

УДК 577.164.15+577.152.161+615.356(616-008.9+616-092.4+616-092.9)
<https://doi.org/10.17816/MAJ89964>



МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКИ НИКОТИНАМИДАДЕНИНДИНУКЛЕОТИДА И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

И.П. Сутько, А.Г. Шляхтун, И.Н. Семененя

Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, Гродно, Республика Беларусь

Для цитирования: Сутько И.П., Шляхтун А.Г., Семененя И.Н. Метаболические предшественники никотинамидадениндинуклеотида и возможности их клинического применения // Медицинский академический журнал. 2022. Т. 22. № 3. С. 15–25. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ89964>

Рукопись получена: 08.12.2021

Рукопись одобрена: 10.08.2022

Опубликована: 30.09.2022

Никотинамидадениндинуклеотид (NAD⁺) присутствует во всех живых клетках и представляет собой центральную сигнальную молекулу и кофактор ферментов, который участвует во многих фундаментальных биологических процессах, включая производство энергии, репарацию ДНК, экспрессию генов, кальций-зависимую передачу сигналов. Известно, что уровни NAD⁺ снижаются при многих патологических изменениях, а также с возрастом в различных тканях животных и человека, что способствует развитию возрастной патологии. Некоторые данные свидетельствуют, что увеличение уровня внутриклеточного NAD⁺ предотвращает развитие различных патологических состояний и процессов. В обзоре представлен анализ современных сведений о возможности применения предшественников биосинтеза NAD⁺ для обеспечения необходимого его уровня в тканях организма с целью коррекции различных нарушений жизнедеятельности.

Ключевые слова: никотинамидадениндинуклеотид; NAD⁺; метаболические предшественники никотинамидадениндинуклеотида; никотинамид; никотинамид рибозид; никотинамид мононуклеотид; никотиновая кислота; рибозид никотиновой кислоты.

METABOLIC PRECURSORS OF NICOTINAMIDE ADENINE DINUCLEOTIDE AND THE POTENTIAL FOR THEIR CLINICAL USE

Iryna P. Sutsko, Alexey H. Shlyahyun, Igor N. Semenenyia

Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Republic of Belarus

For citation: Sutsko IP, Shlyahyun AH, Semenenyia IN. Metabolic precursors of nicotinamide adenine dinucleotide and the potential for their clinical use. *Medical Academic Journal*. 2022;22(3):15–25. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ89964>

Received: 08.12.2021

Accepted: 10.08.2022

Published: 30.09.2022

Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) is present in all living cells and is a central signaling molecule and enzyme cofactor that is involved in many fundamental biological processes, including energy production, DNA repair, gene expression, and calcium-dependent signaling. It is known that NAD⁺ levels decrease in many pathological conditions, as well as with age in many tissues of rodents and humans, which contributes to the development of age-related pathology. There is evidence that an increase in intracellular NAD⁺ levels prevents the development of various pathological conditions. The review presents an analysis of modern data on the possibility of using precursors of NAD⁺ biosynthesis to provide the required level in body tissues in order to correct various disorders of vital functions.

Keywords: nicotinamide adenine dinucleotide; NAD⁺; metabolic precursors of nicotinamide adenine dinucleotide; nicotinamide; nicotinamide riboside; nicotinamide mononucleotide; nicotinic acid; nicotinic acid riboside.

Введение

Никотинамидадениндинуклеотид (NAD⁺) служит ключевым компонентом как биоэнергетических, так и сигнальных клеточных путей всех живых организмов, являясь коферментом дегидрогеназ, катализирующих окислительно-восстановительные реакции центральных мета-

болических путей клетки, таких как гликолиз, β-окисление жирных кислот, цикл трикарбоновых кислот, синтез жирных кислот, холестерина, стероидов и т. д., а также субстратом многих регуляторных белков [1–4]. В качестве субстрата NAD⁺ используют, например, внутриклеточные ADP-рибозилтрансферазы, протеиндеацетилазы

Список сокращений

NA — никотиновая кислота; NAD⁺ — никотинамидадениндинуклеотид; NAM — никотинамид; NAMN — мононуклеотид никотиновой кислоты; NAMPT — никотинамидфосфорибозилтрансфераза; NAR — рибозид никотиновой кислоты; NMN — никотинамидмононуклеотид; NR — рибозид никотинамида; NRK — никотинамид рибозидкиназа.

III класса (сиртуины), мишенями которых, как известно, являются гистоны, транскрипционные факторы, ферменты, регулирующие экспрессию генов в ответ на изменение энергетического статуса клетки; сиртуины регулируют такие жизненно важные процессы, как секреция инсулина, восстановление ДНК, апоптоз [1, 4]. Кроме того, NAD^+ играет важную роль в гомеостазе кальция [2, 4, 5].

Из-за потребности NAD^+ в NAD^+ -зависимых сигнальных процессах, а также его значимости в окислительно-восстановительных реакциях клетке необходимо постоянно поддерживать определенный уровень NAD^+ , а от значения соотношения $NAD^+/NADH$ зависит активность многих ферментов и эффективность важнейших метаболических процессов. Общее внутриклеточное содержание NAD^+ оценивается в диапазоне 0,2–0,5 мМ [6]. Пул NAD^+ поддерживается на необходимом уровне посредством его непрерывного биосинтеза. Важность непрерывного синтеза динуклеотида подчеркивает и тот факт, что период полувыведения NAD^+ *in vivo* составляет в зависимости от ткани от 15 мин до 15 ч [7]. Высокие скорости обмена NAD^+ зарегистрированы в тонком кишечнике (581 мкмоль/ч) и селезенке (481 мкмоль/ч), и наоборот, низкие (более чем в 40 раз) — в скелетных мышцах и белой жировой ткани (10 мкмоль/ч). Вместе с тем различия в экспрессии NAD^+ -синтезирующих или NAD^+ -потребляющих ферментов в соответствующих тканях выражены в гораздо меньшей степени [7].

Источник биосинтеза NAD^+ *de novo* у млекопитающих — триптофан. При этом только 2 % пищевого триптофана превращается в ниацин в результате ряда последовательных ферментативных реакций, протекающих в основном в печени и почках (кинурениновый путь синтеза) [7, 8]. NAD^+ образуется в основном из поступающих в организм с пищей внеклеточных предшественников, таких как никотиновая кислота (NA), никотинамид (NAM), и нуклеозидов — рибозид никотинамида (NR) и рибозид никотиновой кислоты (NAR) [9]. Нуклеозиды NR и NAR синтезируются и в клетке из метаболитов NAD^+ путем дефосфорилирования никотинамидмононуклеотида (NMN) и мононуклеотида никотиновой кислоты (NAMN) цитозольными 5'-нуклеотидазами [2, 10]. Предполагается, что разные типы клеток используют в биосинтезе NAD^+ разные предшественники [10].

Установлено, что при многих патологических состояниях соотношение $NAD^+/NADH$ отклоняется от нормы. Показано, что нарушение регуляции уровня NAD^+ в клетках может быть связано с развитием пеллагры, нейродегенеративных заболеваний, сахарного диабета,

сердечно-сосудистых заболеваний, почечной дисфункции, атрофии мышц [3, 11]. Известно, что уровни NAD^+ снижаются с возрастом во многих тканях грызунов [12, 13] и человека [14, 15], что способствует развитию возрастной патологии. При этом истощение пула NAD^+ связано как со снижением биосинтеза NAD^+ , так и с повышенным потреблением NAD^+ .

В то же время есть данные, свидетельствующие, что введение предшественников NAD^+ увеличивает уровни внутриклеточного NAD^+ и тем самым предотвращает развитие различных патологических состояний [16, 17]. Поэтому NAD^+ -зависимые процессы стали многообещающими мишенями при терапии ряда заболеваний, например сахарного диабета, ожирения, нейродегенеративных заболеваний [18].

Рибозид никотинамида

Наиболее изученным предшественником NAD^+ является NR, который метаболизируется до NMN с помощью специфических никотинамидрибозидкиназ Nr1 и Nr2. NR был первоначально выделен из свежего молока [19, 20]. В коровьем молоке содержится ~12 мкмоль/л витаминов-предшественников NAD^+ , из которых 40 % приходится на NR [20]. Помимо молочных продуктов, NR в следовых количествах содержится во фруктах, овощах, мясе. NR обладает наиболее высокой биодоступностью при пероральном приеме среди всех предшественников NAD^+ [21]. Показано, что у мышей уровни NAM, NMN и NAD^+ в печени увеличивались примерно в 4 раза через 6 ч после перорального введения NR (185 мг/кг) [21].

Предполагается, что NR может транспортироваться через плазматическую мембрану в неизменном виде с участием белков семейства уравнивающих переносчиков нуклеозидов (ENT, equilibrative nucleoside transporters) [22], а значительная часть NR, поступающего перорально, вероятно, преобразуется в NAM в процессе всасывания в результате пресистемного метаболизма, или эффекта первичного прохождения через печень, либо подвергается гидролизу в системном кровотоке перед попаданием в клетки различных тканей [23].

Многочисленные исследования показали, что NR эффективен в восстановлении пула NAD^+ и предотвращении развития различных заболеваний как у экспериментальных животных, так и у людей. Получены доказательства нейропротекторного действия NR. Показано, что NR значительно увеличивает уровень NAD^+ в коре головного мозга и улучшает когнитивные функции у мышей с болезнью Альцгеймера [24], восстанавливает функцию митохондрий в нейронах,

полученных из стволовых клеток пациентов с болезнью Паркинсона, предотвращает нарушение моторики и дегенерацию дофаминергических нейронов в модели болезни Паркинсона у дрозофил [25], уменьшает продукцию активных форм кислорода, предупреждает нарушение функции митохондрий, а также может задерживать транслокацию мутантного белка хантингина Htt в ядро при моделировании болезни Хантингтона [26]. Установлено, что NR активизирует синтез ДНК, митотический индекс и восстановление массы регенерирующей печени, а также уменьшает степень выраженности стеатоза после частичной гепатэктомии [16], восстанавливает уровень NAD^+ в скелетных мышцах пожилых людей, а также снижает в них уровень провоспалительных цитокинов [27], защищает от вызванной шумом потери слуха и дегенерации нейритов спиральных ганглиев у мышей [28], влияет на функцию митохондрий и предотвращает метаболические нарушения, связанные с митохондриальной дисфункцией [29], повышает чувствительность к инсулину [17, 30], предотвращает развитие неалкогольной жировой болезни печени у пожилых людей [31], предупреждает развитие гепатоцеллюлярной карциномы у генетически модифицированных мышей [32], эффективен при сердечной недостаточности [33]. Кроме того, NR предотвращал увеличение веса у мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров, повышая уровни NAD^+ в бурой жировой ткани, мышцах и печени, но не в мозге и белой жировой ткани [17], а также повышал способность к физическим нагрузкам [34]. Предполагается, что механизм терапевтического действия NR связан с активацией семейства NAD^+ -зависимых сиртуинов.

Установлено, что NR эффективно увеличивает уровни NAD^+ и не обладает побочными эффектами, как другие предшественники, в частности, не вызывает нежелательного покраснения кожи, жжения и зуда или повреждения печени, в отличие от NA и NAM [21]. Даже применение больших доз NR (1000–2000 мг в день) не вызвало побочных реакций [35, 36]. NR единственный из всех метаболических предшественников NAD^+ был признан Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в целом безопасным (GRAS, Generally Recognized as Safe, Notice № 635).

С 2013 г. NR стал доступен в форме биологически активной добавки (БАД) под торговой маркой NIAGEN (Chromadex Incorporated, США) [37]. Сегодня на рынке представлен ряд БАД, активным веществом которых является NR либо его комплексы с птеростильбеном, полифенолом черники и винограда, или ресвератролом с рекомендуемой суточной дозой NR 60–500 мг.

В настоящее время изучается потенциал NR в снижении тяжести протекания инфекции SARS-CoV-2 у пожилых пациентов [38].

НИКОТИНАМИД МОНОНУКЛЕОТИД

Важное промежуточное звено в биосинтезе NAD^+ — NMN. Как правило, он существует в двух аномерных формах (альфа и бета); активной формой является бета-аномер [39]. NMN присутствует в различных продуктах (овоцах, фруктах, грибах и в меньшей степени в мясе и морепродуктах), его содержание колеблется от ~0,6 мг/кг в сырой говядине до ~18,8 мг/кг в брокколи [40].

В организме млекопитающих NMN синтезируется из NAM и 5'-фосфорибозил-1-пирофосфата с помощью никотинамидфосфорибозилтрансферазы (NAMPT), скорость-лимитирующего биосинтетического фермента NAD^+ , а также из NR в результате реакции фосфорилирования никотинамидрибозидкиназой (NRK) [23].

В ряде исследований показано, что системное введение NMN эффективно усиливает биосинтез NAD^+ в различных периферических тканях как в норме, так и при патологии [23, 41–43].

NMN обладает высокой биодоступностью и обнаруживается в плазме крови, печени, белой жировой ткани и поджелудочной железе у мышей в течение 15 мин после внутривентрального введения NMN (500 мг/кг) [12]. После перорального введения NMN быстро абсорбируется и метаболизируется, что приводит к повышению уровня NAD^+ в печени и скелетных мышцах [40]. В течение 60 мин после его введения концентрация NAD^+ в печени увеличивается в 2–3 раза [12].

Предполагается, что NMN может поступать в клетки после внеклеточного дефосфорилирования в NR эктонуклеотидазами либо с помощью определенных транспортных белков [44]. Так, недавно был открыт ген *Slc12a8*, кодирующий специфический белок-транспортер NMN. Показано, что ген *Slc12a8* активно экспрессируется в тонком кишечнике мышей (примерно в 100 раз более интенсивно, чем в мозге или жировой ткани), и его экспрессия резко увеличивается при снижении клеточного уровня NAD^+ [45].

NMN обладает сходными свойствами с другими предшественниками NAD^+ , но в отличие от NA или NAM не вызывает выраженных побочных эффектов, что делает NMN более предпочтительным терапевтическим вариантом предшественников NAD^+ .

Доказано кардиотоническое влияние NMN при сердечной недостаточности в экспериментальной модели кардиомиопатии при атаксии

Фридриха и при ишемических повреждениях головного мозга у грызунов [46, 47]. Показано нейропротекторное действие NMN. Так, NMN способствует улучшению когнитивных функций у крыс и снижает гибель нейронов в органоטיפических культурах срезов гиппокампа, обработанных олигомерами β -амилоида на модели болезни Альцгеймера [48]. У трансгенных мышей NMN значительно снижает продукцию β -амилоида, количество амилоидных бляшек, воспалительные реакции и улучшает когнитивные функции [49]. Установлено, что NMN повышает чувствительность печени к инсулину [12], предотвращает нарушение функции гепатоцитов и развитие патологии печени при моделировании хронической алкогольной интоксикации у мышей [50], предупреждает дегенерацию сетчатки на моделях дисфункции сетчатки у мышей, включая индуцированную светом дегенерацию, вызванную стрептозотоцином диабетическую ретинопатию и возрастную дисфункцию [51]. Показано, что однократная доза NMN (62,5 мг/кг), вводимая самцам мышей, увеличивает митохондриальные пулы NAD^+ и способствует снижению активных форм кислорода в гиппокампе посредством деацетилирования митохондриальных белков, что защищает митохондрии от активных форм кислорода и чрезмерной фрагментации [52].

Установлено, что NMN предупреждает ряд возрастных изменений [15]. Так, показано, что NMN замедляет развитие возрастных морфологических и биохимических изменений в семенниках старых крыс [53]. Отмечена способность NMN предупреждать нарушение ангиогенеза и развитие эндотелиальной дисфункции у старых крыс [41, 54], снижать восприимчивость к цисплатин-индуцированной почечной недостаточности у старых мышей [42].

В недавних исследованиях на грызунах показано, что NMN увеличивает выносливость при физической нагрузке. В шестинедельном рандомизированном двойном плацебо-контролируемом клиническом испытании с участием здоровых бегунов-любителей молодого и среднего возраста отмечено дозозависимое увеличение потребления кислорода, максимального потребления кислорода, легочной вентиляции во время тренировки, которые повышались в большей степени в группах, получавших среднюю (600 мг/день) и высокую (1200 мг/день) дозы NMN по сравнению с контрольной группой [55].

Предполагаемый механизм терапевтического действия NMN связан с активацией сиртуинов. Установлено, например, что NAD^+ -зависимая протеин-деацетилаза сиртуин-3 (SIRT3) опосредует вызванные NMN улучшения сердечной деятельности в модели кардиомиопатии у мышей [46], а NMN улучшает функцию эндотели-

альных клеток, увеличивает выносливость у пожилых мышей за счет активации деацетилазы сиртуин-1 (SIRT1) [56].

В настоящее время на рынке представлено большое количество БАД, содержащих как чистый NMN, так и его комплексы с ресвератролом, берберинном, куркумином, экстрактом зеленого чая и др.

НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА

НА, известная также как ниацин или витамин B_3 , или витамин PP, поступает в организм млекопитающих с пищей, либо синтезируется в печени из триптофана. НА содержится в молоке, мясе, птице, рыбе и в меньшем количестве в орехах и бобовых. Рекомендуемая суточная доза НА составляет от 6 до 8 мг для детей, 16 мг для мужчин, 14 мг для женщин и 17 и 18 мг для кормящих и беременных женщин соответственно [57]. В дозе 15–20 мг/день НА применяют для лечения пеллагры [9]. НА применяют и как самостоятельное лекарственное средство, и в составе лекарственных препаратов: комбинированных препаратов НА и папаверина гидрохлорида, НА и дротаверина гидрохлорида и др. В пищевой промышленности НА используется как пищевая добавка E375 в качестве стабилизатора цвета.

Известно, что ежедневный прием фармакологических доз НА (1–3 г) снижает уровень триацилглицеролов в крови и липопротеинов низкой плотности, одновременно повышая уровень липопротеинов высокой плотности [58]. Благодаря этим положительным эффектам НА стали применять в качестве гиполипидемического средства. В то же время при использовании ряда препаратов с ниацином для лечения взрослых с дислипидемией и/или первичной гиперхолестеролемией, получающих статины, было впоследствии отмечено отсутствие их эффективности с развитием серьезных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата и кожи, что привело к изъятию препаратов с рынков стран Европейского Союза. Тем не менее недавно в США был запатентован ниацин с пролонгированным высвобождением, отпускаемый по рецепту, который имеет показания в качестве монотерапии для лечения дислипидемии [9].

Исследования *in vitro* и *in vivo* также продемонстрировали значительную противовоспалительную, антиоксидантную и антиапоптотическую активность НА в различных клетках и тканях, ее профибринолитическое действие, способность повышать чувствительность опухолей к лучевой или химиотерапии, нейропротекторную роль НА [9].

Тем не менее широкое применение ниацина в клинической практике ограничено тем, что прием его в высоких дозах часто сопровождается побочными явлениями. Хорошо известным побочным эффектом, связанным с применением НА, является покраснение, чаще всего на лице, руках и груди, которое обычно возникает в течение 30 мин после приема ниацина и проходит через 60 мин. Гиперемия как результат активации рецептора GPR109A в эпидермальных клетках Лангерганса приводит к выработке простагландинов, включая простагландин D2 (PGD2) и E2 (PGE2), которые действуют на рецепторы в капиллярах. Гиперемия характеризуется расширением сосудов кожи и проявляется в виде ее покраснения, иногда сопровождающегося покалыванием или зудом. Тем самым эта временная неаллергическая реакция вызывает дискомфорт у пациентов. При регулярном применении ниацина степень гиперемии может уменьшаться. Исследования показали, что прием аспирина за 30 мин до или одновременно с ниацином может снизить интенсивность и продолжительность приливов крови на 30–40 % [59]. В больших дозах НА уменьшает экскрецию мочевой кислоты и может спровоцировать приступ подагры (5–10 % пациентов) и усилить инсулинорезистентность, особенно у пациентов с сахарным диабетом (в 10 % случаев). Ниацин в высоких дозах может проявлять гепатотоксичность, которая варьирует от небольшого повышения уровня печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы и др.) до острой печеночной недостаточности, поэтому в период лечения препаратами НА рекомендует-ся контролировать функцию печени [60].

Никотинамид

NAM — амидная форма витамина B₃, содержащаяся во многих продуктах, включая мясо, рыбу, яйца, бобовые, грибы, орехи и злаки. NAM также синтезируется в организме млекопитающих *de novo* из триптофана. После приема внутрь NAM легко всасывается из желудочно-кишечного тракта и широко распределяется в тканях организма, метаболизируется до NMN с помощью NAMPT [61]. Известно, что с возрастом и/или при переизбытке содержание NAD⁺ снижается во многих тканях [12, 13], одной из основных причин этого является снижение экспрессии фермента NAMPT [12, 62].

NAM в дозах, намного превышающих рекомендованные для витаминов, эффективен против широкого спектра заболеваний и состояний, включая неврологические дисфункции, депрессию и другие психические расстройства, а также

воспалительные заболевания [63]. NAM в дозе 300 мг/день применяется для лечения пеллагры [9]. Установлено фотопротекторное действие NAM. Показано, что пероральное введение NAM снижает уровень УФ-опосредованной иммуносупрессии и снижает частоту немеланомных раковых заболеваний кожи у пациентов из группы высокого риска [64]. Высокие уровни NAM способны усиливать эффекты лучевой терапии или повышать хемосенсибилизацию солидных опухолей за счет стимулирования микроваскулярного кровотока внутри опухоли [65]. Начаты исследования NAM в лечении и профилактике меланомы [66, 67]. Показано, что NAM предотвращает или замедляет прогрессирование сахарного диабета на моделях у животных. NAM недавно был предложен в качестве возможного кандидата для лечения преэклампсии, способствующего нормальному развитию плода [68].

NAM активно применяется в дерматологии и косметологии, в том числе для устранения гиперпигментации, атопического дерматита, псориаза [69].

Рекомендуемая суточная доза NAM для предотвращения дефицита витамина B₃ для взрослых составляет примерно 15 мг. Высокие дозы (более 3 г/сут) токсичны и могут вызывать побочные эффекты [70]. NAM в отличие от NA не оказывает выраженного сосудорасширяющего действия, и при его применении покраснения кожных покровов и головные боли встречаются реже. Побочными эффектами применения больших доз NAM может быть утомляемость, нечеткость зрения и желудочно-кишечные расстройства [71]. В высоких дозах NAM может проявлять гепатотоксичность [63]. В связи с этим верхний допустимый уровень суточного потребления NAM составляет 900 мг в странах Европейского Союза и 5 мг/кг в Японии [72].

Известно, что NAM ингибирует ряд NAD⁺-зависимых ферментов по принципу обратной связи. Избыток NAM подвергается метилированию, которое катализируется S-аденозилметионин-зависимой никотинамид-N-метилтрансферазой, и следовательно, потребление ниацина в больших дозах может привести к истощению пула метильных групп и гипергомоцистеинемии, часто наблюдаемой у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [73]. Все это ограничивает применение NAM в клинической практике.

В настоящее время NAM применяют как лекарственное средство или БАД в виде монопрепарата, он также входит в состав большинства поливитаминных и витаминно-минеральных комплексов. На фармацевтическом рынке доступен ряд комбинированных лекарственных

препаратов, содержащих NAM в качестве активного компонента: комбинированный препарат кокарбоксилаза + цианокобаламин + никотиамид + трифосаденина динатрия тригидрат, относящийся к группе препаратов, улучшающих метаболизм и регенерацию нервных волокон периферической нервной системы; инозин + меглюмин + метионин + никотиамид + янтарная кислота — инфузионный гепатопротектор; аденозин + никотиамид + цитохром С — лекарственный препарат, улучшающий энергетический метаболизм хрусталика; инозин + никотиамид + рибофлавин + янтарная кислота — комбинированный препарат фармако-терапевтической группы прочих препаратов для лечения заболеваний нервной системы и др.

Рибозид никотиновой кислоты

Наименее изученным из предшественников NAD^+ является NAR. Он образуется в клетках млекопитающих посредством дефосфорилирования NMN и NAMN цитозольными 5'-нуклеотидазами и служит дополнительным источником прекурсоров NAD^+ [10]. Изучение NAR затруднено из-за его низких физиологических концентраций. Например, в клетках глиомы LN428/MPG NAR он содержится в субмикромольных концентрациях. Тем не менее показано участие NAR в продуцировании достаточного для поддержания жизнеспособности клеток количества NAD^+ . Предполагается, что нуклеозиды NR и NAR могут выходить из клеток и выступать в роли предшественников NAD^+ в соседних клетках, не способных использовать NAM и NA для синтеза NAD^+ [10].

Заключение

Таким образом, результаты, полученные в доклинических и клинических исследованиях в последние годы, показали, что повышение уровней клеточного NAD^+ при использовании его метаболических предшественников дает профилактический и терапевтический эффект при многих заболеваниях. Для более глубокого понимания механизмов, лежащих в основе модулирующего действия NAD^+ в этиологии некоторых метаболических нарушений, для прояснения условий, делающих возможным безопасное применение определенных предшественников NAD^+ с целью эффективного стимулирования внутриклеточного метаболизма NAD^+ , а также для выявления новых мишеней и лечения заболеваний необходимы дальнейшие исследования роли метаболизма NAD^+ и NAD^+ -зависимых ферментов в различных нарушениях жизнедеятельности.

Дополнительная информация

Финансирование. Статья не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанного с подготовкой и публикацией статьи.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Наибольший вклад распределен следующим образом: *И.П. Сутько* — сбор и анализ данных, написание текста; *А.Г. Шляхтун, И.Н. Семенова* — анализ данных, написание текста.

Additional information

Funding sources. The article has no sponsorship.

Competing interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Authors' contribution. All authors made a significant contribution to the development of the concept and preparation of the article, read and approved the final version before publication. The largest contribution is distributed as follows: *I.P. Sutsko* — data collection and analysis, text writing; *A.H. Shlyahuntun, I.N. Semeneyna* — data analysis, text writing.

Список литературы

1. Nikiforov A., Kulikova V., Ziegler M. The human NAD metabolome: Functions, metabolism and compartmentalization // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2015. Vol. 50, No. 4. P. 284–297. DOI: 10.3109/10409238.2015.1028612
2. Kulikova V.A., Gromyko D.V., Nikiforov A.A. The regulatory role of NAD in human and animal cells // *Biochemistry (Moscow)*. 2018. Vol. 83, No. 7. P. 800–812. DOI: 10.1134/S0006297918070040
3. Belenky P., Bogan K.L., Brenner C. NAD^+ metabolism in health and disease // *Trends Biochem. Sci.* 2007. Vol. 32, No. 1. P. 12–19. DOI: 10.1016/j.tibs.2006.11.006
4. Zhang N., Sauve A.A. Regulatory effects of NAD^+ metabolic pathways on sirtuin activity // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2018. Vol. 154. P. 71–104. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.11.012
5. Fliegert R., Gasser A., Guse A.H. Regulation of calcium signalling by adenine-based second messengers // *Biochem. Soc. Trans.* 2007. Vol. 35, No. Pt 1. P. 109–114. DOI: 10.1042/BST0350109
6. Cantó C., Menzies K.J., Auwerx J. $NAD(+)$ metabolism and the control of energy homeostasis: A balancing act between mitochondria and the nucleus // *Cell Metab.* 2015. Vol. 22. No. 1. P. 31–53. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.05.023
7. Liu L., Su X., Quinn W.J. III et al. Quantitative analysis of NAD synthesis-breakdown fluxes // *Cell. Metab.* 2018. Vol. 27, No. 5. P. 1067–1080.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.03.018
8. Tannous C., Booz G.W., Altara R. et al. Nicotinamide adenine dinucleotide: Biosynthesis, consumption and therapeutic role

- in cardiac diseases // *Acta Physiol. (Oxf)*. 2021. Vol. 231, No. 3. P. e13551. DOI: 10.1111/apha.13551
9. Gasperi V., Sibilano M., Savini I., Catani M.V. Niacin in the central nervous system: An update of biological aspects and clinical applications // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, No. 4. P. 974. DOI: 10.3390/ijms20040974
 10. Kulikova V., Shabalin K., Nerinovsky K. et al. Generation, release, and uptake of the NAD precursor nicotinic acid riboside by human cells // *J. Biol. Chem.* 2015. Vol. 290, No. 45. P. 27124–27137. DOI: 10.1074/jbc.M115.664458
 11. Katsyuba E., Auwerx J. Modulating NAD⁺ metabolism, from bench to bedside // *EMBO J.* 2017. Vol. 36, No. 18. P. 2670–2683. DOI: 10.15252/embj.201797135
 12. Yoshino J., Mills K.F., Yoon M.J., Imai S. Nicotinamide mononucleotide, a key NAD(+) intermediate, treats the pathophysiology of diet- and age-induced diabetes in mice // *Cell. Metab.* 2011. Vol. 14, No. 4. P. 528–536. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.08.014
 13. Gomes A.P., Price N.L., Ling A.J. et al. Declining NAD(+) induces a pseudohypoxic state disrupting nuclear-mitochondrial communication during aging // *Cell.* 2013. Vol. 155, No. 7. P. 1624–1638. DOI: 10.1016/j.cell.2013.11.037
 14. Clement J., Wong M., Poljak A. et al. The plasma NAD⁺ metabolome is dysregulated in “normal” aging // *Rejuvenation. Res.* 2019. Vol. 22, No. 2. P. 121–130. DOI: 10.1089/rej.2018.2077
 15. Covarrubias A.J., Perrone R., Grozio A., Verdin E. NAD⁺ metabolism and its roles in cellular processes during ageing // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2021. Vol. 22, No. 2. P. 119–141. DOI: 10.1038/s41580-020-00313-x
 16. Mukherjee S., Chellappa K., Moffitt A. et al. Nicotinamide adenine dinucleotide biosynthesis promotes liver regeneration // *Hepatology.* 2017. Vol. 65, No. 2. P. 616–663. DOI: 10.1002/hep.28912
 17. Cantó C., Houtkooper R.H., Pirinen E. et al. The NAD(+) precursor nicotinamide riboside enhances oxidative metabolism and protects against high-fat diet-induced obesity // *Cell. Metab.* 2012. Vol. 15, No. 6. P. 838–847. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.04.022
 18. Braidly N., Berg J., Clement J. et al. Role of nicotinamide adenine dinucleotide and related precursors as therapeutic targets for age-related degenerative diseases: Rationale, biochemistry, pharmacokinetics, and outcomes // *Antioxid. Redox. Signal.* 2019. Vol. 30, No. 2. P. 251–294. DOI: 10.1089/ars.2017.7269
 19. Bieganowski P., Brenner C. Discoveries of nicotinamide riboside as a nutrient and conserved NRK genes establish a Preiss-Handler independent route to NAD⁺ in fungi and humans // *Cell.* 2004. Vol. 117, No. 4. P. 495–550. DOI: 10.1016/s0092-8674(04)00416-7
 20. Trammell S.A., Yu L., Redpath P. et al. Nicotinamide riboside is a major NAD⁺ precursor vitamin in cow milk // *J. Nutr.* 2016. Vol. 146, No. 5. P. 957–963. DOI: 10.3945/jn.116.230078
 21. Trammell S.A., Schmidt M.S., Weidemann B. et al. Nicotinamide riboside is uniquely and orally bioavailable in mice and humans // *Nat. Commun.* 2016. Vol. 7. P. 12948. DOI: 10.1038/ncomms12948
 22. Kropotov A., Kulikova V., Nerinovsky K. et al. Equilibrative nucleoside transporters mediate the import of nicotinamide riboside and nicotinic acid riboside into human cells // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, No. 3. P. 1391. DOI: 10.3390/ijms22031391
 23. Yoshino J., Baur J.A., Imai S.I. NAD⁺ Intermediates: The biology and therapeutic potential of NMN and NR // *Cell Metab.* 2018. Vol. 27, No. 3. P. 513–528. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.11.002
 24. Gong B., Pan Y., Vempati P. et al. Nicotinamide riboside restores cognition through an upregulation of proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α regulated β -secretase 1 degradation and mitochondrial gene expression in Alzheimer’s mouse models // *Neurobiol. Aging.* 2013. Vol. 34, No. 6. P. 1581–1588. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.12.005
 25. Schöndorf D.C., Ivanyuk D., Baden P. et al. The NAD⁺ precursor nicotinamide riboside rescues mitochondrial defects and neuronal loss in iPSC and fly models of Parkinson’s disease // *Cell Rep.* 2018. Vol. 23, No. 10. P. 2976–2988. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.05.009
 26. Lloret A., Beal M.F. PGC-1 α , sirtuins and PARPs in Huntington’s disease and other neurodegenerative conditions: NAD⁺ to rule them all // *Neurochem. Res.* 2019. Vol. 44, No. 10. P. 2423–2434. DOI: 10.1007/s11064-019-02809-1
 27. Elhassan Y.S., Kluckova K., Fletcher R.S. et al. Nicotinamide riboside augments the aged human skeletal muscle NAD⁺ metabolome and induces transcriptomic and anti-inflammatory signatures // *Cell Rep.* 2019. Vol. 28, No. 7. P. 1717–1728.e6. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.07.043
 28. Brown K.D., Maqsood S., Huang J.Y. et al. Activation of SIRT3 by the NAD⁺ precursor nicotinamide riboside protects from noise-induced hearing loss // *Cell Metab.* 2014. Vol. 20, No. 6. P. 1059–1068. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.11.003
 29. Khan N.A., Auranen M., Paetau I. et al. Effective treatment of mitochondrial myopathy by nicotinamide riboside, a vitamin B3 // *EMBO Mol. Med.* 2014. Vol. 6, No. 6. P. 721–731. DOI: 10.1002/emmm.201403943
 30. Trammell S.A., Weidemann B.J., Chadda A. et al. Nicotinamide riboside opposes type 2 diabetes and neuropathy in mice // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 26933. DOI: 10.1038/srep26933
 31. Zhou C.C., Yang X., Hua X. et al. Hepatic NAD(+) deficiency as a therapeutic target for non-alcoholic fatty liver disease in ageing // *Br. J. Pharmacol.* 2016. Vol. 173, No. 15. P. 2352–2368. DOI: 10.1111/bph.13513
 32. Tummala K.S., Gomes A.L., Yilmaz M. et al. Inhibition of *de novo* NAD(+) synthesis by oncogenic URI causes liver tumorigenesis through DNA damage // *Cancer Cell.* 2014. Vol. 26, No. 6. P. 826–839. DOI: 10.1016/j.ccell.2014.10.002
 33. Diguett N., Trammell S.A.J., Tannous C. et al. Nicotinamide riboside preserves cardiac function in a mouse model of dilated cardiomyopathy // *Circulation.* 2018. Vol. 137, No. 21. P. 2256–2273. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026099
 34. Frederick D.W., Loro E., Liu L. et al. Loss of NAD homeostasis leads to progressive and reversible degeneration of skeletal muscle // *Cell Metab.* 2016. Vol. 24, No. 2. P. 269–282. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.07.005
 35. Martens C.R., Denman B.A., Mazzo M.R. et al. Chronic nicotinamide riboside supplementation is well-tolerated and elevates NAD⁺ in healthy middle-aged and older adults // *Nat. Commun.* 2018. Vol. 9, No. 1. P. 1286. DOI: 10.1038/s41467-018-03421-7
 36. Airhart S.E., Shireman L.M., Rislér L.J. et al. An open-label, non-randomized study of the pharmacokinetics of the nutritional supplement nicotinamide riboside (NR) and its effects on blood NAD⁺ levels in healthy volunteers // *PLoS One.* 2017. Vol. 12, No. 12. P. e0186459. DOI: 10.1371/journal.pone.0186459
 37. Chi Y., Sauve A.A. Nicotinamide riboside, a trace nutrient in foods, is a vitamin B3 with effects on energy metabolism and

- neuroprotection // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2013. Vol. 16, No. 6. P. 657–666. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32836510c0
38. Effects of nicotinamide riboside on the clinical outcome of COVID-19 in the elderly [Электронный ресурс]. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT04407390; 2021 Nov 5. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04407390>. Дата обращения: 21.09.2022.
 39. Poddar S.K., Sifat A.E., Haque S. et al. Nicotinamide mononucleotide: Exploration of diverse therapeutic applications of a potential molecule // *Biomolecules*. 2019. Vol. 9, No. 1. P. 34. DOI: 10.3390/biom9010034
 40. Mills K.F., Yoshida S., Stein L.R. et al. Long-term administration of nicotinamide mononucleotide mitigates age-associated physiological decline in mice // *Cell Metab*. 2016. Vol. 24, No. 6. P. 795–806. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.09.013
 41. De Picciotto N.E., Gano L.B., Johnson L.C. et al. Nicotinamide mononucleotide supplementation reverses vascular dysfunction and oxidative stress with aging in mice // *Aging Cell*. 2016. Vol. 15, No. 3. P. 522–530. DOI: 10.1111/acer.12461
 42. Guan Y., Wang S.R., Huang X.Z. et al. Nicotinamide mononucleotide, an NAD⁺ precursor, rescues age-associated susceptibility to AKI in a sirtuin 1-dependent manner // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2017. Vol. 28, No. 8. P. 2337–2352. DOI: 10.1681/ASN.2016040385
 43. Stromsdorfer K.L., Yamaguchi S., Yoon M.J. et al. NAMPT-mediated NAD(+) biosynthesis in adipocytes regulates adipose tissue function and multi-organ insulin sensitivity in mice // *Cell Rep*. 2016. Vol. 16, No. 7. P. 1851–1860. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.07.027
 44. Ratajczak J., Joffraud M., Trammell S.A. et al. NRK1 controls nicotinamide mononucleotide and nicotinamide riboside metabolism in mammalian cells // *Nat. Commun*. 2016. Vol. 7. P. 13103. DOI: 10.1038/ncomms13103
 45. Grozio A., Mills K.F., Yoshino J. et al. Slc12a8 is a nicotinamide mononucleotide transporter // *Nat. Metab*. 2019. Vol. 1, No. 1. P. 47–57. DOI: 10.1038/s42255-018-0009-4
 46. Martin A.S., Abraham D.M., Hershberger K.A. et al. Nicotinamide mononucleotide requires SIRT3 to improve cardiac function and bioenergetics in a Friedreich's ataxia cardiomyopathy model // *JCI Insight*. 2017. Vol. 2, No. 14. P. e93885. DOI: 10.1172/jci.insight.93885
 47. Park J.H., Long A., Owens K., Kristian T. Nicotinamide mononucleotide inhibits post-ischemic NAD(+) degradation and dramatically ameliorates brain damage following global cerebral ischemia // *Neurobiol. Dis*. 2016. Vol. 95. P. 102–110. DOI: 10.1016/j.nbd.2016.07.018
 48. Wang X., Hu X., Yang Y. et al. Nicotinamide mononucleotide protects against β -amyloid oligomer-induced cognitive impairment and neuronal death // *Brain Res*. 2016. Vol. 1643. P. 1–9. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.04.060
 49. Yao Z., Yang W., Gao Z., Jia P. Nicotinamide mononucleotide inhibits JNK activation to reverse Alzheimer disease // *Neurosci. Lett*. 2017. Vol. 647. P. 133–140. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.03.027
 50. Assiri M.A., Ali H.R., Marentette J.O. et al. Investigating RNA expression profiles altered by nicotinamide mononucleotide therapy in a chronic model of alcoholic liver disease // *Hum. Genomics*. 2019. Vol. 13, No. 1. P. 6. DOI: 10.1186/s40246-019-0251-1
 51. Lin J.B., Kubota S., Ban N. et al. NAMPT-mediated NAD(+) biosynthesis is essential for vision in mice // *Cell Rep*. 2016. Vol. 17, No. 1. P. 69–85. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.08.073
 52. Klimova N., Long A., Kristian T. Nicotinamide mononucleotide alters mitochondrial dynamics by SIRT3-dependent mechanism in male mice // *J. Neurosci. Res*. 2019. Vol. 97, No. 8. P. 975–990. DOI: 10.1002/jnr.24397
 53. Hacıoglu C., Kar F., Kanbak G. Reproductive effects of nicotinamide on testicular function and structure in old male rats: Oxidative, apoptotic, hormonal, and morphological analyses // *Reprod. Sci*. 2021. Vol. 28, No. 12. P. 3352–3360. DOI: 10.1007/s43032-021-00647-7
 54. Kiss T., Balasubramanian P., Valcarcel-Ares M.N. et al. Nicotinamide mononucleotide (NMN) treatment attenuates oxidative stress and rescues angiogenic capacity in aged cerebrovascular endothelial cells: a potential mechanism for the prevention of vascular cognitive impairment // *Geroscience*. 2019. Vol. 41, No. 5. P. 619–630. DOI: 10.1007/s11357-019-00074-2
 55. Liao B., Zhao Y., Wang D. et al. Nicotinamide mononucleotide supplementation enhances aerobic capacity in amateur runners: a randomized, double-blind study // *J. Int. Soc. Sports Nutr*. 2021. Vol. 18, No. 1. P. 54. DOI: 10.1186/s12970-021-00442-4
 56. Das A., Huang G.X., Bonkowski M.S. et al. Impairment of an endothelial NAD⁺-H₂S signaling network is a reversible cause of vascular aging // *Cell*. 2019. Vol. 176, No. 4. P. 944–945. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.026
 57. Eldridge A.L. Comparison of 1989 RDAs and DRIs for water-soluble vitamins // *Nutr. Today*. 2004. Vol. 39, No. 2. P. 88–93. DOI: 10.1097/00017285-200403000-00011
 58. Guyton J.R. Niacin in cardiovascular prevention: mechanisms, efficacy, and safety // *Curr. Opin. Lipidol*. 2007. Vol. 18, No. 4. P. 415–442. DOI: 10.1097/MOL.0b013e3282364add
 59. Kamanna V.S., Ganji S.H., Kashyap M.L. The mechanism and mitigation of niacin-induced flushing // *Int. J. Clin. Pract*. 2009. Vol. 63, No. 9. P. 1369–1377. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2009.02099.x
 60. Titcomb T.J., Tanumihardjo S.A. Global concerns with B vitamin statuses: Biofortification, fortification, hidden hunger, interactions, and toxicity // *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf*. 2019. Vol. 18, No. 6. P. 1968–1984. DOI: 10.1111/1541-4337.12491
 61. Revollo J.R., Grimm A.A., Imai S. The NAD biosynthesis pathway mediated by nicotinamide phosphoribosyltransferase regulates Sir2 activity in mammalian cells // *J. Biol. Chem*. 2004. Vol. 279, No. 49. P. 50754–50763. DOI: 10.1074/jbc.M408388200
 62. Stein L.R., Imai S. Specific ablation of Nampt in adult neural stem cells recapitulates their functional defects during aging // *EMBO J*. 2014. Vol. 33, No. 12. P. 1321–1340. DOI: 10.1002/embj.201386917
 63. Hwang E.S., Song S.B. Possible adverse effects of high-dose nicotinamide: Mechanisms and safety assessment // *Biomolecules*. 2020. Vol. 10, No. 5. P. 687. DOI: 10.3390/biom10050687
 64. Fania L., Mazzanti C., Campione E. et al. Role of nicotinamide in genomic stability and skin cancer chemoprevention // *Int. J. Mol. Sci*. 2019. Vol. 20, No. 23. P. 5946. DOI: 10.3390/ijms20235946
 65. Agote M., Viaggi M., Kreimann E. et al. Influence of nicotinamide on the radiosensitivity of normal and goitrous thyroid in the rat // *Thyroid*. 2001. Vol. 11, No. 11. P. 1003–1007. DOI: 10.1089/105072501753271671
 66. Malesu R., Martin A.J., Lyons J.G. et al. Nicotinamide for skin cancer chemoprevention: Effects of nicotinamide on melanoma *in vitro* and *in vivo* // *Photochem. Photobiol. Sci*. 2020. Vol. 19, No. 2. P. 171–179. DOI: 10.1039/c9pp00388f

67. Scatozza F., Moschella F., D'Arcangelo D. et al. Nicotinamide inhibits melanoma *in vitro* and *in vivo* // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2020. Vol. 39, No. 1. P. 211. DOI: 10.1186/s13046-020-01719-3
68. Takahashi N., Li F., Fushima T. et al. Vitamin B3 nicotinamide: A promising candidate for treating preeclampsia and improving fetal growth // *Tohoku J. Exp. Med.* 2018. Vol. 244, No. 3. P. 243–248. DOI: 10.1620/tjem.244.243
69. Forbat E., Al-Niaimi F., Ali F.R. Use of nicotinamide in dermatology // *Clin. Exp. Dermatol.* 2017. Vol. 42, No. 2. P. 137–144. DOI: 10.1111/ced.13021
70. Ito T.K., TomohitoSato T., Hakamata A. et al. A nonrandomized study of single oral supplementation within the daily tolerable upper level of nicotinamide affects blood nicotinamide and NAD⁺ levels in healthy subjects // *Transl. Med. Aging.* 2020. Vol. 4. P. 45–54. DOI: 10.1016/j.tma.2020.04.002
71. Ranchoff R.E., Tomecki K.J. Niacin or niacinamide? Nicotinic acid or nicotinamide? What is the difference? // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1986. Vol. 15, No. 1. P. 116–117. DOI: 10.1016/s0190-9622(86)80149-9
72. Connell N.J., Houtkooper R.H., Schrauwen P. NAD⁺ metabolism as a target for metabolic health: Have we found the silver bullet? // *Diabetologia.* 2019. Vol. 62, No. 6. P. 888–899. DOI: 10.1007/s00125-019-4831-3
73. Roberti A., Fernández A.F., Fraga M.F. Nicotinamide N-methyltransferase: At the crossroads between cellular metabolism and epigenetic regulation // *Mol Metab.* 2021. Vol. 45. P. 101165. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101165
10. Kulikova V, Shabalin K, Nerinovski K, et al. Generation, release, and uptake of the NAD precursor nicotinic acid riboside by human cells. *J Biol Chem.* 2015;290(45):27124–27137. DOI: 10.1074/jbc.M115.664458
11. Katsyuba E, Auwerx J. Modulating NAD⁺ metabolism, from bench to bedside. *EMBO J.* 2017;36(18):2670–2683. DOI: 10.15252/embj.201797135
12. Yoshino J, Mills KF, Yoon MJ, Imai S. Nicotinamide mononucleotide, a key NAD(+) intermediate, treats the pathophysiology of diet- and age-induced diabetes in mice. *Cell Metab.* 2011;14(4):528–536. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.08.014
13. Gomes AP, Price NL, Ling AJ, et al. Declining NAD(+) induces a pseudohypoxic state disrupting nuclear-mitochondrial communication during aging. *Cell.* 2013;155(7):1624–1638. DOI: 10.1016/j.cell.2013.11.037
14. Clement J, Wong M, Poljak A, et al. The plasma NAD⁺ metabolome is dysregulated in “normal” aging. *Rejuvenation Res.* 2019;22(2):121–130. DOI: 10.1089/rej.2018.2077
15. Covarrubias AJ, Perrone R, Grozio A, Verdin E. NAD⁺ metabolism and its roles in cellular processes during ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021;22(2):119–141. DOI: 10.1038/s41580-020-00313-x
16. Mukherjee S, Chellappa K, Moffitt A, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide biosynthesis promotes liver regeneration. *Hepatology.* 2017;65(2):616–663. DOI: 10.1002/hep.28912
17. Cantó C, Houtkooper RH, Pirinen E, et al. The NAD(+) precursor nicotinamide riboside enhances oxidative metabolism and protects against high-fat diet-induced obesity. *Cell Metab.* 2012;15(6):838–847. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.04.022
18. Braidy N, Berg J, Clement J, et al. Role of nicotinamide adenine dinucleotide and related precursors as therapeutic targets for age-related degenerative diseases: Rationale, biochemistry, pharmacokinetics, and outcomes. *Antioxid Redox Signal.* 2019;30(2):251–294. DOI: 10.1089/ars.2017.7269
19. Bieganowski P, Brenner C. Discoveries of nicotinamide riboside as a nutrient and conserved NRK genes establish a Preiss-Handler independent route to NAD⁺ in fungi and humans. *Cell.* 2004;117(4):495–550. DOI: 10.1016/s0092-8674(04)00416-7
20. Trammell SA, Yu L, Redpath P, et al. Nicotinamide riboside is a major NAD⁺ precursor vitamin in cow milk. *J Nutr.* 2016;146(5):957–963. DOI: 10.3945/jn.116.230078
21. Trammell SA, Schmidt MS, Weidemann BJ, et al. Nicotinamide riboside is uniquely and orally bioavailable in mice and humans. *Nat Commun.* 2016;7:12948. DOI: 10.1038/ncomms12948
22. Kropotov A, Kulikova V, Nerinovski K, et al. Equilibrative nucleoside transporters mediate the import of nicotinamide riboside and nicotinic acid riboside into human cells. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1391. DOI: 10.3390/ijms22031391
23. Yoshino J, Baur JA, Imai SI. NAD⁺ Intermediates: The biology and therapeutic potential of NMN and NR. *Cell Metab.* 2018;27(3):513–528. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.11.002
24. Gong B, Pan Y, Vempati P, et al. Nicotinamide riboside restores cognition through an upregulation of proliferator-activated receptor-γ coactivator 1α regulated β-secretase 1 degradation and mitochondrial gene expression in Alzheimer's mouse models. *Neurobiol Aging.* 2013;34(6):1581–1588. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.12.005
25. Schöndorf DC, Ivanyuk D, Baden P, et al. The NAD⁺ precursor nicotinamide riboside rescues mitochondrial defects and neuro-

References

1. Nikiforov A, Kulikova V, Ziegler M. The human NAD metabolome: Functions, metabolism and compartmentalization. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2015;50(4):284–297. DOI: 10.3109/10409238.2015.1028612
2. Kulikova VA, Gromyko DV, Nikiforov AA. The regulatory role of NAD in human and animal cells. *Biochemistry (Moscow).* 2018;83(7):800–812. DOI: 10.1134/S0006297918070040
3. Belenky P, Bogan KL, Brenner C. NAD⁺ metabolism in health and disease. *Trends Biochem Sci.* 2007;32(1):12–19. DOI: 10.1016/j.tibs.2006.11.006
4. Zhang N, Sauve AA. Regulatory effects of NAD⁺ metabolic pathways on sirtuin activity. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2018;154:71–104. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.11.012
5. Fliegert R, Gasser A, Guse AH. Regulation of calcium signaling by adenine-based second messengers. *Biochem Soc Trans.* 2007;35(Pt 1):109–114. DOI: 10.1042/BST0350109
6. Cantó C, Menzies KJ, Auwerx J. NAD(+) metabolism and the control of energy homeostasis: A balancing act between mitochondria and the nucleus. *Cell Metab.* 2015;22(1):31–53. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.05.023
7. Liu L, Su X, Quinn WJ III, et al. Quantitative analysis of NAD synthesis-breakdown fluxes. *Cell Metab.* 2018;27(5):1067–1080.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.03.018
8. Tannous C, Booz GW, Altara R, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide: Biosynthesis, consumption and therapeutic role in cardiac diseases. *Acta Physiol (Oxf).* 2021;231(3):e13551. DOI: 10.1111/apha.13551
9. Gasperi V, Sibilano M, Savini I, Catani MV. Niacin in the central nervous system: An update of biological aspects and clinical applications. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4):974. DOI: 10.3390/ijms20040974

- nal loss in iPSC and fly models of Parkinson's disease. *Cell Rep.* 2018;23(10):2976–2988. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.05.009
26. Lloret A, Beal MF. PGC-1 α , sirtuins and PARPs in Huntington's disease and other neurodegenerative conditions: NAD⁺ to rule them all. *Neurochem Res.* 2019;44(10):2423–2434. DOI: 10.1007/s11064-019-02809-1
 27. Elhassan YS, Kluckova K, Fletcher RS, et al. Nicotinamide riboside augments the aged human skeletal muscle NAD⁺ metabolome and induces transcriptomic and anti-inflammatory signatures. *Cell Rep.* 2019;28(7):1717–1728.e6. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.07.043
 28. Brown KD, Maqsood S, Huang JY, et al. Activation of SIRT3 by the NAD⁺ precursor nicotinamide riboside protects from noise-induced hearing loss. *Cell Metab.* 2014;20(6):1059–1068. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.11.003
 29. Khan NA, Auranen M, Paetau I, et al. Effective treatment of mitochondrial myopathy by nicotinamide riboside, a vitamin B3. *EMBO Mol Med.* 2014;6(6):721–731. DOI: 10.1002/emmm.201403943
 30. Trammell SA, Weidemann BJ, Chadda A, et al. Nicotinamide riboside opposes type 2 diabetes and neuropathy in mice. *Sci Rep.* 2016;6:26933. DOI: 10.1038/srep26933
 31. Zhou CC, Yang X, Hua X, et al. Hepatic NAD(+) deficiency as a therapeutic target for non-alcoholic fatty liver disease in ageing. *Br J Pharmacol.* 2016;173(15):2352–2368. DOI: 10.1111/bph.13513
 32. Tummala KS, Gomes AL, Yilmaz M, 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
 33. Diguat N, Trammell SAJ, Tannous C, et al. Nicotinamide riboside preserves cardiac function in a mouse model of dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2018;137(21):2256–2273. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026099
 34. Frederick DW, Loro E, Liu L, et al. Loss of NAD homeostasis leads to progressive and reversible degeneration of skeletal muscle. *Cell Metab.* 2016;24(2):269–282. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.07.005
 35. Martens CR, Denman BA, Mazzo MR, et al. Chronic nicotinamide riboside supplementation is well-tolerated and elevates NAD⁺ in healthy middle-aged and older adults. *Nat Commun.* 2018;9(1):1286. DOI: 10.1038/s41467-018-03421-7
 36. Airhart SE, Shireman LM, Risler LJ, et al. An open-label, non-randomized study of the pharmacokinetics of the nutritional supplement nicotinamide riboside (NR) and its effects on blood NAD⁺ levels in healthy volunteers. *PLoS One.* 2017;12(12):e0186459. DOI: 10.1371/journal.pone.0186459
 37. Chi Y, Sauve AA. Nicotinamide riboside, a trace nutrient in foods, is a vitamin B3 with effects on energy metabolism and neuroprotection. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013;16(6):657–666. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32836510c0
 38. Effects of nicotinamide riboside on the clinical outcome of Covid-19 in the elderly [Internet]. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04407390; 2021 Nov 5. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04407390>. Accessed: 21.09.2022.
 39. Poddar SK, Sifat AE, Haque S, et al. Nicotinamide mononucleotide: Exploration of diverse therapeutic applications of a potential molecule. *Biomolecules.* 2019;9(1):34. DOI: 10.3390/biom9010034
 40. Mills KF, Yoshida S, Stein LR, et al. Long-term administration of nicotinamide mononucleotide mitigates age-associated physiological decline in mice. *Cell Metab.* 2016;24(6):795–806. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.09.013
 41. De Picciotto NE, Gano LB, Johnson LC, et al. Nicotinamide mononucleotide supplementation reverses vascular dysfunction and oxidative stress with aging in mice. *Aging Cell.* 2016;15(3):522–530. DOI: 10.1111/acer.12461
 42. Guan Y, Wang SR, Huang XZ, et al. Nicotinamide mononucleotide, an NAD⁺ precursor, rescues age-associated susceptibility to AKI in a sirtuin 1-dependent manner. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(8):2337–2352. DOI: 10.1681/ASN.2016040385
 43. Stromsdorfer KL, Yamaguchi S, Yoon MJ, et al. NAMPT-mediated NAD(+) biosynthesis in adipocytes regulates adipose tissue function and multi-organ insulin sensitivity in mice. *Cell Rep.* 2016;16(7):1851–1860. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.07.027
 44. Ratajczak J, Joffraud M, Trammell SA, et al. NRK1 controls nicotinamide mononucleotide and nicotinamide riboside metabolism in mammalian cells. *Nat Commun.* 2016;7:13103. DOI: 10.1038/ncomms13103
 45. Grozio A, Mills KF, Yoshino J, et al. Slc12a8 is a nicotinamide mononucleotide transporter. *Nat Metab.* 2019;1(1):47–57. DOI: 10.1038/s42255-018-0009-4
 46. Martin AS, Abraham DM, Hershberger KA, et al. Nicotinamide mononucleotide requires SIRT3 to improve cardiac function and bioenergetics in a Friedreich's ataxia cardiomyopathy model. *JCI Insight.* 2017;2(14):e93885. DOI: 10.1172/jci.insight.93885
 47. Park JH, Long A, Owens K, Kristian T. Nicotinamide mononucleotide inhibits post-ischemic NAD(+) degradation and dramatically ameliorates brain damage following global cerebral ischemia. *Neurobiol Dis.* 2016;95:102–110. DOI: 10.1016/j.nbd.2016.07.018
 48. Wang X, Hu X, Yang Y, et al. Nicotinamide mononucleotide protects against β -amyloid oligomer-induced cognitive impairment and neuronal death. *Brain Res.* 2016;1643:1–9. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.04.060
 49. Yao Z, Yang W, Gao Z, Jia P. Nicotinamide mononucleotide inhibits JNK activation to reverse Alzheimer disease. *Neurosci Lett.* 2017;647:133–140. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.03.027
 50. Assiri MA, Ali HR, Marentette JO, et al. Investigating RNA expression profiles altered by nicotinamide mononucleotide therapy in a chronic model of alcoholic liver disease. *Hum Genomics.* 2019;13(1):6. DOI: 10.1186/s40246-019-0251-1
 51. Lin JB, Kubota S, Ban N, et al. NAMPT-mediated NAD(+) biosynthesis is essential for vision in mice. *Cell Rep.* 2016;17(1):69–85. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.08.073
 52. Klimova N, Long A, Kristian T. Nicotinamide mononucleotide alters mitochondrial dynamics by SIRT3-dependent mechanism in male mice. *J Neurosci Res.* 2019;97(8):975–990. DOI: 10.1002/jnr.24397
 53. Hacioglu C, Kar F, Kanbak G. Reproductive effects of nicotinamide on testicular function and structure in old male rats: Oxidative, apoptotic, hormonal, and morphological analyses. *Reprod Sci.* 2021;28(12):3352–3360. DOI: 10.1007/s43032-021-00647-7
 54. Kiss T, Balasubramanian P, Valcarcel-Ares MN, et al. Nicotinamide mononucleotide (NMN) treatment attenuates oxidative stress and rescues angiogenic capacity in aged cerebrovascular endothelial cells: a potential mechanism for the prevention of vascular cognitive impairment. *Geroscience.* 2019;41(5):619–630. DOI: 10.1007/s11357-019-00074-2
 55. Liao B, Zhao Y, Wang D, et al. Nicotinamide mononucleotide supplementation enhances aerobic capacity in amateur run-

- ners: a randomized, double-blind study. *J Int Soc Sports Nutr.* 2021;18(1):54. DOI: 10.1186/s12970-021-00442-4
56. Das A, Huang GX, Bonkowski MS, et al. Impairment of an endothelial NAD⁺-H₂S signaling network is a reversible cause of vascular aging. *Cell.* 2019;176(4):944–945. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.026
 57. Eldridge AL. Comparison of 1989 RDAs and DRIs for water-soluble vitamins. *Nutr Today.* 2004;39(2):88–93. DOI: 10.1097/00017285-200403000-00011
 58. Guyton JR. Niacin in cardiovascular prevention: mechanisms, efficacy, and safety. *Curr Opin Lipidol.* 2007;18(4):415–442. DOI: 10.1097/MOL.0b013e3282364add
 59. Kamanna VS, Ganji SH, Kashyap ML. The mechanism and mitigation of niacin-induced flushing. *Int J Clin Pract.* 2009;63(9):1369–1377. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2009.02099.x
 60. Titcomb TJ, Tanumihardjo SA. Global concerns with B vitamin statuses: Biofortification, fortification, hidden hunger, interactions, and toxicity. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2019;18(6):1968–1984. DOI: 10.1111/1541-4337.12491
 61. Revollo JR, Grimm AA, Imai S. The NAD biosynthesis pathway mediated by nicotinamide phosphoribosyltransferase regulates Sir2 activity in mammalian cells. *J Biol Chem.* 2004;279(49):50754–50763. DOI: 10.1074/jbc.M408388200
 62. Stein LR, Imai S. Specific ablation of Nampt in adult neural stem cells recapitulates their functional defects during aging. *EMBO J.* 2014;33(12):1321–1340. DOI: 10.1002/emboj.201386917
 63. Hwang ES, Song SB. Possible adverse effects of high-dose nicotinamide: Mechanisms and safety assessment. *Biomolecules.* 2020;10(5):687. DOI: 10.3390/biom10050687
 64. Fania L, Mazzanti C, Campione E, et al. Role of nicotinamide in genomic stability and skin cancer chemoprevention. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):5946. DOI: 10.3390/ijms20235946
 65. Agote M, Viaggi M, Kreimann E, et al. Influence of nicotinamide on the radiosensitivity of normal and goitrous thyroid in the rat. *Thyroid.* 2001;11(11):1003–1007. DOI: 10.1089/105072501753271671
 66. Malesu R, Martin AJ, Lyons JG, et al. Nicotinamide for skin cancer chemoprevention: Effects of nicotinamide on melanoma *in vitro* and *in vivo*. *Photochem Photobiol Sci.* 2020;19(2):171–179. DOI: 10.1039/c9pp00388f
 67. Scatozza F, Moschella F, D'Arcangelo D, et al. Nicotinamide inhibits melanoma *in vitro* and *in vivo*. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020;39(1):211. DOI: 10.1186/s13046-020-01719-3
 68. Takahashi N, Li F, Fushima T, et al. Vitamin B3 nicotinamide: A promising candidate for treating preeclampsia and improving fetal growth. *Tohoku J Exp Med.* 2018;244(3):243–248. DOI: 10.1620/tjem.244.243
 69. Forbat E, Al-Niimi F, Ali FR. Use of nicotinamide in dermatology. *Clin Exp Dermatol.* 2017;42(2):137–144. DOI: 10.1111/ced.13021
 70. Ito TK, Tomohito Sato T, Hakamata A, et al. A nonrandomized study of single oral supplementation within the daily tolerable upper level of nicotinamide affects blood nicotinamide and NAD⁺ levels in healthy subjects. *Transl Med Aging.* 2020;4:45–54. DOI: 10.1016/j.tma.2020.04.002
 71. Ranchoff RE, Tomecki KJ. Niacin or niacinamide? Nicotinic acid or nicotinamide? What is the difference? *J Am Acad Dermatol.* 1986;15(1):116–117. DOI: 10.1016/s0190-9622(86)80149-9
 72. Connell NJ, Houtkooper RH, Schrauwen P. NAD⁺ metabolism as a target for metabolic health: Have we found the silver bullet? *Diabetologia.* 2019;62(6):888–899. DOI: 10.1007/s00125-019-4831-3
 73. Roberti A, Fernández AF, Fraga MF. Nicotinamide N-methyltransferase: At the crossroads between cellular metabolism and epigenetic regulation. *Mol Metab.* 2021;45:101165. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101165

Информация об авторах / Information about the authors

Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, Гродно, Республика Беларусь
Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus,
Grodno, Republic of Belarus

Ирина Петровна Сутько — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории биологически активных веществ.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9599-6944>;
 Scopus Author ID: 55308045600;
 eLibrary SPIN: 3475-3276;
 e-mail: irynasutsko@gmail.com

Алексей Генрихович Шляхтун — заведующий лабораторией биологически активных веществ.
 eLibrary SPIN: 6134-9385;
 e-mail: a.shlyahntun@gmail.com

Игорь Николаевич Семененя — д-р мед. наук, профессор, директор.
 E-mail: insemenenya@yandex.by

Iryna P. Sutsko — Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Associate of the Laboratory of Biologically Active Substances.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9599-6944>;
 Scopus Author ID: 55308045600;
 eLibrary SPIN: 3475-3276;
 e-mail: irynasutsko@gmail.com

Alexey H. Shlyahntun — Head of the Laboratory of Biologically Active Substances.
 eLibrary SPIN: 6134-9385;
 e-mail: a.shlyahntun@gmail.com

Igor N. Semenenyay — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director.
 E-mail: insemenenya@yandex.by

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Ирина Петровна Сутько / Iryna P. Sutsko

Адрес: Республика Беларусь, 230023, Гродно, пл. Антония Тызенгауза, д. 7
 Address: 7 Antoni Tyzenhauz Square, Grodno, 230023, Republic of Belarus
 E-mail: irynasutsko@gmail.com