



CLINIC TERRAIN

Научная монография

Оптимизация восстановления NAD+

Контроль расхода, обмен доноров метильных групп и
митохондриальное использование в медицине, основанной на
механизмах

Версия 1.1

22 библиографических источников

15 разделов

Поиск данных завершён 2026-08-13

www.clinicterrain.com/ru/issledovaniya/nad/optimizatsiya

Аннотация

Восстановление NAD⁺ часто сводят к введению вещества: выбирают предшественник или вводят динуклеотид внутривенно, а затем предполагают, что введённое вещество обеспечивает устойчивую внутриклеточную функцию. Эта модель неполна. Поступившее в кровоток вещество проходит через внеклеточный метаболизм, распределение по тканям и транспорт между компартментами; одновременно продолжается ферментативный расход. Его значение для окислительно-восстановительных процессов зависит от метаболических систем, которые окисляют субстраты и переносят восстановительные эквиваленты.

В этой монографии выстраивается биохимическая основа оптимизации восстановления NAD⁺ без превращения фиксированного набора добавок в универсальное назначение. Рассматриваются подходы, применимые при определённых условиях: контроль активного расхода, непрерывное поступление предшественников, обмен доноров метильных групп при выведении никотинамида, митохондриальное использование в цикле трикарбоновых кислот и цепи переноса электронов, а также магнийзависимая ветвь превращения ATP и NAD⁺ в NADP(H). CD38, PARP, сиртуины, NNMT, SLC25A51, NAD-киназа, коэнзим Q и липоатзависимые дегидрогеназные комплексы рассматриваются в соответствии с их конкретной причинной ролью. Апигенин, TMG, NR, NMN, магний, PQQ, убихинол и R-альфа-липоевая кислота не представлены как взаимозаменяемые или автоматически необходимые сопутствующие средства.

Иерархия строится по причинной цепи. Сначала устанавливают молекулярную идентичность и химию реакции, затем клеточный механизм, достижимую экспозицию, фармакологию *in vivo* и взаимосвязи на уровне целостной физиологии. Интервенционные исследования у людей служат только заключительной проверкой переносимости этих выводов на действительно изученные путь введения, дозу, популяцию и конечную точку. Результатом становится проверяемая и опровержимая система оценки: какое ограничивающее звено может иметь значение у конкретного человека и какое наблюдение ослабит это предположение.

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

01 · Введение не означает использование

Прямое поступление в кровоток меняет путь входа, но не доказывает доставку неизменённой молекулы внутрь клетки, её доступ в митохондрии или образование АТФ.

02 · Расход может превышать поступление

CD38, PARP, сиртуины и другие ферменты, потребляющие NAD, могут сделать восстановление кратковременным, если лежащая в основе потребность сохраняется.

03 · Сопутствующие средства применимы при определённых условиях

Апигенин, NR, NMN, TMG, коэнзим Q, PQQ и липоат отвечают на разные вопросы о причинном механизме. Из биохимии NAD не следует универсальный набор добавок.

04 · Метилирование определяется потоком вещества

NNMT связывает выведение никотинамида с SAM, SAH и гомоцистеином, но наличие этой реакции не доказывает повсеместного истощения доноров метильных групп.

05 · Митохондриям необходима полная цепь

Пара NAD⁺/NADH, SLC25A51, дегидрогеназы, коэнзим Q, кислород и способность к фосфорилированию образуют сопряжённую систему.

06 · Магний обеспечивает биохимическую связь, но не доказывает улучшения всасывания

Реакции с участием MgATP и магнийзависимая NAD-киназа связывают NAD⁺ с NADP(H), но не доказывают, что магний повышает клеточный захват или клинический эффект инфузии.

07 · Ответ должен позволять опровергнуть модель

Сопутствующее средство оправдано только тогда, когда его предполагаемый биохимический или функциональный результат заранее определён и повторно оценивается.

Содержание

1. Предмет и принципы научного познания
2. Введение, распределение и отнесение эффекта к внутриклеточным процессам
3. Система активного расхода NAD⁺
4. Модуляция CD38 и точное место апигенина
5. Непрерывное поступление предшественников: NR и NMN как входы в метаболический путь
6. Выведение никотинамида и обмен доноров метильных групп
7. От NADH к переносу электронов: коэнзим Q
8. Липоатзависимые дегидрогеназы и R-альфа-липоевая кислота
9. PQQ и митохондриальный биогенез
10. Магний, MgATP и ветвь NADP(H)
11. Последовательность окислительно-восстановительных вмешательств и глутатион
12. Целостная физиология: состояние организма определяет ограничивающее звено
13. Матрица решений на основе механизмов
14. Проверка возможности опровержения в динамике
15. Научное заключение

1. Предмет и принципы научного познания

Эта публикация представляет собой монографию о механизмах, а не перечень лечебных назначений. Её предметом является биохимическая задача, возникающая после попытки повысить доступность NAD⁺: что определяет, сохранится ли эффект однократного или длительного поступления, достигнет ли вещество нужного компартмента и будет ли участвовать в полезном окислительно-восстановительном потоке? Этот вопрос конкретнее и сложнее, чем вопрос о биологической важности NAD⁺. NAD⁺ незаменим, однако этот факт не определяет ограничивающее звено у конкретного человека.

Иерархия доказательств начинается с идентичности и химии. Прежде чем приписывать молекуле эффект, необходимо установить её химическую природу. Стехиометрия реакции и специфичность фермента определяют, что может произойти. Клеточный механизм указывает место реакции. Фармакология выясняет, достигается ли там нужная концентрация в течение достаточного времени. Физиология целого организма рассматривает, как конкурирующие пути меняют итоговое состояние. Наблюдения у людей завершают эту цепь и проверяют лишь полное предположение в том виде, в каком оно было реализовано. Отрицательное заключительное наблюдение может опровергнуть перенос механизма в практику при заданных условиях, не отменяя доказанную химическую реакцию; положительное наблюдение не может создать отсутствующий механизм.

Поэтому оптимизация не означает добавление максимально возможного числа веществ. Она означает поиск наиболее вероятного ограничения, выбор минимального вмешательства, способного его проверить, и сохранение возможности установить причину эффекта. Автоматические комбинации снижают научную различимость: изменение нельзя отнести к отдельному компоненту, а механизм неблагоприятной динамики нельзя выделить.

2. Введение, распределение и отнесение эффекта к внутриклеточным процессам

Внутривенное введение обходит всасывание в желудочно-кишечном тракте и обеспечивает прямое поступление в кровоток. Оно не обходит распределение в плазме, эндотелиальные барьеры, эктоферменты, обработку почками или транспорт в ткани. В метаболическом исследовании инфузии у людей NAD⁺, вводимый со скоростью примерно 3 микромоля в минуту, быстро удалялся из плазмы по меньшей мере в первые два часа, а более поздние профили метаболитов и их выделения с мочой соответствовали активности гликогидролаз и пироглютаратазы [2]. Причинный вывод состоит во внеклеточной переработке введённого субстрата, а не в немедленном насыщении каждого внутриклеточного пула.

Компартментализация имеет решающее значение. Цитозольный, ядерный и митохондриальный пулы NAD обмениваются информацией, но не образуют единого однородного резервуара. SLC25A51 необходим для транспорта NAD в митохондрии клеток человека; его утрата истощает митохондриальные NAD⁺ и NADH, нарушает дыхание,

зависимое от комплекса I, и снижает поток через цикл трикарбоновых кислот [1]. Это устанавливает, что доступ в митохондрии определяется регулируемым транспортом. Это также объясняет, почему повышение связанного с NAD показателя в крови нельзя считать эквивалентом восстановления митохондриальной окислительно-восстановительной мощности.

Пероральные NR и NMN входят в метаболическую сеть разными путями. Их действие зависит от химической идентичности, пищеварения, всасывания, внеклеточного превращения и состава транспортёров и киназ. Длительное поступление предшественника может поддерживать непрерывность снабжения, но не является ослабленной копией инфузии. Однократное введение и непрерывное поступление в метаболический путь отвечают на разные фармакологические вопросы.

3. Система активного расхода NAD⁺

NAD⁺ не только циклически переходит между окисленной и восстановленной формами, но и необратимо расходуется. PARP расщепляют NAD⁺ при ADP-рибозилировании, сиртуины потребляют его при деацилировании, CD38 гидролизует связанные с NAD субстраты, а SARM1 после повреждения может вызывать катастрофическое истощение NAD в аксонах. Поэтому восстановление может оказаться неуспешным из-за недостаточного поступления, ограниченного распределения, нарушенного использования или сохраняющегося чрезмерного расхода.

CD38 представляет особенно важный путь расхода, поскольку его NADазная активность связывает иммунное состояние, клеточное старение и внеклеточный обмен веществ, связанных с NAD. В моделях старения CD38-положительные иммунные клетки накапливаются в жировой ткани и печени; воспалительные сигналы, связанные с клеточным старением, вызывают такое накопление, а изменение активности CD38 влияет на тканевые уровни NAD и NMN [3,4]. Эта причинная цепь подробно прослежена: в ней представлены идентичность фермента, потребление субстрата, клеточный источник и последствия для ткани.

Тем не менее границы этой цепи необходимо соблюдать. CD38 не является универсальным объяснением нехватки энергии, затуманенности мышления или биологического старения. Потребность PARP, нарушения сна, воздействие алкоголя, воспалительные заболевания, инфекция, метаболическая перегрузка, недостаточная доступность субстратов, лекарства и дисбаланс восстановления могут создавать разные или сходящиеся пути расхода. Рациональная программа выясняет, какой из них вероятен и измерим, вместо того чтобы приписывать каждому пациенту повышенный CD38.

4. Модуляция CD38 и точное место апигенина

Апигенин относится к флавонам и обладает несколькими молекулярными действиями. Работы с очищенным ферментом и клеточными системами показывают подавление NADазной активности CD38, повышение внутриклеточного NAD⁺ и изменение ацетилирования белков при микромолярных экспериментальных концентрациях [5]. Следовательно, биохимическое положение обоснованно: апигенин способен ингибировать CD38 в определённых условиях анализа. Клеточный механизм также согласован в тех клетках, где достаточное количество свободного апигенина достигает CD38 и где CD38 вносит существенный вклад в расход NAD.

Из этого не следует, что пероральная доза, выраженная в миллиграммах, сама подтверждает свой эффект. Лекарственная форма, всасывание, конъюгация, метаболизм первого прохождения, свободная концентрация, распределение по тканям и длительность экспозиции определяют, достигается ли в нужном компартменте экспериментальный диапазон ингибирования. Диапазон 50–100 мг, иногда используемый в схемах приёма добавок, не может автоматически наследовать эффект, наблюдавшийся с рекомбинантным ферментом, клеточными культурами или при внутрибрюшинном введении, лишь потому, что молекула называется одинаково.

Кроме того, в организме апигенин не является селективным инструментом исследования CD38. Он влияет на воспалительную передачу сигналов, потоки кальция и другие ферментные системы. В недавней работе на моноцитах и макрофагах человека подавление активации NLRP3 сохранялось независимо от CD38 [6]. Эти противоречащие упрощённой модели данные не отрицают ингибирование CD38, но не позволяют приписывать CD38 каждый последующий эффект. Обоснованная позиция условна: апигенин является механистически согласованным кандидатом для вмешательства, направленного на CD38, при условии чёткого определения формы и экспозиции и разграничения ожидаемого ответа с доказательством селективного воздействия на мишень.

5. Непрерывное поступление предшественников: NR и NMN как входы в метаболический путь

Никотинамидрибозид и никотинамидмононуклеотид могут снабжать сеть повторного синтеза, но их пути зависят от ферментов. NR требует фосфорилирования киназами NR с образованием NMN. В некоторых системах NMN до клеточного захвата может внеклеточно дефосфорилироваться до NR, тогда как в других участвует тканеспецифический транспорт. Оба вещества далее превращаются в NAD⁺ при участии ферментов NMNAT. Следовательно, скорость ограничивает не положение предшественника на напечатанной схеме, а его идентичность, экспозиция и ферментативная способность ткани.

Исследования у людей показывают, что пероральный NR способен повышать в крови связанные с NAD метаболиты, включая NAAD, и изменять тканевые метаболиты в отдельных условиях. Эти наблюдения подтверждают биохимическое воздействие. Они не доказывают, что отдельный симптом ограничен доступностью NAD или что все ткани

получают одинаковое восстановление. Поддержание непрерывности наиболее логично, когда за острым вмешательством следует длительное поступление в метаболический путь, биохимическое воздействие и функциональные последствия которого можно отделить от других изменений.

Поэтому средство для поддержания непрерывного снабжения следует выбирать применительно к конкретному ограничивающему звену: недостаточной экспозиции субстрата, несоблюдению схемы, непереносимости, дефекту превращения, активному расходу или распределению по тканям. Если ни одно из этих ограничений не установлено, добавление предшественника может повысить измеряемые метаболиты, не устранив физиологическое ограничение.

6. Выведение никотинамида и обмен доноров метильных групп

Реакции, потребляющие NAD, высвобождают никотинамид. Он может повторно использоваться через NAMPT или метилироваться никотинамид-N-метилтрансферазой. NNMT переносит метильную группу с S-аденозилметионина на никотинамид, образуя N1-метилникотинамид и S-аденозилгомоцистеин. Эта реакция связывает оборот NAD с метиониновым циклом и может изменять как доступность предшественников, так и среду метилирования, определяемую соотношением SAM и SAH [7]. Повышенное выделение метилированного никотинамида при внутривенном поступлении NAD⁺ показывает, что этот путь выведения способен проводить поток вещества у человека [2].

TMG, или бетаин, может поддерживать реметилирование гомоцистеина в метионин через бетаин-гомоцистеин-метилтрансферазу, преимущественно в печени и почках. Это конкретная реакция. Она обосновывает условную роль TMG при повышенном или растущем гомоцистеине, погранично низком поступлении доноров метильных групп, недостаточной обеспеченности витаминами группы B, высоком суммарном выведении никотинамида или изменении баланса вследствие печёночной обработки.

Наличие этой реакции не доказывает, что каждое вмешательство, направленное на NAD, истощает доноры метильных групп. Оно также не доказывает необходимость автоматически назначать TMG перед каждой инфузией. Бетаин способен снижать гомоцистеин, но наблюдались и дозозависимые эффекты в отношении липидов [8,9]. Необходимо учитывать фолаты, B12, B6, холин, обеспеченность белком и метионином, функцию печени и исходные липидные показатели. Поэтому TMG представляет собой целевое вмешательство в поток вещества, а не ритуальное дополнение.

7. От NADH к переносу электронов: коэнзим Q

При окислении субстратов NAD⁺ принимает восстановительные эквиваленты и превращается в NADH. В митохондриальном комплексе I NADH отдаёт электроны в дыхательную цепь. Коэнзим Q, или убихинон, является жирорастворимым окислительно-восстановительным переносчиком: он принимает электроны от комплексов I и II и передаёт их комплексу III. Поэтому одного присутствия NAD⁺ недостаточно для гарантированного переноса электронов: активность дегидрогеназ, мембранный потенциал, дыхательные комплексы, доступность коэнзима Q, кислород и АТФ-синтаза должны работать как сопряжённая система.

Биохимическая роль коэнзима Q как переносчика электронов бесспорна. Отдельное предположение о том, что пероральная добавка убихинола улучшает функцию, на которую направлено вмешательство в NAD, требует дополнительных фармакологических данных: исходного статуса, формы препарата, кишечного всасывания, транспорта липопротеинами, тканевого захвата и эндогенного синтеза. Биохимическая потребность в коэнзиме Q не равнозначна его всеобщему дефициту.

Корректный вывод условен. Убихинол может иметь значение там, где вероятно ограничение пула переносчиков электронов, где лекарства или заболевание меняют синтез либо где измеренная функциональная динамика поддерживает гипотезу. Его не следует описывать как обязательное метаболическое оснащение, необходимое каждому получателю NAD⁺.

8. Липоатзависимые дегидрогеназы и R-альфа-липоевая кислота

Липоат ковалентно связан с ферментными комплексами, осуществляющими окислительное декарбоксилирование. Пируватдегидрогеназный и альфа-кетоглутаратдегидрогеназный комплексы связывают углерод гликолиза и поток цикла трикарбоновых кислот с образованием ацетил-CoA, сукцинил-CoA и NADH. Во время катализа липоамид восстанавливается, а затем вновь окисляется липоамиддегидрогеназой с восстановлением NAD⁺ до NADH. Это прямое биохимическое пересечение химии липоата и окислительно-восстановительной пары NAD.

R-альфа-липоевая кислота в составе добавки связана с этой химией, но не тождественна липоильному кофактору, закреплённому на ферменте. Захват, активация, митохондриальная обработка и включение в комплекс отличают введённую молекулу от простетической группы, уже собранной на дегидрогеназном комплексе. Кроме того, R-альфа-липоевая кислота оказывает окислительно-восстановительные и сигнальные эффекты, не сводящиеся к замещению кофактора.

Поэтому её включение согласуется с механизмом лишь при явном определении предполагаемого ограничения: нарушенного окисления пирувата, конкретной окислительной ситуации, недостаточной обработки липоата или другой установленной метаболической связи. Общее утверждение, что R-альфа-липоевая кислота необходима

для усвоения NAD⁺, смешивает несколько причинных уровней и не должно использоваться.

9. PQQ и митохондриальный биогенез

Пирролохинолинхинон способен влиять на окислительно-восстановительную передачу сигналов и митохондриальный биогенез в клеточных системах. Экспериментальные работы связывают воздействие PQQ с фосфорилированием CREB, повышением экспрессии PGC-1 α , ядерными респираторными факторами и аппаратом митохондриальной транскрипции [12]. Это определяет сигнальный путь, через который могут изменяться содержание митохондрий или их устойчивость.

PQQ не является кофактором митохондриального переноса электронов у человека, аналогичным NAD или коэнзиму Q. Его биологическая классификация, экспозиция и спектр мишеней должны определяться точно. Усиление сигнала биогенеза также не равнозначно образованию функциональных митохондрий: целостность митохондриальной ДНК, импорт белков, сборка мембран, митофагия, доставка субстратов и потребность в дыхании определяют, будет ли полезно увеличение количества органелл.

Поэтому PQQ может использоваться для проверки гипотезы о сигнальном пути, но не как обязательный компонент инфузии NAD. Следует определить ожидаемое последствие, например изменение валидированной функциональной или метаболической динамики; отсутствие такого изменения должно ослаблять основания для продолжения.

10. Магний, MgATP и ветвь NADP(H)

Магний не является усилителем всасывания внутривенно вводимого NAD⁺. Внутривенное введение уже обходит желудочно-кишечное всасывание, а переход из кровотока в клетки и органеллы по-прежнему определяется внеклеточной обработкой, мембранным транспортом и биологией компартментов. Магний занимает другое место в причинной цепи. В клетках ATP-зависимые реакции обычно используют ATP в комплексе с магнием, а NAD-киназа человека катализирует перенос фосфата с ATP на NAD⁺ с образованием NADP⁺ и ADP. Рассматриваемому человеческому ферменту необходим двухвалентный катион металла; NAD-киназа, выделенная из нейтрофилов человека, в описанных условиях анализа строго зависела от Mg²⁺ [20,21].

Эта реакция создаёт прямую биохимическую связь между пулом NAD⁺ и NADP(H). NADPH обеспечивает восстановительной силой глутатионредуктазу, тиоредоксиновые системы, восстановительный биосинтез и многочисленные антиоксидантные реакции. Связь конкретна: для синтеза NADP⁺ необходимы NAD-киназа, ATP и подходящий двухвалентный катион. Более широкий вывод должен оставаться условным. Само наличие магнийзависимых реакций не показывает, что магний ограничивает процесс у конкретного человека, что внутривенная доза магния корректирует нужный внутриклеточный компартмент или что магний после инфузии увеличивает клинический эффект введённого NAD⁺.

Предположение об улучшении переносимости представляет отдельный вопрос. В небольшом ретроспективном исследовании у людей во время инфузии NAD⁺ отмечались тошнота, спазмы живота, диарея, рвота, учащение сердцебиения и давление в груди; симптомы ограничивали время инфузии [22]. Сравнения с магнием в исследовании не было, поэтому оно не может установить профилактический эффект магния. Введение магния перед NAD⁺ может рассматриваться как клиническая гипотеза, основанная на нервно-мышечной физиологии, функции гладкой мускулатуры и электролитном состоянии; её необходимо обозначать именно как гипотезу, указывая экспозицию, противопоказания и ожидаемое изменение переносимости. Магний после NAD⁺ также представляет собой предположение о механистической поддержке через MgATP и NAD-киназу, а не доказательство улучшенного всасывания NAD⁺, его удержания или клинической эффективности.

11. Последовательность окислительно-восстановительных вмешательств и глутатион

Глутатион является основным низкомолекулярным тиоловым буфером во многих клеточных компартментах. Его восстановленная и окисленная формы участвуют в обезвреживании пероксидов и поддержании состояния тиольных групп белков. Восстановительную силу глутатионредуктазе обеспечивает NADPH, а не NADH. Поэтому NAD⁺, NADH, NADP⁺, NADPH и глутатион образуют связанные, но не взаимозаменяемые окислительно-восстановительные системы.

Разведение введения глутатиона и инфузий NAD⁺ по разным дням может иметь организационные основания или быть связано с переносимостью, но сама биохимия не задаёт универсального календаря. Понятие последовательности окислительно-восстановительных вмешательств должно уточнять, какая реакция, временная окислительная нагрузка или измеряемый показатель предположительно изменится при раздельном введении веществ. Без такой связи расписание остаётся принятой в клинике практикой, а не законом механизма.

Наиболее обоснованная научная позиция сохраняет это различие. Поддержка глутатионовой системы может иметь значение, когда вероятным ограничением являются окислительная нагрузка, способность к синтезу, доступность цистеина или окислительно-восстановительное состояние глутатиона. Её не следует автоматически представлять как нейтрализацию предсказуемого окислительного всплеска, вызываемого каждой инфузией NAD⁺.

12. Целостная физиология: состояние организма определяет ограничивающее звено

Одинаковая экспозиция введённого вещества может встречать разные биохимические условия организма. Воспаление способно повышать CD38. Повреждение ДНК может увеличивать потребность PARP. Плохой сон и нарушение циркадных ритмов могут менять колебания, связанные с NAMPT. Метаболизм алкоголя изменяет окислительно-восстановительное состояние печени. Инсулинорезистентность меняет потоки субстратов. Дефицит микронутриентов может ограничивать дегидрогеназы, метилирование или антиоксидантные системы. Детренированность может снижать потребность в митохондриальной работе даже при наличии молекулярного аппарата.

Поэтому голодание, упражнения в зоне 2, силовые тренировки, температурный стресс, регулярный сон и питание нельзя механически присоединять к универсальному набору средств для NAD. Каждое вмешательство меняет физиологию по нескольким путям. Они могут улучшать чувствительность к инсулину, потребность в митохондриальной работе, сосудистую функцию, сигналы аутофагии или циркадную организацию; при этом они могут быть неуместны при недостаточном питании, остром заболевании, вегетативной нестабильности или чрезмерной тренировочной нагрузке. Вмешательство выбирают вслед за установленным ограничением.

Система точного выбора разделяет дефицит, введение, распределение, расход и доказанный ответ. Затем добавляется уровень использования: способен ли нужный компартмент превратить доступность NAD в окислительно-восстановительный поток без другого ограничивающего субстрата, транспортёра, фермента, переносчика электронов или нарушения доставки кислорода? Этот вопрос не позволяет автоматически отвечать увеличением дозы на сбой системы.

13. Матрица решений на основе механизмов

Вмешательство в расход рассматривают, когда воспаление, сигналы клеточного старения, потребность, связанная с повреждением ДНК, или другой NADазный путь, вероятно, преобладают над восстановлением. Его показатель ответа должен отличать биологию мишени от неспецифического изменения симптомов. Поддержание непрерывности рассматривают, когда длительное поступление предшественника позволяет проверить ограничение снабжения. Вмешательство в метилирование рассматривают, когда поток через NNMT, гомоцистеин, обеспеченность нутриентами или состояние печени делают обмен доноров метильных групп значимым. Вмешательство в митохондриальное использование рассматривают, когда вероятно ограничение связи между окислением субстратов и переносом электронов. Вмешательство с магнием рассматривают только тогда, когда магниевый статус, MgATP-зависимая функция, электролитное состояние или конкретная гипотеза о переносимости делают такую связь правдоподобной; одна биохимия NAD не диагностирует ограничение по магнию.

У каждого направления есть недопустимый вывод. Биология CD38 не обосновывает непроверенную дозу апигенина. Реакция NNMT не обосновывает автоматическое

назначение TMG. Роль коэнзима Q не диагностирует дефицит CoQ. Химия липоата не доказывает включение пероральной R-альфа-липоевой кислоты в ферментные комплексы. Передача сигналов через PGC-1alpha не устанавливает полезный митохондриальный биогенез. Эти ограничения не являются формальным проявлением скепсиса; они сохраняют точный причинный уровень каждого факта.

Комбинация оправдана лишь после явного определения гипотез для отдельных компонентов. Когда вероятно сосуществование нескольких ограничивающих звеньев, последовательность должна давать максимум информации: исправить ближайший дефицит, стабилизировать основные пути расхода, по возможности ввести одно вмешательство, различающее гипотезы, и наблюдать ожидаемую динамику. Неразделимый набор компонентов не позволяет системе установить, какая часть сработала.

14. Проверка возможности опровержения в динамике

Программа, основанная на механизме, становится клинической наукой, когда заранее определяет, что будет свидетельствовать против её собственной гипотезы. Если предлагается модуляция CD38, план должен определить доступный косвенный показатель или функциональное последствие, которое должно измениться, и учитывать действия апигенина вне CD38. Если предлагается поддержка доноров метильных групп, динамика гомоцистеина, обеспеченность витаминами группы B и липидные показатели должны быть согласованы. Если предполагается улучшение митохондриального использования, функция должна улучшаться без признаков нарастания непереносимости субстратов, перетренированности или окислительно-восстановительной нестабильности. Если магний предлагается для переносимости инфузии, необходимо регистрировать время появления симптомов, скорость инфузии, экспозицию магния и заранее заданный критерий неуспеха; улучшенную переносимость нельзя переименовывать в доказательство большей внутриклеточной доставки NAD⁺.

Значимый результат не обязательно является средним по популяции и не сводится к отзыву пациента. Это датированная динамика одного человека с устойчивыми определениями, правдоподобным временным ходом, зарегистрированными соблюдением схемы и экспозицией, выявленными сопутствующими изменениями и явным правилом прекращения или пересмотра. Изменение биомаркера без функциональной согласованности может указывать на воздействие на систему, а не на успех. Функциональное улучшение без ожидаемого биохимического изменения может означать, что исходный механизм был определён неверно.

Заключительные исследования у людей сохраняют ценность: они могут оценить частоту и величину переноса механизма в практику для конкретного вмешательства и выявить вред, не предсказанный узким механизмом. Они остаются заключительными, поскольку сами по себе не могут установить химическую идентичность, исправить недостаточную экспозицию или объяснить причинность. Силу вывода определяет вся иерархия, а не один её уровень.

15. Научное заключение

Оптимизация восстановления NAD⁺ не равнозначна максимальному увеличению его введения. Это последовательное согласование поступления, доступа к компартментам, активного расхода, обмена доноров метильных групп, митохондриального окислительно-восстановительного аппарата и измеряемого ответа. Причинная цепь наиболее сильна там, где точно установлены молекула, реакция, мишень, компартмент и достижимая экспозиция.

CD38 представляет обоснованную мишень контроля расхода; апигенин является реальным кандидатом в модуляторы, фармакологическое обоснование которого остаётся неполным. NNMT устанавливает биохимическую связь между выведением никотинамида и метильным балансом; TMG предоставляет условный инструмент реметилирования, а не обязательное сопровождение. Магний участвует в реакциях с MgATP и реакции NAD-киназы, формирующей ветвь NADP(H), однако это не делает магний универсальным дополнением к NAD⁺ и не доказывает улучшения всасывания. Коэнзим Q и липоат занимают незаменимые позиции в энергетическом обмене; необходимость добавок зависит от того, ограничены ли соответствующие звенья в действительности. PQQ способен модулировать митохондриальную передачу сигналов, но не является базовым компонентом системы NAD. NR и NMN могут обеспечивать длительное поступление в метаболический путь, но нельзя предполагать, что они исправляют состояние любой ткани или любой симптом.

Поэтому практический принцип минималистичен и требователен: определить ограничивающее звено, использовать минимальное согласованное вмешательство, сохранить возможность отнесения эффекта к причине и позволить наблюдению в динамике опровергнуть модель. Так вспомогательный протокол становится медициной, основанной на механизмах, не превращаясь в рекламную брошюру добавок.

Список литературы

- [1] Kory N, et al. MCART1/SLC25A51 is required for mitochondrial NAD transport. *Sci Adv.* 2020;6:eabe5310. PMID: 33087354.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33087354/>
- [2] Grant R, et al. Changes in the human plasma and urine NAD⁺ metabolome during a six-hour intravenous infusion. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:257. PMID: 31572171.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31572171/>
- [3] Chini CCS, et al. CD38 ecto-enzyme in immune cells is induced during aging and regulates NAD⁺ and NMN levels. *Nat Metab.* 2020;2:1284-1304. PMID: 33199925.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199925/>
- [4] Covarrubias AJ, et al. Senescent cells promote tissue NAD⁺ decline during ageing via activation of CD38⁺ macrophages. *Nat Metab.* 2020;2:1265-1283. PMID: 33199924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199924/>
- [5] Escande C, et al. Flavonoid apigenin is an inhibitor of the NAD⁺ase CD38. *Diabetes.* 2013;62:1084-1093. PMID: 23172919.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23172919/>
- [6] Lauritzen KH, et al. Apigenin inhibits NLRP3 inflammasome activation in monocytes and macrophages independently of CD38. *Front Immunol.* 2024;15:1497984. PMID: 39840045.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39840045/>
- [7] Eckert MA, et al. Nicotinamide N-methyltransferase at the crossroads between cellular metabolism and epigenetic regulation. *Pharmacol Ther.* 2021;221:107750. PMID: 33453420.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33453420/>
- [8] McRae MP. Betaine supplementation decreases plasma homocysteine: a meta-analysis. *J Chiropr Med.* 2013;12:20-25. PMID: 23997720.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23997720/>
- [9] Olthof MR, et al. Effect of homocysteine-lowering nutrients on blood lipids. *PLoS Med.* 2005;2:e135. PMID: 15916468.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15916468/>
- [10] Trammell SAJ, et al. Nicotinamide riboside is uniquely and orally bioavailable in mice and humans. *Nat Commun.* 2016;7:12948. PMID: 27721479.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27721479/>
- [11] Martens CR, et al. Chronic nicotinamide riboside supplementation elevates NAD⁺ in healthy middle-aged and older adults. *Nat Commun.* 2018;9:1286. PMID: 29599478.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29599478/>
- [12] Chowanadisai W, et al. PQQ stimulates mitochondrial biogenesis through CREB phosphorylation and PGC-1alpha expression. *J Biol Chem.* 2010;285:142-152. PMID: 19861415.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19861415/>
- [13] Hernandez-Camacho JD, et al. Coenzyme Q10 supplementation and exercise in healthy humans. *Curr Drug Metab.* 2015;16:870-888. PMID: 26526835.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26526835/>
- [14] Maczurek A, et al. Lipoic acid as an anti-inflammatory and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60:1463-1470. PMID: 18655815.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18655815/>

- [15] Chini C, et al. The NADase CD38 is induced by factors secreted from senescent cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;513:486-493. PMID: 30975470.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30975470/>
- [16] Roboon J, et al. CD38 inhibition and nicotinamide riboside suppress neuroinflammation by increasing NAD. *Glia.* 2021;69:1655-1671. PMID: 33871064.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33871064/>
- [17] Sun X, et al. Apigenin alleviates oxidative-stress-induced cellular senescence via the SIRT1-NAD⁺-CD38 axis. *Am J Chin Med.* 2021. PMID: 34049472.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34049472/>
- [18] Alcazar-Fabra M, et al. Coenzyme Q, oxidative stress and aging. *Mitochondrion.* 2007;7 Suppl:S34-S40. PMID: 17482528.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17482528/>
- [19] Walgren JL, et al. Effect of R(+)-alpha-lipoic acid on pyruvate metabolism and fatty acid oxidation in rat hepatocytes. *Metabolism.* 2004;53:165-173. PMID: 14767867.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14767867/>
- [20] Williams MB, Jones HP. Calmodulin-dependent NAD kinase of human neutrophils. *Arch Biochem Biophys.* 1985;237(1):80-87. DOI: 10.1016/0003-9861(85)90256-5. PMID: 2982330.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2982330/>
- [21] UniProt Consortium. NADK_HUMAN (O95544): reviewed human NAD kinase catalytic reaction and divalent-metal requirement. UniProtKB/Swiss-Prot. Accessed 13 August 2026.
<https://www.uniprot.org/uniprotkb/O95544/entry>
- [22] Reyna M, et al. Intravenous infusion of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) versus nicotinamide riboside (NR): a retrospective tolerability pilot study in a real-world setting. *Front Aging.* 2026;7:1652582. DOI: 10.3389/fragi.2026.1652582. PMID: 41704678.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41704678/>