0.39
	60	29.81 ± 3.64	30.22 ± 3.20		-
	Средняя разница (исходный уровень - день 60) (значение <i>p</i> )	0.20 ± 3.55 (0.75)	1.32 ± 3.03 (0.02)		0.18

По тесту Стьюдента "t"  $p > 0,05$  считалось не значительным.

ТАБЛИЦА 11 | Сравнение средних лабораторных показателей (ЛФТ) между группами.

Лабораторные р	тестыДлительность (дни)	Среднее ( $\bar{X} \pm SD$ )		значение
		Утевер (N = 31)	Плацебо (N = 31)	
Общий билирубин (мг/дл)	Базовый уровень	0.62 ± 0.27	0.59 ± 0.27	0.66
	60	0.63 ± 0.27	0.60 ± 0.26	-
	Средняя разница (исходный уровень - день 60) (значение р)	0.01 ± 0.18 (0.75)	0.01 ± 0.18 (1.0)	0.82
Аспартат-аминотрансфераза (U/L)	Базовый уровень	19.75 ± 5.14	19.62 ± 5.99	0.92
	60	18.31 ± 4.09	18.97 ± 4.11	-
	Средняя разница (исходный уровень - день 60) (значение р)	-1.44 ± 4.79 (0.10)	-0.65 ± 5.09 (0.48)	0.53
Аланиновая аминотрансфераза (U/L)	Базовый уровень	20.28 ± 9.55	18.75 ± 7.00	0.47
	60	17.20 ± 6.58	19.45 ± 8.77	-
	Средняя разница (исходный уровень - день 60) (значение р)	-3.08 ± 8.33 (0.04)	0.70 ± 7.34 (0.59)	0.06
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	Базовый уровень	75.50 ± 25.67	83.68 ± 35.94	0.30
	60	76.04 ± 25.93	85.58 ± 31.91	-
	Средняя разница (исходный уровень - день 60) (значение р)	0.54 ± 13.78 (0.82)	1.90 ± 14.32 (0.46)	0.70

По тесту Стьюдента "t"  $p > 0,05$  считалось не значительным.

ТАБЛИЦА 12 | Сравнение средних лабораторных данных (RFT) между группами.

Лабораторные р	тестыДлительность (дни)	Среднее ( $\bar{X} \pm SD$ )		значение
		Утевер (N = 31)	Плацебо (N = 31)	
Скорость гломерулярной фильтрации (мл/мин/1,73 кв. м)	Базовый уровень	94.26 ± 16.42	92.23 ± 21.25	0.67
	60	92.71 ± 16.56	90.52 ± 17.67	-
	Средняя разница (исходный уровень - день 60) (значение р)	-1.55 ± 13.15 (0.51)	-1.72 ± 10.85 (0.38)	0.95
Мочевина (мг/дл)	Базовый уровень	18.35 ± 4.63	20.52 ± 6.28	0.12
	60	17.79 ± 5.37	20.30 ± 7.06	-
	Средняя разница (исходный уровень - день 60) (значение р)	-0.56 ± 5.87 (0.59)	-0.22 ± 5.24 (0.81)	0.81
Азот мочевины в крови (мг/дл)	Базовый уровень	8.58 ± 2.16	9.59 ± 2.93	0.12
	60	8.37 ± 2.50	9.44 ± 3.34	-
	Средняя разница (исходный уровень - день 60) (значение р)	-0.21 ± 2.68 (0.66)	-0.15 ± 2.53 (0.74)	0.92
Креатинин сыворотки (мг/дл)	Базовый уровень	0.82 ± 0.15	0.86 ± 0.24	0.43
	60	0.83 ± 0.14	0.86 ± 0.22	-
	Средняя разница (исходный уровень - день 60) (значение р)	0.01 ± 0.11 (0.61)	0.01 ± 0.08 (0.49)	1.0
Мочевая кислота (мг/дл)	Базовый уровень	4.85 ± 1.60	4.86 ± 1.36	0.97
	60	4.60 ± 1.23	4.63 ± 1.33	-
	Средняя разница (исходный уровень - день 60) (значение р)	-0.25 ± 0.80 (0.09)	-0.24 ± 0.57 (0.02)	0.95
Натрий в сыворотке крови (ммоль/л)	Базовый уровень	141.35 ± 2.03	140.58 ± 3.82	0.32
	60	139.60 ± 6.84	140.19 ± 2.65	-
	Средняя разница (исходный уровень - день 60) (значение р)	-1.75 ± 6.73 (0.15)	-0.39 ± 2.35 (0.36)	0.29
Хлорид сыворотки (ммоль/л)	Базовый уровень	102.51 ± 2.16	101.63 ± 3.64	0.25
	60	102.77 ± 2.53	101.36 ± 3.16	-
	Средняя разница (исходный уровень - день 60) (значение р)	0.26 ± 1.87 (0.44)	-0.27 ± 2.11 (0.48)	0.29

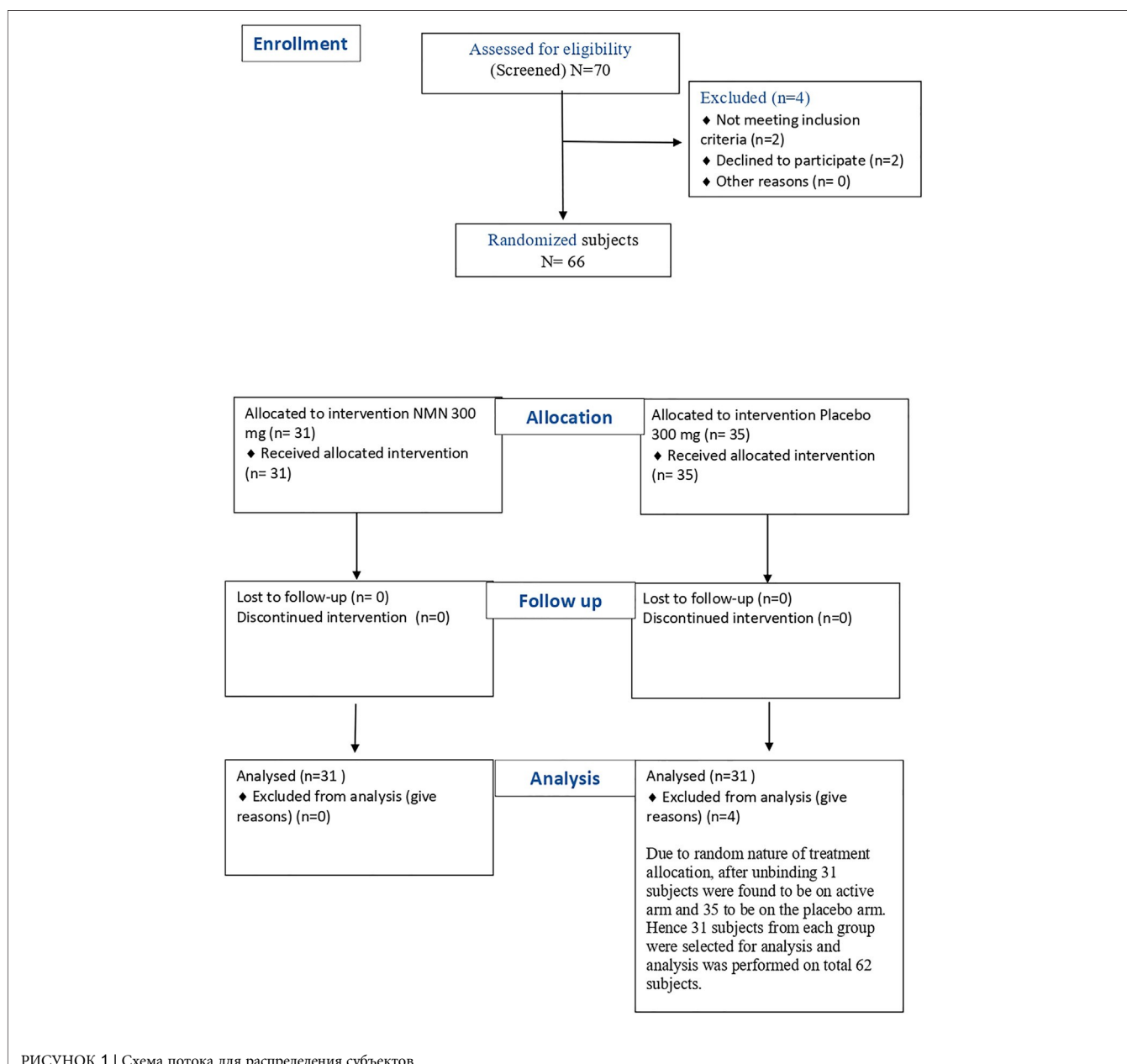
По тесту Стьюдента "t"  $p > 0,05$  считалось не значительным.

ТАБЛИЦА 13 | Сравнение средних лабораторных данных (липидный профиль) между группами.

Лабораторные р	тестыДлительность (дни)	Среднее ( $\bar{X} \pm SD$ )		значение
		Утевер (N = 31)	Плацебо (N = 31)	
Общий холестерин (мг/дл)	Базовый уровень	178.55 ± 38.91	186.15 ± 50.70	0.51
	60	172.86 ± 31.89	179.79 ± 39.40	-
	Средняя разница (исходный уровень - день 60) (значение р)	-5.68 ± 20.22 (0.12)	-6.36 ± 22.90 (0.13)	0.90

Хуан		Влияние NMN на старение		
Триглицериды сыворотки (мг/дл)	Базовый уровень	141.02 ± 77.48	168.46 ± 106.32	0.25
	60	132.48 ± 60.41	167.91 ± 198.89	-
	Средняя разница (исходный день - 60-й день) (значение <i>p</i> )	-8.54 ± 61.85 (0.44)	-0.55 ± 127.61 (0.98)	0.75
ЛПНП (мг/дл)	Базовый уровень	115.51 ± 26.10	124.65 ± 42.13	0.30
	60	114.45 ± 30.75	119.42 ± 37.76	-
	Средняя разница (исходный уровень - день 60) (значение <i>p</i> )	-1.06 ± 18.08 (0.74)	-5.23 ± 19.92 (0.15)	0.39

По тесту Стьюдента "t"  $p > 0,05$  считалось не значительным.



включая тех испытуемых, которые прошли все визиты и не принимали запрещенных препаратов в период исследования. В ходе исследования ни у кого из испытуемых не было нарушений. Никто из испытуемых не был исключен из анализа эффективности из-за каких-либо нежелательных явлений или нарушений. Было проведено сравнение активных препаратов и плацебо, при этом изменения в результатах от исходного уровня до конца исследования суммировались по видам лечения.

Категориальные переменные были выражены в виде чисел и процентов. Все первичные параметры эффективности были обобщены с использованием статистических методов, подходящих для каждого типа набора данных, и представлены в виде таблиц для каждой временной точки по представленным параметрам. Первичными конечными точками эффективности были

анализировались с помощью теста Стьюдента "t". Для нескольких переменных был использован непараметрический подход, который использовал знаковый ранговый тест Вилкоксона и U-тест Манна-Уитни для таких конечных точек, как SF-36, средний индекс НОМА IR и средний сывороточный инсулин.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Демографические характеристики испытуемых

Демографические и исходные характеристики испытуемых были очень похожи в двух группах лечения; общий средний возраст составлял около 47 лет, а испытуемые были преимущественно женщинами (Таблица 1).

## NAD в клетках крови /NADH<sup>+</sup>

Первичный параметр эффективности, уровни NAD<sup>+</sup> /NADH в

в активной группе (группа Uthever) на 30-й день увеличился на 11,3%, в то время как в группе плацебо изменений не наблюдалось вообще. В конце исследования (60-й день) уровни NAD<sup>+</sup> /NADH увеличились еще на 38% по сравнению с исходным уровнем в группе Uthever по сравнению с повышением на 14,3% в группе плацебо (табл. 2). Повышение в группе плацебо может быть объяснено эффектом плацебо в данном исследовании. Хотя разница между активной группой и группой плацебо не является статистически значимой, результаты показывают, что Uthever повышает уровень NAD<sup>+</sup> в сыворотке крови и после 2 месяцев приема.

## 6-минутный тест на выносливость при ходьбе

Выносливость при ходьбе увеличилась на 4,3% в группе Uthever и на 3,9% в группе плацебо на 30-й день лечения. Таким образом, на 30-й день лечения не было выявлено эффективной разницы в выносливости при ходьбе. При продолжении лечения до 60-го дня в группе Uthever наблюдался рост на 6,5%, в то время как в группе плацебо он остался прежним, т.е. 3,9% (Таблица 3). Полученные результаты не были признаны статистически значимыми.

Из этого анализа стало ясно, что эффект плацебо был очевиден до 30-го дня, но после этого группа Uthever показала дальнейшее улучшение выносливости при ходьбе, в то время как группа плацебо осталась на том же уровне.

## SF-36

Опросник SF 36 демонстрирует самочувствие испытуемого.

Чем выше балл, тем лучше здоровье испытуемых. На 30-й день в группе Uthever показатель был повышен на 4,0%, в то время как в группе плацебо он был повышен на 3,7%. Таким образом, значимой разницы в показателях на 30-й день нет.

На 60-й день в группе Uthever показатель повысился на 6,5%, в то время как в группе плацебо - всего лишь на 3,4%.

Разница в баллах по SF-36 между активной группой и группой плацебо не была статистически значимой, но увеличение баллов в группе Uthever было почти в два раза больше, чем в группе плацебо.

## Пульсовое давление, систолическое и диастолическое артериальное давление

Снижение до нормализации пульсового давления, систолического и диастолического артериального давления рассматривалось как параметр для оценки антивозрастного эффекта препарата Uthever. На 30-й день среднее пульсовое давление снизилось на 2,8% в группе Uthever и на 5,6% в группе плацебо по сравнению с исходным уровнем. Среднее систолическое артериальное давление снизилось на 0,3% в группе Uthever и на 1,1% в группе плацебо.

по сравнению с исходным уровнем. Среднее диастолическое артериальное давление снизилось на 2,2% в группе Uthever и повысилось на 0,2% в группе плацебо по сравнению с исходным уровнем (табл. 4, 5). Данные результаты не были статистически значимыми.

## НОМА

Для оценки исследовательского антивозрастного эффекта на регуляцию инсулина в сторону нормализации, оценивался индекс НОМА IR, а также уровень сахара в крови и инсулина в сыворотке (натощак). В конце исследования средний индекс НОМА IR повысился на 0,6% в группе Uthever и на 30,6% в группе плацебо по сравнению с исходным уровнем. Средний уровень глюкозы (сахара) натощак снизился на 4,0% в группе Uthever и вырос на 6,5% в группе плацебо по сравнению с исходным уровнем. Средний уровень инсулина в сыворотке крови натощак снизился на 1,9% в группе Uthever и повысился на 26,2% в группе плацебо по сравнению с исходным уровнем (табл. 6-8). Разница в индексе НОМА IR между группами Uthever и плацебо не была признана статистически значимой.

## Анализ безопасности

У двух пациентов наблюдались нежелательные явления в виде дислипидемии, один из которых был в активной группе, а другой - в группе плацебо. У обоих пациентов была легкая дислипидемия, которая была полностью устранена приемом препарата, и причинно-следственная связь маловероятна. Согласно профилю нежелательных явлений, нежелательные явления наблюдались в 3,2% случаев в обеих группах, что было одинаково в обеих группах (Таблица 9). Тяжесть событий в обоих случаях была легкой.

Клинически значимых отклонений (ухудшений) в лабораторных тестах безопасности в обеих группах не наблюдалось, что свидетельствует о безопасности добавки Uthever (NMN) (табл. 10-13).

## ДИСКУССИЯ

Основной целью исследования было выявление антивозрастного эффекта препарата Uthever. NAD<sup>+</sup> был выбран в качестве первичной конечной точки для демонстрации улучшающего и антивозрастного эффекта добавки Uthever. NAD<sup>+</sup> является активным компонентом в энергетическом механизме клеток. Более высокий уровень NAD<sup>+</sup> в клетках связан с более высоким уровнем энергии. NAD<sup>+</sup> помогает вырабатывать АТФ, который является легко используемой формой энергии для клеток.

Другие функции NAD<sup>+</sup> включают защиту и восстановление ДНК, уменьшение мутаций ДНК, снижение уровня холестерина и укрепление иммунной системы, что может быть причиной антивозрастного эффекта Uthever (Navas and Carnero, 2021). Следовательно, повышение уровня NAD<sup>+</sup> /NADH на 30-й день и день 60 проиллюстрировали потенциал Uthever для повышения уровня NAD<sup>+</sup>

<sup>1</sup>Clinicaltrials.gov search, cited 11 Feb. 2022, available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03151239?term=NMN&draw=2&rank=2>

<sup>2</sup>Clinicaltrials.gov search, cited 11 Feb. 2022, available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04910061?term=NMN&draw=2&rank=3>

<sup>3</sup>Clinicaltrials.gov search, cited 11 Feb. 2022, available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04862338?term=NMN&draw=2&rank=4>

<sup>4</sup>Clinicaltrials.gov search, cited 11 Feb. 2022, available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04823260?term=NMN&draw=2&rank=5>

<sup>5</sup>Clinicaltrials.gov search, cited 11 Feb. 2022, available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04571008?term=NMN&draw=2&rank=6>

<sup>6</sup>Clinicaltrials.gov search, cited 11 Feb. 2022, available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04903210?term=NMN&draw=2&rank=7>

<sup>7</sup>Clinicaltrials.gov search, cited 11 Feb. 2022, available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04664361?term=NMN&draw=2&rank=8>

в клетках. Повышение уровня  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$  в активной группе было значительно выше, чем в группе плацебо, для большей значимости доза или продолжительность могут быть увеличены. Второй первичной конечной точкой исследования был тест на выносливость при ходьбе в течение 6 минут. Предполагалось, что Uthever повысит уровень энергии и тем самым увеличит способность испытуемых к ходьбе. На основании полученных данных было отмечено, что выносливость при ходьбе у испытуемых, принимавших активный препарат, т.е. Uthever в группе был заметный подъем в конце исследования.

Чтобы проверить антивозрастной эффект Uthever (NMN), снижение систолического артериального давления, диастолического артериального давления и пульсового давления до нормализации проверялось на исходном уровне, на 30-й и 60-й день. В группе активного препарата или плацебо не было отмечено значимого снижения или повышения до нормализации диастолического или систолического артериального давления. Это можно объяснить сравнительно низкой дозой препарата Uthever и короткой продолжительностью исследования.

Окончательным показателем эффективности был балл по опроснику SF-36. Чем выше показатель SF 36, тем лучше самочувствие испытуемого. В группе Uthever наблюдался заметный рост показателя SF 36, что означает, что самочувствие испытуемых улучшилось после приема Uthever в течение 60 дней.

НОМА был выбран в качестве параметра для проверки чувствительности клеток к инсулину. С увеличением биологического возраста эта способность снижается. Следовательно, повышение чувствительности к инсулину связано со старением. По этой же причине индекс НОМА IR был оценен в качестве исследовательской цели в данном исследовании.

Анализ показал, что в группе Утевера не произошло заметного изменения показателя НОМА, в то время как в группе плацебо он повысился. Хотя повышение в группе плацебо было незначительным и не имело статистической значимости, мы можем соотнести этот результат с антивозрастным эффектом Uthever, поскольку в его отсутствие показатели ухудшались.

Результаты, полученные в нашем исследовании, можно соотнести с несколькими другими клиническими исследованиями (Dollerup et al., 2018; Gale, 2004). Прием NMN (250 мг/день) повысил сигналы инсулина в скелетных мышцах, чувствительность к инсулину и ремоделирование мышц у женщин постменопаузального возраста с избыточным весом или ожирением. Однако эффект NMN был специфичен для чувствительности к инсулину в мышцах и не влиял на другие важные переменные, связанные с инсулинорезистентностью, включая индексы чувствительности к инсулину печени и жировой ткани, концентрацию глюкозы, инсулина и адипонектина в плазме крови. Состав тела (жировая масса, безжировая масса, объем внутрибрюшной жировой ткани и содержание внутрипеченочных триглицеридов), артериальное давление, уровень глюкозы в плазме, инсулина, свободных жирных кислот, липидов, концентрация адипонектина и лептина, а также базальная кинетика глюкозы и жирных

кислот также не изменились (Yoshino et al., 2021). Важно отметить, что в нашем исследовании не было особо тучных испытуемых, хотя диетические ограничения не вводились. Испытуемые придерживались своей обычной диеты, и никаких улучшений в рационе питания испытуемых в ходе исследования не допускалось.

Вторичная цель исследования заключалась в оценке безопасности препарата Uthever в течение всего периода исследования. Это было достигнуто путем анализа оценки нежелательных явлений и оценки изменений лабораторных параметров и тестов функции органов, таких как тест функции печени (LFT) и тест функции почек (RFT).



—В этом исследовании была доказана безопасность и эффективность перорального приема NMN-300 мг у здоровых людей. Пероральный прием NMN (300 мг) не вызвал никаких специфических вредных эффектов у здоровых добровольцев, в то время как известно, что никотинамид негативно влияет на такие органы, как почки, печень и бета-клетки поджелудочной железы, а также вызывает тошноту и головные боли при больших дозах, что создает трудности при использовании никотинамида в больших количествах для увеличения клеточного NAD<sup>+</sup>. В данном исследовании мы не наблюдали таких побочных явлений, как тошнота и гепатоксичность, так как NMN не повышал уровень никотинамида в крови настолько, чтобы вызвать такие побочные явления в данном исследовании. При сравнении показателей НОМА между группами были получены некоторые признаки того, что NMN в некоторой степени поддерживает способность испытуемых регулировать уровень глюкозы, но это необходимо рассматривать в различных условиях, таких как увеличение дозы по сравнению с продолжительностью, регулярностью питания и т.д. В целом, NMN хорошо переносился в дозе до 300 мг.

Анализ данных, полученных в этом исследовании, не выявил статистически значимых изменений в результатах эффективности между активной группой и группой плацебо. Однако повышение уровня NAD<sup>+</sup> /NADH в сыворотке крови, улучшение общего состояния здоровья и выносливости при ходьбе являются клинически значимыми. Первые результаты этого исследования, похоже, сигнализируют в положительном направлении, но для получения достоверных выводов со статистической значимостью необходимы дальнейшие крупномасштабные испытания с увеличением дозы и продолжительности лечения. Это исследование открывает совершенно новые горизонты для применения NMN в таких областях, как обращение старения, регенерация специфических органов на основе антивозрастных и возрастных эффектов, обращение метаболических нарушений и даже влияние NMN на профилактику рака (Knip et al., 2000; Hwang and Song, 2020; Igarashi et al., 2021).

## ЗАЯВЛЕНИЕ О ДОСТУПНОСТИ ДАННЫХ

Исходные данные, подтверждающие выводы этой статьи, будут предоставлены авторами без излишних оговорок.

## ЭТИЧЕСКОЕ ЗАЯВЛЕНИЕ

Исследования с участием людей были рассмотрены и одобрены Независимым этическим комитетом Royal Pune. Пациенты/участники предоставили письменное информированное согласие на участие в данном исследовании.

## АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Автор подтверждает, что является единственным соавтором данной работы и одобрил ее для публикации.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Автор благодарит доктора Ганеша Авхада и доктора Камлакара Гаджаре за проведение испытания, компанию ProRelix Services LLP (ProRelix Research) за организацию, мониторинг и анализ данных, а также компанию Suburban Diagnostics за проведение лабораторных оценок.

## ССЫЛКИ

- Aman, Y., Qiu, Y., Tao, J., and Fang, E. F. (2018). Терапевтический потенциал повышения NAD<sup>+</sup> при старении и возрастных заболеваниях. *Translational Med. Aging* 2, 30-37. doi:10.1016/j.tma.2018.08.003
- Барзилай, Н. Р. (2017). Targeting Aging with Metformin (TAME). *Innovation in Aging* 1, 743. doi:10.1093/geroni/igx004.2682.
- Бергер, Ф., Лау, К., Дальманн, М. и Зиглер, М. (2005). Субклеточный компартмент и дифференциальные каталитические свойства трех изоформ аденилилтрансферазы никотинамида мононуклеотида человека. *J. Biol. Chem.* 280, 36334-36341. doi:10.1074/jbc.M508660200
- Bieganski, P., and Brenner, C. (2004). Открытие никотинамида рибозида в качестве питательного вещества и консервативные гены NRK устанавливают независимый от преисс-хендлера путь к NAD<sup>+</sup> у грибов и человека. *Cell* 117 (4), 495-502. doi:10.1016/s0092-8674(04)00416-7
- Камачо-Перейра, Ж., Тарраго, М. Г., Чини, К. К. С., Нин, В., Эсканде, К., Уорнер, Г. М., et al. (2016). CD38 диктует возрастное снижение NAD и митохондриальную дисфункцию через SIRT3-зависимый механизм. *Cel Metab.* 23, 1127-1139. doi:10.1016/j.cmet.2016.05.006
- Campisi, J., Karahi, P., Lithgow, G. J., Melov, S., Newman, J. C., and Verdin, E. (2019). From Discoveries in Ageing Research to Therapeutics for Healthy Ageing. *Nature* 571 (7764), 183-192. doi:10.1038/s41586-019-1365-2
- Cantó, C., Houtkooper, R. H., Pirinen, E., Youn, D. Y., Oosterveer, M. H., Cen, Y., et al. (2012). Прекурсор NAD<sup>+</sup> никотинамид рибозид усиливает окислительный метаболизм и защищает от ожирения, вызванного высокожировой диетой. *Cel Metab.* 15, 838-847. doi:10.1016/j.cmet.2012.04.022
- Де Кабо, Р., Кармона-Гутеррес, Д., Бернье, М., Холл, М. Н., и Мадео, Ф. (2019). The Search for Antiaging Interventions: from Elixirs to Fasting Regimens. *Cell* 157 (7), 1515-1526. doi:10.1016/j.cell.2014.05.031
- Доллеруп, О. Л., Кристенсен, Б., Сварт, М., Шмидт, М. С., Сулек, К., Ринггаард, С., и другие (2018). Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование никотинамида рибозида у мужчин с ожирением: Safety, Insulin-Sensitivity, and Lipid-Mobilizing Effects. *Am. J. Clin. Nutr.* 108 (2), 343-353. doi:10.1093/ajcn/nqy132
- Энрайт, П. Л. (2003). Тест на шестиминутную ходьбу. *Respir. Care* August 48 (8), 783-785. Fang, E. F., Lautrup, S., Hou, Y., Demarest, T. G., Croteau, D. L., Mattson, M. P., et al. (2017). NAD<sup>+</sup> при старении: Молекулярные механизмы и трансляционные последствия. *Trends Mol. Med.* 23, 899-916. doi:10.1016/j.molmed.2017.08.001
- Гейл, Е. (2004). European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a Randomised Controlled Trial of Intervention before the Onset of Type 1 Diabetes. *The Lancet* 363 (9413), 925-931. doi:10.1016/s0140-6736(04)15786-3
- Hsu, C.-P., Zhai, P., Yamamoto, T., Maejima, Y., Matsushima, S., Hariharan, N., et al. (2010). Silent Information Regulator 1 Protects the Heart from Ischemia/reperfusion. *Circulation* 122, 2170-2182. doi:10.1161/circulationaha.110.958033
- Hwang, E. S., and Song, S. B. (2020). Возможные неблагоприятные эффекты высоких доз никотинамида: механизмы и оценка безопасности. *Biomolecules* 10 (5), 687. doi:10.3390/biom10050687
- Igarashi, M., Miura, M., Nakagawa-Nagahama, Y., Yaku, K., Kashiwabara, K., Sawada, M., et al. (2021). Chronic Nicotinamide Mononucleotide Supplementation Elevates Blood Nicotinamide Adenine Dinucleotide Levels and Alters Muscle Motility in Healthy Old Men. [Pre Print] Available at. doi:10.21203/rs.3.rs-455083/v1
- Junichiro, I., Emi, I., Masataka, F., Nakaya, H., Mitsushishi, M., Yamaguchi, S., et al. (2020). Влияние перорального приема никотинамида мононуклеотида на клинические параметры и уровни метаболитов никотинамида у здоровых японских мужчин. *Endocr. J.* 67 (2), 153-160. Выпущено 28 февраля 2020 года, [Аванс публикация] Выпущено 02 ноября 2019, Онлайн ISSN 1348-4540, Печать ISSN 0918-8959. doi:10.1507/endocrj.EJ19-0313
- Кинкейд, Б., и Босси-Ветцель, Е. (2013). Forever Young: SIRT3 a Shield against Mitochondrial Meltdown, Aging, and Neurodegeneration. *Front. Aging Neurosci.* 5, 48. doi:10.3389/fnagi.2013.00048
- Книп, М., Дук, И. Ф., Мур, В. П. Т., Гиллмор, Х. А., Маклин, А. Е. М., Бингли, Р. Дж., et al. (2000). Safety of High-Dose Nicotinamide: a Review. *Diabetologia* 43 (11), 1337-1345. doi:10.1007/s001250051536.
- Лонг, А. Н., Оуэнс, К., Шлаппал, А. Е., Кристиан, Т., Фишман, П. С., и Шлук, Р. А. (2015). Влияние никотинамида мононуклеотида на дефицит митохондриального дыхания в мозге в мышинной модели, связанной с болезнью Альцгеймера. *BMC Neurol.* 15, 19. doi:10.1186/s12883-015-0272-x
- Маккей, Д., Хаткок, Дж. и Гварнери, Е. (2012). Ниацин: Химические формы, биодоступность и влияние на здоровье. *Nutr. Rev.* 70, 357-366. doi:10.1111/j.1753-4887.2012.00479.x
- Миллс К. Ф., Йошида С., Стайн Л. Р., Грозио А., Кубота С., Сасаки Ю. и др. (2016). Длительное введение никотинамида мононуклеотида смягчает связанное с возрастом физиологическое снижение у мышей. *Cel Metab.* 24, 795-806. doi:10.1016/j.cmet.2016.09.013
- Mouchiroud, L., Houtkooper, R. H., Moullan, N., Katsyuba, E., Ryu, D., Cantó, C., et al. (2013). NAD<sup>+</sup>/Sirtuin Pathway модулирует продолжительность жизни через активацию митохондриального UPR и FOXO сигнализации. *Cell* 154, 430-441. doi:10.1016/j.cell.2013.06.016
- Navas, L. E., and Carnero, A. (2021). Метаболизм NAD<sup>+</sup>, стволовые клетки, иммунный ответ и рак. *Sig Transduct Target. Ther.* 6, 2. doi:10.1038/s41392-020-00354-w
- Ware, J. E., Jr., Sherbourne, C. D., and The, M. O. S. (1992). Краткая форма опросника здоровья MOS 36-Item (SF-36). *Med. Care* 30 (6), 473-483. doi:10.1097/00005650-199206000-00002
- Ямамото, Т., Бьюн, Ж., Чжай, П., Икеда, Й., Ока, С. и Садошима, Ж. (2014). Никотинамид мононуклеотид, промежуточный продукт синтеза NAD<sup>+</sup>, защищает сердце от ишемии и реперфузии. *PLoS ONE* 9, e98972. doi:10.1371/journal.pone.0098972
- Yoshino, J., Mills, K. F., Yoon, M. J., and Imai, S.-i. (2011). Никотинамид мононуклеотид, ключевой промежуточный продукт NAD<sup>+</sup>, лечит патофизиологию вызванного диетой и возрастом диабета у мышей. *Cel Metab.* 14, 528-536. doi:10.1016/j.cmet.2011.08.014
- Йошино, М., Йошино, Ж., Кайзер, Б. Д., Патти, Г. Ж., Франчик, М. П., Миллс, К. Ф., и другие (2021). Никотинамид мононуклеотид повышает чувствительность мышц к инсулину у женщин с преддиабетом. *Science* 372 (6547), 1224-1229. doi:10.1126/science.abe9985

Конфликт интересов: Автор НН работал в компании Efferpharm (Shanghai) Co., Ltd.

Примечание издателя: Все утверждения, высказанные в данной статье, принадлежат исключительно авторам и не обязательно являются утверждениями их аффилированных организаций, а также издателя, редакторов и рецензентов. Любой продукт, который может быть оценен в этой статье, или утверждение, которое может быть сделано его производителем, не гарантируется и не поддерживается издателем.

Copyright © 2022 Huang. Это статья с открытым доступом, распространяемая на условиях лицензии Creative Commons Attribution License (CC BY). Использование, распространение или воспроизведение в других форумах разрешено при условии указания автора(ов) и владельца(ов) авторских прав и цитирования оригинальной публикации в этом журнале в соответствии с принятой академической практикой. Не допускается использование, распространение или воспроизведение, не соответствующее данным условиям.