

**МАЛЫШЕВА**  
ЕВГЕНИЯ  
ВИКТОРОВНА

**КОТЕНКО**  
КОНСТАНТИН  
ВАЛЕНТИНОВИЧ

**МОСКАЛЕВ**  
АЛЕКСЕЙ  
АЛЕКСАНДРОВИЧ

# ПРИРОДНЫЕ ГЕРОПРОТЕКТОРЫ

**АНАЛИЗ 25 ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ,  
СПОСОБНЫХ ЗАМЕДЛИТЬ ПРОЦЕССЫ СТАРЕНИЯ  
И УЛУЧШИТЬ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ**



**МЕДПРОФ**

Москва

УДК 615.32  
ББК 52.82  
М20

Рецензенты:

**Владимир Васильевич Поройков** — доктор биологических наук, кандидат физико-математических наук, академик РАН, профессор, главный научный сотрудник, заведующий отделом биоинформатики и лабораторией структурно-функционального конструирования лекарств Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича»;

**Ольга Николаевна Ткачева** — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, директор Российского геронтологического научно-клинического центра федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный гериатр Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Общероссийской общественной организации «Российская ассоциация геронтологов и гериатров».

Официальный канал Института биологии старения и медицины здорового долголетия  
РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского



### **Мальшева, Евгения Викторовна.**

М20 Природные геропротекторы. Анализ 25 природных соединений, способных замедлить процессы старения и улучшить качество жизни / Е. В. Мальшева, К. В. Котенко, А. А. Москалев. — Москва : Эксмо, 2026. — 320 с. — (Медицинская монография. Классические и инновационные исследования здоровья человека).

ISBN 978-5-04-246108-8

Аналитическое пособие, посвященное природным соединениям, способным замедлять процессы старения и улучшать качество жизни. Авторы рассматривают более 25 потенциальных геропротекторов, подробно анализируя их механизмы действия, эффекты на здоровье, клинические и доклинические исследования, а также возможные побочные эффекты. Отдельное внимание уделено вопросам биодоступности, проблемам стандартизации биодобавок и взаимодействия с микробиотой. Издание будет полезно врачам, исследователям, специалистам по нутрициологии и антивозрастной медицине, а также широкой аудитории, интересующейся продлением активного долголетия.

УДК 615.32  
ББК 52.82

ISBN 978-5-04-246108-8

© Мальшева Е.В., Котенко К.В., Москалев А.А., текст, 2026  
© Золотарева Е.В., художественное оформление, 2026  
© Оформление. ООО «Издательство «Эксмо», 2026

---

Список сокращений . . . . .	4
Введение . . . . .	8
Уролитин А . . . . .	10
Альфа-кетоглутарат . . . . .	17
Тригонеллин . . . . .	23
Таурин . . . . .	28
Мелатонин . . . . .	34
Берберин . . . . .	42
Спермидин . . . . .	47
Ликопин . . . . .	55
Красный дрожжевой рис . . . . .	60
Пирролохинолинхинон (PQQ) . . . . .	64
Эрготионеин . . . . .	67
Дегидроэпиандростерон (DHEA) . . . . .	72
Физетин . . . . .	76
Глюкозамин . . . . .	81
Коэнзим Q10 . . . . .	86
Лютеин/зеаксантин . . . . .	93
Витамин К . . . . .	99
Карнозин . . . . .	109
Магний . . . . .	121
Литий . . . . .	132
Н-ацетилцистеин (NAC) . . . . .	140
Глицин . . . . .	147
Серин . . . . .	154
Ресвератрол . . . . .	159
Куркумин . . . . .	166
Сульфорафан . . . . .	177
Проблема качества БАД . . . . .	196
Заключение . . . . .	197
Список литературы . . . . .	199

**8-OH-dG** — 8-OH-дезоксигуанозин, маркер оксидативного стресса и канцерогенеза

**AhR** — Ah-рецептор

**AKG** —  $\alpha$ -кетоглутарат

**Akt** — трансформирующая киназа Ак-штамма

**AMPK** — 5-аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа

**BDNF** — нейротрофический фактор головного мозга

**CERT (ceramide test)** — шкала риска сердечно-сосудистых заболеваний на основе специфических церамидов и их соотношений в плазме

**CoQ10** — коэнзим Q10

**DHEA** — дегидроэпиандростерон

**DHEAS** — сульфатированная форма дегидроэпиандростерона

**EndMT** — эндотелиально-мезенхимальный переход

**HbA1c** — гликозилированный гемоглобин

**НСУ** — гомоцистеин

**HDAC** — деацетилаза гистонов

**НОМА-IR** — индекс инсулинорезистентности

**GDH** — глутаматдегидрогеназа

**GlyNAC** — комплексный препарат, в составе которого глицин и N-ацетилцистеин

**GSH** — глутатион

**IL** — интерлейкин

**IL-1 $\beta$**  — интерлейкин 1 бета

**IL-6** — интерлейкин 6

**K1** — витамин K1, филлохинон

**LMR** — коэффициент соотношения абсолютного числа лимфоцитов к абсолютному числу моноцитов (маркер воспаления и иммунного ответа)

**MCP-1** — моноцитарный хемоаттрактантный белок-1

- МК-4** — менахион-4, форма витамина К2
- МК-7** — менахион-7, форма витамина К2
- ММР** — матриксные металлопротеиназы
- mPtp** — переходная пора проницаемости
- mTOR** — мишень рапамицина млекопитающих
- NAC** — N-ацетилцистеин
- NF-κB** — провоспалительный транскрипционный фактор NF-κB
- НК** — клетки естественные киллеры
- NMDA** — рецепторы N-метил-D-аспартата трансформирующий фактор роста β — TGF-β
- NMN** — никотинамид мононуклеотид
- NRF-2** — транскрипционный фактор NRF2, отвечающий за антиоксидантный ответ на стрессоры
- OGDH** — оксоглутаратдегидрогеназа
- PQQ** — пирролохинолинхинон
- SIRT** — сиртуины
- TNF-α** — фактор некроза опухоли α
- TRG** — тригонеллин
- TSCM** — пул стволовых клеток памяти T
- АМФК** — АМР-активируемая протеинкиназа
- АлАТ** — аланинаминотрансфераза
- АсАТ** — аспаратаминотрансфераза
- АТФ** — аденозинтрифосфат
- АВК** — антагонисты витамина К
- АФК** — активные формы кислорода
- БА** — болезнь Альцгеймера

**БАД** — биологически активная добавка

**БФА** — бисфенол А

**ВПГ-1** — вирус герпеса 1-го типа

**ВМД** — возраст-ассоциированная макулодегенерация

**ГСК** — гемопоэтические стволовые клетки

**ГФДГ** — глицерол-3-фосфатдегидрогеназа

**ГЦК** — гепатоцеллюлярная карцинома

**ДГПЖ** — доброкачественная гиперплазия предстательной железы

**ИБС** — ишемическая болезнь сердца

**ИМТ** — индекс массы тела

**ИФР-1** — инсулиноподобный фактор роста 1

**КПГ** — конечные продукты гликирования

**ЛПВП** — липопротеины высокой плотности

**ЛПНП** — липопротеины низкой плотности

**ЛПС** — липополисахариды

**МДА** — малоновый диальдегид

**ММП** — металлопротеиназа

**МНПК** — мононуклеарные клетки периферической крови

**МПК** — минеральная плотность кости

**МРТ** — магнитно-резонансная томография

**МСК** — мезенхимальные стволовые клетки

**НАД** — никотинамидадениндинуклеотид

**НАЖБП** — неалкогольная жировая болезнь печени

**НПВП** — нестероидные противовоспалительные препараты

**НП** — нанопластик

**ОХ** — общий холестерин

- ПСА** — простатический специфический антиген
- РКИ** — рандомизированное контролируемое исследование
- СГМК** — сосудистые гладкомышечные клетки
- СД2** — сахарный диабет 2-го типа
- СОД** — супероксиддисмутаза
- СРБ** — С-реактивный белок
- ТГ** — триглицериды
- ТМАО** — триметиламин
- ФП** — фибрилляция предсердий
- ХБП** — хроническая болезнь почек
- ХОБЛ** — хроническая обструктивная болезнь легких
- ЭР** — эндоплазматический ретикулум
- ЭТ** — эрготионеин
- ЭТЦ** — цепь переноса электронов

## Введение

Старение — это биологический процесс, характеризующийся постепенным снижением физиологических функций и повышением риска развития возрастных заболеваний. С увеличением продолжительности жизни населения во всем мире задача поддержания здоровья и качества жизни в пожилом возрасте становится все более актуальной. В связи с этим в последние годы значительно возрос интерес к поиску и разработке геропротекторов — соединений, способных замедлять процессы старения и увеличивать продолжительность здоровой жизни. Поскольку старение — это совокупность процессов, приводящих к утрате способности сохранять гомеостаз, то геропротекторы способствуют его поддержанию. Поэтому они обуславливают, как правило, не только отдаленные последствия для продолжительности жизни, но и оказывают быстрое влияние на параметры качества жизни, снижая уровень воспаления, улучшая сон и настроение.

Данная книга представляет собой обзор потенциальных природных геропротекторов, включая такие вещества, как уролитин А, альфа-кетоглутарат, тригонеллин (TRG), таурин, мелатонин, берберин, спермидин, ликопин, пирролохинолинхинон (PQQ), эрготионеин, дегидроэпиандростерон (DHEA), физетин, глюкозамин, коэнзим Q10, лютеин/зеаксантин, витамин К, карнозин, магний, литий, N-ацетилцистеин (NAC), глицин, серин, ресвератрол и куркумин и другие. Для каждого соединения приводятся данные исследований, демонстрирующие их потенциальные геропротекторные свойства, механизмы действия и влияние на продолжительность жизни модельных организмов.

Многие из рассмотренных веществ обладают антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, способны модулировать ключевые сигнальные пути старения, такие как мишень рапамицина млекопитающих (mTOR), 5-аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (AMPK), сиртуины (SIRT), влиять на функцию митохондрий, аутофагию, апоптоз, клеточное старение и другие процессы, связанные со старением. Некоторые соединения также обуславливают нейропротекторные, кардиопротекторные и онкопротекторные эффекты, что указывает на их потенциал в профилактике и лечении возрастных заболеваний. Согласно концепции геронауки, геропротектор, в силу своего влияния на старение, может отсрочивать или обращать вспять признаки сразу нескольких возраст-ассоциированных заболеваний. Этим и объясняется большой интерес к таким соединениям. Особенно важно, что большинство описываемых соединений содержится, пусть даже и в небольшом количестве, в определенных продуктах питания.

Однако, несмотря на многообещающие результаты доклинических исследований, данные клинических испытаний многих потенциальных геропротек-

торов ограничены и неоднозначны. Недостаточно изучены биодоступность некоторых соединений, оптимальные дозы и режимы применения, а также потенциальные побочные эффекты при длительном приеме. Кроме того, отдельного внимания заслуживает проблема качества и стандартизации биологически активных добавок, содержащих данные вещества.

Таким образом, в этой книге обобщены современные знания о природных соединениях с потенциальной геропротекторной активностью, их биологических эффектах и механизмах действия. Представленная информация может служить основой для дальнейших исследований в области медицины здорового долголетия и разработки эффективных стратегий медицинской профилактики.

## Уролитин А

---

Это вещество секретируется микробиомом из эллагитанинов, поступающих из таких продуктов, как гранаты и ягоды темного цвета (черника, черная смородина, черноплодная рябина, ежевика и прочее), грецкие орехи.

К сожалению, не у всех людей микробиота способна синтезировать достаточное количество уролитина А [1]. Возможность кишечной микробной популяции синтезировать уролитин А зависит от возраста, статуса здоровья организма (приема антибиотиков) и диеты [2] хозяина. По некоторым данным, продуценты уролитина А составляют от 30 до 60% в общей человеческой популяции. Еще одно исследование показало, что только примерно у 40% испытуемых после приема богатой эллаготанинами пищи уролитин А синтезировался в достаточном количестве. Продуценты уролитина А отличаются значительно более высоким разнообразием кишечного микробиома и соотношением *Firmicutes* и *Bacteroides* [3].

Уролитин А увеличивает продолжительность жизни модельных организмов. В частности, на примере *Caenorhabditis elegans* показано, что уролитин А продлевает продолжительность жизни нематод, предотвращая накопление дисфункциональных митохондрий и поддерживая митохондриальное дыхание [4]. В другом исследовании продукты, содержащие уролитин А, продлили продолжительность жизни *C. elegans* за счет улучшения функции митохондрий и снижения уровня активных форм кислорода (АФК) [5].

Кроме того, обнаружено, что уролитин А продлевает продолжительность жизни нормально стареющих мышей, вероятно, за счет механизмов, включающих индукцию аутофагии и улучшение функции митохондрий [4]. В совокупности эти результаты позволяют предположить, что уролитин А оказывает значительное влияние на увеличение продолжительности жизни модельных организмов, в первую очередь посредством механизмов, связанных со здоровьем митохондрий и аутофагией.

В исследовании DIRECT PLUS, в котором изучали эффект средиземно-морской диеты с включением обязательного количества грецких орехов и смузи из водоросли *Wolffia-globosa strain*, выявлена связь снижения эпигенетического возраста и содержания в плазме уролитина А, однако статистически не значимая ( $r = -0,11$ ,  $p = 0,08$ ) [6]. Кроме того, повышение уровня уролитина А в этом же исследовании связано с уменьшением висцерального ожирения вне зависимости от возраста, пола и изменения окружности талии [7]. Увеличение содержания уролитина А также ассоциировано с более низкой возрастной атрофией головного мозга, о чем свидетельствовали показатели объема гиппокампа, оцениваемого с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [8].

Уролитин А помогает поддерживать митохондрии в мышцах в активной молодой форме. В мышечных волокнах стареющего организма нарушается способность окислять метаболическое топливо в митохондриях, а также в них расстраивается процесс митофагии. Уролитин А в дозе 500—1000 мг активировал митофагию в скелетных мышцах и повышал максимальную изокинетическую силу мышц разгибателей бедра/ног (жим ногами) у людей среднего возраста, ведущих сидячий образ жизни, и здоровых пожилых людей [9, 10]. Прием уролитина А в дозе 1000 мг ежедневно в течение 120 дней обеспечил значительное улучшение результатов теста шестиминутной ходьбы [10]. Скорость походки и показатели мышечной выносливости, такие как пиковое  $VO_2$  и расчетное  $VO_2 \max$ , также улучшились за 120-дневный период лечения, но это улучшение не было статистически значимым [9]. Кроме того, добавление уролитина А в дозе 500 мг в день способствовало снижению уровня ацилкарнитинов в сыворотке крови, что указывает на усиление окисления жирных кислот и более эффективное использование жиров в качестве источника энергии для организма [9, 10]. Эта же доза уролитина А также связана со снижением уровня маркеров воспаления в сыворотке крови, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), С-реактивный белок (СРБ), интерферон- $\gamma$  и интерлейкин (IL)-1 $\beta$ , а также повышением мобилизации глюкозы мышцами, что указывает на усиление мышечного метаболизма. На клеточном уровне улучшение показателей митохондриальных биомаркеров отмечено уже через 28 дней после начала приема уролитина А [11]. Кроме того, экспрессия митохондриальных генов заметно усилилась, и исследователи наблюдали у испытуемых повышенную активацию пути митофагии, опосредованной PINK1/паркином, что подтверждает улучшение состояния митохондрий при приеме добавок уролитина А [9].

Уролитин А обладает следующими потенциально геропротекторными свойствами:

- поддерживает митохондриальное и клеточное здоровье;
- замедляет старение [12];
- ингибирует воспаление [13, 14];
- уменьшает интенсивность воспаления в суставах [15];
- поддерживает целостность кишечного барьера, оказывает позитивное действие на гастроинтестинальный тракт [16];

- уменьшает накопление триглицеридов, улучшает толерантность к глюкозе в печени [17];
- защищает почечные каналы, может быть применен при острой почечной недостаточности [18];
- оказывает нейропротективный эффект, улучшает когнитивные функции [19].

Введение урוליрина А увеличивало как митохондриальную функцию, так и митофагию в хондроцитах *in vitro*. В хондроцитах коленных суставов здорового человека 24-часовое введение урוליрина А вызывало активацию митофагии и усиление митохондриальной функции без увеличения количества митохондрий в клетках. Митохондриальная функция в больных клетках была ниже, чем в здоровых клетках. Обработка урוליрином А больных хондроцитов приводила к значительному усилению функции митохондрий. На мышечных моделях остеоартрита терапия урוליрином А уменьшала дегградацию хряща в коленных суставах. После 4 недель лечения наблюдалось снижение болевой реакции мышцей в обеих группах, получавших урוליрин А, по сравнению с животными, получавшими плацебо, и это улучшение было еще большим через 8 недель [15]. Данные свидетельствуют о том, что лучший ответ можно наблюдать при более высоких дозах или более длительном лечении.

В кардиомиоцитах урוליрин А восстанавливал дефекты ультраструктуры митохондрий и устранял снижение митохондриальных биомаркеров, индуцированное возрастом и болезнями. Исследования продемонстрировали, что усиление митофагии путем терапии урוליрином А может уменьшить сердечную дисфункцию на модели диабета и ожирения [20–22]. Осложнения сахарного диабета 2-го типа (СД2) могут вызывать чрезмерную активацию пути протеинкиназы, известного как путь трансформирующей киназы Ак-штамма (Akt), который играет роль во внутриклеточных эффектах инсулина [23]. Урוליрин А является ингибитором фосфорилирования Akt (данные статистически значимы) и, следовательно, может оказывать благотворное влияние, уменьшая проявления сердечно-сосудистых осложнений, вызванных диабетом.

Исследователи отмечали способность добавок урוליрина А улучшать функции митохондрий сердца в ишемической модели хронической сердечной недостаточности на крысах. Урוליрин А улучшает как систолическую, так и диастолическую функцию сердца, что отличает его от других митохондриальных терапевтических агентов. Так, активатор аутофагии/митофагии спермидин уменьшает диастолическую дисфункцию, в то время как нутрицевтики, направленные на метаболизм никотинамидадениндинуклеотида (НАД), такие как NMN, уменьшают только систолическую дисфункцию [24].

Энергетическая поддержка функции мышц за счет окисления жирных кислот в митохондриях необходима для обеспечения достаточного количества энергии для миоцитов. В скелетных мышцах это отражается в плотных перекрестных связях между адипосомами и митохондриями. Влияние этих перекрестных

отношений на сердечную мышцу не было известно, но недавно исследователи описали заметное снижение объемной плотности адипосом при старении сердца и значительное пополнение после приема уролитина А. Это позволило выявить потенциальный механизм, с помощью которого уролитин А улучшает клеточную биоэнергетику.

Однако краткосрочное (4 недели) недавнее исследование применения 500 мг уролитина А у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса не показало эффективных результатов по данным эхокардиографии и по содержанию биохимических маркеров [25]. Липидный профиль и показатели метаболизма глюкозы также не изменились. Ученые планируют дальнейшие исследования с увеличенной дозой и длительностью приема добавки. В то же время анализ данных ранее проведенного исследования с большей дозой уролитина А и длительностью применения (прием добавки в дозе 1000 мг 120 дней [10]) показал, что у здоровых пожилых людей уролитин А значительно снизил уровень церамидов плазмы [26]. Известно, что церамиды плазмы являются частью CERT, клинически подтвержденной оценки церамидов, которая тесно связана с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Эта оценка предложена как более чувствительный и точный маркер по сравнению с уровнем холестерина с потенциалом превзойти по точности определение сердечно-сосудистого риска в будущем [27, 28]. Оценка CERT также связана с резистентностью к инсулину и риском диабета. Эти церамиды являются диабетогенными и атерогенными, когда они накапливаются в течение более длительных периодов времени [27].

Добавление уролитина А в пищу модельных животных (крыс) заметно стимулирует митофагию в клетках студенистого ядра (центральная часть межпозвоночного диска, которая обеспечивает амортизацию и гибкость позвоночника, распределяет давление при движении и нагрузках). Это позволяет предположить, что уролитин А может замедлить прогрессирование дегенерации межпозвоночных дисков, частой причины боли в спине у пожилых людей [29].

Процесс старения сопровождается снижением нормального функционирования иммунной системы, что делает пожилых людей более восприимчивыми к инфекциям и развитию опухолей. Гемопозитические стволовые клетки (ГСК) находятся в костном мозге и снабжают всю иммунную систему новыми клетками. Пул иммунных клеток обновляется после их истощения из-за болезни или воздействия неблагоприятных факторов. С возрастом их функция и способность к дифференцировке снижаются, и они отдают предпочтение определенному типу клеточных линий, что ведет к дисфункции иммунной системы. Отличительной особенностью старения ГСК является то, что они способны в большей степени дифференцироваться в клетки миелоидного ростка кроветворения, чем лимфоидного. Аномалии митохондрий идентифицированы как фактор, способствующий старению ГСК. Уролитин А действовал как митохондриальный модулятор, эффективно восстанавливая митохондриальную функцию в ГСК [30].

В результатах недавних доклинических исследований подчеркнута многообещающая роль уролитина А в усилении иммунной защиты, в частности, путем усиления митофагии в иммунных клетках. В мышинных моделях колоректального рака лечение уролитином А значительно уменьшило как количество, так и размер опухолей [31]. Митофагия, вызванная приемом уролитина А, не только улучшила функцию иммунных клеток, но и способствовала расширению пула стволовых клеток памяти Т (TSCM). Результаты показывают, что уролитин А может быть мощным инструментом для улучшения методов лечения рака, таких как адаптивный перенос клеток.

Активность естественных киллеров (НК) мононуклеарных клеток периферической крови (МНПК) является важнейшей противоопухолевой защитой. Исследования показали, что пациенты со сниженной активностью НК-клеток более восприимчивы к раку, а активность НК-клеток имеет тенденцию к снижению из-за подавления иммунитета, вызванного раком. Уролитин А повышает НК-активность мононуклеарных клеток периферической крови у больных раком предстательной железы и здоровых людей. Механизмы этого эффекта могут включать модуляцию AhR уролитином А.

Благоприятный профиль безопасности делает возможным длительное применение уролитина А. В этой связи клинические исследования долгосрочной терапии уролитином А как для профилактики, так и в виде адьювантной терапии рака, вероятно, могут дать многообещающие результаты. Кроме того, учитывая важность естественной цитотоксичности МНПК для иммунного надзора за раком, можно считать перспективным применение комбинации уролитина А и веществ, усиливающих естественную цитотоксичность [32].

Длительное лечение также позитивно влияло на нейрональную функцию модельных животных: значительно улучшало обучение, память и обонятельные функции у трансгенных мышей с болезнью Альцгеймера. Обнаружено, что уролитин А активирует аутофагию/митофагию за счет увеличения лизосомальных функций и повышает клиренс  $\beta$ -амилоида [33, 34]. На мышинной модели СД2 уролитин А снижал уровни окислительного стресса, стресса эндоплазматического ретикулума и гиперфосфорилирования тау-белка в головном мозге. Аналогичное сдерживающее влияние уролитина А на гиперфосфорилирование тау-белка и стресса эндоплазматического ретикулума также наблюдалось в первичных нейронах гиппокампа, обработанных раствором с высоким уровнем содержания глюкозы. Уролитин А действовал путем подавления экспрессии Atp2a3 в поврежденных нейрональных клетках и, таким образом, ослаблял когнитивные нарушения, связанные с СД2 у мышей [35]. Синтетический аналог уролитина А уменьшал когнитивные нарушения у стареющих мышей путем подавления нейровоспаления за счет ингибирования инфламмосомы NLRP3 и восстановления функции митохондрий посредством пути p53-PGC-1 $\alpha$  [19]. Уролитин А заметно улучшал обучение и память, предотвращал синаптические нарушения за счет усиления экспрессии синаптических белков, а также уменьшал окислительное по-

вреждение у стареющих мышей, снижал хроническую гиперактивацию глиальных клеток и нейровоспаление в моделях ускоренного и естественного старения.

Хронический дефицит сна достиг эпидемических масштабов по всему миру и негативно влияет на людей всех возрастов. Когнитивные нарушения, наблюдаемые при хронически недостаточной продолжительности сна, связаны с нейровоспалением и дисфункцией митохондрий, но механизмы этих процессов в основном не изучены. Недавнее исследование на модельных животных показало, что уролитин А защищает от негативного воздействия дефицита сна путем снижения нейровоспаления и улучшения функции митохондрий у молодых и пожилых мышей.

Добавление уролитина А в корм молодых (3 месяца) и старых (12 месяцев) мышей, подвергнутых 24-часовой депривации сна, предотвращало активацию микроглии и астроцитов в гиппокампе, передачу сигналов NF- $\kappa$ B-NLRP3 и секрецию провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL6, TNF- $\alpha$ . Кроме того, уролитин А ослаблял вызванную депривацией сна митохондриальную дисфункцию, нормализовал аутофагию и митофагию, защищал морфологию нейронов гиппокампа. Наконец, уролитин А предотвращал вызванное отсутствием сна ухудшение памяти [36]. Это показывает, что уролитин А может быть перспективным средством для лечения неврологических нарушений, обусловленных недостаточностью сна.

Вирусы могут напрямую проникать в мозг и заражать нейрональные клетки или косвенно вызывать на периферии «цитокиновый шторм», который в конечном итоге приводит к активации микроглии в мозге. Первоначальная активация микроглиальных клеток важна для клиренса вируса, но хроническая активация приводит к чрезмерному воспалению и окислительному стрессу, который может быть нейротоксическим. Примечательно, что недавние исследования показали, что некоторые вирусы, такие как вирус гриппа А, коронавирус, вирус герпеса и вирус Эпштейна—Барр, могут быть вовлечены в развитие нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера. Применение уролитина А *in vitro* значительно снижало реактивное состояние микроглии, обработанной вирусным миметиком poly I:C, которое характеризовалось увеличением экспрессии маркеров активации микроглии CD68 и IBA-1 [37]. Кроме того, уролитин А снижал высвобождение провоспалительных медиаторов CCL2, TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  и продукцию клеточных АФК. Предполагается, что уролитин А как компонент здорового питания способен предотвратить вызываемое вирусом нейровоспаление и может иметь терапевтический потенциал для будущих исследований по предотвращению или лечению нейродегенеративных заболеваний путем воздействия на связанные нейровоспалительные процессы.

В целом собранные здесь данные подтверждают активность уролитина А как геропротектора по укреплению здоровья. В нескольких текущих исследованиях дополнительно рассматривается влияние уролитина А на активацию митофагии. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) изучается его влияние на здоровье митохондрий иммунных клеток и общую иммунную

функцию у здоровой популяции среднего возраста (NCT05735886), а еще в одном исследовании изучается влияние сочетания уролитина А с добавками с высоким содержанием белка в условиях иммобилизации, которая быстро вызывает мышечную атрофию (NCT05814705).

Следует отметить, что уролитин А имеет низкую биодоступность при пероральном приеме из-за обширного метаболизма в кишечнике и печени. Это может ограничивать его терапевтический потенциал при приеме в виде добавок. Например, исследование использования липосомальной формы увеличивает оральную биодоступность уролитина А в 1,9 раза [38].

В большинстве клинических исследований использовались дозы от 250 до 1000 мг в сутки с наиболее эффективными результатами при 500—1000 мг/сутки. Эти дозы оказывали положительное влияние на митохондриальную функцию и мышечную выносливость.

В 2022 г. FDA предоставило уролитину А статус GRAS (Generally Recognized As Safe) для использования в пищевых добавках в США, а в Европе он рассматривается как новый пищевой ингредиент.

В клинических исследованиях наблюдались легкие желудочно-кишечные симптомы у небольшой доли участников при приеме высоких доз уролитина А.

Кроме того, нельзя исключить влияние уролитина А на активность фермента СYP3A4, который участвует в метаболизме многих лекарств. Это может привести к изменению концентрации данных препаратов в крови, что важно учитывать при их совместном применении. Распространенные лекарства, метаболизируемые через СYP3A4, включают статины (например, аторвастатин), антиаритмические препараты (например, амиодарон), антидепрессанты (например, сертралин), антигистаминные препараты (например, лоратадин), противовирусные препараты (например, ритонавир).

На сегодняшний день стоимость добавок с уролитином А на рынке составляет \$30—50 за месячный курс. При этом исследования, выполненные в Национальном университете Сингапура, указывают на их зачастую неудовлетворительное качество. Не обязательно употреблять его в составе биологически активных добавок (БАД), ведь высокое потребление полифенолов из гранатов и орехов может увеличить эндогенное производство уролитина А нашими собственными бактериями-продуцентами на 50—100%. Перед началом приема БАД с уролитином А рекомендуется проконсультироваться с врачом.

Таким образом, уролитин А рассматривается как перспективное вещество для поддержания здоровья, увеличения продолжительности жизни и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний. В настоящее время лабораторные методы определения уровня уролитина А в крови недоступны для клинической практики, а уролитин А как БАД не зарегистрирован в Российской Федерации, что сильно ограничивает его терапевтическое применение. Перспективным видится, кроме применения экзогенного уролитина А, повышение синтеза уролитина А за счет модуляции микробиоты с помощью приема таргетных пробиотиков [39, 40].

## Альфа-кетоглутарат

---

Доказано, что  $\alpha$ -кетоглутарат (24,2-оксипентандиовая кислота или 2-оксиглутаровая кислота — АКГ) есть во всех организмах и является наиболее важным метаболитом из всех малых молекул в клетках и промежуточным продуктом цикла трикарбоновых кислот (цикла Кребса) [41]. Как анион кетоглутаровой кислоты АКГ также участвует в обмене азота и аминокислот. Многочисленные исследования показали, что промежуточные соединения цикла трикарбоновых кислот выполняют и другие важные физиологические функции, помимо своей метаболической роли. Их можно рассматривать как эффекторы экспрессии генов, сигнальные молекулы и регуляторы реакции на стресс [42, 43]. Несмотря на то, что АКГ является внутриклеточным метаболитом, он также содержится в плазме крови. Обнаружено, что уровни АКГ в плазме у пожилых людей явно ниже, чем у молодых — от 1 мкг/мл до нескольких нг/мл [44]. Уровни АКГ в плазме постепенно снижаются с 2 мкг/мл у взрослых в возрасте около 30 лет до 0,7 мкг/мл в возрасте 70 лет. Однако у небольшого числа участников исследования старше 80 лет уровни АКГ в плазме были более 1 мкг/мл [45]. Учитывая этот факт и разнообразие физиологических функций АКГ, можно предположить, что снижение уровня эндогенного АКГ является маркером старения.

Накопилось достаточно данных об эффективности применения АКГ в разных сферах клинической медицины. В целом соли АКГ на протяжении десятилетий изучались и использовались в разных областях медицины и в спортивной медицине благодаря своим разносторонним положительным эффектам.

Доступные на рынке соли альфа-кетоглутаровой кислоты:

- гистидин-альфа-кетоглутарат (Histidine- $\alpha$ -ketoglutarate);
- кальций-альфа-кетоглутарат (Calcium- $\alpha$ -ketoglutarate, CaAKG);
- орнитин-альфа-кетоглутарат (Ornithine  $\alpha$ -ketoglutarate, O-OKG);
- L-аргинин альфа-кетоглутарат (L-Arginine  $\alpha$ -Ketoglutarate, AAKG);

- пиридоксин-2-оксоглутарат (Pyridoxine-2-oxoglutarate, ПАК), также известный как пиридоксин альфа-кетоглутарат (Pyridoxine Aka Vitamin B6).

В 1977 г. исследование с участием пациентов, находящихся в коме из-за заболевания печени, показало, что О-АКГ может снизить уровень аммиака [46]. В 1990 г. в статье в журнале *Lancet* отмечено, что послеоперационный пероральный прием АКГ предотвращал снижение синтеза мышечного белка и свободного глутамина, которое обычно происходит после операции [47]. В 1996 г. обнаружили, что СаАКГ снижает уровень фосфата в сыворотке крови и повышает уровень кальция, уменьшая проявления вторичного гиперпаратиреоза [48].

Установлено, что применение СаАКГ у пациентов, находящихся на гемодиализе, с недостаточным питанием в течение 1 года повышает концентрацию L-аргинина, пролина и гистидина в плазме, при этом снижает уровень неорганического фосфата и мочевины (маркера распада мышечной ткани) [49]. В 1998 г. исследователи обнаружили, что инфузия АКГ улучшает почечный кровоток вскоре после коронарных хирургических процедур [50].

В 2007 г. в рандомизированном двойном слепом исследовании показано, что пероральный прием АКГ увеличивал минеральную плотность костной ткани (МПК) поясничного отдела позвоночника у женщин с остеопенией, находящихся в периоде постменопаузы [51]. В 2012 г. установили, что прием NaАКГ+СаАКГ повышает максимальную силу и мышечную амплитуду вместе со скоростью восстановления на 4-й неделе тренировок [52]. В 2021 г. исследователи выяснили, что применение  $\beta$ -гидрокси- $\beta$ -метилбутирата и ААКГ во время тренировок может предотвратить снижение прыжковой работоспособности [53].

Ponce de Leon — компания, специализирующаяся на обращении вспять эпигенетического старения. Работа сосредоточена на новом использовании комбинаций известных пищевых ингредиентов. Специалисты компании провели скрининг более 300 соединений и определили соединения, которые могут модулировать ряд механизмов, связанных со старением. Выбранное в качестве потенциального геропротектора вещество (АКГ) влияет на путь mTOR и пути стабильности генома, способствует детоксикации аммиака и поддерживает гомеостаз белка [54].

В нескольких исследованиях сообщалось о влиянии добавок АКГ на продолжительность жизни *C. elegans* и *Drosophila melanogaster*, поскольку они ингибируют киназу TOR, действуя аналогично эффекту, вызванному ограничением в питании [55]. Полная потеря митохондриальной функции вредна, но частичное снижение активности цепи переноса электронов увеличивает продолжительность жизни *C. elegans*. Подобно нокдауну АТФ-синтазы, АКГ-опосредованное ингибирование АТФ-синтазы снижает уровень АТФ, потребление кислорода и увеличивает аутофагию у *C. elegans*. Добавление АКГ продлевает продолжительность жизни у дрожжей и мышей [56]. Старение связано с дисфункцией цитратного цикла, что приводит к изменению доли промежуточных продуктов в цикле трикарбоновых кислот. Возрастные нарушения функции цикла Креб-

са вызывают стохастические эпигенетические изменения в структурах хроматина, которые, в свою очередь, способствуют ускорению процесса старения. Показано, что АКГ-зависимое метилирование ДНК и гистонов является частью эпигенетических механизмов, которые действуют в контроле старения [41, 57].

Недавнее исследование показало, что Са-АКГ 2% продлевает продолжительность жизни и здоровье как у самцов, так и у самок C57BL/6 мышей на 9,6—12,8% и 16,6—19,7% соответственно. У этих мышей наблюдалось также снижение уровня системных воспалительных цитокинов. Это позволяет предположить, что АКГ подавляет хроническое воспаление с улучшением некоторых показателей здоровья, а именно обеспечивает снижение старческой хрупкости, уменьшение выпадения волос, поддержание массы тела и увеличение продолжительности жизни. Впрочем, увеличение продолжительности жизни было невелико, однако удалось добиться значительных успехов в улучшении качества жизни животных. Снижалась старческая хрупкость — замедлялась на 45% с возрастом у мышей самцов, на 30% у самок. Как известно, индекс хрупкости связан с риском смерти [58].

Однако исследование Interventions Testing Program на генетически гетерогенных мышах (модельных животных, приближенных к обычным диким грызунам по генетическому разнообразию, что должно обеспечить лучшую трансляцию результатов исследований между видами), принимавших АКГ с 18 месяцев, показало, что АКГ продлевает жизнь модельным животным. На данный момент проводятся исследования с применением той же дозы АКГ, начиная с более молодого возраста животных (7 месяцев) [59].

Недавнее исследование на людях показало, что АКГ снижает биологический возраст на 8 лет. Биологический возраст определяли на основе измерения изменений метилирования ДНК [60].

Доказано, что АКГ повышает синтез глутатиона в эритроцитах, который также снижается с возрастом [61]. Повышение содержания глутатиона улучшает кровоснабжение мышц кислородом. Кроме того, АКГ связан с образованием новых стволовых клеток [62], метаболической гибкостью клеток, усилением митохондриального дыхания и функций митохондрий [63], снижает интенсивность воспаления, это можно отследить по изменению профиля провоспалительных цитокинов [58].

Таким образом, можно суммировать антивозрастные эффекты АКГ, который способствует:

- увеличению МПК поясничного отдела позвоночника;
- улучшению баланса азота и заживлению ран [41];
- продлению продолжительности жизни/здоровой жизни (на модели животных);
- замедлению репродуктивного старения у женщин.

Потенциальные биоактивные метаболиты, которые могут быть получены из АКГ, по данным спектроскопии ядерного магнитного резонанса включают таурин, креатин, лактат, глутамат [64].

Все кишечные бактерии, например, *Escherichia coli*, в той или иной степени при определенных условиях производят АКГ в существенных количествах. Показано, что несколько видов рода *Bacteroides*, включая *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides Uniformis*, *Bacteroides distasonis* и *Bacteroides multiacidus*, синтезируют АКГ посредством восстановительного карбоксилирования сукцината [65]. Как и другие дикарбоновые кислоты, АКГ, возможно, частично проникает через мембрану бактериальных клеток в просвет кишечника [66, 67], а затем в другие ткани хозяина через кишечные энтероциты [68] и иные клеточные мембраны, используя  $\text{Na}^+$ -зависимый переносчик дикарбоксилата-1.

Продуцируемый кишечными бактериями АКГ вместе с глутаматдегидрогеназой (GDH) играют важную роль в превращении аммиака ( $\text{NH}_4^+$ ) в глутамат, тогда как глутаминсинтетаза катализирует превращение глутамата и аммиака в глютамин. В ходе этого процесса восстанавливается аминогруппа, что является важным достижением эволюции. Восстановленная аминогруппа затем может быть перенесена (трансаминирована) и участвует в образовании других аминокислот, включая разветвленные аминокислоты, что приводит к образованию белков, необходимых организму хозяину. По мере старения хозяина снижается количество бактерий продуцентов АКГ [69], а вместе с этим и способность микробиоты синтезировать АКГ. Часто используемые антибиотики усиливают этот процесс.

Оптимальная суточная доза АКГ варьирует в разных исследованиях в пределах 3,6–6 г [41], АКГ безопасен при приеме до 6 г/сутки в течение 6 месяцев [51]. В исследовании, проведенном в госпиталях у пациентов, получавших либо 0, либо 5, 10, 20 г/сутки О-АКГ, наблюдалось увеличение альбумина и концентрации трансферрина, при этом максимальный эффект обнаружен у тех, кто получал 10 г О-АКГ [41, 70].

Однако выявлено несколько побочных эффектов при высокой дозе АКГ со стороны желудочно-кишечного тракта. У ВИЧ-положительных пациентов, принимавших 10 г/сутки О-АКГ, наблюдались тошнота, вздутие живота, рвота и диарея [71]. Пациенты, перенесшие абдоминальную операцию, жаловались на тошноту и рвоту после введения обогащенного АКГ энтерального питательного раствора.

Доза АКГ имеет решающее значение для достижения правильного и желаемого результата. Регулярное применение АКГ в более низких и более высоких дозах может снижать его эффективность или приведет к нежелательным последствиям. Например, соответствующая доза АКГ, используемая для снижения синтеза АТФ, может более эффективно ингибировать митохондриальную цепь переноса электронов (ЭТЦ), однако слишком высокая или слишком низкая доза АКГ может вызвать неадекватное или чрезмерное ингибирование ЭТЦ. Важно, что для достижения максимального эффекта у мужчин и женщин могут потребоваться разные дозы АКГ. Теоретически АКГ также может способствовать онкогенезу посредством различных клеточных и молекулярных механиз-