

# Восстановление системы никотинамидадениндинуклеотида: биологические механизмы и клиническая медицина

Комплексная монография о биохимии и компартментализации NAD<sup>+</sup>, внутривенной экспозиции, непрерывном пероральном поступлении предшественников, системе доноров метильных групп, качестве препаратов аптечного изготовления и клиническом анализе ответа в динамике

Автор: Valentine Wibowo, клинический исследователь

Организация: Clinic Terrain Clinical Intelligence Unit, Klinik Pratama Cepat Sehat, Бали, Индонезия

Медицинский рецензент: dr. I Wayan Cahyadi Surya Distira Putra, MPH; медицинская проверка завершена, окончательное одобрение подписано

Статус документа: окончательная научная монография, одобрена к публикации

Версия: 3.1, окончательная

Поиск научных данных завершён: 12 августа 2026 года

Назначение: научная концепция, обучение врачей, планирование исследований и структурированное клиническое мышление. Документ не является универсальным назначением и не заменяет врачебную оценку.

Тип рукописи: структурированная монография с анализом механизмов и их клинического применения; не систематический обзор, не клинические рекомендации и не рекламный материал.

Полное русское издание подготовлено 13 сентября 2026 года. Переведённые заявления об одобрении и проверке относятся к исходной английской рукописи.

## Аннотация

Никотинамидадениндинуклеотид (NAD<sup>+</sup>) занимает особое место в биологии человека. Он одновременно служит окислительно-восстановительным кофактором, определяет перенос энергии, является субстратом ферментов сигнализации и репарации и представляет собой метаболит, значение которого зависит от ткани, клеточного компартмента, окислительно-восстановительного состояния, скорости синтеза и расходования. Поэтому восстановление системы NAD<sup>+</sup> может быть обоснованной клинической стратегией, но упрощённые рассуждения здесь ненадёжны. Повышение NAD<sup>+</sup> в цельной крови свидетельствует о воздействии на биохимическую мишень; само по себе оно не доказывает восстановление митохондрий, исчезновение симптомов или изменение течения заболевания.

Монография объединяет шесть областей доказательств: установленные биохимические механизмы, клеточное и субклеточное распределение, фармакологию разных путей введения, результаты вмешательств у людей, безопасность и опровергающие данные, а также ответ пациента в динамике. Регуляторное одобрение учитывается как факт, значимый для практической работы, но не используется как мерило биохимической истины или клинической ценности. В то же время правдоподобие механизма не приравнивается автоматически к клинической эффективности. Каждому выводу соответствует только тот уровень, который действительно подтверждён данными.

Основная клиническая идея состоит в том, что восстановление системы NAD<sup>+</sup> следует рассматривать как согласованную схему вмешательств, а не как применение одного продукта. Внутривенный NAD<sup>+</sup> создаёт острую внеклеточную экспозицию, быстро метаболизируется, а скорость введения нередко ограничивается переносимостью. Пероральные никотинамидрибозид (NR) и никотинамидмононуклеотид (NMN) способны вызывать более медленные и устойчивые изменения циркулирующего метаболома NAD; в отдельных исследованиях также обнаружены измеримые изменения в скелетных мышцах или NAD-связанных сигналах головного мозга. Триметилглицин (TMG, бетаин) не является обязательным дополнением. Это донор метильных групп, назначение которого зависит от конкретных условий: путей утилизации никотинамида, уровня гомоцистеина, обеспеченности фолатом и витамином B12, состояния печени и почек, поступления метильных групп с пищей и динамики липидного профиля.

Исследования у людей последовательно подтверждают биохимическое действие NR и NMN, однако функциональные результаты неоднородны, зависят от популяции и нередко оказываются нулевыми. Доказательная база для самого внутривенного NAD<sup>+</sup> существенно слабее: небольшое пилотное метаболомное исследование показывает быстрое исчезновение из плазмы и образование последующих метаболитов, а ретроспективная клиническая серия описывает желудочно-кишечные симптомы, зависящие от скорости введения, давление в груди и увеличение продолжительности инфузии. Надёжных исследований клинических исходов, устанавливающих внутривенный NAD<sup>+</sup> как универсальное средство от утомляемости, когнитивного тумана, старения или зависимости, нет.

Поэтому Clinic Terrain предлагает модель клинического мышления NAD-5D: дефицит, введение, распределение, расход и доказанный ответ. Она предотвращает распространённые ошибки: отождествление введения с доставкой внутрь клетки,

биохимического эффекта с пользой для пациента, а первоначального ответа с устойчивым восстановлением. NAD-направленная помощь наиболее обоснованна в рамках программы с определёнными механизмами, контролем качества и гипотезами, которые можно проверить и опровергнуть при наблюдении в динамике.

## Основные положения

- NAD образует сеть отдельных компартментов, а не единую циркулирующую величину. Цитозольный, ядерный и митохондриальный пулы взаимодействуют, но не взаимозаменяемы; изменение показателя крови нельзя автоматически считать восстановлением ткани или органеллы.
- NAD в цельной крови является биомаркером экспозиции, а не валидированным биомаркером старения человека. Анализ семи когорт, опубликованный в 2026 году, показал, что NAD в цельной крови остаётся удивительно стабильным с возрастом и при изменении образа жизни, но реагирует на NR [43]. Результаты исследований тканей человека значительно более неоднородны и сильно зависят от ткани, пола, биологического материала и метода анализа [44–46].
- Внутривенный NAD создаёт контролируемую экспозицию в сосудистом русле, но не доказывает доставку интактной молекулы внутрь клетки. Основное метаболомное исследование у людей описывает быстрое исчезновение из плазмы и образование последующих метаболитов [6]. Контролируемых исследований клинических исходов, подтверждающих широкие заявления об утомляемости, когнитивном тумане, зависимости или здоровом старении, по-прежнему нет.
- Пероральные NR и NMN надёжно изменяют циркулирующий метаболом NAD. В некоторых исследованиях показаны эффекты в мышцах или головном мозге, однако клинические результаты варьируют от положительных сигналов до явно нулевых первичных исходов [11–24,38–40,53–55].
- TMG назначается по условиям, а не автоматически. NNMT связывает обмен NAD с одноуглеродным обменом на уровне механизма, но данные у людей не подтверждают необходимость обязательного приёма доноров метильных групп. Значимость TMG определяется гомоцистеином, обеспеченностью витаминами группы B, питанием, состоянием печени и почек и реакцией липидного профиля [25–29,40].
- При онкологических заболеваниях необходим анализ конкретной ситуации. NAD может поддерживать устойчивость нормальных тканей, репарацию ДНК или ответ на лечение, но также способен поддерживать метаболизм опухоли и экспериментально выявленную устойчивость к терапии. Оценка риска должна учитывать тип опухоли, состояние заболевания и механизм лечения [31–37].
- Обоснованная единица клинической работы представляет собой терапевтический эксперимент с наблюдением в динамике и возможностью опровергнуть гипотезу. Модель NAD-5D Clinic Terrain разделяет дефицит, введение, распределение, расход и доказанный ответ; она требует прослеживаемости продукта, заранее определённых исходов и правил прекращения вмешательства.

# Содержание

1. Цель и область рассмотрения
2. Формирование доказательной базы и метод оценки
3. NAD<sup>+</sup> как окислительно-восстановительный кофактор и расходуемый субстрат
4. Пути биосинтеза и повторного использования
5. Клеточная компартментализация
6. Методы измерения и интерпретация биомаркеров
7. Старение и продолжающийся расход NAD
8. Внутривенный NAD<sup>+</sup>
9. Пероральные NR и NMN
10. Одноуглеродный обмен и условия применения TMG
11. Модель клинического мышления NAD-5D
12. Клинические фенотипы и проверяемые гипотезы
13. Онкология
14. Качество препаратов аптечного изготовления
15. Измерения и проверка гипотез в динамике
16. Проспективный протокол накопления клинических знаний
17. Обзор исследований у людей
18. Матрица утверждений, доказательств и опровергающих данных
19. Обсуждение
20. Выводы
21. Авторство, заявления и проверка
22. Список литературы

# 1. Цель и область рассмотрения

Это клиническая монография с анализом механизмов, не маркетинговая публикация и не обычное руководство по оценке эффективности. Она отвечает на четыре вопроса:

- Что достоверно известно о биологии синтеза, транспорта, компартментализации и расходования NAD+?
- Какую фактическую экспозицию в организме создаёт каждый путь введения?
- Какие исходы у людей доказаны, какие пока представляют собой сигналы, а какие являются необоснованной экстраполяцией?
- Как врачу определить, обоснована ли NAD-направленная стратегия для конкретного пациента и приносит ли она результат?

Монография охватывает внутривенный NAD+, пероральные NMN и NR и применение доноров метильных групп при наличии соответствующих условий. Различные производные витамина B3 не рассматриваются как взаимозаменяемые. Никотиновая кислота, никотинамид, NR, NMN, NADH и NAD+ входят в сеть через разные ферменты, образуют разные метаболиты и различаются по переносимости и доказательной базе.

В рукописи намеренно разделены три вопроса, которые часто смешивают:

- Способна ли молекула или её предшественник изменить метаболом NAD?
- Затрагивает ли это изменение нужную ткань и нужный механизм?
- Приводит ли воздействие к значимому и устойчивому клиническому эффекту?

Положительный ответ на одном уровне не предопределяет ответ на следующем.

## 2. Формирование доказательной базы и метод оценки

### 2.1 Источники данных

Доказательная база сформирована на основе:

- целевого поиска в PubMed/MEDLINE по 12 августа 2026 года включительно;
- первичных биохимических исследований и исследований транспорта;
- рандомизированных и контролируемых исследований NR и NMN у людей;
- фармакокинетических и метаболомных исследований, а также исследований переносимости внутривенно вводимых NAD-связанных соединений у людей;
- систематических обзоров, использованных для картирования исследований у людей и выявления противоречивых результатов;
- внутреннего научного корпуса Clinic Terrain по митохондриям, окислительно-восстановительной биологии, метилированию, метаболическому состоянию организма, онкологии и практике внутривенных вмешательств.

Основные поисковые блоки приведены в исходной английской формулировке:

- NAD metabolism AND compartmentation AND salvage AND NAMPT AND NMNAT;
- SLC25A51 AND mitochondrial NAD transport;
- CD38 AND NAD decline AND aging AND senescence;
- intravenous NAD AND human AND metabolome OR tolerability;
- nicotinamide riboside AND randomized controlled trial AND human;
- nicotinamide mononucleotide AND randomized controlled trial AND human;
- NNMT AND methylation AND SAM AND SAH AND homocysteine;
- betaine OR trimethylglycine AND homocysteine AND lipids;
- NAD precursor AND cancer AND tumor metabolism OR chemotherapy resistance.

Документ не заявлен как систематический обзор по стандарту PRISMA. Это структурированная монография с анализом механизмов. Тем не менее воспроизводимость поиска, дата завершения отбора данных, типы исследований и опровергающие результаты описаны явно, чтобы последующие обновления можно было проверить.

### **2.1.1 Критерии отбора и извлечения данных**

Для клинических утверждений приоритет отдавался первичным исследованиям у людей. Для утверждений о механизмах использовались прежде всего первичные биохимические исследования, изотопное трассирование, генетические эксперименты и исследования транспорта. Систематические обзоры помогали находить испытания, проверять, сохраняется ли описательный вывод при объединении результатов, и выявлять расхождения; они не заменяли первичные исследования, когда ключевое испытание было доступно. Работы на животных и клетках включались только тогда, когда устанавливали механизм, распределение или границу безопасности, которые по этическим или практическим причинам нельзя сначала определить у людей.

Для каждого исследования у людей извлекались прежде всего сведения о популяции, числе рандомизированных участников, группе сравнения, вмешательстве, длительности, заранее определённом первичном исходе, количественном результате, нежелательных явлениях, выбывании участников, финансировании и заявленных конфликтах интересов. Вторичные и поисковые результаты обозначаются отдельно. Статистически значимое изменение внутри группы не считается доказательством лечебного эффекта, если соответствующее межгрупповое сравнение не выявляет различий. Изменение биомаркера не переименовывается в клиническую эффективность.

## 2.1.2 Контроль систематических ошибок

Целенаправленно проверялись пять повторяющихся источников искажения: исходные различия групп в небольших испытаниях, множественные сравнения без поправки, интересы спонсоров или изобретателей, эффекты тренировки и ожидания, а также выборочное выделение ответивших пациентов или вторичных конечных точек. Исследования с нулевым результатом сохранялись намеренно. Это особенно важно в области, где биохимическое воздействие встречается часто, выборки малы, а иерархия исходов может размываться.

## 2.1.3 Области доказательств

Монография объединяет данные по отдельным областям, не предоставляя одной организации монополию на истину: химическая идентичность и стехиометрия, клеточный механизм, фармакокинетика и воздействие на ткани у людей, контролируемые клинические исходы, безопасность и опровергающие данные, качество приготовления и воспроизводимый ответ в динамике. Регуляторный статус указывается, когда это важно для практической работы, но научный вес ему не присваивается.

## 2.2 Иерархия выводов

Clinic Terrain не приравнивает решение регулятора к научной истине. Допуск на рынок, классификация продукта и административный статус важны для законной деятельности и раскрытия информации, но не определяют, существует ли биохимический механизм.

Вместо этого используется следующая иерархия научных выводов:

- Химическая и биохимическая идентичность: молекула, реакция, фермент и стехиометрия установлены.
- Клеточный механизм: путь функционирует в определённой биологической системе.
- Распределение и воздействие на мишень: вмешательство достигает соответствующего компартмента или изменяет его состояние либо обоснованный косвенный показатель.
- Функциональный биологический ответ: метаболизм, сигнализация или физиология меняются в предсказанном направлении.
- Значимый для пациента исход: симптомы, работоспособность, показатели заболевания или качество жизни существенно улучшаются.
- Устойчивость и воспроизводимость: эффект сохраняется, повторяется при возобновлении воздействия или выявляется за пределами узкой когорты.

Нижние уровни не отбрасываются лишь потому, что нет крупного исследования клинических исходов. Высшие уровни не считаются доказанными только потому, что нижние выглядят убедительно.

2.2.1 Независимая шкала клинической подтверждённости

Глубина анализа причинных механизмов и клиническая подтверждённость отвечают на разные вопросы, поэтому описываются независимо. Первая охватывает идентичность, механизм, распределение и биологический ответ. Вторая характеризует убедительность данных о значимых для пациента исходах у людей для конкретного вмешательства, пути введения, популяции и конечной точки. Одна шкала не заменяет другую.

| Клинический класс | Данные об исходах у людей                                                                                             | Допустимый вывод                                                                    | Главное ограничение                                                                                  |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A                 | Повторённые контролируемые исследования исходов у людей с достаточной статистической мощностью                        | Оценка эффекта для определённых популяции, вмешательства, пути введения и показания | Не предсказывает каждый индивидуальный ответ и не устанавливает все механизмы                        |
| B                 | Контролируемое исследование у людей или согласующиеся испытания с существенными ограничениями                         | Сигнал клинического эффекта у людей или убедительное воздействие на мишень          | Могут быть ограничены мощность, длительность, конечная точка, группа сравнения или воспроизводимость |
| C                 | Неконтролируемое наблюдение у людей или небольшое физиологическое исследование                                        | Осуществимость, неоднородность ответа, сигнал безопасности или гипотеза             | Не позволяет надёжно выделить собственно лечебный эффект                                             |
| D                 | Нет прямого терапевтического исхода; только связь с эндогенными показателями у людей или данные о смежном воздействии | Значимость для человеческой биологии в соответствующем контексте                    | Эффект экзогенного лечения остаётся непроверенным                                                    |
| E                 | Нет достаточных данных об экспозиции или исходах у людей для точного сочетания вмешательства и пути введения          | Только предложение для исследования                                                 | Данные о сходной молекуле, другом пути введения или модели не заполняют этот пробел                  |

Убедительный биохимический механизм может сочетаться с клинической подтверждённойностью класса D или E. И наоборот, контролируемый клинический результат не исправляет несоответствие молекулярной идентичности, экспозиции или пути введения. Эта двухосевая система соответствует подходу монографии Clinic Terrain о пептидах; здесь она применяется к каждому утверждению о NAD-направленных вмешательствах.

### 2.3 Формулировки степени уверенности

- Установлено: многократно показано прямыми измерениями без существенных противоречий.
- Поддерживается данными: имеются согласующиеся доказательства более чем из одной области, но сохраняется неопределённость.
- Сигнал: результат заслуживает дальнейшей проверки, но ещё недостаточно устойчив для широкого вывода.
- Зависит от условий: вероятно, определяется фенотипом, путём введения, дозой, тканью или исходным состоянием.
- Не решено: данных мало, они противоречивы или основаны на недостаточно надёжных косвенных показателях.
- Опровергнуто как универсальное утверждение: данные прямо противоречат широкой формулировке, даже если более узкие ситуации остаются правдоподобными.

## 3. NAD<sup>+</sup> как окислительно-восстановительный кофактор и расходуемый субстрат

NAD<sup>+</sup> и NADH образуют окислительно-восстановительную пару, центральную для гликолиза, окисления пирувата, цикла трикарбоновых кислот, бета-окисления и окислительного фосфорилирования. NAD<sup>+</sup> принимает гидрид и превращается в NADH; NADH передаёт восстановительные эквиваленты в митохондриальную электрон-транспортную цепь или другие окислительно-восстановительные реакции. Поэтому общее количество NAD характеризует лишь одну сторону системы. Отношение NAD<sup>+</sup>/NADH, поток через этот пул и окислительно-восстановительное состояние отдельных компартментов могут быть не менее важны, чем общая концентрация.

NAD<sup>+</sup> также необратимо расходуется. Поли(ADP-рибоза)-полимеразы используют его в сигнализации о повреждении ДНК и репарации. Сиртуины расщепляют NAD<sup>+</sup> при деацилировании. CD38 и родственные эктоферменты метаболизируют внеклеточные или доступные на поверхности мембраны NAD-связанные субстраты. SARM1 способен вызывать катастрофическое истощение NAD в повреждённых аксонах. Эти реакции связывают доступность NAD с поддержанием генома, эпигенетической регуляцией, кальциевой сигнализацией, иммунной функцией и целостностью нейронов.

Такая двойная роль создаёт важную клиническую неоднозначность. Снижение пула NAD может отражать недостаточный синтез, чрезмерный расход, перераспределение между компартментами, изменение окислительно-восстановительных потоков или сочетание этих причин. Увеличение поступления предшественника способно устранить ограничение со стороны снабжения, но не обязательно прекращает активный расход, вызванный воспалением, повреждением ДНК, иммунной активацией, нарушением сна, алкоголем, метаболической перегрузкой или другим продолжающимся стрессором.

Вывод: NAD<sup>+</sup> нельзя свести к 'клеточному топливу'. Это метаболит сети, который постоянно синтезируется, переносится, восстанавливается, окисляется и расходуется. Такое сравнение может быть понятно пациенту, но научно недостаточно для клинического рассуждения.

## 4. Пути биосинтеза и повторного использования

Клетки человека поддерживают NAD через несколько взаимосвязанных путей.

### 4.1 Синтез de novo

Триптофан может поступать в кинурениновый путь и в конечном счёте образовывать хинолиновую кислоту, которая через QPRT-зависимые этапы превращается в NAD<sup>+</sup>. Этот путь требует значительных метаболических затрат и сильно зависит от функции печени, иммунной сигнализации, доступности микронутриентов и конкурирующих направлений кинуренинового обмена. Поэтому усиление потока по кинурениновому пути не гарантирует увеличения синтеза NAD.

### 4.2 Путь Прейсса-Хэндлера

Никотиновая кислота при участии NAPRT превращается в моноклеотид никотиновой кислоты и далее в NAD<sup>+</sup>. Фармакологически этот путь отличается от путей амидированных предшественников; его нельзя считать эквивалентным NR или NMN.

### 4.3 Повторное использование амидированных предшественников

Никотинамид, возникающий в реакциях расходования NAD, может при участии NAMPT повторно превращаться в NMN, а затем аденилироваться ферментами NMNAT до NAD<sup>+</sup>. Этот путь количественно важен для многих тканей млекопитающих. Он объясняет, почему результат восстановления NAD зависит не только от приёма предшественника, но и от активности NAMPT, доступности АТФ, тканеспецифической экспрессии ферментов и скорости отвода никотинамида на метилирование и выведение.

## 4.4 Включение NR и NMN в обмен

NR фосфорилируется никотинамидрибозидкиназами до NMN. В некоторых условиях NMN до поступления в клетку может внеклеточно дефосфорилироваться до NR; в отдельных тканях могут действовать и механизмы прямого транспорта. Относительный вклад транспорта интактного NMN, внеклеточного превращения и преобразования микробиомом зависит от контекста. В клеточных моделях млекопитающих NRK1 ограничивает скорость использования экзогенных NR и NMN; изотопное трассирование подтверждает в этих системах превращение NMN в NR вне клетки до поглощения [50]. Поэтому пероральное введение нельзя свести к одному универсальному механизму всасывания.

Исследования предшественников не ограничиваются NR и NMN. Тригонеллин был идентифицирован как предшественник NAD с помощью изотопного трассирования и механистических моделей; этому сопутствуют наблюдательные связи с состоянием мышц у людей [57]. Это делает его кандидатом для исследований, но не доказывает клиническую эквивалентность и не заменяет интервенционные испытания.

Клиническое значение: выбор предшественника означает выбор метаболического пути. Следует учитывать предполагаемое узкое место, а не считать, что ближайшая к NAD молекула на схеме обязательно лучше всего доставляется в любую ткань.

## 5. Клеточная компартментализация меняет смысл ‘повышения NAD’

Пулы NAD в цитозоле, ядре и митохондриях функционально связаны, но не взаимозаменяемы. Ядерный и цитозольный пулы могут взаимодействовать через диффундирующие промежуточные соединения и локальный синтез. Внутренняя мембрана митохондрий создаёт отдельную задачу транспорта.

Открытие SLC25A51 как митохондриального транспортёра NAD у млекопитающих установило, что интактный NAD<sup>+</sup> способен поступать в митохондрии через регулируемый переносчик [1,30]. Генетическая утрата SLC25A51 истощает митохондриальный NAD, нарушает работу дыхательной цепи и изменяет продукцию АТФ. Изменение активности SLC25A51, напротив, может перераспределять NAD в цитозольный и ядерный пулы и влиять на PARP1-зависимую репарацию ДНК [2].

Эти результаты опровергают распространённый вывод: измеренное повышение NAD в плазме или цельной крови не устанавливает, что митохондриальный NAD вырос в ткани, ответственной за симптомы пациента. Кровь представляет собой полезный и доступный компартмент, но не универсальный показатель состояния мозга, скелетных мышц, печени, иммунных клеток или митохондриального матрикса.

То же различие относится к отношению NAD<sup>+</sup>/NADH. Общее количество NAD может расти, тогда как окислительно-восстановительные условия отдельных компартментов остаются ограничены избытком субстратов, гипоксией, нарушенным электронным транспортом или недостаточным повторным окислением NADH.

Установлено: биология NAD у млекопитающих компартментализирована, а SLC25A51 является важным митохондриальным транспортёром NAD.

Клинически не решено: насколько конкретное внутривенное или пероральное вмешательство изменяет митохондриальный NAD в ткани человека, связанной с симптомами, и опосредует ли именно это изменение клиническую пользу.

## 6. Методы измерения и интерпретация биомаркеров

### 6.1 Измеряемое соединение нельзя отделять от биологического материала

Фраза ‘уровень NAD’ неполна, если в отчёте не указаны химическая форма, биологический материал, клеточная фракция, способ взятия образца, интервал до стабилизации, процедура экстракции и аналитическая платформа. В цельной крови преобладает клеточный материал, прежде всего эритроциты; плазма, сыворотка, мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC), скелетные мышцы и спектроскопия мозга отражают разные биологические пространства. Общий NAD, NAD<sup>+</sup>, NADH, отношение NAD<sup>+</sup>/NADH, NADP(H), NMN, NR, NAAD и метилированные продукты выведения отвечают на разные вопросы.

Анализ метаболитов NAD технически сложен. Окислительно-восстановительные реакции могут продолжаться после взятия образца, лизис клеток может перераспределять измеряемые вещества, а задержка остановки реакций создаёт биологические изменения уже вне организма. Валидированные методы LC-MS с изотопным разбавлением повышают специфичность и полноту извлечения, но даже безупречное технически измерение не устраняет несоответствие исследуемой ткани [58,59]. Точное значение для цельной крови остаётся значением для цельной крови.

### 6.2 Биомаркеры экспозиции, состояния и исхода

Необходимо различать три применения:

- Биомаркер экспозиции: показывает, что вмешательство изменило доступный для исследования метаболит NAD. NAD в цельной крови и NAAD часто выполняют именно эту функцию после перорального NR [49].
- Биомаркер состояния: оценивает значимое биологическое состояние до лечения. NAD в цельной крови не валидирован как универсальный показатель недостаточности NAD в тканях или биологического старения человека [43].
- Биомаркер исхода: предсказывает или опосредует значимую для пациента пользу. Повышение циркулирующего NAD не валидировано как универсальный суррогатный показатель энергии, когнитивных функций, физической работоспособности или изменения течения заболевания.

Смешение этих категорий является главной ошибкой интерпретации в коммерческой NAD-медицине.

### 6.3 NAD в цельной крови и старение

Наиболее строгие недавние опровергающие данные представлены Trętowicz и коллегами, которые применили валидированный метод UHPLC с масс-спектрометрией высокого разрешения в семи независимых когортах людей. NAD в цельной крови оставался удивительно стабильным с возрастом и при вмешательствах в образ жизни, при этом ожидаемо повышался после NR [43]. Этот результат одновременно поддерживает применение NAD в цельной крови как маркера экспозиции и ставит под сомнение его использование как маркера состояния старения.

Предшествующие исследования у людей нельзя просто объявить ошибочными: в них изучались другие когорты, биологические материалы или ткани. В исследовании 1518 участников обнаружены зависящие от пола связи NAD в цельной крови с возрастом; более отчётливое снижение отмечалось у мужчин [44]. В образцах кожи тазовой области человека выявлено возрастное снижение тканевого NAD, связанное с окислительным стрессом и активностью PARP [45]. Исследования с фосфорной магнитно-резонансной спектроскопией показывают возрастные различия или физиологические связи NAD в мозге, но основаны на небольших выборках, зависят от метода и не взаимозаменяемы с измерениями крови [46]. Научно корректный общий вывод состоит в неоднородности тканей, а не в существовании универсальной кривой снижения.

### 6.4 Измерения в отдельных компартментах

Генетически кодируемые биосенсоры показывают, что свободный NAD можно измерять отдельно в ядре, цитозоле и митохондриях и что эти пулы реагируют по-разному [47]. Изотопное трассирование и экспериментальное изменение SLC25A51 также демонстрируют, что митохондриальный NAD может буферировать или перераспределять более широкую клеточную систему [1,2,30,48]. Эти инструменты не являются рутинными клиническими тестами, но определяют границу допустимого вывода: системное измерение само по себе не позволяет установить внутриклеточный компартмент, связанный с симптомами.

### 6.5 Минимальные требования к отчёту

Для каждого измерения NAD в Clinic Terrain, предназначенного для научной интерпретации, следует фиксировать: состояние натощак или после еды, время суток, недавнюю физическую нагрузку и алкоголь, тип пробирки, время до остановки реакций или замораживания, температуру хранения и историю циклов замораживания-оттаивания, материал и фракцию, метод анализа, внутренние стандарты, единицы измерения, референсную процедуру лаборатории и интервал после последней экспозиции. При серийных измерениях по возможности следует использовать одинаковый материал и метод.

Вывод об измерениях: рост NAD в крови может подтвердить биохимическую экспозицию. Самостоятельно он не позволяет диагностировать дефицит NAD, локализовать его, доказать доставку в митохондрии или подтвердить клиническую пользу.

## 7. Старение и проблема продолжающегося расхода

Возрастные изменения NAD неодинаковы в разных тканях и у разных людей, а популярные возрастные графики с фиксированными процентами научно не обоснованы. В исследовании семи когорт 2026 года не было значимой связи с возрастом в цельной крови [43], тогда как другие исследования у людей находили связи, зависящие от ткани, пола или метода [44–46]. Поэтому некорректно диагностировать NAD-дефицит по возрасту или говорить пациенту, что в определённом возрасте NAD обязательно снижается до заданного процента. Старение остаётся контекстом механистического риска, а не лабораторным диагнозом, выведенным из даты рождения.

При этом несколько механизмов достаточно хорошо подтверждены. Экспрессия CD38 и активность NADазы возрастают в различных моделях старения. Секретируемые стареющими клетками факторы могут индуцировать CD38 в макрофагах и других клетках, не находящихся в состоянии сенесценции. В тканях мышей накопление CD38-положительных воспалительных клеток способствует возрастному снижению NAD [3–5]. Повреждение ДНК может увеличивать потребность в NAD через PARP. Хроническая иммунная активация способна одновременно повышать расход и перенаправлять метаболизм триптофана. Снижение активности NAMPT, нарушения циркадной регуляции, метаболическая перегрузка и митохондриальная дисфункция могут дополнительно ограничивать восстановление. В экспериментальных системах экспрессия NAMPT и клеточный NAD колеблются под циркадным контролем; это даёт механистическое основание рассматривать время сна и нарушения суточных ритмов как возможные модификаторы, а не как второстепенные замечания об образе жизни [52]. SARM1 создаёт отдельный путь расхода в нейронах: повышение отношения NMN/NAD после повреждения активирует его собственную NADазу и может запускать самоподдерживающийся метаболический коллапс аксона [51]. Этот механизм установлен в экспериментальных нейронах и моделях повреждения аксонов; он не является универсальным объяснением когнитивного тумана.

Отсюда следует важный терапевтический принцип: восполнение без контроля расхода может дать кратковременную биохимическую коррекцию, но не устойчивое восстановление. Если воспалительная активность, дефицит сна, алкоголь, сохраняющаяся инфекция, гликемическая перегрузка, лекарственные эффекты или нелечёная эндокринная дисфункция продолжают повышать потребность, повторное введение NAD может приносить всё меньшую отдачу.

Поэтому исходный клинический вопрос должен звучать так: ‘Почему у этого пациента NAD, вероятно, является ограничивающим фактором, в какой ткани и через какой механизм?’ Вопрос о количестве NAD следует задавать после этого.

## 8. Внутривенный NAD+: что путь введения доказывает и чего не доказывает

### 8.1 Острая внеклеточная экспозиция

Внутривенное введение обходит желудочно-кишечное всасывание и создаёт прямую экспозицию в сосудистом русле. Фармакологически это верно. Но это не оправдывает формулировку '100% клеточная биодоступность'. Прежде чем делать выводы о внутриклеточной доставке, необходимо учитывать распределение введённой молекулы в плазме, её контакт с эндотелием, внеклеточный метаболизм, обработку почками и действие эктоферментов.

В основном пилотном метаболомном исследовании у людей восемь участников получили 750 мг NAD+ за шесть часов со скоростью примерно 3 мкмоль/мин [6]. По меньшей мере в первые два часа при такой скорости введённый NAD+ быстро и полностью удалялся из плазмы. Картина метаболитов соответствовала внеклеточному распаду, включая повышение никотинамида, ADP-рибозосвязанных продуктов и выведения метилированного никотинамида. Это исследование демонстрирует метаболизм введённого субстрата. Оно не устанавливает, сколько интактного NAD поступило в конкретную ткань или органеллу.

### 8.2 Переносимость даёт информацию о скорости введения

В ретроспективном исследовании 2026 года сравнивались четыре последовательных дня введения 500 мг внутривенного NAD+ и внутривенного NR в коммерческой практике [7]. При NAD+ чаще возникали умеренные и тяжёлые желудочно-кишечные симптомы, давление в груди и учащение пульса во время инфузии; среднее время введения было больше, чем при NR. После инфузии симптомы исчезали. Исследование полезно как источник данных о переносимости в реальной практике, но ограничено ретроспективным дизайном, небольшими выборками, эффектами отбора и поисковыми конечными точками.

Непереносимость высокой скорости введения нельзя считать несущественным неудобством. Это фармакодинамическая информация. Симптомы, которые появляются при ускорении и уменьшаются при замедлении, указывают на значение пиковой внеклеточной экспозиции или быстрого образования метаболитов. Практический ответ состоит в индивидуальном управлении скоростью и повторной оценке, а не в универсальном расписании.

### 8.3 Что не доказано

Ни одно надёжное контролируемое исследование клинических исходов не устанавливает сам внутривенный NAD+ как универсальную терапию утомляемости, когнитивного тумана, здорового старения, восстановления при зависимости или 'клеточной регенерации'. Систематический обзор NAD-связанных вмешательств 2026 года выявил последовательные биохимические эффекты пероральных предшественников, но не обнаружил подходящих исследований исходов для самого внутривенного или внутримышечного NAD+ по антивозрастным или общеоздоровительным показаниям [8].

Это отсутствие не доказывает, что отдельные пациенты не могут получить пользу. Оно означает, что врач не может использовать опубликованные популяционные данные о клинических исходах как единственное обоснование. Клиническое применение следует оформлять как согласованную с механизмами, наблюдаемую терапевтическую пробу с заранее определёнными целями и условиями опровержения гипотезы.

### 8.4 Обоснованная роль внутривенного NAD+

Внутривенный NAD+ разумнее всего рассматривать как компонент острой экспозиции в более широкой программе восстановления. Его обоснованные преимущества: контролируемое введение, непосредственная экспозиция в сосудистом русле, немедленное изменение скорости и возможность тщательного наблюдения. Неопределёнными остаются доставка в ткани, оптимальная доза, частота, устойчивый функциональный эффект и фенотип отвечающего пациента.

Таким образом, этот путь не является ни чудом, ни бессмысленным действием. Он создаёт особую фармакологическую экспозицию, ценность которой зависит от отбора пациентов, качества приготовления, скорости, сопутствующих вмешательств и измеренного ответа.

## 9. Пероральные NR и NMN для непрерывного поступления предшественников

Кинетика и доказательная база пероральных предшественников существенно отличаются от внутривенного NAD+. Пероральные NR и NMN не являются просто более слабыми вариантами инфузии; они обеспечивают длительное поступление субстрата в метаболические пути.

## 9.1 Воздействие на биохимическую мишень

Первое фармакокинетическое исследование у людей показало дозозависимые изменения метаболома NAD в крови после однократных пероральных доз NR 100, 300 и 1000 мг и выявило NAAD как чувствительный маркер эффективного восполнения [49]. Впоследствии несколько рандомизированных исследований подтвердили дозозависимое повышение NAD-связанных метаболитов цельной крови при приёме NR [9–12]. У здоровых людей среднего и старшего возраста ежедневный NR повышал циркулирующие метаболиты NAD и в целом хорошо переносился в течение нескольких недель. У пожилых мужчин 1000 мг в день в течение 21 дня изменяли метаболом NAD в скелетных мышцах и транскриптомные признаки воспаления, но не улучшали митохондриальную биоэнергетику [12]. В других испытаниях у людей с избыточной массой тела или инсулинорезистентностью наблюдались изменения метаболома без улучшения чувствительности к инсулину или митохондриального дыхания скелетных мышц [13,14].

Исследования NMN также демонстрируют изменения циркулирующих показателей. У женщин в постменопаузе с предиабетом 250 мг в день в течение десяти недель улучшали стимулированное инсулином усвоение глюкозы мышцами и передачу сигнала в небольшом рандомизированном исследовании [15]. В методологической критике отмечалось существенное исходное различие групп по содержанию жира в печени, что снижает уверенность в широком причинном толковании [16]. Другие исследования находили сигналы в скорости ходьбы, показателях сна, массе тела, артериальном давлении или жёсткости артерий, но первичные конечные точки иногда оставались нулевыми, а когорты были небольшими [17–19]. Метаанализы по 2024 год включительно выявляли последовательное повышение NAD-связанных биомаркеров, но не надёжное улучшение глюкозы натощак, инсулина, HbA1c или липидных исходов в основном коротких и малых испытаниях [20,21]. Пилотное исследование гипертензии с 54 участниками, получавшими NR 1000 мг в день в течение шести недель, не улучшило первичный показатель дневного систолического давления по сравнению с контролем; результаты по скорости пульсовой волны и ночному давлению оставались на уровне тенденций или анализа *post hoc* [56].

Краткосрочные данные о безопасности охватывают несколько ситуаций, но не решают вопрос долгосрочной эффективности. В рандомизированном исследовании фазы I NR в дозе 3000 мг в день изучали четыре недели у двадцати человек с болезнью Паркинсона [40]. Небольшое исследование повышения дозы NR в сочетании с птеростильбеном при остром повреждении почек документировало биохимическое действие и краткосрочную переносимость, но не было предназначено для установления терапевтической эффективности [41]. Эти работы расширяют изученный диапазон экспозиции; они не оправдывают рутинное применение высоких доз.

## 9.2 Воздействие на головной мозг

В исследовании фазы I NADPARK 1000 мг NR в день в течение 30 дней хорошо переносились и вызывали неодинаковое повышение NAD в мозге, измеренное фосфорной магнитно-резонансной спектроскопией, с изменениями церебрального метаболизма и воспалительных маркеров [22]. Отдельное острое спектроскопическое исследование выявило повышение NAD в мозге через четыре часа после 900 мг NR у десяти здоровых добровольцев [23]. В фармакокинетическом исследовании фазы I 2026 года NR или NMN в дозе 1200 мг в день у двенадцати участников давали более медленное накопление в крови, плато примерно через две недели и измеримое повышение в мозге через четыре недели [24]. Эти работы важны, поскольку выходят за пределы измерений только крови, но остаются небольшими и не устанавливают устойчивую когнитивную пользу.

## 9.3 Неоднородность функционального ответа не означает несостоятельности пути

Исследования с явно нулевыми результатами уточняют модель, а не ослабляют её. У 14 пожилых людей с ограниченной физической функцией смесь триптофана, никотиновой кислоты и никотинамида за 32 дня повышала метилникотинамид в мышцах, но не увеличивала мышечный NAD, митохондриальное дыхание или эффективность физической нагрузки [53]. У 32 взрослых в возрасте 55–80 лет ежедневные 1000 мг NR и 200 мг птеростильбена повышали NAD-связанные метаболиты цельной крови, но не улучшали привлечение мышечных стволовых клеток, восстановление силы или гистологическую регенерацию после экспериментального повреждения [54]. В пилотном исследовании 20 человек с умеренными когнитивными нарушениями (MCI) NR повышал NAD крови в 2,6 раза, но не менял когнитивные показатели [55]. Эти испытания показывают, почему экспозицию, состояние ткани и клинический исход необходимо описывать отдельно.

Повторяющаяся картина у людей внутренне согласованна:

- воздействие на биохимическую мишень встречается часто;
- эффекты в тканях доказаны в некоторых условиях;
- функциональная польза различается;
- широкие антивозрастные исходы не доказаны.

Логического противоречия здесь нет. Это означает, что ограниченность NAD не является единственным фактором функции и не у каждого пациента представляет главное узкое место. Если утомляемость обусловлена железодефицитом, дисфункцией щитовидной железы, апноэ сна, неконтролируемым воспалением, недостатком калорий, лекарственными эффектами или тяжёлой депрессией, нельзя ожидать нормализации только за счёт повышения NAD.

## 9.4 Схема непрерывной поддержки

Пероральные NR или NMN могут дополнять острые вмешательства, когда клиническая цель состоит в постоянном поступлении субстрата в метаболический путь между ними. Выбор должен опираться на переносимость, идентичность продукта, реально изученную дозу, приверженность, измеренный ответ и предполагаемое узкое место пути. Он не должен определяться только близостью к NAD на схеме или рекламными заявлениями о всасывании.

# 10. Одноуглеродный обмен, утилизация никотинамида и условия применения TMG

## 10.1 Биохимическая связь

Реакции расходования NAD высвобождают никотинамид. Он может повторно использоваться через NAMPT или метилироваться никотинамид-N-метилтрансферазой (NNMT). NNMT переносит метильную группу с S-аденозилметионина (SAM) на никотинамид с образованием N1-метилникотинамида и S-аденозилгомоцистеина (SAH). Поэтому реакция связывает оборот NAD с метиониновым циклом и клеточным балансом доноров метильных групп [25].

TMG, или бетаин, может отдавать метильную группу через бетаин-гомоцистеин-метилтрансферазу, преимущественно в печени и почках, обеспечивая превращение гомоцистеина в метионин. Это реальный биохимический путь. Но он не доказывает, что у каждого получающего NAD, NR или NMN возникает истощение метильных групп или потребность в TMG.

## 10.2 Данные у людей не поддерживают автоматическое назначение

В двойном слепом плацебо-контролируемом анализе 29 человек с болезнью Паркинсона кратковременный приём высоких доз NR не вызывал неблагоприятного изменения гомеостаза метилирования ДНК, в том числе у участников с распространёнными вариантами MTHFR [26]. Более длительные исследования NR также не показывали устойчивого нарушения одноуглеродного обмена [10,11]. Эти результаты опровергают универсальное утверждение, будто применение предшественников NAD обязательно 'истощает метильные группы'.

Вместе с тем метаболомные исследования внутривенного NAD показывают повышение экскреции метилированного никотинамида [6], а реакция NNMT биохимически установлена. Поэтому при определённых условиях нагрузка правдоподобна: высокий оборот, пограничное поступление метильных групп, повышенный гомоцистеин или изменённая обработка печенью.

### 10.3 Польза TMG сопровождается возможными издержками

Рандомизированные данные показывают, что бетаин способен снижать гомоцистеин. В метаанализе объединённое снижение составило примерно 1,23 мкмоль/л при приёме не менее 4 г в день в течение шести недель или дольше [27]. Другой обобщающий анализ находил эффекты меньших доз, но также повышение общего холестерина и холестерина ЛПНП при более высокой экспозиции [28]. В контролируемых исследованиях 6 г в день за шесть недель повышали холестерин ЛПНП примерно на 0,36 ммоль/л, а триглицериды примерно на 0,14 ммоль/л [29].

Следовательно, TMG не является безвредным ритуальным дополнением. Это целевое вмешательство с биохимической задачей и измеримыми издержками.

### 10.4 Позиция Clinic Terrain

TMG рассматривается при наличии одного или нескольких условий:

- повышенный или растущий гомоцистеин;
- высокая суммарная экспозиция предшественников с усиленным выведением метилированного никотинамида;
- низкое поступление холина или бетаина с пищей либо недостаточная обеспеченность белком и метионином;
- недостаточность фолата, витамина B12 или витамина B6, требующая коррекции;
- печёночные или генетические особенности, меняющие одноуглеродный обмен;
- воспроизводимая клиническая картина утраты пользы при продолжающемся NAD-направленном воздействии после оценки более непосредственных объяснений.

Применение TMG пересматривается при ухудшении липидного профиля, отсутствии биохимической потребности, затруднённой причинной оценке из-за сочетания множества добавок либо достаточности коррекции более непосредственного дефицита.

Вывод: TMG может при определённых условиях поддерживать обеспечение метильными группами, но не является автоматическим компонентом любой NAD-программы.

## 11. Модель клинического мышления NAD-5D

Clinic Terrain предлагает модель из пяти областей, чтобы не сводить клиническое рассуждение к самому факту введения.

## 11.1 Дефицит

Что поддерживает предположение об ограниченности NAD? Возраст и воспалительная нагрузка могут входить в доказательства, но оценка должна также охватывать фенотип, питание, алкоголь, лекарства, сон, метаболическое состояние, функцию органов и, где возможно, прямые или косвенные метаболомные измерения. Сами по себе симптомы неспецифичны.

## 11.2 Введение

Какой субстрат вводится, каким путём, с какой скоростью, в какой дозе и как долго? Внутривенный NAD<sup>+</sup>, пероральный NR и пероральный NMN создают разные экспозиции. Идентичность продукта и фактически полученная доза относятся к этой области.

## 11.3 Распределение

Какой ткани и какого компартмента нужно достичь, чтобы клиническая гипотеза оказалась верной? Какое прямое измерение или обоснованный косвенный показатель подтвердит воздействие? NAD в цельной крови не является автоматически измерением мозга или митохондрий.

## 11.4 Расход

Какие процессы могут расходовать или перенаправлять пул? Здесь важны CD38-связанное воспаление, активация PARP и повреждение ДНК, окислительный стресс, инфекция, метаболическая перегрузка, плохой сон, алкоголь, дисбаланс нагрузки и восстановления, утилизация никотинамида через NNMT и другие конкурирующие метаболические потребности.

## 11.5 Доказанный ответ

Был ли воспроизводимый ответ на биохимическом, физиологическом и значимом для пациента уровнях? Сохранялся ли он? Зависел ли от дозы или скорости? Исчезал ли после отмены и возвращался ли при повторном воздействии? Менялся ли объективный показатель в предсказанном направлении? Какой результат опроверг бы рабочую гипотезу?

По смыслу модель намеренно является мультипликативной. Эффективное введение не может автоматически компенсировать ошибочную гипотезу дефицита, неподходящее распределение, неконтролируемый расход или отсутствие ответа.

## 12. Клинические фенотипы и проверяемые гипотезы

### 12.1 Утомляемость и недостаток энергии

Утомляемость не является диагнозом NAD-дефицита. Обоснованная NAD-направленная гипотеза требует подтверждения, что распространённые и значимые причины оценены: анемия и обмен железа, функция щитовидной железы, длительность и качество сна, инфекция или воспаление, нарушения гликемии, полноценность питания, лекарственные эффекты, сердечно-лёгочные ограничения, расстройство настроения и перетренированность.

Связанный с NAD компонент становится правдоподобнее, когда утомляемость сочетается с метаболическим стрессом, плохим восстановлением, постинфекционными изменениями, возрастным снижением функции или воспроизводимым ответом на предшествующее NAD-направленное воздействие. Даже тогда ответ следует проверять функциональными показателями, а не только впечатлением.

### 12.2 Когнитивный туман и когнитивные жалобы

Исследования NR устанавливают возможность изменять NAD в мозге человека [22–24]. Они не доказывают, что неспецифический когнитивный туман обычно вызван недостаточностью NAD в мозге. Нарушения сна, тревога, депрессия, дисфункция щитовидной железы, дефицит железа или B12, поствирусное воспаление, колебания глюкозы, лекарственные эффекты и нейродегенеративные заболевания остаются конкурирующими объяснениями.

Для наблюдения в динамике могут быть полезны стандартизированная шкала симптомов, задания на скорость обработки информации или внимание, показатели сна, функционирования на работе и временная связь с вмешательством. Кратковременное ощущение ясности клинически значимо, но не эквивалентно изменению течения заболевания.

### 12.3 Метаболическая дисфункция

Отдельные исследования NMN показывают сигналы улучшения чувствительности к инсулину, тогда как объединённые анализы привычных глюкозных и липидных показателей в основном дают нулевой результат [15,20,21]. Метаанализ артериального давления 2026 года обнаружил небольшое объединённое снижение диастолического давления и систолический сигнал в ограниченной возрастной группе, но данные оставались предварительными [42]. Правильный вывод состоит в зависимости от условий, а не в универсальной эффективности или универсальной неэффективности. Исходный метаболический фенотип, ограниченность NAD в ткани, длительность и сопутствующие изменения образа жизни, вероятно, модифицируют ответ.

## 12.4 Восстановление и физическая работоспособность

Исследования у людей выявляют изменения метаболитов NAD в скелетных мышцах и обмена ацетилкарнитина, однако митохондриальное дыхание, чувствительность к инсулину и показатели работоспособности часто не меняются [12–14]. Поэтому утверждение об улучшении работоспособности требует её прямого измерения в соответствующей области, а не экстраполяции из биомаркера.

## 12.5 Здоровое старение

Обмен NAD пересекается с несколькими признаками старения, включая митохондриальную дисфункцию, нестабильность генома, изменённое восприятие питательных сигналов, клеточную сенесценцию и воспаление. Такая сетевая значимость делает NAD серьёзной мишенью исследований старения. Но она не устанавливает, что повышение NAD крови замедляет старение человека, продлевает жизнь или обращает вспять показания часов биологического возраста. Корректная цель состоит в сохранении или восстановлении определённой функции, а не в неизмеренном обещании омоложения.

# 13. Онкология: оценка конкретной ситуации

NAD необходим и нормальным, и злокачественным клеткам. Опухоли могут зависеть от повторного использования через NAMPT, митохондриального транспорта NAD, активности PARP и поддерживаемой NAD стрессоустойчивости. Экспрессия SLC25A51 повышена при нескольких видах рака; в экспериментальных системах этот транспортёр может поддерживать митохондриальный метаболизм и рост опухоли [31]. Зависимость от NAMPT представляет терапевтическую уязвимость в ряде опухолевых моделей [32,33]. В исследовании на животных 2022 года при добавлении NR сообщалось об увеличении распространённости опухоли и метастазирования в мозг в модели тройного негативного рака молочной железы [34]. Исследование рака поджелудочной железы 2026 года показало, что производные витамина B3 могут поддерживать устойчивость к химиотерапии в экспериментальных моделях [35].

Связь не является однонаправленной. В других моделях предшественники NAD предотвращали повреждение ДНК или улучшали ответ на лечение [36,37]. Это кажущееся противоречие биологически правдоподобно: восстановление NAD может защищать нормальную ткань в одном контексте, устранять канцерогенный дефицит в другом и поддерживать метаболическую устойчивость уже существующей опухоли в третьем.

Поэтому вывод Clinic Terrain зависит от конкретного контекста:

- при активном или недавно лечённом раке необходима оценка с учётом онкологической ситуации;
- важны тип опухоли, механизм лечения и время вмешательства;
- NAD-направленные вмешательства нельзя представлять как по своей природе прораковые или противораковые;

- совместное применение с цитотоксической, PARP-направленной или метаболически таргетной терапией требует явного анализа механизмов;
- неопределённость должна вести к индивидуальной оценке риска, а не к страху на уровне лозунгов.

Такая позиция научно обоснованнее как автоматического исключения, так и безоговорочного успокоения.

## 14. Аптечное изготовление как часть научно определённого вмешательства

Клинический вывод невозможно интерпретировать, если введённое вещество недостаточно охарактеризовано. Поэтому качество приготовления не является административной формальностью; оно входит в причинную оценку.

Для NAD-связанного препарата, изготовленного по индивидуальному назначению, минимальная научная документация должна включать:

- поставщика и прослеживаемую цепочку передачи;
- идентификацию серии и партии;
- сертификат анализа, связанный с конкретной партией;
- подтверждение идентичности и количественный анализ;
- профиль примесей и значимые остаточные вещества;
- контроль стерильности и эндотоксинов для парентерального материала;
- условия хранения, защиту от света и температурную историю;
- запись о восстановлении препарата, растворителе, конечной концентрации и обосновании допустимого срока использования;
- визуальную проверку и разрешение на применение уполномоченным фармацевтическим специалистом;
- точную введённую дозу, скорость, время и любые перерывы;
- регистрацию нежелательных явлений и ответа в динамике с привязкой к той же партии.

Сертификат анализа нельзя воспринимать как декоративный PDF. Идентичность измеряемого вещества, метод, пределы приемлемости, лаборатория, дата и связь с партией должны быть читаемы и проверяемы. Общий сертификат или документ, не связанный с введённой партией, не устанавливает идентичность продукта.

Когда Clinic Terrain закупает вещество и изготавливает препарат, такая прослеживаемость позволяет связать наблюдаемую переносимость или эффект с определённым материалом. Научно это сильнее рассуждения о безымянной 'капельнице NAD'.

## 15. Измерения и проверка гипотез в динамике

Разделы 15 и 16 переводят механистическую концепцию в проспективное наблюдение: заранее заданные гипотезы, измеримые исходы, оценку временной связи, рассмотрение того, что произошло бы без вмешательства, и явные правила прекращения. Они включены потому, что воспроизводимое наблюдение является частью научного метода, а не как административный или коммерческий процесс.

### 15.1 Модель исходного состояния

Исходное обследование должно определяться гипотезой, а не представлять собой неразборчивый набор анализов. В зависимости от фенотипа могут быть значимы:

- общий анализ крови, показатели обмена железа и обеспеченность B12 и фолатом;
- функция почек и печени;
- глюкоза натощак, инсулин, HbA1c и липидный профиль;
- функция щитовидной железы;
- воспалительные маркеры с интерпретацией в контексте;
- гомоцистеин, если рассматривается поддержка донорами метильных групп;
- данные о сне, активности и восстановлении;
- стандартизированные показатели симптомов и функции;
- метаболом NAD или связанные исследовательские измерения, если они доступны и аналитически надёжны.

### 15.2 Запись об острой инфузии

Следует фиксировать состав, партию, концентрацию, дозу, время начала и завершения, изменения скорости, жизненные показатели, симптомы, дополнительные вмешательства и восстановление. Записи 'перенёс хорошо' недостаточно, если происходили клинически значимые изменения скорости.

### 15.3 Иерархия ответа

- Экспозиция подтверждена: нужный материал введён в предусмотренной дозе.
- Биохимическое действие: соответствующий метаболит или косвенный показатель изменился.
- Функциональное действие: физиология или работоспособность изменились.
- Польза для пациента: целевой симптом или способность существенно улучшились.
- Устойчивость: улучшение сохранялось за пределами острого неспецифического эффекта.

## 15.4 Условия опровержения

Рабочую гипотезу следует пересмотреть, если:

- повторные адекватно проведённые воздействия не дают целевого ответа;
- возникает лишь кратковременный субъективный эффект без функционального или устойчивого изменения;
- биомаркеры меняются без предсказанного физиологического эффекта;
- нежелательные эффекты перевешивают целевую пользу;
- конкурирующий диагноз лучше объясняет фенотип;
- для сохранения слабого первоначального объяснения требуется всё большая сложность схемы;
- пациенту становится лучше после устранения другого выявленного узкого места, независимо от NAD-направленного воздействия.

Отсутствие ответа является информацией. Оно должно сужать модель, а не автоматически запускать повышение дозы.

## 16. Проспективный протокол накопления клинических знаний

### 16.1 Цель

Система накопления клинических знаний Clinic Terrain должна превращать обычную помощь в пригодные для анализа данные наблюдения в динамике, не выдавая наблюдение за рандомизацию. Цель состоит в определении исходных сочетаний факторов, путей введения и режимов дозы и скорости, связанных с воспроизводимой пользой, отсутствием ответа или непереносимостью, и в выявлении гипотез, которые не подтверждаются.

### 16.2 Минимальный проспективный набор данных

Каждый эпизод помощи пациенту должен содержать пять связанных уровней:

- Исходное состояние: показание, длительность и тяжесть; конкурирующие диагнозы; сон, питание, алкоголь, активность и недавняя инфекция; лекарства и добавки; печёночный, почечный, гематологический, тиреоидный, гликемический и связанный с метилированием контекст.
- Идентичность вмешательства: источник, партия, связь с сертификатом анализа (CoA), количественный анализ, запись о приготовлении, растворитель, концентрация, доза, путь, скорость, время, сопутствующие вмешательства и любые перерывы введения.
- Непосредственная фармакология: жизненные показатели, появление и исчезновение симптомов, связь со скоростью, меры помощи и время до выписки.

- Целевые исходы: один первичный значимый для пациента исход, выбранный до воздействия; вторичные функциональные и биохимические исходы; инструмент измерения и клинически значимый порог.
- Состояние в динамике: наблюдение через заранее определённые интервалы, устойчивость эффекта, соблюдение пероральной поддержки, нежелательные явления, изменения факторов расхода, отмена и повторное воздействие, если это клинически оправдано.

### 16.3 Глубина консультации

Эпизод, ограниченный выполнением процедуры, регистрирует экспозицию и безопасность. Краткая консультация добавляет ограниченное показание, распространённые альтернативные причины и целевой исход. Углублённая консультация формирует полную механистическую гипотезу, модель компартментов и расхода, лабораторный контекст, план наблюдения и правила прекращения. Программное обеспечение должно явно обозначать глубину консультации, чтобы скудные записи не создавали чрезмерную уверенность при анализе.

### 16.4 Заранее определённые категории ответа

- Только биохимический ответ: целевой метаболит меняется без заранее заданного функционального или значимого для пациента результата.
- Острый клинический ответ: целевой исход улучшается в период воздействия, но устойчивость ещё не установлена.
- Устойчивый ответ: улучшение превышает заранее заданный порог и сохраняется при последующем наблюдении.
- Ответ, ограниченный скоростью: потенциальная польза сопровождается воспроизводимой скоростезависимой непереносимостью, требующей изменения стратегии экспозиции.
- Отсутствие ответа: адекватная экспозиция без значимого целевого результата.
- Неопределённый результат: отсутствующие данные, существенное сопутствующее вмешательство, несоблюдение схемы или неконтролируемое конкурирующее событие не позволяют приписать эффект вмешательству.

Категории должны присваиваться по однозначным правилам, установленным до общего анализа. 'Ответивший пациент' никогда не должен означать, что после просмотра данных удалось найти какое-либо благоприятное наблюдение.

## 16.5 Дисциплина причинной оценки

Обычные данные наблюдения в динамике уязвимы к регрессии к среднему, ожиданиям, одновременному лечению, спонтанному восстановлению и выборочному последующему наблюдению. Clinic Terrain может укрепить выводы повторными исходными измерениями, фиксированными временными окнами наблюдения, заранее заданными порогами исходов, прерванными временными рядами внутри одного пациента, отменой и повторным воздействием при соблюдении безопасности, связью с партиями, полной регистрацией неответивших пациентов и явной фиксацией пропусков данных. Система должна сохранять отрицательные наблюдения столь же точно, как положительные.

## 16.6 Научные результаты

Первой обоснованной публикацией должно стать проспективное наблюдательное когортное исследование или методологическая работа, а не ретроспективное заявление о проценте успеха. До представления исходов следует опубликовать словарь данных, однозначные определения ответа, правила работы с пропусками, классификацию нежелательных явлений и статистический план. Последующие анализы по фенотипам смогут проверять гипотезы NAD-5D, не превращая клиническую практику в рекламное доказательство.

## 17. Обзор исследований у людей

| Вмешательство                                 | Популяция и дизайн                                                                          | Экспозиция              | Непосредственно подтверждённый результат                                 | Важное ограничение                                                     |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Внутривенный NAD+ [6]                         | 8 взрослых; открытое пилотное метаболомное исследование                                     | 750 мг за 6 ч           | Быстрое удаление из плазмы; последующие метаболиты NAD и MeNAM в моче    | Нет контроля; не измерены доставка в ткани и клиническая эффективность |
| Внутривенный NAD+ против внутривенного NR [7] | Ретроспективная когорта коммерческой практики                                               | 500 мг ежедневно ×4     | При NAD+ больше симптомов, ограничивающих скорость, и дольше инфузия     | Ретроспективный дизайн; малая выборка; поисковые биомаркеры            |
| NR [11]                                       | Здоровые взрослые среднего и старшего возраста; рандомизированное перекрёстное исследование | 1000 мг/день ×6 недель  | Повышение метаболома NAD цельной крови; в целом приемлемая переносимость | Малая выборка; поисковые клинические исходы                            |
| NR [12]                                       | 12 пожилых мужчин; рандомизированное перекрёстное исследование                              | 1000 мг/день ×21 день   | Изменения метаболома и транскриптома скелетных мышц                      | Без улучшения митохондриальной биоэнергетики                           |
| NR [13]                                       | Мужчины с ожирением и инсулинорезистентностью; рандомизированное исследование               | 2000 мг/день ×12 недель | Нет значимой пользы для NAD скелетных мышц или митохондрий               | Специфический мужской метаболический фенотип                           |
| NR [14]                                       | 13 взрослых с избыточной массой тела или ожирением; перекрёстное исследование               | 1000 мг/день ×6 недель  | Изменения мышечных метаболитов и ацетилкарнитина                         | Без улучшения чувствительности к инсулину или митохондриальной функции |

| Вмешательство | Популяция и дизайн                                                                     | Экспозиция             | Непосредственно подтверждённый результат                                      | Важное ограничение                                                                    |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| NMN [15]      | 25 женщин в постменопаузе с предиабетом; рандомизированное исследование                | 250 мг/день ×10 недель | Улучшение чувствительности мышц к инсулину и передачи сигнала                 | Малая выборка; существенное исходное различие жира в печени                           |
| NMN [18]      | 60 пожилых взрослых; рандомизированное исследование                                    | 250 мг/день ×12 недель | Повышение NAD крови; вторичные сигналы по ходьбе и сну                        | Нет различия по первичной конечной точке шагового теста; участие сотрудников спонсора |
| NMN [19]      | 36 здоровых взрослых среднего возраста; рандомизированное исследование                 | 250 мг/день ×12 недель | Изменение метаболитов NAD; тенденция по жёсткости артерий                     | Нет значимого межгруппового различия скорости пульсовой волны (PWV)                   |
| NR [22]       | 30 пациентов с недавно диагностированной болезнью Паркинсона; рандомизированная фаза I | 1000 мг/день ×30 дней  | Неодинаковое повышение NAD мозга и изменения нескольких омикс-показателей     | Фаза I; недостаточная мощность для клинической эффективности                          |
| NR [23]       | 10 здоровых взрослых; острое спектроскопическое исследование                           | 900 мг однократно      | Повышение NAD мозга через 4 ч                                                 | Очень малая выборка; острое воздействие; нет клинического исхода                      |
| NR/NMN [24]   | 12 здоровых участников или пациентов с Паркинсоном; фармакокинетическая фаза I         | 1200 мг/день ×4 недели | Плато в крови примерно через 2 недели; рост NAD мозга примерно через 4 недели | Очень малая выборка; поисковый характер                                               |

| Вмешательство                               | Популяция и дизайн                                                                             | Экспозиция                                                                       | Непосредственно подтверждённый результат                                      | Важное ограничение                                                                                                            |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NR [38]                                     | 58 участников с длительным COVID; рандомизированное исследование                               | 2000 мг/день до 20 недель                                                        | Повышение NAD в 2,6–3,1 раза                                                  | Нет значимой когнитивной пользы; высокий уровень выбывания                                                                    |
| NR [39]                                     | 40 пациентов с ХОБЛ; рандомизированное исследование                                            | 6 недель                                                                         | Снижение IL-8 в мокроте по сравнению с плацебо                                | Специфично для заболевания; функциональное значение требует последующего изучения                                             |
| Смесь ниациновых эквивалентов [53]          | 14 пожилых людей с нарушенной физической функцией; рандомизированное перекрёстное исследование | 207,5 мг ниациновых эквивалентов/день × 32 дня                                   | Повышение MeNAM в мышцах                                                      | Нет эффекта на мышечный NAD, дыхание и эффективность нагрузки                                                                 |
| NR + птеростильбен [54]                     | 32 взрослых 55–80 лет; рандомизированное исследование                                          | NR 1000 мг + PT 200 мг/день; до и в течение 30 дней после вызванного повреждения | Повышение NAD-связанных метаболитов цельной крови                             | Нет эффекта на мышечные стволовые клетки, восстановление силы или гистологическую регенерацию                                 |
| NR при MCI [55]                             | 20 пожилых взрослых; рандомизированное пилотное исследование                                   | Повышение дозы до 1000 мг/день × 10 недель                                       | Повышение NAD крови в 2,6 раза; без избытка нежелательных явлений             | Когнитивные функции не изменились; результат по мозговому кровотоку (CBF) не выдержал порога с учётом множественных сравнений |
| Высокая доза NR при болезни Паркинсона [40] | 20 участников; рандомизированная фаза I                                                        | 3000 мг/день × 4 недели                                                          | Повышение NAD крови до 5 раз; без умеренных или тяжёлых нежелательных явлений | Симптоматический сигнал смешан с влиянием времени приёма леводопы; изобретатели заявили патенты                               |

| Вмешательство                      | Популяция и дизайн            | Экспозиция                                                | Непосредственно подтверждённый результат                                               | Важное ограничение                                                                               |
|------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Измерение NAD в цельной крови [43] | Семь независимых когорт людей | Наблюдательные данные и данные вмешательств в образ жизни | NAD цельной крови стабилен с возрастом и при изменении образа жизни; меняется после NR | Поддерживает использование как маркера экспозиции и ставит под сомнение роль биомаркера старения |

## 18. Матрица утверждений, доказательств и опровергающих данных

| Основное утверждение                                                                                         | Поддерживающие данные                                           | Опровергающие данные или граница вывода                                           | Уверенность                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| NAD занимает центральное место в окислительно-восстановительном обмене и расходуется PARP, сиртуинами и CD38 | Установленная биохимия; клеточные исследования                  | Общий пул сам по себе не описывает поток или компартмент                          | Установлено                                          |
| Импорт NAD в митохондрии млекопитающих регулируется SLC25A51                                                 | Генетические исследования и исследования транспорта [1,2]       | Вмешательства у людей редко измеряют это непосредственно                          | Механизм установлен; клинический перенос не решён    |
| Воспаление и сенесценция могут вызывать CD38-связанную потерю NAD                                            | Тканевые исследования и исследования на животных [3-5]          | Величина эффекта у людей и индивидуальная вариабельность остаются неопределёнными | Механизм поддерживается данными                      |
| Внутривенный NAD+ создаёт прямую экспозицию в сосудистом русле                                               | Определение пути введения; инфузионное исследование у людей [6] | Не устанавливает доставку интактной молекулы внутрь клетки или митохондрий        | Экспозиция установлена; распределение не решено      |
| Внутривенный NAD+ обладает '100% биодоступностью' для клеток                                                 | Достаточных данных нет                                          | Быстрый внеклеточный метаболизм и исчезновение из плазмы [6]                      | Опровергнуто как утверждение о клеточной доступности |
| Пероральные NR/NMN повышают циркулирующие NAD-связанные метаболиты                                           | Несколько рандомизированных испытаний и обзоров [8-12,15,17-21] | Функциональные результаты неоднородны                                             | Воздействие на биохимическую мишень установлено      |

| Основное утверждение                                                               | Поддерживающие данные                                                          | Опровергающие данные или граница вывода                                                            | Уверенность                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Повышение NAD крови обязательно улучшает энергию, когнитивные функции или старение | Достаточных универсальных данных нет                                           | Многочисленные функциональные испытания и метаанализы с нулевым результатом [13,14,20,21,38,53-55] | Опровергнуто как универсальное утверждение                                         |
| NAD в цельной крови является биомаркером биологического старения                   | Предшествующие неоднородные связи у людей [44-46]                              | Валидированный анализ семи когорт обнаружил стабильность с возрастом [43]                          | Не валидировано; опровергнуто как универсальное утверждение                        |
| NR/NMN могут обеспечивать непрерывную поддержку                                    | Длительная пероральная кинетика и воздействие на ткани [11,12,22-24]           | Оптимальное средство и фенотип отвечающих пациентов не определены                                  | Поддерживается данными при определённых условиях                                   |
| NAD-направленная экспозиция обязательно истощает доноры метильных групп            | Механизм NNMT делает нагрузку правдоподобной [25]                              | Исследование NR у людей не выявило нарушения метилирования [26]                                    | Универсальное утверждение опровергнуто; риск при определённых условиях сохраняется |
| TMG должен сопровождать каждое вмешательство с NAD                                 | Достаточных данных нет                                                         | Липидные издержки и отсутствие универсального нарушения метилирования [26-29]                      | Опровергнуто как универсальное утверждение                                         |
| Активный рак требует осторожности с учётом механизмов                              | Зависимость опухолей от NAD и контекстные экспериментальные результаты [31-37] | Некоторые модели показывают защиту или усиление лечения                                            | Поддерживается данными; сильно зависит от контекста                                |

## 19. Обсуждение

Самый убедительный вывод современных исследований у людей состоит не в том, что восстановление NAD ‘работает’ или ‘не работает’. Он состоит в том, что биохимическое действие легче получить, чем устойчивое функциональное изменение. Эта закономерность должна улучшать клиническое мышление, а не разочаровывать.

Метаболический путь биологически реален. Проблема измерений столь же реальна. Многокогортный анализ 2026 года опровергает произвольное использование NAD цельной крови как часов возраста, сохраняя его полезность как маркера экспозиции [43]. Это различие является важным шагом вперёд: оно позволяет сохранять биохимическую строгость, не создавая диагноз дефицита из удобного для взятия образца.

Пероральные предшественники часто изменяют метаболом NAD. Воздействие на мозг и скелетные мышцы измерено. Внутривенный NAD+ быстро метаболизируется и имеет особый профиль переносимости. Ни один из этих фактов не оправдывает трактовку неспецифических симптомов как доказательства NAD-дефицита или применение стандартной дозы как универсального решения.

Наиболее продуктивное клиническое применение NAD-направленных вмешательств представляет собой ограниченный эксперимент внутри более полной модели пациента. Для этого нужно определить предполагаемое узкое место, выбрать согласующийся с ним путь, контролировать качество продукта, измерять целевой ответ и быть готовым отказаться от гипотезы, если предсказанный ответ не возникает.

Модель NAD-5D формализует эту дисциплину. Дефицит предотвращает прямое сопоставление симптома с продуктом. Введение различает молекулы и пути. Распределение не позволяет выдавать измерения крови за доказательство для ткани. Расход заставляет учитывать продолжающиеся биологические процессы, способные потреблять восстановленный пул. Доказанный ответ делает программу наблюдаемой в динамике и допускающей опровержение.

Такая концепция также уточняет место дополнительных средств. Пероральные NR или NMN могут обеспечивать непрерывность после острого воздействия благодаря более медленной и длительной кинетике. TMG способен поддерживать реметилирование, когда этого требует контекст метилирования. Ни одно дополнение не должно назначаться автоматически. Автоматические комбинации затрудняют определение того, что принесло пользу, что причинило вред и что не нужно.

Подход отличается от чисто регуляторной модели или модели, основанной только на иерархии испытаний, но не отвергает контролируемые данные у людей. Рандомизированное исследование остаётся мощным инструментом оценки причинных эффектов в изученной популяции. Однако оно не является единственным допустимым источником знаний о химии, транспорте, распределении в тканях или индивидуальном ответе в динамике. Аналогично, убедительное биохимическое рассуждение ценно, но не даёт права заявлять о неизмеренном исходе для пациента.

Поэтому требуемый стандарт строже обоих крайних подходов: нельзя считать вмешательство бессмысленным лишь из-за отсутствия одобрения или клинически доказанным лишь из-за правдоподобного механизма.

## 20. Выводы

Восстановление системы NAD<sup>+</sup> представляет собой обоснованную область изучения механизмов, где биохимическое действие у людей доказано, а клиническая реализация остаётся неполной. Научная ценность заключена в сети синтеза, транспорта, компартментализации, расходования, окислительно-восстановительного состояния, пути введения, ткани и биологического контекста пациента.

Внутривенный NAD<sup>+</sup> создаёт острую сосудистую экспозицию, но быстро метаболизируется, его скорость может ограничиваться переносимостью, а убедительные контролируемые данные об исходах для широких оздоровительных заявлений отсутствуют. Пероральные NR и NMN рациональны как средства непрерывной поддержки: длительное применение способно повышать NAD-связанные показатели в циркуляции, а в отдельных исследованиях также в тканях или головном мозге. Функциональные эффекты неоднородны и не должны обобщаться за пределы изученных популяций и конечных точек. TMG механистически согласован с задачей поддержки доноров метильных групп при наличии показаний, но его автоматическое применение противоречит данным о метилировании у людей и собственным липидным издержкам.

Позиция Clinic Terrain не состоит в том, что NAD-направленная терапия нужна каждому. Она состоит в возможности разумно использовать вмешательство, когда предполагаемый дефицит, путь введения, тканевое распределение, активный расход и измеренный ответ образуют согласованную и проверяемую систему.

### Главный клинический вывод

Универсальная рекомендация предшественников NAD<sup>+</sup> или внутривенного NAD<sup>+</sup> при общей утомляемости, когнитивных жалобах или для оздоровления научно несостоятельна: ограниченность NAD не является универсальным диагнозом, а биохимическое воздействие не означает универсального клинического ответа. Индивидуальное применение становится обоснованным, когда оформлено как структурированная терапевтическая проба с определённой механистической гипотезой, явными целевыми исходами, объективными или воспроизводимыми измерениями ответа, материалом с контролируемым качеством и правилами прекращения, установленными до усиления вмешательства. Отсутствие ответа является результатом, а не приглашением бесконечно сохранять гипотезу.

Эта позиция не является оправданием или отступлением за регуляторные барьеры. Она прямо следует из биологии пути: клиническая ценность восстановления NAD зависит от дефицита, введения, распределения, расхода и доказанного ответа.

## 21. Авторство, заявления и проверка

Автор и вклад: Valentine Wibowo, клинический исследователь Clinic Terrain Clinical Intelligence Unit, разработала концепцию монографии, выполнила синтез доказательств, интерпретировала результаты и подготовила рукопись. Она одобрила окончательную версию и принимает ответственность за целостность работы.

Медицинская рецензия: dr. I Wayan Cahyadi Surya Distira Putra, MPH проверил рукопись на медицинскую согласованность, клиническую интерпретацию и изложение вопросов безопасности и одобрил окончательную версию. Эта внутренняя медицинская проверка не представляется как независимое внешнее рецензирование.

Конфликты интересов и организационные связи: Valentine Wibowo заявляет об отсутствии личных финансовых конфликтов интересов. Она связана с Clinic Terrain Clinical Intelligence Unit. Clinic Terrain и Klinik Pratama Cepat Sehat оказывают клинические услуги, связанные с NAD+. Эта организационная связь раскрывается в целях прозрачности. Медицинский рецензент заявляет об отсутствии личных финансовых конфликтов интересов и связан с той же клинической организацией. Ни вознаграждение автора, ни выводы рукописи не зависели от коммерческих результатов какой-либо NAD+-связанной услуги.

Финансирование: внешнее научное финансирование для этой монографии не привлекалось. Clinic Terrain и Klinik Pratama Cepat Sehat предоставили рабочее время и ресурсы организации.

Компьютерная поддержка: программные инструменты помогали организовать литературу, проверять согласованность, сопоставлять библиографические записи и редактировать язык. Они не являются авторами. Valentine Wibowo проверила и одобрила рукопись и принимает ответственность за её точность, интерпретацию и целостность.

Данные пациентов и этика: в монографии не представлены данные отдельных пациентов, идентифицирующая их информация или результаты нового исследования с участием людей. Поэтому одобрение исследовательского этического комитета и регистрация протокола к этой работе не применялись.

Заявление о проверке источников: все 59 идентификаторов PubMed, названия статей и основные библиографические записи сверены с соответствующими записями PubMed. Существенные количественные утверждения проверены по индексированным аннотациям и, когда это требовалось для интерпретации, по доступным полным текстам. Проверка на уровне аннотации не представляется проверкой полного текста. Она подтвердила библиографическое соответствие и изложение цитируемых источников, но не является независимым повторением исходных исследований.

Подтверждения: заявление автора и медицинское одобрение подписаны.

Правила обновления: поиск доказательств и матрица утверждений будут повторяться не реже одного раза в год, а также после любого существенного исследования у людей, сигнала безопасности или изменения концепции вмешательства.

## 22. Список литературы

- [1] Kory N, Uit de Bos J, van der Rijt S, Jankovic N, Güra M, Arp N, et al. MCART1/SLC25A51 is required for mitochondrial NAD transport. *Sci Adv.* 2020;6(43):eabe5310. DOI: 10.1126/sciadv.abe5310. PMID: 33087354. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33087354/>
- [2] Güldenpfennig A, Hopp AK, Muskalla L, Manetsch P, Raith F, Hellweg L, et al. Absence of mitochondrial SLC25A51 enhances PARP1-dependent DNA repair by increasing nuclear NAD<sup>+</sup> levels. *Nucleic Acids Res.* 2023;51(17):9248-9265. DOI: 10.1093/nar/gkad659. PMID: 37587695. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37587695/>
- [3] Chini CCS, Peclat TR, Warner GM, Kashyap S, Espindola-Netto JM, de Oliveira GC, et al. CD38 ecto-enzyme in immune cells is induced during aging and regulates NAD<sup>+</sup> and NMN levels. *Nat Metab.* 2020;2(11):1284-1304. DOI: 10.1038/s42255-020-00298-z. PMID: 33199925. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199925/>
- [4] Covarrubias AJ, Kale A, Perrone R, Lopez-Dominguez JA, Pisco AO, Kasler HG, et al. Senescent cells promote tissue NAD<sup>+</sup> decline during ageing via the activation of CD38<sup>+</sup> macrophages. *Nat Metab.* 2020;2(11):1265-1283. DOI: 10.1038/s42255-020-00305-3. PMID: 33199924. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199924/>
- [5] Chini C, Hogan KA, Warner GM, Tarragó MG, Peclat TR, Tchkonja T, et al. The NADase CD38 is induced by factors secreted from senescent cells providing a potential link between senescence and age-related cellular NAD<sup>+</sup> decline. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;513(2):486-493. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.03.199. PMID: 30975470. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30975470/>
- [6] Grant R, Berg J, Mestayer R, Braidy N, Bennett J, Broom S, et al. A Pilot Study Investigating Changes in the Human Plasma and Urine NAD<sup>+</sup> Metabolome During a 6 Hour Intravenous Infusion of NAD. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:257. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00257. PMID: 31572171. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31572171/>
- [7] Reyna K, Heinzen G, Patel N, Ritter M, Siojo A, Legere H, et al. Intravenous infusion of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>) 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/>
- [8] Gallagher C, Emmanuel OO. NAD<sup>+</sup> supplementation for anti-aging and wellness: A PRISMA-guided systematic review of preclinical and clinical evidence. *Ageing Res Rev.* 2026;116:103057. DOI: 10.1016/j.arr.2026.103057. PMID: 41655607. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41655607/>
- [9] Dellinger RW, Santos SR, Morris M, Evans M, Alminana D, Guarente L, et al. Repeat dose NRPT (nicotinamide riboside and pterostilbene) increases NAD<sup>+</sup> levels in humans safely and sustainably: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *NPJ Aging Mech Dis.* 2017;3:17. DOI: 10.1038/s41514-017-0016-9. PMID: 29184669. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29184669/>
- [10] Conze D, Brenner C, Kruger CL. Safety and Metabolism of Long-term Administration of NIAGEN (Nicotinamide Riboside Chloride) in a Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Clinical Trial of Healthy Overweight Adults. *Sci Rep.* 2019;9(1):9772. DOI: 10.1038/s41598-019-46120-z. PMID: 31278280. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31278280/>
- [11] Martens CR, Denman BA, Mazzo MR, Armstrong ML, Reisdorph N, McQueen MB, et al. Chronic nicotinamide riboside supplementation is well-tolerated and elevates NAD<sup>+</sup> in healthy middle-aged and older adults. *Nat Commun.* 2018;9(1):1286. DOI: 10.1038/s41467-018-03421-7. PMID: 29599478. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29599478/>
- [12] Elhassan YS, Kluckova K, Fletcher RS, Schmidt MS, Garten A, Doig CL, et al. Nicotinamide Riboside Augments the Aged Human Skeletal Muscle NAD<sup>+</sup> Metabolome and Induces Transcriptomic and Anti-inflammatory Signatures. *Cell Rep.* 2019;28(7):1717-1728.e6. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.07.043. PMID:

31412242. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31412242/>

[13] Dollerup OL, Chubanava S, Agerholm M, Søndergård SD, Altıntaş A, Møller AB, et al. Nicotinamide riboside does not alter mitochondrial respiration, content or morphology in skeletal muscle from obese and insulin-resistant men. *J Physiol.* 2020;598(4):731-754. DOI: 10.1113/JP278752. PMID: 31710095. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31710095/>

[14] Remie CME, Roumans KHM, Moonen MPB, Connell NJ, Havekes B, Mevenkamp J, et al. Nicotinamide riboside supplementation alters body composition and skeletal muscle acetylcarnitine concentrations in healthy obese humans. *Am J Clin Nutr.* 2020;112(2):413-426. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa072. PMID: 32320006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320006/>

[15] Yoshino M, Yoshino J, Kayser BD, Patti GJ, Franczyk MP, Mills KF, et al. Nicotinamide mononucleotide increases muscle insulin sensitivity in prediabetic women. *Science.* 2021;372(6547):1224-1229. DOI: 10.1126/science.abe9985. PMID: 33888596. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33888596/>

[16] Brenner C. Comment on "Nicotinamide mononucleotide increases muscle insulin sensitivity in prediabetic women". *Science.* 2021;373(6554):eabj1696. DOI: 10.1126/science.abj1696. PMID: 34326206. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34326206/>

[17] Pencina KM, Valderrabano R, Wipperfurth B, Orkaby AR, Reid KF, Storer T, et al. Nicotinamide Adenine Dinucleotide Augmentation in Overweight or Obese Middle-Aged and Older Adults: A Physiologic Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(8):1968-1980. DOI: 10.1210/clinem/dgad027. PMID: 36740954. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36740954/>

[18] Morifuji M, Higashi S, Ebihara S, Nagata M. Ingestion of  $\beta$ -nicotinamide mononucleotide increased blood NAD levels, maintained walking speed, and improved sleep quality in older adults in a double-blind randomized, placebo-controlled study. *Geroscience.* 2024;46(5):4671-4688. DOI: 10.1007/s11357-024-01204-1. PMID: 38789831. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38789831/>

[19] Katayoshi T, Uehata S, Nakashima N, Nakajo T, Kitajima N, Kageyama M, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide metabolism and arterial stiffness after long-term nicotinamide mononucleotide supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sci Rep.* 2023;13(1):2786. DOI: 10.1038/s41598-023-29787-3. PMID: 36797393. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36797393/>

[20] Chen F, Zhou D, Kong AP, Yim NT, Dai S, Chen YN, et al. Effects of Nicotinamide Mononucleotide on Glucose and Lipid Metabolism in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Curr Diab Rep.* 2024;25(1):4. DOI: 10.1007/s11892-024-01557-z. PMID: 39531138. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39531138/>

[21] Zhang J, Poon ET, Wong SH. Efficacy of oral nicotinamide mononucleotide supplementation on glucose and lipid metabolism for adults: a systematic review with meta-analysis on randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2025;65(22):4382-4400. DOI: 10.1080/10408398.2024.2387324. PMID: 39116016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39116016/>

[22] Brakedal B, Dölle C, Riemer F, Ma Y, Nido GS, Skeie GO, et al. The NADPARK study: A randomized phase I trial of nicotinamide riboside supplementation in Parkinson's disease. *Cell Metab.* 2022;34(3):396-407.e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.02.001. PMID: 35235774. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35235774/>

[23] Nanga RPR, Wiers CE, Elliott MA, Wilson NE, Liu F, Cao Q, et al. Acute nicotinamide riboside supplementation increases human cerebral NAD<sup>+</sup> levels in vivo. *Magn Reson Med.* 2024;92(6):2284-2293. DOI: 10.1002/mrm.30227. PMID: 39044608. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39044608/>

[24] Berven H, Svensen M, Eikeland H, Tvedten N, Sheard EV, Af Geijerstam SA, et al. The NAD-brain pharmacokinetic study of NAD augmentation in blood and brain using oral precursor supplementation. *iScience.* 2026;29(3):114764. DOI: 10.1016/j.isci.2026.114764. PMID: 41858901. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41858901/>

- [25] Liang G, Li Y, Lin Y, Yang X, Yang J, Hu S, et al. Nicotinamide N-methyltransferase and liver diseases. *Genes Dis.* 2023;10(5):1883-1893. DOI: 10.1016/j.gendis.2022.03.019. PMID: 37492717. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37492717/>
- [26] Gaare JJ, Dölle C, Brakedal B, Brügger K, Haugarvoll K, Nido GS, et al. Nicotinamide riboside supplementation is not associated with altered methylation homeostasis in Parkinson's disease. *iScience.* 2023;26(3):106278. DOI: 10.1016/j.isci.2023.106278. PMID: 36936793. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36936793/>
- [27] McRae MP. Betaine supplementation decreases plasma homocysteine in healthy adult participants: a meta-analysis. *J Chiropr Med.* 2013;12(1):20-5. DOI: 10.1016/j.jcm.2012.11.001. PMID: 23997720. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23997720/>
- [28] Ashtary-Larky D, Bagheri R, Ghanavati M, Asbaghi O, Tinsley GM, Mombaini D, et al. Effects of betaine supplementation on cardiovascular markers: A systematic review and Meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(23):6516-6533. DOI: 10.1080/10408398.2021.1902938. PMID: 33764214. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33764214/>
- [29] Olthof MR, van Vliet T, Verhoef P, Zock PL, Katan MB. Effect of homocysteine-lowering nutrients on blood lipids: results from four randomised, placebo-controlled studies in healthy humans. *PLoS Med.* 2005;2(5):e135. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020135. PMID: 15916468. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15916468/>
- [30] Luongo TS, Eller JM, Lu MJ, Niere M, Raith F, Perry C, et al. SLC25A51 is a mammalian mitochondrial NAD<sup>+</sup> transporter. *Nature.* 2020;588(7836):174-179. DOI: 10.1038/s41586-020-2741-7. PMID: 32906142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32906142/>
- [31] Li Y, Bie J, Zhao L, Song C, Zhang T, Li M, et al. SLC25A51 promotes tumor growth through sustaining mitochondria acetylation homeostasis and proline biogenesis. *Cell Death Differ.* 2023;30(8):1916-1930. DOI: 10.1038/s41418-023-01185-2. PMID: 37419986. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37419986/>
- [32] Navas LE, Carnero A. Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NAD) Metabolism as a Relevant Target in Cancer. *Cells.* 2022;11(17):2627. DOI: 10.3390/cells11172627. PMID: 36078035. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36078035/>
- [33] Lucena-Cacace A, Otero-Albiol D, Jiménez-García MP, Muñoz-Galvan S, Carnero A. NAMPT Is a Potent Oncogene in Colon Cancer Progression that Modulates Cancer Stem Cell Properties and Resistance to Therapy through Sirt1 and PARP. *Clin Cancer Res.* 2018;24(5):1202-1215. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2575. PMID: 29203587. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29203587/>
- [34] Maric T, Bazhin A, Khodakivskyi P, Mikhaylov G, Solodnikova E, Yevtodiienko A, et al. A bioluminescent-based probe for in vivo non-invasive monitoring of nicotinamide riboside uptake reveals a link between metastasis and NAD<sup>+</sup> metabolism. *Biosens Bioelectron.* 2023;220:114826. DOI: 10.1016/j.bios.2022.114826. PMID: 36371959. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36371959/>
- [35] Nakazzi F, Zarei M, Lopes M, Graor HJ, Beegan WC, Gu E, et al. Vitamin B3 derivatives support pancreatic cancer cell survival and chemotherapy resistance. *Cancer Lett.* 2026;645:218334. DOI: 10.1016/j.canlet.2026.218334. PMID: 41724424. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41724424/>
- [36] Tummala KS, Gomes AL, Yilmaz M, Graña O, Bakiri L, Ruppen I, et al. Inhibition of de novo NAD(+) synthesis by oncogenic URI causes liver tumorigenesis through DNA damage. *Cancer Cell.* 2014;26(6):826-839. DOI: 10.1016/j.ccell.2014.10.002. PMID: 25453901. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25453901/>
- [37] Wu Z, Wan Y, Liu H, Liu J, Hu X, Meng W, et al. Nicotinamide riboside enhances the efficacy of gemcitabine and suppresses PDAC premalignant lesions via SIRT3 activation. *Biochem Pharmacol.* 2026;244:117585. DOI: 10.1016/j.bcp.2025.117585. PMID: 41349909. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41349909/>

- [38] Wu CY, Reynolds WC, Abril I, McManus AJ, Brenner C, González-Irizarry G, et al. Effects of nicotinamide riboside on NAD<sup>+</sup> levels, cognition, and symptom recovery in long-COVID: a randomized controlled trial. *EClinicalMedicine*. 2025;89:103633. DOI: 10.1016/j.eclim.2025.103633. PMID: 41357333. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41357333/>
- [39] Norheim KL, Ben Ezra M, Heckenbach I, Andreasson LM, Eriksen LL, Dyhre-Petersen N, et al. Effect of nicotinamide riboside on airway inflammation in COPD: a randomized, placebo-controlled trial. *Nat Aging*. 2024;4(12):1772-1781. DOI: 10.1038/s43587-024-00758-1. PMID: 39548320. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39548320/>
- [40] Berven H, Kverneng S, Sheard E, Søgne M, Af Geijerstam SA, Haugarvoll K, et al. NR-SAFE: a randomized, double-blind safety trial of high dose nicotinamide riboside in Parkinson's disease. *Nat Commun*. 2023;14(1):7793. DOI: 10.1038/s41467-023-43514-6. PMID: 38016950. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38016950/>
- [41] Simic P, Vela Parada XF, Parikh SM, Dellinger R, Guarente LP, Rhee EP. Nicotinamide riboside with pterostilbene (NRPT) increases NAD<sup>+</sup> in patients with acute kidney injury (AKI): a randomized, double-blind, placebo-controlled, stepwise safety study of escalating doses of NRPT in patients with AKI. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):342. DOI: 10.1186/s12882-020-02006-1. PMID: 32791973. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32791973/>
- [42] Zhang M, Chen Y, Jiang N, Zeng J, Zhang J, Wu C, et al. Effects of Nicotinamide Mononucleotide Supplementation on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2026;18(6):890. DOI: 10.3390/nu18060890. PMID: 41901064. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41901064/>
- [43] Trętowicz MM, Scantlebery AML, Schomakers BV, Eroğlu KD, van Weeghel M, Spek V, et al. Human whole-blood NAD<sup>+</sup> levels do not vary with age or lifestyle interventions. *Nat Metab*. 2026;8(6):1282-1290. DOI: 10.1038/s42255-026-01537-5. PMID: 42135539. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42135539/>
- [44] Yang F, Deng X, Yu Y, Luo L, Chen X, Zheng J, et al. Association of Human Whole Blood NAD<sup>+</sup> Contents With Aging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:829658. DOI: 10.3389/fendo.2022.829658. PMID: 35388296. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35388296/>
- [45] Massudi H, Grant R, Braidy N, Guest J, Farnsworth B, Guillemin GJ. Age-associated changes in oxidative stress and NAD<sup>+</sup> metabolism in human tissue. *PLoS One*. 2012;7(7):e42357. DOI: 10.1371/journal.pone.0042357. PMID: 22848760. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22848760/>
- [46] Cuenoud B, Ipek Ö, Shevlyakova M, Beaumont M, Cunnane SC, Gruetter R, et al. Brain NAD Is Associated With ATP Energy Production and Membrane Phospholipid Turnover in Humans. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:609517. DOI: 10.3389/fnagi.2020.609517. PMID: 33390929. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33390929/>
- [47] Cambronne XA, Stewart ML, Kim D, Jones-Brunette AM, Morgan RK, Farrens DL, et al. Biosensor reveals multiple sources for mitochondrial NAD<sup>+</sup>. *Science*. 2016;352(6292):1474-7. DOI: 10.1126/science.aad5168. PMID: 27313049. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27313049/>
- [48] Høyland LE, VanLinden MR, Niere M, Strømland Ø, Sharma S, Dietze J, et al. Subcellular NAD<sup>+</sup> pools are interconnected and buffered by mitochondrial NAD. *Nat Metab*. 2024;6(12):2319-2337. DOI: 10.1038/s42255-024-01174-w. PMID: 39702414. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39702414/>
- [49] Trammell SA, Schmidt MS, Weidemann BJ, Redpath P, Jaksch F, Dellinger RW, et al. Nicotinamide riboside is uniquely and orally bioavailable in mice and humans. *Nat Commun*. 2016;7:12948. DOI: 10.1038/ncomms12948. PMID: 27721479. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27721479/>
- [50] Ratajczak J, Joffraud M, Trammell SA, Ras R, Canela N, Boutant M, et al. NRK1 controls nicotinamide mononucleotide and nicotinamide riboside metabolism in mammalian cells. *Nat Commun*. 2016;7:13103. DOI: 10.1038/ncomms13103. PMID: 27725675. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27725675/>

- [51] Figley MD, Gu W, Nanson JD, Shi Y, Sasaki Y, Cunnea K, et al. SARM1 is a metabolic sensor activated by an increased NMN/NAD<sup>+</sup> ratio to trigger axon degeneration. *Neuron*. 2021;109(7):1118-1136.e11. DOI: 10.1016/j.neuron.2021.02.009. PMID: 33657413. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33657413/>
- [52] Nakahata Y, Sahar S, Astarita G, Kaluzova M, Sassone-Corsi P. Circadian control of the NAD<sup>+</sup> salvage pathway by CLOCK-SIRT1. *Science*. 2009;324(5927):654-7. DOI: 10.1126/science.1170803. PMID: 19286518. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19286518/>
- [53] Connell NJ, Grevendonk L, Fealy CE, Moonen-Kornips E, Bruls YMH, Schrauwen-Hinderling VB, et al. NAD<sup>+</sup>-Precursor Supplementation With L-Tryptophan, Nicotinic Acid, and Nicotinamide Does Not Affect Mitochondrial Function or Skeletal Muscle Function in Physically Compromised Older Adults. *J Nutr*. 2021;151(10):2917-2931. DOI: 10.1093/jn/nxab193. PMID: 34191033. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34191033/>
- [54] Jensen JB, Dollerup OL, Møller AB, Billeskov TB, Dalbram E, Chubanava S, et al. A randomized placebo-controlled trial of nicotinamide riboside and pterostilbene supplementation in experimental muscle injury in elderly individuals. *JCI Insight*. 2022;7(19):e158314. DOI: 10.1172/jci.insight.158314. PMID: 35998039. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35998039/>
- [55] Orr ME, Kotkowski E, Ramirez P, Bair-Kelps D, Liu Q, Brenner C, et al. A randomized placebo-controlled trial of nicotinamide riboside in older adults with mild cognitive impairment. *Geroscience*. 2024;46(1):665-682. DOI: 10.1007/s11357-023-00999-9. PMID: 37994989. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37994989/>
- [56] Lin Y, Zeidan RS, Lapierre-Nguyen S, Costello HM, Anton SD, Buford TW, et al. Nicotinamide riboside combined with exercise to treat hypertension in middle-aged and older adults: a pilot randomized clinical trial. *Geroscience*. 2025;47(6):6895-6908. DOI: 10.1007/s11357-025-01815-2. PMID: 40770531. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40770531/>
- [57] Membrez M, Migliavacca E, Christen S, Yaku K, Trieu J, Lee AK, et al. Trigonelline is an NAD<sup>+</sup> precursor that improves muscle function during ageing and is reduced in human sarcopenia. *Nat Metab*. 2024;6(3):433-447. DOI: 10.1038/s42255-024-00997-x. PMID: 38504132. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38504132/>
- [58] Ishima T, Kimura N, Kobayashi M, Nagai R, Osaka H, Aizawa K. A Simple, Fast, Sensitive LC-MS/MS Method to Quantify NAD(H) in Biological Samples: Plasma NAD(H) Measurement to Monitor Brain Pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):2325. DOI: 10.3390/ijms25042325. PMID: 38397001. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38397001/>
- [59] Cuny H, Kristianto E, Hodson MP, Dunwoodie SL. Simultaneous quantification of 26 NAD-related metabolites in plasma, blood, and liver tissue using UHPLC-MS/MS. *Anal Biochem*. 2021;633:114409. DOI: 10.1016/j.ab.2021.114409. PMID: 34648806. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34648806/>