



СТАТЬЯ В ОТКРЫТОМ ДОСТУПЕ

ПОД РЕДАКЦИЕЙ

Сяньвэй Ван,
Синьцзянский медицинский
университет, Китай

РЕЦЕНЗЕНТЫ

Яна Орлова,
Московский государственный
университет им. М.В. Ломоносова,
Россия
Кенес Еримбетов,
Московский технологический
университет, Россия

*АВТОР, ОТВЕТСТВЕННЫЙ ЗА ПЕРЕПИСКУ

Алексей Москалев,
amoskalev@list.ru

СПЕЦИАЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ

Эта статья была отправлена в раздел
«Фармакология сердечно-сосудистой
системы и гладкой мускулатуры»
журнала Frontiers in Pharmacology.
ДАТА ПОЛУЧЕНИЯ 24 января 2023 г.
ДАТА ПРИНЯТИЯ 21 февраля 2023 г.
ДАТА ПУБЛИКАЦИИ 02 марта 2023 г.

ЦИТИРОВАНИЕ

Маганова Ф., Воевода М., Попов В.,
Москалев А. (2023). Проспективное,
рандомизированное, сравнительное,
плацебо-контролируемое, двойное
слепое исследование в двух группах по
оценке влияния применения
биологически активных добавок,
содержащих терпены пихты сибирской,
на биологический возраст человека.

Front. Pharmacol. 14:1150504.
doi: 10.3389/fphar.2023.1150504

АВТОРСКИЕ ПРАВА

© 2023 Маганова, Воевода, Попов и
Москалев. Это статья в открытом
доступе, распространяемая на
условиях лицензии Creative Commons
"С указанием авторства" (CC BY).
Использование, распространение или
воспроизведение на других форумах
разрешено при условии указания
оригинального автора (-ов) и владельца
(-ев) авторских прав и при условии
цитирования оригинальной публикации
в этом журнале в соответствии с
общепринятой академической
практикой. Использование,
распространение или воспроизведение
без соблюдения этих условий
запрещено.

Проспективное, рандомизированное, сравнительное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование в двух группах по оценке влияния применения биологически активных добавок, содержащих терпены пихты сибирской, на биологический возраст человека

Фания Маганова¹, Михаил Воевода², Владимир Попов^{3,4}
и Алексей Москалев^{5,6*}

¹ ООО «Инитиум-Фарм», Москва, Россия, ² Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Москва, Россия, ³ Кафедра терапии с курсом фармакологии и фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет», Москва, Россия, ⁴ Кафедра биохимии и фармакологии Медицинского института Тамбовского государственного университета им. Г.Р. Державина, г.Тамбов, Россия, ⁵ Лаборатория генетики и эпигенетики старения Российского геронтологического научно-клинического центра РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, ⁶ Институт биогеронтологии Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского, г. Нижний Новгород, Россия

Проведено проспективное, рандомизированное, сравнительное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование на основе модели артериальных индексов биологического возраста. В исследовании приняли участие 60 мужчин и женщин в возрасте 40-65 лет, которые были случайным образом разделены на две равные группы по 30 человек: основную и контрольную. Участники исследования основной группы получали биологически активную добавку к пище, содержащую терпены пихты сибирской, лимонен, альфа-линоленовую кислоту и витамин Е, по 1 капсуле 3 раза в день в течение 90 дней. Субъекты из группы сравнения получали плацебо по аналогичной схеме. Антропометрические и биохимические характеристики субъектов обеих групп не претерпели существенных изменений. По данным ультразвукового исследования сонных артерий мы наблюдали статистически значимое уменьшение минимальной толщины комплекса интима-медиа (на 45%). Максимальный стеноз сонных артерий справа или слева и индекс расширения у субъектов обеих групп за время лечения достоверно не изменились. По результатам аппланационной тонометрии выявлено, что при приеме изучаемой биологически активной добавки к пище скорость пульсовой волны достоверно снизилась по сравнению с исходным уровнем (на 10%). В этой связи артериальные индексы биологического возраста снизились на 2,5 года по сравнению с исходным уровнем у субъектов основной группы и не изменились у субъектов группы сравнения. Прием биологически активной добавки к пище, содержащей терпены пихты, у субъектов среднего возраста обоего пола снижает биологический возраст, отражающий состояние артерий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

терпены, биологически активная добавка к пище, жесткость артерий, скорость пульсовой волны, толщина комплекса интима-медиа сонных артерий, биологический возраст, ультразвуковое исследование, аппланационная тонометрия

Введение

Понятие биологического возраста появилось благодаря осознанию неравномерности старения (Moskalev, 2019). Очевидно, что интенсивность старения связана с наследственностью, экологическими условиями в месте проживания, уровнем медицинского обслуживания и образом жизни человека. Поэтому при одном и том же хронологическом возрасте у разных людей степень изношенности как всего организма, так и отдельных органов и систем различна. В разной степени выражены и последствия возрастных процессов — нарушения важнейших жизненных функций, сужение диапазона адаптации, жизнестойкости, стрессоустойчивости, развитие болезненных состояний. Можно предположить, что разница между хронологическим и биологическим возрастом отражает интенсивность старения и риски возрастных заболеваний.

Учитывая условность понятия биологического возраста, исследователи предпринимали многочисленные попытки установить набор измеримых критериев старения. Для различных моделей биологического возраста в настоящее время используются эмпирические клинические параметры (биохимические и функциональные), молекулярные измерения на основе старения или больших данных омик (метилом, транскриптом, протеом, метаболом, метагеном) (Moskalev, 2020).

Был предложен оригинальный метод определения биологического возраста, основанный на определении половых моделей артериальных индексов (Fedintsev et al., 2017). Метод позволяет использовать широко распространенное медицинское оборудование в больницах и клиниках без проведения молекулярных или клеточных тестов. Артериальные индексы определяют неинвазивно путем объединения четырех функциональных показателей здоровья сердечно-сосудистой системы по результатам двустороннего сканирования сонных артерий и аппланационной тонометрии.

Старение сердечно-сосудистой системы характеризуется комплексом патофизиологических изменений, затрагивающих как миокард, так и стенки кровеносных сосудов на структурном, клеточном, молекулярном и функциональном уровнях. Как известно, сердечно-сосудистые заболевания являются основной составляющей возрастной смертности. Старение связано с функциональными изменениями в кровеносных сосудах, в том числе с увеличением жесткости артерий, что является основной причиной артериальной гипертензии. Более того, исследование в недавней публикации показало, что старение артерий больше коррелирует с хронологическим возрастом, чем с сопутствующими изменениями биохимических показателей крови (Fedintsev et al., 2017). Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий является установленным суррогатным маркером атеросклероза. Этот параметр также связан с метаболическим синдромом, чувствительностью к инсулину и другими возрастными функциональными нарушениями.

Целью данного исследования было изучить влияние биологически активной добавки к пище, содержащей терпены пихты сибирской, на здоровых людей среднего возраста. Воздействие исследуемой

биологически активной добавки к пище оценивали по следующим первичным конечным точкам: биологическому возрасту, определенному с помощью ультразвука и аппланационной тонометрии (B4/B1) у здоровых субъектов среднего возраста (Рис. 1).

Материалы и методы

Характеристики субъектов, участвующих в исследовании

Было проведено проспективное, рандомизированное, сравнительное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование на базе обособленного структурного подразделения Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова".

Исследование проводилось в соответствии с требованиями Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 53279-2005, Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей и Правилами Надлежащей клинической практики (GCP) Международной конференции по гармонизации ICH E6 и было одобрено этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова 30.12.2020.

В исследовании приняли участие 60 мужчин и женщин в возрасте 40-65 лет, подписавших форму информированного согласия.

Критериями исключения были:

- Наличие любого из заболеваний или состояний: сахарный диабет; индекс массы тела (ИМТ) ≤ 25 или ≥ 38 кг/м²; артериальная гипертензия второй или третьей степени; острый коронарный синдром или острое нарушение мозгового кровообращения, или транзиторная ишемическая атака, или реваскуляризирующие операции на коронарных или брахиоцефальных артериях в анамнезе; мерцательная аритмия; стенокардия; хроническая сердечная недостаточность; СКФ ≤ 59 мл/мин/1,73 м²; повышение активности АСТ или АЛТ в сыворотке крови более чем в 2,5 раза от верхней границы нормы; хронический гепатит или цирроз печени любой этиологии; онкологическое заболевание любой локализации в настоящее время или в анамнезе.
- Текущая или проводившаяся ранее регулярная медикаментозная терапия, включая все биологически активные добавки к пище, противодиабетические препараты, статины, НПВП, блокаторы РААС менее чем за 14 дней или 5 периодов полувыведения.
- Повышенная чувствительность к исследуемому продукту и/или его компонентам в анамнезе.
- Одновременное участие в другом клиническом исследовании.
- Беременность, кормление грудью.
- Алкогольная и/или наркотическая зависимость в анамнезе.

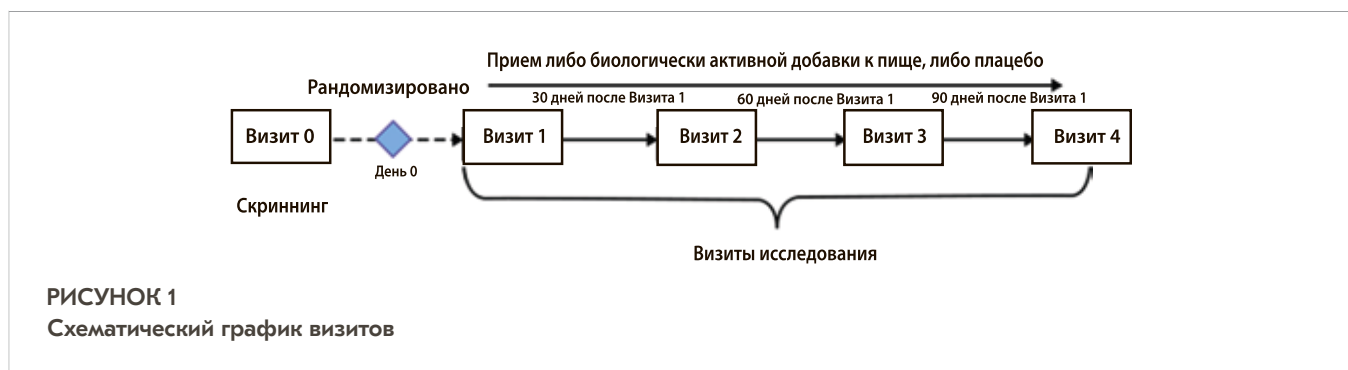


ТАБЛИЦА 1 Антропометрические и биохимические характеристики субъектов обеих групп

Показатель	Группа сравнения	Основная группа	Контрольные значения
Демографические и антропометрические характеристики			
Пол: мужчины, количество человек; женщины, количество человек	2	8	
	28	22	
Возраст, лет	45,5	51,0	
	42,2-51,0	45,5-57,5	
Индекс массы тела, кг/м ²	31,2	30,1	
	28,1-34,0	28,6-31,8	18,5-25 – норма
Частота сердечных сокращений, ударов в минуту	72,5	74,0	25-30 – избыточный вес
	65,5-75,5	69,5-80,0	
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	129	129	
	125-134	125-134	
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	82	82	
	76-90	77-90	
Маркеры углеводного обмена и инсулинорезистентности			
Гликозилированный гемоглобин %	5,50	5,50	4,27-6,07
	5,35-5,70	5,40-5,65	
Глюкоза венозной крови натощак, ммоль/л	5,22	5,36	4,1-5,9
	5,08-5,39	5,12-5,22	
Инсулин, мкЕд./мл	8,29	9,21	2,1-2,7
	5,68-12,17	5,75-13,45	
Маркеры липидного профиля крови			
Триглицериды, Моль/л	1,02	1,14	0,68-0,6
	0,82-1,57	0,90-2,08	
Холестерин – ЛВП, ммоль/л	1,58	1,6	<3,3
	1,51-1,82	1,34-1,88	
Холестерин – ЛНП, ммоль/л	3,66	3,71	1,81-4,04
	3,14-4,33	3,21-4,60	
Маркеры эндотелиальной дисфункции			
Фактор Виллебранда, %	140	115,0	70-150
	114-159	83,5-154	
Гомоцистеин, ммоль/л	9,15	9,7	<20
	5,35-5,70	5,40-5,65	

Примечание: Данные в таблице представлены в виде медианы и межквартильного диапазона.

После обследования субъектов случайным образом разделили на две равные группы по 30 человек: основную и группу сравнения. В Табл. 1 представлены антропометрические и биохимические характеристики субъектов обеих групп. Индивидуальные данные, собранные в [Дополнительной таблице S1](#).

Участники исследования из основной группы получали биологически активную добавку к пище «КардиоОрганик®» по 1 капсуле 3 раза в день за 20 мин до еды в течение 90 дней.

Субъекты из группы сравнения по аналогичной схеме получали плацебо, представляющее собой капсулу той же формы, цвета и размера, что и исследуемый продукт, по аналогичной схеме.

Используемые препараты

Биологически активная добавка к пище "Витатерпен" торговой марки «КардиоОрганик®» производства ООО «Королевфарм» содержит биологически активные вещества природного происхождения в количестве, не превышающем верхний допустимый уровень потребления. Одна капсула (600 мг) содержит не менее: 20 мг терпенов пихты сибирской, 1,7 мг лимонена, 250 мг омега-3 ПНЖК (альфа-линоленовой кислоты), 6,5 мг витамина Е. Количественный состав плацебо; 1 капсула (600 мг) содержит не менее: 592,5 мг — льняного масла, 7,5 мг — витамина Е.

Определяемые параметры

Первичные конечные точки клинического исследования - расчетные показатели биологического возраста:

1. Биологический возраст, определяемый с помощью УЗИ и апplanationной тонометрии (B4/B1)
2. Биологический возраст, определяемый по результатам анализа крови (B4/B1)

Вторичные конечные точки — дополнительные показатели (кровь):

1. Оценка качества жизни по опроснику SF-36 (B4/B1)
2. Интерлейкин-6 (B4/B1)
3. С-реактивный белок (B4/B1)
4. ФНО-α (B4/B1)
5. Ферритин (B4/B1)
6. Перекисное окисление липидов (B4/B1)
7. Инсулин (B4/B1)
8. Фактор Виллебранда (B4/B1)
9. Гомоцистеин (B4/B1)
10. Индекс Омега-3 (B4/B1)
11. Ненасыщенные жирные кислоты (B4/B1)
12. Инсулиноподобный фактор роста ИФР-1 (соматомедин С) (B4/B1)
13. Агрегация тромбоцитов с АДФ (B4/B1)

В динамике наблюдения проводили физикальное обследование субъектов, биохимический анализ крови, ультразвуковую доплерографию сонных артерий и апplanationную тонометрию; отмечали частоту нежелательных явлений и нежелательных реакций, рассчитывали значение биологического возраста.

Скорость пульсовой волны измеряли с помощью прибора SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия). Апplanationный тонометр последовательно накладывали на проксимальную (сонную) артерию и с небольшим интервалом – на дистальную (бедренную) артерию, одновременно регистрируя ЭКГ. Скорость пульсовой волны рассчитывается по времени прохождения волны между точками регистрации, определяемому по зубцу R на ЭКГ. Двустороннее исследование сонных артерий выполняли с помощью ультразвуковой диагностической медицинской системы Vivid E9, Израиль.

Биологический возраст рассчитывали по формулам для женщин и мужчин (Fedintsev et al., 2017).

Артериальный индекс у женщин
 Возраст женщин = $-59,92 + 48,87 \cdot \text{ТКИМ}_{\text{мин}} + 2,4 \cdot \text{ИА} + 32,41 \cdot \log(\text{СПВ}) + 0,64 \cdot \text{СТЕН}_{\text{макс}} - 0,95 \cdot \text{АИ} \cdot \log(\text{СПВ}) - 0,7 \cdot \text{ТКИМ}_{\text{мин}} \cdot \text{СТЕН}_{\text{макс}}$

Артериальный индекс у мужчин:
 Возраст мужчин = $-0,86 + 46,68 \cdot \text{ТКИМ}_{\text{мин}} + 0,17 \cdot \text{СТЕН}_{\text{макс}} + 6,18 \cdot \log(\text{СПВ})$.

Где:

ТКИМ_{мин}-минимальная толщина комплекса интима-медиа в левой или правой сонной артерии, *ИА*-индекс аугментации (степень подъема давления в артерии после возврата отраженной волны; разница дикротической волны и анакроты, деленная на значение центрального пульсового давления), *СПВ*-скорость пульсовой волны, *СТЕН_{макс}*-максимальное из двух значений стеноза слева или справа.

Статистическая обработка

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы STATISTICA v.12. Для оценки статистической значимости полученных различий использовали непараметрические критерии: Манна-Уитни для независимых и Вилкоксона для зависимых выборок. Данные в таблице представлены в виде медианы и интерквартильных размахов. Уровень статистической значимости был принят равным $p < 0,05$.

Результаты

Случаев клинически значимых отклонений при физикальном обследовании ни на одном из визитов ни в одной группе не было. Средние значения биохимических показателей крови в обеих группах в начале и в конце исследования не различались.

По данным ультразвукового исследования сонных артерий у субъектов основной группы отмечено статистически значимое уменьшение минимального значения толщины комплекса интима-медиа справа или слева от исходного уровня. В группе плацебо таких изменений не наблюдалось (Табл. 2).

Снижение этого показателя свидетельствует о благоприятных изменениях сосудистой стенки, сопровождающихся увеличением просвета сонных артерий и, соответственно, улучшением кровоснабжения головного мозга.

Максимальный стеноз сонной артерии справа или слева у субъектов обеих групп статистически значимо не изменился в процессе лечения.

По результатам аппланационной тонометрии выявлено, что на фоне приема изучаемой биологически активной добавки к пище скорость пульсовой волны статистически значимо снижалась по сравнению с исходным уровнем (Табл. 2). Статистически значимых изменений в группе плацебо не было. Снижение скорости пульсовой волны отражает снижение жесткости артерий

(характерное возрастное изменение) и нормализацию скорости возврата отраженной волны. Эти положительные изменения в конечном итоге привели к снижению избыточной нагрузки на левый желудочек и повышению перфузионного давления в коронарных артериях.

В Таблице 3 приведены значения биологического возраста, рассчитанные по данным УЗИ сонных артерий и аппланационной тонометрии. Он уменьшился по сравнению с исходным уровнем у субъектов основной группы и не изменился у субъектов из группы сравнения.

ТАБЛИЦА 2. Результаты ультразвукового исследования сонных артерий и аппланационной тонометрии

Показатель	Группа сравнения		Основная группа	
	До приема плацебо	Через 90 дней после приема плацебо	До приема биологически активной добавки к пище	Через 90 дней после приема биологически активной добавки к пище
Минимальное значение толщины комплекса интима-медиа справа или слева (ТКИМ), мм	0,71	0,73	0,72	0,70 **
	0,66-0,80	0,65-0,80	0,68-0,81	0,64-0,73
Максимальный стеноз сонной артерии справа или слева (СТЕНмакс), %	0	0	25,0	20
	0,0-25,0	0,0-20,0	0,00-25,0	0,00-25
Индекс аугментации (ИА), %	27,0	28	29,0	27
	19,25-33,50	24,0-33,0	22,50-36,00	24,0-32,75
Скорость пульсовой волны, м/с	10,20	9,10	10,50	9,50*
	8,93-10,57	8,10-10,10	9,25-12,45	8,70-10,75

1. Данные в таблице представлены в виде медианы и интерквартильных размахов.

2. Различия статистически значимы по сравнению с началом исследования:

** - $p < 0,001$; * - $p < 0,01$ (непараметрические критерии Вилкоксона для зависимых выборок)

ТАБЛИЦА 3. Биологический возраст (годы), рассчитанный по данным УЗИ сонных артерий и аппланационной тонометрии.

Группа сравнения		Основная группа	
До приема плацебо	Через 90 дней после приема плацебо	До приема биологически активной добавки к пище	Через 90 дней после приема биологически активной добавки к пище
54,7	55,6	57,6	55,0**
50,5-61,2	50,6-61,0	50,5-61,6	48,7-59,4

1. Данные в таблице представлены в виде медианы и интерквартильных размахов.

2. Различия статистически значимы по сравнению с началом исследования:

** - $p < 0,001$; * - $p < 0,01$ (непараметрические критерии Вилкоксона для зависимых выборок).

Обсуждение

В настоящее время возрастает интерес к биомаркерам биологического возраста. Биологический возраст понимается как синтетический показатель, состоящий из одного маркера или комбинации нескольких биологических маркеров, который сам по себе или в сочетании с функциональными маркерами не только коррелирует с хронологическим возрастом, но и способен идентифицировать людей «младше» или «старше» их хронологического возраста в когортах тех же демографических групп (Franceschi et al., 2018).

Толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий является установленным суррогатным маркером атеросклероза (Carpenter et al., 2016). Этот параметр также связан с метаболическим синдромом, чувствительностью к инсулину и другими возрастными функцио-

нальными нарушениями (Lee et al., 2014; Roussel et al., 2016). Показано, что толщина интима-медиа надежно предсказывает прогрессирование болезни Альцгеймера в целом (Wang et al., 2016) и снижение когнитивных функций, связанное с болезнью Альцгеймера, в частности (Buratti et al., 2015). Кроме того, реваскуляризация улучшает когнитивные функции, что позволяет предположить, что связь между стенозом сонных артерий и снижением когнитивных функций может быть причинно-следственной (Lal et al., 2011; Ortega et al., 2014). Помимо этого, ТКИМ в значительной степени связана со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертностью (Murakami et al., 2005).

Другой прогностический фактор сердечно-сосудистых заболеваний, индекс аугментации (ИА), связан с риском симптоматического сердечно-сосудистого заболевания (Numberger et al., 2002). Скорость пульсовой волны

в аорте является надежным предиктором будущих сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин — увеличение СПВ в аорте на 1 м/с соответствует риску с поправкой на возраст, пол и факторы риска на 14%, 15% и 15% от общего числа сердечно-сосудистых событий, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин соответственно (Vlachopoulos et al., 2010). Таким образом, старение артерий можно рассматривать как ключевой фактор общего процесса старения.

В качестве меры биологического возраста в данном исследовании применялись артериальные индексы (Fedintsev et al., 2017). При создании этой модели было изучено более 80 гематологических и функциональных показателей здоровья у хорошо изученной когорты пациентов в течение 2 лет. К ним были применены методы машинного обучения, и наибольшая прогностическая мощь была обнаружена у маркеров жесткости артерий и толщины стенки артерий, которые были объединены в модель артериальных индексов. Артериальные индексы определяли путем объединения четырех функциональных показателей сердечно-сосудистого здоровья по результатам двустороннего сканирования сонных артерий и аппланационной тонометрии. Преимуществом данной модели является неинвазивность измерений. Артериальный индекс был достоверно выше у лиц с гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, чем у здоровых людей, что подтверждает его роль в качестве предиктора биологического возраста (Фединцев и др., 2017).

Предполагается, что улучшение и внедрение персонализированных немедикаментозных вмешательств, включая диету и физические упражнения, с большей вероятностью приведут к здоровому старению населения, чем новые или перепрофилированные лекарства (Guerville et al., 2020). Кроме того, биологически активные добавки к пище могут помочь улучшить определенные параметры качества жизни человека: физическое, умственное, эмоциональное или социальное функционирование.

Следует отметить, что пациенты в возрасте 40-60 лет, принятые в исследование, были относительно здоровы и не нуждались в фармакотерапии. Однако известно, что атеросклеротическое поражение и жесткость сосудов в этом возрасте уже достаточно выражены. Прием биологически активных добавок к пище с высоким профилем безопасности может способствовать улучшению функции эндотелия и снижению биологического возраста. Эта стратегия позволяет продлить здоровье пациента и предотвратить необходимость фармакотерапии, которая, несмотря на свою эффективность, часто связана с нежелательными лекарственными реакциями, индивидуальной непереносимостью и т. д.

Биологически активная добавка к пище содержит комбинацию терпенов пихты. Было установлено, что в нормальных фибробластах терпены индуцируют гены стрессового ответа, аутофагии, регуляции апоптоза и регенерации тканей. В стареющих клетках было продемонстрировано восстановление уровня экспрессии некоторых генов долголетия после обработки экстрактом пихты (Kudryavtseva et al., 2016). В последующих доклинических исследованиях фибробластов человека было показано, что вещество, содержащее терпены пихты,

проявляет антиоксидантную активность, индуцирует аутофагию и влияет на ассоциированные со старением молекулярные пути в транскриптоме и протеоме (Kudryavtseva et al., 2016; Lipatova et al., 2021). Терпеноиды обладают многими свойствами потенциальных геропротекторов, способных эффективно влиять на механизмы старения и возрастных заболеваний (Proshkina et al., 2020), в том числе на эндотелиальную дисфункцию кровеносных сосудов.

У пациентов, принимавших биологически активную добавку к пище в течение 3 месяцев, отмечалось уменьшение минимальной толщины комплекса интима-медиа справа или слева, что являлось проявлением благоприятных изменений в сосудистых стенках: увеличение просвета сонных артерий и, соответственно, усиление улучшения кровоснабжения головного мозга. Снижение скорости пульсовой волны у субъектов основной группы после 3-месячного курса приема биологически активной добавки к пище отражает снижение жесткости артерий (характерное возрастное изменение) и нормализацию скорости возврата отраженной волны, что в конечном итоге приводит к снижению чрезмерной нагрузки на левый желудочек и повышению перфузионного давления в коронарных артериях.

В данной работе оценка биологического возраста и влияния на него биологически активных добавок к пище проводилась исключительно по параметрам сердечно-сосудистой системы. Поэтому естественно, что положительный эффект, полученный от приема добавки, выражался в снижении биологического возраста.

Как упоминалось выше, биологически активная добавка к пище содержит полиненасыщенные жирные кислоты омега-3, витамин Е, лимонен, терпены пихты сибирской, а капсулы плацебо содержат льняное масло, которое также содержит ненасыщенные жирные кислоты омега-3, 6 и 9, и витамин Е. Можно было ожидать, что у субъектов в группе плацебо также наблюдались бы положительные эффекты, но мы не обнаружили статистически значимых изменений показателей, характеризующих состояние сосудистого русла. Это говорит о том, что выявлено положительное влияние терпенов на жесткость стенок сосудов.

Похожим примером является европейский проект RISTOMED, многоцентровое открытое рандомизированное исследование влияния диеты, разработанной для удовлетворения рекомендуемой суточной потребности в питательных веществах, витаминах и минералах, в соответствии с различными культурными традициями, в самостоятельном виде или совместно с тремя БАД, включая d-лимонен, на воспалительные и метаболические маркеры у здоровых людей среднего возраста. Было показано, что добавление d-лимонена в контексте такой диеты может оказывать благотворное влияние на людей среднего возраста, ограничивая негативные последствия хронического воспаления и улучшая параметры резистентности к инсулину (Ostan et al., 2016).

Кроме того, вероятно, что биологически активная добавка к пище, содержащая терпены пихты сибирской, как и любая биологически активная добавка к пище, характеризуется слабым или умеренным кумулятивным эффектом без выраженного влияния на лабораторные

и/или функциональные показатели организма, что, в свою очередь, хорошо характеризует безопасность пищевых добавок. Биологически активная добавка к пище, содержащая терпены пихты сибирской, продемонстрировала высокий профиль безопасности. В то же время необходимы дополнительные исследования для понимания подробных механизмов действия состава веществ, входящих в состав добавки.

Таким образом, по данным инструментального метода обследования (УЗИ и аппланационная тонометрия) доказано, что прием исследуемой биологически активной добавки к пище способствует улучшению кровоснабжения головного мозга. При этом отсутствует влияние на лабораторные показатели, что подтверждает безопасность биологически активной добавки к пище. Положительное влияние исследуемой биологически активной добавки к пище на состояние сосудов в конечном итоге выразилось в статистически значимом снижении биологического возраста, оцененного по модели артериальных индексов.

Заявление о доступности данных

Оригинальные материалы, представленные в исследовании, включены в статью/Дополнительный материал. Дальнейшие запросы можно направлять автору, ответственному за переписку.

Заявление об этике

Исследования с участием людей были рассмотрены и одобрены Этическим комитетом Российского научно-исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия. Пациенты/участники предоставили письменное информированное согласие на участие в этом исследовании.

Вклад авторов

ФМ, МВ, ВП и АМ планировали протокол клинических испытаний; ВП осуществлял сбор и обработку экспериментальных данных; ФМ, МВ, ВП и АМ обсуждали результаты и написали статью.

Финансирование

Это исследование получило финансирование от ООО «Инитиум-Фарм». Спонсор участвовал в разработке дизайна исследования, написании этой статьи или принятии решения о ее публикации.

Конфликт интересов

ФМ является учредителем компании "Инитиум-Фарм", которой принадлежит торговая марка "КардиоОрганик"®. Остальные авторы заявляют, что исследование проводилось при отсутствии каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Примечание издателя

Все заявления, указанные в этой статье, принадлежат исключительно авторам и не обязательно представляют собой заявления их аффилированных организаций или издателя, редакторов и рецензентов. Любой продукт, который может быть оценен в этой статье, или заявления, которые могут быть сделаны его производителем, не гарантируются и не утверждаются издателем.

Дополнительный материал

Дополнительный материал к этой статье можно найти в Интернете по адресу:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2023.1150504/full#supplementary-material>.

Библиография

- Buratti, L., Balestrini, S., Altamura, C., Vitocchi, G., Falsetti, L., Luzzi, S., et al. (2015). Markers for the risk of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 45 (3), 883-890. doi:10.3233/JAD-143135
- Carpenter, M., Sinclair, H., and Kunadian, V. (2016). Carotid intima media thickness and its utility as a predictor of cardiovascular disease: A review of evidence. *Cardiol. Rev.* 24 (2), 70-75. doi:10.1097/CRD.0000000000000077
- Fedintsev, A., Kashtanova, D., Tkacheva, O., Strazhesko, I., Kudryavtseva, A., Baranova, A., et al. (2017). Markers of arterial health could serve as accurate non-invasive predictors of human biological and chronological age. *Aging (Albany NY)* 9 (4), 1280-1292. doi:10.18632/aging.101227
- Franceschi, C., Garagnani, P., Morsiani, C., Conte, M., Santoro, A., Grignolio, A., et al. (2018). The continuum of aging and age-related diseases: Common mechanisms but different rates. *Front. Med. (Lausanne)* 5, 61. doi:10.3389/fmed.2018.00061
- Guerville, F., De Souto Barreto, P., Ader, I., Andrieu, S., Casteilla, L., Dray, C., et al. (2020). Revisiting the hallmarks of aging to identify markers of biological age. *J. Prev. Alzheimers Dis.* 7 (1), 56-64. doi:10.14283/jpad.2019.50
- Kudryavtseva, A., Krasnov, G., Lipatova, A., Alekseev, B., Maganova, F., Shaposhnikov, M., et al. (2016). Effects of *Abies sibirica* terpenes on cancer- and aging-associated pathways in human cells. *Oncotarget* 7 (50), 83744-83754. doi:10.18632/oncotarget.13467
- Lal, B. K., Younes, M., Cruz, G., Kapadia, I., Jamil, Z., and Pappas, P. J. (2011). Cognitive changes after surgery vs stenting for carotid artery stenosis. *J. Vasc. Surg.* 54 (3), 691-698. doi:10.1016/j.jvs.2011.03.253
- Lee, Y. H., Shin, M. H., Kweon, S. S., Nam, H. S., Park, K. S., Choi, J. S., et al. (2014). Normative and mean carotid intima-media thickness values according to metabolic syndrome in Koreans: The namwon study. *Atherosclerosis* 234 (1), 230-236. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.02.023
- Lipatova, A., Krasnov, G., Vorobyov, P., Melnikov, P., Alekseeva, O., Vershinina, Y., et al. (2021). Effects of Siberian fir terpenes extract Abisil on antioxidant activity, autophagy, transcriptome and proteome of human fibroblasts. *Aging (Albany NY)* 13 (16), 20050-20080. doi:10.18632/aging.203448
- Moskalev, A. (2019). Biomarkers of human aging. Springer International Publishing: Imprint: Springer.
- Moskalev, A. (2020). The challenges of estimating biological age. *Elife* 9, e54969. doi:10.7554/eLife.54969
- Murakami, S., Otsuka, K., Hotta, N., Yamanaka, G., Kubo, Y., Matsuoka, O., et al. (2005). Common carotid intima-media thickness is predictive of all-cause and cardiovascular mortality in elderly community-dwelling people: Longitudinal Investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County (LILAC) study. *Biomed. Pharmacother.* 1 (1), S49-S53. doi:10.1016/s0753-3322(05)80010-1
- Nurnberger, J., Keflioglu-Scheiber, A., Opazo Saez, A. M., Wenzel, R. R., Philipp, T., and Schafers, R. F. (2002). Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J. Hypertens.* 20 (12), 2407-2414. doi:10.1097/00004872-200212000-00020
- Ortega, G., Alvarez, B., Quintana, M., Yugueros, X., Alvarez-Sabin, J., and Matas, M. (2014). Asymptomatic carotid stenosis and cognitive improvement using transcervical stenting with protective flow reversal technique. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 47 (6), 585-592. doi:10.1016/j.ejvs.2014.02.022
- Ostan, R., Bene, M. C., Spazzafumo, L., Pinto, A., Donini, L. M., Pryn, F., et al. (2016). Impact of diet and nutraceutical supplementation on inflammation in elderly people. Results from the RISTOMED study, an open-label randomized controlled trial. *Clin. Nutr.* 35 (4), 812-818. doi:10.1016/j.clnu.2015.06.010
- Proshkina, E., Plyusnin, S., Babak, T., Lashmanova, E., Maganova, F., Koval, L., et al. (2020). Terpenoids as potential geroprotectors. *Antioxidants (Basel)* 9 (6), 529. doi:10.3390/antiox9060529
- Roussel, R., Natali, A., Balkau, B., Hojlund, K., Sanchez, G., Nolan, J. J., et al. (2016). Beta-cell function is associated with carotid intima-media thickness independently of insulin resistance in healthy individuals. *J. Hypertens.* 34(4), 685-691. doi:10.1097/HJH.0000000000000842
- Vlachopoulos, C., Aznaouridis, K., and Stefanadis, C. (2010). Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55 (13), 1318-1327. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.061
- Wang, T., Mei, B., and Zhang, J. (2016). Atherosclerotic carotid stenosis and cognitive function. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 146, 64-70. doi:10.1016/j.clineuro.2016.03.027