

УДК 616.36-02:547.262+577.16.02

А.Г. ШЛЯХТУН

старший научный сотрудник отдела витаминологии и нутрицевтики¹

Е.Ф. РАДУТА

ученый секретарь¹

В.Ч. ПОЛУБОК

научный сотрудник отдела доклинического и экспериментального исследования¹

В.А. ГУРИНОВИЧ, канд. биол. наук,

ведущий научный сотрудник отдела витаминологии и нутрицевтики¹

А.А. ОСТРОВСКИЙ, доктор мед. наук, профессор,

Почетный профессор¹

¹Республиканское научно-исследовательское унитарное предприятие

«Институт биохимии биологически активных соединений

Национальной академии наук Беларуси»,

г. Гродно, Республика Беларусь

Статья поступила 13.10.2025 г.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКИ БИОСИНТЕЗА НАД В ПРОФИЛАКТИКЕ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У КРЫС

Показано, что предшественники биосинтеза НАД обеспечивают нормализацию ряда показателей липидного метаболизма при хронической алкогольной интоксикации и препятствуют развитию алкоголь-индуцированного стеатоза печени у крыс.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, стеатоз, гепатопротектор, никотинамидаденин-динуклеотид, никотинамид, никотинамид рибозид, никотинамидмононуклеотид, обмен липидов.

SHLYANTUN A.H., Senior Researcher¹

RADUTA A.F., Scientific Secretary¹

POLUBOK V.CH., Researcher¹

GURINOVICH V.A., PhD in Biol. Sc., Leading Researcher¹

ASTROWSKI A.A., Doctor of Med.Sc., Professor, Professor Emeritus¹

¹Institute of biochemistry of biologically active compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Republic of Belarus

METABOLIC PRECURSORS OF NAD BIOSYNTHESIS IN THE PREVENTION OF ALCOHOL-INDUCED LIVER STEATOSIS IN RATS

It has been shown that precursors of NAD biosynthesis restore key parameters of lipid metabolism in chronic alcohol intoxication and inhibit the progression of alcohol-induced hepatic steatosis in rats.

Keywords: alcoholic liver disease, steatosis, hepatoprotectant, nicotinamide adenine dinucleotide, nicotinamide, nicotinamide riboside, nicotinamide mononucleotide, lipid metabolism.

Введение. Хроническое злоупотребление алкоголем является одной из ведущих причин заболеваний печени во всем мире. Алкогольная болезнь печени (АБП) охватывает широкий спектр патологий, включая стеатоз, алкогольный гепатит, фиброз и цирроз. Наиболее ранним и распространенным проявлением является алкогольный стеатоз – избыточное накопление липидов в гепатоцитах. Эта стадия обычно протекает бессимптомно и может быть обратимой, однако при продолжительном воздействии этанола она прогрессирует до стеатогепатита, а затем – до фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Более чем у 90% лиц, хронически злоупотребляющих алкоголем, развивается стеатоз, при этом у 25% формируется алкогольный гепатит, а у 15% – цирроз [1].

Ключевым механизмом формирования стеатоза является нарушение окислительно-восстановительного баланса НАД/НАДН в гепатоцитах. В результате окисления этанола и ацетальдегида происходит истощение пула НАД и накопление НАДН. Этот дисбаланс усугубляется комплексом нутриционных, метаболических и транспортных нарушений [2]. Дефицит НАД затрагивает все звенья липидного метаболизма: синтез и экспорт триглицеридов, поглощение и β окисление жирных кислот, липофагию и внутриклеточное накопление липидов. Нарушения липидного метаболизма рассматриваются как важнейшее звено патологического каскада повреждения печени при алкогольной интоксикации [3].

На поздних стадиях АБП (цирроз, карцинома) единственным эффективным методом

лечения остается трансплантация печени. В настоящее время отсутствуют фармакологические средства с доказанной эффективностью для терапии АБП, что делает актуальной разработку новых подходов к профилактике и лечению [4, 5].

Перспективным направлением является поддержание метаболического равновесия НАД/НАДН и предотвращение необратимых структурных повреждений печени.

Ранее нами было показано, что предшественники биосинтеза НАД – никотинамид (НАМ), никотинамида рибозид (НР) и никотинамидмононуклеотид (НМН) (рисунок 1) – нормализуют соотношение НАД/НАДН при хронической алкогольной интоксикации и обладают гепатопротекторным действием [6, 7], что впоследствии подтвердили и другие исследователи [8, 9].

Однако механизмы их влияния на липидный метаболизм и потенциал применения для профилактики алкоголь-индуцированного стеатоза остаются не изученными.

Целью настоящей работы являлась оценка профилактической эффективности предшественников НАД (НАМ, НР и НМН) в отношении развития стеатоза печени при моделировании ХАИ у крыс.

Материалы и методы исследований. В работе использовали НАМ производства Sigma-Aldrich (№ кат. N-3376). Синтез НР и НМН проводили как описано ранее [10].

Подлинность соединений и чистота (>98 %) подтверждены при помощи ИК-Фурье-спектроскопии и хроматографически.

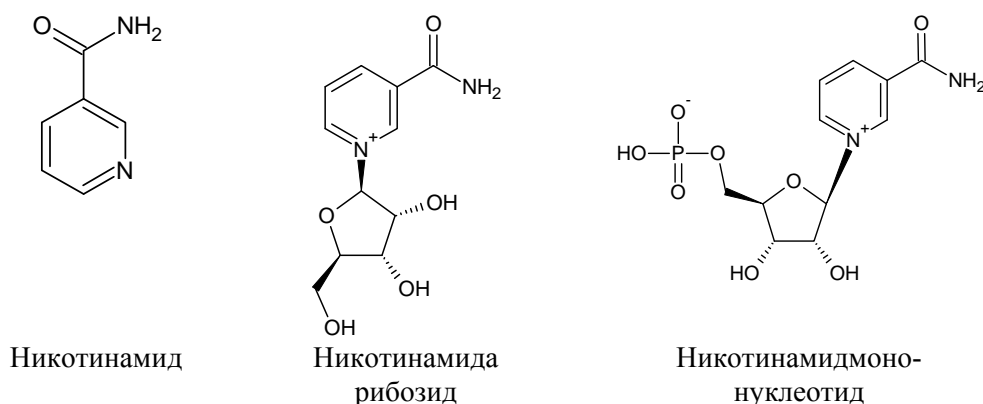


Рисунок 1. – Химические структуры биосинтетических предшественников НАД

Все прочие использованные реактивы были квалификации «х.ч.» или «о.с.ч.». Буферные растворы готовили с использованием деионизированной воды, полученной на системе водоподготовки Ultra H7 (Hydrolab, Польша).

Исследование проведено на 40 половозрелых крысах самца линии Wistar с массой в начале эксперимента 180-200 г. Животные были акклиматизированы к условиям вивария в течение 7 дней до начала эксперимента. Содержание осуществляли в стандартных пластиковых клетках (по 8 особей в клетке) при контролируемой температуре ($22 \pm 2^\circ\text{C}$), влажности ($55 \pm 10\%$) и естественном световом цикле. Доступ к стандартному гранулированному комбикорму и воде осуществлялся *ad libitum*.

При работе с животными соблюдались этические нормы, установленные "Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях". Дизайн эксперимента одобрен комитетом по биоэтике ГП "Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси".

Животные были случайным образом разделены на 5 экспериментальных групп по 8 крыс в каждой – контрольную, ХАИ, ХАИ + НАМ, ХАИ + НР и ХАИ + НМН.

Для индукции алкогольного поражения печени крысам в/ж вводили 30 % раствор этанола в дозе 10 г/кг/сут на протяжении 14 суток. Раствор этанола вводился дважды в сутки в дозе 5,0 г/кг/раз, в утреннее и вечернее время, с интервалом 12 часов (800 и 2000). Животные контрольной группы получали эквивалентные количества воды.

С первого дня и на протяжении 14 суток эксперимента животные ежедневно в 10^{00} , через 2 часа после утренней интоксикации этанолом, получали НАМ, НР или НМН в дозах по 2,05 ммоль/кг/сут. Субстанции вводили в/ж в 2 % крахмале. Животные в группах Контроль и ХАИ получали эквивалентные количества 2 % крахмала вместо препаратов.

По истечении 14 дней эксперимента, после 12-часовой пищевой депривации (с сохранением свободного доступа к воде), животных подвергали эвтаназии путем декапитации [11]. После чего собирали образцы

крови и выделяли печень без перфузирования на льду ($0-4^\circ\text{C}$). Печень быстро извлекали, промокали фильтровальной бумагой и взвешивали. Для биохимических исследований ткани немедленно замораживали в жидком азоте. До анализа образцы хранились при -82°C .

Сыворотку крови получали центрифугированием при $3000\text{ g} \times 15\text{ мин}$. В сыворотке определяли уровни ОХ, ТГ, ЛПВП с помощью клинико-диагностических наборов реагентов ("АнализМед", Беларусь). Уровни СЖК определяли по методу Duncombe [12].

Определение содержания ТГ и ОХ, а также жирнокислотного состава, проводили в хлороформ-метанольных экстрактах печени [13]. Содержание ТГ и ОХ в экстрактах определяли с использованием вышеуказанных наборов после удаления растворителя током азота. Для анализа жирнокислотного состава проводили трансэтерификацию ТГ и эфиров холестерина в экстракте липидов печени свежеприготовленным NaOCH_3 в абсолютном метаноле с последующим газохроматографическим детектированием метиловых эфиров ЖК. Пример хроматограммы приведен на рисунке 2. Анализ проводился с использованием газового хроматографа модели 7890В (Agilent Technologies, США) с пламенно-ионизационным детектором. В качестве газа-носителя использовался азот (ОСЧ 1 сорт по ГОСТ 9293-74). Разделение осуществляли на колонке HP-88 $100\text{ м} \times 0,25\text{ мм} \times 0,20\text{ мкм}$ (J&W Scientific, № кат. 112-88A7) в температурном градиенте: 75°C с выдержкой в течение 1 мин, нагрев $20^\circ\text{C}/\text{мин}$ до 175°C с выдержкой в течение 30 мин, нагрев $15^\circ\text{C}/\text{мин}$ до 210°C с выдержкой в течение 50 мин. Температура детектора – 250°C . Время анализа образца – 85 мин.

Расчёт содержания ЖК в образцах проводили с использованием метода внешнего стандарта (Supelco, США; № кат. CRM47885). Для расчётов использовали программное обеспечение OpenLab CDC (Agilent Technologies, США) и UniChrom 5.1 (ООО "Новые Аналитические Системы", Беларусь).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программного обеспечения Prism 8 (GraphPad, США) и Statistica 12 (StatSoft, США).

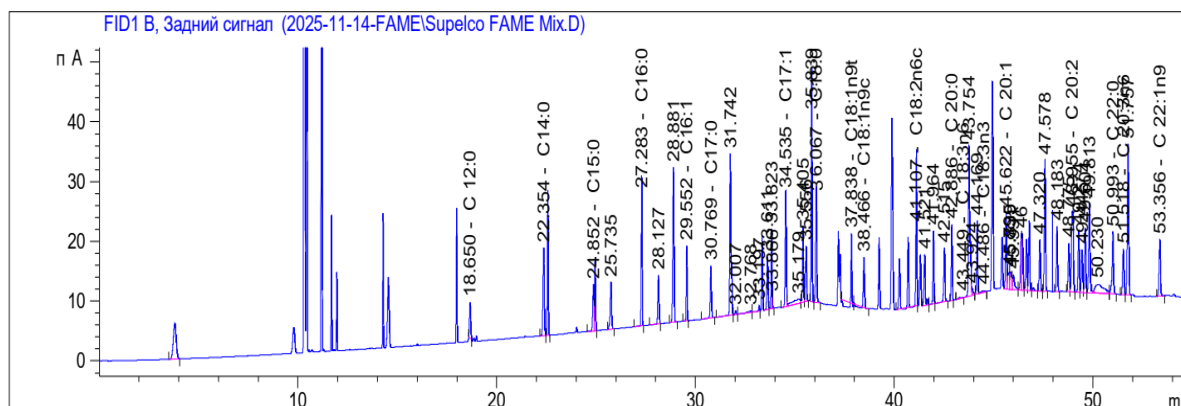


Рисунок 2. – Хроматограмма стандартной смеси метиловых эфиров ЖК

Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка, а однородность дисперсий – критерия Левена. Для выявления различий между группами применяли однофакторный дисперсионный анализ с последующим тестом Тьюки. Для данных, не отвечающих критериям нормальности, использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса с *post-hoc* тестом Данна. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. При нормальном распределении данные выражены как $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего. В случае отклонения от нормальности – в виде $Me [Q25; Q75]$, где Me – медиана, $Q25$ – 25-й перцентиль, а $Q75$ – 75-й перцентиль.

Результаты и обсуждение. ХАИ индуцировала комплексное нарушение липидного обмена, что проявлялось развитием стеатоза печени и дислипидемии. Как показано в Таблице 1, в группе ХАИ наблюдалось значимое увеличение печеночного индекса на 24,9 %, а

содержание ТГ и ОХ в ткани печени возросло в 2,3 и 1,4 раза соответственно по сравнению с контролем.

Параллельно в сыворотке крови зафиксирована картина атерогенной дислипидемии: концентрация ОХ и ТГ повысилась на 81 % и 152 % соответственно, на фоне снижения уровня ХЛВП и повышения концентрации СЖК (таблица 2).

Введение НАМ оказывало умеренный протекторный эффект, незначительно снижая уровни липидов в печени и сыворотке, но не приводя к полной нормализации показателей. В отличие от НАМ, введение НР и НМН эффективно предотвращало развитие стеатоза и дислипидемии. В этих группах печеночный индекс, содержание ТГ и холестерина в печени достоверно не отличались от контрольных значений. В сыворотке крови отмечалась полная нормализация липидного профиля: уровни ОХ, ТГ, ХЛВП и СЖК соответствовали показателям контрольных животных.

Таблица 1. – Влияние предшественников биосинтеза НАД на маркеры развития алкогольного стеатоза в печени крыс в условиях хронической алкоголизации

Группы	Печеночный индекс, %	Содержание липидов	
		ТГ, мг/г печени	ОХ, мкг/г печени
Контроль	2,73±0,30	10,95±0,88	333,6±22,8
ХАИ	3,41±0,04 *	24,96±1,70 ***	464,7±25,8 ***
ХАИ + НАМ	3,23±0,07 *	19,37±1,13 **	402,7±32,9 **
ХАИ + НР	2,86±0,02 #	15,43±1,10 ##	352,9±22,3 ##
ХАИ + НМН	2,90±0,05 #	14,84±0,88 ##	353,3±20,2 ##

Примечание – здесь и далее в таблицах – *, **, *** – $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой соответственно; #, ##, ### – $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ по сравнению с группой ХАИ соответственно

Таблица 2. – Влияние предшественников биосинтеза НАД на содержание липидов в сыворотке крыс в условиях хронической алкоголизации, ммоль/л

Группы	Показатели			
	ОХ	ТГ	ХЛВП	СЖК
Контроль	4,05±0,40	0,715±0,07	2,83±0,37	0,47±0,01
ХАИ	7,34±0,95 *	1,80±0,08 *	2,24±0,28 *	0,72±0,06 *
ХАИ + НАМ	5,71±0,54	1,16±0,09 *	2,30±0,26 *	0,68±0,03 *
ХАИ + НР	4,02±0,38 #	1,03±0,13 #	2,88±0,32 #	0,58±0,03 #
ХАИ + НМН	3,56±0,62 #	0,77±0,13 #	2,81±0,15 #	0,55±0,03 #

Соотношение жирных кислот в печени в целом отражает изменения транспорта, метаболизма, и процессов окисления липидов.

В условиях эксперимента выявлены значительные изменения жирнокислотного состава липидов печени крыс, индуцированные хроническим введением этанола (таблица 3).

Наблюдалось значимое увеличение уровней пальмитата (C16:0) на 55 % и олеата (C18:1n9) на 35%, при одновременном снижении уровней стеарата (C18:0) на 36 % и доли ПНЖК, включая арахидоновую (C20:4n6) на 33% и докозагексаеновую (C22:6n3) на 32%, также отмечено значительное снижение содержания их предшественников (C18:3n3, C18:3n6).

Наблюдаемые изменения жирнокислотного состава аналогичны таковым у людей. Так, в печени пациентов с алкогольной зависимостью наблюдается повышение уровней МНЖК и снижение ПНЖК, что является прогностическим критерием прогрессирования АБП [14].

Увеличение доли насыщенных ЖК и МНЖК при ХАИ является последствием ингибирования β-окисления и активации *de novo* липогенеза, а снижение уровня ПНЖК связано со снижением активностей микросомальных элонгаз и десатураз, в частности Δ5- и Δ6-десатураз [15].

Таблица 3. – Изменение жирнокислотного состава липидов печени крыс под воздействием предшественников биосинтеза НАД в условиях хронической алкоголизации

ЖК	Группы				
	Контроль	ХАИ	ХАИ + НАМ	ХАИ + НР	ХАИ + НМН
C16:0	16,42 [14,67; 19,1]	25,46*** [24,02; 27,16]	24,41** [23,24; 27,42]	14,11## [13,66; 15,63]	13,73## [13,05; 14,72]
C18:0	24,12 [23,87; 27,32]	16,27*** [14,66; 17,88]	16,43*** [15,95; 16,92]	23,76## [22,17; 25,83]	25,10## [23,63; 25,9]
C18:1n9	16,79 [16,43; 18,41]	22,71*** [20,61; 23,26]	23,04** [22,38; 23,49]	14,44## [14,28; 15,52]	15,99## [13,97; 16,45]
C18:2n6	8,15 [7,85; 8,71]	11,12*** [10,78; 12,35]	11,29*** [11,01; 11,34]	7,89### [7,22; 8,64]	7,11### [6,75; 7,7]
C18:3n6	0,040 [0,039; 0,051]	0,010*** [0,010; 0,011]	0,010*** [0,009; 0,011]	0,040### [0,039; 0,041]	0,040### [0,039; 0,041]
C18:3n3	0,097 [0,091; 0,102]	0,025*** [0,023; 0,029]	0,027*** [0,025; 0,028]	0,085### [0,08; 0,098]	0,100### [0,093; 0,103]
C20:3n6	0,017 [0,016; 0,02]	0,014*** [0,012; 0,015]	0,013*** [0,012; 0,013]	0,016## [0,015; 0,017]	0,016# [0,015; 0,016]
C22:1n9	0,015 [0,014; 0,017]	0,007*** [0,007; 0,007]	0,008*** [0,006; 0,008]	0,017### [0,016; 0,018]	0,016### [0,015; 0,017]
C20:4n6	23,10 [20,51; 23,51]	15,47*** [14,41; 16,52]	13,81*** [13,21; 15,92]	19,68## [17,84; 22,56]	18,15# [17,63; 21,12]
C22:6n3	3,10 [2,91; 3,17]	2,10* [1,90; 2,22]	2,13* [2,01; 2,22]	3,51## [3,43; 3,74]	3,23# [2,92; 3,29]

Введение НАМ не оказывало значимого влияния на жирнокислотный состав липидов печени, в то время как НР и НМН в условиях хронической алкоголизации эффективно предотвращали изменения уровней ЖК, сохраняя их на уровне контрольных животных.

Наблюдаемые различия в антистеатозном и гиполлипидемическом действии изученных соединений, по-видимому, связаны с их различной эффективностью как предшественников НАД. Слабая эффективность НАМ согласуется с известными ограничениями его биотрансформации в НАД. Напротив, мощный антистеатозный эффект НР и НМН, вероятно, опосредован их способностью быстро и эффективно восполнять пул НАД, тем самым нивелируя ключевое метаболическое последствие алкогольной интоксикации – нарушение окислительно-восстановительного баланса НАД/НАДН в гепатоцитах [6–9].

Для построения целостной картины протекторного действия НР и НМН в отношении липидного метаболизма печени при алкогольной интоксикации целесообразно проведение дополнительных исследований, направленных на изучение экспрессии генов ключевых транскрипционных факторов (PPAR α , ChREBP, SREBP-1c) и активностей ферментов липидного обмена. В первую очередь это касается маркеров *de novo* липогенеза (ацетил-КоА-карбоксилаза, синтаза жирных кислот), ферментов синтеза МНЖК (стеароил-КоА-десатураза-1), а также Δ^5 - и Δ^6 -десатураз, участвующих в биосинтезе длинноцепочечных ПНЖК.

Заключение. В результате проведенного исследования была впервые проведена сравнительная оценка профилактической эффективности трех предшественников биосинтеза НАД – никотинамида, никотинамид рибозида и никотинамидмононуклеотида – в отношении развития алкоголь-индуцированного стеатоза печени у крыс.

Установлено, что никотинамид рибозид и никотинамидмононуклеотид проявляют выраженный гепатопротекторный эффект, предотвращая накопление триацилглицеролов и холестерина в ткани печени и нормализуя липидный профиль сыворотки крови в условиях хронической алкоголизации. Важ-

ным результатом является также их способность восстанавливать физиологический жирнокислотный состав печеночных липидов, нарушенный действием этанола.

В отличие от них, никотинамид оказывал лишь умеренное и статистически неполное защитное действие на все исследованные параметры липидного обмена.

Полученные данные позволяют заключить, что выраженный антистеатозный эффект никотинамид рибозида и никотинамидмононуклеотида, вероятно, обусловлен их высокой биодоступностью и способностью быстро восполнять пул НАД в гепатоцитах, тем самым нивелируя ключевое метаболическое последствие алкогольной интоксикации – нарушение окислительно-восстановительного баланса НАД/НАДН. Ограниченная эффективность НАМ согласуется с известными особенностями его метаболизма.

Таким образом, никотинамидрибозид и никотинамидмононуклеотид продемонстрировали наибольший потенциал в качестве перспективных средств для профилактики ранних стадий алкогольной болезни печени. Дальнейшие исследования должны быть сфокусированы на изучении молекулярных механизмов их действия, включая влияние на экспрессию ключевых транскрипционных факторов и активность ферментов липидного метаболизма.

Благодарности. Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Исследовать гепатопротекторную активность метаболитических предшественников никотинамидадениндинуклеотида при алкогольной интоксикации» (№ гос. регистрации 20210990) по заданию 4.1.2.3. подпрограммы "Экспериментальная медицина" государственной программы научных исследований "Трансляционная медицина" на 2021-2025 годы (договор № 03/21/2021-29-018 от 17.02.2021).

Авторы выражают свою искреннюю благодарность М. Tomulewicz и А. Zakrzeska, M.D., PhD (Высшая медицинская школа г. Белосток, Польша) за бескорыстное предоставление некоторых реагентов, использованных в работе.

Список обозначений

АБП – алкогольная болезнь печени; ЖК – жирная кислота; МНЖК – мононенасыщенные жирные кислоты; НАД – никотинамидаденинди-

нуклеотид окисленный; НАДН – никотинамидадениндинуклеотид восстановленный; НАМ – никотинамид; НР – никотинамида рибозид; НМН – никотинамидмононуклеотид; ОХ – общий холестерин; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; СЖК – свободные жирные кислоты; ТГ – триацилглицеролы; ХЛВП – холестерол липопротеинов высокой плотности; ХАИ – хроническая алкогольная интоксикация

Список использованных источников

1. Alcohol-associated liver disease - Global epidemiology / F. Åberg, Z. G. Jiang, H. Cortez-Pinto, V. Männistö // *Hepatology*. – 2024. – Vol. 80, № 6. – P. 1307–1322. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000899.
2. French, S. W. Chronic alcohol bingeing injures the liver and other organs by reducing NAD⁺ levels required for sirtuin's deacetylase activity / S. W. French // *Exp. Mol. Pathol.* – 2016. – Vol. 100, № 2. – P. 303–306. DOI: 10.1016/j.yexmp.2016.02.004.
3. Chen, M. Alcohol and the mechanisms of liver disease / M. Chen, W. Zhong, W. Xu // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2023. – Vol. 38. – P. 1233–1240. DOI: 10.1111/jgh.16282.
4. Pharmacological interventions for alcoholic liver disease (alcohol-related liver disease): an attempted network meta-analysis / E. Buzzetti, M. Kalafateli, D. Thorburn [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – Vol. 3, № 3. – Art. CD011646. doi: 10.1002/14651858.CD011646.pub2.
5. ACG Clinical Guideline: alcohol-associated liver disease / L. L. Joplin, A. K. Singal, R. Bataller [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2024. – Vol. 119, № 1. – P. 30–54. DOI: 10.14309/ajg.00000000000002572.
6. Шляхтун, А.Г. Влияние профилактического введения предшественников биосинтеза никотинамидадениндинуклеотида на активность систем метаболизма спиртов и альдегидов в печени крыс при острой тяжелой алкогольной интоксикации / А.Г. Шляхтун, Е. В. Букша, Е. В. Богдевич [и др.] // *Физ.-хим. биол. как основа совр. медицины : докл. междунар. науч. конф., посвящ. 75-летию со дня рождения проф. Е. В. Барковского, Минск, 28 октября 2022 г.* / под ред. В. В. Хрусталёва, А. Д. Тагановича, Т. А. Хрусталёвой. – Минск, 2022. – С. 377–382.
7. Шляхтун, А. Г. Протекторное действие предшественников биосинтеза никотинамидадениндинуклеотида на функциональное состояние митохондрии печени при алкогольной интоксикации / А. Г. Шляхтун, И. П. Сутько, Е. В. Букша [и др.] // *Биохимия и молекулярная биология*. – 2023. – Т. 2, № 3. – С. 14–21.
8. Restoring energy metabolism by NAD⁺ supplement prevents alcohol-induced liver injury and boosts liver regeneration / Y. Liu, C. Cheng, H. Gao [et al.] // *Food Sci. Nutr.* – 2024. – Vol. 12, № 7. – P. 5100–5110. DOI: 10.1002/fsn3.4159.
9. β-Nicotinamide mononucleotide alleviates alcohol-induced liver injury in a mouse model through activation of NAD⁺/SIRT1 signaling pathways / X. Yang, E. Zheng, Y. Lin [et al.] // *Hereditas.* – 2025. – Vol. 162, № 1. – Art. 161. doi: 10.1186/s41065-025-00529-x.
10. Liu, R. A novel preparation of nicotinamide mononucleotide / R. Liu, J. Visscher // *Nucleosides Nucleotides.* – 1994. – Vol. 13, № 5. – P. 1215–1216. DOI: 10.1080/15257779408011891.
11. Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 1. DGXI of the European Commission / B. Close, K. Banister, V. Baumans [et al.] // *Lab Anim.* – 1996. – Vol. 30, № 4. – P. 293–316. DOI: 10.1258/002367796780739871.
12. Duncombe, W. G. The colorimetric microdetermination of non-esterified fatty acids in plasma / W. G. Duncombe // *Clinica Chim. Acta.* – 1964. – Vol. 9. – P. 122–125. DOI: 10.1016/0009-8981(64)90004-x.
13. Folch, J. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues / J. Folch, M. Lees, S. G. H. Sloane // *J. Biol. Chem.* – 1957. – Vol. 226, № 1. – P. 497–509.
14. Fatty acid composition of liver total lipids in alcoholic patients with and without liver damage / M. P. de la Maza, S. Hirsch, S. Nieto [et al.] // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 1996. – Vol. 20, № 8. – P. 1418–1422. DOI: 10.1111/j.1530-0277.1996.tb01143.x.
15. Buko, V. U. Role of microsomal ethanol-oxidizing system in regulation of linoleoyl-CoA desaturase activity after long-term ethanol administration / V. U. Buko, L. I. Sushko // *Alcohol Alcohol.* – 1988. – Vol. 23. – № 1. – P. 69–71.

References

1. Åberg F., Jiang Z.G., Cortez-Pinto H., Männistö V. Alcohol-associated liver disease-Global epidemiology. *Hepatology*, 2024, vol. 80, iss. 6, pp. 1307–1322. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000899
2. French S.W. Chronic alcohol bingeing injures the liver and other organs by reducing NAD⁺ levels required for sirtuin's deacetylase activity. *Exp. Mol. Pathol.*, 2016, vol. 100, iss. 2, pp. 303–306. DOI: 10.1016/j.yexmp.2016.02.004
3. Chen M., Zhong W., Xu W. Alcohol and the mechanisms of liver disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2023, vol. 38, pp. 1233–1240. DOI: 10.1111/jgh.16282
4. Buzzetti E., Kalafateli M., Thorburn D., et al. Pharmacological interventions for alcoholic liver disease (alcohol-related liver disease): an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2017, vol. 3, no. 3, article CD011646. DOI: 10.1002/14651858.CD011646.pub2
5. Jophlin L.L., Singal A.K., Bataller R., et al. ACG Clinical Guideline: alcohol-associated liver disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2024, vol. 119, iss. 1, pp. 30–54. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002572
6. Shlyahatun A.H., Buksha E.V., Bogdevich E.V., et al. Vliyanie profilakticheskogo vvedeniya pedshestvennikov biosinteza nikotinamidadenindinukleotida na aktivnost' sistem metabolizma spirtov i al'degidov v pecheni kry's pri ostroj tyazhelej alkohol'noj intoksikaczii [The effect of prophylactic administration of nicotinamide adenine dinucleotide biosynthesis precursors on the activity of alcohol and aldehyde metabolism systems in rat liver during acute severe alcohol intoxication]. *Fiz.-khim. biol. kak osnova sovr. medicziny`* [Physico-chemical biology as the basis of modern medicine: abstracts of reports of participants of the republican conference with international participation]. Eds. Khrustalev V.V., Taganovich A.D., Khrustaleva T.A., Minsk, 2022, pp. 377–382. (Russian)
7. Shlyahatun A.H., Sutsko I.P., Buksha E.V., et al. Protektornoe dejstvie pedshestvennikov biosinteza nikotinamidadenindinukleotida na funkczional'noe sostoyanie mitokhondrii pecheni pri alkohol'noj intoksikaczii [Protective effect of precursors of nicotinamide adenine dinucleotide biosynthesis on liver mitochondrial functions in alcohol intoxication]. *Biokhimiya i molekulyarnaya biologiya* [Biochemistry and Molecular Biology]. 2023, vol. 2, iss. 3, pp. 14–21. (Russian)
8. Liu Y., Cheng C., Gao H., et al. Restoring energy metabolism by NAD⁺ supplement prevents alcohol-induced liver injury and boosts liver regeneration. *Food Sci. Nutr.*, 2024, vol. 12, iss. 7, pp. 5100–5110. DOI: 10.1002/fsn3.4159
9. Yang X., Zheng E., Lin Y., et al. β-Nicotinamide mononucleotide alleviates alcohol-induced liver injury in a mouse model through activation of NAD⁺/SIRT1 signaling pathways. *Hereditas*, 2025, vol. 162, iss. 1, article 161. DOI: 10.1186/s41065-025-00529-x
10. Liu R., Visscher J. A novel preparation of nicotinamide mononucleotide. *Nucleosides Nucleotides.*, 1994, vol. 13, iss. 5, pp. 1215–1216. DOI: 10.1080/15257779408011891.
11. Close B., Banister K., Baumans V., et al. Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 1. DGXI of the European Commission. *Lab Anim.*, 1996, vol. 30, iss. 4, pp. 293–316. DOI: 10.1258/002367796780739871
12. Duncombe W. G. The colorimetric micro-determination of non-esterified fatty acids in plasma. *Clinica Chim. Acta*, 1964, vol. 9, pp. 122–125. DOI: 10.1016/0009-8981(64)90004-x
13. Folch J., Lees M., Sloane S.G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J. Biol. Chem.*, 1957, vol. 226, iss. 1, pp. 497–509.
14. de la Maza M. P., Hirsch S., Nieto S., et al. Fatty acid composition of liver total lipids in alcoholic patients with and without liver damage. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 1996, vol. 20, iss. 8, pp. 1418–1422. DOI: 10.1111/j.1530-0277.1996.tb01143.x
15. Buko V.U., Sushko L.I. Role of microsomal ethanol-oxidizing system in regulation of linoleoyl-CoA desaturase activity after long-term ethanol administration. *Alcohol Alcohol.*, 1988, vol. 23, iss. 1, pp. 69–71.

Received 13.10.2025