

A.D. Sharapov – Junior researcher

A.P. Potapova – M.S. student, Research engineer of the Laboratory of the Department of Organic and Biomolecular Chemistry

**\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

zontikist@mail.ru

УДК 615.036.8

## КОМПЛЕКСНАЯ МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ГЕРОПРОФИЛАКТИКА У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕГО ПОКОЛЕНИЯ С ПОЛИМОРБИДНОСТЬЮ

Андрей Евгеньевич Кейних<sup>1</sup>, Артемий Андреевич Вилков<sup>1</sup>, Юлия Фанисовна Салимова<sup>1</sup>, Екатерина Александровна Андреева<sup>1</sup>, Илья Валерьевич Гаврилов<sup>1,3</sup>, Наталья Матвеевна Черепанова<sup>1,2,3</sup>, Надежда Станиславовна Манакова<sup>3</sup>, Оксана Викторовна Лимановская<sup>1,2,3</sup>, Виктор Николаевич Мещанинов<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра биохимии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ

<sup>2</sup>Геронтологическое отделение ЦГКБ № 3

<sup>3</sup>ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»

Екатеринбург, Россия

### Аннотация

**Введение.** Поли- и коморбидность часто ассоциирована с пациентами старшего поколения. Для геропротекции при этом целесообразно использовать фармпрепараты-полипиллы, имеющие многоцелевое действие и усиливающие эффект лечения. Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота (Код АТХ: N07XX) – полипилл метаболического действия, который включает в себя несколько активных веществ. **Цель исследования** – обнаружить геропротективную активность и возможные ее механизмы в условиях применения Инозина + Никотинамида + Рибофлавина + Янтарной кислоты; (Код АТХ: N07XX) у пациентов старшего поколения с полиморбидностью. **Материал и методы.** Исследуемая группа состояла из 35 пациентов-добровольцев мужского и женского пола в возрасте старше 60 лет, имеющих полиморбидную патологию. Они проходили 2-х недельное стационарное лечение, включающее полипилл. **Результаты.** У пациентов после лечения было обнаружено снижение биологического возраста в среднем на 2 года за счет нормализации функциональных показателей организма: артериальное давление, статическая проба, когнитивный тест. **Выводы.** Применение Инозина + Никотинамида + Рибофлавина + Янтарной кислоты (Код АТХ: N07XX) в качестве комплексной метаболической геропротекции у пациентов старшего поколения с полиморбидностью благоприятно влияет жизненно-важные физиологические показатели и снижает биологический возраст.

**Ключевые слова:** старшее поколение, полиморбидность, полипилл, биологический возраст.

## COMPLEX METABOLIC GEROPROPHYLAXIS IN OLDER PATIENTS WITH POLYMORBIDITY

Andrey E. Keynikh<sup>1</sup>, Artemiy A. Vilkov<sup>1</sup>, Yulia F. Salimova<sup>1</sup>, Ekaterina A. Andreeva<sup>1</sup>, Ilya V. Gavrilov<sup>1,3</sup>, Natalia M. Cherepanova<sup>1,2,3</sup>, Nadezhda S. Manakova<sup>3</sup>, Oksana V. Limanovskaya<sup>1,3</sup>, Viktor N. Meshchaninov<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Biochemistry

Ural state medical university

<sup>2</sup>Gerontology Department of the Central City Clinical Hospital № 3

<sup>3</sup>Institute of Medical Cell Technologies

Yekaterinburg, Russia

### Abstract

**Introduction.** Poly- and comorbidity is often associated with older patients. For geroprophylaxis, it is advisable to use pharmaceutical preparations-polypills that have a multi-purpose effect and enhance the effect of treatment. Inosine + Nicotinamide + Riboflavin + Succinic acid (ATC Code: N07XX) is a metabolic polypill that includes several active substances. The purpose of the study is to detect geroprophylactic activity and its possible mechanisms under the conditions of Inosine + Nicotinamide + Riboflavin + Succinic acid (ATC Code: N07XX) use in older patients with polymorbidity. **Material and methods.** The study group consisted of 35 male and female volunteer patients aged over 60 years with polymorbid pathology. They underwent 2-week inpatient treatment, including polypill. **Results.** In patients after treatment, a decrease in biological age was found by an average of 2 years due to the normalization of functional indicators of the body: blood pressure, static test, cognitive test. **Conclusions.** The use of Inosine + Nicotinamide + Riboflavin + Succinic acid (ATC Code: N07XX) as a complex metabolic geroprophylaxis in older patients with polymorbidity has a beneficial effect on vital physiological parameters and reduces biological age.

**Keywords:** older generation, polymorbidity, polypill, biological age.

### ВВЕДЕНИЕ

Старение ассоциировано с понижением способностей организма к адаптации и снижению функциональности систем органов на основе нарушения интеграция метаболизма. Это может негативно сказываться на качестве жизни, психологическом и физическом состоянии. Старение рассматривается в качестве комплексных изменений, реализующиеся через типичные патологические процессы [1]. Состояние пациента старшего поколения ассоциированы с полиморбидностью – наличием нескольких хронических заболеваний. В таких ситуациях для геропрфилактики целесообразно использовать полипиллы, которые благодаря комплексному составу способны влиять сразу на несколько мишеней в организме. Когнитивное состояние пациента зачастую не позволяет систематически принимать несколько фармпрепаратов [2]. Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота (Код АТХ: N07XX) – это полипилл метаболического действия, который включает в себя несколько активных действующих веществ (янтарная кислота, рибоксин, витамин РР и витамин В<sub>2</sub>).

Янтарная кислота является метаболитом цикла Кребса. При участии ФАД-зависимой сукцинатдегидрогеназы [КФ 1.3.5.1] превращается в фумаровую кислоту, обеспечивая быстрый аэробный синтез АТФ в клетках в обход 1-го НАД-зависимого пункта сопряжения окисления и фосфорилирования (реализуется т.н. сукцинат-зависимая биоэнергетика) [3]. Витамин В<sub>2</sub> (рибофлавин) является основой кофермента флавинадениндинуклеотида (ФАД) и флавинмононуклеотида (ФМН), активирующих сукцинатдегидрогеназу и другие окислительно-восстановительные реакции цикла Кребса, оптимизирующих энергетический обмен в клетках и тканей [4]. Никотинамид (витамин РР) в клетках превращается в никотинамиддинуклеотид (НАД) и его фосфат (НАДФ), активирующих ферменты цикла Кребса и пентозофосфатного пути обмена глюкозы, соответственно, что необходимо синтеза АТФ и других веществ [5]. Инозин является предшественником АТФ. Обладает способностью активировать ряд ферментов цикла Кребса и является синергистом других компонентов препарата [6]. Следовательно, все компоненты этого препарата – индукторы метаболизма в клетках, которые способствуют утилизации кислорода и активации энергообразующих процессов, снижая возраст-зависимую ишемизацию различных органов и систем.

**Цель исследования** – обнаружить геропротективную активность и возможные ее механизмы в условиях применения Инозина + Никотинамида + Рибофлавина + Янтарной кислоты (Код АТХ: N07XX) у пациентов старшего поколения с полиморбидностью.

#### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Исследование проводилось под руководством сотрудников кафедры биохимии на базе гериатрического отделения ЦГКБ № 3 и Института медицинских клеточных технологий (г. Екатеринбург) осенью 2022 года - зимой 2023 года. Исследуемая группа состояла из 35 пациентов-добровольцев мужского и женского пола возрастом 61-84 года, имеющих полиморбидную патологию, подписавших информационное согласие на участие в исследовании.

До и после назначения Инозина + Никотинамида + Рибофлавина + Янтарной кислоты внутривенно капельно по 10 мл в сутки в течение 10 суток на физиологическом растворе Inosine + Nicotinamide + Riboflavin + Succinic acid Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота (Код в МНН АТХ: N07XX, производитель ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан», Россия, г. Санкт-Петербург) нами под руководством врача-гериатра было проведено измерение биологического возраста по комплексу функциональных показателей [7]. Контролем служили показатели пациентов до исследования и результаты группы сравнения, не получавших полипилл. Привлечены также результаты некоторых стандартизированных биохимических показателей до и после лечения полипиллом. Статистическую обработку результатов проводили с помощью непараметрических U-критерия статистики Манна-Уитни.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

После десяти дней лечения комплексным препаратом метаболического действия в гериатрическом отделении у большинства из 35 пациентов

произошло снижение биологического возраста ( $p < 0,05$ ): на 3 года у мужчин и на 2 года у женщин (Таблица 1).

Таблица 1

Сравнение биологического возраста до и после коррекции Инозином + Никотинамидом + Рибофлавином + Янтарной кислотой

№	Паспортный возраст, лет	Биологический возраст (до коррекции), лет	Биологический возраст (после коррекции), лет	Статистическая значимость
Среднее арифметическое значение (муж)	76 (85-115%)	56 (93-106%)	53 (91-118%)	$p < 0,05$
Среднее арифметическое значение (жен)	73 (83-105%)	71 (88-116%)	69 (84-109%)	$p < 0,05$
Среднее арифметическое значение (оба пола)	74 (83-114%)	68 (81-122%)	66 (87-117%)	$p < 0,05$

Основные физиологические показатели (Таблица 2), значимо повлиявшие ( $p < 0,05$ ) на снижение биовозраста: пульсовое артериальное давление, статистическая проба и тест Векслера.

Таблица 2

Сравнение показателей организма пациентов до и после коррекции Инозином + Никотинамидом + Рибофлавином + Янтарной кислоты

Показатель	Среднее (до коррекции)	Среднее (после коррекции)	Достоверность различий
Пульсовое артериальное давление, мм рт. ст.	65,8 (71-131%)	57,5 (75-125%)	$p < 0,05$
Статическая проба, с	2,63 (72-117%)	1,35 (74-148%)	$p > 0,05$
Тест Векслера, усл. ед.	23,4 (81-124%)	26,09 (80-126%)	$p < 0,05$
Глюкоза, ммоль/л	5,1 (79-126%)	4,8 (72-126%)	$p > 0,05$
Общий белок, г/л	70 (87-117%)	69 (87-112%)	$p > 0,05$
Мочевина, ммоль/л	5,8 (74-133%)	6,0 (62-136%)	$p > 0,05$

АСТ, Е/л	21,4 (72-128%)	21,9 (78-128%)	p>0,05
Холестерин, ммоль/л	5,0 (74-128%)	4,6 (76-131%)	p>0,05
Альбумин, г/л	45,5 (87-112%)	43,6 (83-116%)	p>0,05

Результаты изменения большинства биохимических анализов оказались статистически не значимыми (p>0,05).

### **ОБСУЖДЕНИЕ**

Снижение биологического возраста произошло вследствие улучшения функциональных показателей (артериальное давление, статическая проба, когнитивный тест) в результате активации синтеза АТФ энергодающими синергистами, повышения энергозависимых координационных и когнитивных способностей, мышечного тонуса, улучшения работы сердечной мышцы по поддержанию оптимальной гемодинамики на периферии [3]. Чем выше энергетика клеток, тем выше функциональная активность всего организма в целом.

Отсутствие значимости изменений у биохимических показателей связано с консервативностью данных показателей, имеющих гемостатический характер, низкую лабильность к изменениям, недостаточно продолжительным лечением, изначальной их величиной, сильно не выходящей за границы референсных значений. Различия в степени снижения биологического возраста между женщинами и мужчинами статистически были недостоверны.

### **ВЫВОДЫ**

Применение Инозина + Никотинамида + Рибофлавина + Янтарной кислоты в качестве комплексной метаболической геропротекции у пациентов старшего поколения с полиморбидностью благоприятно влияет на важные физиологические показатели и снижает биологический возраст.

### **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Старение как комплекс универсальных патофизиологических процессов / И. А. Соловьев, М. В. Шапошников, А. В. Мелерзанов, А. А. Москалев // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2019. - № 1-2. - С. 272-278.
2. Six Month Polypill Therapy Improves Lipid Profile in Patients with Previous Acute Myocardial Infarction: The Heart-Mex Study / M., Meléndez, Chávez, A., Escobedo, [et al.] // Archives of medical research. - 2019. - № 4. - P. 197-206.
3. Биологическая роль и метаболическая активность янтарной кислоты / А. А. Евглевский, Г. Ф. Рыжкова, Н. В. Ванина [и др.] // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. - 2013. - № 9. - С. 67-69.
4. Золотарева Р. А. Рибофлавин: общие аспекты метаболизма / Р. А. Золотарева, Н. Ю. Логинова // Евразийский Союз Ученых. - 2016. - № 6 (27). - С. 75-77.

5. Preclinical and clinical evidence of NAD<sup>+</sup> precursors in health, disease, and aging. / Reiten, Ole Kristian, Mitchell [et al.] // Mechanisms of ageing and development. - 2021. - № 2. - P. 34-39.

6. Inosine pranobex. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. / Campoli-Richards, D. M., Sorkin [et al.] // Drugs. - 1986. - № 5. - P. 383-424.

7. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2012613817 Российская Федерация. Программа для ЭВМ "BIOAGE Polinom": № 2012611835: заявл. 15.03.2012 / И. В. Гаврилов, В. Н. Мещанинов, С. Л. Леонтьев, С. В. Сазонов; заявитель Центр специализированных видов медицинской помощи Институт медицинских клеточных технологий.

#### **Сведения об авторах**

А.Е. Кейних\* – студент

Ю.Ф. Салимова – студент, СПО – медицинская сестра

А.А. Вилков – студент

Е.А. Андреева – старший лаборант кафедры

И.В. Гаврилов – кандидат биологических наук, доцент

Н.М. Черепанова – врач-гериатр, врач-терапевт высшей категории

Н.С. Манакова – врач клинической лабораторной диагностики

О.В. Лимановская – кандидат химических наук, старший научный сотрудник

В.Н. Мещанинов – доктор медицинских наук, профессор

#### **Information about the authors**

A.E. Keinikh – student

Yu.F. Salimova – student

A.A. Vilkov – student

E.A. Andreeva – senior laboratory assistant

I.V. Gavrilov – Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor

N.M. Cherepanova – geriatrician, therapist of the highest category

N.S. Manakova – doctor of clinical laboratory diagnostics

O.V. Limanovskaya – Candidate of Sciences (Chemistry), Senior Researcher

V.N. Meshchaninov – Doctor of Sciences (Medicine), Professor

**\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

a1kostarew@gmail.com

**УДК 612.1**

## **ОЦЕНКА КОМПЕНСАТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ У СПОРТСМЕНОВ ДОНОЗОЛОГИЧЕСКОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ И НЕТРЕНИРОВАННЫХ ЛИЦ**

Екатерина Алексеевна Кириллова<sup>1</sup>, Илья Игоревич Сохарев<sup>1</sup>, Алексей Игоревич Капралов<sup>1,2</sup>, Елена Игоревна Зерчанинова<sup>1</sup>

Кафедра нормальной физиологии

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский Государственный Медицинский Университет»  
Министерства здравоохранения РФ

<sup>2</sup>ООО «Медицинские технологии»