

**Анатолий ДЕЕВ**

кандидат биологических наук, доцент кафедры общей и медицинской биофизики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, председатель Московского отделения геронтологического общества при РАН

ЛЕКТОРИЙ



ВЛИЯНИЕ АСТАКСАНТИНА НА СОСТОЯНИЕ ОПОРНО- ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Согласно преданию, возле ворот греческого города Фивы располагался сфинкс, который каждому проходящему задавал одну и ту же загадку: «Кто утром ходит на четырех ногах, днем на двух, а вечером на трех?» Того, кто не отгадывал загадку сфинкса, ждала жуткая смерть в лапах чудовища. Сын градоначальника Фив Эдип отгадал загадку: «Маленький ребенок ползает на четвереньках, взрослый человек ходит на двух ногах, а старик еще и опирается на палку». Шокированный тем, что

его загадку разгадали, сфинкс с досады бросился с утеса и разбился насмерть о скалы. Эта античная легенда хорошо отражает закономерность старения человека. Геронтологи знают, что самый простой способ определить степень старения человека – измерение скорости его ходьбы [1], которая зависит от функциональной активности систем, изменяющихся при старении, – скелетной мускулатуры, системы кровообращения, опорно-двигательной системы, регуляции баланса тела и управления соматической мускулатурой.

Исследования, проведенные австралийскими учеными, выявили, с какой скоростью должен передвигаться пожилой человек, чтобы в буквальном смысле убежать от смерти. Специалисты оценили скорость ходьбы 1705 пожилых мужчин в начале исследования, а затем спустя пять лет. За указанный период было зафиксировано 266 случаев смерти, при этом ни один из мужчин, принявших участие в исследовании, не скончался, если ходил со скоростью 1,36 м/сек. (5 км/ч) или выше; смерть «догоняла» только тех, чья скорость ходь-

бы составляла менее 0,82 м/сек (около 3 км/ч). Конечно, физическая активность и соответствующие тренировки позволят увеличить скорость ходьбы, но существуют ли в природе вещества, способные повысить подвижность организма?

ОТКУДА ЛОСОСЕВЫЕ РЫБЫ БЕРУТ ЭНЕРГИЮ ДЛЯ НЕРЕСТА В РЕКАХ?

Многие лососевые рыбы, такие как чавыча, кижуч, кета, нерка, относятся к анадромным видам, т.е. таким, которые для нереста мигрируют из морей в реки. Подобные миграции обеспечивают благоприятные условия для развития молоди; кроме того, дают рыбам еще одно преимущество, состоящее в том, что при смене водоема с одним уровнем солености на другой они избавляются от кожных паразитов, гибнущих в пресной воде. Однако миграция требует от рыб большой затраты сил на преодоление различных препятствий (быстрое течение, пороги, водопады), что возможно лишь за счет накопленных в теле рыб резервных веществ и обеспечения высокой эффективности работы мышц. Лососи иногда плывут вверх по этим бурным рекам целых семь дней. Попробуем перевести все это в понятные нам цифры. Представьте себе человека ростом 1,80 м, на протяжении недели плывущего навстречу высоким волнам, который должен добраться до места назначения, находящегося от него на расстоянии 150 км. Как же удается лососю совершить это героическое плавание, бесспорно, являющееся величайшим в природе спортивным достижением? Из всего животного мира в наибольшей концентрации природный астаксантин содержится в мышцах лосося, и ученые склонны считать, что именно это обстоятельство позволяет рыбам совершать столь грандиозный заплыв. Всем известно, что интенсивные физические нагрузки приводят к процессам свободнорадикального окисления в мышечных тканях. Однако повышенное содержание природного астаксантина, обладающего высокой антиоксидантной активностью, предохраняет ткани от окисления, в результате чего лососи способны делать то, во что попросту невозможно поверить [2].

Интересно отметить, что наиболее высоким содержанием астаксантина характеризуются ткани нерки, в которых содержится в среднем 40,4 мг/кг, в то время как в горбуше, кете и семге – около 5,5 мг/кг.

КАК АСТАКСАНТИН ЗАМЕДЛЯЕТ СТАРЕНИЕ МЫШЦ?

Одним из выраженных проявлений старения организма является саркопения – возрастное атрофическое дегенеративное изменение скелетной мускулатуры, приводящее к постепенной потере мышечной массы и силы. Роль состояния скелетной мускулатуры, ее силы и массы в сохранении здоровья и увеличении продолжительности активной фазы жизни оставалась недооцененной, но в последние 15 лет отношение к саркопении стало меняться. По данным американского центра контроля заболеваемости (Center for Disease Control and Prevention, CDC), саркопения признана одним из пяти основных факторов риска заболеваемости и смертности у лиц старше 65 лет. Геронтологи считают, что сила и объем мышц являются ключевыми факторами, определяющими состояние здоровья в любом возрасте.

Процесс потери мышечной массы может быть малозаметным, т.к. объем рук и ног может оставаться прежним, однако человек чувствует мышечную слабость и одряхление. Очень часто саркопения сочетается с ожирением, тогда используют термин «саркопеническое ожирение» (рис. 1). Жир накапливается в мышцах, заменяя их. Это неудивительно, т.к. клетки-предшественники у мышечной и жировой ткани общие. Иногда люди удивляются – вроде подкожного жира на конечностях немного, а сила мышц уменьшилась. Все просто: чем больше падают силовые результаты, тем меньше мышечной массы. Значит, человек потерял мышцы, и у него вырос межмышечный жир («мраморные мышцы») [3].

Саркопению часто сопровождают остеопороз, диабет II типа, хронические возраст-зависимые сердечно-сосудистые и другие заболевания. Последствиями саркопении являются также снижение работоспособности и двигательной активности людей, повышение общей заболеваемости, удлинение сроков госпитализации. Нарушается иммуногенез, терморегуляция, функции кардиоваскулярной системы, высшей нервной деятельности, равновесия и другие. Происходит снижение содержания анаболических гормонов, таких как тестостерон, гормон роста, инсулинподобный фактор роста 1, что дополнительно сказывается на массе и силе скелетных мышц [3].

Однако несмотря на то, что максимальное количество жировой массы в естествен-

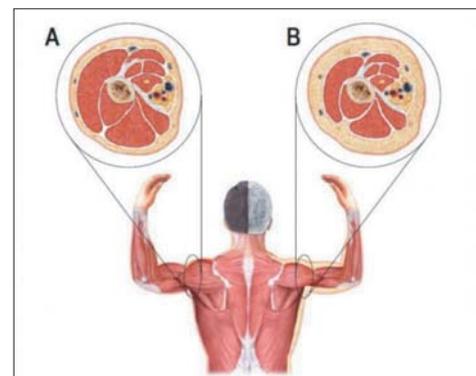


РИС. 1. Потеря мышечной массы и рост межмышечного жира при развитии саркопении:

А – поперечный срез скелетных мышц молодых людей;

В – поперечный срез скелетных мышц пожилых людей с признаками саркопении (видно уменьшение мышечной ткани и увеличение доли жировой ткани)

ных условиях, как правило, достигается к 60–70 годам, способность физиологических адаптаций в двигательных путях остается даже в очень старом возрасте. Это происходит в тех случаях, когда дается соответствующий стимул к физической нагрузке и предлагаются стратегии долгосрочной профилактики [4].

Согласно представлениям современной геронтологии, одной из ведущих причин старения различных органов, в особенности мышц, является накопление в тканях дефектных митохондрий [5], что приводит к снижению выработки энергии. Физические упражнения способствуют удалению дефектных митохондрий путем циклически протекающих в клетках периодов слияния митохондрий в сетеподобные формации (fusion) и последующего разделения на зернистые ультраструктуры (fission) (рис. 2). В ходе этого процесса поврежденные митохондрии подвергаются митофагии [6].

Как выяснили ученые, ключевую роль в слиянии митохондрий играют митофузины. Однако по мере старения мышцей экспрессия митофузина-2 избирательно снижается в мышечной ткани. Продemonстрировано, что низкая активность этого белка в мышцах 24-месячных мышшей (эквивалент возраста для человека составляет 80 лет) непосредственно ассоциирована с атрофией мышечной ткани и развитием саркопении. ▷

ЛЕКТОРИЙ

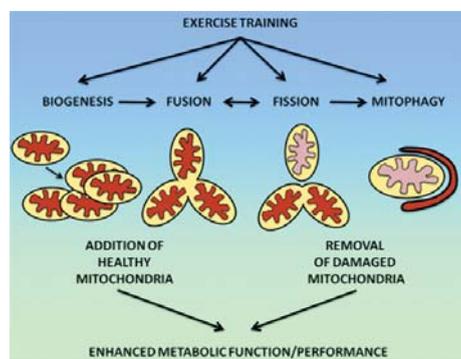
ВЛИЯНИЕ АСТАКСАНТИНА
НА СОСТОЯНИЕ ОПОРНО-
ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

РИС. 2. Схематическое изображение поддержания активного функционального состояния митохондрий, обусловленного физическими нагрузками.

Условные обозначения:

Exercise training – физическая подготовка;
Biogenesis – биогенез (формирование новых митохондрий);

Fusion – слияние;

Fission – разделение;

Mitophagy – митофагия;

Addition of healthy mitochondria – добавление здоровых (рабоспособных) митохондрий;

Removal of damaged mitochondria – удаление дефектных митохондрий;

Enhanced metabolic function/performance – улучшение метаболических функций/эффективности функционирования

Взаимосвязь между утратой митофузина-2 и старением мышечной ткани была подтверждена следующим наблюдением. Подавление активности данного белка в мышцах 6-месячных животных (эквивалент для человеческого возраста – 30 лет) ускоряло процесс старения их мышц [7]. В связи с этим стимуляция активности митофузина-2 является потенциальной стратегией облегчения симптомов саркопении.

Положительный эффект астаксантина на мышечную ткань в первую очередь связывают со способностью этого каротиноида нейтрализовать активные формы кислорода, прежде всего синглетный кислород, который быстро инактивируется в водной среде, но в гидрофобных мембранах он остается активным и способен запускать перекисное окисление липидов, приводящее к повреждению биомембран. Однако трудно поверить в то, что миллиграммы астаксантина способны защитить от свободнорадикального окисления десятки килограммов живой ткани организма человека. Положительное действие антиоксидантов в биологических системах может быть иным по механизму действия. Как отмечает В.К. Кольцов, *in vivo* антиоксиданты снижают концентрации свободных радикалов, но действуют не только и не столько как прямые ингибиторы свободнорадикальных процессов, сколько как физиологически активные вещества, предотвращающие образование радикалов кислорода и продуктов свободнорадикального окисления. Существенную роль в антиоксидантной терапии играют эндокринная система и регуляторные факторы транскрипции и трансляции. Поэтому выяснение молекулярных механизмов «антиоксидантной профилактики» – задача системной молекулярной биологии [8].

В 2018 году опубликовано исследование по защитному действию астаксантина на мышечную систему мышей с ускоренным старением, в котором показано, что он улучшал функционирование генов, связанных с ускоренным старением, – сиртуина-1 (Sirt1), и восстанавливал активность белка клото (Klotho) [9], являющегося трансмембранной β-глюкоронидазой (К.Ф. 3.2.1.31), регулирующей чувствительность организма к инсулину. Ген Klotho был открыт в 1997 году и назван в честь греческой богини судьбы Клото, прядущей нить жизни. Количество

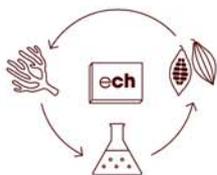
белка клото в организме снижается с возрастом. Повышенная экспрессия увеличивает продолжительность жизни подопытных животных, а отсутствие белка у нокаутных по гену клото мышей вызывает ускоренное старение.

Угасание активности белка клото является причиной, по которой мышцы теряют способность к регенерации, определяя тем самым старение тела в целом. В молодом организме уровень циркулирующего гормона α-клото имеет решающее значение для поддержания структуры митохондрий мышечных стволовых клеток (МСК), предотвращая повреждение митохондриальной ДНК и продукцию митохондриальных активных форм кислорода (АФК). Это поддерживает здоровые митохондрии в МСК, что необходимо для их активности и регенерации скелетных мышц. Однако возрастное снижение α-клото вызывает нарушение митохондриальной ультраструктуры, увеличение повреждений митохондриальной ДНК свободными радикалами, что приводит к клеточному старению и ослаблению регенерации скелетных мышц (рис. 3) [10].

Белки α- и β-клото являются важными компонентами рецепторных комплексов эндокринных факторов роста фибробластов (FGF), поскольку они необходимы для высокоспецифичного связывания факторов роста фибробластов FGF19, FGF21 и FGF23 с их родственными рецепторами (FGFR). В совокупности эти белки образуют уникальную эндокринную подсистему, которая управляет множественными метаболическими процессами у млекопитающих. В частности, FGF23 секретируется остеоцитами в ответ на потребление фосфата и связывается с комплексами α-клото-FGFR, которые наиболее полно экспрессируются в почечных канальцах, чтобы регулировать минеральный обмен. В настоящее время выявляется все больше свидетельств того, что эн- ▷

esthechoc

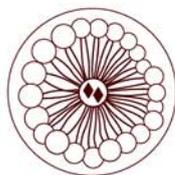
КЕМБРИДЖСКИЙ ШОКОЛАД КРАСОТЫ



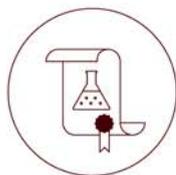
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ
ШОКОЛАД КРАСОТЫ



НАУЧНЫЕ
ДОКАЗАТЕЛЬСТВА



ЗАЩИТНАЯ СИСТЕМА
ASTACELLE CRYSTAL



КЕМБРИДЖСКАЯ
ТЕХНОЛОГИЯ

Свидетельство о государственной регистрации
№ RU.77.99.11.003.E.002967.07.18 от 23.07.2018 г.



esthechoc – это набор омолаживающего шоколада из 21 плитки по 7,5 мг.

Содержит: 4 мг астаксантина и 11 мг эпикатехина в виде мицелл.
Одна шоколадка (суточная норма, не рекомендуется превышать дозу) – **всего 38 ккал**, никакого чувства вины и вреда для фигуры.

Шоколад **esthechoc** способен эффективно ингибировать маркеры воспаления и оксидативного стресса, улучшать связанное с возрастом изменение оксигенации периферических тканей, включая кожу. Клиническая эффективность шоколада **esthechoc** более выраженная по сравнению с употреблением тех же количеств входящих в его состав компонентов, но по отдельности. Лучшие фармакокинетика и фармакодинамика, связаны с синергией и более высокой эффективностью биоактивных комплексов, образованных в результате технологии совместной кристаллизации при создании шоколада **esthechoc**.

**esthechoc –
научно обоснованная
роскошь для кожи**

Биологически активная добавка к пище **esthechoc** – результат 10-летнего обширного независимого научного исследования (**2 патента**).

Кристаллы полифенола какао, заключенные в **запатентованные мицеллы Astacelles**, препятствуют действию свободных радикалов.

Защитная система **Astacelles** обеспечивает супераддитивное действие двух натуральных ингредиентов – **экстракта астаксантина, полученного из морских водорослей, и эпикатехина (полифенолов) какао**.

esthechoc активизирует микроциркуляцию и питание кожи, повышает насыщение кислородом и улучшает детоксикацию.

Препятствует возрастному ухудшению таких характеристик кожи, как **упругость, сияние и мягкость**.

MARUGA

117630, г. Москва, Старокалужское шоссе, 62, корп. 7.
Тел.: +7 (495) 777 67 07, e-mail: maruga@maruga.ru,
www.maruga.ru

Филиал ООО «Маруга» в Санкт-Петербурге: 197342, ул. Торжковская, д. 5,
бизнес-центр «Оптима», 1 этаж, офис № 04, тел.: +7 (812) 458 56 88
Филиал ООО «Маруга» в Пятигорске: 357500, ул. Козлова, д.10, тел.: +7 (879) 339 34 44

ЛЕКТОРИЙ

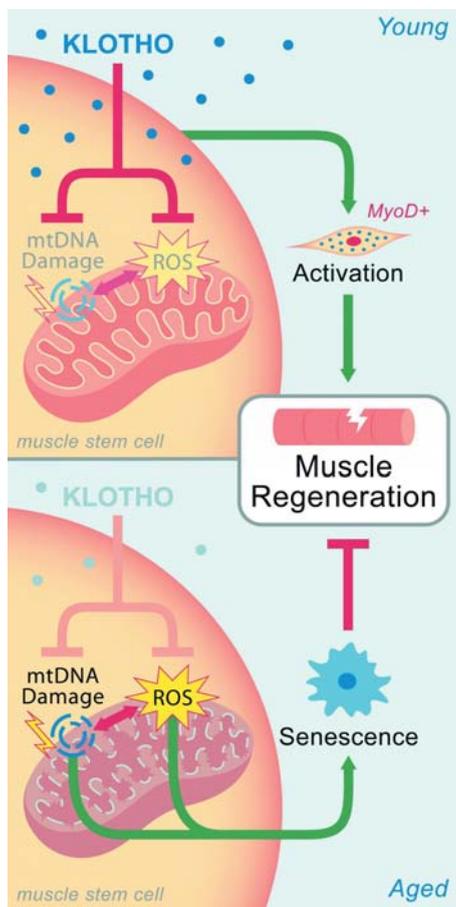
ВЛИЯНИЕ АСТАКСАНТИНА
НА СОСТОЯНИЕ ОПОРНО-
ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

РИС. 3. Гипотеза поддержания функциональной активности мышечных стволовых клеток (МСК) под воздействием белка α -клото в молодом (верхний рисунок) и старом (нижний рисунок) организме.

Условные обозначения:

KLOTHO – Клото; **Young** – молодой организм; **mt DNA** – митохондриальная ДНК; **ROS** – активные формы кислорода; **Myo D+** – фактор транскрипции миобластов в скелетной мышце; **Activation** – активация; **muscle stem cell** – стволовая клетка мышечной ткани; **Muscle Regeneration** – регенерация мышц; **Senescence** – старение; **Aged** – старый организм

докринная подсистема FGF-клото играет решающую роль в патофизиологии связанных со старением расстройств, таких как диабет, рак, атеросклероз и хроническое заболевание почек [11].

Основываясь на недавно полученных данных [9], касающихся стимуляции атаксантином экспрессии генов клото, можно предположить, что атаксантин стимулирует эндокринную подсистему, связанную с рецепторами к факторам роста фибробластов. В пользу этого говорят факты влияния атаксантина на минеральный обмен.

ВЛИЯНИЕ АСТАКСАНТИНА
НА МИНЕРАЛЬНЫЙ
МЕТАБОЛИЗМ КОСТЕЙ

Как было показано ранее, клотодефицитные мыши страдают остеопенией [12]. Толщина кортикальной кости бедра, голени и позвонков у них уменьшается на 20–40% по сравнению с мышами дикого типа. Гистоморфометрический анализ кости показывает, что остеопения у мышей с дефицитом клото сопровождается значительным снижением как формирования, так и резорбции кости. Уменьшение костеобразования пре-

вышает таковое при резорбции кости, что приводит к чистой потере костной массы с низким костным оборотом. Эта патофизиология сходна с процессами, наблюдаемыми при старческом остеопорозе.

Остеопороз часто называют «безмолвной эпидемией»: пока перелом не случится, человек не ощущает себя больным. Люди зачастую даже не подозревают, что у них произошли изменения в костной ткани; о своей болезни знают менее 1% страдающих остеопорозом. Согласно статистике, 30% жительниц Европы и белого населения Северной Америки старше 60 лет страдают этим заболеванием. Для мужчин эта цифра ниже и составляет 22–24%. Российские показатели совпадают с европейскими [13]. Возрастная динамика изменения содержания кальция в костях скелета показана на рис. 4. Из него видно, что у женщин возрастное снижение (после 50 лет) костной массы происходит значительно сильнее, чем у мужчин. Это объясняет почти вдвое большую вероятность переломов при травмах у женщин по сравнению с мужчинами. Масса костей и возраст являются наиболее четкими предикторами возможных переломов.

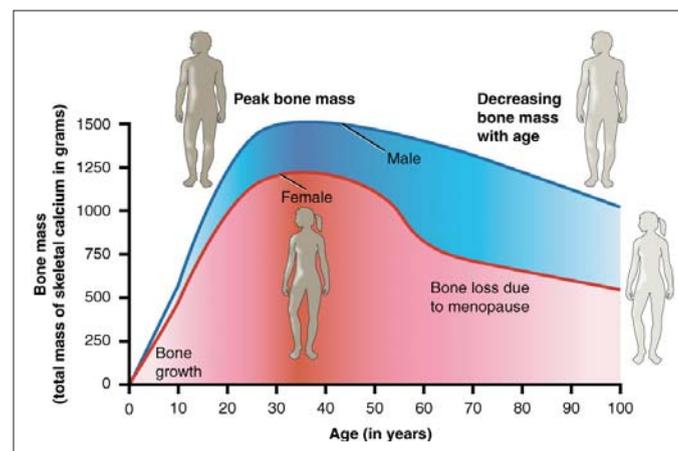


РИС. 4. Возрастные изменения содержания кальция в костях у мужчин и женщин

Общепринято считать, что развитие остеопороза связано с возрастным падением уровня эстрогенов, о чем наглядно свидетельствует преимущественное развитие остеопороза у женщин. Однако в последние годы появились научные данные, которые позволяют считать, что ключевую роль в развитии остеопороза играет падение уровня окситоцина, который напрямую регулирует метаболизм клеток кости. Недостаток окситоцина или его рецепторов приводит к развитию тяжелой остеопении у экспериментальных животных, а его введение нормализует состояние животных с остеопенией, вызванной удалением яичников. При этом введение окситоцина ведет также к уменьшению жировой ткани [13, 14].

Если верно предположение о том, что астаксантин стимулирует активность кло-то, и от функциональной активности этого белка зависит нормализация минерального обмена, то его прием может снижать проявления остеопороза. И это действительно было показано в экспериментальной работе на овариэктомизированных мышах, у которых развивался остеопороз. Поскольку прием астаксантина восстанавливает структуру и минеральную плотность костей у овариэктомизированных мышей, это позволяет считать его перспективным средством для устранения симптомов остеопороза при дефиците эстрогенов у женщин (рис. 5) [15].

По мере старения процесс снижения минеральной плотности костной ткани приводит к увеличению содержания ионов кальция в крови и обызвествлению стенок артерий. Эта проблема встречается у 37% пожилых и около 5% молодых, причем у больных сахарным диабетом медиакальциноз артерий выявляется в среднем в 3 раза чаще, чем у лиц с нормальным углеводным обменом [16]. Наиболее характерным симптомом, связанным с нарушением кровотока нижних конечностей, являются боли, которые часто усиливаются при физических нагрузках (ходьбе), а также длительно незаживающие раневые дефекты.

Ремоделирование костной ткани – сложный процесс, контролируемый рядом факторов, действие которых направлено на достижение равновесия между резорбцией костной ткани остеокластами и формированием остеобластов. Полагают, что характер ремоделирования костной ткани во многом определяется балансом между продукци-

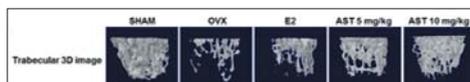


РИС. 5. Влияние приема астаксантина на структуру и минеральную плотность костей (МПК) у овариэктомизированных мышей.

Условные обозначения:

SHAM – контрольная группа;

OVX – группа с овариэктомией;

E2 – овариэктомия + эстрогены;

AST 5 мг/кг – овариэктомия и прием астаксантина 5 мг/кг;

AST 10 мг/кг – овариэктомия и прием астаксантина 10 мг/кг

ей лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) и остеопротегерина (OPG). Остеопротегерин, также известный как остеокластингибирующий фактор, или остеокластсвязывающий фактор, является ключевым звеном ингибирования дифференциации и активизации остеокластов, поэтому имеет большое значение в процессе резорбции костной ткани. Остеопротегерин представляет собой гликопротеин, относящийся к семейству рецепторов факторов некроза опухолей.

Другой фактор, обозначаемый как рецептор-активатор ядерного фактора каппа-В (RANK), представляет собой рецептор OPG, активизация которого после связывания с RANKL стимулирует резорбирующую активность этих клеток. Полагают, что характер ремоделирования костной ткани во многом определяется продукцией остеокластами RANKL. Рецептор OPG, связывая RANKL, предотвращает активизирующее влияние последнего на RANK остеокластов, что снижает как остеокластогенез, так и активность остеокластов. Многие работы показывают, что система OPG/RANKL играет важную роль в процессе кальцификации артерий, а также развития остеопении.

В работе, опубликованной в 2019 году [17], показано, что у крыс индуцировали остеопороз путем внутривнутрибрюшинной инъекции D-галактозы, которая вызывает ускоренное старение животных. После развития остеопороза крысам добавляли в корм содержащую астаксантин биомассу водоросли *Haematococcus pluvialis* или ее специально полученные фракции. Результаты

проведенной работы показали, что фракции *H. pluvialis*, богатые астаксантином, уменьшают потерю костной массы при экспериментально индуцированном остеопорозе у крыс, вероятно, путем снижения уровня OPG в сыворотке в сочетании с повышением уровня в ней RANKL. Таким образом, пероральный прием астаксантина практически полностью восстанавливал параметры крыс с индуцированным остеопорозом до нормальных значений.

На рис. 6 представлена гипотетическая схема действия астаксантина, согласно которой потеря костной массы у остеопоротических крыс объясняется депрессией RANKL с повышением уровня OPG, что, в свою очередь, приводит к торможению дифференцировки остеокластных клеток, вызывающих резорбцию кости. Полученные ▷

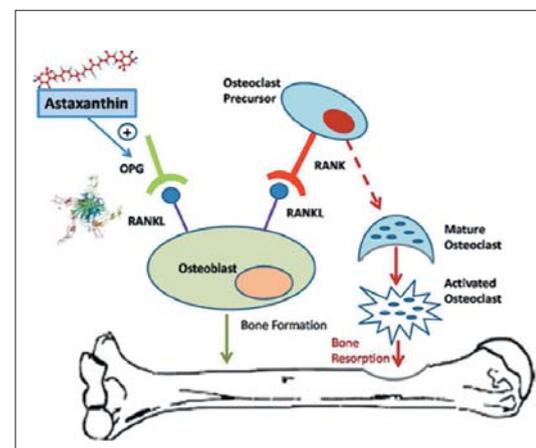


РИС. 6. Гипотетическая схема воздействия астаксантина на процесс нормализации ревитализации костной ткани [17].

Условные обозначения:

Astaxanthin – астаксантин;

Osteoclast Precursor – предшественник остеокласта;

OPG – остеопротегерин;

RANK – рецептор-активатор ядерного фактора каппа-В;

RANKL – лиганд рецептор-активатора ядерного фактора каппа-В;

Osteoblast – остеобласт;

Mature Osteoclast – зрелый остеокласт;

Activated Osteoclast – активированный остеокласт;

Bone Formation – образование кости;

Bone Resorption – резорбция кости

ЛЕКТОРИЙ

ВЛИЯНИЕ АСТАКСАНТИНА
НА СОСТОЯНИЕ ОПОРНО-
ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

результаты указывают на то, что астаксантин из *H. pluvialis* имеет регулирующий эффект на систему OPG/RANKL.

Следовательно, такие существенные негативные последствия старения, как ослабление скелетной мускулатуры и истончение костей, могут быть в значительной степени устранены путем приема природного астаксантина, как это делают лососевые рыбы, отправляясь в путешествия по рекам против течения. В последние годы в Великобритании разработана оригинальная технология включения астаксантина в темный шоколад Estheshock Cambridge beauty chocolate, после приема которого в течение месяца уровень астаксантина в сыворотке крови человека увеличивается в 40 раз [18].

Производители Estheshock считают, а исследования подтверждают, что регулярный прием капсул – не самый подходящий вариант, ведь мы питаемся не капсулами, и эффективность некоторых веществ оказывается выше, если они поступают в организм в составе продуктов питания, а не в виде порошков или концентрированных пищевых добавок. Многие исследования демонстрируют, что биодоступность различных активных компонентов повышается именно при их введении в пищевые продукты.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Stanaway FF., Gnjidic Дю., Blyth FM., Le Couteur DG., Naganathan V., Waite L., Seibel MJ., Handelsman DJ., Sambrook PN., Cumming RG. How fast does the Grim Reaper walk? Receiver operating characteristics curve analysis in healthy men aged 70 and over. *BMJ*. 2011, Dec. 15, 343, d7679.
2. Капелли Б., Цисевски Д.Р., Экпльонг Л. «Астаксантин. Природный астаксантин: король каротиноидов». М., НПО «Источник долголетия», 2008.
3. Беловешкин А. «Саркопеническое ожирение: жир вместо мышц». <http://www.nastroj.info/post/sarkopenicheskoe-ozhirenie-zhir-vmesto-myshc>.

4. Vandervoort AA. Aging of the human neuromuscular system. *Muscle Nerve*. 2002, Jan. 25(1), pp. 17–25.

5. Деев А.И. «Виноваты ли в нашем старении митохондрии?». «Метаморфозы», 05/2014, (6), стр. 60–64.

6. Yan Z., Lira VA., Greene NP. Exercise training-induced regulation of mitochondrial quality. *Exerc Sport Sci Rev*. 2012, Jul, 40(3), pp. 159–164.

7. Sebastián D., Soriano E., Segalés J., Irazoki A., Ruiz-Bonilla V., Sala D., Planet E., Berenguer-Llargo A., Muñoz JP., Sánchez-Feutrie M., Plana N., Hernández-Álvarez M., Serrano AL., Palacin M., Zorzano A. Mfn2 deficiency links age-related sarcopenia and impaired autophagy to activation of an adaptive mitophagy pathway. *EMBO J*. 2016, Aug 1, 35(15), pp. 1677–1693.

8. Кольтовер В.К. «Антиоксидантная биомедицина: от химии свободных радикалов к системно-биологическим механизмам». «Известия АН», сер. хим. 2010, № 1, стр. 37–42.

9. Ni Y., Wu T., Yang L., Xu Y., Ota T., Fu Z. Protective effects of astaxanthin on a combination of D-galactose and jet lag-induced aging model in mice. *Endocr J*. 2018, May 28, 65(5), pp. 569–578.

10. Sahu A., Mamiya H., Shinde SN., Cheikh A., Winter LL., Vo NV., Stolz D., Roginskaya V., Tang WY., St Croix C., Sanders LH., Franti M., Van Houten B., Rando TA., Barchowsky A., Ambrosio F. Age-related declines in α-Klotho drive progenitor cell mitochondrial dysfunction and impaired muscle regeneration. *Nat Commun*. 2018, Nov 19, 9(1):4859.

11. Kuro-O M. The Klotho proteins in health and disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019, Jan 15(1), pp. 27–44.

12. Kawaguchi H., Manabe N., Miyaura C., Chikuda H., Nakamura K., Kuro-O M. Independent impairment of osteoblast and osteoclast differentiation in klotho mouse exhibiting low-turnover osteopenia. *J Clin Invest*. 1999, 104, pp. 229–237.

13. Деев А.И. «Могут ли крепкие объятия укрепить наши кости?». «Метаморфозы», 2015, №12 (ноябрь), с. 72–77.

14. Colaianni G., Sun L., Zaidi M., Zallone A. The «love hormone» oxytocin regulates the loss and gain of the fatbone relationship. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015, May 18, 6.

15. Hwang Y.H., Kim K.J., Kim S.J., Mun S.K., Hong S.G., Son Y.J., Yee S.T. Suppression Effect of Astaxanthin on Osteoclast Formation In vitro and Bone Loss In vivo. *Int J Mol Sci*. 2018, Mar 19, 19(3).

16. Ярославцева М.В., Ульянова И.Н., Галстян Г.Р., Ильин А.В., Никанкина Л.В., Ремизов О.В., Дедов И.И. «Система остеопротекторов (OPG) – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) у пациентов с сахарным диабетом, медиакальцинозом и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей». «Сахарный диабет», 2009, № 1, с. 25–27.

17. El-Baz FK., Saleh DO., Abdel Jaleel GA., Hussein RA., Hassan A. Heamatococcus pluvialis ameliorates bone loss in experimentally-induced osteoporosis in rats via the regulation of OPG/RANKL pathway. *Biomed Pharmacother*. 2019, Aug, 116:109017.

18. Petyaev IM., Klochkov VA., Chalyk NE., Pristensky DV., Chernyshova MP., Kyle NH., Bashmakov YK. Markers of Hypoxia and Oxidative Stress in Aging Volunteers Ingesting Lycosomal Formulation of Dark Chocolate Containing Astaxanthin. *J Nutr Health Aging*. 2018, 22(9), pp. 1092–1098.

PROPHILO®



«ФИЗИЧЕСКИЙ» ГЕЛЬ ДЛЯ КЛЕТОЧНОЙ РЕАКТИВАЦИИ, РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ТКАНИ И КОРРЕКЦИИ АТОНИИ КОЖИ

- ▷ Основан на стабилизированных взаимосвязанных гибридных **комплексах ГК*** с высокой и низкой молекулярной массой.
- ▷ **Многоуровневое восстановление ткани:** действие на фибробласты, кератиноциты и стволовые адипозные клетки.
- ▷ Стабилизирован термально: **отсутствие BDDE** и других химических соединений.
- ▷ **Высокая концентрация** 64 мг/2 мл.
- ▷ **Техника БЭТ** (биоэстетических точек): меньше боли, меньше вероятность возникновения кровоподтеков и гематом, меньшее количество процедур.
- ▷ Прогрессивный и длительный результат.



РУ РЗН 2018/6891
от 09 апреля 2018 г.

MARUGA

Эксклюзивный дистрибьютор в РФ
117630, г. Москва, Старокалужское шоссе, 62, корп. 7.
Тел.: +7 (495) 777 67 07, e-mail: maruga@maruga.ru, www.maruga.ru
Филиал ООО «Маруга» в Санкт-Петербурге: 197342,
ул. Торжковская, д. 5, бизнес-центр «Оптима», 1 этаж, офис № 04,
тел.: +7 (812) 458 56 88
Филиал ООО «Маруга» в Пятигорске: 357502, ул. Козлова, д.10,
тел.: +7 (879) 339 34 44