

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Томский сельскохозяйственный институт – филиал Федерального
государственного бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Новосибирский государственный аграрный университет»

На правах рукописи

Шамовой Марии Михайловны

**ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПРАКТИЧЕСКАЯ
РЕАЛИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ СИСТЕМНЫХ БИОКОМПЛЕКСОВ
НА ОСНОВЕ ПОЛИПРЕНОЛОВ**

Специальности: 4.3.3 Пищевые системы
4.3.5 Биотехнология продуктов питания
и биологически активных веществ

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора технических наук

Научный консультант:

Позняковский Валерий Михайлович,

Заслуженный деятель науки РФ,
доктор биологических наук, профессор

Тохириён Боисджони

доктор технических наук

Кемерово 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
Глава 1 АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР. АНАЛИЗ РАЗВИТИЯ РЫНКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК И НАПРАВЛЕНИЯ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ	15
1.1 Специализированные продукты и биологически активные добавки в обеспечении питания и здоровья современного человека. Контроль качества и безопасности	15
1.2 Национальный и зарубежный рынок биологически активных добавок. Перспективы развития	31
1.3 Полипrenoлы как источник природных соединений, обладающих широким спектром биологической активности	41
1.4 Применение полипrenoлов в профилактике и комплексном	57
лечение различных заболеваний.....	57
1.5 Обоснование основных направлений исследований, постановка цели и задач исследования	73
Глава 2 ОРГАНИЗАЦИЯ, ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	76
2.1 Организация выполнения работы.....	76
2.2 Характеристика объектов исследования	79
2.3 Методы испытаний	84
2.3.1 Стандартизованные методы	84
2.3.2 Модификация метода определения содержания и антиоксидантной активности функционально значимых ингредиентов	91
2.3.2.1 Методика измерения полипrenoлов в субстанциях, биологически активных добавках, косметических и пищевых продуктах методом ВЭЖХ .	91
2.3.2.2 Методика определения содержания ликопина спектрофотометрическим методом	94

2.3.2.3 Методика измерения L-карнитина в субстанциях, биологически активных добавках и пищевых продуктов методом ВЭЖХ.....	96
2.3.2.4 Методика определения антиоксидантной активности субстанций в капсулах БАД.....	99
Глава 3 ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ХВОИ ЕЛИ ОБЫКНОВЕННОЙ (PICEA ABIES) И ПИХТЫ СИБИРСКОЙ (ABIES SIBIRICA) ДЛЯ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ПОЛИПРЕНОЛОВ.....	102
3.1 Характеристика химического состава, показателей качества и безопасности хвои ели обыкновенной (<i>Picea abies</i>) и пихты сибирской (<i>Abies Sibirica</i>)	102
3.2 Изучение состава биологически активных веществ хвои ели обыкновенной (<i>Picea abies</i>) и пихты сибирской (<i>Abies Sibirica</i>).....	109
3.3 Разработка технологии извлечения полипrenoлов из экстрактов хвои ели обыкновенной (<i>Picea abies</i>) и пихты сибирской (<i>Abies Sibirica</i>)	110
3.4 Изучение способов очистки полипrenoлов из экстрактов хвои ели обыкновенной (<i>Picea abies</i>) и пихты сибирской (<i>Abies Sibirica</i>)	115
3.5 Оценка антиоксидантной активности полипrenoлов, полученных из экстрактов хвои ели обыкновенной (<i>Picea abies</i>) и пихты сибирской (<i>Abies Sibirica</i>)	121
3.6 Заключение к Главе 3.....	124
Глава 4 РАЗРАБОТКА И ОБОСНОВАНИЕ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА БИОКОМПЛЕКСОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИПРЕНОЛОВ	126
4.1 Подбор и обоснование рационального компонентного состава биокомплекса на основе полипrenoлов для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.....	126
4.2 Подбор и обоснование рационального компонентного состава биокомплекса на основе полипrenoлов для профилактики заболеваний, связанных с нарушением нервной системы	133

4.3 Подбор и обоснование рационального компонентного состава биокomплексов на основе полипrenoлов для профилактики и лечения заболеваний печени.....	142
4.4 Подбор и обоснование рационального компонентного состава биокomплекса на основе полипrenoлов иммуномоделирующего и регенирующего действия	150
4.5 Заключение к Главе 4.....	158
Глава 5 ОЦЕНКА РЕГЛАМЕНТИРУЮМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ ИСПОЛЬЗУЕМОГО СЫРЬЯ В РЕЦЕПТУРАХ СИСТЕМНЫХ БИОКОМПЛЕКСОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИПРЕНОЛОВ	160
5.1 Системный биокomплекс для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.....	160
5.2 Системный биокomплекс для профилактики заболеваний, связанных с нарушением нервной системы.....	165
5.3 Системный биокomплекс для профилактики заболеваний печени.....	168
5.4 Системный биокomплекс иммуномоделирующего и регенирующего действия.....	171
5.5 Заключение по Главе 5	174
Глава 6 ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ СИСТЕМНЫХ БИОКОМПЛЕКСОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИПРЕНОЛОВ	176
6.1 Технологическая схема производства системных биокomплексов на основе полипrenoлов с широким спектром биологической активности.....	176
6.2 Изучение показателей качества и функциональной направленности системных биокomплексов на основе полипrenoлов с широким спектром биологической активности.....	183

6.2.1 Определение регламентируемых показателей качества биокомплекса для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, сроков и режимов хранения	183
6.2.2 Определение регламентируемых показателей качества биокомплекса для профилактики заболеваний, связанных с нарушением нервной системы, сроков и режимов хранения	192
6.2.3 Определение регламентируемых показателей качества биокомплекса для профилактики заболеваний печени, сроков и режимов хранения	198
6.2.4 Определение регламентируемых показателей качества и безопасности биокомплекса иммуномоделирующего и регенирирующего действия, сроков и режимов хранения	204
6.3 Оценка эффективности и функциональной направленности биокомплексов на основе полипrenoлов для профилактики и комплексного лечения	208
6.3.1 Оценка эффективности и функциональной направленности биокомплекса для профилактики и комплексного лечения дислипидемии и гипертонической болезни I–II степени	208
6.3.2 Оценка эффективности и функциональной направленности биокомплексов на основе полипrenoлов для профилактики и комплексного лечения дисциркуляторной энцефалопатии	221
сосудистого генеза	221
6.3.3 Оценка эффективности и функциональной направленности биокомплексов на основе полипrenoлов для профилактики и комплексного лечения острого алкогольного гепатита	229
6.3.4 Оценка эффективности и функциональной направленности биокомплекса на основе полипrenoлов для коррекции обменных нарушений при переломах трубчатых костей	236
6.3.5 Оценка эффективности и функциональной направленности биокомплекса на основе полипrenoлов при комплексном лечении острых бронхитических состояний	252

6.4 Оценка экономической эффективности и внедрение в производство системных биокомплексов на основе полипренолов	269
6.4.1 Анализ производителей продукции, содержащей полипренолы и расчет производственной себестоимости	269
6.4.2 Апробация технологии и внедрение в промышленное производство..	276
6.5 Заключение по Главе 6	281
РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ.....	285
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	289
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	347
ПРИЛОЖЕНИЯ	349
Приложение А Объекты интеллектуальной собственности.....	349
Приложение Б Свидетельства о государственной регистрации	354
Приложение В Нормативно-техническая документация.....	358
Приложение Г Удостоверение качества и безопасности.....	366
Приложение Д Акты внедрения результатов исследования	370

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Здоровье и трудоспособность человека в значительной степени зависят от сбалансированного рационального питания. Нарушение структуры рациона, недостаток эссенциальных пищевых веществ и минорных компонентов пищи являются факторами риска для развития алиментарных заболеваний: сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, неврологических расстройств и др. Показано, что питание оказывает влияние на коррекцию обменных нарушений и может быть эффективным средством профилактики и комплексного лечения.

Важную роль в регуляции процессов метаболизма и оптимизации питания играет специализированная продукция, в том числе биологически активные комплексы в форме биологически активных добавок с заданными функциональными свойствами. Популярность таких продуктов на рынке обусловлена высоким интересом к сохранению здоровья, персонализированному питанию и превентивной медицине.

В последнее время отечественные и зарубежные исследователи уделяют особое внимание хвойным полипrenoлам в качестве функциональных ингредиентов для производства специализированных продуктов системного действия. Их разработка совместно с другими биологически активными комплексами, изучение качества и эффективности является приоритетным направлением современной нутрициологии.

Практическая значимость рассматриваемой проблемы связана с обеспечением здоровья и работоспособности, что подтверждается государственной стратегией развития науки и пищевой индустрии на ближайшие годы.

Степень разработанности темы исследования. Существенный вклад в развитие науки о питании и разработку ее методологических основ внесли академики А.А. Покровский, В.А. Тутельян, А.М. Уголев, Н.Н. Амосов,

В.П. Казначеев. Научным и практическим аспектам изучения и производства специализированных продуктов посвящены работы Д.Б. Никитюка, А.А. Кочетковой, В.Б. Спиричева, Б.П. Суханова, В.М. Позняковского и др. Полипrenoлы и их производные широко представлены в трудах российских и зарубежных ученых – В.И. Карпицкого, А.К. Курганова, В.С. Султанова, В.И. Рощина, П.Д. Шабанова, И.О. Гарнова, О.Н. Минушкина, А.А. Вековцева, R. Tao, C. Wang, C. Zhang, A. Stachyra, M. Rak, E. Bergamini, R. Tao, G.P. Hooff и др.

Немаловажный интерес представляет усовершенствование технологических процессов и раскрытие механизмов реализации функциональных свойств рассматриваемой продукции при различных заболеваниях.

Цель и задачи. Цель диссертационного исследования – разработка системных биокомплексов на основе полипrenoлов с оценкой их качества, эффективности и функциональной направленности.

В соответствии с этим поставлены следующие задачи:

- провести разработку и подбор оптимальных параметров для идентификации и определения биологически активных веществ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, спектрофотометрического и вольтамперометрического анализов;
- изучить состав полисистемного биорегулятора, полученного из хвои ели и пихты, апробировать способ получения и очистки полипrenoлов;
- научно обосновать выбор БАВ и разработать рецептуры новых видов БАД с заданными функциональными свойствами, изучить компонентный состав (содержание полипrenoлов, токоферол ацетата, L-карнитина, ликопина, коэнзима Q10, флавоноидов), определить антиоксидантную активность биокомплексов;
- разработать технологии, регулируемые параметры производства, обеспечивающие функциональную активность и стабильность действующих начал БАД;

- определить регламентируемые показатели качества и безопасности, режимы и сроки годности на основании исследования БАВ в процессе производства и хранения;

- провести доказательные клинические исследования эффективности и функциональной направленности разработанных форм БАД на репрезентативных группах населения;

- разработать и утвердить техническую документацию, провести промышленную апробацию БАД согласно требованиям международных стандартов ISO 9001, 2200 и GMP, дать оценку экономической эффективности, внедрить предлагаемые технологии в производство.

Научная концепция диссертационной работы заключается в системном подходе к выбору и анализу качества, безопасности и доступности для потребителей биологически активных комплексов с заданными функциональными свойствами на основе методологических принципов нутрициологии. Использование полипренолов в качестве ключевого компонента при разработке специализированных продуктов с учетом спектра фармакологического действия.

Научная новизна

1. Впервые, на основании биохимического состава, анализа фармакологических и функциональных свойств БАВ, научно обоснованы рецептуры БАД, основным компонентом которых являются полипренолы. Разработанные формы БАД обладают направленным спектром фармакологического действия. Получены новые данные о механизме действия полипренолов в следующих композициях:

- с коэнзимом Q10, ликопином, L-карнитином, токоферол ацетатом;
- силимарином – экстракт расторопши пятнистой плодов (*Silybum marianum L.*), эссенциальными фосфолипидами, токоферол ацетатом;
- эссенциальными фосфолипидами, фосфотидилсерин, глицином, токоферолом ацетатом;

- экстрактами гриба чаги (*Inonotus obliquus*), лимонника плодов (*Schisandra chinensis Baill*), элеутерококка корня и корневищ (*Eleutherococcus senticosus*), мумие, маточного молочка.

Установлена эффективность компонентов БАД, реализованная в коррекции обменных процессов, нормализации метаболических нарушений, нейродегенеративных состояний, активизации процессов регенерации, гепатопротекторном действии.

2. Разработаны и подобраны оптимальные параметры определения и идентификации биологически активных веществ:

- идентификация и определение количества активных компонентов: полипренолов, L-карнитина – с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (подготовка анализируемой пробы, стандартных растворов и подвижной фазы);

- идентификация и определение ликопина спектрофотометрическим методом с разработкой способа его извлечения из микрокапсулированных субстанций;

- выбор фоновых электролитов для растворения БАД при определении антиоксидантов (АО) вольтамперометрическим методом.

3. Установлена двухуровневая антиоксидантная защита разработанных биоконплексов функционального назначения, связанная с образованием эффективной цепи полипренолов и токоферол ацетата, обеспечивающих перемещение свободных радикалов и предотвращение молекулярно-деструктивных процессов в патогенезе заболеваний. Второй уровень антиоксидантной защиты заключается в функционирующей системе биорегенерации – витамина Е и коэнзима Q10. Взаимодействуя с агрессивным радикалом токоферол способен восстанавливать его, возвращая антиоксидантные свойства.

4. Выполнены доказательные клинические исследования разработанных биоконплексов, подтверждающих эффективность и функциональную направленность в комплексной терапии сердечно-сосудистых (дислипидемии

и гипертонической болезни I–II степени), неврологических (дисциркуляторной энцефалопатии) заболеваний, при нарушениях работы печени (острого алкогольного гепатита) и при регенерации и восстановлении поврежденных участков тканей (репаративных процессов костной ткани, острых бронхитических состояний).

5. Впервые, при производстве БАД, апробированы и установлены регулируемые технологические параметры, обеспечивающие сохранность биологически активных веществ и их функциональную активность. Установлена последовательность введения рецептурных компонентов, отработана технология комбинирования водорастворимых компонентов в масляную фазу продукта, подобраны температурные режимы технологического процесса, апробирована технология внесения активных компонентов в желатиновую оболочку продукта.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в использовании полипренолов в композиции с биологически активными веществами антиоксидантной природы. Рассмотрены возможные механизмы для профилактики и комплексной диетотерапии распространенных системных дисфункций организма. Разработаны параметры процесса получения полипренолов высокой степени чистоты и стабильности при хранении.

Полученные результаты исследования свидетельствуют о высоком потенциале использования полипренолов при создании новых биокомплексов и специализированных продуктов, направленных на коррекцию обменных нарушений в организме.

Разработаны рецептуры и технология БАД с заданными функциональными свойствами. Утверждена нормативная документация ТУ и ТИ на продукцию: «Олеопрен Кардио» (9197-357-12424308-14); «Олеопрен Нейро» (9197-360-12424308-14); «Олеопрен Гепат» (9197-336-12424308-14); «Олеопрен Генез» (10.89.19-468-124243082017). Рецептуры и технологии внедрены на предприятиях компании «Артлайф» в рамках требований международных стандартов ISO 9001, 22000 и GMP.

Методология и методы исследования. Методология исследований заключается в системном подходе к анализу научной информации по оценке качества сырья и готовой продукции. При разработке рецептур и технологий биоконплексов на основе полипренолов применяли современные инструментальные методы исследования качества, безопасности и функциональной направленности (органолептические, физико-химические, микробиологические).

Положения, выносимые на защиту:

- параметры выделения, очистки и обеспечения стабильности полипренолов из хвои ели и пихты, компонентный состав полипренолов, идентификация;
- характеристика и функциональные свойства рецептурных ингредиентов биоконплексов;
- технология, регулируемые параметры производства, регламентируемые показатели качества и безопасности разработанной продукции;
- результаты клинических исследований эффективности и функциональной направленности.

Достоверность и апробация результатов обеспечивалась использованием комплекса современных взаимодополняющих методов высокоэффективной жидкостной хроматографии, УФ-спектроскопии, атомноадсорбционной спектрофотометрии, ротационной вискозиметрии, ИК-спектрофотометрии с использованием спектрометрической установки МКС-01А «Мультирад», других поверенных приборов с математической обработкой результатов при 5-кратной повторности с вероятностью достоверности не менее 0,95 ($P < 0,05$).

Личный вклад автора. Заключается в выборе и обосновании темы диссертации, анализе литературных данных, освоении и модификации методов исследования. Экспериментальная работа выполнялась при непосредственном участии диссертанта. Постановка задач, их

экспериментальное решение, обсуждение, обобщение и публикация полученных результатов осуществлялись лично автором в период с 2014 по 2024 гг. Разработка рецептур, технологий и их внедрение проводились на базе лабораторий и предприятий компании ООО «Артлайф», ООО «Солагифт» (г. Томск).

Апробация работы. Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на всероссийских, международных симпозиумах и конференциях: Twelfth European Conference on Biology and Medical sciences (Venna, 2016 г.); «Научный диалог: Вопросы медицины» (Санкт-Петербург, 15 января 2017 г.); XII International scientific-practical conference: The Strategies of Modern Science Development (North Charleston, USA, 2017 г.); «Современные условия взаимодействия науки и техники» (Омск, 13 декабря 2017 г.); «Проблемы эффективного использования научного потенциала общества» (Челябинск, 10 декабря 2017 г.); «Наука сегодня: теоретические и практические аспекты» (Вологда, 27 декабря 2017 г.); «Новые информационные технологии в науке» (Челябинск, 29 декабря 2017 г.); XXXIII «Развитие науки в XXI веке», (Харьков, 2018 г.); «Инновационное научнообразовательное обеспечение агропромышленного комплекса» (Рязань, 25 апреля 2018 г.); «Актуальные проблемы XXI века» (Москва, 2018 г.); «Пища. Экологи. Качество» (Новосибирск, 2018 г.); «Модернизация аграрного образования: интеграция науки и практики» (Томск, 5 декабря 2018 г.); «Комплексный подход к наукотехническому обеспечению сельского хозяйства» (Рязань, 6–9 декабря 2018 г.); «Технология органических веществ» (Минск, 4–15 февраля 2019 г.); «Состояние и перспективы увеличения производства высококачественной продукции сельского хозяйства» (Томск, 6 июля 2020 г.); «Российская наука в современном мире» (Москва, 15 апреля 2020 г.); «Медико-биологические аспекты здоровьесберегающих технологий» (Кемерово, 27 ноября 2020 г.); «Состояние и перспективы увеличения производства высококачественной продукции сельского хозяйства» (Уфа, 2–5 июня 2021 г.); «Научные основы развития АПК» (Томск, 10–15 июня

2021 г.); «Теория и практика современной аграрной науки» (Новосибирск, 28 февраля 2022 г.); «Перспективные научные исследования: актуальные вопросы, достижения, инновации» (Санкт-Петербург, 21 декабря 2023 г.), «Современные аспекты производства и переработки сельскохозяйственной продукции» (Барнаул, 18 апреля 2024 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликована 51 научная работа: 2 статьи в коллективных монографиях; 5 статей, входящих в Международную базу цитирования Web of Science и Scopus; 12 – в изданиях, включенных в список ВАК; 27 докладов на международных и российских конференциях; 5 патентов РФ, подтверждающих новизну технических решений.

Соответствие темы паспорту научной специальности. Диссертационные исследования соответствуют п. 12, 13, 17, 36 паспорта специальности 4.3.3 Пищевые системы и п. 10, 14, 24, 25, 26, 27 паспорта специальности 4.3.5 Биотехнология продуктов питания и биологически активные вещества.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 6 глав, выводов, списка литературы (450 наименований) и 5 приложений. Работа изложена на 372 страницах, содержит 60 рисунков и 71 таблицу.

Глава 1 АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР. АНАЛИЗ РАЗВИТИЯ РЫНКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК И НАПРАВЛЕНИЯ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

1.1 Специализированные продукты и биологически активные добавки в обеспечении питания и здоровья современного человека. Контроль качества и безопасности

Современное здравоохранение подчеркивает важность активного образа жизни, к которому относятся не только упражнения, но и качественное питание, а также отдых, лежащий в основе нашего благосостояния. Для оптимального функционирования нашего организма немаловажную роль играют следующие компоненты:

- белки и аминокислоты;
- жиры;
- углеводы;
- витамины;
- минералы [209].

Эти элементы обеспечивают не только базовые жизненные процессы, но и поддерживают наше здоровье на должном уровне. В случае если рацион питания нарушается и возникает дефицит указанных выше компонентов, это может привести к развитию хронических неинфекционных заболеваний. Среди наиболее распространенных проблем, связанных с неправильным питанием, выделяют:

- ожирение;
- сердечно-сосудистые заболевания;
- сахарный диабет второго типа;
- остеопороз.

Таким образом, балансировка рациона с учетом необходимости поступления всех критически важных макро- и микроэлементов является ключевым аспектом в предотвращении многих заболеваний и сохранении здоровья организма. Для обеспечения профилактики заболевания требуется определенная структура питания, учитывающая состав, качество и количество потребляемой пищи [86; 155].

В последние годы Российская Федерация активизировала свои усилия в направлении продвижения здорового образа жизни, с упором на здоровое питание, что крайне важно для поддержания и улучшения здоровья населения, а также для предотвращения различных болезней у текущего и будущих поколений. В рамках этой инициативы были приняты и реализованы два ключевых документа:

- президент России утвердил Указ продовольственной безопасности (постановление от 21 января 2020 года № 20);

- была разработана государственная Стратегия, ориентированная на улучшение стандартов качества и безопасности продуктов питания на территории страны. В основе этой Стратегии, которая должна быть реализована до 2030 года, лежат несколько ключевых аспектов: укрепление процессов контроля и надзора за качеством пищевых продуктов, включая биологически активные добавки, а также гарантирование доступности разнообразного и здорового ассортимента продукции для населения.

Эти меры подчеркивают важность не только улучшения параметров безопасности продовольствия, но и продвижения принципов здорового питания среди граждан.

При эффективных способах профилактики, лечения или управления болезнями терапевтический режим дополняется специальным пищевым рационом. Исследование питательного состава диеты среднестатистического индивида выявило его несоответствие требуемым уровням витаминов, минералов, очищающих веществ и активных биологических компонентов [71; 79]. Продолжительная нехватка этих важных элементов увеличивает риск

развития разнообразных заболеваний. Риск развития коронарного синдрома, инсульта, сердечно-сосудистых заболеваний и смертности связан с дефицитом в организме селена, цинка, калия. Артериальная гипертензия определяется высоким потреблением поваренной соли и низким – калия [286]. Магний играет важную роль в метаболизме витамина D, синтезе его гормональной формы. При его дефиците происходит гипокальциемия и гипокалиемия [350; 381; 385]. Отсутствие в рационе питания высокоэнергетических продуктов и легкоусвояемых углеводов, таких как клетчатка и белоксодержащие вещества, вызывает возникновение избыточной массы тела и ожирения [198]. К избыточной массе тела приводит увеличение количества потребляемой пищи и калорийности рациона, которое может заканчиваться сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями [86; 155].

Недостаточное количество эссенциальных компонентов в пище связано с тем, что в рационе современного человека определенное место стали занимать рафинированные продукты, питание fast-food. Содержание биологически активных веществ в пищевых продуктах после различных видов обработки – консервации, термического воздействия, длительного хранения значительно снижается.

Следует отметить негативное влияние на качество жизни и здоровье человека увеличение в рационе питания продуктов, полученных из генетически модифицированных источников растительного и животного мира, вызывающих снижение восприимчивости организма к антибиотикам и лекарственным препаратам. При большом количестве остатков пестицидов в пище может привести к возникновению рака. В России принято решение, запрещающее выращивание генетически модифицированных культур и разведение животных. Разработана система оценки безопасности ГМО растительного происхождения, предусматривающая изучение специфических видов токсичности, таких как генотоксичность, иммунотоксичность, аллергенность, репродуктивная токсичность. [5; 336; 296].

Климатические условия проживания населения и экологическая обстановка требуют соответствующей корректировки рациона питания. Поэтому создать единый рацион здорового питания, в котором сбалансировано большое количество макро- и микронутриентов, невозможно для различных регионов. Нормы физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии, учитывающих нервно-эмоциональные нагрузки, влияние химических, биологических и физических факторов внешней среды, должны разрабатываться с учетом условий проживания населения. Так, в северных регионах, где климатические условия, региональные особенности дисбаланса макро- и микроэлементов и антропогенного загрязнения окружающей среды оказывают серьезное воздействие на здоровье и качество жизни населения, возрастает число хронических заболеваний. Для жителей Арктической зоны РФ была установлена взаимосвязь витамина А и функции щитовидной железы. Витамин А оказывает влияние на экспрессию тиреотропного гормона в гипофизе и на синтез тиреоидных гормонов. Рацион питания населения этих регионов должен быть сбалансирован добавками премиксов, витаминно-минеральных комплексов и биологически активных веществ [4; 69; 92; 165].

Экологическая обстановка в каждом регионе должна учитываться при разработке норм физиологической потребности человека в пищевых веществах. В зависимости от техногенных факторов в организме человека происходят деструктивные процессы, связанные с денатурацией белка, повреждением молекул ДНК, липидов. Поэтому рацион пищевых продуктов должен быть обогащен макро- и микронутриентами с учетом специфических физических, химических или биологических факторов внешнего воздействия [35; 41; 139].

При серьезных физических нагрузках требуется сбалансировать рацион питания, включающий белковую пищу, углеводы и жиры. В основных процессах функционирования клеток принимает участие белок, необходимый при воздействии физических и биологических факторов среды. Его дефицит

приводит к заболеванию, связанному с замедлением процессов восстановления мышц, их роста. Избыточное содержание белка в пище вызывает интоксикацию организма продуктами распада [35; 77].

Потребность в изменении рациона питания в настоящее время связывают с увеличением продолжительности жизни и старения населения планеты. При переходе в пожилой возраст возрастают потребности в питательных веществах при меньших энергетических затратах и минимизации потери мышечной массы. Фармакокинетические исследования показали влияние старения на иммунную и центральную нервную систему. Фактор риска сосудистых заболеваний и смертности выше у старших возрастных групп. Старение внутренних органов и тканей зависит не только от выполняемой ими работы, но и специфического воздействия на них пищевых продуктов и веществ [246; 265; 353; 359; 370].

Исследования в области питания до недавнего времени были сосредоточены на недостатке питательных веществ и, связанном с этим ухудшением здоровья населения. Развитие нутригеномики позволило установить взаимосвязь между питанием, метаболическими процессами и степенью индивидуальных сенсibiliзирующих генотипов на ранних стадиях заболеваний [104; 245]. Разработана научно обоснованная стратегия диетического вмешательства для восстановления здоровья и физической формы, а также для профилактики заболеваний. С созданием специализированных продуктов питания появилась возможность связать пищевые компоненты, продукты питания, диету, индивидуума, здоровье и болезни человека [27; 88; 110; 270; 292]. Специализированные продукты имеют заданный состав, разработанный с учетом потребностей отдельных групп населения. Для улучшения качества, состава и маркировки, повышения уровня потребления населением проводится профилирование питательных веществ в рецептуре специализированных продуктов [106; 264]. Регулярное употребление функциональных пищевых продуктов людьми различных возрастных категорий, ведущими здоровый образ жизни, способствует

уменьшению вероятности появления хронических болезней [82; 159; 193; 404]. С помощью суточного рациона специализированных продуктов с различными функциональными свойствами осуществляется направленная коррекция питания. В специализированных продуктах присутствуют ингредиенты как растительного, так и животного происхождения, а также минерального типа, причем в комплексах, предназначенных для конкретных потребителей. Речь идет об элементах, специфически разработанных для удовлетворения нужд различных демографических групп в определенных питательных веществах и энергии. Среди них выделяются добавки, повышающие жизненный тонус, продукция с выраженной лечебно-профилактической направленностью, питание, специально адаптированное для младенцев, пожилых людей, а также специфические товары, отвечающие запросам спортсменов (Рисунок 1) [90; 190; 198; 251; 261; 405].

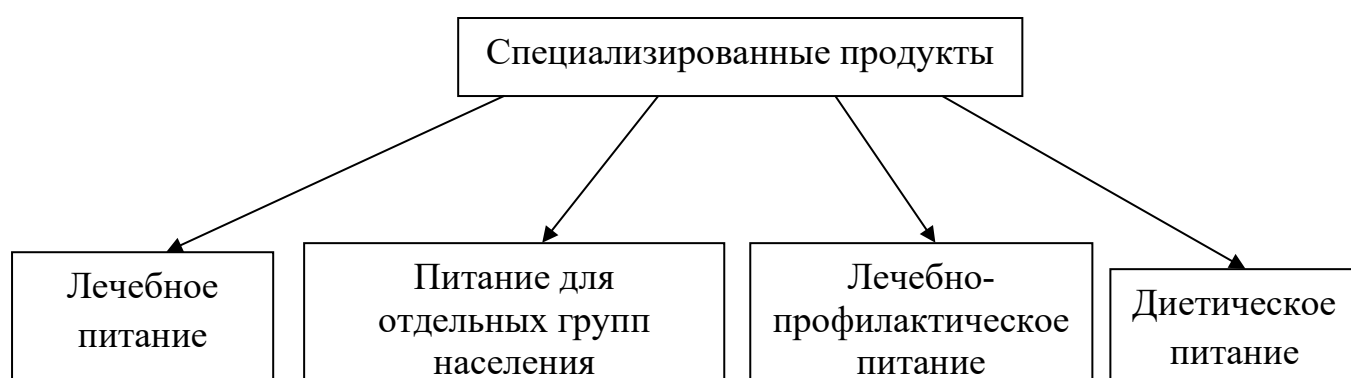


Рисунок 1 – Структура специализированных продуктов

БАД содержат композиции натуральных, легкоусвояемых эссенциальных макро- и микронутриентов, включая витамины, минералы, липидные, белковые и углеводные компоненты [70; 248; 339; 368]. Биодоступность БАД повышается при специальной разработке пищевых матриц, контролирующих их высвобождение, солубилизацию, транспорт, метаболизм и всасывание в желудочно-кишечном тракте. Подобная форма биодобавки позволяет снизить ее количество при употреблении в отличие от

имеющихся продуктов питания [289]. Высокая сохранность биологически активных компонентов и одновременная доставка в организм активных веществ осуществляется за счет разработанной технологии липосомирования [204].

Пищевые компоненты, необходимые для здоровья, такие как витамины, минералы (включая кальций и железо), Омега-3 жирные кислоты и другие вещества, встречаются в природе и способствуют правильному питанию. Для борьбы с недостатками в рационе и повышения общей устойчивости организма к негативным внешним факторам, а также для улучшения процессов вывода вредных веществ разработаны нутрицевтики. Эти полезные добавки производятся в различных формах, включая капсулы, порошки, сиропы и многое другое, и нацелены на оптимизацию уровня определенных питательных веществ в организме. Они также направлены на коррекцию метаболических процессов, особенно влияя на ферментативную активность, связанную с метаболизмом чужеродных веществ.

Диетические добавки и нутрицевтики применяют в целях предотвращения и в рамках интегрированного подхода к лечению широко распространенных хронических болезней, включая ожирение, атеросклероз и различные болезни сердца и сосудов. Рисунок 2 демонстрирует их функциональное значение.

В настоящее время на рынке доступно бесчисленное множество БАД, устраняющих дефицит отдельных нутриентов в организме человека. Функциональные продукты питания и диетические добавки представляют собой альтернативный подход к улучшению метаболизма, воздействующий более мягко по сравнению с лекарственными препаратами и тем самым снижая риски для здоровья. Их особенности и преимущества можно разделить на несколько ключевых пунктов:

1. *Поддержка обменных процессов.* Они активизируют и оптимизируют углеводный, жировой, белковый и витаминный обмен, что способствует более эффективному функционированию организма.

2. *Повышение безопасности.* Благодаря своему натуральному составу, эти продукты оказывают щадящее воздействие, уменьшая вероятность развития побочных эффектов и заболеваний.

3. *Нормализация пищеварения.* Они способствуют здоровью желудочно-кишечного тракта, поддерживая полезную микрофлору и облегчая пищеварение.

4. *Снижение окислительного стресса и воспалений.* Этот эффект важен для предотвращения ряда серьезных заболеваний, в том числе диабета и его осложнений, сердечно-сосудистых, неврологических, почечных заболеваний и проблем со зрением.

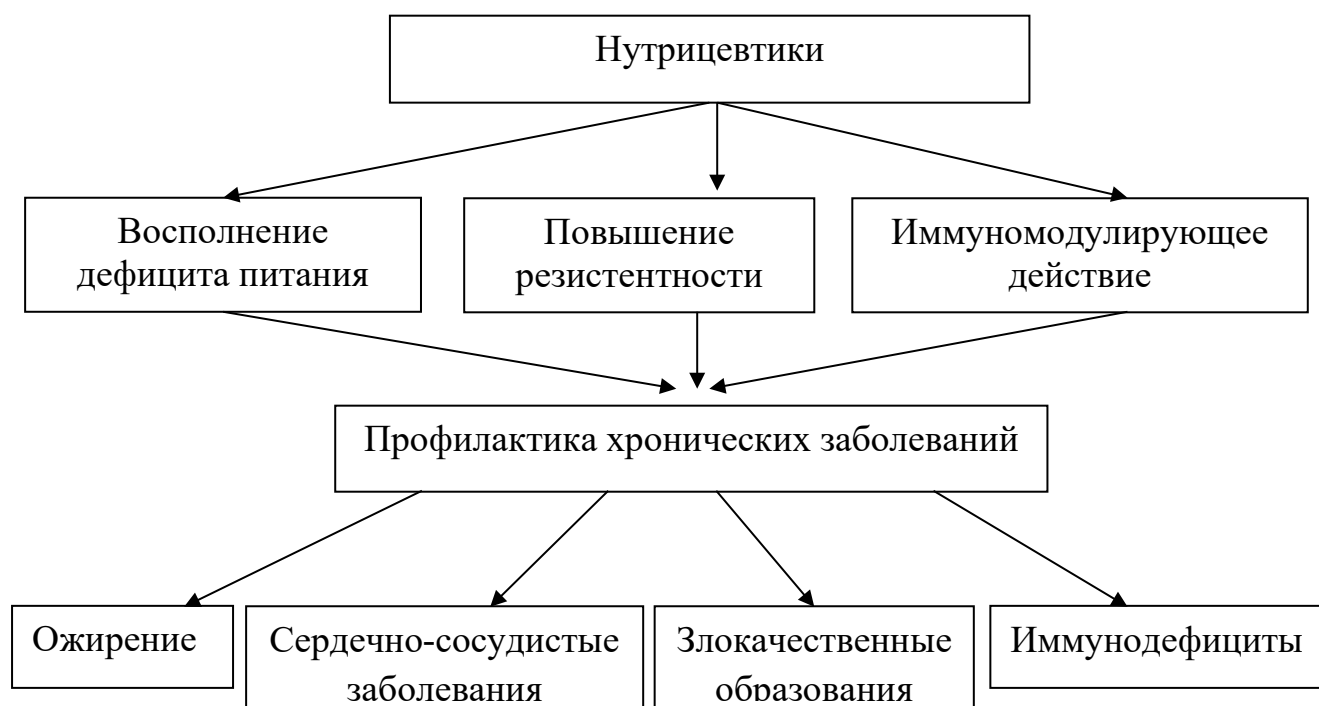


Рисунок 2 – Функциональная роль нутрицевтиков

В результате использование функционального питания и добавок может стать ключевым элементом в стратегии профилактики и поддержания общего здоровья, минимизируя риски и способствуя более долгой и здоровой жизни. Стоит отметить, что результативность таких продуктов и добавок напрямую

зависит от их состава и от того, как они сочетаются с общим питанием человека [68; 156; 157; 191].

Одной из оптимальных форм физиологически активных микронутриентов являются хемопротекторы и хемопревентеры, включающие фенольные соединения, биофлавоноиды, содержащиеся в дикорастущих растениях, фруктах, овощах, бобовых культурах и ягодах. Растительные полифенолы, биофлавоноиды осуществляют биорегуляцию, стимуляцию физиологических функций организма человека и снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний и рака. Для расширения ассортимента БАД в их производстве активно применяются растения народной медицины [272; 304; 424].

К минорным биологически активным веществам пищи относятся фитостеролы, экстрагируемые из пищевых морских продуктов, обладающие антиоксидантной, антимикробной и противогрибковой активностью [267]. Фитостеролы представляют класс диетических фитохимических веществ, регулирующих холестериновый обмен [250].

С использованием природного минерально-органического субстрата (мумие) и растительного сырья разработана рецептура и технология получения биодобавки, обладающей адаптогенной, антиоксидантной, гепатопротекторной активностью [20; 167; 214; 219].

Микроэлементы необходимы для поддержания жизни и оптимального физиологического функционирования. Недостатки витаминов и минералов, таких как фолиевая кислота, йод, железо, витамин А и цинк, в человеческом теле можно компенсировать за счет использования диетических добавок и продуктов с повышенным содержанием этих веществ [254]. В научных кругах идет разработка методов создания органических соединений, содержащих переходные металлы (куда входят медь, цинк, марганец, железо и хром) в сочетании с аминокислотами и пептидами, которые получают в результате ферментативного расщепления белков пищи, для эффективного обогащения человека необходимыми микроэлементами.

В базовый рацион питания включаются обогащенные витаминами специализированные минеральные комплексы, используемые в качестве альтернативных методов лечения тревоги и депрессии, сердечной недостаточности [435].

В лечебном и профилактическом питании большое внимание уделяется применению антиоксидантных форм БАД. Нарушение баланса между антиоксидантной защитой и окислительными процессами в липидах часто является основополагающим фактором для развития различных заболеваний. Окислительная модификация липидов сопровождается изменениями ферментных систем антиоксидантной защиты. Именно поэтому усиление общей защитной способности организма благодаря применению антиоксидантов считается их ключевым преимуществом. В группу эссенциальных веществ, проявляющих антиоксидантную активность, входят токоферолы, полипренолы, дигидрокверцетин, убихиноны, бета-каротин, витамины К1 и А, полиненасыщенные жирные кислоты, пищевые волокна и аминокислоты, каротиноиды морской природы. Сильной антиоксидантной, противовоспалительной и антиапоптотической активностью обладает астаксантин, эффективный в профилактике и лечении ряда глазных заболеваний [91; 92; 110; 301; 310]. За счет высокой антиоксидантной активности экстракта зеленого чая, дигидроверцетина, флавоноидов повышается активность ферментов метаболизма ксенобиотиков. Установлено влияние дигидрокверцетина на течение заболевания COVID-19, заключающееся в подавлении ферментативных реакций с участием коронавируса и устранении поражений во всех основных органах-мишенях. Широкий спектр биологической активности и низкая токсичность дигидрокверцетина позволяют рекомендовать его в качестве иммунонутриента в комплексной терапии заболевания [98; 99; 199].

Большой интерес представляют исследования и разработка специализированных продуктов и препаратов на основе полипренолов, обладающих различными видами фармакологической активности, как

нейропротекторное, гепатопротекторное, противовоспалительное, противоопухолевое, антибактериальное. Благодаря изопреноидному строению полипrenoлы выполняют важную в организме антиоксидантную функцию. Авторами [142] разработан специализированный продукт в виде БАД к пище для стимуляции процессов естественной регенерации, основным компонентом которых являются полипrenoлы. Подходящая для поддержки здоровья нервной системы добавка «Олеопрен Нейро» способствует предотвращению и улучшению метаболических дисфункций, связанных с неврологическими расстройствами [144]. «Олеопрен Гепат» предназначен для специализированного воздействия и усиления метаболической коррекции в случаях печеночных болезней [145]. «Олеопрен Кардио» – при сердечно-сосудистой патологии [143], «Олеопрен Генез» – при острых бронхитических состояниях и репарации костной ткани [143].

Научные достижения в областях нутрициологии и медицины, подчеркивающие важность создания новых видов специализированных продуктов, стимулируют рост интереса общественности к диетическому питанию, которое обогащено натуральными биоактивными компонентами разнообразного происхождения.

Биологически активные добавки (БАД) и различные специализированные пищевые продукты пользуются спросом населения, во многом благодаря результатам клинических испытаний, подтверждающих их эффективность и безопасность для здоровья. Нормативно-правовая база, включая законодательные акты «О качестве и безопасности пищевых продуктов» и «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения», регламентирует деятельность в этой сфере, устанавливая четкие критерии и обязанности для производителей.

Ключевые аспекты можно разложить следующим образом:

- популярность БАД и специализированных продуктов укрепляется за счет научно обоснованных данных об их положительном влиянии на здоровье;

- ответственность за выпуск качественной и безопасной для здоровья продукции лежит на производителях, что регулируется соответствующими законами и правилами;

- соблюдение Федерального закона от 27 декабря 2002 года № 184 ФЗ «О техническом регулировании» обеспечивает производителей механизм оценки качества и безопасности продукции, гарантируя ее соответствие установленным стандартам.

Таким образом, процесс обеспечения качества и безопасности БАД и специализированных пищевых продуктов представляет собой комплекс мер, направленных на защиту интересов потребителей и поддержание высоких стандартов в сфере пищевого производства.

Для биодобавок особое внимание уделяется содержанию в них биологически активных веществ и количеству питательных элементов. Эти параметры находятся под строгим контролем в соответствии с документом, известным как СанПиН 2.3.2 1078-01, который включает в себя «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов».

В 2000 г. в РФ был утвержден список разрешенных компонентов, которые допускается использовать при производстве БАД [210]. В соответствии с постановлениями санитарного законодательства РФ, прописанный норматив диктует, что биологически активные добавки (БАД) к пище должны включать не менее 2 % рекомендуемого ежедневного приема белка, жиров и углеводов в каждой отдельной дозе. К тому же при разработке этих добавок необходимо обеспечить содержание в каждой порции как минимум 10 % от рекомендуемого суточного количества витаминов, макро- и микроэлементов, а также других активных компонентов. Важно также соблюдение максимально допустимого предела: в суточной дозе БАД количество витаминов не должно превышать рекомендуемую норму более чем втрое [210].

В 2021 г. были одобрены новые методики, которые устанавливают стандарты для суточных норм питательных веществ, включая минералы и витамины, необходимые для поддержания жизнедеятельности человека [164]. Эти рекомендации, в частности, акцентируют внимание на необходимости уменьшения потребления определенных продуктов, таких как соль, добавленный сахар и трансжирные кислоты, чрезмерное употребление которых может быть вредным для здоровья. Учитывая значительную роль фенольных соединений в регуляции защитно-адаптационного потенциала организма, снижения риска развития сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, введен адекватный уровень потребления растительных стероидов, фенольных соединений (фенольных кислот, флавоноидов, стильбенов). Существенно расширяются рекомендации по потреблению полиненасыщенных жирных кислот в профилактике неинфекционных заболеваний. Впервые в нормы включены рекомендуемые уровни потребления воды для поддержания водного баланса организма, представлен комплекс качественно-количественных показателей эталонного кишечного микробиома [164].

Согласно нормативно-методической базе осуществляется контроль безопасности и качества биодобавок, в составе которых применяются лекарственные растения. Экстракты лекарственного растения могут служить источником биологически активных веществ, оставаясь в группе пищевых продуктов. Фармакологические компоненты, извлеченные из лекарственных растений для использования в БАДах, должны ограничиваться таким образом, чтобы их концентрация в ежедневной дозе не превосходила 50–60 % от однократной дозы, предназначенной для лечения [209].

Следует учитывать, что БАД к пище при различных заболеваниях не должна выступать в роли лекарства. Необходимым требованием является совместимость состава БАД с лекарственными препаратами. Специализированные продукты могут эффективно дополнять терапевтический режим, улучшая общее состояние пациентов или уменьшая

побочные эффекты. На этикетке БАД к пище должно быть указано, какие биологически активные вещества и в каком количестве присутствуют в одной дозе добавки [209].

Продукция специализированного назначения должна изготавливаться с использованием органических компонентов, соответствуя стандартам качества и безопасности, принятым как на национальном, так и на международном уровне. Необходимо предотвращать попадание незарегистрированных ГМО при производстве продукции [207; 211]. По примеру стран Европейского Союза Российская Федерация приняла Федеральный закон № 234-ФЗ, датированный 25 октября 2007 года, который вносит коррективы в существующий закон о защите прав потребителей. Этот закон подчеркивает необходимость абсолютного исключения применения вредных веществ при производстве биодобавок. К таким вредным веществам относятся радионуклиды, пестициды, гербициды и тяжелые металлы, а также любые синтетические добавки, антибиотики, гормоны и ткани животных, их экстракты и продукты переработки, представители родов и видов микроорганизмов, вызывающих заболевание, условно патогенные штаммы бактерий, все виды микроскопических плесневых грибов, дрожжевых и дрожжеподобных грибов. Все они не должны входить в состав БАД.

Для обеспечения соответствия стандартам качества продовольственных товаров существует требование осуществлять проверку на наличие ксенобиотиков, как это предписано в техническом регламенте ТР ТС 022/2011, утвержденном Таможенным союзом [200]. Для этого установлены предельно допустимые концентрации (ПДК), определяющие верхние допустимые суточные дозы в качестве базового регламента. При производстве специализированных продуктов соблюдение необходимых гигиенических требований позволяет снизить уровень возможной токсичности.

Производитель биологически активных добавок к пище обязан гарантировать их безопасность, соответствие утвержденным характеристикам, эффективность и честность рекламы [174]. Ответственность

за эти аспекты полностью лежит на его плечах. Чтобы оценить качество и безопасность пищевых продуктов, важно провести добровольную сертификацию с участием независимых экспертов, аккредитованных в системе сертификации, что также подразумевает наличие эффективной системы управления качеством и безопасностью продукции. Контроль за соблюдением стандартов должен осуществляться на протяжении всего процесса: от момента разработки и регистрации биологически активной добавки до ее производства, импорта, хранения, транспортировки и продажи в пределах Российской Федерации, включая разработку регулирующих и технических документов.

Чтобы гарантировать высокое качество производимых товаров, предприятия должны осваивать системы управления качеством. Стандарты Министерства здравоохранения России и другие регулирующие документы определяют необходимые критерии для пищевой ценности используемых ингредиентов и конечной продукции [64]. Важно, что каждый этап производства документируется для последующего подтверждения соответствия. Для того чтобы следить за качеством и безопасностью продуктов питания, необходимо, чтобы проверку осуществляла лаборатория, имеющая официальное разрешение на проведение таких испытаний.

Специалисты, имеющие аккредитацию, осуществляют проверку качества товаров, что влечет за собой создание отчетов о результатах тестирования. Если производственный процесс удовлетворяет установленным санитарным стандартам, предприятию предоставляется разрешение на изготовление биодобавок. За соблюдением этих норм тщательно следят органы Госсанэпиднадзора [64]. В рамках соблюдения законодательства, производство пищевых биодобавок должно строго придерживаться регламента и стандартов, гарантируя высокое качество и безопасность продукции. Подтверждением соответствия каждой серии продукции является сертификат качества, выданный производителем [123].

В оценке качества товаров, согласно регулирующим документам, таким как СанПиН 2.3.2.1290-03 и методическое руководство МР 2.3.1.1915-04, утвержденным Минздравом РФ, ключевую роль играет товарная экспертиза. Этот процесс начинается с оценки вкусовых, физических и химических качеств продуктов, понимания их важности и функции в диете людей. Специфические характеристики различных типов пищевых продуктов выявляются на основе этих критериев. Исследование начинается с первичной органолептической проверки БАДов, исход которой может препятствовать их дальнейшей регистрации или же инициировать необходимость в проведении более глубоких химических и микробиологических анализов.

Регулирование качества и безопасности добавок к пище, включая процесс производственного контроля и выбор методов анализа, находится в ведении Госсанэпиднадзора, который действует в рамках установленных технических регламентов для различных типов БАД [123; 184]. Процедура официальной регистрации таких добавок урегулирована нормативными документами, в том числе приказом Министерства здравоохранения РФ, датированным 15 апреля 1997 года под номером 117 [134], касающимся экспертизы и выдачи гигиенических сертификатов, а также постановлением Главного госсанитарного врача РФ, выпущенным под номером 21 от 19 сентября 1997 года, которое также отражает процедуры регистрации для указанных добавок [130].

Информация о производителях биологически активных добавок (БАД), включая страну производства, состав, целевое действие, форму выпуска и методики потребления данных продуктов, систематически собирается и каталогизируется Российской академией медицинских наук (РАМН) через Институт питания. Помимо классификации на основе этих критериев, проводится анализ на соблюдение уникальности продуктов и отслеживание динамики разнообразия предлагаемых товаров. Полученные выводы и рекомендации от Института питания затем направляются в Государственный

комитет по санитарному и эпидемиологическому надзору России для получения необходимого гигиенического сертификата.

Постановление Правительства № 886 [129] об обязательной маркировке биологически активных добавок регулирует деятельность всех участников рынка, включая производителей, импортеров и розничных продавцов, делает рынок более прозрачным, сокращает количество контрафактной продукции и продукции низкого качества. Покупатель сможет проверять происхождение товара и отправлять претензии по качеству через систему «Честный знак».

1.2 Национальный и зарубежный рынок биологически активных добавок. Перспективы развития

Питание служит фундаментом для поддержания жизни и восстановления здоровья человека, предоставляя нам необходимую энергию и составляющие для обновления организма, а также важные для здоровья соединения. Известный философ и писатель Ларошфуко однажды сказал, что есть мы должны по необходимости, но выбирать, что именно употреблять в пищу, с умом – это уже настоящее искусство. Внедрение в свой ежедневный рацион пищевых добавок, насыщенных витаминами и минералами, становится шагом к освоению этого искусства правильного питания.

Однако статистика дает неутешительные прогнозы – у 70–80 % жителей России прослеживается недостаток важных для жизнедеятельности витаминов и микроэлементов [81]. По данным ВОЗ, на 50 % здоровье человека зависит от его образа жизни (Рисунок 3).

Развитие и популярность рынка БАД позволит решить проблему коррекции питания. На российском рынке БАД вплоть до 2019 года отмечалась тенденция к сокращению доли собственной продукции в общей структуре с 59,7 % в 2016 году до 52,5 % в 2019 году. В тоже время доля

зарубежных биодобавок увеличилась с 40 до 47,5 %. Причиной этого роста послужило распространение коронавируса, появление его новых штаммов. БАДы были рекомендованы как профилактическое средство для укрепления иммунитета в постковидный период [6; 8; 173; 188; 189].

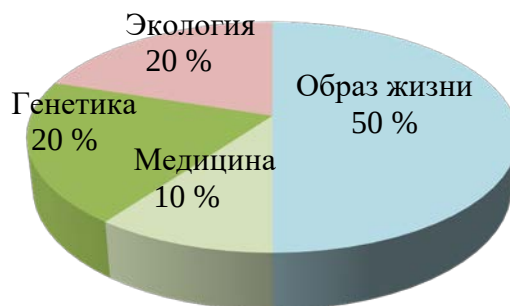


Рисунок 3 – Группы факторов, влияющих на здоровье

Постепенный рост российских БАД в общем объеме их продаж начался с 2020 года при реализации стратегии импортозамещения в фармации. Российский рынок БАД за 2018–2022 годы увеличился в 1,2 раза в натуральном (Рисунок 4 а) и более чем в два раза в стоимостном выражении (Рисунок 4 б). В 2023 году прогнозируют его прирост на 13% и 23 % соответственно [170].

Исследование международного рынка добавок выявило, что Соединенные Штаты занимали лидирующие позиции в производстве, составляя 35 % от общего глобального производства в 2021 году, при этом отмечая год за годом увеличение на 10–14 %. Европа следовала за США, занимая второе место с долей в 32 % от мирового производства добавок, где основной вклад внесли Германия и Франция. Вклад Японии в изготовление БАДов составлял 18 % мирового объема, а население потребляло 90 % БАД. На страны Азии, Южной Америки, Африки приходится всего 5 %, Канады – около 7 %, Австралии – 1 % [175]. Доминирование США на рынке БАД объясняется условиями для развития бизнеса. При выпуске биодобавок на рынок регулируется лишь список веществ, являющихся основой для их производства. При этом не требуется госрегистрация, доказательство

эффективности препарата. В стране финансово поддерживаются Центр комплиментарной и альтернативной медицины и управление по БАД. У 80 % американцев продукция пользуется популярностью [175].

Более серьезный контроль над рынком БАД осуществляется на государственном уровне в Европе, запрещающий рекламирование БАД как лекарственных препаратов. Отличительной чертой рынка БАД за рубежом является развитое производство и хорошо организованная система сбыта. Самым распространенным каналом сбыта за рубежом являются специализированные магазины (около 34 %) и аптеки (примерно 33 %) [175].

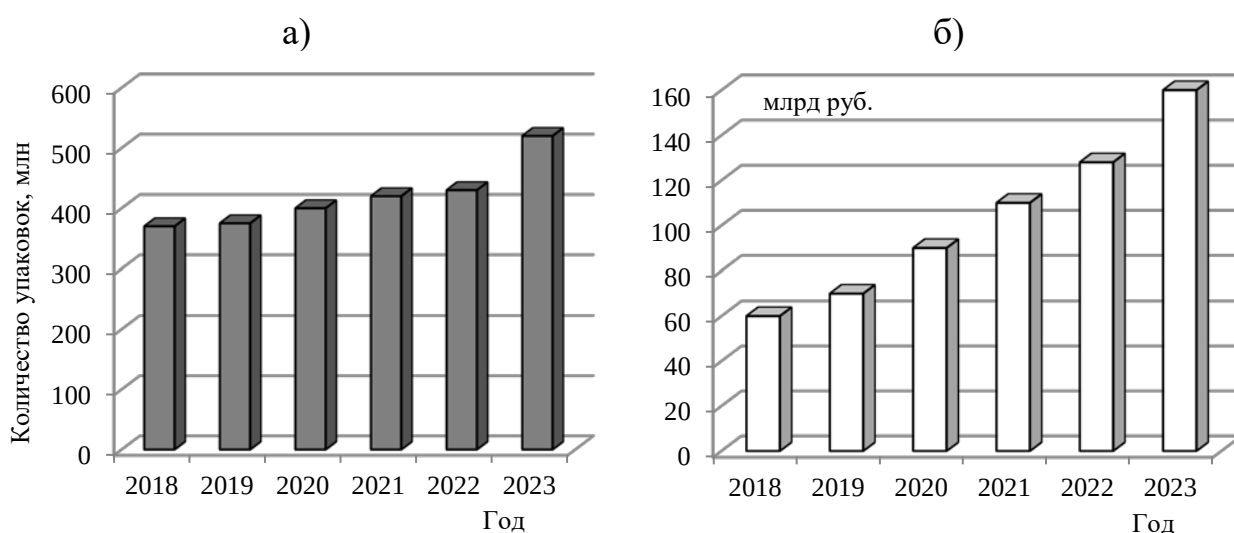


Рисунок 4 – Объем российского рынка БАД: а) в натуральном выражении; б) в стоимостном выражении [170]

По оценкам BusinesStat в 2022 г. импорт БАД к пище в Россию снизился на 20,3 % и составил 87,9 млн упаковок [83; 176]. Западные санкции не ограничивали напрямую поставки БАД, однако их ужесточение отразилось на всех участниках рынка. Основные трудности были связаны с проблемами контейнерных и авиаперевозок, разрывом логистических цепочек и сложностью с оплатой внешнеэкономических сделок через российские банки. В меньшей мере, пострадали от санкций зарубежные компании, реализующие

БАДы через российские аптеки. Лидировал в 2022 г. по обороту бренд биологически активных добавок Solgar американского фармконцерна [83]. В ближайшие годы импортные поставки БАД на российский рынок продолжат снижаться.

Россия занимает 13-е место среди двадцатки крупнейших велнес-экономик мира по объему расходов на БАД (Рисунок 5). Однако продажи БАД в России растут в 3–4 раза быстрее в сравнении с Европой и США и вдвое быстрее Китая. Это связано со снижением консервативности россиян в потреблении БАД: в 2001 г. только 3 % населения употребляли биодобавки, это количество увеличивается на 3–5 % ежегодно. По данным Роспотребнадзора биодобавки принимают до 20 % россиян. За последний год почти 40 % покупателей увеличили расходы на БАД [170].



Рисунок 5 – Производство БАД в мире 2021 г. [171]

В 2022 году отмечается значительный рост объема продаж на фармацевтическом рынке, несмотря на снижение доходов населения. К концу 2023 года количество произведенной продукции вырастет на 23–24 тыс. тонн [8].

Колоссальную роль для развития рынка БАД играет диверсификация каналов продаж. Весной 2020 года аптеки получили возможность дистанционно торговать аптечным ассортиментом. Количество брендов и производителей / продавцов на аптечном рынке и на маркетплейсах на начало 2022 года было сопоставимо. На Рисунке 6 приведена динамика объема

продаж БАД на фармацевтическом рынке РФ с 2016 по 2023 гг. Аптечные сети используют СТМ как эффективный способ выхода на новый для них рынок. Доля СТМ на аптечном рынке БАД выросла более чем в три раза за последние 4 года и составила 12 % от общего объема продаж в стоимостном выражении в 2022 году [170; 172; 176].

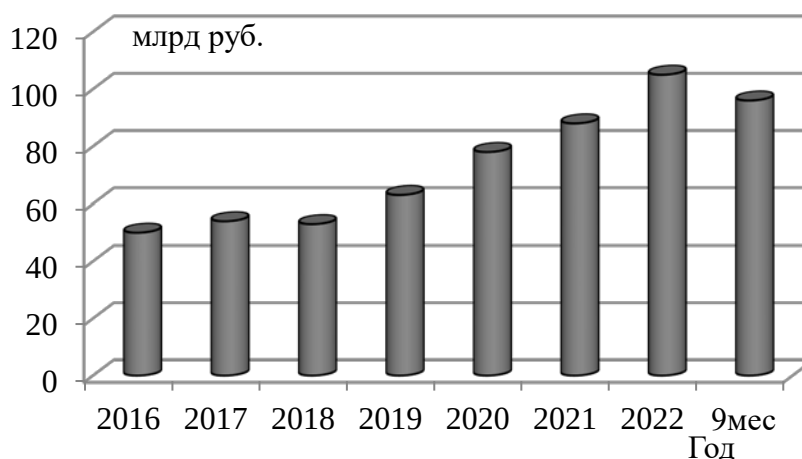


Рисунок 6 – Динамика объема продаж БАД в натуральном выражении на фармацевтическом рынке РФ в 2016–2023 гг., млн упак. [172]

Анализ показал, что с января 2021 года за счет дистанционной продажи БАД в 2022 году объемы онлайн-продаж добавоккратно выросли. По прогнозам, в 2023 году онлайн-продажи на рынке БАД вырастут на 42 %, среди них доля маркетплейсов превысит долю онлайн-аптек (Рисунок 7). Рынок E-commerce сегмента БАД составил в 2023 г. более 27 млрд руб. За счет ввода в ассортимент продукции только по СГР ограничивается рынок аптечных продаж в категории БАД [170].

В период 2019–2022 гг. структура спроса на БАД стабильна. Наиболее востребованной на рынке является, в первую очередь, продукция, действующая на организм в целом. Следует отметить большой интерес потребителей к биодобавкам функционального действия: для поддержания обменных процессов головного мозга, дыхательной и кроветворной систем (Рисунок 8) [19; 76; 84; 170].

По составу наиболее популярны БАД с витаминами D, C и магнием: их за последний год в России приобретал каждый третий покупатель.

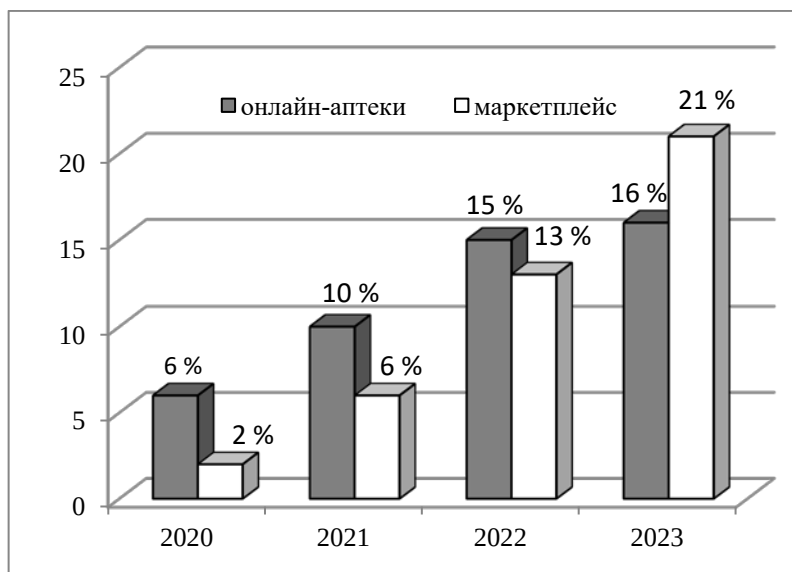


Рисунок 7 – Доля маркетплейсов и онлайн-аптек в структуре продаж БАД в России [170]

Среди ТОП-20 категорий БАД лидером по объему продаж за 8 мес. 2023 г. является Омега-3, необходимая для формирования клеток в организме человека, на втором месте – продукты с аминокислотами, на третьем – коллаген. Средство «Про-омега-3» производства компании «Жизневек» оказалось лидером продаж на «Вайлдберриз», получившим прибыль 51 млн руб. за полгода.

В Топ-3 быстрорастущих категорий также оказались препараты от простуды, боли в горле и насморка – 104 % и БАД, благотворно действующие на кроветворную систему – 87 %. Уровень потребления биодобавок для нервной системы вырос на 23 %. Эффективным средством для защиты от стресса является биодобавка Magnesium B6 (NUTRIPOLIS) на основе биодоступного цитрата магния и витамина B6. Для восполнения дефицита магния пользуются популярностью два средства «Магний хелат» и «Магний цитрат с витамином B6», объемы продаж которых составили 23,6 и 17,6 млн руб., соответственно [170; 176].

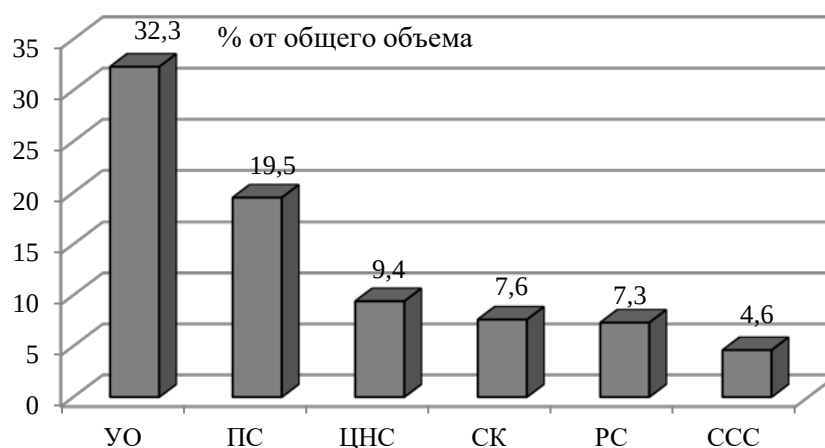


Рисунок 8 – Структура рынка БАД в России: УО – укрепление организма, ПС – пищеварительная система, ЦНС – центральная нервная система, СК – суставы и кости, РС – репродуктивная система, СССР – сердечно-сосудистая система [170]

В связи с увеличением продолжительности жизни и непрерывным старением населения мира возникла востребованность на рынке БАД в продуктах с направленным действием на опорно-двигательную систему, способствующих профилактике заболеваний опорно-двигательного аппарата, укреплению соединительных тканей и обеспечивающих направленное регенерирующее и противовоспалительное воздействие на суставы и связки [170; 172; 176]. Решение этой проблемы связано с процессами комплексообразования неионогенного кальция. Пожилые люди, более чувствительные к действию лекарств по сравнению с молодыми пациентами, отдают предпочтение биодобавкам. Для повышения уровня активного комплексообразования неионогенного кальция в организме разработаны биодобавки, включающие фосфатный комплекс кальция, магния и витамины, глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат, гидролизат коллагена.

Следует отметить, что большим спросом на рынке пользуются биодобавки выраженного антиоксидантного и общеукрепляющего действия широкого спектра. Повышенный интерес у потребителей связан с тем, что ассортимент эссенциальных ингредиентов в них постоянно совершенствуется.

Биодобавки общеукрепляющего действия представляют собой сбалансированный витаминно-минерально-пробиотический комплекс. Среди минералов отдается предпочтение оксидам магния и цинка [12; 172].

Анализ структуры рынка показал, что популярны биодобавки растительного происхождения, характеризующиеся меньшей аллергенностью, низкой токсичностью, легкой усвояемостью и надежностью действия. К ним относится препарат Ропрен, основой которого являются полипrenoлы, выделенные из хвои пихты сибирской. Обладая широким спектром терапевтического действия, он представляет интерес не только для потребителей, но и для дальнейших клинических исследований и поиска новых областей его применения.

Одной из самых быстрорастущих категорий БАД являются пробиотики. Объем их продаж значительно вырос в связи с тем, что потребители воспринимают пробиотики как продукты с доказанным положительным влиянием на здоровье [12; 170]. В 2021 году глобальный рынок пробиотиков составил 63 млрд долларов, т. е – 8,7 % прироста к 2020 году. Прогнозируется, что к 2030 году он удвоится и составит 134 млрд долларов, что связано со значительным количеством людей в мире, страдающих от сбоев в работе ЖКТ. По данным DSM Group за апрель 2022 года, аптечные продажи трех ведущих брендов пробиотиков (Бак-Сет, Максилак и Лактобаланс) составили 460 млн руб. в месяц. Прирост по сравнению с апрелем прошлого года – 30 %. В состав пробиотического комплекса входят лакто- и бифидобактерии, нормализующие баланс кишечной микрофлоры, пищеварения и качественного иммунного ответа. Компания Siberian Wellness в партнерстве с южнокорейской компанией CellBiotech разработала пробиотик Эльбифид для нормализации пищеварения и здорового баланса микрофлоры кишечника. При создании данного пробиотика применялась уникальная технология микрокапсулирования, гарантирующая жизнеспособность полезных бактерий при воздействии агрессивного желудочного сока.

Из американской серии БАД наиболее популярной является продукция компании Solgar (серия БАД Solgar, США). Среди зарубежных компаний производителей / поставщиков БАД в Россию 1-е место занимает США с объемом поставок 18 % [170].

Для российского рынка БАД характерна довольно жесткая конкуренция. Доминирует на рынке БАД в России тройка лидеров производителей, на которые приходится всего 22,6 % объема (Рисунок 9).

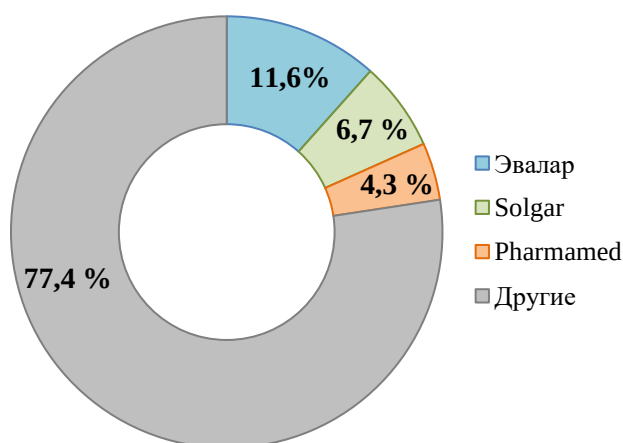


Рисунок 9 – Структура рынка по производителям [170]

Среди ТОП–30 компаний в 2022 г наиболее динамичный рост по выручке показали GLS Pharmaceuticals (621 %), Аптека «сервис +» (331 %), GreenSide (73 %), ГК «Эрциг» (72 %) и «Фарм Групп» (58 %). На 30 крупнейших компаний-производителей БАД приходится 62 % от общего объема. Доля компании «Артлайф» на рынке в 2022 г., занимающей 6 позицию, составляла 2,7 %, прирост ее выручки за период 2021–2022 гг. составил 5,3 % [114; 170].

Следует отметить изменение в поведении потребителей на рынке БАД, относящихся к разным социальным группам. В структуре продаж максимальным спросом пользуются БАД стоимостью от 500 руб. и более. В среднем ценовом сегменте продаж от 150 до 500 руб. наблюдается сильное падение. Поскольку БАДы не являются товарами первой необходимости, люди с меньшим количеством денег отказываются от таких покупок [172].

Заинтересованность населения в здоровом питании является стимулом развития рынка биологически активных добавок. Для этого необходимо создать информационную базу о здоровом образе жизни. Стимулом роста рынка БАД является также разработка новых продуктов отечественных производителей, выпускаемых под собственной торговой маркой (СТМ) на условиях контрактного производства. Потребительские свойства специализированных продуктов, стабильность биологически активных компонентов рецептуры, определяющих функциональные свойства биологически активных компонентов рецептуры, гарантируют инновационные технологии нового типа [172].

Наиболее вероятный для 2024 года сценарий развития рынка БАД – это повышение градуса конкурентной борьбы. При этом следует отметить, наращивание мощностей косметических сетей. Продолжается процесс включения биодобавок в систему мониторинга товародвижения. По состоянию на начало декабря 2023 года в числе регионов-лидеров по доле маркированных БАД были Новосибирская область, Москва, Алтайский край, Санкт-Петербург, Подмосковье и Томская область [18; 38; 114].

В течение 5–10 лет станет востребованной продукция «под конкретного человека» с учетом тех или иных особенностей организма. Ведь уже сейчас глобальные корпорации с интересом изучают такие направления, как, например, выпуск биодобавок в соответствии с группами крови и некоторыми генетическими характеристиками. Для совершенствования рынка БАД необходимо решить существующие проблемы, заключающиеся, в первую очередь, в отсутствии национального законодательства в данной отрасли. Отчасти вред рынку БАД наносит злоупотребление их рекламой, трудности с поставками зарубежных компонентов и оборудования, фальсификаты, представленные до 50 % на рынке. Свою роль в увеличении фальсификатов сыграло разрешение торговли БАД через интернет. Доля незаконного оборота БАД в России, по данным исследования экспертов Высшей школы экономики,

составляет более 45 % (466 млн упак.). Рост предложения «псевдо-БАД» характерен для всех маркетплейсов и интернет-магазинов.

Одним из эффективных путей развития рынка является рост числа стартапов в отрасли. Стартапы обеспечивают быстрое развитие, гибкость, оперативность в реагировании на изменение рыночной конъюнктуры [172].

В заключение следует отметить, что для российского рынка БАД характерна высокая динамика и перспективы дальнейшего роста.

1.3 Полипренолы как источник природных соединений, обладающих широким спектром биологической активности

Полипренолы, которые являются уникальными природными молекулами благодаря своему особому химическому составу, обладают разнообразными биологическими эффектами и значительной фармакологической ценностью. Эти соединения, встречающиеся в растительном мире, состоят из длинных цепей изопренов, объединенных между собой в структуру, напоминающую последовательность соединений «голова за хвост», причем количество изопреновых единиц варьируется от шести и более. Размер этих молекул может колебаться, в зависимости от их происхождения, от шести до сорока изопреноидных звеньев, хотя для большинства видов, включая человека, типичен размер цепи в диапазоне от десяти до двадцати звеньев [177; 413; 447].

Полипренолы присутствуют в самых разных структурных элементах клетки в растениях, дрожжах, бактериях и грибах, являясь предшественниками долихолов [390; 447]. В клетках полипренолы обычно находятся в форме свободных спиртов, сложных карбоновых и фосфатных эфиров. Содержание полипренолов и степень их полимеризации зависит от

вида и части растения [334; 439; 444], возраста дерева, времени года (Таблица 1) [364].

В Таблице 1 приведено содержание полипренолов в различных растениях [10; 257; 333; 334; 392; 401; 404; 414; 425; 441; 451]. Наибольшее их количество отмечается в хвойных растениях, листьях гинкго билоба и хлопчатника. Полипренолы содержатся в растениях в разных формах: в хвое сосны и лапчатке золотистой – обесцвеченной в виде спиртов, в листьях гинкго билобе, березе и дрожжах – в форме сложных эфиров уксусной кислоты [256]. Полипренолы из листьев гинкго билоба L., состоящие из 15–21 единиц изопрена, по структуре близки к долихолам.

Таблица 1 – Распределение полипренолов в различных растениях

Источник полипренолов	Степень полимеризации	Содержание, %	Источник
Листья табака	9	0,3–2,5	[257]
Листья хлопчатника	10–12	1,8–2,5	[414]
Гриб шиитаке	6–9	0,002	[404]
Мальва японская	9–11	0,002–0,2	[334]
Пихта европейская	14–16	0,46–1,2	[334]
Пихта сибирская	10–20	0,6–1,5	[10]
Лапчатка золотистая	18–42	0,5–1,0	[334]
Листья шелковицы	9–12	0,13–3,9	[425]
Купания широколистная	6	0,031	[392]
Алтей лекарственный	9–13	0,35–1,4	[333]
Листья гинкго билоба	14–24	1,0–1,9	[442, 451]
Кокция большая (L.)	12	0,08	[401]
Листья сои (влажные)	10–12	0,1–0,2	[342]

Полиизопреноидные спирты представляют собой линейные полимеры, содержащие от нескольких до более чем 100 изопреновых звеньев, идентифицированных почти во всех живых организмах. Исследования их химической структуры привели к открытию новых вариантов с обратной конфигурацией двойной связи в альфа-изопреновом звене [404]. Новый тип полипренолов – аллопуринол с альфа-транс-изопреноидным звеном, – был

обнаружен в листьях *Allophylus caudatus* (Sapindaceae), помимо типичных альфа-цис-полипrenoлов. Семейство полипrenoлов (пренол-11-13, доминирующий пренол-12) сопровождалось следами долихолов той же длины цепи.

Предшественниками полипrenoлов являются фарнезил и геранилпирофосфат, необходимые для катализируемого пренилтрансферазами пренилирования важнейших внутриклеточных белков (Рисунок 10) [323]. За счет липофильной пренильной группы облегчается закрепление белков в клеточных мембранах.

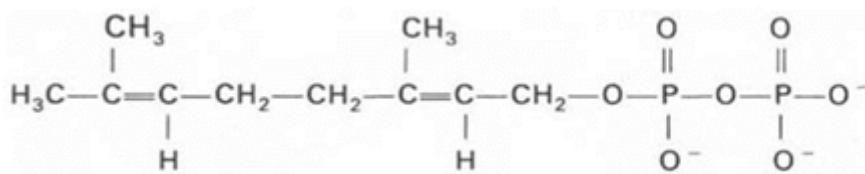


Рисунок 10 – Структурная формула геранилпирофосфата

Схема превращения геранила в полипrenoлы и долихолы приведена на Рисунке 11. Долихолы имеют E, E-фарнезильный остаток в ω-остатке своих пренильных цепей.

Содержание экзогенных долихолов, получаемых из печени, почек, поджелудочной железы, селезенки, щитовидной железы и других органов млекопитающих составляет 0,0003 % от массы органов во влажном состоянии. Их роль очень важна в процессах гликозилирования. Олигосахарилтрансфераза является центральным ферментом гликозилирования N-связанного белка. Он катализирует перенос предварительно собранного гликана от донора долихилпирофосфата к акцепторным участкам в секреторных белках в просвете эндоплазматического ретикулума [378; 389].

Для получения α -, ω -долихолов, диэфиров, альдегидспиртов и гидроксикислот использовались окислительные превращения с участием ω -метилполипренолов, выделенных из листьев березы, и гидроксидов [393]. Спектр полиизопреноидных спиртов определялся типом и концентрацией глюкозы или сахарозы в среде. Полученные производные полипренила (включающие 7–9 звеньев изопрена в своей цепи, т. е. $n=7-9$) были проанализированы на предмет потенциальных противовоспалительных, противоязвенных, гепатопротекторных свойств [326].

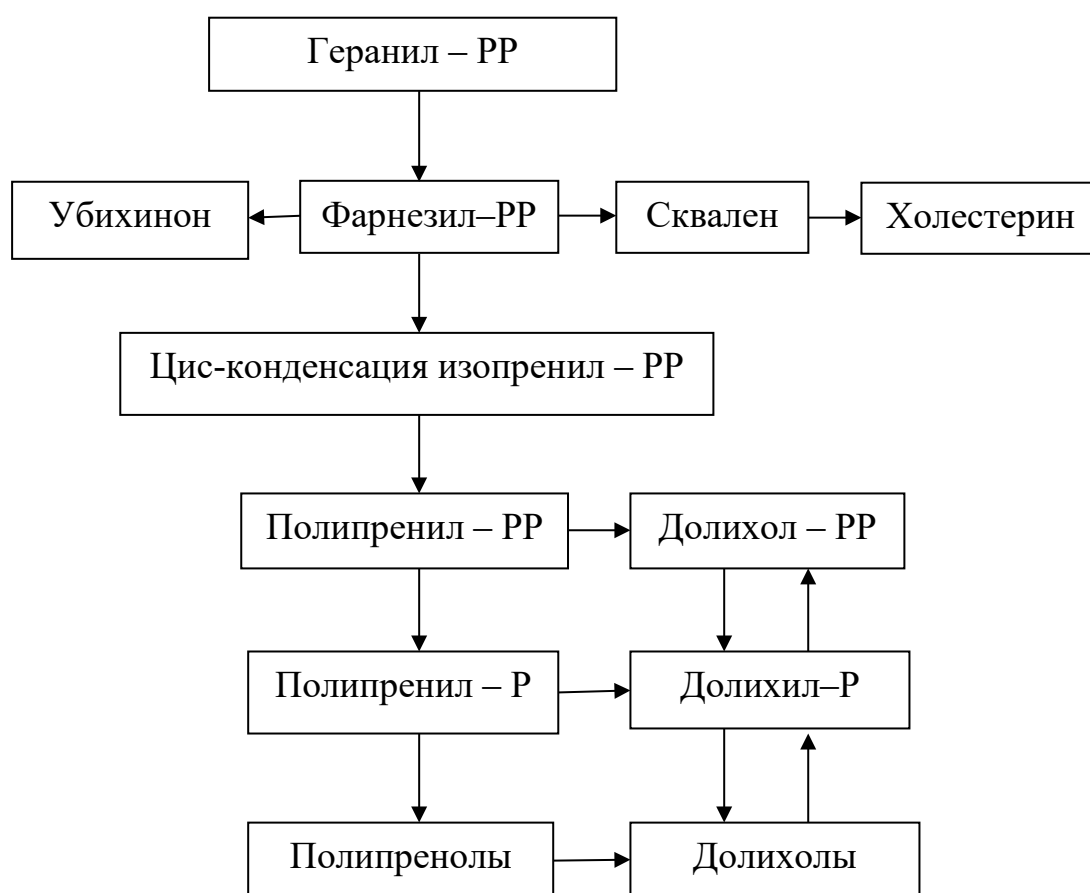


Рисунок 11 – Схема превращения геранила в растениях

Сложные эфиры пренилуксусной кислоты обладают выраженной противоязвенной и антитромботической активностью без вредных побочных эффектов [312].

В процессе N-гликозилирования белков полипренолы, которые служат донорами олигосахаридов, играют ключевую роль в создании гликопротеинов, составляющих клеточные мембраны. Это, в свою очередь, способствует более быстрому восстановлению и обновлению клеточной структуры. Мембраносвязанные полипренолзависимые пути важны для сборки незаменимых гликоконъюгатов во всех сферах жизнедеятельности. Многогранные взаимодействия между ферментами, участвующими в полипренол-зависимых путях сборки гликанов, с субстратами, ассоциированными с мембраной, и липидным бислоем анализируются с помощью технологии нанодисковых мембран [306]. Цис-транс-изомеризация α -остатка молекулы полиизопреноида может включать предполагаемый механизм, ответственный за модуляцию проницаемости клеточных мембран.

Длинноцепочечные полипренолы и полипренилфосфаты служат специфическими мембраносвязанными переносчиками в биосинтетических путях гликанов, ответственных за образование клеточных структур, таких как N-связанные протеогликаны и бактериальный пептидогликан, и используются для сборки мембраносвязанных гликанов. Из-за их уникального химического состава полипренолы действуют как антиоксиданты, растворимые в жирах, и борются с окислительным стрессом. Эти вещества также активизируют процессы обмена веществ в организме, улучшают работоспособность клеток и способствуют более высокой проницаемости их клеточных мембран [307].

В исследованиях [298; 402] показано, что транс-пренолы и их катионные производные увеличивают порядок расположения липидов в липосомальной структуре, что в значительной степени влияет на ингибирование активации тучных клеток, а также на эффективность трансфекции генов. С другой стороны, длинноцепочечные полипреноловые липиды обладают сродством к богатому холестерином микродоменам и, по-видимому, влияют на их биофизические свойства.

Было обнаружено [357], что катионный линейный поли-цис-изопреноид, полученный из растительных полипренолов, в смеси с диолеоилфосфатидилэтаноламином, является эффективным средством для

липофекции эукариотических клеток. Трансфицирующая активность связана с поли-цис-структурой полипренильной цепи.

Долихолы находятся в мембране клетки и служат ее «щитом», не позволяя ей ослабеть. Фосфаты долихолов располагаются внутри фосфолипидного биослоя, определяют текучесть, стабильность и проницаемость мембран. Как долихолы, так и долихилфосфаты усиливают слияние везикул. В клеточной мембране переносчиками гликозильных остатков являются полипренилфосфаты и долихилфосфаты [321].

Хорошо известна важная роль долихилфосфата в качестве углеводного носителя при N-гликозилировании белка. Полипренолы, замещая недостающий в организме человека долихол, способствуют нормализации действия долихолфосфатного цикла. В создании гликопротеинов играет ключевую роль серия сложных шагов, включая специализированные функции и механизмы. Приведем основные этапы и принципы этого процесса:

1. *Начальный этап.* Все начинается на поверхности мембраны, связанной с цитоплазматической сетью эукариотических клеток. Здесь осуществляется сборка олигосахарида из отдельных сахарных единиц, что является возможным благодаря молекулам фосфорилированного долихола;

2. *Транспортировка олигосахаридов.* Долихолы, обладая липофильными свойствами, выполняют роль транспортеров для гидрофильных олигосахаридов. Они переносят их к месту действия, подготавливая к следующему шагу;

3. *Присоединение к белку.* Далее, сформированный олигосахарид присоединяется к аспарагиновому остатку развивающейся белковой цепочки, которая находится на внутренней стороне мембраны. Этот этап критически важен для дальнейшего формирования гликопротеина;

4. *Роль в N-гликозилировании.* Долихолы способствуют процессам ко-трансляционного N-гликозилирования, тем самым обеспечивая прямую вовлеченность в формирование гликопротеинов в рамках гранулярной цитоплазматической сети;

5. *Итоговая стадия.* Этот весьма сложный процесс приводит к созданию трех основных типов метаболитов, находящихся в человеческом организме, что подчеркивает значимость гликопротеинов в биологических системах. Итак, на данном этапе образуются:

- **Убихинон**, который активно борется с свободными радикалами благодаря своему антиоксидантному действию и способствует процессу передачи электронов внутри клетки;
- **Дигоксин**, который значимо подавляет активность мембранной ферментной системы Na^+/K^+ -АТФ-азы, работая как эндогенный ингибитор;
- В процессе N-гликозилирования белков ключевую роль играет **долихол**, который представляет собой производное вещество полипренолов, а именно 2,3-дигидрополипренолы.

Важной функцией полипренолдифосфатов является их роль в качестве кофакторов гликозилирования белков у эукариот [410; 433]. Нарушение биосинтеза долихола и соответствующие им симптомы могут быть вызваны врожденными нарушениями гликозилирования. Поэтому экзогенные долихолы в основном используются для иммуномодуляции, гликозилирования и генной терапии.

Длинная полипренольная цепь, как в случае ундекапренилфосфата, снижает нормализованную мембранную проводимость, ионную проницаемость, гидрофобную толщину и селективность мембраны по ионам хлорида, а также увеличивает энергию активации для переноса ионов. Для синтеза S-долихолов и их производных, обнаруженных в организме млекопитающих, полипренолы являются лучшим полусинтетическим сырьем. Экспериментальные результаты показали [259], что хиральные изопреноидные соединения S-долихола и S-нор-долихола, полученные на основе полипрениловой фракции, экстрагированной из листьев гинкго билоба, играют возможную роль в качестве поглотителя свободных радикалов в клеточной мембране.

Синтезированный полипренилсульфат (Пренил-14–17) по результатам биологических тестов обладает антибактериальной активностью. Высокую антибактериальную активность проявил полипренилацетат, синтезированный на основе полипренола гинкго билоба и уксусной кислоты. Изопреноиды сильно подавляют тенденцию везикул к агрегации в присутствии частиц железа или его осадков. Эти физические различия в стабильности и агрегации протоклеток, возможно, сформировали дивергенцию бактерий и архей в ранних гидротермальных условиях [324; 441].

На основе растительных полипренолов были синтезированы полипрениламины [426]. Полипрениламины проявляли антитромботическую активность и могут быть использованы для профилактики и лечения стеноза сердца, хронического атеросклероза и тромбоза головного мозга [264].

Разработан новый метод прямого получения токохроманолов из полипренолов и ароматических соединений, обладающих наиболее высокой антиоксидантной активностью среди терпеноидных хинонов [340].

Полипренол служит основой для синтеза четвертичного полипрениламмонийхлорида с хорошим выходом (72 %) и высокой цис-стереоселективностью на α -концевом изопреновом звене [403]. Эта модификация открыла новый метод синтеза катионных липидов, применяемых в качестве антибиотиков и являющихся потенциальными медиаторами трансфекции. Производные четвертичной аммониевой соли проявляли более высокую антибактериальную и цитотоксическую активность [416].

Физиологическая функция эндогенных полипренолов растений еще полностью не выяснена. Поэтому модификация обычно проводится с целью установления структуры или изучения производных полипренила как потенциальных биологически активных веществ. Исследования показывают, что замещение гидроксильной группы в α -остатке полипренолов другими функциональными группами существенно влияет на биологическую активность.

Способы получения.

Низкое содержание полипренолов в растениях и снижение его выхода при очистке определяют высокую стоимость продукта. Поэтому значительное количество работ посвящено экстракции и очистке полипренолов [11; 147; 148; 149; 150; 151; 152; 153; 247; 316; 327; 375; 445; 448]. Для извлечения полипренолов из растительных материалов часто применяются методы, включающие использование разнообразных органических растворителей. Технические аспекты, такие как температурные режимы и выбор растворителей, варьируются [147; 148; 149]. Среди них находят место ацетон, этиловый спирт, хлороформ, бензол, гексан, метиленхлорид и др. Неполярные растворители эффективнее всего для растворения полипренолов. Для осаждения этих веществ применяется охлаждение до температуры между -20 и -10 °С, с использованием смеси различных органических растворителей, включая 1- и 2-пропанол и этилацетат, после чего следуют этапы удаления растворителя и сушки осадка.

Для обработки осадка используют водорастворимые смеси, состоящие из изопропилового алкоголя и щелочей, таких как калий или натрий гидроксид. В процессе омыления, где задействован раствор щелочи с концентрацией от 20 % до 40 %, используются углеводородные растворители и водно-щелочная смесь с органическими кислотами для извлечения нейтральных соединений. Когда рН водно-щелочного раствора солей понижается до уровня 1–3, удается получить фракции жирных, смоляных и хлорофиллиновых кислот. Для выделения ценных фракций, таких как сесквитерпеноиды с температурой кипения от 90 до 120 °С и лабдановые дитерпеноиды с температурой кипения от 120 до 210 °С, а также получения кубового остатка, применяется метод вакуумной дистилляции. Этот метод проводится при остаточном давлении не выше 400 Па и использует турбулентное пленочное течение. Полученный обогащенный провитаминный концентрат подвергается промышленной препаративной хроматографии. На выходе из аппаратов выходят полипренолы различной чистоты с рядом

других полезных продуктов (каротиноиды, ситостерины, лабданоиды). Глубина хроматографического разделения определяется требованиями по процентному содержанию полипренолов в конечном продукте, поэтому она может проводиться одним или двумя этапами последовательности.

В связи с многостадийностью и сложностью операций способы выделения полипренолов органическими растворителями отличаются большой трудоемкостью и длительностью процесса. Использование в этих способах вакуумной дистилляции нейтральных веществ при высоких температурах (около 240 °С) приводит к частичной дегидратации их до углеводов (от 10 до 15 % суммы полипренолов). Фракция лабданоидов при дистилляции подвергается частичной изомеризации, полимеризации, уменьшению выхода и образованию соединений неприродного характера. При ступенчатой экстракции последовательно спиртом и ацетоном происходит потеря полипренолов за счет частичного растворения полипренолов в спирте. Серьезным недостатком способов является низкая чистота получаемого концентрата полипренолов.

Предложен способ экстракции полипренолов с целью получения регулятора роста растений для повышения урожайности сельскохозяйственных культур [316]. Для достижения данной задачи применяется метод, основанный на использовании различий в способности полипренолов растворяться в органических растворителях с разной полярностью, значения которой колеблются в пределах от 4,76 до 5,50. Отмечено, что эти соединения обладают высокой степенью растворимости в растворителях с низкой полярностью, например, в н-гексане, но по мере увеличения полярности растворителя их способность к растворению снижается. Способ обеспечивает извлечение полипренолов из хлопчатника путем экстрагирования листьев органическими растворителями и последующее их удаление добавлением водного раствора гидроксида натрия или гидроксида калия. В результате гидролиза полипренолов, существующих в виде сложных эфиров, уксусной кислотой, они преобразуются в форму

спирта. После этого проводят очистку продукта путем добавления активного древесного угля при перемешивании и последующей фильтрации органическими растворителями с использованием адсорбента Celite 545®. Преимуществом данного способа является увеличение выхода полипrenoлов и снижение затрат по их очистке хроматографическим методом.

В способе, описанном в источнике [150], получение полипrenoлов из провитаминного хвойного концентрата осуществляют колоночной хроматографией. Концентрат наносят на колонку с силикагелем и последовательно промывают этиловым спиртом с концентрацией 82–85 об. % и ацетоном. Ацетоновую фракцию подвергают гидролизу и колоночной хроматографии. К недостаткам способа относится использование водного раствора спирта. При этом происходит дезактивация водой силикагеля, что приводит к потерям целевого продукта и недостаточному удалению терпеновых соединений. Колоночная хроматография, нерационально используемая в начале процесса, является самой сложной и дорогостоящей стадией. Кроме того, наличие в целевом продукте примесей растворителей не позволяет использовать полученный продукт при производстве фармакологических, пищевых и ветеринарных препаратов.

В предлагаемом способе [151] выделения полипrenoлов из провитаминного концентрата хроматографическое разделение используют на конечной стадии. Очищенное вещество, которое не содержит воски и терпеноиды, но богато полипrenoлами, вводится в хроматографическую систему с использованием слоя силикагеля. Через колонку сначала пропускают этиловый спирт, 96 %-ный по концентрации, затем применяют ацетон, охлажденный до температуры +5 °С. При обработке ацетоном выделяется фракция полипrenoлов с чистотой до 95 %, при этом количество получаемого полезного вещества составляет от 10 до 18 % от начального объема концентрата, извлеченного из хвои содержащего провитамин. Преимущества этой методики заключаются в повышении доли извлекаемых

полипренолов, упрощении технологического процесса и сокращении содержания нежелательных примесей.

Существуют и другие пути выделения полипренолов. Например, при помощи углекислого газа в состоянии сверхкритичности, а также через экстракцию глубокими эвтектическими растворителями [152; 153; 242; 246; 327; 375; 445; 448].

Процесс извлечения полезных компонентов из хвойной листвы можно разбить на несколько ключевых этапов:

1. Инициальная обработка.

- *Условия:* использование сжиженного углекислого газа при комнатной температуре, создавая давление порядка 70 атмосфер и температуру в районе 20 °С.

- *Цель:* извлечение экстракта, богатого компонентами эфирных масел, за счет обработки листвы.

2. Экстракция с дополнением.

Описание процедуры: на следующем этапе к уже обработанному сырью добавляют углеводородный растворитель (5–10 % от объема) и снова проводят экстракцию с использованием сжиженного углекислого газа. Результат – достигается выделение экстракта, включающего ацетаты полипренолов, очищенных от нежелательных субстанций.

3. Извлечение полипренолов:

Для окончательного получения полипренолов из экстракта используют методы гидролиза и последующей хроматографии. В результате этих операций удастся получить чистые полипренолы, свободные от посторонних примесей.

Комплексным подходом обеспечивается эффективное извлечение и очистка ценных веществ из древесной зелени хвойных пород. Используя передовую технологию для извлечения полипренолов из листвы хвойных деревьев, мы достигаем впечатляющих результатов в качестве итогового продукта. Этот инновационный метод позволяет производить

высококачественные полипrenoлы благодаря тщательной и эффективной очистке в процессе экстрагирования. Использование технологии экстракции с применением сверхкритической углекислоты обеспечивает производство высококачественных экстрактов, содержащих незначительное количество примесей [152; 247; 327]. Этот метод выделяется уникальной возможностью настройки процесса выделения нужных компонентов через контроль температуры и давления, что ведет к точечному извлечению и скорости проведения. Кроме того, благодаря использованию CO₂, который препятствует росту бактерий, продукты имеют более длительный срок годности без содержания остатков синтетических растворителей. Эта техника особенно предпочтительна для извлечения коротко- и среднецепочечных полипrenoлов по сравнению с методами на основе органических растворителей, тогда как ее эффективность снижается при работе с полипrenoлами, имеющими длинные цепи.

Авторами [247; 327] было проанализировано влияние параметров сверхкритической углекислотной экстракции, таких как температура в диапазоне от 40 до 70 °C, давление от 100 до 350 бар и время от 70 мин до 7 ч, на эффективность экстракции полипrenoла. Качественный и количественный анализ полипrenoла был проведен с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии. Результаты показали, что самый высокий выход полипrenoла – 14,00 мг/г при экстракции гексан: ацетон (1:1 об/об) отмечается для ирландских хвойных деревьев. Однако в условиях сверхкритической углекислотной экстракции при 200 бар, 7 ч, с абсолютным этанолом в качестве сорастворителя при скорости потока 0,05 мл/мин выход полипrenoла снизился до 6,35 мг/г.

Для выделения полипrenoлов из листьев гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba* L.) разработан способ с помощью глубоких эвтектических растворителей [448]. Природные глубокие эвтектические растворители имеют биологическую основу [243], которая состоит из двух или более соединений, представленных первичными метаболитами растительного происхождения, сахарами, спиртами,

аминами и аминокислотами. Глубокие эвтектические растворители характеризуются образованием прочных ионных или водородных связей, обладают значительным потенциалом в качестве экстрагентов для природных соединений и являются экологически чистыми [445].

Для повышения выхода полипренолов разработаны способы сверхтонкого измельчения сырья с помощью шаровой мельницы в течение 24 ч с целью разрушения клеточных стенок [375]. С уменьшением размера частиц после сверхтонкого измельчения сырья водоудерживающая способность снижалась, но показатель растворимости в воде увеличивался с 7–10 до 29–93 %. Фитохимические вещества легче экстрагировались, что приводило к более высокому содержанию антоцианов, полифенолов и флавоноидов (3,06; 34,01 и 3,97 мг/г, соответственно). Продукты отличались более сильной антиоксидантной способностью, что составила 24,51 и 39,81 мМ/г тролоксового эквивалента.

Растительное сырье (в заявленном способе) предварительно механически обрабатывают в шаровой мельнице в присутствии абразивного материала, а именно кварцевого песка до размеров частиц 4–35 мкм [153]. Присутствие кварцевого песка значительно увеличивает эффективность измельчения растительного сырья и разрушения клеточных структур. В результате тонкого измельчения сырья при последующей экстракции снимаются диффузионные затруднения.

Для извлечения нейтральных компонентов из размолотой в шаровой мельнице древесной зелени создается эмульсия при взаимодействии экстрактивных веществ с раствором оснований. При этом образуются мицеллы, характеризующиеся дифильностью и увеличением поверхности соприкосновения фаз, за счет чего интенсифицируется процесс извлечения целевых компонентов.

Для выделения полипренолов из экстракта листьев гинкго двулопастного предложен адсорбционный способ [447]. Наноматериалы на основе кремния, обогащенные ионами серебра, выделяются своей уникальной

способностью выборочно взаимодействовать с полипренолами, при этом сохраняя свои характеристики в условиях продолжительного воздействия света и теплоты. В сравнении с традиционным силикагелем эти адсорбенты демонстрируют значительно более высокую эффективность в получении полипренолов.

На Рисунке 12 приведена общая схема производства полипренолов, объединяющая все способы их выделения.

На первой ступени хвойное сырье может подвергаться экстракции органическими растворителями, водной и углекислотной экстракции.

После углекислотной экстракции на первой ступени происходит удаление терпенов и эфиров. Полученные шроты при водной и углекислотной экстракции подвергаются обработке органическими растворителями. Удаление эфиров из сухого экстракта после первой ступени с органическими растворителями проводится барботированием паром. Далее этапы технологической схемы одинаковы для всех вариантов экстракции.

Для стандартизации полипренолов используется высокоэффективная жидкостная хроматография. Перспективными методами в изучении структур полипренолов является сверхкритическая жидкостная хроматография в комбинации с времяпролетной масс-спектрометрией с матрично-активированной лазерной десорбцией / ионизацией [418] и масс-спектрометрии с фотоионизацией при атмосферном давлении.

В настоящее время в мире, несмотря на широкий спектр фармакологического действия, полипренолы в промышленном масштабе производит одна компания Sibex. На основе концентрата полипренолов 95 % степени чистоты разработан лекарственный препарат Ropren® (Ропрен). В России Ропрен зарегистрирован как фармацевтический препарат, назначаемый в больницах для лечения заболеваний печени и связанных с ними состояний.

Результаты проведенных исследований указывают на то, что Ропрен обладает выраженным антидепрессивноподобным эффектом в экспериментальной модели болезни Альцгеймера, улучшая когнитивные

и поведенческие нарушения и проявляя церебропротекторные и гепатопротекторные свойства на животной модели [289; 406].

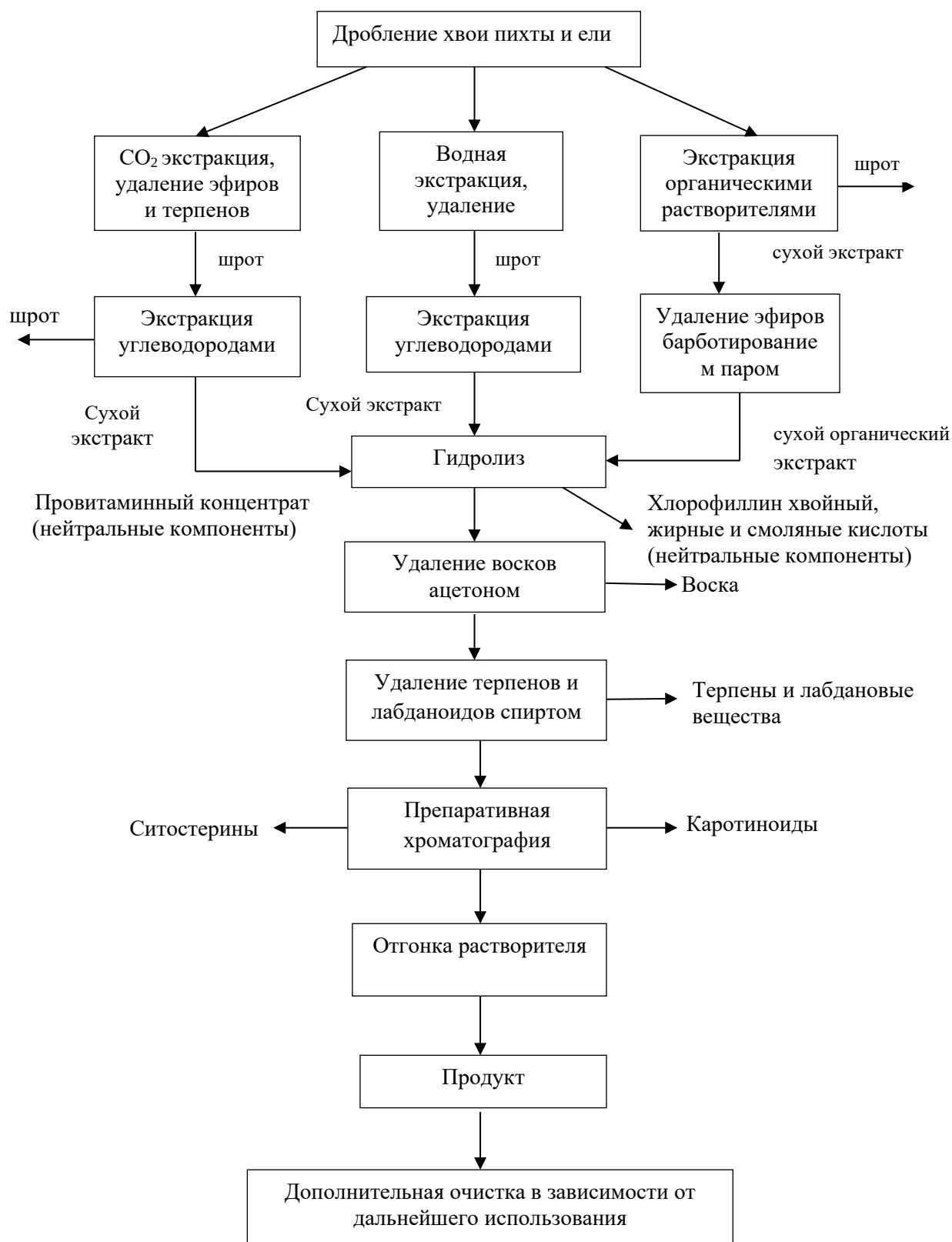


Рисунок 12 – Схема производства полифенолов

1.4 Применение полипrenoлов в профилактике и комплексном лечении различных заболеваний

Многие болезни связаны с аномалиями в восстановлении клеточных и тканевых структур, а также с нарушением пролиферации и регенерации. В этих явлениях ключевую роль играет долихолфосфатный цикл, который несет ответственность за превращение жиров и белков в гликопротеины, такие как рецепторы, гормоны роста, кровяные белки, ферменты и антитела, путем присоединения к ним углеводных цепей. Этот процесс обеспечивается критически важными полипrenoлами, которые в печени преобразуются в долихолы и играют активную роль в данном метаболическом цикле. На фоне повышенных физических и эмоциональных нагрузок, стрессорных и техногенных воздействий возникающие мутации в генах кодируют ферменты биосинтеза долихола, приводят к нарушению сборки гликана, появлению нарушений гликозилирования белка и влекут за собой развитие молекулярно-деструктивных процессов. Изменения в белках могут вызывать развитие аутоиммунных ответов и способствовать возникновению оксидативного стресса. Определенные липофильные вещества, долихолы, играют ключевую роль в защите биологических мембран, поглощая гидроперекиси липидов. Когда уровень долихолов падает, это приводит к повышенной уязвимости мембран перед перекисным окислением липидов [205].

Среди важных причин многих заболеваний можно особо выделить оксидативный стресс. При нормальном функционировании организма защитные антиоксидантные функции выполняют супероксиддисмутаза, каталаза, глутатион, глутатионпероксидаза, редуктаза, витамин Е, витамин С. При воздействии различных физико-химических условий или патофизиологических состояний происходит нарушение этого баланса, приводящего к образованию свободных радикалов [281]. В качестве первичных продуктов реакции появляются гидропероксиды, которые

распадаются на радикалы, и зарождают цепи окисления. Наиболее реакционноспособной активной формой кислорода является гидроксильный радикал, вызывающий денатурацию аминокислотных остатков белков, инактивацию ферментов [37; 118]. Внедряясь в липидный слой, радикал гидроксила разрушает бислой липидной мембраны, вызывает повреждение митохондрий, которые вырабатывают повышенное количество активных форм кислорода. Избыточное образование свободных радикалов влечет за собой ряд таких заболеваний, как обострение сахарного диабета 2-го типа, развитие атеросклероза, синдром хронической усталости, инфекционно-воспалительные процессы [89; 328; 331]. Воздействие свободных радикалов является основной причиной появления клинических и патологических симптомов болезни Альцгеймера, включающих отложение бета-амилоида, образование нейрофибриллярных клубков, метаболическую дисфункцию и снижение когнитивных способностей [263]. Повышенное количество активных форм кислорода ускоряет процесс старения [258; 384].

Нейтрализация радикалов и прекращение цепной реакции в биологических объектах осуществляется антиоксидантами – флавоноидами, каротиноидами, витаминами, полисахаридами, которые различаются механизмом действия [281; 325; 427]. Подавление окислительного стресса является одним из механизмов действия полипренолов. Полипренолы проявляют антиоксидантные свойства благодаря наличию изопреноидной структуры [241].

Активацию свободных радикалов в организме, накопление вторичных продуктов перекисного окисления липидов могут вызывать неблагоприятные и патогенные факторы. Установлено, что применение полипренолов в таких условиях активирует антиоксидантную защиту организма и восстанавливает баланс прооксидантно-антиоксидантного статуса [87]. В работе проведено сравнение антиоксидантной активности полипренолов (ПП) и тритерпеновых кислот (ТТК), выделенных из нейтральной и кислой части эмульсионного экстракта хвои пихты. Результаты экспериментов, проведенных на мышах –

самцах и крысах при воздействии патогенного фактора в виде раствора CCl_4 , приведены в Таблице 2. Антиоксидантную активность ПП и ТТК оценивали по интенсивности свободно-радикальных процессов $I_{\text{макс}}$, содержанию малонового диангида МДА, активности каталазы $K_{\text{кр}}$ в группах интактных и контрольных животных.

Антиоксидантный эффект ПП и ТТК в условиях действия инициатора цепи свободно-радикальных реакций заключался в устранении гиперактивации прооксидантной системы. Введение ПП животным после токсикации печени CCl_4 снижало интенсивность свободно-радикальных реакций $I_{\text{макс}}$ на 13 %, и МДА на 27 %, под влиянием ТТК значение $I_{\text{макс}}$ уменьшилось на 19% и МДА на 46 %.

Таблица 2 – Антиоксидантная активность полипренолов и тритерпеновых кислот [87]

Группы сравнения	МДА, нмоль/мл	$I_{\text{макс}}$, 10^3 имп/с	$K_{\text{кр}}$
Интактные	$4,4 \pm 0,2$	136 ± 11	323 ± 165
КГ	$5,2 \pm 0,7$	152 ± 22	349 ± 138
КГ+ПП	$4,4 \pm 0,1$	146 ± 9	310 ± 140
КГ+ТТК	$4,2 \pm 0,4$	149 ± 28	252 ± 51

Экспериментально установлено, что антиоксидантный эффект ПП и ТТК заключается в устранении гиперактивации прооксидантной системы и восстановлении динамического равновесия между отдельными звеньями прооксидантно-антиоксидантной гомеостатической системы [87].

В связи с этим полипренолы представляют интерес для разработки препаратов антиоксидантной направленности. Результаты исследования антиоксидантных свойств препарата Фоспренил (полипренилфосфат натрия), применяемого в ветеринарной практике, приведены в работе [177]. На модельной ферментативной системе ксантин-ксантинооксидаза и «реактиве Фентона» изучали антиоксидантную активность препарата Фоспренил в отношении супероксидативного радикала кислорода. Действие фоспренила

при перекисидации липидов микросом печени крыс заключается в ингибировании образования малонового диальдегида (Рисунок 13).

В модельной системе «реактив Фентона» происходит инактивация гидроксильного радикала и подавление перекисного окисления липидов (ПОЛ). С увеличением концентрации ФП возрастает его активность и снижается количество малонового диальдегида.

Исследования, выполненные на полипренолах из листа *Kirganelia reticulata* в условиях лаборатории, показали, что они способствуют ослаблению воспалительных реакций за счет стабилизации клеточных мембран, уменьшения отеков и снижения боли.

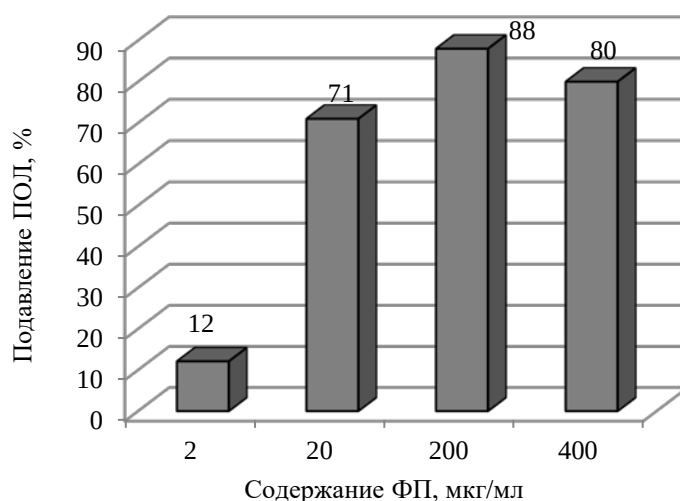


Рисунок 13 – Влияние концентрации Фоспенила (ФП) на перекисидацию липидов

Благодаря своим антиоксидантным свойствам, полипренолы играют ключевую роль в уменьшении активности воспалительных агентов, таких как лейкотриены, липоксины и макрофаги-миграционный ингибиторный фактор (MIF), а также подавляют активность липооксигеназы и протеинкиназ. Эта связь между антиоксидантным и противовоспалительным действиями подчеркивает важность полипренолов в снижении воспалительных процессов. При проявлении хронического формалинового остеоартрита обнаружена активность полипренолов в модельном эксперименте на крысах.

Предполагаемый механизм действия полипrenoлов заключается в их связывании с группой транскрипционных факторов (HIF-2 α), реагирующих на уменьшение количества кислорода в клетках, и в последующем его ингибировании.

Дефицит изопреноидных соединений в организме является основой патологии многих заболеваний. Повреждение митохондрий, нарушение баланса между апоптозом и пироптозом связано с окислительным стрессом и высвобождением провоспалительных цитокинов. Влияние экзогенных изопреноидных соединений на блокировку мевалонатного пути исследовали на биохимической модели моноцитарных клеток мыши. Полученные результаты свидетельствуют, что изопреноиды увеличивают экспрессию апоптоза, митохондриальную дисфункцию, цитокины и оксид азота, что подтверждает гипотезу, объясняющую, частично, механизм воспалительных процессов с позиций недостаточного количества в организме изопреноидов [421].

Патогенез сосудистых осложнений сахарного диабета и различных нейродегенеративных заболеваний связан с процессом гликозилирования. Нарушение гликозилирования белка вызывает развитие хронических воспалительно-дегенеративных заболеваний. Продукты глубокого гликирования обладают способностью к патологическим проявлениям. Ингибиторами снижения уровня негативных процессов при гликировании выступают полипrenoлы, участвующие в процессе биосинтеза полисахаридов, гликопротеидов, пептидогликанов и тормозящие реакции взаимодействия с рецепторами фагоцитов и галектинов-3 [22].

В основе врожденных нарушений гликозилирования лежит N-связанное гликозилирование. У пациентов наблюдается умственная отсталость, офтальмологические дефекты и дефекты мозжечка. Для устранения этой проблемы необходимо восстановление альфа-изопренового звена полипrenoлов, позволяющего осуществлять образование долихолов [269].

Молекулы полиненасыщенных жирных кислот, долихола и витамина Е взаимодействуют друг с другом, образуя цепь переноса свободных радикалов, нарушение функционирования которой может приводить к нейродегенеративным заболеваниям [344]. Низкий уровень долихола коррелирует с усилением токсичности статинов. Применение статинов и дефицит долихола и коэнзима Q10 вызывает миопатию, прогрессирующую слабость проксимальных мышц верхних и нижних конечностей. Статининдуцированная миопатия проявляется в развитии процессов некроза и регенерации миофибрилл, приводящих к их атрофии. В работе [344] влияние полипrenoлов на симптомы миопатии оценивалось по уровню киназы, тесту физической нагрузки, динамометрии, общего анализа крови, клинической биохимии и электрокардиографии. Проведенные исследования показали, что после применения полипrenoлов снизились показатели мышечной боли и слабости, свидетельствующие об эффективности данной композиции.

Окислительный стресс, апоптоз нервных клеток, низкая холинергическая функция, мутация гена, бета-амилоид, киназа гликогенсинтазы являются причиной болезни Альцгеймера [279; 371]. Образование и накопление бета-амилоида в головном мозге определяется скоростью продуцирования и деградации с помощью ферментов β -секретазы и γ -секретазы [419; 438]. Изучение процесса старения мозга у животных проводили на модели с помощью D-галактозы. Продолжительное введение D-галактозы в организм мышей вызывает серию негативных последствий, включая постепенное снижение умения учиться и запоминать информацию. Также наблюдается ухудшение антиоксидантных функций, нарушение работы митохондрий, дисбаланс кальция, повышенная воспалительная активность, гибель нейронов и разрушение холинергических структур в мозге [277; 284; 308; 345; 351; 354; 355]. С увеличением уровня дозировки полипrenoлов мышам, после окислительного повреждения, вызванного D-галактозой, происходит возрастание антиоксидантной активности, активности глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы и снижение активности синтазы

оксида азота, концентрации малонового диальдегида, уровня A β 1-42 и пресенилина. Эксперименты показали, что полипrenoлы оказывают влияние на выработку и диссимиляцию ферментов, связанных с бета амилоидами и с болезнью Альцгеймера. Полипrenoлы улучшают когнитивный дефицит и уменьшают количество фрагментов амилоидного β -пептида белка за счет ингибирования моноаминоксидазы [268].

Авторы [311] проанализировали изменение содержания короткоцепочечных изопреноидов фарнезилпирофосфата и геранилпирофосфата в мозге в зависимости от возраста. Эксперименты, проводимые на мышах, которым было 23 месяца, 12 месяцев и 3 месяца, показали, что содержание короткоцепочечных изопреноидов было значительно выше в гомогенатах мозга 23-месячных пожилых мышей. Относительное распределение изопреноидов, содержание холестерина и его метаболитов не изменялись с возрастом. Повышенное содержание короткоцепочечных изопреноидов в мозге пожилых мышей оказывает влияние на пренилирование белков и способствует нейрональной дисфункции, наблюдаемой при старении и некоторых нейродегенеративных заболеваниях.

Эффективность дозировки препарата Ропрен оценивали при когнитивных нарушениях у крыс с амнезией, вызванной β -амилоидным пептидом [290]. Препарат Ропрен вводили крысам с амнезией перорально в дозе 8,6 мг/кг в течение 28 дней. Когнитивные показатели оценивались с использованием парадигмы пассивного избегания и водного лабиринта Морриса, а поведение – с помощью теста открытого поля. Через четыре недели лечения препаратом Ропрен значительно улучшилось внепространственное и пространственное обучение у крыс с амнезией, вызванной β -амилоидным пептидом. Результаты данного исследования подтверждают, что растительный препарат Ропрен устраняет когнитивные нарушения на животной модели, связанной с болезнью Альцгеймера.

Доклинические исследования длительного приема Ропрена проведены на β -амилоидной крысиной модели болезни Альцгеймера. В экспериментальной модели внутримозговую инъекции β -амиоида проводили крысам с гонадэктомией и крысам с добавлением пропионата тестостерона. При приеме препарата Ропрена перорально один раз в день в течение 28 дней был обнаружен антидепрессивный эффект [289; 406]. Во всех экспериментальных группах измерялся уровень кортикостерона и тестостерона в сыворотке крови. Лечение препаратом Ропрен значительно сократило время неподвижности крыс с β -амилоидом в тесте принудительного плавания, снизило повышенный уровень кортикостерона в сыворотке крови крыс после теста на принудительное плавание, что указывает на выраженный антидепрессивноподобный эффект и улучшения памяти в экспериментальной модели у крыс-самцов с измененным уровнем андрогенов.

Влияние полипrenoлов на олигодендрогенез, нейрогенез и содержание миелина изучалось на модели демиелинизации купризона [335]. При введении 0,5 % купризона мышам в течение 10 недель вызывало снижение содержания основного белка миелина в мозолистом теле, коре головного мозга, гиппокампе и хвостатой извилине по сравнению с контролем. В эксперименте показано, что применение полипrenoлов совместно с купризоном способно останавливать демиелинизацию, восстанавливать нарушенный нейрогенез и снижать реактивную гиперпродукцию олигодендроцитов, вызванную нейротоксичностью купризона.

Нейропротекторное действие препарата Ропрен исследовано при хроническом отравлении карбендазимом, вызывавших нарушение гомеостаза нейроспецифических белков и процессов перекисного окисления липидов. Введение лабораторным животным внутрижелудочно полипrenoлов в течение 2-х недель снижало оксидативный стресс и повышало активацию глутатион-S-трансферазы [241].

Экспериментально установлено влияние препарата Ропрен при ишемии головного мозга у крыс, вызванной окклюзией сонных артерий. В течение

7-ми дней препарат вводили внутривенно, определяя содержание креатинфосфата, адениловых нуклеотидов и их энергетический заряд, лактаты и пируваты в тканях головного мозга. Препаратом сравнения являлся ноотропный препарат Пирацетам, модифицирующий нейротрансмиссию в головном мозге, улучшающий метаболические условия. На Рисунке 14 показано влияние Пирацетама в количестве 200 мг/кг и Ропрена в дозировке 4,3 и 11,3 мг/кг на энергетические показатели при ишемии головного мозга крыс. В результате проведенного лечения выявлена оптимальная дозировка препарата Ропрен, при которой у ишемизированных животных нормализовался энергетический обмен в головном мозге, снизилось патологическое состояние, развивающееся при стойком повышении уровня молочной кислоты в крови [72; 73; 196; 227].

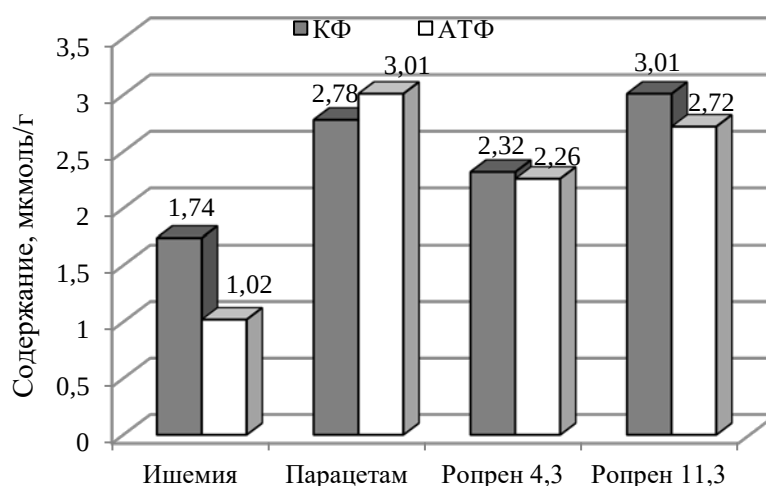


Рисунок 14 – Влияние Ропрена на содержание креатинфосфата (КФ) и аденозиндифосфата (АТФ) в головном мозге крыс при острой ишемии

Исследование влияния полипренолсодержащего препарата Ропрен проведены на больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Контрольная группа больных получала стандартную терапию ОКС. В исследуемой группе, получавшей препарат Ропрен, через 2 месяца лечения отмечалось снижение уровня медиатора воспаления и отмена приема статина. В группе плацебо

статистически значимого изменения не было. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости применения препарата Ропрен в практике лечения больных с острым коронарным синдромом [40; 224].

Применение генетической иммунизации позволяет преодолеть целый ряд заболеваний. В молекулярной биологии липофекция является одной из наиболее многообещающих стратегий невирусной генной терапии. Эффективные, безопасные и рентабельные носители нуклеиновых кислот, пригодных для применения *in vivo*, должны усиливать или облегчать процесс трансфекции во время вакцинации, образовывать комплексы ДНК, которые инкапсулируют и защищают ДНК-вакцины, действовать в качестве адъювантов.

Известные катионные липидные препараты Ваксфектин[®], Lipofectin[®] эффективно усиливают иммунный ответ после ДНК-вакцинации за счет прямой модуляции иммунных путей [300; 376]. Однако при использовании липоплексов на основе катионных липидов для доставки ДНК / РНК происходит ингибирование трансфекции. Поиск оптимальных носителей вакцины и адъювантов объясняется их широким разнообразием, способами введения при различных заболеваниях, многочисленными побочными эффектами при вакцинации.

Было обнаружено, что катионный линейный поли-цис-изопреноид, полученный из натуральных растительных полипренолов в смеси с диолеоилфосфатидилэтаноламином, является эффективным средством для липофекции эукариотических клеток. Трансфицирующая активность связана с поли-цис-структурой полипренильной цепи [357].

В данном исследовании применили модель липофекции, основанную на йодидах триметилполипрениламмония с длинными изопреноидными цепями и композиций липидов-помощников. Многокомпонентные композиции повышали устойчивость сыворотки и в значительной степени улучшали долгосрочное хранение реагентов на их основе [377].

Как показано в работах [300; 357; 376; 408], катионные производные полипренолов с цепями различной длины – йодиды триметилполипрениламмония и аминопренолы могут быть использованы в качестве эффективных носителей ДНК-вакцин при трансфекции клеток *in vitro*. Для оптимизации процесса получения носителя вакцин использовали смеси полипренолов с цепями разной длины, что является экономически выгодным, т. к. не требуется операция по выделению индивидуального соединения хроматографическим методом.

В данном исследовании катионные производные полиизопреноидов использовали в генной терапии для усиления экспрессии фактора роста эндотелия сосудов в мозговом веществе почек крыс со спонтанной гипертензией. Липоплексы на основе катионных производных полиизопреноидов эффективно трансфицируют клетки саркомы крыс и стабильны при температуре 37 °С в течение 7 дней. Полученные результаты свидетельствуют о важности разработки носителей ДНК и доставки генов, нацеленных на почки [299].

Иммунизацию подопытных животных проводили ДНК-вакциной, кодирующей гемагглютинин (НА) вируса гриппа H5N1, включающей полипренолы и липиды [408]. С помощью иммуноферментного анализа и теста на ингибирование гемагглютинации оценивали иммуногенность ДНК-вакцины. Предложенные композиции индуцировали сильный гуморальный ответ на антиген, что подтвердило их эффективность как носителей ДНК-вакцин.

Полипренилфосфаты и полипрениламины обладают антибактериальной и антитромботической активностью. Официально зарегистрированы лечебные средства Фоспренил® и Фортепреп® на основе натрия полипренилфосфата из хвои сибирской пихты, Гамапреп® (динатриевая соль фосфата полипренолов), являющаяся иммуномодулирующим лекарственным препаратом с противовирусными свойствами. Polyprenyl Immunostimulant™ – иммуномодулятор на основе динатриевой соли полипренилфосфатов листьев

шелковицы. Полипренилфосфатные препараты применяются при лечении вирусных заболеваний в ветеринарной практике, как мелких домашних, так и сельскохозяйственных животных [126; 131; 132; 179; 180; 181].

Исследовано влияние структуры производных полипренола на их антибактериальную и цитотоксическую активность. Производные четвертичной аммониевой соли полипренолов проявляли более высокую антибактериальную активность по отношению к *E. coli* и *S. aureus* и цитотоксическую активность к клеткам A549 и HepG2, индуцируя их гибель клеток посредством апоптотического пути [416].

Механизм действия полипренилфосфатов при вирусных заболеваниях заключается в подавлении репродукции вирусов или связывании с вирионами вне клетки. Противовирусный препарат может препятствовать адсорбции вируса на клетках, при этом процесс рецепции вирусов на мембране нарушается [65; 182].

Серьезные проблемы с воспалительными нарушениями и развитием окислительного стресса были связаны с инфекцией, вызванной коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2). Для облегчения течения заболевания применяют противовоспалительные и антиоксидантные препараты. Противовирусный эффект полипренолов опосредован различными механизмами, включая блокирование SARS-CoV-2 3-химотрипсиноподобной протеазы, которая обеспечивает транс-вариантную эффективность. Кроме того, полипренолы препятствуют развитию воспалительных заболеваний легких за счет снижения активности эластазы нейтрофилов, высвобождения провоспалительных цитокинов, агрегации тромбоцитов и тромбоза. Наносистемы обеспечивают адресную доставку полипренолов, персонализацию и усиление эффектов, что может ослабить острый респираторный дистресс-синдром при COVID-19 [249; 315; 440].

Авторы [417; 431] изучали влияние микроэмульсий полипренола из листьев гинкго билоба на антибактериальные свойства пяти антибиотиков, относящихся к разным классам. Были проанализированы кривые замедления

роста клеток золотистого стафилококка и иммобилизации в них Ca^{2+} . Результаты показали, что микроэмульсия полипренола в сочетании с сульфатом гентамицина обладала наибольшим антибактериальным эффектом против золотистого стафилококка, повышала способность гентамицина индуцировать рост внутриклеточной концентрации кальция. Биодоступность микроэмульсии полипренола позволяет уменьшить дозировку некоторых классов антибиотиков и снижать частоту их применения *in vitro*.

Создание новых эмульсионных адъювантных композиций для профилактики вирусных инфекций на основе Твина 80 и коллоидного раствора полипренилфосфата существенно усиливает эффективность вакцинации при таких вирусных инфекциях, как клещевой энцефалит, птичий грипп, полиомиелит, и поляризует иммунный ответ в сторону Th1 [165].

Лечение и профилактика заболеваний печени остается одной из актуальных проблем современной медицины. Развитие заболеваний печени могут быть вызвано вирусами, гормональными и метаболическими нарушениями, токсическими разнообразными веществами. В настоящее время не существует гепатопротектора избирательного действия на печень. В качестве гепатопротектора природного происхождения разработан препарат Ропрен, который нормализует детоксикационную функцию печени, включая жировую дистрофию печени различной этиологии, гепатит, цирроз печени и токсическое повреждение печени, вызванное алкоголем, наркотиками [290].

Многочисленные исследования посвящены изучению гепатопротекторной активности полипренолов при токсическом гепатите, вызванном действием дихлорэтана, фенацетина, четыреххлористого углерода, изониазида [45; 105; 121; 197; 242; 290].

В работе [105] экспериментальные исследования гепатопротекторного действия Ропрена проведены на моделях токсического гепатита нелинейных белых крысах-самцах, вызванного дихлорэтаном и фенацетином. В качестве препаратов сравнения применяли лекарственные препараты природного происхождения Эссенциале форте и Легалон. В течение десятидневного

периода каждый день животному вводились следующие вещества: 0,1 мл/кг массы тела «Ропрена», а также сопоставимые препараты, в числе которых «Эссенциале» в дозировке 1 мл/кг и «Легалон», доза которого составила 100 мл/кг.

Исследования, включающие биохимический и морфологический анализ, были осуществлены на двадцатый день после начала эксперимента (Рисунки 15, 16).

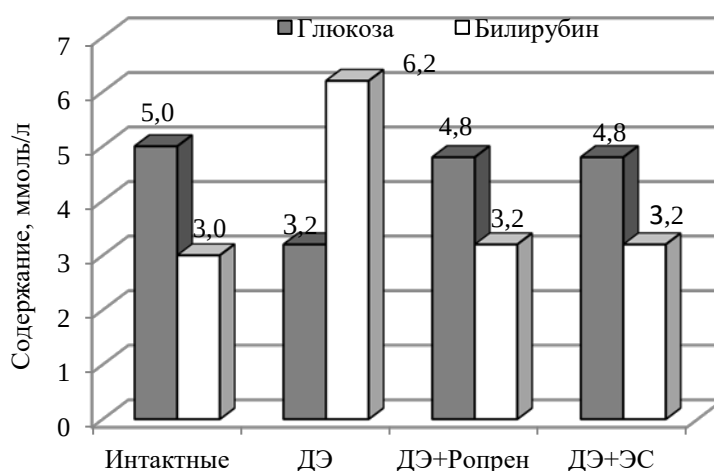


Рисунок 15 – Содержание глюкозы и билирубина в крови животных при лечении препаратом Ропрен [105]

По сравнению с интактными животными наблюдаются явные нарушения функции печени при действии дихлорэтана – снизилось содержание глюкозы и возросло количество билирубина и ферментов (Рисунки 15, 16). При значительно меньшей дозировке препарат Ропрен, в сравнении с Эссенциале форте, улучшил биохимические показатели крови у животных.

В исследованиях, проведенных авторами [105], было выявлено, что Ропрен оказывает защитное воздействие на печень. Это достигается за счет усиления процессов восстановления в тканях органа, повышения его способности сопротивляться вредным воздействиям благодаря стабилизации мембран и защите от токсинов, а также снижению окислительного стресса.

Исследователи обнаружили, что Ропрен влияет на улучшение функций поврежденных мембран путем нормализации процессов фосфорилирования и обеспечения нужного уровня энергии, а также способствует борьбе с дефицитом долихола в соответствующем цикле, укрепляя антиоксидантную защиту.

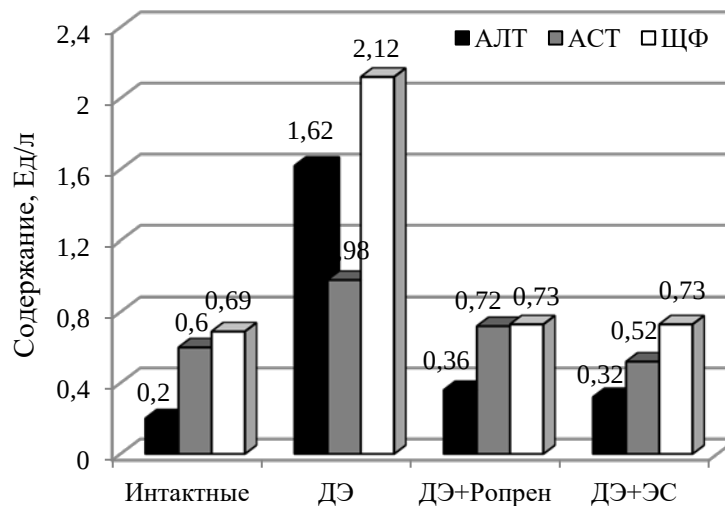


Рисунок 16 – Содержание ферментов АЛТ, АСТ и ЩФ в крови животных при лечении препаратом Ропрен [105]

Экспериментально доказана эффективность Ропрена у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, снижающим клиническую и биохимическую активность заболевания.

На Рисунке 17 показано, что после лечения у пациентов выявлено снижение выраженности цитолитического синдрома (АЛТ и АСТ) и активности фермента холестаза (ЩФ). При этом нормализуется липидный профиль, повышается эластичность печени и снижается риск развития цирроза [45].

При неалкогольной жировой болезни печени наблюдается патогенез стеатоза и повреждение клеток, связанные с резистентностью к инсулину и окислительным стрессам. Следовательно, одним из факторов лечения является

усиление антиоксидантной защиты печени. Растительный препарат Ропрен, проявляя высокую антиоксидантную активность, нормализует уровень ферментов и состояние липидного обмена [162; 241]

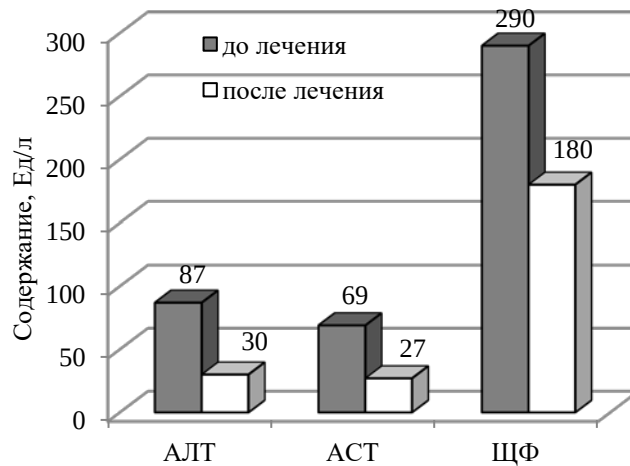


Рисунок 17 – Влияние препарата Ропрен на биохимические показатели крови у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом [45]

При алкогольном гепатите введение полипренолов крысам-самцам уменьшало цитолиз гепатоцитов и холестаза, повышались гликогенсинтезирующая функция печени. В пораженном органе нормализовалось содержание общих липидов, триглицеридов и фосфолипидов, ингибирование процессов перекисного окисления липидов [29].

На основе растительных полипренолов, обладающих широким спектром фармакологического действия, разрабатываются новые фармакологические средства и специализированные продукты. Преимуществом полипренолов является высокая биологическая активность при различных заболеваниях и метаболических дисфункциях, отсутствие побочных эффектов. Перспективы данного класса соединений огромны.

1.5 Обоснование основных направлений исследований, постановка цели и задач исследования

На основании анализа научной литературы по теме можно сделать вывод, что одним из важных факторов здоровья человека, его физической способности, качества жизни является питание. Постоянный дефицит в питании жизненно важных микро- и макроэлементов, а также других необходимых биоактивных компонентов, может приводить к отклонениям в работе обмена веществ и негативно сказываться на общем здоровье организма, способствовать формированию иммунодефицитного состояния и развитию различных заболеваний. Большой фактический материал о модифицирующей роли характера питания позволяет утверждать о возможной коррекции рациона современного человека. Состав пищи и соотношение отдельных макро- и микронутриентов имеет важнейшее значение для включения определенных механизмов ответа и ферментных реакций, обеспечивающих жизненные силы организма. В конкретном случае решение данной проблемы состоит в активном продвижении на рынке специализированных продуктов, в том числе БАД, снижающих дефицит витаминов, минеральных веществ, пищевых волокон, антиоксидантов, вызывающий ряд негативных последствий и риск возникновения заболеваний.

Направления развития специализированных продуктов связаны с разработкой новых технологий, обеспечивающих сохранность полезных для организма веществ в производимой продукции, поиском новых биологически активных веществ и антиоксидантов. Одной из проблем нутрициологии является биодоступность полезных веществ организмом человека. Для повышения биодоступности специализированные продукты обогащаются комплексом совместимых легкоусвояемых нутриентов. Прорывным решением в этом направлении является создание наноструктурных эмульсий, обеспечивающих защиту и транспортировку липофильных и гидрофильных активных компонентов.

В настоящее время другой актуальной задачей нутрициологии является разработка персонализированных продуктов с целевой точкой включения в метаболизм для категорий людей, страдающих тем или иным заболеванием.

Из перечисленных направлений развития в области создания специализированных продуктов приоритет отводится применению высокоэффективных биологически активных веществ и их композиций с направленным функциональным действием. Литературный обзор отечественных и зарубежных исследований о биологической роли, фармакологических эффектах, механизмах действия полипrenoлов свидетельствуют об их способности ускорять репарационные процессы. Уникальность свойств этих веществ заключается в их трансформации в долихолы и участии последних в долихолфосфатном цикле, определяющем нормальное функционирование организма. Представлена доказательная база данных экспериментальных и клинических исследований, подтверждающих их эффективность в профилактике и комплексном лечении различных заболеваний. Полипrenoлы обладают широким спектром фармакологического действия, включающим гепатопротекторное, антибактериальное, мембранопротекторное антиоксидантное, нейропротекторное, противовоспалительное, противоопухолевое и т. д. Нормализуя липидный спектр крови, полипrenoлы снижают вероятность возникновения атеросклероза, служат для профилактики и лечения в случае наличия проблем в работе сердечно-сосудистой системы.

При разработке формул продуктов специального назначения крайне важно рассмотреть, как компоненты взаимодействуют между собой, влияя на общую эффективность и на возможность сочетания и усиления эффектов друг друга. Примером такого взаимоусиления является сочетание полипrenoлов и витамина Е, которое приводит к созданию мощной антиоксидантной защиты, способной эффективно препятствовать разрушительным изменениям на молекулярном уровне, лежащим в основе развития различных болезней. Растительные полипrenoлы, в комбинации с

коэнзимом Q10, облегчают симптомы статиноиндуцированной миопатии. В композиции с полипrenoлами могут выступать другие биологически активные вещества антиоксидантной природы, которые усиливают их функциональное действие.

Таким образом, необходима разработка новых специализированных продуктов на основе природных композиций полипrenoлов с биологически активными веществами, обладающих взаимопотенцирующими свойствами, обеспечивающей эффективность заданных функциональных свойств, а также пролонгирование после окончания диетотерапии.

Глава 2 ОРГАНИЗАЦИЯ, ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

Во второй главе приведена общая схема научных исследований, характеристика отдельных этапов диссертационной работы, указаны объекты и методы исследований.

2.1 Организация выполнения работы

Экспериментальные исследования выполнены в соответствии с поставленными задачами, представлены схема проведения и объекты экспериментальных исследований, включающие рецептурные ингредиенты для композиций на основе полипренолов и их биологически активных промоторов, методы испытаний качества и безопасности.

Клинические испытания, подтверждающие функциональные свойства биокомплексов, проводили совместно с медицинскими учреждениями: Сибирским государственным медицинским университетом (г. Томск), Центральной научно-исследовательской лабораторией Кемеровского государственного медицинского университета Минздрава РФ, Городской клинической больницы № 2, Центром экспертизы условий труда «Эксперт» (г. Кемерово), Гастроэнтерологическим отделением МУЗ ГKB № 3 (г. Томск).

Цикл исследований включает несколько взаимосвязанных этапов, представленных на Рисунке 18.

На **первом этапе** проведен анализ научной литературы и патентной информации по теме диссертационной работы, определена актуальность, сформулированы новизна, цель и задачи исследований.

На **втором этапе** определены объекты и методы исследования. Дано описание и назначение рецептурных ингредиентов и вспомогательного сырья, методов испытаний опытно-промышленных образцов и готовых биоконплексов с использованием высокоэффективной жидкостной и газовой хроматографии, УФ-спектроскопии, ИК-спектрофотометрии, вольтамперометрического метода. Проведен подбор оптимальных параметров в методиках определения.

На **третьем этапе** проведен анализ сырья на содержание полипренолов, подбор параметров выделения и идентификации полипренолов из зелени хвойных деревьев, определены оптимальные режимы, изучены способы очистки полипренолов от примесей.

Четвертый этап посвящен обоснованию качественного и количественного состава биоконплексов на основе полипренолов.

Пятый этап – установлены регламентируемые показатели качества и безопасности сырья.

Шестой этап заключен в разработке рецептур и технологии системных биоконплексов, оценке качества, эффективности и функциональной направленности путем проведения клинических исследований на репрезентативных группах населения, экономической составляющей. Исследована сохранность компонентов, определены сроки и режимы хранения. Разработана и утверждена техническая документация на новые БАД, получены свидетельства о государственной регистрации, осуществлен выпуск опытно-промышленных партий, организовано серийное производство.

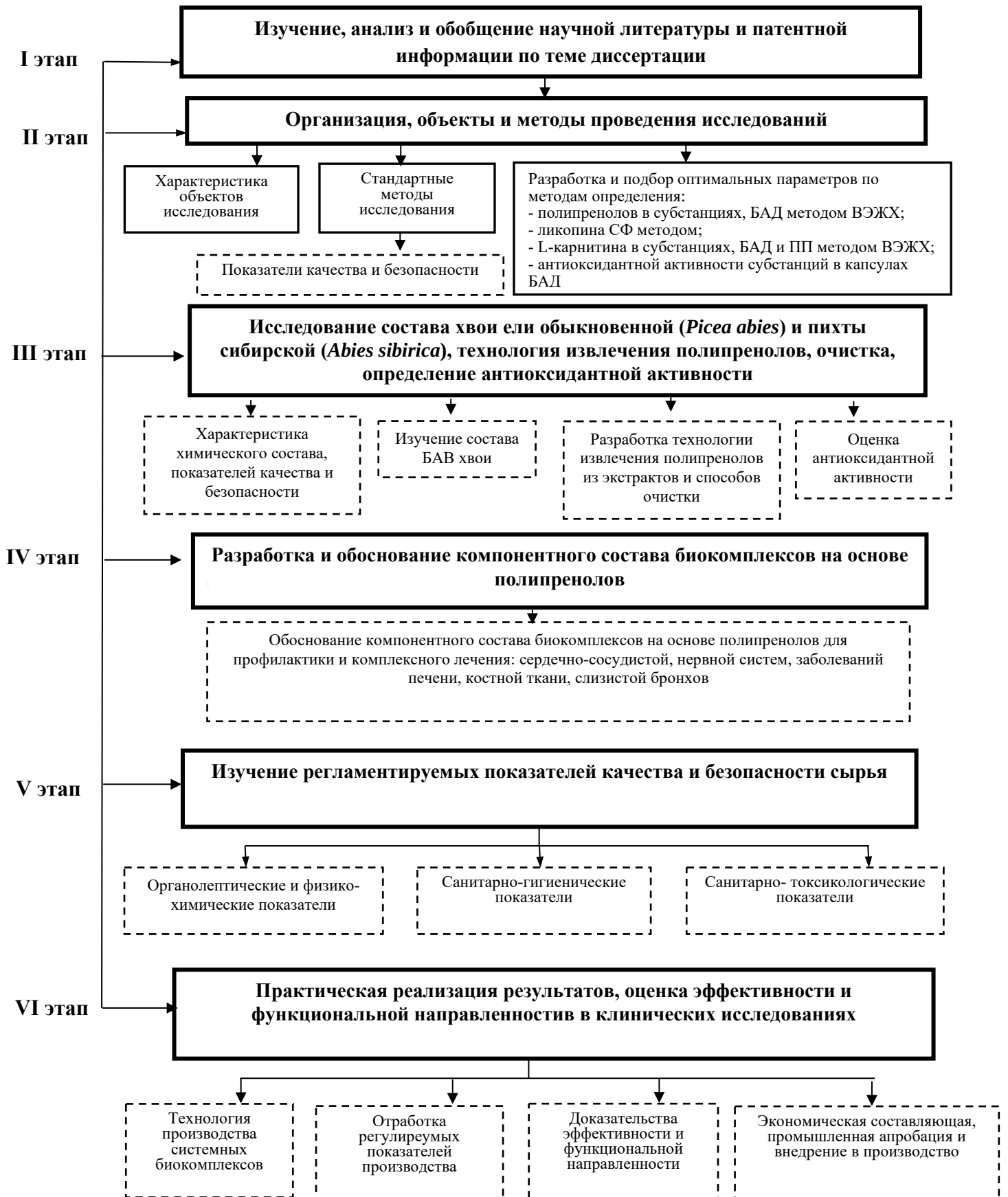


Рисунок 18 – Общая схема проведения исследования

2.2 Характеристика объектов исследования

Исследовательский интерес был направлен на следующие объекты:

- полипренолы, полученные из концентрата хвои ели обыкновенной и пихты сибирской, их характеристика и способы очистки;
- ингредиенты, используемые для создания рецептуры на основе полипренолов;
- опытные образцы и промышленные образцы биокомплексов в форме мягких желатиновых капсул по 790 мг;
- репрезентативные группы населения для клинических исследований при следующих заболеваниях:
 - сердечно-сосудистые нарушения (дислипидемия и гипертоническая болезни I–II степени;
 - неврологические заболевания (дисциркуляторная энцефалопатия);
 - нарушения работы печени (острый алкогольный гепатит);
 - регенерация и восстановление поврежденных участков тканей (репаративные процессы костной ткани, острые бронхитические состояния).

При подборе составляющих рецептуры учитывались фармакологические свойства, а также взаимодополняющее действие компонентов, определяющих функциональную направленность разрабатываемых БАД.

Все ингредиенты и добавки, применяемые в разработанных формулах, получили одобрение от надзорных инстанций, соответствуя необходимым стандартам безопасности пищевых продуктов, определенным в документе Технического регламента Таможенного союза № 021/2011 [201], а также удовлетворяют установленным единым санитарным и качественным нормативам [67].

Рецептурные формулы системных биокомплексов направленного действия разработаны и научно обоснованы в работах авторов [67; 143; 144;

145; 146; 201; 202; 228; 235]. Состав и назначение рецептурных ингредиентов в биологически активных добавках и растворе желатина приведено в Таблицах 3–7.

Таблица 3 – Рецептурные ингредиенты системного биокомплекса для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [143]

Наименование сырья / торговое название, содержание основного вещества	Поставщик, производитель	Свойство и назначение
Концентрат полипrenoлов «Пренолит», 75 %	ООО «Солагифт, Россия	Хвойные полипrenoлы 75 %, влияние на сердечно- сосудистую систему
Карнитин основание, 97–100 %	ООО «Геон», Китай	Четвертичное аммонийное соединение, участвующее в метаболизме
Коэнзим Q10	ООО «Аксон импекс», Китай	Кофермент, органическое природное соединение, необходимое для осуществления определенных метаболических реакций.
Диоксид кремния аморфный, «Неосил GR»	ООО «Балтийская группа», Великобритания	Диоксид кремния для предотвращения комкования, носитель высоковязких жидкостей
Токоферола ацетат, 98 %	ЗАО «НФК», Великобритания	Синтетический препарат витамина Е
Микрокапсулированный ликопин, 10 %	ООО «Биотранзит», Китай	Природный растительный пигмент, антиоксидант, влияние на сердечно- сосудистую систему
Кремния оксид, «Аэросил 380»	ООО «Силика», Германия	Тиксотропная добавка для стабилизации суспензии
Масло подсолнечное рафинированное	Россия	Наполнитель
Комплексная добавка «Гриндокс 539»	ООО «Зеленая поляна», Дания	Антиокислитель, смесь аскорбилпальмита и суммы токоферолов
Железа оксид красный	ООО «Центрохим», Германия	Краситель, пищевая добавка E172

Таблица 4 – Рецептурные ингредиенты системного биокомплекса для профилактики заболеваний, связанных с нарушениями нервной системы [144; 228]

Наименование сырья / торговое название, содержание основного вещества	Поставщик, производитель	Свойство и назначение
Комплекс Memree Plus-30L (14,5 % PS, 14,5 % PA)	ООО «Инвита», Швейцария	Фосфатидилсерин, фосфатидная кислота, ацетон нерастворимые вещества
Глицин	ООО «АВС», Германия	Аминокислота с нейропротективным, антиоксидантным действием
Концентрат полипренолов «Пренолит», 75 %	ООО «Солагифт», Россия	Хвойные полипренолы 75 %, влияние на сердечно- сосудистую систему
Фосфатидилсерин (PS 50 %, PA 12 %)	ООО «Биотразит», Китай	Фосфолипиды – холин-100, инозитол, целлюлоза, диоксид кремния, стеарат магния, повышает когнитивные функции
Кремния оксид, «Аэросил 380»	ООО «Силика», Германия	Тиксотропная добавка для стабилизации суспензии
Комплексная добавка «Гриндокс 539»	ООО «Зеленая поляна», Дания	Антиокислитель, смесь аскорбилпальмита и суммы токоферолов
Комплексная добавка «Гриндокс 539»	ООО «Зеленая поляна», Дания	Антиокислитель, смесь аскорбилпальмита и суммы токоферолов
Медный комплекс хлорофиллина, 97 %	ООО «Биокол», Россия	Пищевой краситель E141
Масло подсолнечное рафинированное	Россия	Наполнитель

Таблица 5 – Рецептурные ингредиенты системного биокомплекса для профилактики алкогольного гепатита [145]

Наименование сырья / торговое название, содержание основного вещества	Поставщик, производитель	Свойство и назначение
Концентрат полипrenoлов «Пренолит», 75 %	ООО «Солагифт», Россия	Хвойные полипrenoлы 75 %, влияние на сердечно-сосудистую систему
Лецитин соевый жидкий 62 %	ООО «Вилд», США	Концентрат фосфолипидов
Силимарин	ООО «Аксон импекс», Китай	Природная композиция БАВ, состоящая из семи флаволигнанов
Токоферола ацетат 98 %	ЗАО «НФК», Великобритания	Синтетический препарат витамина Е
Железа оксид черный	ООО «Центрохим», Германия	Краситель, пищевая добавка E172
Железа оксид желтый	ООО «Центрохим», Германия	Краситель, пищевая добавка E172
Железа оксид черный	ООО «Центрохим», Германия	Краситель, пищевая добавка E172
Кремния оксид, «Аэросил 380»	ООО «Силика», Германия	Тиксотропная добавка для стабилизации суспензии
Комплексная добавка «Гриндокс 539»	ООО «Зеленая поляна», Дания	Антиокислитель, смесь аскорбилпальмита и суммы токоферолов
Масло подсолнечное рафинированное	Россия	Наполнитель

Таблица 6 – Рецептурные ингредиенты системного биокомплекса иммуномоделирующего и регенерирующего действия [146]

Наименование сырья / торговое название, содержание основного вещества	Поставщик, производитель	Свойство и назначение
Хвойный концентрат «ПВК», 20 %	ООО «Солагифт», Россия	Хвойный концентрат, содержащий 18–20 % полипrenoлов, влияние на сердечно-сосудистую систему
Каприл-каприновые триглицериды «Радиамулс МСТ 2107К»	ООО «Новэкс групп», Бельгия	Среднецепочечные триглицериды, наполнитель

Продолжение Таблицы 6

Наименование сырья / торговое название, содержание основного вещества	Поставщик, производитель	Свойство и назначение
Мумие экстракт	ООО «Артлайф», Россия	Иммуномодулятор, ранозаживляющее действие
Лимонник экстракт 2 %	ООО «Натуринг», Китай	Общетонизирующее, адаптогенное средство
Элеутерококка экстракт 1 %	ООО «Натуринг», Китай	Общетонизирующее, адаптогенное средство
Кремния оксид, «Неосил»	ООО «Силика», Германия	Тиксотропная добавка для стабилизации суспензии
Комплексная добавка «Гриндокс 539»	ООО «Зеленая поляна», Дания	Антиокислитель, смесь аскорбилпальмита и суммы токоферолов
Пихта сибирская хвой экстракт (Abies sibirica Ledeb.)	ООО «Солагифт», Россия	Уменьшает воспалительные процессы в верхних дыхательных путях, в бронхах и легких.
Масло подсолнечное рафинированное	Россия	Наполнитель

Таблица 7 – Рецептурные ингредиенты в растворе желатина

Наименование сырья / торговое название, содержание основного вещества	Поставщик, производитель	Свойство и назначение
Титана диоксид	ООО "ЦЕНТРОХИМ ", Германия	Наполнитель, пигмент
Глицерин фармакопейный	ООО «Орион плюс», Германия	Агент влагоудерживающий
Сорбитол жидкий Neosorb 70/70B	ООО «Балтийская группа», Франция	Водный раствор полиолов

2.3 Методы испытаний

2.3.1 Стандартизованные методы

В процессе работы был использован ряд установленных и адаптированных техник для исследования. В ходе создания лабораторных прототипов и законченной продукции биологически активных добавок с определенным механизмом действия были задействованы методы оценки вкусовых качеств, физических и химических свойств, безопасность использования и микробной чистоты компонентов, входящих в состав. Проведены клинические исследования готовых биологически активных добавок.

Определены органолептические показатели ингредиентов и готовых биологически активных добавок (внешний вид, цвет, консистенция, запах).

Для определения влажности использовали измеритель влажности весовой НВ43 S («Mettler-Toledo GmbH», Швейцария). Потерю в массе при высушивании – ГФ РФ, ОФС.1.2.1.0010 «Потеря в массе при высушивании» [137].

Определение перекисного числа проводили в различных ингредиентах, включая рафинированное подсолнечное масло, жидкий соевый лецитин, а также ацетат токоферола и радиамулс МСТ 2107К, согласно стандарту ГОСТ Р 51487-99 [47]. Анализ содержания кислот выполняли в тех же веществах, применяя методику титрования с использованием гидроокиси калия для определения свободных кислот в соответствии с ГОСТ 31933-2012 [48].

Для определения оценки чистоты оптически активного вещества L-карнитина основания проводили измерение величины угла вращения на поляриметре автоматическом («Atago SAC-i», Япония) согласно ГФ XIII, Том I, ОФС.1.2.1.0018 [49].

Подлинность и количественное содержание коэнзима в 100 %, карнитина основания, токоферола ацетата в 98 % устанавливали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии – хроматограф жидкостный Prominence ILC-2030 («Shimadzu Corporation», Япония) [125, 228].

Подлинность и количественное содержание ликопина определяли спектрофотометрическим методом.

Влажность аэросила 380, насыпную плотность неуплотненного порошка, количественное содержание, удельную поверхность по методу БЭТ определяли по ГОСТ 14922–77 [50].

Вязкость лецитина соевого жидкого анализировали на вискозиметре ротационном Брукфильд LVDV-II+Pro (Brookfield, США) по ГОСТ 32052–2013 [51].

Содержание каприновой и каприловой жирных кислот в радиамулсе МСТ 2107К определяли хроматографическим методом на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором и программированием температуры от 100 до 185 °С со скоростью 6–8 °С/мин (Agilent, США) по ГОСТ 30418–96 [52].

Внешний вид, цвет, запах, массовую долю влаги образцов мумие экстракта, экстракта гриба чаги сухой определяли по ГОСТ 15113.3–77 [53], массовую долю гуминовых кислот в мумие экстракте – Р 4.1.1672–03 [168].

Содержание хромогенного комплекса в экстракте гриба чаги анализировали в соответствии с ГФ РФ, ФС.2.5.0103.18, полисахариды в пересчете на абсолютно сухое вещество – ГФ XIII, Том III, ФС.2.5.0026.15 [54], насыпную плотность – «Спецификация на методику определения насыпной плотности (объемной) плотности порошкообразных субстанций».

Анализ активности радионуклидов цезия-137, стронция-90 в экстракте гриба чаги, лецитине соевом жидком, силимарине проводили на установке спектрометрической МКС-01А «Мультирад» в соответствии с МУК 2.6.1.1194 – 03 [122].

Содержание элеутерозида В и Е, схизандрина, гамма-схизандрина, флаволигнанов в субстанциях и желатиновых капсулах определяли методом ВЭЖХ с фотометрическим детектированием на Agilent (Agilent, США) [207].

Сумму пестицидов – изомеров ГХЦГ, ДДТ, Алдрин, Гептахлор в экстрактах элеутерококка, лимонника, силимарина, фосфатидилсерина определяли на хроматографе жидкостном HPLC с диодно-матричным детектором от 190 до 800 нм (Waters 2996, США) по ГОСТ 30349–96 [55].

Массовую долю сырого протеина, окисляемость маточного молочка определяли по ГОСТ 28888–2017 [56].

Содержание эфирного масла в образце пихты CO₂ экстракта анализировали по ГОСТ 24027.2–80 [57].

Содержание влаги, летучих веществ и ацетонерастворимых веществ в лецитине соевом определяли по ГОСТ 32052–2013 [51]. Содержание веществ, нерастворимых в ацетоне, является показателем содержания полярных липидов в лецитине.

Идентификация окраски оксидов железа черного, железа желтого, железа красного проводилась по методу А. Кислотные растворы солей железа (III) дают темно-синий осадок с ферроцианидом калия – United State Pharmacopeia (USP, США).

Идентификация окраски оксидов железа черного, железа желтого, железа красного проводилась по методу В. При избытке 1 н NaOH образуется красновато-коричневый осадок – USP, США.

Идентификация окраски оксидов железа черного, железа желтого, железа красного проводилась по методу С. При использовании тиоцианата аммония растворы солей железа дают глубокий красный цвет, который не разрушается разбавленными минеральными кислотами – USP, США.

Количественное содержание оксида железа черного, железа желтого, вещества, растворимого в воде и не растворимого в кислоте, потерю в массе при прокаливании анализировали – USP, США.

Ацетононерастворимые вещества в фосфатидилсерине (PS 50 %, PA 12 % порошок) определяли – USP 26-NF 21.

Внешний вид диоксида титана, растворимость, описание раствора, кислотность или щелочность, определение веществ, растворимых в воде анализировали согласно European Pharmacopoeia (Eur. Ph).

Идентификация окраски оксида титана по методу А, В, С, количественное содержание оксида титана, определение в образце бария, мышьяка, железа, тяжелых металлов, сурьмы анализировали по European Pharmacopoeia (Eur. Ph).

Идентификацию глицерина, растворимость, описание раствора, определение степени окрашивания жидкостей, проводили по методам А, В, С, D European Pharmacopoeia (Eur. Ph).

Количественное содержание глицерина, кислотность или щелочность, показатель преломления, содержание в образце альдегидов, эфиров, примесей А, других примесей, общее содержание примесей, неучитываемых примесей, галогенированных соединений, сахаров, хлоридов, тяжелых металлов, воды, сульфатной золы анализировали согласно Eur. Ph, используя рН-метр-анализатор воды рН211, рефрактометр автоматический цифровой, газовый хроматограф Agilent (Agilent, США), жидкостной хроматограф Waters HPLC, титратор DL38 (Mettler Toledo).

Идентификацию глицина проводили спектральным методом на ИК-спектрофотометре Excalibur (ГФ XIII, Том I, ОФС.1.2.1.1.0002.15) [58].

Содержание сорбитола жидкого Neosorb 70/70 В в пересчете на безводное вещество, электропроводность, содержание восстанавливающих сахаров, в пересчете на эквивалент глюкозы, восстанавливающих сахаров после гидролиза, свинца, никеля, воды анализировали по методу К. Фишера, количественное содержание D-глюцитола (D-сорбитола, $C_6H_{14}O_6$), в пересчете на сухое вещество определяли по методам Eur. Ph с применением спектральных методов и титрования (спектрометр атомно-абсорбционный SpectrAA, титратор DL38).

Внешний вид метилпарагидроксибензоата, растворимость образца, кислотность, идентификацию по методам А, В, С осуществляли по Eur. Ph.

Исследование уровня метилпарагидроксибензоата, примеси А, наряду с неустановленными примесями и общим их количеством, а также определение содержания сульфатной золы выполнялись с использованием жидкостной хроматографии на аппарате Waters HPLC и методом инфракрасной спектроскопии с применением ИК-спектрофотометра Excalibur по стандартам Eur. Ph.

Водородный показатель рН при 55 °С желатина медицинского кожного 200 bloom, электропроводность 1%-ного раствора при $+30 \pm 1$ °С, диоксид серы, пероксиды, прочность геля (число Блум), содержание железа, хрома, цинка, потеря в массе при высушивании определяли по ГОСТ 23058-89 [59]

Динамическую вязкость 10%-ного водного раствора желатина медицинского кожного 200 bloom при 40 °С, падение вязкости с массовой долей желатина 10 %, прочность студня с массовой долей желатина 10 % определяли на вискозиметре ротационном Брукфильд LVDV-II+Pro (США).

Микро- и макроэлементный состав в рецептурных ингредиентах и биоконплексов анализировали методом атомно-адсорбционной спектроскопии по ГОСТ 27996–88 [60].

Микробиологический анализ рецептурных ингредиентов и готовых биоконплексов проводился исходя из нормативов, согласно ТР ТС 021/2011 [201], по стандартным методикам. Содержание: БГКП – по ГОСТ 31747-2012 [61]; КМАФАнМ – по ГОСТ 10444.15–94 [62]; патогенные микроорганизмы, в том числе сальмонеллы, – по ГОСТ 31659-2012 [64]; дрожжи и плесени – по ГОСТ 10444.12–2013 [63].

Авторами [67; 124; 125; 143; 144; 145; 146; 201; 202] обоснован состав и регламентирующее качество основных ингредиентов в биологически активных добавках к пище.

Таблица 8 – Основные методы анализа ингредиентов в составе биоконплексов [143; 229; 230; 231]

Наименование сырья	Нормативный документ, регламентирующий качество
Системный биоконплекс для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, капсула 790 мг	
Внешний вид	Визуальный
Цвет содержимого капсулы	Визуальный
Вкус, запах	Органолептический метод
Средняя масса капсул	Методика определения средней массы капсул
Содержание коэнзима Q10, в 1 капсуле	M130 Методика определения содержания коэнзима Q10 в БАД методом ВЭЖХ [229]
Содержание L-карнитина, в 1 капсуле	M12 Методика определения L-карнитина в БАД методом ВЭЖХ
Ликопин, в 1 капсуле	M 23 Спектрофотометрический метод определения ликопина
Витамин Е (токоферола ацетат), в 1 капсуле	МУ 08-47/385.01.00143-2013.2017
Железо (в содержимом капсулы)	Р 4.1.1672–03
Медь (в содержимом капсулы)	Р 4.1.1672–03
Содержание полипrenoлов, в 1 капсуле	M31 Методика определения полипrenoлов в БАД методом ВЭЖХ
Перекисное число	Р 4.1.1672– 3
Свинец	ГОСТ 30178–96
Кадмий	ГОСТ 30178–96
Ртуть	ГОСТ Р 53183–2008
Мышьяк	ГОСТ 31707–2012
Патогенные, в.ч. сальмонеллы в 10 г	ГОСТ 31659–2012
Системный биоконплекс регенирирующего действия, капсула 790 мг	
Внешний вид	Визуальный
Цвет содержимого капсулы	Визуальный
Вкус, запах	Органолептический метод
Средняя масса капсул	Методика определения средней массы капсул
Содержание элеутерозидов В и Е, в 1 капсуле	Методы анализа минорных биологически активных веществ пищи [208]
Содержание схизандринов, в 1 капсуле	Методы анализа минорных биологически активных веществ пищи [208]
КМАФАнМ	ГОСТ 10444.15–94
Дрожжи и плесени	ГОСТ 10444.12–2013
E.Coli в 1,0 г	ГОСТ 30726–2001
Патогенные, в. ч. сальмонеллы в 10 г	ГОСТ 31659–2012

Продолжение Таблицы 8

Наименование сырья	Нормативный документ, регламентирующий качество
<i>Staphylococcus aureus</i> в 1,0 г	ГОСТ 31746–2012
БГКП (колиформы) в 0,1 г	ГОСТ 31747–2012
Свинец	ГОСТ 30178–96
Мышьяк	ГОСТ 31707–2012
Кадмий	ГОСТ 30178–96
Ртуть	ГОСТ Р 53183–2008
Системный биокомплекс для профилактики заболеваний печени, капсула 790 мг	
Внешний вид	Визуальный
Цвет содержимого капсулы	Визуальный
Вкус, запах	Органолептический метод
Средняя масса содержимого капсулы	ГФ XIII, Том II, ОФС.1.4.2.0009.15
Средняя масса капсулы с содержимым	ГФ XIII, Том II, ОФС.1.4.2.0009.15
Витамин Е, в 1 капсуле	МУ 08-47/385.01.00143-2013.2017
Ацетононерастворимые вещества (фосфолипиды), в капсуле	Гравиметрический метод
Содержание флаволигнанов в пересчете на силимарин, в 1 капсуле	Методы анализа минорных биологически активных веществ пищи [208]
Содержание полипренолов, в 1 капсуле	МЗ1 Методика определения полипренолов в БАД методом ВЭЖХ
Патогенные, в. ч. сальмонеллы в 10 г	ГОСТ 31659–2012
Свинец	ГОСТ 30178–96
Мышьяк	ГОСТ 31707–2012
Кадмий	ГОСТ 30178–96
Железо (в содержимом капсулы)	Р 4.1.1672–03
Патогенные, в. ч. сальмонеллы в 10 г	ГОСТ 31659–2012
Ртуть	ГОСТ Р 53183–2008
Системный биокомплекс для профилактики заболеваний, связанных с нарушениями нервной системы, капсула 790 мг	
Внешний вид	Визуальный
Цвет содержимого капсулы	Визуальный
Вкус, запах	Органолептический метод
Средняя масса капсул	Методика определения средней массы капсул
Витамин Е, в 1 капсуле	МУ 08-47/385.01.00143-2013.2017
Содержание полипренолов, в 1 капсуле	МЗ1 Методика определения полипренолов в БАД методом ВЭЖХ

Продолжение Таблицы 8

Наименование сырья	Нормативный документ, регламентирующий качество
Перекисное число	Р 4.1.1672–03
Патогенные, в. ч. сальмонеллы в 10 г	ГОСТ 31659–2012
Железо (в содержимом капсулы)	Р 4.1.1672–03
Медь (в содержимом капсулы)	Р 4.1.1672–03
Свинец	ГОСТ 30178–96
Мышьяк	ГОСТ 31707–2012
Кадмий	ГОСТ 30178–96
Ртуть	ГОСТ Р 53183–2008

2.3.2 Модификация метода определения содержания и антиоксидантной активности функционально значимых ингредиентов

Для определения содержания и физико-химических свойств ключевых ингредиентов в композициях разрабатывали модифицированные методы исследования.

2.3.2.1 Методика измерения полипренолов в субстанциях, биологически активных добавках, косметических и пищевых продуктах методом ВЭЖХ

В работе [229; 233; 237] приводится описание методики измерения содержания полипренолов.

Назначение и область применения. Настоящая методика устанавливает метод определения полипренолов в субстанциях, биологически активных добавках, косметических, пищевых продуктах при помощи метода ВЭЖХ в физико-химической лаборатории ОКК компании «Артлайф» (г. Томск).

Модификация состоит в изменении условий для осуществления анализа: средства измерения, подготовка анализируемой пробы и стандартных растворов.

Сущность методики заключается в переводе полипренолов из анализируемого объекта в раствор путем экстракции навески пробы смесью гексана и изопропилового спирта (99:1) с последующим определением массовой концентрации полипренолов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Массовую концентрацию полипренолов определяют методом внешнего стандарта.

Требования к условиям измерений. При приготовлении растворов и подготовке проб к измерениям соблюдают следующие внешние условия: температура окружающей среды от 15 до 25 °С; относительная влажность воздуха при 25 °С от 30 до 80 %. Выполнение измерений на приборах проводят в условиях, рекомендуемых в руководстве по эксплуатации к ним.

Приготовление растворов. Навеску анализируемой пробы берут таким образом, чтобы массовая концентрация полипренолов в анализируемой пробе была близка с массовой концентрацией полипренолов в рабочем растворе. Для начала процесса расчетное количество пробы аккуратно переносят в колбу емкостью 25 мл, либо 50 мл. Далее, к этому образцу добавляют раствор, состоящий из изопропилового спирта и гексана в соотношении 1:99, при этом объем добавляемого раствора составляет две трети от объема используемой колбы. Следующий этап включает в себя активное перемешивание смеси при помощи специализированного оборудования – вихревой мешалки, что обеспечивает полное смешивание компонентов. После достижения однородной консистенции, объем смеси в колбе доводят до необходимой отметки, используя тот же раствор. Наконец, окончательный раствор проходит фильтрацию с использованием фильтра, обозначенного как «синяя лента».

Стандартный раствор. Используемый эталонный раствор состоит из полипренолов с концентрацией не ниже 95 %. Для приготовления раствора 30 мг эталонного полипренола точного веса помещают в колбу объемом 50 мл.

30 мг растворяют в специальном растворителе, состоящем из гексана и изопропилового спирта в пропорции 99:1, после чего объем доводят до отметки той же смесью.

Приготовление подвижной фазы. Из смеси, состоящей из гексана и изопропилового спирта в пропорции 99:1, удаляют газы, после чего процеживают через мембрану с порами диаметром 0,45 мкм.

Подготовка приборов и выполнение измерений. Исследуемые образцы подвергаются проверке с использованием метода жидкостной хроматографии, применяя колонку YMC-Pack Polyamine II с размером частиц 5 мкм и размерами 4,6 мм на 250 мм. Скорость, с которой элюент проталкивается через систему, составляет 1,0 мл/мин., при этом объем введения образца равен 10 мкл. Установленная температура колонки для обеспечения оптимальных условий анализа держится на отметке 30 °С. Определенный пик поглощения для исследуемого раствора находится на уровне 205 нм.

На полученных хроматограммах при длине волны 205 нм идентифицируют пик полипренолов по времени удерживания и спектральному отношению в сравнении с результатами анализа стандартного раствора. Определяют площади пиков, для чего интегрируют их, или в сложных многокомпонентных объектах интегрируют делением в соответствии с компьютерной программой.

Обработка и предоставление результатов измерений. Массовую концентрацию полипренолов рассчитывают по формуле:

$$X(\%) = \frac{S_0 \cdot C_{ст} \cdot V_0 \cdot 100}{S_{ст} \cdot m}, \quad (1)$$

где S_0 – площадь пика раствора пробы,

$S_{ст}$ – площадь пика стандартного раствора полипренолов,

$C_{ст}$ – массовая концентрация стандартного раствора (мг/мл),

m – масса навески пробы (мг),

V_0 – объем раствора пробы (мл).

Вычисления проводят для каждой из двух параллельных проб, получая x_1 и x_2 соответственно. За результат измерений $\bar{X}$ принимают среднее арифметическое значение двух результатов измерений, полученных в условиях повторяемости x_1 , x_2 (параллельных определений).

2.3.2.2 Методика определения содержания ликопина спектрофотометрическим методом

В работе [229; 233] приводится описание методики определения содержания ликопина.

Назначение и область применения. В лаборатории физико-химических исследований ОКК фирмы «Артлайф», расположенной в Томске, был адаптирован новый способ измерения уровня L-ликопина через спектрофотометрию в микрокапсулированных и порошковых формах ликопина, а также в составе добавок, улучшающих здоровье. Модификация состоит в изменении условий для осуществления анализа: средства измерения, подготовка анализируемой пробы и стандартных растворов.

Методика анализа заключается в извлечении ликопина в растворимую форму из образцов сырья или добавок, предназначенных для улучшения здоровья, путем растворения навески пробы дальнейшей экстракции с последующим определением содержания ликопина с использованием спектрофотометрии.

Измерительные приборы. Спектрофотометрический анализатор.

Условия для проведения измерений. Температура воздуха между 15 и 25 °С, при этом уровень влажности воздуха варьируется от 30 до 80 % при температуре окружающего воздуха 25 °С.

Приготовление растворов. Процесс анализа вещества или активного биологического компонента начинается с подготовки:

- используют образец: 50 мг пробы для субстанции или 1–2 г для биологически активной добавки (БАД), содержащую 3–5 мг ликопина;
- помещают пробу в колбу вместимостью 100 мл, приливают 10 мл воды;
- колбу погружают на 5 мин. в ультразвуковую ванну;
- специфика определения микрокапсулированного ликопина в БАД или в субстанции – это извлечение его из микрокапсулы на ультразвуковой бане до 60 °С в течение 3–5 мин.;

- раствор охлаждают и доводят до нужной метки ацетоном.

Далее следует процедура выделения и фильтрации:

- выделение пробы из рабочей смеси берут 1 мл;
- пробу переносят в колбу вместимостью 50 мл и доводят объем водно-ацетоновой смесью в соотношении 1:9;
- проводят фильтрацию полученного раствора.

Этот метод позволяет тщательно изучить характеристики образца, обеспечивая точность и эффективность анализа.

Чтобы анализировать биологически активные добавки, созданные на основе растительных масел, берут навеску, вносят в колбу, вместимостью 100 мл, растворяя в 70 мл ацетона, и затем доливают объем жидкости ацетоном до метки. Затем переносят 1 мл раствора полученного раствора в другую колбу с объемом 50 мл и снова доводят ацетоном до метки, после чего следует фильтрация раствора.

Выполнение измерений. Чтобы определить оптическую плотность исследуемой жидкости, применяется метод, основанный на использовании спектрофотометра. Этот метод включает измерения в кювете с 10-миллиметровой толщиной слоя при длине волны 475 нм. В качестве эталона для получения надежных данных о контрастности результатов используется специальный раствор, созданный путем смешивания воды и ацетона в соотношении 1:9.

Обработка и предоставление результатов измерений. Для расчета количественного содержания ликопина (X) в образце, применяется специальная математическая формула:

$$X = \frac{D \cdot 100 \cdot 50}{3220 \cdot 1 \cdot m}, \%, \quad (2)$$

где D – оптическая плотность исследуемого раствора при длине волны 475 нм;

3220 – удельный показатель поглощения ликопина в ацетоне;

m – масса навески, г;

100, 1, 50 – разведения, в мл.

Вычисления проводят для каждой из двух параллельных проб, получая X_1 и X_2 соответственно. За результат измерений $\bar{X}$ принимают среднее арифметическое значение двух результатов измерений, полученных в условиях повторяемости X_1 , X_2 (параллельных определений).

2.3.2.3 Методика измерения L-карнитина в субстанциях, биологически активных добавках и пищевых продуктах методом ВЭЖХ

В работе [229; 233] приводится описание методики измерения содержания L-карнитина.

Назначение и область применения. В лаборатории физико-химического анализа компании «Артлайф» была адаптирована процедура определения содержания L-карнитина ($C_7H_{15}NO_3$) в различных материалах включая биодобавки и продукты питания с использованием техники высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Данная адаптация включает в себя модификацию процессов, касающихся измерительных

инструментов, подготовки испытываемого образца и эталонных растворов для улучшения аналитических условий.

Сущность методики заключается в переводе L-карнитина из анализируемого объекта в раствор путем экстракции навески пробы водой с последующим определением массовой концентрации L-карнитина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Массовую концентрацию L-карнитина определяют методом внешнего стандарта.

Измерительные приборы. Высокоэффективный жидкостной хроматограф, оснащенный спектрофотометрическим или диодно-матричным детектором.

Условия для проведения измерений. Температура воздуха должна быть в диапазоне 15–25 °С, при этом уровень влажности воздуха варьируется от 30 до 80 %.

Приготовление растворов

Испытуемый раствор. Для того чтобы концентрация L-карнитина в тестируемом образце соответствовала уровню L-карнитина в эталонном растворе, выбирается соответствующее количество образца. Это количество затем переносят в колбу емкостью 100 мл, добавляя 80 мл воды при помощи мерного цилиндра и подвергая образец 5-минутной ультразвуковой обработке при температуре окружающей среды. После этого объем в колбе доводится до отметки водой и раствор тщательно перемешивается. Для очистки раствора его фильтруют с использованием фильтра «синяя лента».

Стандартный раствор. Для приготовления стандартного раствора в бутылку для измерений с объемом 100 мл добавляют ровно 100 мг эталона L-карнитина. Затем его растворяют в чистой воде и доливают жидкость до отмеченного уровня, чтобы достичь концентрации в один миллиграмм на миллилитр. Подготовку данного раствора необходимо произвести непосредственно перед применением.

Приготовление подвижной фазы

Раствор А: навеску в количестве 1 г гептансульфоната натрия и навеску в количестве 3,4 г монокалий фосфата помещают в колбу объемом 1000 мл и растворяют в воде. Затем, используя концентрированную фосфорную кислоту, устанавливают уровень pH раствора в диапазоне от 2,85 до 2,88 (измеряют с помощью pH-метра) и доводят объем раствора до метки водой. Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр и дегазируют с помощью ультразвуковой ванны (для хроматографов без дегазаторов). Готовый раствор хранят в плотно закрытой стеклянной таре из темного стекла, при комнатной температуре не более 1 недели.

Раствор В: ацетонитрил.

Для подвижной фазы применяется комбинация растворов А и В в пропорции 98:2. Данную комбинацию подвергают дегазации и фильтруют с использованием нейлонового фильтра с порами 0,45 мкм.

Условия хроматографирования. Используемая хроматографическая система включает колонку Luna C₁₈ с параметрами 4,6 мм*250 мм, при этом размер частиц 5 мкм. Подача растворителя осуществляется со скоростью 1,0 мл/мин., в то время как объем загружаемого образца составляет 20 мкл. Установленная температура для поддержания условий в колонке составляет 30 °С. Отмеченная важная характеристика – максимум абсорбции (поглощения) определяемого вещества в растворе – 205 нм.

Выполнение измерений. В процессе хроматографического анализа, в колонку последовательно вводят как минимум две порции инъекций стандартного раствора L-карнитина, объемом 20 мкл каждая. После производится регистрация хроматограмм на длине волны, характерной для L-карнитина, с последующим измерением времени удерживания и анализом размеров пиков. Рассчитывают среднее значение площади пика стандартного раствора. Затем вводят в колонку хроматографа по 20 мкл (возможна корректировка) раствора двух параллельных анализируемых проб поочередно. На полученных хроматограммах при соответствующей длине волны

идентифицируют пик L-карнитина по времени удерживания и спектральному отношению в сравнении с результатами анализа стандартного раствора. Определяют площади пиков, для чего интегрируют их, или в сложных многокомпонентных объектах интегрируют делением в соответствии с компьютерной программой.

Обработка результатов измерений. Массовую концентрацию L-карнитина рассчитывают по формуле:

$$X(\%) = \frac{S_0 \cdot C_{ст} \cdot V_0 \cdot 100}{S_{ст} \cdot m}, \quad (3)$$

где S_0 – площадь пика раствора пробы,

$S_{ст}$ – площадь пика стандартного раствора L-карнитина,

$C_{ст}$ – массовая концентрация стандартного раствора (мг/мл),

m – масса навески пробы (мг),

V_0 – объем раствора пробы (мл).

Вычисления проводят для каждой из двух параллельных проб, получая X_1 и X_2 соответственно. За результат измерений $\bar{X}$ принимают среднее арифметическое значение двух результатов измерений, полученных в условиях повторяемости X_1 , X_2 (параллельных определений).

2.3.2.4 Методика определения антиоксидантной активности субстанций в капсулах БАД

Назначение и область применения. Определение антиоксидантной активности ингредиентов в капсулах БАД вольтамперометрическим методом катодного восстановления кислорода [94; 95].

Сущность метода. Реализация процесса электровосстановления активных форм кислорода на поверхности электрода в присутствии биологически активной субстанции. Модельная реакция процесса электровосстановления кислорода аналогична восстановлению кислорода в живой клетке. Кинетический критерий отражает количество кислорода и активных кислородных радикалов, прореагировавших с антиоксидантом (или суммарным содержанием антиоксидантов) за минуту времени. Модификация метода заключалась в выборе фоновых электролитов для анализа.

Средства измерений. Анализатор «Антиоксидант» (г. Томск) с использованием ртутного пленочного электрода и программным обеспечением [36; 37].

Приготовление растворов. Ингредиенты в капсулах БАД содержат как водорастворимые, так и жирорастворимые антиоксиданты. Для определения антиоксидантов навеска анализируемого вещества 10 мкл растворялась в 3-х буферных системах: 1 – фосфатный буфер (рН 6,8); 2 – фосфатный буфер (рН 6,8) и этиловый спирт в соотношении 1:1; 3 – 0,1 М раствор перхлората натрия NaClO_4 и раствор спирт-толуол в соотношении 1:1.

Стандартный раствор. Глутатион-трипептид γ -глутамилцистеинилглицин в концентрации 10^{-5} мл/л.

Фоновые электролиты. Фосфатный буфер рН 6,86.

Выполнение измерений. В рамках проведения эксперимента раствор тестируемого материала с концентрацией 10^{-5} мл/л был помещен в электрохимическую ячейку, содержащую фоновый электролит. Для его перемешивания использовалась магнитная мешалка. Для регистрации вольтамперограмм, раствор подвергали воздействию определенного электрического потенциала, соответствующего пределу тока восстановления кислорода (ЭВ O_2) на уровне -0.3 В для жидкостных сред, продолжительностью в 3 мин.

Обработка результатов измерений. На основе анализа вольтамперограмм были построены диаграммы, показывающие, как

функциональная зависимость изменяется с течением времени при наличии фиксированной концентрации тестируемого материала. Используя прямолинейный сегмент диаграммы и вычисляя тангенс угла наклона соответствующей касательной, определялся показатель кинетической эффективности антиоксидантной активности (АОА) исследуемых образцов, выраженный в K , мкмоль/(л·мин), согласно следующей формуле [36; 37]:

$$K = \frac{C_0}{t} \left(1 - \frac{I}{I_0} \right) \quad (4)$$

Где C_0 – изначальный уровень кислорода в растворе, измеряемый в микромолях на литр (мкмоль/л),

t – продолжительность, которая требуется для химической реакции между антиоксидирующими агентами и активированными радикалами кислорода, в минутах (мин);

I_0 (мкА) – начальный электрический ток, определяемый в микроамперах, для кислородно-зависимого электровольтамметрического сенсора при отсутствии тестируемых соединений;

I (мкА) – ток того же порядка при наличии этих соединений.

Уровень точности измерений поддерживается в пределах 10 %.

Глава 3 ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ХВОИ ЕЛИ ОБЫКНОВЕННОЙ (*PICEA ABIES*) И ПИХТЫ СИБИРСКОЙ (*ABIES SIBIRICA*) ДЛЯ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ПОЛИПРЕНОЛОВ

3.1 Характеристика химического состава, показателей качества и безопасности хвои ели обыкновенной (*Picea abies*) и пихты сибирской (*Abies Sibirica*)

В данном разделе представлены результаты исследования состава полипrenoлов, выделенных из хвойных пород растений. Полипrenoлы обнаружены в листьях многих растений (каштан, береза, гевея, ольха, гинкго билоба). Но особенно богаты хвойные породы, которые сегодня являются основным источником для извлечения полипrenoлов. Преимущество данного вида сырья заключается в высоком содержании полипrenoлов,кратно выше, чем в других растениях.

Полипrenoлы – длинноцепочечные изопреноидные спирты с общей формулой $\text{H}-(\text{C}_5\text{H}_8)_n-\text{OH}$, имеют степень полимеризации от 10 до 20 звеньев (n). В лиственных растениях полипrenoлы представлены короткоцепочечными молекулами, включающими от 6 до 12 изопреноидных звеньев, и имеющими отличную от хвойных изометрию. Наиболее высокое содержание молекул в ряду изопреноидных спиртов хвойных пород приходится на длины молекул по 14 и 15 звеньев, т. е. относительное количество которых в смеси составляет более 50 %. В древесной зелени хвойных пород полипrenoлы находятся преимущественно в виде сложных эфиров уксусной кислоты (ацетатов). Структурные формулы полипренов и долихолов приведены на Рисунке 19.

Отличие структуры долихолов, участвующих в метаболизме живых клеток организма человека, от полипrenoлов заключается в гидрировании двойной связи в α -остатке последнего.

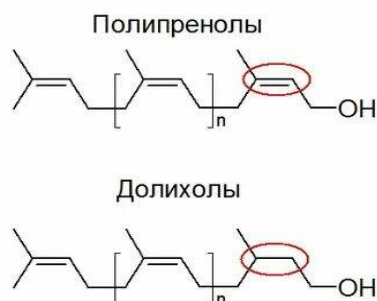


Рисунок 19 – Структурные формулы полипrenoлов и долихолы

Проанализировано содержание полипrenoлов в экстрактах, выделенных диэтиловым эфиром из хвои сосны, ели пихты и кедр. В Таблице 9 показано, что содержание полипrenoлов в экстрактах из ели и пихты в 2 раза больше, чем в экстрактах из сосны и кедр. Дальнейшие исследования проведены с экстрактами из хвои ели обыкновенной и пихты сибирской.

Таблица 9 – Содержание полипrenoлов в хвойных породах Томской области

Порода деревьев	Содержание полипrenoлов, %
Сосна обыкновенная	0,3±0,015
Ель обыкновенная	0,7±0,035
Пихта сибирская	0,6±0,03
Кедр сибирский	0,3±0,015

Качественный анализ полипrenoлов на подлинность проводили методом ВЭЖХ в обращено-фазовом режиме при условиях: колонка из нержавеющей стали размером 4,6x150 мм, заполненная октадецилсиликагелем с размером частиц 5 мкм; подвижная фаза – смесь ацетон-метанол (80:20); скорость потока – 1 мл/мин.; рабочая длина волны УФ-детектора 210 нм; объем пробы – 20 мкл. Образец 0,01 г помещали в мерную колбу вместимостью 10 см³, прибавляли смесь растворителей

ацетон-метанол 4:1 (элюент), энергично встряхивали и доводили объем раствора подвижной фазой до метки. Относительное содержание полипренолов определяли по площади пиков на хроматограммах.

На Рисунках 20 и 21 приведена хроматограмма полипренолов, выделенных из хвои европейской ели и пихты сибирской, представленные смесью гомологов.

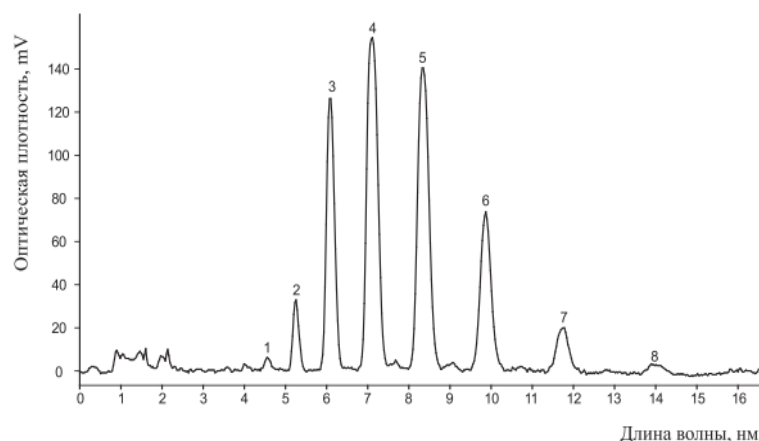


Рисунок 20 – Обращенно-фазовая хроматограмма полипренолов, выделенных из хвои ели обыкновенной: 1 – пренол 12; 2 – пренол 13; 3 – пренол 14; 4 – пренол 15; 4 – пренол 15; 5 – пренол 16; 6 – пренол 17; 7 – пренол 18; 8 – пренол 19

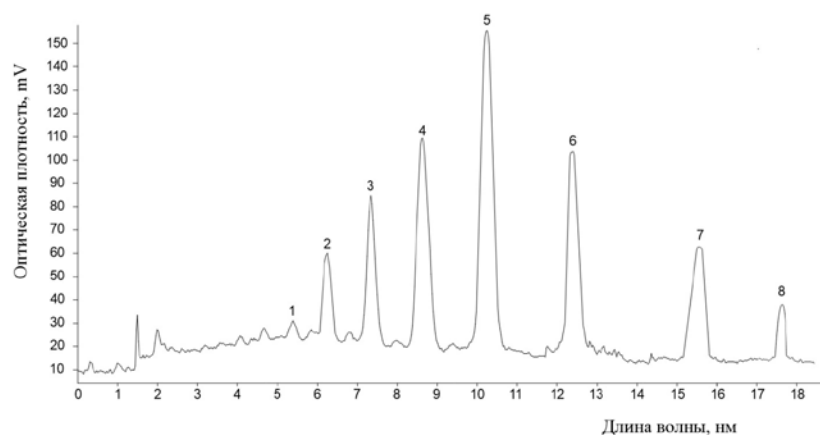


Рисунок 21 – Обращенно-фазовая хроматограмма полипренолов, выделенных из хвои пихты сибирской: 1 – пренол 12; 2 – пренол 13; 3 – пренол 14; 4 – пренол 15; 4 – пренол 15; 5 – пренол 16; 6 – пренол 17; 7 – пренол 18; 8 – пренол 19

Содержание изопреноидных звеньев в полипренолах ели составляет 12–19, преобладающим является пренол-15 (пик 4), у пихты гомологи представлены с числом изопреноидных звеньях 13–18, преобладающим является пренол–16 (пик 5).

По результатам хроматографического анализа установлено, что степень полимеризации полипренолов из ели обыкновенной составляет от 12 до 19 изопреноидных звеньев, в полипренолах из пихты сибирской – 12–18, из сосны сибирской – 12–19, кедра сибирского 15–21 (Таблица 6). Максимальное содержание в полипренолах из ели обыкновенной приходится на пренол–15, из пихты сибирской–16 (Таблица 10).

Таблица 10 – Количество изопреновых звеньев в полипренолах хвойных пород

Порода деревьев	Содержание гомологов, % от суммы полипренолов				
	Пик 1	Пик 2	Пик 3	Пик 4	Пик 5
	Гомологи				
	12	13	14	15	16
Сосна обыкновенная	1,7±0,09	3,5±0,18	7,0±0,35	27,1±1,36	36,3±1,8
Ель обыкновенная	0,3±0,01	1,1±0,06	11,3±0,57	35,2±1,8	28,4±1,42
Пихта сибирская	0,27±0,01	0,7±0,04	1,8±0,09	23,7±1,19	38,4±1,92
Кедр сибирский	-	-	-	2,1±0,10	13,7±0,69
	Пик 6	Пик 7	Пик 8	Пик 9	Пик 10
	Гомологи				
Сосна обыкновенная	17	18	19	20	21
Ель обыкновенная	19,7±0,99	4,0±0,2	0,7±0,4	-	-
Пихта сибирская	16,0±0,8	5,7±0,29	2,3±0,12	-	-
Кедр сибирский	38,4±1,9	19,3±0,97	0,5±0,03	-	-

Из хроматограмм (Рисунки 20 и 21) и Таблицы 10 следует, что основная масса полипренолов содержит 15 и 16 изопреноидных звеньев.

Полнота и близость гомологических профилей, а также схожесть с длинами цепей долихолов организма человека и животных свидетельствует о высоком потенциале их использования в производстве биологически активных комплексов.

Методом ИК-спектроскопии проводили идентификацию структуры полипренолов (Рисунок 22). Регистрацию ИК-спектра полипренолов, выделенных из хвои ели сибирской, осуществляли на ИК-Фурье-спектрометре Nicolet-5700. Полосы поглощения на спектре соответствуют структурной формуле полипренолов. При длине волны 3331 см^{-1} проявляются валентные колебания О-Н-группы. В области $3000\text{--}2840\text{ см}^{-1}$ – валентные колебания С-Н, деформационные колебания CH_2 и CH_3 -групп – при длинах волн 1449 и 1376 см^{-1} , валентные колебания $\text{C}=\text{C}$ - сопряженных связей – при длине 1665 см^{-1} .

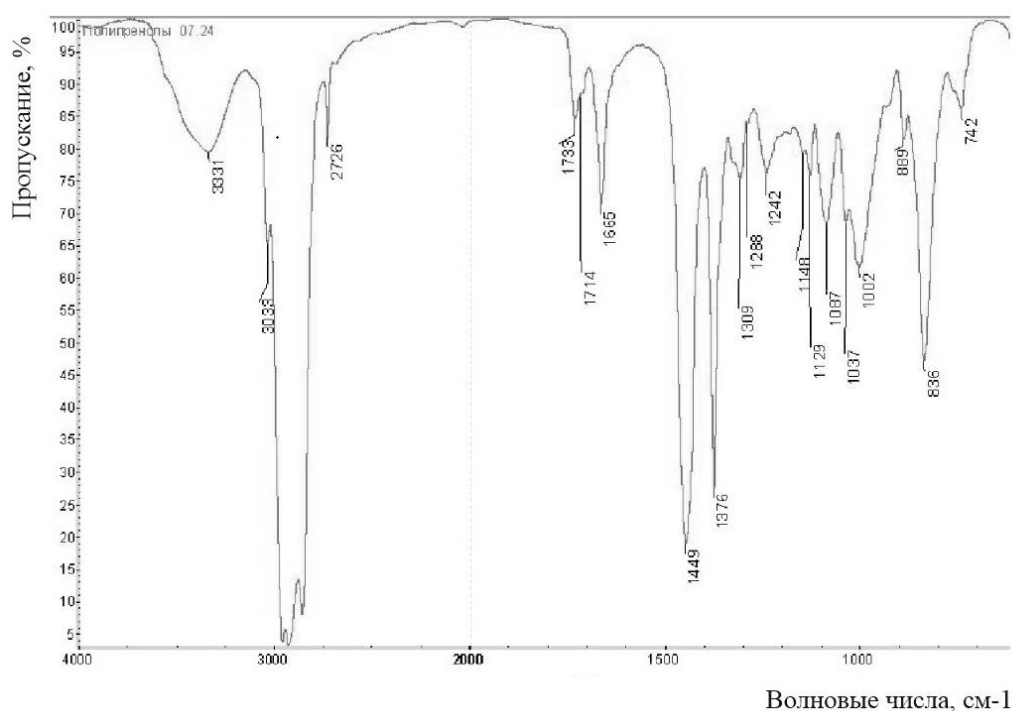


Рисунок 22 – ИК спектр полипренолов, выделенных из хвои ели обыкновенной:

длина волны 3331 см^{-1} – валентные колебание О-Н-группы,
длина волны $3000\text{--}2840\text{ см}^{-1}$ – валентные колебания С-Н, длина волны 1449
и 1376 см^{-1} – деформационные колебания CH_2 и CH_3 -групп, длина волны
 1665 см^{-1} – валентные колебания $\text{C}=\text{C}$ - сопряженных связей

Полипренолы (95 % степени чистоты) содержат примеси в виде кислот C=C- при длине волны 1733–1714, спиртов C-O- валентные колебания при 1300–1000 см⁻¹, эфиров C-O-C валентные колебания при 836 см⁻¹.

При разработке рецептурного состава системных биокомплексов направленного действия использовали полипренолы, входящие в состав концентрата полипренолов «Пренолит», с содержанием полипренолов 75 %, и концентрата хвойного, с содержанием полипренолов не менее 20 %, производитель ООО «Солагифт» (г. Томск).

Анализ органолептических и физико-химических показателей концентрата полипренолов «Пренолит» и концентрата хвойного подтвердил соответствие заявленным нормам (Таблица 11).

Таблица 11 – Органолептические и физико-химические показатели концентрата полипренолов и концентрата хвойного

Показатели	Концентрат полипренолов «Пренолит»		Концентрат хвойный	
	Норма, допускаемые значения	Результат испытаний	Норма, допускаемые значения	Результат испытаний
Внешний вид	Маслянистая прозрачная жидкость	Маслянистая прозрачная жидкость	Густой маслянистый продукт	Густой маслянистый продукт
Цвет	От светло-желтого до красновато-оранжевого	Красновато-оранжевый	Ярко-оранжевый	Ярко-оранжевый
Вкус	Специфический	Специфический	Специфический	Специфический
Запах	Специфический	Специфический	Хвойный	Хвойный
Массовая доля влаги, %	-	-	Не более 9,0	0,04
Содержание полипренолов, %	75,0	76,7±3,83	20,0	20,8±1,04
Терпены, %	25,0	23,3±1,17	40–45	40,1±1,6
Каротиноиды, %	-	-	0,3–0,5	0,43±0,02
Растительные воска, %	-	-	1–3	1,1±0,05

Результаты испытаний санитарно-гигиенических показателей концентрата хвойного свидетельствуют о его безопасности (Таблица 12).

Таблица 12 – Санитарно-гигиенические и токсикологические показатели безопасности концентрата полипренолов и концентрата хвойного

Показатели	Норма, допускаемые значения	Результат испытаний
Концентрат полипренолов «Пренолит»		
Микробиологические показатели	5×10^4	менее 1×10^2
КМАФАМнМ, КОЕ/г, не более	100,0	менее 100,0
Патогенные, в том числе сальмонеллы, объем (масса) продукта, см ³ (г), в которой не допускаются	25,0	не обнаружены
БГКП (колиформы), объем (масса) продукта, см ³ (г), в которой не допускаются	1,0	не обнаружено
Дрожжи и плесени (в сумме), КОЕ/см ³ , не более	10,0	менее 10
Токсичные элементы, мг/кг, не более:		
Свинец	0,1	0,01
Мышьяк	0,1	0,01
Кадмий	0,05	0,02
Ртуть	0,05	Менее 0,01
Концентрат хвойный		
Микробиологические показатели:		
Candida albicans в 0,1 г или 0,1 мл	не допускаются	не обнаружено
Escherichia coli в 0,1 г или 0,1 мл	не допускаются	не обнаружено
Pseudomonas aeruginosa в 0,1 г или 0,1 мл	не допускаются	не обнаружено
Staphylococcus aureus в 0,1 г или 0,1 мл	не допускаются	не обнаружено
КМАФАМнМ, КОЕ/г, не более	100	менее 100
Токсичные элементы, мг/кг, не более:		
Свинец	0,1	0,01
Мышьяк	0,1	0,021
Кадмий	0,05	менее 0,01
Ртуть	0,05	менее 0,001

3.2 Изучение состава биологически активных веществ хвои ели обыкновенной (*Picea abies*) и пихты сибирской (*Abies Sibirica*)

В данном разделе при экстракции полипренолов исследован состав сопутствующих биологически активных веществ. Хвоя ели обыкновенной (*Picea abies*) и пихты сибирской (*Abies sibirica* L.) является ценным источником биологически активных веществ. В водных и спиртовых извлечениях содержится ряд микро- и макроэлементов (кальций, магний, железо, марганец, медь), биофлавоноиды, каротиноиды, хлорофиллы, фитонциды, стеринны и полифенольные соединения. Поливитаминный комплекс представлен витаминами А, Е, В, С, Р. Основными компонентами эфирного масла являются пинен, борнил ацетат, борнеол. Исследованы составы концентратов из хвойной древесной зелени, содержащие от 8 до 20 % полипренолов. Остальные компоненты представлены высшими жирными кислотами, углеводородами, сескви- и дитерпеновыми спиртами, стеринами, каротиноидами (Таблица 13). В концентрате из хвойной древесной зелени ели обыкновенной ниже содержание растительных масел, терпенов и эфиров, чем в концентрате пихты сибирской. Побочные биологически активные вещества находят применение в косметической промышленности, в растениеводстве, животноводстве, как стимуляторы роста.

Таблица 13 – Вариативность состава концентрата из хвойной древесной зелени пихты сибирской

Наименование компонента	Содержание, мас. %	
	ели	пихты
Терпены	40,0–45,0	40,0–45,0
Полипренолы	8,0–20,0	8,0–20,0
Каротиноиды	0,3–0,5	0,3–0,5
Растительные воска	1,0–3,0	1,0–3,0
Сескви- и дитерпеновые спирты	7,0–8,0	7,0–8,0
Стерины и высокомолекулярные эфиры	10,0–12,0	10,0–12,0

3.3 Разработка технологии извлечения полипrenoлов из экстрактов хвои ели обыкновенной (*Picea abies*) и пихты сибирской (*Abies Sibirica*)

При выделении полипrenoлов важную роль играет выбор растворителей на протяжении цепочки селективных экстракций, время и температура экстракции. В данном разделе приведены результаты по определению параметров процесса экстракции полипrenoлов из пихты сибирской и ели обыкновенной. Были заготовлены образцы охвоенных веток в соответствии с ГОСТ 21769-84 (толщина ветки не более 8 мм) хвойных деревьев: пихты сибирской, ели сибирской в районе с. Семилужки Томского района. В дробленой хвое определялось содержание влаги, которая в дальнейшем учитывалась при расчетах на воздушно-сухое сырье. После измельчения хвоей взвешивали и проводили экстракцию растворителями (хлороформ, диэтиловый эфир, этанол, изопропиловый спирт и нефрас) в закрытом сосуде в течение нескольких дней при комнатной температуре. Экстракцию осуществляли с новой порцией растворителя до полноты извлечения экстрагируемых веществ из сырья. Растворитель из объединенных экстрактов удаляли на ротационном испарителе. Количественные данные по экстракциям приведены в Таблице 14.

Таблица 14 – Выходы экстрагируемых веществ, % от сухой хвои

Растворитель	Выход, %	
	ель	пихта
Нефрас	5,9±0,29	6,4±0,32
Диэтиловый эфир	7,0±0,35	7,9±0,4
Хлороформ	9,4±0,47	8,5±0,42
Этанол	26,2±1,31	15,1±0,75
Изопропанол	26,8±1,34	15,3±0,76

По возрастающей элюирующей способности растворители располагаются в следующий ряд: нефрас, хлороформ, диэтиловый эфир,

этанол и изопропанол. Для выбора растворителя проведен анализ их физико-химических свойств и себестоимости. Диэтиловый эфир имеет низкую температуру кипения, что приводит к потерям растворителя в технологических процессах. Хлороформ легколетуч и токсичен. Этанол и изопропанол извлекают больше всего экстракта из хвойного растительного сырья. Однако преимущество нефраса заключается в низкой стоимости среди исследованных растворителей. Дальнейшие эксперименты по экстракции полипrenoлов были проведены с нефрасом.

Экстракцию проводили при 20 и 80 °С (температура начала кипения нефраса) и времени – 6 и 24 часа в течение 2 часов без перемешивания и с перемешиванием. Перемешивание измельченного сырья с необходимым количеством растворителя осуществляли в колбе роторно-пленочного испарителя при установленной температуре водяной бани. Во время экспериментов определялось число, время экстракций и количество растворителя до достижения полноты экстрагирования. По полученным результатам установлен оптимальный режим экстрагирования: температура 80 °С с непрерывным перемешиванием во время экстракции, необходимое число экстракций для извлечения полипrenoлов – 3 (Таблица 15).

Таблица 15 – Параметры процесса экстракции полипrenoлов из пихты сибирской

Режим экстрагирования	Необходимое число экстракций	Общее время, час	Количество растворителя, л/кг сырья
Температура – 20 °С, продолжительность экстракции – 6 часов	6	40	6
Температура – 20 °С, продолжительность экстракции – 24 часа	4	56	4
Температура – 80 °С, продолжительность экстракции – 2 часа, без перемешивания	4	9	4
Температура – 80 °С, продолжительность экстракции – 2 часа, с перемешиванием	3	7	3

В технологическом процессе перемешивание предлагается производить за счет перекачивания насосом с нижней точки экстрактора и подачи этого раствора в верхнюю часть экстрактора. Из литературных источников известно, что пульсационный режим воздействия на экстрагируемую систему – сырье и растворитель – значительно уменьшает время экстракции. Для создания пульсационного режима экстрагирования предлагается в промышленном варианте использовать плунжерные насосы, которые обеспечивают одновременно пульсацию перемещаемой жидкости.

В лабораторных условиях с учетом оптимизированных параметров процесса отработан способ выделения полипренолов из хвойного концентрата, полученного из древесной зелени пихты сибирской, и ели обыкновенной. Как показано в Таблице 5, в хвойном концентрате содержание полипренолов варьирует в пределах 8–20 мас. %. Помимо полипренолов обнаружены терпены, каротиноиды, воска, сескви- и дитерпеновые спирты, стерины и высокомолекулярные эфиры, которые требуют удаления. Для удаления из концентрата сопутствующих органических соединений необходимо проведение комплекса технологических операций по очистке полипренолов от примесей (Рисунок 23).

1 этап очистки – гидролиз. К 30 г хвойного концентрата добавляют 400 мл 20 % раствора гидроксида калия в этаноле и 40 мл дистиллированной воды, нагревают до температуры 70–80 °С при слабом кипячении в течении 1 часа. Смесь отстаивают до визуального разделения по границе фаз.

2 этап – обработка ацетоном. Этанол отгоняют, удаляя хлорофиллин, смоляные кислоты и мыла. К полученному продукту добавляют 20 мл дистиллированной воды и 20 мл гексана, перемешивают и отстаивают до получения двух однородных слоев – гексанового и водно-щелочного. На роторном испарителе из гексановой фракции отгоняют растворитель. Добавляют 50 см³ ацетона и нагревают до 65 °С, охлаждают до температуры 5 °С. Фильтрованием отделяют воска.

3 этап – спиртовые очистки. После отгона растворителя из полученного продукта выделяют терпеновые соединения, растворяя в 82–85 % этиловом спирте при нагревании с последующим охлаждением до минус 5°C и декантированием спирта.

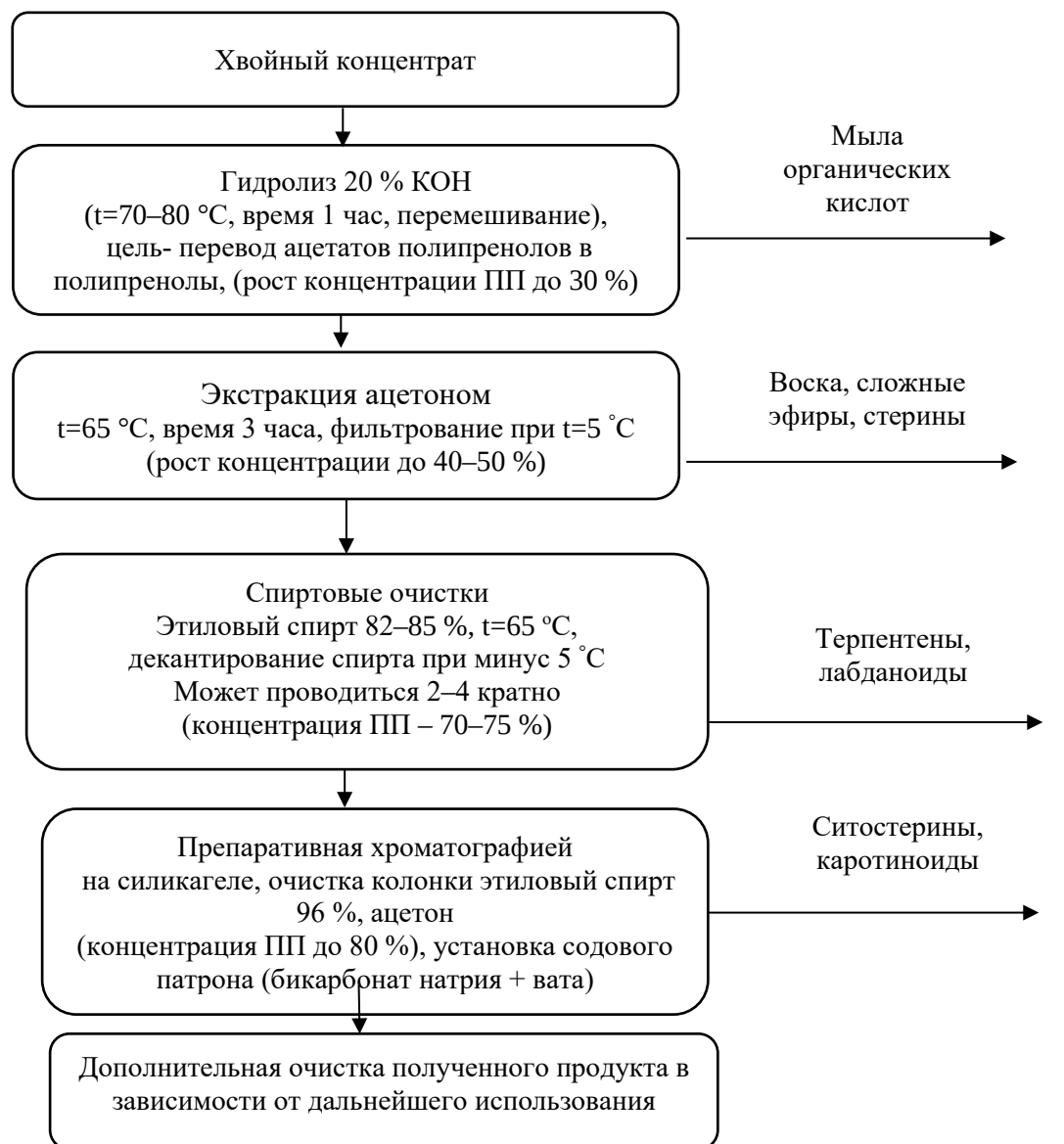


Рисунок 23 – Технологическая схема очистки концентрата полипренолов от сопутствующих соединений

4 этап – хроматография. Препаративную хроматографию для отделения полипренолов от оставшихся сопутствующих примесей

осуществляли на колонке, заполненной силикагелем. Концентрат продукта после спиртовой очистки помещают в хроматографическую колонку, затем подают раствор этилацетата в гексане, как подвижную фазу и осуществляют отбор фракций продуктов хроматографического отделения. Полученные растворы анализируют методом ВЭЖХ, отделяют фракции, содержащие ситостерины, каротиноиды и другие сопутствующие примеси. Фракции с полипренолами освобождают от растворителя на пленочно-ротормном испарителе. Содержание полипренолов в продуктах на всех стадиях контролируют методом тонкослойной хроматографии.

5 этап – очистка. Полученный продукт полипренолов подвергают дополнительной очистке в зависимости от дальнейшего использования.

Экстракты полипренолов на каждой стадии анализировались методом тонкослойной хроматографии (Рисунки 24, 25).



Рисунок 24 – Тонкослойная хроматограмма для качественного определения полипренолов

Для этой цели использовали стандартные пластины с нанесенным на них тонким слоем (200–300 мкм) силикагеля, размеры частиц которого составляют 1–25 мкм. Анализируемые образцы наносили в виде тонкой полоски снизу пластины с использованием гексана или ацетона и рядом – стандарт в аналогичном растворителе, который начинает двигаться вдоль

пластины под действием капиллярных сил. После прохождения растворителя вдоль пластины, ее вынимают из резервуара.

Идентификацию проводят по используемому стандарту, либо разделенные на пластине зоны соскабливают, экстрагируют и анализируют вещества методом ВЭЖХ.

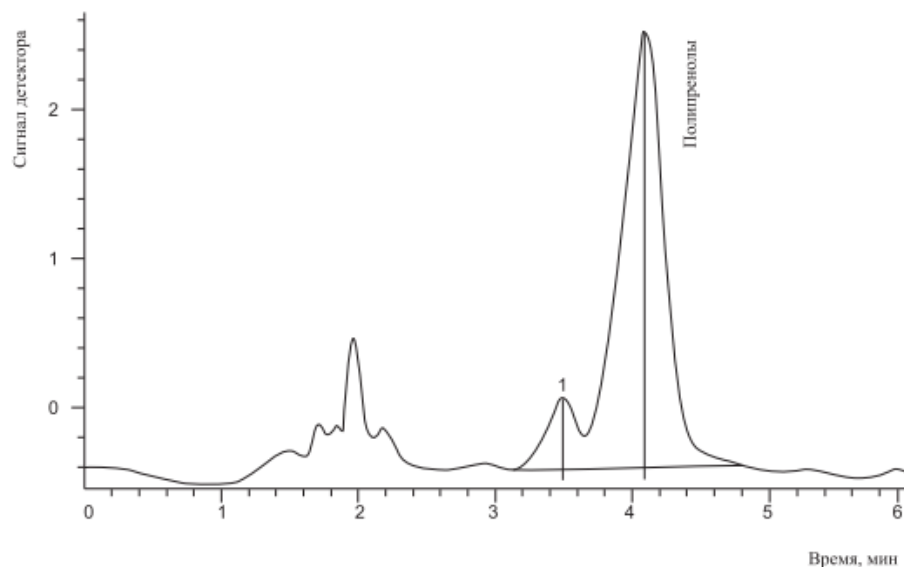


Рисунок 25 – Хроматограмма определения полипренолов на ВЭЖХ
Хроматограмма количественного определения содержания полипренолов
при длине волны волны 205 нм

3.4 Изучение способов очистки полипренолов из экстрактов хвои ели обыкновенной (*Picea abies*) и пихты сибирской (*Abies Sibirica*)

Для полного удаления остаточного количества стерина, высокомолекулярных эфиров, хлорофилла и каротиноидов применяли цеолитный адсорбент. Благодаря наличию значительного количества подвижных пустот, полостей и пор происходит ионный обмен. За счет

определенного размера пор цеолиты обладают молекулярно-ситовым эффектом: избирательно поглощать и пропускать молекулы. Наиболее целесообразно применять цеолитовую очистку на завершающих стадиях, когда из продукта выведена основная масса примесей и концентрация полипренолов превышает 85 % и выше.

На первом этапе проводили выбор марки цеолитов и способа подготовки к очистке. Для очистки полипренолов использовали: цеолит марки ЦПС фракции 1,0–2,5 мм (г. Москва), цеолит природный ТУ 2163-002-12763074, фракция 3–5 мм состав SiO_2 – 57,60–67,59 %; Al_2O_3 – 11,90–15,45 %, глинопорошок П1Т1А (Хакасия), природные минералы (г. Новосибирск 3 и 4). Все минералы содержали свободную и связанную воду. Для ее удаления применяли прокаливание цеолитов при температуре 110 °С, в течение 1,5–6 часов и регенерацию ацетоном при комнатной температуре. Эффективность цеолитов оценивали по выходу полипренолов из хроматографической колонки.

Глинопорошок не подходит для использования в дальнейшем при производстве: из-за его мелкодисперсного состояния очистка под вакуумом проходит затруднительно, освобождение от глинопорошка осложнено. Цеолит ЦПС эффективен, но цвет продукта темно-желтый. Минералы Новосибирск 3 и Новосибирск 4 пригодны для очистки без предварительной обработки водой и сушки. При их применении необходимо соблюдать соотношение пробы и минерала – 1:20. (цвет полипренолов получается светло-желтый)

Колонка заполняется цеолитами таким образом, чтобы соблюдалось время пребывания фракции полипренолов в их слое. Этот параметр регулируется скоростью истечения полипренолов и высотой слоя цеолита.

При отработке условий очистки на цеолитах использовали фракцию с содержанием полипренолов в продукте 85 %. Готовый цеолит загружали в колонку и заполняли гексаном. Полипренолы растворяли в гексане при перемешивании и вносили в колонку с цеолитами, пропитанную гексаном, при

открытом снизу кране. Для обеспечения необходимого времени контакта раствора с цеолитами устанавливали определенную скорость прохождения раствора через колонку. По истечении заданного объема раствора колонку промывали гексаном для более полного удаления полипренолов. Из полученного раствора отгоняли на ротаторном испарителе гексан и получали очищенные от примесей полипренолы.

Остаточное количество гексана из колонки удаляли продувкой азотом. Через час таких мероприятий из колонны полностью удаляется гексан, отключается подача пара и азота. После удаления гексана и охлаждения колонки до температуры менее 55 °С проводили регенерацию цеолитов ацетоном. В колонку, при закрытом снизу кране, подавали ацетон. После пропитывания цеолитов ацетоном, открывается кран при одновременной подаче новой порции ацетона. После прокачки через колонку заданного объема ацетона процесс останавливается и в рубашку колонки подается пар. Ацетон нагревается до кипения и, создаваемым давлением, вытесняется из колонки. С этого момента начинается продувка колонки азотом. В результате этих процедур, колонка готова к проведению очистки полипренолов.

В Таблице 16 приведена эффективность цеолитов при разных способах подготовки. Из таблицы следует, что очистка полипренолов от хвойных примесей, которые не удалось отделить в процедуре препаративной хроматографии, зависит от марки цеолитов, температуры их осушки и регенерации. Эффективность марки цеолитов ЦПС и марки Новосибирск 3 и 4 выше, чем цеолита природного (3–5 мм) при одинаковых условиях подготовки. Выбран заранее готовый по фракции цеолит марки ЦПС, чтобы в дальнейшем не проводить подготовку по фракционному составу. Цеолиты марки ЦПС позволяют очистить от примесей полипренолы примерно на 2 % при удалении воды при 110 °С. Дробление цеолита природного и регенерация ацетоном при комнатной температуре улучшает эффективность очистки полипренолов от примесей до 97,5 %.

Для цеолита природного данные условия не подходят, выход полипренолов составляет 54–58 %. Повышение температуры при подготовке цеолитов до 150 °С значительно снижает их выход до 30,0 и 31,3 %. В ходе эксперимента показано, что температура сушки цеолитов не должна превышать 110 °С. Дробление цеолита природного и регенерация ацетоном при комнатной температуре увеличивает выход полипренолов до 97,5 %.

Таблица 16 – Эффективность цеолитов при разных способах подготовки

Условия осушки и регенерации: Т °С, ацетон, время	Содержание полипренолов, %		
	Марки ЦПС фракции 1,0-2,5 мм	Цеолит природный 3-5 мм	Цеолит Новосибирск 3 и 4
110 °С; 1,5 час.	96,0±3,9	58,0±2,9	91,0±4,6
110 °С; 6 час.	96,1±4,0	54,0±2,7	54,0±2,7
150 °С; 6 час.	30,0±1,5	31,3±1,57	30,0±1,5
Ацетон, 25 °С	96,2±3,8	91,0±4,6	91,0±4,6
Дробление	–	93,0±4,65	93,7±4,68
Дробление, ацетон, 25 °С	–	97,1±4,89	97,5±2,4

Цеолитовая очистка, как один из способов очистки полипренолов в промышленных условиях, дает положительный результат (повышает концентрацию содержания полипренолов, позволяет довести до нормы цвет продукта). Цеолитовая очистка достаточна технологична (без выгрузки и замены цеолитов можно работать длительное время). Большое значение имеет правильно выбранный тип цеолита.

Для очистки от остаточного количества растворителей использовали высоковакуумный пленочно-роторный испаритель, позволяющий проводить процесс в тонком слое жидкости с постоянной температурой. При отработке режимов подобраны оптимальные условия, включающие массу продукта и время. По результатам испытаний выбран следующий вариант: температура 95 °С, время процесса 3 часа, продувка инертным газом через каждый час по

50–100 см³. В выбранном режиме количество остаточного растворителя в полипренолах составляет 0,0025 %.

Для совершенствования технологии получения полипренолов высокой степени чистоты было внесено изменение, заключающееся в добавлении в процесс отгонки небольшого количества воды с бикарбонатом натрия из расчета: на 1 кг полипренолов 0,1 кг воды и 0,0005 кг бикарбонат натрия. Это обеспечивает слабощелочную среду и стабильность дальнейшего хранения полипренолов. Образование анизотропных соединений остаточного растворителя с водой и их высокая летучесть позволяют в несколько раз снизить их содержание в готовом продукте.

На основании проведенных исследований были предложены технологические мероприятия в производственный регламент по цеолитовой очистке и освобождения продукта от растворителя, которые значительно улучшили (концентрация остатков растворителя снижена в 3 раза) качество продукта и сократили время финальных стадий его производства.

Данные мероприятия были подтверждены цеховыми испытаниями и внедрены в технологические регламенты основного производства полипренолов.

Установлено, что при хранении в растворе элюента полипренолы теряют от 2 до 10 % массы. Это зависит от степени разложения этилацетата и образования уксусной кислоты. В ходе эксперимента показали, что добавление 1 мл ледяной уксусной кислоты к 1 г полипренолов в 1 л гексана приводит через 12 часов к снижению концентрации полипренолов на 50 %. Для решения этой проблемы предложено на выходе из хроматографической колонны устанавливать патрон из поочередно чередующихся слоев ваты и сухой питьевой соды для нейтрализации уксусной кислоты. Кроме того, этилацетат в обязательном порядке должен перегоняться и использоваться в элюенте только свежий.

На основании проведенных исследований разработан способ получения продукта высокой степени очистки от остаточных растворителей и достижения его стабильности при хранении.

Количество остаточных растворителей в составе полипренолов определяли методом газожидкостной хроматографии. Условия хроматографирования: колонка стеклянная длиной 2 м, диаметром 2 мм, с нанесенной жидкой фазой 5 % SE-30 на твердый носитель Хроматон N-супер (0,125–0,160); температура испарителя 250 °С, температура пламенно-ионизационного детектора 300 °С, начальная температура колонки 100 °С, подъем температуры 10 °С/мин, выдержка при температуре 280 °С 15 минут.

Для приготовления навески полипренолов используют раствор внутреннего стандарта. В хроматограф попеременно вводят раствор полипренолов и раствор РСО (рабочий стандартный образец). Внутренний стандарт готовят, растворяя 0,05 г н-декана в 100 см³ тетрадекана. Приготовление раствора РСО: 0,075 г петролейного эфира помещают в мерную колбу на 10 см³ и доводят объем до метки раствором внутреннего стандарта, 0,5 см³ полученного раствора переносят в колбу на 50 см³ и доводят объем до метки раствором внутреннего стандарта. На хроматограмме определяют содержание пентана, гексана, ацетона, этанола.

Таким образом, в Разделе 3.4 отработаны технологические операции для получения концентрата полипренолов высокой степени чистоты. Очистка полипренолов дает положительный результат, повышает их концентрацию и позволяет получить продукт более высокого качества с остаточным содержанием растворителя не более 0,0025 %.

3.5 Оценка антиоксидантной активности полипrenoлов, полученных из экстрактов хвои ели обыкновенной (*Picea abies*) и пихты сибирской (*Abies Sibirica*)

В данном разделе приводятся результаты исследования антиоксидантной активности полипrenoлов в сравнении с биологически активными веществами, обладающими антиоксидантными свойствами.

Оксидативный стресс является причиной многих заболеваний. В организме человека при оксидативном стрессе разрушается биослой липидной мембраны токсичными реактивными формами кислорода. Изополипrenoльные соединения, которые располагаются между внешним и внутренним слоями фосфолипидных мембран, связывают активные формы кислорода и предохраняют их от разрушения [87; 177; 205].

Антиоксидантная активность концентрата полипrenoлов (95 % в масле) определялась вольтамперометрическим методом на приборе «АОА Анализатор». Метод катодной вольтамперометрии позволяет определить преимущественный механизм взаимодействия антиоксидантов с кислородом и его активными радикалами по внешнему виду вольтамперограмм.

На Рисунке 26 приведены вольтамперограммы, отражающие уменьшение тока с течением времени при наличии фиксированной концентрации полипrenoлов. При добавлении полипrenoлов происходит ингибирование предельного тока кислорода, что соответствует антирадикальному механизму действия.

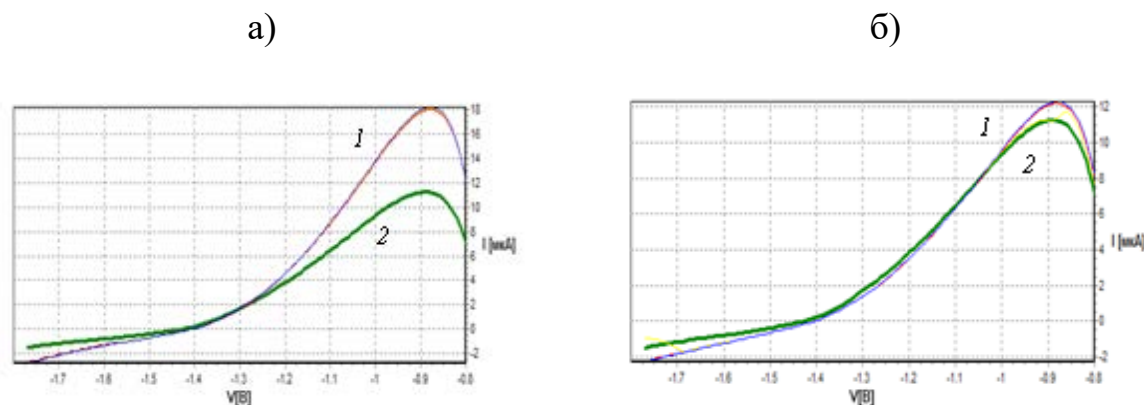


Рисунок 26 – Вольтамперограммы фонового электролита (1) и полифенолов (2): а) концентрация полифенолов 0,2 мкг/мл ФЭ; б) концентрация полифенолов 0,1 мкг/мл ФЭ

Рассчитанные значения критерия АОА приведены в Таблице 17. Установлена зависимость АОА полифенолов от концентрации.

Таблица 17 – Значения K АОА полифенолов

Образец	Концентрация, мкг/мл ФЭ	K , мкмоль/л·мин
Полифенолы (концентрация 95%)	0,10	$12,8 \pm 0,05$
	0,20	$16,1 \pm 0,06$
	0,001	$3,51 \pm 0,09$

Наблюдаются незначительные изменения величины K АОА от концентрации полифенолов в пределах 0,1–0,2 мкг/мл. При снижении концентрации полифенолов до 0,001 мкг/мл K АОА уменьшается в 4–5 раз.

Проанализировано сравнение значений K АОА полифенолов и индивидуальных БАВ, обладающих АОА (Таблица 18).

Наиболее высокой АОА отличаются полифенолы, ликопин и α -токоферол.

АОА ликопина определяется наличием двойных сопряженных связей, в которых бета-электроны делокализованы по всей длине цепочки, что

позволяет связывать неспаренные электроны или пероксидрадикал. Полипrenoлы, с аналогичной структурой, обладают наиболее высокой АОА.

Антиоксидантная активность токоферол ацетата в организме определяется хромофильным кольцом, которое взаимодействует со свободными радикалами. Переход токоферола в хинонную форму сопровождается ингибированием двух пероксильных радикалов. Взаимодействуя с перекисными радикалами, токоферол ацетат ингибирует цепные процессы свободнорадикального окисления, протекающие в липидном слое биомембран. Однако α -токоферол не может взаимодействовать со свободными радикалами, находящимися в цитоплазме клеток из-за его длинной углеводородной цепи и нерастворимости в воде.

Коэнзим Q10, за счет присутствия в структуре 10-изопреновых связей и двухэлектронного и одноэлектронного переноса, ингибирует цепные процессы свободнорадикального окисления.

L-карнитин подавляет генерацию радикалов кислорода. Ведущей причиной защитных эффектов является изменение активности редокс-чувствительных сигнальных путей, мишенями действия которых выступают ядерные рецепторы. Эти факторы контролируют активность групп генов, ответственных за выживание и устойчивость клеток сердечно-сосудистой системы к воздействиям разных видов стресса, включая оксидативный стресс [17].

Таблица 18 – Значения критерия K АОА индивидуальных АО

ФЭ	Объект	Концентрация, мкл/мл ФЭ	K , мкмоль/л·мин
ФЭ1	L-карнитин	0,04	0,76±0,05
ФЭ3	Ликопин	0,01	2,85±0,05
ФЭ3	Коэнзим Q10	0,01	0,53±0,09
ФЭ3	Токоферола ацетат	0,01	1,98±0,07

Таким образом, исследованные биологически активные вещества, могут быть использованы при разработке рецептуры биоконплексов с полипренолами.

3.6 Заключение к Главе 3

Проведено исследование химического состава полипренолов из хвои ели обыкновенной и пихты сибирской с применением методов ВЭЖХ в обращенно-фазовом режиме, тонкослойной хроматографии, ИК-спектроскопии. Отмечены различия в составе полипренолов, выделенных из хвои пихты сибирской и ели обыкновенной. Содержание изопреноидных звеньев в полипренолах из хвои ели обыкновенной составляет от 12 до 19, преобладающим является пренол-15. Из хвои пихты сибирской, выделены полипренолы с числом изопреноидных звеньях 12–18 и максимальным содержанием пренола – 17. Обнаружение полипренолов со степенью полимеризации 15–17, соответствует длине изопреноидных цепей долихолов человека и свидетельствует о перспективности использования их в производстве биоконплексов, в том числе биологически активных добавок.

Определены органолептические, физико-химические и санитарно-гигиенические свойства хвойного концентрата и концентрата полипренолов «Пренолит», выделенных из хвойных растений (ООО «Солагифт»).

Исследованные показатели соответствуют заявленным нормам. Результаты микробиологических испытаний свидетельствуют о гигиеническом благополучии биологически активных веществ. Содержание полипренолов, выделенных из хвойного концентрата, составляет 20 %. Вольтамперометрическим методом установлена высокая антиоксидантная активность полипренолов, обусловленная структурой в виде полиизопреноидной цепи с концевой гидроксильной группой.

Полипреноидная цепь встраивается между внешним и внутренним слоями фосфолипидных мембран, ОН-группа связывает активные формы кислорода, защищая их от разрушения. Проведено сравнение АОА полипренолов с АОА ликопина, токоферола, коэнзима Q10, L-карнитина.

В лабораторных условиях отработан способ выделения полипренолов с чистотой 90–95 % из концентрата хвои пихты сибирской и ели обыкновенной. Содержание полипренолов на каждой стадии их выделения, для корректировки ведения процесса, определяли методом тонкослойной хроматографии.

Отработаны способы очистки концентрата полипренолов. Для полного удаления остаточного количества стеринов, высокомолекулярных эфиров, хлорофилла и каротиноидов применяли цеолитовый адсорбент. Показано, что эффективность очистки полипренолов зависит от марки цеолитов, температурного режима и способа регенерации. Установлено, что температуру сушки цеолитов необходимо проводить при 110 °С.

Для очистки полипренолов от остаточного количества растворителей разработан способ, позволяющий повысить качество и стабильность продукта при хранении. Отгон растворителей осуществляли при добавлении к полипренолам водного раствора соды для создания слабощелочной среды, что позволило снизить остаточную концентрацию растворителей до 0,0025 % и повысить стабильность продукта.

Глава 4 РАЗРАБОТКА И ОБОСНОВАНИЕ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА БИОКОМПЛЕКСОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИПРЕНОЛОВ

4.1 Подбор и обоснование рационального компонентного состава биокомплекса на основе полипренолов для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

Сердечно-сосудистая патология занимает ведущее место в структуре заболеваний и смертности. Эти показатели, по прогнозу ВОЗ, к 2030 г. увеличатся на 30 %. В современном мире происходит омоложение пациентов, страдающих от сердечно-сосудистой патологии. Решающими факторами в развитии заболеваний являются окислительный стресс и воспаление, связанные с ритмом жизни, увеличением эмоциональной напряженности, изменением характера работы и питания, резким ограничением физической активности. Чтобы предотвратить болезни сердца и сосудов, необходимо не только использовать лекарства, но и создавать специальные биокомплексы, богатые активными био-составляющими, которые помогут сформировать рацион питания [42; 158; 193]. Для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в рацион питания должны быть включены необходимые эссенциальные макро- и микроэлементы, которые устраняют их дефицит в организме, модулируют экспрессию генов и белков и влияют на метаболизм. Для лечения атеросклероза эффективным методом является коррекция липидных нарушений. Для уменьшения рисков и негативных последствий, связанных с данными болезнями, необходимо обогатить диету биодобавками, которые обладают целенаправленным воздействием на организм. Эффективность и состав этих биокомплексов подтверждены научно, благодаря изучению как их фармакологического направления, так

и взаимоусиливающего эффекта биологически активных компонентов, полученных из природного сырья.

В ходе научного обоснования рецептурной формулы биокомплекса на основе полипренолов для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, был осуществлен анализ литературных данных о физико-химических, фармакологических свойствах и функциональной направленности составляющих компонентов [31; 109; 269; 273]. Необходимым условием при выборе компонентов является их совместимость и синергизм действия. В состав биокомплекса «Олеопрен Кардио» были включены основные компоненты – пренолит, L-карнитин, ликопин, коэнзим Q10, токоферол и вспомогательные – гриндокс, азросил, неосил, масло подсолнечное рафинированное. Комбинация биологически активных веществ биокомплекса обладает направленным кардиопротекторным действием [230].

Полипренолы. В составе концентрата хвойного и пренолита одним из основных компонентов являются полипренолы. Исследования, проведенные авторами [26; 31; 34], свидетельствуют, что регенерирующее, восстанавливающее и защитное действие полипренолов на сердечно-сосудистую систему превосходит в несколько раз аналогичные препараты. Дефицит полипренолов, вызывающий нарушение нормального функционирования долихолфосфатного цикла на уровне клеточных мембран, приводит к патологическим заболеваниям, в том числе сердечно-сосудистой системы. Вследствие микроинфарктов или ишемии миокарда происходит повреждение клеток миокарда. В рамках долихолфосфатного процесса, действие уникального фермента CRB5A3 позволяет полипренолам эффективно восстанавливать повреждения в клетках. Эти вещества играют важную роль в процессе присоединения углеводов к белкам, также активно способствуют восстановлению функций сердечной мышцы и сосудов, обеспечивая защиту для развивающихся клеток сердца. Помимо этого, полипренолы улучшают липидный профиль, внося коррективы в состав и свойства клеточных

мембран, что приводит к повышению их эластичности, устойчивости и способности пропускать вещества.

L-карнитин – витаминоподобная аминокислота, близкая по структуре к витаминам группы В. На основании анализа литературных данных дана фармакологическая характеристика, функциональная направленность и роль *L-карнитин* в составе биокомплекса [46; 169; 187; 346; 382; 400; 418; 422]. Биологической активностью из 2-х стереоизомеров обладает только *L-карнитин*. В достаточном количестве *L-карнитин* вырабатывается в организме в почках и печени и переносится в нужные органы и ткани, в основном это поперечнополосатая мышечная ткань. Поддерживать необходимое количество *L-карнитина* в организме можно за счет пищи, умеренной скорости синтеза и эффективной почечной реабсорбции. Увеличение его концентрации снижает эффективность реабсорбции циркулирующего *L-карнитина*. Неабсорбированный *L-карнитин* в основном разлагается микроорганизмами в толстом кишечнике. Биодоступность *L-карнитина*, поступающего из пищи путем активного и пассивного переноса через мембраны энтероцитов, составляет 54–87 %. При нормальном приеме *L-карнитина* с пищей время метаболизма в организме человека составляет 38–119 часов. *L-карнитин* характеризуется функциональной направленностью, заключающейся в снижении содержания холестерина, улучшении работы сердечной мышцы, ингибировании апоптотического сигнального пути Bax/Bcl-2, устранении мембранных дисфункций митохондрий, подавлении окислительного стресса. Прием *L-карнитин* оказывает антигипоксическое действие, нормализует обменные процессы, стимулирует клеточный энергообмен, повышает адаптационные возможности организма, укрепляет иммунитет; регулирует обмен жирных кислот в митохондриях; повышает выносливость при стрессе, физических и умственных нагрузках, защищает нервные клетки, выводит токсины.

Фармакологические свойства *L-карнитина* способствовали созданию биокомплекса, улучшающего метаболизм и энергообеспечение тканей.

Исследовательские результаты и практический опыт указывают на впечатляющую эффективность использования Элькар® (L-карнитин) в лечении разнообразных болезней. Фармакологические свойства данного средства отличаются удобством в использовании, за счет очень редкого возникновения побочных реакций, и его можно безопасно комбинировать с другими медикаментами [187; 382; 400; 407; 418].

Ликопин – каротиноид, растворим в растительном масле. В организме ликопин не синтезируется, поступает только с пищей. Ликопин усваивается в пищеварительной системе, когда вместе с едой употребляются жиры, или после кулинарной обработки продуктов, содержащих ликопин, с использованием жиров. Ликопин поступает в кровь в составе хиломикрона и транспортируется вместе с липопротеинами низкой плотности, обеспечивая защиту от окислительного стресса. Биодоступность ликопина обычно составляет около 40 %. Содержание ликопина в плазме колеблется в широких пределах от 50 до 900 нМ/л. Основная роль ликопина в организме человека состоит в снижении окислительного стресса, замедлении развития атеросклероза и пролиферации клеток, защите ДНК, снижении систолического и диастолического артериального давления у гипертоников, повышенного уровня провоспалительных медиаторов, предотвращении активации генов NF-κB путем модуляции окислительного стресса [252; 291; 303; 330; 379; 391; 450].

Ликопинсодержащие продукты приводят к уменьшению маркеров окислительного стресса у человека. Антиоксидантное действие ликопина на факторы транскрипции и метаболизма зависит от его концентрации, что должно учитываться при разработке более эффективных биоконплексов для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Коэнзим Q10 – жирорастворимый кофермент, представленный преимущественно в митохондриях эукариотических клеток с максимальным содержанием в сердце и печени [15; 113; 309; 313; 317; 352; 366; 386]. Синтез коэнзима Q10 в организме человека осуществляется из мевалоновой кислоты

и производных тирозина и фенилаланина. Его всасывание происходит в тонком кишечнике с обязательным этапом предварительного эмульгирования желчью и образованием мицелл. Биодоступность коэнзима зависит от степени эмульгирования желчью, размеров мицелл, присутствия других жиров в пище.

Одной из важных причин развития хронической сердечной недостаточности является оксидативный стресс. Из-за дисфункции митохондрий миокард при хронической сердечной недостаточности испытывает дефицит энергии. Функциональная направленность коэнзима Q10 заключается в участии окислительного фосфорилирования, улучшении функции эндотелия сосудов, замедлении развития фиброза миокарда и ремоделирования сердца, снижении после нагрузки, влиянии на насосную деятельность сердца и на экспрессию ядерного фактора транскрипции NF-κB.

Токоферол ацетат. Такие нутриенты, как β-каротин, аскорбат и витамин E, являются жизненно необходимыми и их содержание в рационе питания должно быть в достаточном количестве. Токоферолы относятся к группе витамина E, обладающего высокой антиоксидантной активностью, связанной со способностью подвижного гидроксила хроманового ядра молекулы непосредственно взаимодействовать со свободными радикалами кислорода, свободными радикалами ненасыщенных жирных кислот и перекисями жирных кислот [161; 302; 362; 367; 380; 420]. Окисленная форма витамина может реагировать с донорами водорода и вновь переходить в восстановленную форму. Механизм действия токоферола начинается в желудочно-кишечном тракте, где при гидролизе масляной фракции липазой и эстеразой происходит высвобождение витамина и поступление его в составе хиломикронов в лимфатическую систему, а затем в кровь [420]. Токоферол ацетат выполняет ряд ключевых функций: участвует в регулировании баланса токоферола и липопротеиновых фракций в крови, защищает клеточные мембраны от окислительных повреждений, способствует устойчивости митохондриальной мембраны, оберегает белки мембран от окисления за счет SH-групп и способствует интеграции селена в активный

центр фермента глутатионпероксидазы [302]. Токоферола ацетат является эффективным иммуномодулятором [362; 367; 380].

Вспомогательные компоненты БАД «Олеопрен Кардио»:

Гриндокс 539 – высокоэффективный антиокислитель, представляющий собой смесь аскорбил пальмитата и натуральных токоферолов с лецитином и рапсовым маслом в качестве носителя. Его антиоксидантный эффект усиливается за счет синергетического эффекта комплекса антиоксидантов. Гриндокс 539, хорошо растворимый в жирах и маслах, обладает способностью замедлять их окисление и сохранять качество продукции, что увеличивает срок их хранения.

Аэросил – коллоидный диоксид кремния, представляет собой легкий микронизированный порошок с выраженными адсорбционными свойствами, снижает гигроскопичность сухих экстрактов, замедляет выход биологически активных добавок из различных лекарственных форм. В нутрицевтике, учитывая его безопасность, применяют в качестве пищевых добавок, сорбента и матриц для создания лекарственных форм с заданными свойствами [16].

Неосил – диоксид кремния (пищевая добавка E551) – кристаллический порошок с высокой степенью прочности и твердости. Диоксид кремния обеспечивает точное дозирование жидких ингредиентов и используется как носитель высоковязких жидкостей. В фармацевтической промышленности применяется в качестве лекарственного препарата-энтеросорбента.

Исследование функциональной направленности исходных компонентов позволило разработать рецептуру биологически активной добавки по количественным и качественным характеристикам (Таблица 19). В состав боикомплекса входят полипrenoлы и L-карнитин, обеспечивающие восстановление поврежденных клеток миокарда, защиту молодых кардиомиоцитов, улучшение работы сердечной мышцы.

Таблица 19 – Рецептúra биоконплекса на основе полипренолов для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [67; 143; 201; 202; 229; 395]

Наименование компонентов	Содержание, мг/1капсула	Содержание, мг/2капсулы	% от АУП в 2-х капсулах
Активные компоненты:			
L-карнитин	22,5	45,0	15,0
Полипренолы	6,7	13,4	100,0
<i>Сумма полипренолов</i>	<i>5,0</i>	<i>10,0</i>	
Ликопин 10 %	6,25	12,5	25,0
<i>Ликопин</i>	<i>0,625</i>	<i>1,25</i>	
Токоферола ацетат 98 %	3,83	7,65	50,0
<i>Токоферола ацетат</i>	<i>3,75</i>	<i>7,5</i>	
Коэнзим Q10	3,75	7,5	25,0
Наполнитель:			
Масло подсолнечное рафинированное	543,07	1086,14	-
Аэросил (носитель)	13,0	26,0	-
Гриндокс (антиокислитель)	0,6	1,2	-
Неосил (носитель)	0,3	0,6	-
Итого масса содержимого капсулы	600,0	1200,0	-
Капсула мягкая желатиновая:			
Желатин (носитель)	138,96	277,92	-
Глицерин (агент влагоудерживающий)	47,5	95,0	-
Железа оксид красный (краситель)	2,9	5,8	-
Титана диоксид (краситель)	0,64	1,28	-
Итого масса желатиновой капсулы	190,0	380,0	-
Масса капсулы	790,0	1580,0	-
Цвет оболочки капсулы	Красный		
Вкус и запах содержимого капсулы	Специфический		

- курсивом выделено значение в пересчете на чистое вещество

АУП – % адекватный уровень потребления согласно Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору.

Антиоксидантные компоненты коэнзим Q10, ликопин, токоферола ацетат предотвращают развитие в организме окислительного стресса

и являются эффективными компонентами для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Оригинальность и новизна рецептурного состава подтверждена патентом РФ № 2691969 от 19.06.2019. (Приложение А) [143].

4.2 Подбор и обоснование рационального компонентного состава биоконплекса на основе полипренолов для профилактики заболеваний, связанных с нарушением нервной системы

В наши дни люди часто страдают из-за проблем с сердцем и кровеносными сосудами, таких как ишемические состояния, высокое кровяное давление, что наносит большой ущерб обществу. Среди заболеваний, связанных с нарушениями нервной системы, особую озабоченность вызывает дисциркуляторная энцефалопатия, для которой типично продолжительное ухудшение кровоснабжения мозга, что проявляется через постоянные головные боли, звон в ушах, головокружение, ухудшение способности запоминать, повышенную усталость и понижение производительности труда.

Заметный прирост случаев цереброваскулярных нарушений зафиксирован во множестве экономически прогрессивных стран [395].

По мере старения человеческого организма ухудшаются функции сердца и сосудов, а также мозговой активности, что увеличивает вероятность появления различных заболеваний. Согласно статистике Всемирной Организации Здравоохранения, от 30 % до 50 % смертей, связанных с проблемами кровообращения, приходится на болезни мозга, что эквивалентно приблизительно 14 % от общего числа смертей среди населения.

Основные методы лечения неврологических заболеваний заключаются в восстановлении нормальной работы сердца. Для этой цели применяют

антиоксиданты, фосфолипидные комплексы, необходимые для построения клеточных мембран и миелина. Тем не менее, эффективное лечение может быть достигнуто при длительном применении комплексных схем, включающих новые подходы и инновационные технологии [394]. Темы, связанные с предотвращением и терапией болезней сердца и кровеносных сосудов через диетические подходы, становятся все более важными. В этом контексте значительное внимание уделяется натуральным биоактивным веществам и их сочетаниям [232; 234].

В области профилактики болезней, возникающих на фоне неврологических нарушений, особое внимание уделяется не только лечебным мерам, но и разработке биокомплексов, нацеленных на коррекцию диеты для нормализации жирового обмена. При этом актуальность приобретает применение комплексов и экстрактов из растений, богатых биологически активными компонентами, что открывает новые возможности для нутрициологии [228].

Для решения этих проблем был разработан новый биокомплекс для профилактики заболеваний, связанных с нарушением нервной системы, который предназначен для использования в схемах профилактики и комплексного подхода к лечению неврологических нарушений. При обосновании рецептурного состава разрабатываемого продукта проведен анализ литературных данных по функциональной направленности и фармакологической характеристике ингредиентов с учетом возможных синергетических эффектов и их пищевой ценности для коррекции липидных нарушений. По указанным критериям выбраны следующие сырьевые компоненты – полипренолы, фосфатидилсерин, фосфатидные кислоты, лецитин, глицин, токоферола ацетат.

Полипренолы. Использование полипренолов, основного компонента юиокомплекса, представляет собой новое направление в нейрологии. Мембранные белки подвергаются процессу гликолизации, который напрямую влияет на жизнедеятельность клеток. В процессе трансформации

растительных полипrenoлов в печени с формированием долихоллов, эти вещества вносят значительный вклад в производство гликопротеинов и глюкоаминогликанов. Это способствует объединению последних в биологические структуры. Помимо этого, полипrenoлы активизируют защитные функции организма, повышая уровень нейтрофилов и стимулируя макрофаги, что важно для усиления захвата перекисных липидов в клеточных мембранах. В дополнение, полипrenoлы влияют на повышение эффективности энергообмена, принимают участие в процессах окислительного фосфорилирования и стимулируют активность митохондрий [224; 274; 289; 335; 406].

Функциональное действие полипrenoлов заключается в ингибировании активности ферментов бутилхолинэстеразы и моноаминооксидазы, снижении количества апоптотических клеток в отделах мозга. Полипrenoлы оказывают защитное действие при посттравматическом стрессом расстройстве.

Фосфатидилсерин (Мемри плюс 30L/ MemreePlus). Memri Plus представляет собой запатентованную композицию, включающую в себя особую смесь, основой которой являются фосфатидилсерин, извлекаемый из сои, и фосфатидная кислота. Композиция способствует улучшению когнитивных функций, облегчает стресс и активизирует восстановление внутри организма. Особенно ценным является факт, что фосфатидилсерин, необходимый для сохранения целостности всех клеточных мембран, в более высоких концентрациях встречается в мозговой ткани. Известно, что его уровень в мозге снижается с возрастом, что увеличивает риск развития нейродегенеративных расстройств, в том числе болезни Альцгеймера, вследствие сдвигов в распределении фосфатидилсерина по нейронным мембранам. Взаимодействуя с протеинкиназой Raf-1, способствует реакциям, имеющим решающее значение во время роста клеток посредством транслокации белка к плазматической мембране. Фосфотидилсерин в зависимости от концентрации может обеспечить защиту клеток от гибели в клеточной мембране. Являясь строительным компонентом мембран,

фосфатидилсерин повышает коммуникацию информационных импульсов между клетками, инициирует ответ клетки на различные факторы. Прием фосфатидилсерина положительно влияет на специфические нейротрансмиттеры и повышает эффективность головного мозга. Пищевые добавки MemreePlus оказывают влияние на стрессовые реакции, снижая уровень содержания кортизола. Кортизол является гормоном катаболического действия, и расщепляет мышечный белок до составляющих его аминокислот. Кортизол также мешает проникновению в мышечные клетки аминокислот, способствующих их восстановлению [253; 329; 348; 360].

Молочные и мясные изделия содержат фосфотидилсерин, но одних этих пищевых продуктов недостаточно для полного удовлетворения потребности в этом важном соединении. Исследования показали, что фосфотидилсерин играет ключевую роль в поддержке когнитивных функций, которые естественно уменьшаются с возрастом. Важно для старшего поколения обогащать свой рацион достаточным количеством фосфолипидов, чтобы обеспечить восполнение их содержания в нейронах головного мозга [348].

Широкий спектр фармакологической активности фосфотидилсерина в организме состоит в регулировании связи клеток с окружающей средой, в модуляции активности мембранных белков во время передачи сигналов в неапоптотических Т-лимфоцитах. Фосфотидилсерин осуществляет защиту ткани мозга от окислительного стресса, взаимодействует с ферментами, регулирует различные нейроэндокринные реакции, включая высвобождение ацетилхолина, дофамина и норадреналина [106; 360].

Фосфотидные кислоты является анионными фосфолипидами, критическим медиатором митогенной активации передачи сигналов регулятору клеточного роста mTORC1, повышающему его протеинкиназную активность. Генерирует фосфатидную кислоту фосфолипаза D1. Рецептор лизофосфатидной кислоты, наиболее распространенный в головном мозге, может связываться с рецепторами, связанными с G-белком, и участвовать в регуляции клеточной пролиферации, миграции, выживания и апоптоза.

Его удаление вызывает нарушение развития нервной системы и заболевания, такие как нервно-психические расстройства [288; 433; 442]. Фосфотидная кислота в организме является источником мембранных липидов, принимает участие в образовании везикул и внутриклеточной передача сигналов.

Лецитин (ацетоннерастворимые вещества) улучшает работу головного мозга и сердечно-сосудистой системы, оказывает влияние на выработку ряда гормонов и метаболизм жиров и холестерина. Лецитин растительного происхождения по биологическим свойствам более эффективен, чем лецитин животного происхождения. Самое высокое содержание лецитина сосредоточено в сердце, головном мозге, периферических нервах. Фосфолипиды, известные также как лецитин, играют ключевую роль в метаболизме человека благодаря их разнообразным функциям [3; 44; 43; 115; 221; 222].

Лецитин входит в комплекс витаминов группы В, необходимый всем клеткам организма. Периферическая нервная система на 17 % состоит из лецитина, а головной мозг – на 30 %. Дефицит лецитина в организме приводит к нарушениям функций нервной, сердечно-сосудистой и других систем. Это сопряжено не только с тем, что лецитин присутствует во всех клетках тканей, но и с его ролью в биологических мембранах. Лецитин играет ключевую роль в поддержании биохимического равновесия в организме, благодаря его составляющим: фосфолипидам и триглицеридам. Его антиоксидантные свойства помогают противостоять вредному воздействию свободных радикалов, предотвращая тем самым их токсическое воздействие. Однако, когда уровень лецитина падает, это может заметно снизить эффективность лекарств и стать причиной ряда серьезных неврологических заболеваний, включая рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, деменцию и другие расстройства [43; 44]. Функциональная направленность лецитина заключается в построении клеточных мембран, ускорении транспорта и сжигания жиров в митохондриях, нормализации соотношения липопротеидов высокой и низкой плотности в плазме крови, в выработке ацетилхолина,

обеспечивающего оптимальное функционирование нервной системы и образование миелина, предотвращение образования атеросклеротических бляшек, участие в нейротрансмиссии.

Глицин, аминокислота, обладающая уникальными качествами, способствует увеличению уровня серотонина в организме, при этом проявляя успокаивающее, легкое транквилизирующее и противодепрессивное воздействие. Глицин вырабатывается в печени из серина и треонина. Его дефицит проявляется в нарушении сна, депрессивном состоянии, повышенной нервозности, слабости. Экспериментальные результаты авторов свидетельствуют о важной роли глицина при неврологических заболеваниях [111; 255; 393; 394; 435]. Дисфункция глицина лежит в основе нейромоторного дефицита при расстройствах аутистического спектра. Неврологическое расстройство *startle disease* вызвано глицинергической дисфункцией из-за нарушения рецидивирующего торможения в спинном мозге. Транспортёры белки-переносчики глицина регулируют его уровни в головном мозге. Ионотропные рецепторы глицина обеспечивают быструю синаптическую нейротрансмиссию в спинном мозге и стволе головного мозга взрослого человека. Эффективность применения глицина в условиях ишемического повреждения мозга связана с предотвращением образования продуктов перекисного окисления липидов в коре большого мозга за счет активации ферментов антиоксидантной защиты.

Глицин обладает широким спектром фармакологических эффектов: способствует снижению психической напряженности, избавлению от ощущения страха и тревоги, а также снижает проявления, связанные с отказом от алкоголя. Он также повышает когнитивные способности, обостряет концентрацию внимания, способствует улучшению памяти и обогащает процессы ассоциаций. Глицин блокирует выделение адреналина и норадреналина (основных гормонов стресса), очищает организм от токсинов и свободных радикалов, разрушающих клетки ткани головного мозга. Под действием глицина улучшается настроение и работоспособность, что

положительно сказывается на адаптации человека в семье и рабочем коллективе. Глицин снижает побочное действие лекарственных препаратов.

Глицин является важным компонентом в терапии повреждений и нарушений функций мозга, таких как травмы или инсульты, благодаря своей роли в оптимизации метаболических процессов в мозговых тканях. Как составная часть различных биоактивных компонентов и белков, важных для человеческого организма, он играет роль в нейромедиаторных процессах, обеспечивая передачу сигналов через нервные волокна. Достижение баланса между возбуждением и торможением в нервной системе обусловлено наличием специфических рецепторов для глицина, расположенных в различных областях мозга и спинного мозга. Это расположение рецепторов позволяет регулировать уровень активации стимулирующих нейромедиаторов, которые посылают сигналы в центральную нервную систему, способствуя тем самым установлению оптимального функционирования нервной системы.

Глицин играет ключевую роль в ряде жизненно важных процессов, в частности, защищает дыхательную цепь от гипоксических повреждений, сдерживает пероксидацию в мозге, усиливает работу митохондриальной цитохром-С-оксидазы, способствует нейротрансмиссии в спинном и головном мозге, а также поддерживает деятельность ферментов, отвечающих за антиоксидантную защиту.

Токоферола ацетат (Витамин Е) – его дефицит часто ассоциируется с симптомами периферической нейропатии. При окислительном стрессе в мозге, вызванном ишемией или другими неблагоприятными воздействиями, происходит персистентная активация сигнального пути ERK1/2. Полученные данные позволяют предполагать, что защитный эффект токоферола на нейроны мозга *in vivo* в значительной мере определяется предотвращением им персистентной активации ERK1/2 при окислительном стрессе. Сигнальный путь ERK играет центральную роль в адаптивном иммунном ответе, пролиферации эндотелиальных клеток при ангиогенезе, в регуляции

синаптической пластичности и фосфорилировании транскрипционного фактора. Передача сигнала по ERK-пути в конечном итоге приводит к пролиферации и увеличению подвижности клеток [74; 103; 362; 365; 387; 394]. Токоферола ацетат взаимодействует с селеном, чтобы помешать окислению насыщенных жирных кислот, что является ключевым элементом для системы переноса электронов в микросомах. Это также помогает предотвратить разрушение эритроцитов. Концентрация γ - и α -токоферолов в головном мозге может быть связана с нейропатологией болезни Альцгеймера. Основная функция токоферола заключается в ингибировании окислительного стресса.

Состав и функции вспомогательных компонентов аэросила и гриндокса приведены в Главе 3.

В состав мягкой желатиновой капсулы входят: желатин, глицерин, сорбитол, диоксид титана, медный комплекс хлорофиллина.

Глицерин – консистенция мягких капсул зависит от соотношения трех основных компонентов: желатина, глицерина и воды. Глицерин определяет реологические свойства смеси.

Сорбитол – служит увлажнителем и пластификатором для оболочки капсулы, предназначен для обеспечения мягкости и пластичности, что делает капсулу стабильной.

Медный комплекс хлорофиллина – пищевая добавка E141, имеет зеленый цвет, без запаха. По химическому строению относится к порфиринам. Получают из крапивы, люцерны, брокколи с помощью специальных растворителей. Выполняет ряд функций: придает окраску смеси ингредиентов продукции, улучшает органолептические свойства, восстанавливает и увеличивает уровень гемоглобина в крови.

Диоксид титана – краситель 171, имеет белый цвет, используется как наполнитель в таблетках и капсулах для приема внутрь. Материал, покрывающий таблетку или оболочку капсулы, рассеивает видимый и ультрафиолетовый свет, благодаря чему содержимое защищено

от воздействия света. Диоксид титана обеспечивает однородность внешнего вида продукции.

В Таблице 20 представлен количественный состав биокомплекса.

Таблица 20 – Рецепт биокомплекса для профилактики заболеваний, связанных с нарушением нервной системы [67, 125, 144, 201, 202, 234]

Наименование компонентов	Содержание, мг/1капсула	Содержание, мг/2 капсулы	% от АУП в 2 капсулах
Активные компоненты:			
Memree Plus-30L (14,5 %PS,14.5 % PA)	50,0	100,0	-
<i>Фосфатидилсерин</i>	7,25	14,5	
<i>Фосфатидная кислота</i>	7,25	14,5	
Глицин	50,0	100,0	100,0
Полипrenoлы смесь 75 %	6,7	13,4	
<i>Сумма полипrenoлов</i>	5,0	10,0	
Токоферола ацетат 98 %	3,83	7,65	50,0
<i>Токоферола ацетат</i>	3,75	7,5	
Наполнитель:			
Масло подсолнечное рафинированное	476,87	953,74	-
Аэросил (носитель)	12,0	24,0	-
Гриндокс (антиокислитель)	0,6	1,2	-
Итого масса содержимого капсулы	600,0	1200,0	-
Капсула мягкая желатиновая:			
Желатин (носитель)	113,54	227,08	-
Глицерин (агент влагоудерживающий)	47,5	95,0	-
Сорбитол (агент влагоудерживающий)	28,5	57,0	-
Медный комплекс хлорофиллина (краситель)	0,23	0,46	-
Титана диоксид (краситель)	0,23	0,46	-
Итого масса желатиновой капсулы	190,0	380,0	-
Масса капсулы	790,0	1580,0	-
Цвет капсулы	Зеленый		
Вкус и запах содержимого	Специфический		

- курсивом выделено значение в пересчете на чистое вещество

АУП – % адекватный уровень потребления согласно Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору.

4.3 Подбор и обоснование рационального компонентного состава биоккомплексов на основе полипептидов для профилактики и лечения заболеваний печени

Заболевание печени, вызванное употреблением алкоголя, часто становится началом для развития цирроза. В процессе расщепления алкоголя в организме, около 90 % превращается в ацетальдегид, что приводит к повреждению клеток печени, нарушению их кислородного обеспечения и последующему отмиранию тканей.

Алкогольный гепатит, развивающийся как хроническое заболевание спустя 5–7 лет регулярного потребления алкоголя, отличается острым воспалительно-дистрофическим поражением печени [78; 97]. Это состояние может привести к серьезным и часто необратимым последствиям, включая ухудшение функции печени, развитие печеночной энцефалопатии, синдром нарушения работы почек, осложненного алкогольным воздействием, и других смертельно опасных состояний.

Состояние здоровья людей, страдающих от острого алкогольного гепатита, ухудшается вследствие ряда симптомов и последствий, таких как:

- 1) общая слабость;
- 2) боль в области под ребрами;
- 3) отсутствие аппетита, известное как анорексия;
- 4) симптомы, связанные с пищеварением, включая рвоту, тошноту и диарею;
- 5) желтуха и значительная потеря веса.

В отличие от этого, при циррозе печени, который также может быть следствием злоупотребления алкоголем, отмечаются следующие признаки:

- печень увеличивается в размере;
- наблюдается асцит, вызывающий выраженное увеличение живота;
- спленомегалия или увеличенная селезенка;

- телеангиэктазии или расширенные небольшие сосуды, видимые на коже;

- дрожание рук;

- пальмарная эритема, при которой ладони становятся красными.

Кроме того, пациенты с циррозом часто сталкиваются с бактериальными инфекциями в качестве осложнений, включая:

- инфекции мочевыводящих путей;

- воспаление легких или пневмония;

- септицемия, когда инфекция распространяется по крови;

- воспаление брюшины или перитонит, среди прочего.

Таким образом, алкоголизм вызывает серьезные заболевания печени, проявляющиеся изменениями в состоянии здоровья и различными сопутствующими заболеваниями. Диагностировать алкогольный гепатит можно лишь на основании полного анамнеза пациента [78; 97].

Для профилактики и лечения гепатита на разных стадиях крайне важен комплексный подход, включающий коррекцию питания за счет увеличения приема белка, применение хирургических и фармакологических методов лечения, устранение первопричин болезни и полный отказ от алкоголя. Важность состоит в нацеливании терапии на снижение гиперактивации иммунной системы, контроль за цитокинами и минимизацию оксидативного стресса. Таким образом, успех лечения во многом зависит от противовоспалительных характеристик лекарственных средств, их способности ограничивать фиброз, нейтрализовать опасные соединения и способствовать восстановлению функций печени [235; 239; 397; 396].

Разработка состава рецептуры биокомплекса включала тщательный подбор составляющих по функциональной направленности, так и по их количественному соотношению. В число этих компонентов входили полипренолы, силимарин, фосфолипиды, необходимые для организма, и витамин Е [235; 236; 396; 397].

Полипренолы выступают в роли растительной версии долихола – липида, который естественно присутствует в нашем теле и способствует транспортировке веществ через мембраны клеток. Что касается долихол фосфатов, то они особенно значимы для поддержания активности мембран и управления переносом водорастворимых молекул. Интересным фактом является и то, что взаимодействие долихолов с витамином Е усиливает защиту клеток от свободных радикалов. Когда эта система антиоксидантной защиты нарушается, это может стать причиной развития множества заболеваний, особенно затрагивающих печень [239]. Клинические исследования больных алкогольным заболеванием печени показали эффективность и безопасность применения полипренолов, нормализующих липидный спектр крови, снижающих уровень холестерина [29; 119; 235; 239].

В процессе изучения воздействия на органы млекопитающих, конкретные соединения, называемые полипренолами и полученные из хвои ели, были введены в пищеварительный тракт, где всего лишь малая доля (примерно 0,3–0,4 %) усваивается организмом. Основная часть этого объема, около 60 %, аккумулируется в печени, где происходит их преобразование в различные формы, включая фосфаты, долихолы и сложные эфиры с жирными кислотами. Данные полипренолы выделяются среди других веществ своим повышенным лечебным потенциалом, оказывая более заметную защиту для печени, чем стандартные препараты, предназначенные для ее поддержания [239]. Известен разработанный гепатопротектор природного происхождения Ропрен, нормализующий детоксикационную функцию печени [197] и разрешенный для использования в практической медицине, как отдельно, так и вместе с основным лечением [239].

Полипренолы играют ключевую роль в укреплении здоровья клеток, в первую очередь, помогая восстановлению их оболочек после повреждений, особенно в печени. На химико-биологическом уровне роль полипренолов проявляется, в частности, в следующем:

- увеличивается производство интерферонов;

- активнее формируются нейтрофилы;
- стимулируются макрофаги в системе ретикулоэндотелия;
- поддерживается иммунная функция клеток;
- снижается уровень холестерина в результате лучшей транспортировки долихола;

• возрастает эффективность энергообмена в клетках; это происходит как результат вовлечения в процесс окислительного фосфорилирования и усиления работы митохондрий.

Так же одним из ключевых компонентов биокомплекса является *салимарин*, который является концентрированным экстрактом расторопши пятнистой. Этот компонент ценится за его роль в поддержании здоровья печени и широко применяется для терапии связанных с ней недугов. Салимарин включает в себя четыре вида флавонолигнанов – силибин, силикристин, силидианин и изосилибин. Силибины являются основными компонентами салимарина (количественное содержание 70–80 %) и несут ответственность за большую часть наблюдаемой терапевтической активности. Салимарин всасывается перорально, выводится, главным образом, с желчью в виде сульфатов и конъюгатов и является нетоксичным и безопасным биологически активным соединением. Салимарин играет ключевую роль в защите организма на нескольких уровнях благодаря своим уникальным свойствам, включая способность стабилизировать клеточные мембраны, модулировать иммунную систему, ускорять процессы восстановления тканей и предотвращать воспаления. Он активно препятствует размножению вирусов, блокируя необходимые для их жизнедеятельности процессы, такие как производство РНК и формирование вирусных элементов, тем самым демонстрируя свои противовирусные качества. Благодаря этому салимарин является эффективным средством в борьбе с токсическими поражениями печени, обусловленными различными экспериментальными условиями, обеспечивая защиту через подавление активности ферментов, отвечающих за разложение белков, в том числе каспаз. Кроме того, защитные

антиоксидантные эффекты силимарина обеспечиваются его взаимодействием с свободными радикалами, благодаря чему снижается окислительное разрушение липидов и защищается целостность клеточных структур. Его способность ограничивать доступ токсинов к клеткам печени, взаимодействуя с элементами клеточных мембран и блокируя транспортные белки и места связывания токсинов, обуславливает антигепатотоксическое действие силимарина, обеспечивая защиту печени.

Силимарин проявляет свои гепатопротекторные свойства, то есть способность защищать клетки печени, за счет комплекса действий. Этот механизм действия включает в себя уменьшение активности и роста звездчатых клеток печени, предотвращение их преобразования в миофибробласты, способствующих фиброзу, а также стимулирование процессов регенерации печеночной ткани. Кроме того, силимарин способствует увеличению глюкуронидации и предохраняет от уменьшения уровня глутатиона, что важно для детоксикационной функции печени. Эффективность силимарина как средства для защиты печени обоснована многочисленными исследованиями в лабораторных условиях, на животных и в клинических испытаниях, что подтверждает его широкое использование в медицинской практике для сохранения и восстановления здоровья печени. Обобщая имеющиеся данные доказательной медицины по эффективности стандартизированного силимарина, был разработан гепатопротектор Легалон (MEDA, Германия).

Благодаря высокой безопасности и хорошей переносимости силимарин находит клиническое применение при алкогольных заболеваниях печени.

Поражение печени, вызываемое различными этиологическими агентами (вирусами), является широко распространенной причиной заболеваемости и смертности населения, поэтому их лечение – одна из наиболее актуальных проблем современной медицины. Исследования и практический опыт более полувека подтверждают, что лекарства, содержащие эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), значительно влияют на защиту печени. Эти вещества,

известные более ста лет за их гепатопротекторные свойства, способствуют не только восстановлению и поддержке структуры клеток печени, но и оптимизации их функций. ЭФЛ интегрируются в структуру поврежденных мембран гепатоцитов, тем самым восстанавливая их, способствуя улучшению обмена жирных кислот, холестерина, белков, повышению способности к детоксикации и поддержанию нормального состава желчи, а также предотвращению развития фиброза [25; 39; 116; 117; 260; 294; 356; 372; 429; 445].

Лецитины. Широко распространенной причиной заболевания и смертности населения является поражение печени, вызываемое различными этиологическими агентами. Положительное гепатотропное влияние оказывают эссенциальные фосфолипиды, доказавшие свою эффективность в многочисленных клинических и экспериментальных исследованиях [4; 24; 28; 80; 240]. В каждой клеточной мембране, а также в специфических тканях, таких как печень (где их уровень достигает 50 %) и ткани, обеспечивающие изоляцию и защиту мозга (содержание варьируется до 30 %), фосфолипиды занимают центральное место. Среди фосфолипидов, лецитины, составленные из сложных эфиров, которые включают аминспирт холин и диглицериды фосфорной кислоты, выделяются своей значимостью. Эти лецитины при деструкции преобразуются в насыщенные жирные кислоты, глицерин, фосфорную кислоту и холин, играя ключевую роль в поддержании баланса жизненно важных функций организма через свои компоненты.

Лецитин, действуя как эффективный антиоксидант, играет ключевую роль в предотвращении появления опасных свободных радикалов в теле. В то же время холин незаменим для нормального обмена веществ, включая производство гормонов и ацетилхолина, который критичен для трансляции нервных сигналов. Дополнительно для оптимальной работы печени требуется инозитол [118; 156; 239].

Лецитин можно получить из продуктов животного и растительного происхождения. В частности, лецитин в больших количествах содержат яйца, рыба, печень, соя, арахис, проростки зерновых культур. Организм производит

лишь ограниченное количество лецитина, что в случае его дефицита может ухудшить способность печени очищать токсины, понизить устойчивость клеток печени к вредным веществам и ослабить общую антиоксидантную защиту организма. При дефиците лецитина снижается эффективность действия лекарственных препаратов. Поэтому требуется восполнять поступление лецитина с пищей. Лецитин часто рекомендуется для использования в комплексной терапии при восстановлении структуры печени. Фосфолипиды содействуют позитивным изменениям в клинических и биохимических анализах, связанным с лечением жировой дегенерации печени, хроническими воспалениями печени разнообразного происхождения и циррозом.

Лецитин играет ключевую роль в поддержании здоровья печени путем восстановления целостности ее клеточных мембран, а также стимулирования работы специфических ферментов, зависящих от фосфолипидов. Лецитин значительно улучшает обработку и ассимиляцию липидов в организме, обеспечивая преобразование жиров и холестерина в более легко усваиваемые формы. Он эффективно снижает энергопотребление печени и сокращает скопление жиров в ее клетках, что известно как жировая инфильтрация, тем самым способствуя здоровой функции печени. Дополнительно увеличивает запасы гликогена, улучшая работу печени и предотвращая развитие соединительнотканых поражений, например, фиброза или цирроза, что важно для поддержания ее здоровья. Помимо этого, влияет на улучшение физико-химических свойств желчи, делая ее более стабильной.

Для того чтобы свободные радикалы перемещались правильно в организме, необходим витамин Е, известный как *токоферола ацетат*. Если этого витамина не хватает, система их транспортировки нарушается, что может спровоцировать развитие молекулярных разрушений, становящихся причиной болезней печени. В фиброгенном процессе происходит активация звездчатых клеток печени с последующим отложением большого количества внеклеточного матрикса, участвующего в прогрессировании фиброза печени.

Снижение антиоксидантной защиты вызывает хронические заболевания печени. Витамин Е, обладающий антиокислительной и антирадикальной активностью, образует с фосфолипидами комплексы, которые стабилизируют мембраны, ингибируют перекисное окисление липидов, регулируют функции ферментов биосистем [101; 220; 239].

Состав биокомплекса для профилактики и лечения заболеваний печени был разработан специально для оказания профилактики и комплексного лечения заболеваний печени. Ингредиенты этого препарата взаимно усиливают и дополняют эффективность друг друга (Таблица 21) [235]. Вспомогательными веществами являлись – масло подсолнечное рафинированное, аэросил (носитель), гриндокс (антиокислитель), капсула мягкая желатиновая (желатин, глицерин, железа оксид красный, железа оксид черный, железа оксид желтый, оксид титана).

Таблица 21 – Рецепттура биокомплекса для профилактики и лечения заболеваний печени, [67, 145, 201, 207, 235]

Наименование компонентов	Содержание, мг/1 капсула	Содержание, мг/2 капсула	% от АУП в 2 капсулах
Активные компоненты:			
Полипренолы смесь 75 % <i>Сумма полипренолов</i>	6,7 5,0	13,4 10,0	100,0
Силимарин 80 – Расторопша пятнистая плоды экстракт (<i>Silybum marianum</i> L.) <i>Флаволигнаны (Силимарин)</i> <i>Силибинин как маркер флаволигнанов не менее</i>	18,75 15,0 4,5	37,2 30,0 9,0	100,0
Лецитин жидкий соевый (СОЛЕК Ф10) 62 % <i>Фосфолипиды не менее</i>	167,0 100,0	334,0 200,0	-
Токоферола ацетат 98 % <i>Токоферола ацетат</i>	7,7 7,5	15,4 15,0	100,0
Наполнитель:			
Масло подсолнечное рафинированное	390,25	780,5	-
Аэросил (носитель)	9,0	18,0	-
Гриндокс (антиокислитель)	0,6	1,2	-

Продолжение Таблицы 21

Наименование компонентов	Содержание, мг/1 капсула	Содержание, мг/2 капсула	% от АУП в 2 капсулах
Итого масса содержимого капсулы	600,0	1200,0	-
Капсула мягкая желатиновая:			
Желатин (носитель)	109,55	219,1	
Глицерин (агент влагоудерживающий)	47,5	95,0	
Сорбитол (агент влагоудерживающий)	28,5	57,0	-
Железа оксид красный (краситель)	1,77	3,54	-
Железа оксид черный (краситель)	1,0	2,0	-
Железа оксид желтый (краситель)	0,38	0,76	-
Титана диоксид	1,3	2,6	-
Итого масса желатиновой капсулы:	190,0	380,0	
Итого масса капсулы	790,0	1580,0	-
Цвет капсулы	коричневый		
Вкус и запах содержимого капсулы	специфический		

- курсивом выделено значение в пересчете на чистое вещество

АУП – % адекватный уровень потребления согласно Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору.

4.4 Подбор и обоснование рационального компонентного состава биоконплекса на основе полипrenoлов иммуномoдeлиpyющeгo и рeгeниpyющeгo дeйствия

Качество жизни во многом зависит от состояния костно-мышечной ткани. Широкое распространение заболеваний костно-мышечной системы является важной социально-гигиенической проблемой. Считается, что генетическая предрасположенность, наличие сопутствующих заболеваний, прием лекарственных препаратов, недостаточная физическая нагрузка, системное воспаление и дисгормональные нарушения влияют на гомеостаз кальция и способствуют прогрессированию потери костной массы. Не менее важным фактором общего здоровья человека является правильное питание, включающее эссенциальные макро- и микронутриенты [2; 185; 223; 292; 318;

368]. Для решения этой проблемы разрабатываются биологически активные добавки с направленным функциональным действием.

Рецептурный состав определяется функциональными свойствами разрабатываемого биокомплекса и основывается на литературном анализе экспериментальных и клинических исследований ингредиентов.

Полипrenoлы. Недостаток долихола может стать причиной развития различных болезней, особенно тех, что связаны с ухудшением состояния клеточных стенок. Чтобы пополнить уровень долихола, используется процесс, известный как долихолфосфатный цикл, который обеспечивает преобработку полипренолов. В синтезе и в процессе регенерации поврежденных мембран критическую функцию выполняет долихол. Он также играет важную роль в процессе синтеза белков. Ключевые элементы, в создании которых долихол необходим, включают:

- мембранные гликоконъюгаты и определенные гликопротеины;
- разнообразные гормоны и рецепторы;
- антитела и другие молекулы, имеющие важное значение.

Таким образом, долихол оказывается незаменимым в формировании целого ряда жизненно важных веществ [183; 237; 238; 335; 374; 407].

В области медицины регулярно возникают ситуации, связанные с нарушениями метаболизма, особенно в контексте широкого спектра заболеваний. Эти проблемы могут затрагивать различные области организма, что включает:

- нарушения, поражающие центральную нервную систему, вызывая ее функциональное ухудшение;
- заболевания дыхательной системы, среди которых выделяются эмфизема легких и идиопатический фиброз, а также случаи астмы;
- проблемы с костно-суставным аппаратом, где наиболее частыми диагнозами являются остеопороз и остеоартрит.

Такие нарушения метаболических процессов подчеркивают взаимосвязь между метаболизмом и разнообразными заболеваниями, требуя особого

внимания в медицинских исследованиях и практике. Полипrenoлы выделяются своей высокой степенью безопасности, поскольку они не вызывают побочных реакций даже при использовании в больших количествах и на протяжении длительного времени. Они работают, защищая клеточные мембраны посредством стимуляции процесса гликозилирования в цикле долихолфосфата, что важно для создания гликопротеинов. Кроме того, важность данных элементов для здоровья клетки обусловлена следующими аспектами:

- обеспечивается перенос иммуноглобулинов, что критично для иммунной защиты;
- участие в процессе создания интерферонов, жизненно важных для борьбы с инфекциями;
- формирование нейтрофилов, необходимых для эффективного иммунного ответа;
- активация макрофагов внутри ретикулоэндотелиальной системы, что повышает способность организма к самозащите.

Их защитная роль связана с производством энергии в клетке – процессом, известным как окисление с образованием фосфорил групп – и стимуляцией работы митохондрий.

Чага березовая гриб экстракт (Inonotus obliquus). Основу биологически активных компонентов составляют полифенольные пигменты, растворимые в воде. Эти соединения образуются в результате синтеза, включающего различные фенольные альдегиды, полифенолы, оксифенилкарбоновые кислоты, а также их производные – хиноны. В чаге содержатся также полисахариды, органические кислоты, аминокислоты, фитостерины, тритерпеновые и птериновые соединения, фитолектины, флавоноиды, лигнин, гемицеллюлоза, макро- и микроэлементы. Полисахариды гриба чаги проявляют иммуномодулирующую активность, запуская рецепторы распознавания образов на врожденных иммунных клетках, таких как макрофаги. Основные антипролиферативные эффекты связаны

с присутствием бензальдегида-метаболита бензилового спирта, образующегося *in situ* в культуре клеток. Высококачественный гриб чаги должен содержать склероций – массу специфического грибного меланина, благодаря которому в качественном экстракте присутствует большое количество антиоксидантов [102; 213; 363; 410; 436].

Чага, обладая внушительным набором химических элементов, играет ключевую роль в поддержании иммунитета, способствует антиоксидантной активности организма, помогает адаптироваться к стрессам и противостоять разнообразным вредоносным эффектам, исходящим от окружающей среды, а также оптимизирует работы пищеварительной системы.

Мумие является уникальным естественным комплексом, который сформировался под влиянием скал, почвы, флоры, фауны и микрофлоры. Секреты его происхождения и полный химический состав до сих пор не раскрыты полностью. В очищенном и прошедшем экстракцию виде мумие превращается в гомогенное вещество темно-коричневого или черного цвета, обладающее пластичностью, с блестящей наружной стороной.

В составе данного природного продукта, полученного методом ферментации, присутствуют гуминовые соединения и уникальные микроэлементы, которые легко усваиваются организмом. Извлечение из мумие отличается повышенным эффектом укрепления иммунной системы и уменьшения воспалительных процессов. Оно способствует улучшению образования крови, повышая уровень гемоглобина и число красных кровяных телец, в то же время, восстанавливая баланс белых кровяных телец и стимулируя регенеративные функции организма. Адаптогенные качества мумие проявляются через его способность повышать общую устойчивость и тонус организма, а также улучшать интеллектуальные и физические способности. Мумие стандартизировано по отношению к фульвокислотам, содержащим оксигенированные дибензо- α -пироны [75; 216; 217; 218; 225; 408].

Мумие способствует восстановлению и поддержанию здоровья соединительных тканей путем улучшения метаболических функций в клетках,

тканях и органах. В результате достигается значительный прогресс, который можно разделить на несколько ключевых аспектов:

- ускоренное заживление тканей;
- активизация выработки необходимых биологически активных веществ, в том числе: гормонов, ферментов, компонентов крови, жидкостей;
- сокращение проявлений воспалительных процессов;
- препятствование размножению патогенной микрофлоры;
- более эффективное очищение организма от токсинов.

Экскреты, которые производятся медоносными пчелами с помощью слюнных и максиллярных желез, известны как *маточное молочко*. Этот продукт имеет вид густой массы желто-белого цвета, отличающейся уникальным ароматом и пряно-кислым вкусом. Маточное молочко насыщено целым спектром питательных и активных веществ, включая разнообразие белков, углеводов, жиров, веществ, похожих на липиды, и минералов. В его белковой составляющей находят место как привязанные, так и свободно перемещающиеся аминокислоты, различные амины и амиды, а также альбумины и глобулины. Среди комплексных белков заметную роль играют гликопротеины, липопротеины и нуклеопротеиды. Жиры и жироподобные вещества в составе маточного молочка представлены фосфолипидами, стеролами, восками. В исследуемом образце обнаружены многочисленные составляющие, которые играют ключевую роль в поддержании жизненных процессов:

1. Ацетилхолин, отмеченный за его значительное присутствие.
2. Широкий спектр углеводов, такие как:
 - глюкоза
 - фруктоза
 - мальтоза
 - изомальтоза
 - генциобиоза
 - тураноза

- трегалоза
- неотрегалоза

3. Разнообразные органические кислоты, среди которых особенное внимание уделено 10-окси-транс-дельта-деценовой кислоте за ее уникальные свойства: модуляция иммунной системы, оказывание эстрогенного и нейрогенного воздействия.

4. Витамины В-комплекса, насыщающие маточное молочко и играющие важную роль в здоровье и развитии.

Таким образом, перечисленные компоненты подчеркивают богатый и разнообразный состав исследуемого образца, подкрепляя его значимость для поддержания жизненных функций. В составе также найдены уникальные органические элементы, включая птериридиновые соединения биоптерин и неоптерин. Витаминно-минеральный комплекс дополнен присутствием таких элементов, как цинк, железо и кобальт [100; 212; 305; 338]. Наличие в маточном молочке короткоцепочечных ненасыщенных жирных кислот (деценовых) оказывает влияние на энергетическое обеспечение миокарда и активацию свободных радикалов.

Широкий спектр биологического действия маточного молочка состоит в общем тонизирующем, антиоксидатном, гипотензивном действии, ферментативной активности. Этот процесс не только укрепляет функции эндокринной системы, но и способствует более эффективному метаболизму и обогащению кроветворения в костном мозге. Кроме того, он повышает силу сердечных сокращений и улучшает как физическую, так и интеллектуальную эффективность, при этом делая организм более стойким перед лицом вирусных и бактериальных атак.

Элеутерококк колючий: корень и корневище, экстракт (Eleutherococcus senticosus); Лимонник китайский: плоды, экстракт (Schisandra chinensis Baill.) – адаптогены, которые способствуют постепенному улучшению общего тонуса и активности жизненных процессов в организме, оказывая тем самым тонизирующее воздействие [9; 139; 295; 314; 337; 347]. Основная функция,

обеспечивающая общее тонизирующее воздействие, заключается в стимуляции обменных процессов, которые регулируются эндокринной и вегетативной нервной системой. Отмечается участие в модуляции нейромедиаторов, улучшении роста нейронов и борьбе с апоптозом. Помимо общетонизирующего действия для растительных адаптогенов характерен выраженный психостимулирующий эффект. Психостимуляция проявляется в улучшении работоспособности (физической и умственной), уменьшении признаков астении и утомления. Следует отметить, что проявление общетонизирующего и психостимулирующего эффектов находится в диапазоне физиологической нормы.

Действующим веществом элеутерококка являются элеутерозиды. Эффекты элеутерозида В могут быть опосредованы активацией холинэстеразы или усиленным повторным использованием холина для ускорения синтеза ацетилхолина в нейронах гиппокампа. Элеутерококк проявляет мощную противоотечную активность главным образом за счет стимулирования лимфатической функции через подавление экспрессии клеточной поверхности. Его противовоспалительное действие заключается в блокировании адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам, вызванную липополисахаридами.

Препараты лимонника проявляют сильную антиоксидантную активность и влияют на гладкую мускулатуру, высвобождение арахидоновой кислоты, биосинтез лейкотриена в лейкоцитах, активность фактора активации тромбоцитов, углеводно-фосфорный обмен, образование белка теплового шока и полиаминов, тканевое дыхание и потребление кислорода, а также толерантность организма к кислородной интоксикации. В состав лимонника входят такие биоактивные компоненты, как лигнаны, среди них можно выделить схизандрин, схизандрол и дезоксисхизандрин.

Экстракты лимонника и элеутерококка находят свое применение в терапии усталости, сниженного уровня умственной и физической активности, а также при состояниях, включающих астено-депрессивные проявления.

Триглицериды средней длины цепи, известные как *каприл-каприновые*, характеризуются наличием от 6 до 12 атомов углерода в своей структуре, с доминированием каприловых (C8) и каприновых (C10) жирных кислот. Благодаря своей относительно короткой цепочке, эти компоненты могут быстро встраиваться в поральную систему кровотока, что позволяет им быть эффективно доставленными к печени, где происходит их окисление. Они быстрее усваиваются организмом, метаболизируются и используются как источник энергии. Пища, обогащенная среднецепочечными триглицеридами является оптимальной для повышения содержания кетонов в плазме крови, спинномозговой жидкости. Формирование избытка кетоновых тел клетками можно достигнуть за счет активации метаболических превращений среднецепочечных жирных кислот. Основная роль среднецепочечных жирных кислот в повышении работоспособности и уменьшении утомляемости [14; 171; 203].

Изучение научных материалов способствовало подтверждению состава, включая качественные и количественные аспекты биокомплекса (Таблица 22).

Таблица 22 – Рецептатура биокомплекса иммуномоделирующего и регенирирующего действия [67; 146; 159; 201; 202; 237; 238; 374]

Наименование компонентов	Содержание, мг/1 капсула	Содержание, мг/2 капсулы	% от АУП в 2 капсулах
Активные компоненты:			
Радиамулс МСТ 2107К (масло МСТ) Каприл-каприновые триглицериды	479,4	958,8	-
Мумие	35,0	70,0	-
Чага березовая гриб экстракт (<i>Inonotus obliquus</i>)	35,0	70,0	-
Концентрат хвойный 20 % <i>Полипренолы</i>	25,0 5,0	50,0 10,0	100,0
Элеутерококк колючий корень и корневище экстракт (<i>Eleutherococcus senticosus</i>) <i>Элеутерозиды В и Е</i>	10,0 0,1	20,0 0,2	20,0

Продолжение Таблицы 22

Наименование компонентов	Содержание, мг/1 капсула	Содержание, мг/2 капсулы	% от АУП в 2 капсулах
Лимонник китайский: плоды, экстракт (<i>Schisandra chinensis</i> Baill.) <i>Схизандрин</i>	5,0 <i>0,1</i>	10,0 <i>0,2</i>	40,0
Маточное молочко	5,0	10,0	-
Наполнитель:			
Неосил (кремния диоксид) (носитель)	5,0	10,0	-
Гриндокс 539 (антиокислитель)	0,6	1,2	-
Итого масса содержимого капсулы	600,0	1200,0	-
Капсула мягкая желатиновая:			
Желатин (носитель)	126,15	252,3	-
Глицерин (агент влагоудерживающий)	56,8	113,6	-
Чага березовая гриб экстракт (<i>Inonotus obliquus</i>)	5,0	10,0	-
Пихта сибирская хвои экстракт (<i>Abies sibirica</i> Ledeb.)	1,9	3,8	-
Титана диоксид (краситель)	0,15	0,3	-
Итого масса оболочки капсулы желатиновой	190,0	380,0	-
Итого масса капсулы	790,0	1580,0	-
Цвет капсулы	коричневый		
Вкус и запах содержимого	специфический		

- курсивом выделено значение в пересчете на чистое вещество

АУП – % адекватный уровень потребления согласно Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору.

4.5 Заключение к Главе 4

На основании анализа литературных данных о физико-химических, фармакологических свойствах и функциональной направленности биологически активных веществ научно обоснован рецептурный состав биокомплекса для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, включающий полипrenoлы, L карнитин, токоферола ацетат, ликопин. При выборе компонентов основным требованием являлась их высокая

антиоксидантная активность, позволяющая корректировать нарушение метаболических процессов в условиях оксидативного стресса, совместимость и синергизм действия в биокомплексе. Оригинальность и новизна рецептурного состава подтверждена патентом РФ № 2 691 969 69 от 19.06.2019.

Для профилактики и комплексного лечения заболеваний, связанных с неврологическими нарушениями разработан биокомплекс, включающий полипренолы, фосфатидилсерин, фосфатидные кислоты, лецитин, глицин, токоферола ацетат, позволяющие осуществлять коррекцию липидных нарушений, обладающие антиоксидантной активностью и синергизмом. Новизна рецептурного состава подтверждена патентом РФ 2 667 647 от 21.09.2018.

Обоснован выбор компонентов, обладающих гепатопротекторным, антифибротическим, антиоксидантным, противовоспалительным действием, при разработке биокомплекса для профилактики и лечения алкогольного гепатита. Основные биологически активные вещества рецептуры: полипренолы, силимарин, фосфолипиды, токоферола ацетат. Новизна рецептурного состава подтверждена патентом РФ № 2 691 969 69 от 21.09.2018.

В состав биокомплекса с иммуномоделирующим и регенерирующим действием входят полипренолы, проявляющие мембранопротективные, иммуномодулирующие и антиоксидантные свойства. Роль мумие в составе заключается в регуляции минерального обмена, заживлении переломов костей, образовании костной мозоли, активации процессов регенерации. Чаги экстракт способствует укреплению иммунитета, антиоксидантной защите, повышению устойчивости организма к стрессу. Маточное молочко является источником незаменимых аминокислот. Лимонника и элеутерококка экстракты оказывают общетонизирующий эффект. Триглицериды обеспечивают энергообразование, повышают работоспособность.

Оригинальность и новизна рецептурного состава подтверждена патентом РФ № 2 736 079 от 11.11.2020.

Глава 5 ОЦЕНКА РЕГЛАМЕНТИРУЮМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ ИСПОЛЬЗУЕМОГО СЫРЬЯ В РЕЦЕПТУРАХ СИСТЕМНЫХ БИОКОМПЛЕКСОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИПРЕНОЛОВ

5.1 Системный биокомплекс для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

Сырье, согласно разработанной рецептуре, проходит лабораторный контроль для определения качества и безопасности. В Таблицах 23–27 приведены основные регламентируемые показатели качества, включающие органолептические, физико-химические свойства и содержание основного компонента в сырье.

Проведен анализ вспомогательных компонентов, подтверждающий их качественный и количественный состав (Таблица 16).

Таблица 23 – Регламентируемые показатели для основных компонентов сырья биокомплекса для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (усредненные показатели $n = 6$)

Наименование показателя	Нормы, допускаемые значения	Результат испытаний
Концентрат полипrenoлов «Пренолит»		
Внешний вид	Маслянистая прозрачная жидкость, без посторонних включений	Соответствует
Цвет	Красновато-оранжевый	Соответствует
Запах	Характерный	Характерный
Содержание полипrenoлов, %	75,0	76,2±3,81
L-карнитин		

Продолжение Таблицы 23

Наименование показателя	Нормы, допускаемые значения	Результат испытаний
Внешний вид	Белые кристаллы или кристаллический порошок	Соответствует
Прозрачность и цветность раствора	Раствор должен быть прозрачный и бесцветный	Соответствует
Потеря в массе при высушивании, %	Не более 4,0	0,66±0,03
Ликопин		
Внешний вид	Темно красный, фиолетовый порошок	Соответствует
Количественное содержание, %	Не менее 10,0	11,7±0,6
Коэнзим Q10		
Внешний вид	Желтый или оранжевый кристаллический порошок	Соответствует
Потеря в массе при высушивании, %	Не более 0,2	0,01±0,0005
Содержание, %	98,0–100,0	99,5±0,5
Токоферола ацетат		
Внешний вид	Светло-желтая маслянистая жидкость	Соответствует
Содержание, %	96,0–100,0	99,5,0±0,5
Перекисное число, ммоль/кг	Не более 10,0	0,19±0,009
Кислотное число, мг КОН/г	Не более 4,0	0,06±0,003
Количественное содержание, %	Не менее 10,0	11,7±0,6
Коэнзим Q10		
Внешний вид	Желтый или оранжевый кристаллический порошок	Соответствует
Потеря в массе при высушивании, %	Не более 0,2	0,01±0,0005
Содержание, %	98,0–100,0	99,5±0,5
Токоферола ацетат		
Внешний вид	Светло-желтая маслянистая жидкость	соответствует
Содержание, %	96,0–100,0	99,5,0±0,5
Перекисное число, ммоль/кг	Не более 10,0	0,19±0,009
Кислотное число, мг КОН/г	Не более 4,0	0,06±0,003

Проведен анализ качественного и количественного состава вспомогательных компонентов (Таблица 24).

Таблица 24 – Регламентируемые показатели для вспомогательных компонентов в сырье (усредненные показатели $n = 6$)

Наименование показателя	Нормы, допускаемые значения	Результат испытаний
Неосил		
Внешний вид	Белый аморфный сильно пылящий порошок	Соответствует
Содержание SiO ₂ , %	Не менее 94,0	98,9±1,1
Перекисное число, ммоль/кг	Не более 10,0	3,73±0,19
Аэросил		
Внешний вид	Рыхлый голубовато-белый порошок	Соответствует
Влажность %	Не более 1,5	2,33±0,12
Насыпная плотность порошка, г/дм ³	Не более 50,0	48,31±2,4
Содержание, %	Не менее 99,9	98,5±1,5
Гриндокс 539		
Сумма токоферолов, %	Не менее 10,0	11,0±0,55
Масло подсолнечное рафинированное		
Внешний вид	Маслянистая жидкость соломенно-желтого цвета	Соответствует
Кислотное число, мг КОН/г	Не более 4,0	0,16±0,008
Перекисное число, ммоль/кг	Не более 10,0	3,73±0,19

Санитарно-токсикологические и санитарно-гигиенические показатели сырья отражены в Таблице 25, 26. Результаты проведенных лабораторных исследований показали, что все компоненты сырья соответствуют нормативным показателям и могут быть использованы в производстве биокомплекса.

Проведены исследования качества и безопасности компонентов сырья для производства желатиновых капсул, подтвердившие соответствие регламентируемым показателям (Таблицы 26, 27).

Таблица 25– Санитарно-токсикологические и санитарно-гигиенические показатели сырья (диапазон указан из протоколов анализа на все входящее сырье) (усредненные показатели $n = 6$)

Наименование показателя	Нормы, допускаемые значения	Результат испытаний
Токсичные элементы, мг/кг, не более		
Кадмий, мг/кг	Не более 0,01–1,0	Менее 0,01
Свинец, мг/кг	Не более 0,1–0,7	Менее 0,1
Мышьяк, мг/кг	Не более 0,05	Менее 0,005
Ртуть, мг/кг	Не более 0,05	Менее 0,005
Микробиологические показатели		
КМАФАнМ, КОЕ/г	Не более 10 000	Менее 100
БГКП (колиформы) в 0,1 г	Не допускаются	Не обнаружены
Дрожжи и плесени, КОЕ/г	Не более 100	Менее 10
Патогенные, в.ч. сальмонеллы в 10 г	Не допускаются	Не обнаружены
E.Coli в 1,0 г	Не допускаются	Не обнаружены

Таблица 26 – Показатели качества и безопасности компонентов сырья для производства желатиновых капсул (усредненные показатели $n = 6$) [229]

Наименование показателя	Нормы, допускаемые значения	Результат испытаний
Желатин медицинский		
Цвет	Крупинки бледно-желтого или желтовато-коричневого цвета	Соответствует
Запах	Горячий раствор (1:40) не должен иметь неприятного запаха	Соответствует
Водородный показатель pH при 55 °С	3,8–7,6	5,2±0,26
Электропроводность 1 % раствора при 30 °С, мСм/См	Не более 1,0	Менее 1,0
Прочность геля, Блюм	189–220	209±10,5
Динамическая вязкость 10 % раствора при 40 °С, мПа·с	1,0–15,0	11,8±0,59
Глицерин		
Описание	Сиропообразная, маслянистая жидкость, прозрачная	Соответствует
Показатель преломления	1,470–1,475	1,474±0,07
Содержание альдегидов, ppm	Не более 10	Менее 10
Содержание примесей, %	Не более 0,5	Менее 0,5
Железо оксид красный		
Содержание, %	97,0–100,0	97,5±2,5
Потеря в массе при прокаливании, %	Не более 14,5	0,78±0,04

Продолжение Таблицы 26

Наименование показателя	Нормы, допускаемые значения	Результат испытаний
Вещества растворимые в воде, %	Не более 1,0	0,1±0,005
Титана диоксид		
Внешний вид	Белый порошок	Соответствует
Вещества растворимые в воде, %	Не более 0,5	0,2±0,01
Содержание, %	97,0–100,0	99,5±0,5

Таблица 27 – Санитарно-токсикологические и санитарно-гигиенические показатели сырья (диапазон указан из протоколов анализа на все входящее сырье) (усредненные показатели $n = 6$)

Наименование показателя	Нормы, допускаемые значения	Результат испытаний
Токсичные элементы, не более		
Железо, ppm	Не более 200	Менее 200
Свинец, мг/кг	Не более 10	0,12±0,006
Мышьяк, мг/кг	3,0–5,0	0,043–5,0
Ртуть, мг/кг	Не более 3	Менее 0,005
Сурьма, ppm	Не более 100	0,2±0,01
Микробиологические показатели		
Общее число аэробных микроорганизмов в 1 г, КОЕ/г	Не более 1000	Менее 10
Дрожжи и плесени, КОЕ/г	Не более 100	Менее 10
Колиформные бактерии, клеток в 1 г	Не допускаются	Не обнаружены
Желатиноразжижающие бактерии, клеток в 1 г	Не допускаются	Не обнаружены
БГКП (колиформы) в 0,1 г	Не допускаются	Не обнаружены
Энтеробактерии, устойчивые к желчи, в 1 г (мл), КОЕ/г	Не более 100	Менее 10
Патогенные, в.ч. сальмонеллы в 10 г	Не допускаются	Не обнаружены
E.Coli в 1,0 г	Не допускаются	Не обнаружены

5.2 Системный биокомплекс для профилактики заболеваний, связанных с нарушением нервной системы

Согласно разработанной рецептуре продукта, осуществляли лабораторный контроль сырья для определения их качества и безопасности [395].

Основные регламентируемые показатели качества, включающие органолептические, физико-химические свойства и содержание основного компонента в сырье приведены в Таблицах 28 и 29.

Таблица 28 – Регламентируемые показатели для основных компонентов сырья (усредненные показатели $n = 6$)

Наименование показателя	Нормы, допускаемые значения	Результат испытаний
Концентрат полипренолов «Пренолит»		
Внешний вид	Маслянистая прозрачная жидкость, без посторонних включений	Маслянистая прозрачная жидкость, без посторонних включений
Цвет	Красновато-оранжевый	Красновато-оранжевый
Запах	Характерный	Характерный
Содержание полипренолов, %	75,0	76,2±3,81
Фосфотидилсерин		
Внешний вид	Мелкодисперсный порошок	Мелкодисперсный порошок
Вкус, запах	Специфический, без прогорклости	Соответствует
Содержание ацетононерастворимых веществ, %	Не менее 79,0	96,59±4,8
Глицин		
Внешний вид	Белый кристаллический порошок	Белый кристаллический порошок

Продолжение Таблицы 28

Наименование показателя	Нормы, допускаемые значения	Результат испытаний
Идентификация	ИК-спектр стандарта	Соответствует
Количественное содержание, %	98,5–100,0	98,76±4,9
Токоферола ацетат		
Внешний вид	Светло-желтая маслянистая жидкость	Соответствует
Подлинность	ИК-спектр стандарта	Соответствует
Подлинность	ИК-спектр стандарта	Соответствует
Количественное содержание, %	98–100	96,0–100,0
Перекисное число, моль/кг	Не более 10,0	2,37±0,1
Кислотное число, мг КОН/г	Не более 4,0	0,6±0,03

Согласно нормам Евразийского экономического союза, документ ТР ТС 027/2012 установлены нормы суточного потребления пищевых и биологически активных веществ, и уделено внимание безопасности для определенных групп специализированных пищевых продуктов и БАД.

Регламентируемые показатели для вспомогательных компонентов в сырье соответствуют установленным нормам (Таблица 29).

По результатам входного контроля установлено, что сырье по органолептическим свойствам, содержанию основных ингредиентов соответствует нормативным значениям.

Таблица 29 – Регламентируемые показатели для вспомогательных компонентов в сырье (усредненные показатели n = 6)

Наименование показателя	Нормы, допускаемые значения	Результат испытаний
Медный комплекс хлорофиллина 97 %		
Внешний вид	Мелкий порошок темно-зеленого цвета	Соответствует
Потеря в массе при высушивании, %	Не более 5,0	1,7±0,09
Количественное содержание, %	95,0–105,0	79,3±3,97
Масло подсолнечное рафинированное		
Внешний вид	Маслянистая жидкость соломенно-желтого цвета	Соответствует
Прозрачность	Прозрачная жидкость	Соответствует
Кислотное число, мг КОН/г	Не более 4,0	0,16±0,008
Перекисное число, ммоль/кг	Не более 10,0	3,73±0,19

Таблицы 30 и 31 содержат информацию о показателях санитарно-токсикологических, а также гигиенических критериях ингредиентов, которые устанавливаются в соответствии с критериями, изложенными в Техническом регламенте Евразийского экономического союза.

Содержание токсичных элементов в сырье значительно ниже допускаемых значений (Таблица 30).

Таблица 30 – Показатели безопасности ингредиентов сырья (диапазон указан из протоколов анализа на все входящее сырье) (усредненные показатели n = 6)

Наименование показателя	Допускаемые значения	Результат испытаний
Кадмий, мг/кг	Не более 0,1–1,0	Менее 0,01
Свинец, мг/кг	Не более 0,1–5,0	0,3–0,9
Мышьяк, мг/кг	Не более 0,1–3,0	Менее 0,005
Ртуть, мг/кг	Не более 0,03–1,0	0,007–0,008
Сумма изомеров, ГХЦГ, мг/кг	Не более 0,1	Отсутствует
Сумма изомеров ДДТ, мг/кг	Не более 0,1	Отсутствует

Удостоверение качества и безопасности на биоконкомплекс приведено в Приложении Г.

Санитарно-гигиенические показатели ингредиентов сырья не превышают нормативных значений (Таблица 31).

Таблица 31 – Санитарно-гигиенические показатели ингредиентов сырья (диапазон указан из протоколов анализа на все входящее сырье) (усредненные показатели $n = 6$)

Наименование показателя	Допускаемые значения	Результат испытаний
КМАФАнМ, КОЕ/г	Не более 10000	Менее 100
БГКП (колиформы) в 0,1 г	Не допускается	не обнаружено
Дрожжи и плесени, КОЕ/г	Не более 100	Менее 20
Патогенные, в.ч. сальмонеллы в 10 г	Не допускается	не обнаружено
E.Coli в 1,0 г	Не допускается	не обнаружено

5.3 Системный биокомплекс для профилактики заболеваний печени

Качество и безопасность биокомплекса зависит от характеристик компонентов сырья, используемых в производстве. Определены органолептические, физико-химические свойства и содержание биологически активных компонентов сырья (Таблица 32).

Таблица 32 – Регламентируемые показатели для основных компонентов сырья биокомплекса для профилактики и комплексного лечения печени (усредненные показатели $n = 6$)

Наименование показателя	Нормы, допускаемые значения	Результат испытаний
Концентрат полипренолов «Пренолит»		
Внешний вид	Маслянистая прозрачная жидкость, без посторонних включений	Соответствует

Продолжение Таблицы 32

Наименование показателя	Нормы, допускаемые значения	Результат испытаний
Цвет	Красновато-оранжевый	Соответствует
Запах	Характерный	Характерный
Содержание полипrenoлов, %	75,0	76,2±3,8
Лецитин соевый жидкий 62 %		
Цвет	От светло-желтого до желто-оранжевого	Темно-коричневый
Запах	Характерный без постороннего вкуса	Соответствует
Вкус	Характерный для сырья	Соответствует
Вязкость, mPa*s	Не более 12 000	8898±444,9
Кислотное число, КОН/г	Не более 36,0	28,3±1,4
Перекисное число, ммоль/кг	Не более 10,0	1,9±0,09
Содержание ацетоннерастворимых веществ, %	Не менее 62,0	63,8±3,2
Внешний вид	Мелкодисперсный порошок желтоватого цвета	Соответствует
Содержание влаги и летучих веществ, %	Не более 1,0	1,0±0,05
Силимарин 80 (расторопша пятнистая плоды экстракт (Silybum marianum L.))		
Влажность, %	Не более 5,0	0,41±0,02
Содержание флаволигнанов в пересчете на силимарин, %	Не менее 50,0	52,3
Токоферола ацетат		
Внешний вид	Светло-желтая маслянистая жидкость	Соответствует
Количественное содержание, %	96,0–102,0	100,0
Перекисное число, ммоль/кг	Не более 10,0	0,19
Кислотное число, мг КОН/г	Не более 4,0	0,06

Проведены исследования, включающие анализ токсикологических и гигиенических характеристик ингредиентов, которые были проверены в соответствии с критериями, изложенными в Техническом регламенте Таможенного союза № 027/2012 [201]. В Таблице 33 и 34 приведены санитарно-токсикологические и санитарно-гигиенические показатели безопасности компонентов биокомплекса, свидетельствующие, что сырье соответствует нормативным значениям.

Таблица 33 – Санитарно-токсикологические показатели безопасности компонентов биокомплекса (усредненные показатели $n = 6$)

Наименование показателя	Нормы, допускаемые значения	Результат испытаний
Кадмий, мг/кг	0,1–1,0	Менее 0,01
Свинец, мг/кг	0,1–5,0	0,8–0,9
Мышьяк, мг/кг	0,1–3,0	0,005–0,08
Ртуть, мг/кг	0,05–1,0	0,005–0,2
ГХЦГ (сумма изомеров), мг/кг	0,1–0,2	Менее 0,01
ДДТ (сумма изомеров), мг/кг	0,1–0,2	Менее 0,01
Алдрин	Не более 0,002	Менее 0,002
Гептахлор	Не более 0,002	Менее 0,002
Цезий-137, Бк/кг	Не более 40,0	5,36±0,268
Стронций-90, Бк/кг	Не более 80,0	15,8±0,8

Таблица 34 – Санитарно-гигиенические показатели безопасности биокомплекса для профилактики и комплексного лечения заболеваний печени (усредненные показатели $n = 6$)

Наименование показателя	Нормы, допускаемые значения	Результат испытаний
Дрожжи и плесени, КОЕ/г	Не более 100	Менее 10
КМАФАнМ, КОЕ/г	Не более 10 000	Менее 10
E.Coli в 1,0 г	Не допускается	Не обнаружены
БГКП (колиформы) в 0,1 г	Не допускается	Не обнаружены
Патогенные, в.ч. сальмонеллы в 10 г	Не допускается	Не обнаружены

Удостоверение качества и безопасности биокомплекса приведено в Приложении Г.

5.4 Системный биокомплекс иммуномоделирующего и регенирирующего действия

Проведен входной контроль качества и безопасности сырья биокомплекса. В Таблице 35 приведены органолептические, физико-химические свойства и содержание основных компонентов. Результаты испытаний показали соответствие нормативным показателям.

Таблица 35 – Регламентируемые показатели качества основных компонентов биокомплекса иммуномоделирующего и регенирирующего действия (усредненные показатели $n = 6$)

Наименование показателей	Нормы, допускаемые значения	Результат испытаний
Радиамулс МСТ 21		
Внешний вид	Маслянистая подвижная жидкость	Соответствует
Цвет	Прозрачный, бесцветный	Соответствует
Каприловая кислота, %	50,0–65,0	52,5±2,6
Каприновая кислота, %	34,0–45,0	46,3±2,3
Сумма каприловой и каприновой кислот, %	Не менее 94,0	98,8±1,2
Кислотное число, мг КОН/г	Не менее 0,1	0,1±0,005
Перекисное число, ммоль/кг	не более 0,2	0,08±0,004
Мумие экстракт		
Внешний вид	Мелкий сыпучий порошок, гигроскопичен	Соответствует
Цвет	Все оттенки коричневого	Соответствует
Запах	Специфический	Соответствует
Массовая доля влаги, %	Не более 8,0	7,1±0,36
Массовая доля гуминовых кислот, %	Не менее 3	3,6±0,18
Чага березовая гриб экстракт (<i>Inonotus obliquus</i>)		
Внешний вид	Мелкий, сыпучий порошок, гигроскопичен	Соответствует
Цвет	Все оттенки коричневого цвета	Соответствует
Запах	Специфический	Соответствует

Продолжение Таблицы 35

Наименование показателей	Нормы, допускаемые значения	Результат испытаний
Массовая доля влаги	Не более 8,0	3,5±0,18
Содержание хромогенного комплекса	Не менее 25,0	63,1±3,16
Полисахариды в пересчете на абсолютно сухое вещество	Не менее 20,0	61,8±3,1
Элеутерококк колючий корень и корневище экстракт (<i>Eleutherococcus senticosus</i>)		
Внешний вид	Порошок коричневого цвета со специфическим запахом и вкусом	Соответствует
Содержание элеутерозида В, %	Не менее 0,3	0,69±0,03
Содержание элеутерозида В и Е, %	Не менее 1,0	1,08±0,05
Насыпная плотность, г/см ³	0,4–0,7	0,69±0,03
Влажность, %	Фактически	2,38±0,12
Внешний вид	Коричневый неоднородный крупный порошок	Соответствует
Лимонник китайский плоды экстракт (<i>Schisandra chinensis</i> Baill.) 2 %		
Содержание схизандрина и гамма-схизандрина	Не менее 2,0	2,2±0,1
Маточное молочко		
Запах	Приятный с медовым оттенком, слегка жгучий, вяжущий	Соответствует
Влажность при 60 град, %	Не более 1,8	0,32±0,016
Массовая доля сырого протеина, %	Не менее 31,0	39,57±1,98
Механические примеси	Не допускается	Не обнаружены
Окисляемость продукта, с	Не более 10,0	2,0±0,1
Идентификация	Положительная	ИК-спектр совпадает со спектром стандарта
Хвойный концентрат 20 %		
Внешний вид	Густой маслянистый продукт	Соответствует
Цвет	Ярко-оранжевый	Соответствует
Запах	Специфический хвойный	Соответствует
Содержание полипrenoлов, %	20,0	21,2±1,06

Продолжение Таблицы 35

Наименование показателей	Нормы, допускаемые значения	Результат испытаний
Массовая доля влаги, %, не более	9,0	0,04±0,002
Пихта сибирская хвой экстракт (<i>Abies sibirica</i> Ledeb.)		
Внешний вид	Прозрачная жидкость без примеси воды и осадка	Соответствует
Запах	Характерный пихтовый	Соответствует
Плотность при 20 град., г/см ³	Не менее 0,894	0,899±0,004
Показатель преломления	1,469–1,472	1,47±0,07
Борнилацетат	Не менее 27,0	34,86±1,74
Кислотное число, мг КОН/г	Не более 1,0	0,5±0,2

В Таблицах 36 и 37 представлена информация по гигиеническим и токсикологическим характеристикам ингредиентов, которые соответствуют критериям, установленным Техническим регламентом Евразийского союза 027/2012, касающимся безопасного обращения с определенными категориями специализированных пищевых продуктов, включая продукты для диетического и лечебного питания, а также продукты для профилактических диет [201].

Таблица 36 – Санитарно-токсикологические показатели безопасности компонентов биокомплекса иммуномоделирующего и регенирирующего действия (усредненные показатели $n = 6$)

Наименование показателя	Нормы, допускаемые значения	Результат испытаний
Кадмий, мг/кг	0,1–1,0	Менее 0,01
Свинец, мг/кг	0,1–5,0	0,01–0,6
Мышьяк, мг/кг	0,1–3,0	0,005–0,26
Ртуть, мг/кг	0,1–1,0	0,005–0,12
Медь, мг/кг	Не более 0,1	Менее 0,05
Железо, мг/кг	Не более 1,5	Менее 0,05
Цезий-137, Бк/кг	Не более 200,0	12,48±0,6
Стронций-90, Бк/кг	Не более 100,0	Менее 45,7
Сумма изомеров ГХЦГ, мг/кг	Не более 0,1	Менее 0,01
Сумма изомеров ДДТ, мг/кг	Не более 0,1	Менее 0,005
Алдрин	Не более 0,002	Менее 0,002
Гептахлор	Не более 0,002	Менее 0,002

Таблица 37 – Санитарно-гигиенические показатели безопасности компонентов биокомплекса иммуномоделирующего и регенирирующего действия (усредненные показатели $n = 6$)

Наименование показателя	Нормы, допускаемые значения	Результат испытаний
КМАФАнМ, КОЕ/г	Не более 10 000–50 000	Менее 1000–4000
Дрожжи, плесени, КОЕ/г	Не более 100	Менее 10–40
<i>Staphylococcus aureus</i> в 1,0 г	Не допускается	Не обнаружены
Патогенные, в.ч. сальмонеллы в 10 г	Не допускается	Не обнаружены
<i>E. Coli</i> в 1,0 г	Не допускается	Не обнаружены
БГКП (колиформы) в 0,1 г	Не допускается	Не обнаружены
Бактерии семейства <i>Enterobacteriaceae</i> в 1,0 г	Не допускаются	Не обнаружены
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1,0 г	Не допускаются	Не обнаружены
<i>Bacillus cereus</i> , КОЕ/г	Не более 200	Менее 10

Проведенные исследования подтвердили отсутствие отклонений от нормативных величин, что свидетельствует о безопасности сырья.

Качество и безопасность биокомплекса подтверждается удостоверением, приведенным в Приложении Г.

5.5 Заключение по Главе 5

Проведен входной лабораторный контроль сырья, используемого в рецептурных составах биокомплексов:

- для профилактики и комплексного лечения сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний;
- для профилактики и комплексного лечения заболеваний, связанных с нарушением нервной системы;
- для профилактики и комплексного лечения заболеваний печени;
- иммуномоделирующего и регенирирующего действия.

Анализ проведенных исследований органолептических, физико-химических, санитарно-гигиенических и санитарно-токсикологических показателей входящих рецептурных компонентов биокомплексов и мягких желатиновых капсул подтвердил их соответствие нормативным показателям, установленным Техническим регламентом Евразийского союза 027/2012. Данное сырье допущено к производству. Комплексное исследование гарантирует их качество и безопасность сырья и готовой продукции.

.

Глава 6 ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ СИСТЕМНЫХ БИОКОМПЛЕКСОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИПРЕНОЛОВ

6.1 Технологическая схема производства системных биоконплексов на основе полипренолов с широким спектром биологической активности

Разработана технология производства новой капсулированной формы биологически активной добавки серии «Олеопрен». Технологические операции каждой серии биоконплекса одинаковые, меняются только вводимые рецептурные ингредиенты [229; 230; 231].

Процедура изготовления охватывает несколько ключевых этапов (Рисунок 27). Описан пример технологии биоконплекса для профилактики и комплексного лечения сердечно-сосудистой системы.

Технологическая схема включает следующие этапы производства:

- *Приемка сырья.* Сырье, поступающее со склада, проходит входной контроль в соответствии с Техническим регламентом ТС 027/2012 и документами, подтверждающими его качество и безопасность.

- *Дозирование сырья* происходит согласно загрузочным картам инженером технологом.

- *Подготовка субстанции L-карнитина.* Смешивают расчетные количества L-карнитина и неосила GP для получения его адсорбированной формы, измельчают на грануляторе Fitz Mill (Д6-1606), просеивают через вибросито SGS-30 с размером ячеек 0,4 мм. Полученный отсев повторно измельчают и просеивают.

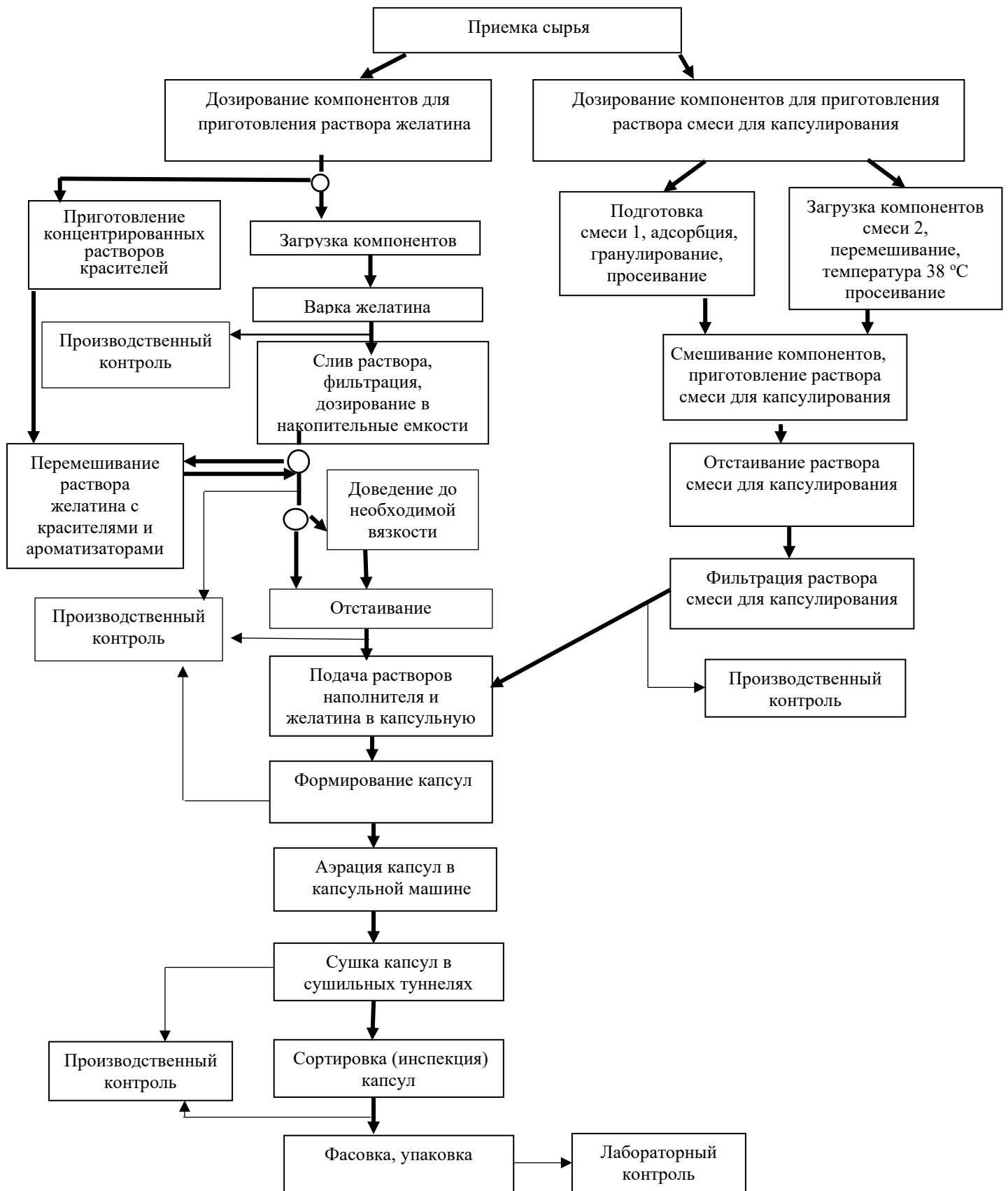


Рисунок 27 – Технологическая схема производства биоконплексов

- *Дозирование и смешение компонентов.* Рецепттурные компоненты дозируют в следующем порядке: подсолнечное масло, антиоксидант Гриндокс 539, коэнзим Q10. Смесь нагревают до 38 °С при постоянном перемешивании. Токоферола ацетат, ликопин, концентрат хвойный «Пренолит» последовательно добавляют в основную смесь при температуре не выше 35 °С, диоксид кремния вносят при перемешивании с последующей гомогенизацией. Подготовленную форму L-карнитина добавляют в реактор при температуре не выше 30 °С. Проверяют соответствие наименований, количества и серии сырья данным технологической карты.

- *Приготовление смеси для капсулирования.* Компоненты рецептуры дозируют в реактор–гомогенизатор в определенном порядке. Проверяют соответствие наименования, количества и серии сырья технологической карте. Комки и посторонние включения должны отсутствовать. Срок хранения смеси – не более 24 часов в темном месте

- *Приготовление желатинового раствора.* Задаются параметры в программном обеспечении смесителя, температура воды в рубашке – 85 °С; количество очищенной воды – согласно загрузочной карте; скорость оборотов мешалки – 35 об/мин. Загружают взвешенные компоненты в следующей последовательности: вода очищенная, глицерин, желатин. Приготовленный раствор фильтруют через нейлоновый фильтр 0,25 и 0,5 мм.

В последнюю очередь добавляют вспомогательные компоненты – консерванты и пигменты. Время приготовления – 2,5 часа из расчета на 210 кг готового раствора желатина. После окончания процесса желатинизации раствор фильтруют через нейлоновый фильтр 0,2 мм в емкость для хранения, отстаивают от 2 до 4 часов для удаления пузырьков при температуре 58–60 °С и подают на участок изготовления капсул. Срок хранения приготовленного желатина не более 24 часов. Контроль готовности и равномерности окрашивания осуществляется визуально.

- *Капсулирование и досушивание.* Мягкие желатиновые капсулы получают из раствора желатина и смеси для капсулирования на капсульной

машине. При формировании капсул контролируется толщина желатиновой ленты, массу наполнителя и оболочки капсул, качество капсул (капсула должна быть прочно запаяна по шву, быть симметричной относительно шва, однородной по цвету оболочки и содержимого). После цикла предварительной сушки в барабанах, капсулы выгружают в пластиковые поддоны и отправляются в сушильные тоннели на стеках. Капсулы досушивают 30–60 часов в сушильных тоннелях до прекращения падения массы. Температура сушки 20–30 °С, влажность воздуха 20–30 %.

Оценка внешнего вида происходит визуально, отбирают среднюю пробу и передают в производственную лабораторию для испытания на соответствие заявленным требованиям технической документации. Капсула проходит визуальный контроль (капсула должна быть твердой, упругой, не деформироваться при ударе), влажность оболочки не более 4 %. На емкости помещают этикетку с указанием наименования полупродукта, качества, номера партии, даты изготовления, подписи оператора.

- *Фасовка и упаковка.* Проводится в соответствии с технической документацией на производимый биокомплекс.

При фасовке и упаковке биокомплекса учитываются установленные технические стандарты. Образцы готовых БАД отправляют на хранение, контрольный образец передают в коллекцию арбитражных образцов, где соблюдены условия хранения, указанных на этикетке: 25 °С в сухом, защищенном от света месте, 2 года со дня изготовления.

Биокомплекс для профилактики и комплексного лечения сердечно-сосудистых заболеваний в виде БАД прошел государственную регистрацию, внесен в Реестр свидетельств о государственной регистрации и разрешен для производства, реализации и использования (Приложение Б).

Все технологические операции осуществляются согласно требованиям нормативно-технической документации ТУ 9197-336-12424308-14 – Биологически активная добавка «Олеопрен Кардио», ТИ –357 (Приложение В).

Капсулированная форма БАД обеспечивает точность дозирования активных компонентов рецептуры. Инновационностью технологии является

возможность внесения в масляную смесь для капсулирования водорастворимых компонентов с помощью процесса адсорбции на инертный носитель. Это преимущество технологии позволяет расширить ассортимент биологически активных веществ, которые можно вносить при создании новых биоконплексов. Отработана технология внесения активных компонентов в желатиновую оболочку. При производстве биоконплексов используются щадящие технологические параметры, которые являются одним из факторов формирования показателей качества и обеспечения стабильности биологически активных компонентов производимой продукции. Оригинальность способа производства подтверждена патентом РФ № 2836046 от 11.03.2025.

В Таблице 38 приведены основные операции приготовления смеси компонентов биоконплекса для профилактики и комплексного лечения заболеваний, связанных с нарушением нервной системы.

Не допускается хранение смеси для капсулирования биоконплекса более 24 часов. Смесь хранят в темном месте доверху наполненной таре, чтобы исключить окисление [125; 228; 234].

Таблица 38 – Основные операции приготовления смеси компонентов биоконплекса для профилактики и комплексного лечения заболеваний, связанных с нарушением нервной системы [396]

Порядок дозирования компонентов	Операции
Масло подсолнечное рафинированное	При постоянной перемешивании, в масло подсолнечное, которое было предварительно подогрето до 38 °С, последовательно добавляют компоненты рецептуры. Затем, продолжая перемешивание, при понижении температуры до 35 °С вводят полипренолы и токоферола ацетат в смесь.
Антиокислитель Гриндокс 109	
Memree Plus-30L	
Полипренолы смесь 75 %	
Токоферола ацетат 98 %	Перемешивают и гомогенизируют
Аэросил (диоксид кремния)	
Глицин (Измельченный и просеянный)	Перемешивают и гомогенизируют

Капсулирование выполняется с использованием станка полуавтоматического типа, специально предназначенного для этого процесса, при постоянном перемешивании смеси. Среднюю пробу капсул отбирают и анализируют в аккредитованной испытательной лаборатории. Фасовку и упаковку осуществляют по требованиям технических условий ТУ 9197-360-12424308-14 – Биологически активная добавка «Олеопрен Нейро» и ТИ 360 на разработанный продукт (Приложение В).

Технология производства биокомплекса для профилактики и комплексного лечения заболеваний печени состоит из стадий технологического процесса, приведенных на Рисунке 26 [231; 236]. Порядок дозирования и смешения компонентов биокомплекса указан в Таблице 39.

Таблица 39 – Порядок дозирования и смешения компонентов биокомплекса для профилактики и комплексного лечения заболеваний печени

Порядок дозирования компонентов	Операции
Масло подсолнечное рафинированное	В процессе постоянного перемешивания ингредиенты последовательно добавляются в подсолнечное рафинированное масло, предварительно разогретое до 38 °С
Антиокислитель Гриндокс 109	
Лецитин жидкий соевый 62 %	
Токоферола ацетат 98 %	Токоферол ацетат и полипrenoлы вносятся в смесь при температуре к 35 °С, в процессе перемешивания
Полипrenoлы смесь 75 %	
Силимарин 80	Силимарин просеивают через сито с размером ячейки 0,4 мм и вносят при перемешивании с последующей гомогенизацией

Все технологические операции осуществляются согласно требованиям нормативно-технической документации на разработанный продукт ТУ 9197-336-12424308-14 – Биологически активная добавка ««Олеопрен Геп», ТИ –336 (Приложение В).

Особенности технологии биокомплекса иммуномоделирующего и регенерирующего действия представлена в Таблице 40. Технология включает операции, приведенные на Рисунке 27. На стадии подготовки смеси дозирование компонентов осуществляется в определенном порядке. В Радиамулс МСТ 2107К добавляется антиокислитель «Гриндокс 539» и провитаминный концентрат хвойный, смесь перемешивается до полного растворения (Таблица 52). Затем вводятся предварительно просеянные сухие компоненты – мумие экстракт, гриб чаги экстракт, лимонника экстракт, элеутерококка экстракт, маточное молочко, аэросил, гомогенизируются до получения однородной массы без посторонних включений и комков [231; 374].

Таблица 40 – Порядок дозирования и смешения компонентов биокомплекса иммуномоделирующего и регенерирующего действия

Порядок дозирования компонентов	Операции
Каприл-каприновые триглицериды	В Radiamuls добавить гриндокс 539, провитаминный концентрат хвойный, перемешать до растворения, затем добавить при перемешивании предварительно просеянные все сухие компоненты, в последнюю очередь перемешать аэросил 380 и гомогенизировать 5 минут
Концентрат провитаминный хвойный	
Мумие экстракт	
Чаги экстракт	
Элеутерококка экстракт	
Лимонника экстракт	
Маточное молочко	
Аэросил 380	
Гриндокс 539	

Для биокомплекса разработаны нормы для выпуска – документированные в ТУ 10.89.19-468-12424308-2017 – Биологически активная добавка «Олепрен Генез» и ТИ – 468 (см. Приложение В).

Смесь для капсулирования биокомплекса хранят в темном месте без доступа кислорода не более 24 часов. Мягкие желатиновые капсулы при постоянном перемешивании смеси получают на полуавтоматическом капсульном станке. Перед упаковкой продукта отбирают среднюю пробу и передают для контроля качества. В соответствии с требованиями технических условий осуществляют фасовку и упаковку продукта [237].

6.2 Изучение показателей качества и функциональной направленности системных биокомплексов на основе полипrenoлов с широким спектром биологической активности

6.2.1 Определение регламентируемых показателей качества биокомплекса для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, сроков и режимов хранения

Были осуществлены испытания, которые включали в себя анализ органолептических свойств, проверку физических и химических параметров, а также гигиеническую и токсикологическую безопасность биокомплекса на различных этапах ее жизненного цикла, вплоть до истечения срока годности, который составлял 27 месяцев, при условии хранения в темном, сухом месте при температуре не более 25 °С.

По органолептическим характеристикам БАД представляет собой мягкие капсулы из желатина красного цвета, имеющие специфический, характерный используемому сырью вкус и запах. Особенностью капсул является наличие внутреннего осадка, при этом средний вес одной капсулы составляет 790 мг, с возможным колебанием от 711 до 869 мг.

Анализировали наличие токсичных веществ, включая химические препараты для защиты растений и уровень микробной загрязненности, с учетом норм и правил, установленных в документе Технического регламента Таможенного союза № 027/2012 [202]. Представленные результаты в таблицах 41 и 42 подтверждают, что биокомплекс для профилактики и комплексного лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в полной мере удовлетворяет требованиям санитарии и гигиены, безопасности и гигиенического благополучия. В исследованной продукции отсутствуют вредные микроорганизмы, в том числе сальмонелла.

Таблица 41 – Показатели безопасности биокомплекса для профилактики и комплексного лечения сердечно-сосудистых заболеваний (усредненные показатели n = 6)

Наименование показателя		Содержание, мг/кг, не более	Фактическое содержание, мг/кг
Токсичные элементы	Свинец	0,1	Менее 0,1
	Мышьяк	0,1	Менее 0,1
	Кадмий	0,01	Менее 0,05
	Ртуть	0,01	Менее 0,05
	Железо	1,5	Менее 1,5
	Медь	0,1	Менее 0,1
Пестициды	ГХЦГ (сумма изомеров)	0,05	Менее 0,05
	ДДТ и его метаболиты	0,1	Менее 0,1
Пестициды	Гептахлор	Не допускается (<0,002)	Не обнаружено
	Алдрин	Не допускается (<0,002)	Не обнаружено

Таблица 42 – Санитарно-гигиенические показатели биокомплекса для профилактики и комплексного лечения сердечно-сосудистых заболеваний

Наименование показателя	Нормы, допускаемые значения	Результат испытаний
КМАФАнМ, КОЕ/г	Не более 10 000	100
БГКП (колиформы) в 0,1 г	Не допускаются	Не обнаружены
Дрожжи и плесени, КОЕ/г	Не более 100	10
Патогенные, в.ч. сальмонеллы в 10 г	Не допускаются	Не обнаружены
E.Coli в 1,0 г	Не допускаются	Не обнаружены

Регламентируемые показатели качества биокомплекса контролировали сразу после изготовления, через 12, 24 и 27 месяца (Таблица 43).

Сохранность ингредиентов в течение 24 месяцев составила: полипренолов – 97,4 %, потери – 2,6 %; витамина Е – 91,7 %, потери – 8,3 %;

L-карнитина – 97,6 %, потери – 2,4 %; ликопина – 98,1 %, потери – 1,9 %; коэнзима Q10 – 96,3 %, потери – 3,7 %. Перекисное число выросло на 14,9 %. Все показатели в пределах погрешности соответствуют нормативным значениям. С учетом производственного опыта и полученных данных, содержание рецептурных компонентов изначально было рассчитано с учетом потерь при хранении и погрешностей измерения.

На основании анализа регламентируемых показателей, определяемых у биокомплекса для профилактики и комплексного лечения сердечно-сосудистых заболеваний на производстве и после хранения в течение 12, 24, 27 месяцев был установлен срок реализации – 24 месяца при вышеуказанных условиях с необходимым запасом времени – три месяца.

Таблица 43 – Изменение регламентируемых показателей в 1 капсуле биокомплекса для профилактики и комплексного лечения сердечно-сосудистых заболеваний в течение 27 месяцев (n=5, p <0,05)

Показатели	Норма	При производстве	Через 12 месяцев	Через 24 месяца	Через 27 месяцев
Содержание полипrenoлов, мг	Не менее 5,0	5,1±0,26	5,1±0,26	5,0±0,25	4,97±0,25
Содержание витамина E, мг	2,6–4,9	3,6±0,18	3,5±0,18	3,5±0,18	3,3±0,17
Содержание L-карнитина, мг	18–27	25,1±1,26	24,9±1,25	24,5±0,18	24,5±1,23
Содержание ликопина, мг	500–750	630,0±31,5	625,0±31,3	622,2±31,1	618,3±30,9
Содержание коэнзима Q10, мг	3,0–4,5	5,4±0,27	5,3±0,27	5,3±0,27	5,2±0,26
Перекисное число, ммоль/кг	Не более 10,0	4,0±0,2	4,1±0,2	4,3	4,7

Подлинность и количественное содержание токоферола ацетат 98 %, полипrenoлов, коэнзима 100 %, карнитина L устанавливали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Хроматограммы и спектрограммы приведены на Рисунках 27–31.

Пик токоферола на хроматограмме раствора пробы идентифицировали в сравнении с результатом анализа стандартного раствора токоферола ацетат с известной концентрацией по площади пика (Рисунок 28).

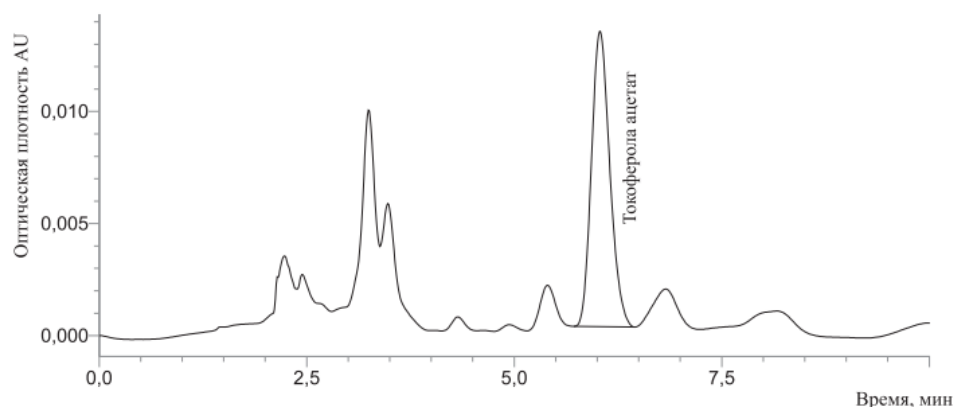


Рисунок 28 – Хроматограмма количественного определения содержания токоферола ацетат при длине волны 284 нм и времени удерживания 5,991 мин

Пик полипrenoлов на хроматограмме раствора пробы идентифицировали в сравнении с результатом анализа стандартного вещества полипrenoла по площади пика (Рисунок 29).

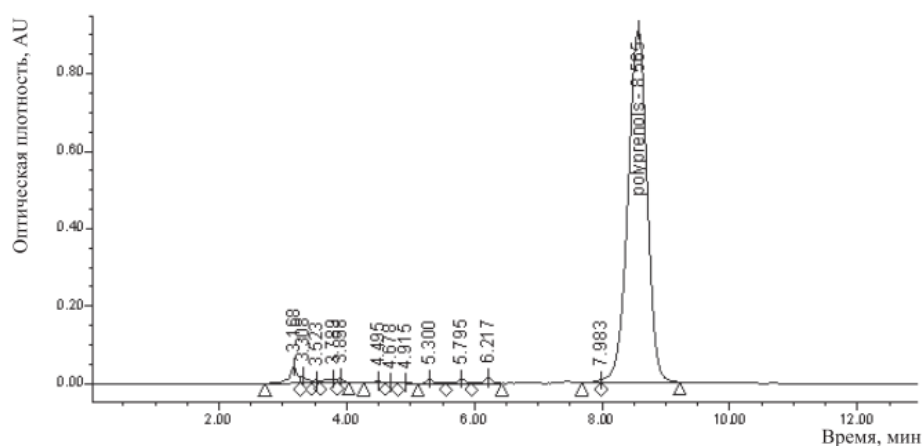


Рисунок 29 – Хроматограмма количественного определения содержания хвойных полипrenoлов при длине волны 205 нм и времени удерживания 8,56 мин

Подлинность и содержание коэнзима Q10 идентифицировали на хроматограмме раствора пробы (Рисунок 30).

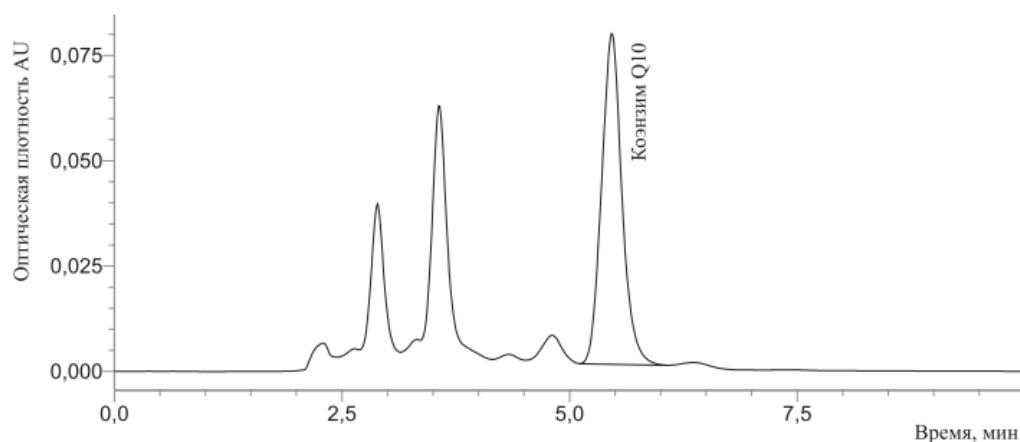


Рисунок 30 – Хроматограмма количественного определения содержания коэнзима Q10 при длине волны 275 нм и времени удерживания 5,55 мин

На хроматограмме идентифицировали пик L-карнитина, по площади которого в сравнении с результатом анализа стандартного раствора определяли его содержание (Рисунок 31).

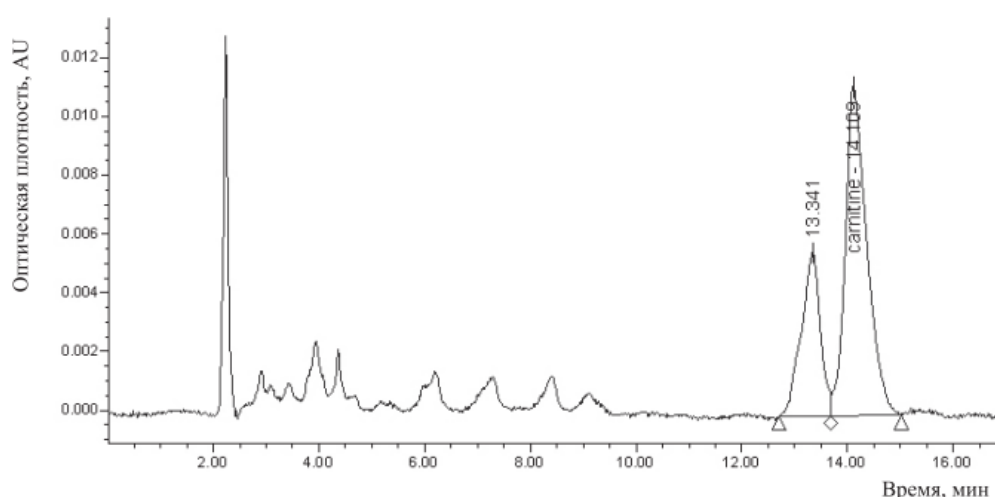


Рисунок 31 – Хроматограмма количественного определения содержания L-карнитина при длине волны 205 нм и времени удерживания 14,06 мин

Спектрофотометрическим методом определяли подлинность и содержание ликопина. На представленной диаграмме (Рисунок 32), ликопин определяли при длине волны 475 нм, используя сравнение с эталонным образцом. Концентрацию ликопина вычисляли, исходя из величины поглощения света при той же длине.

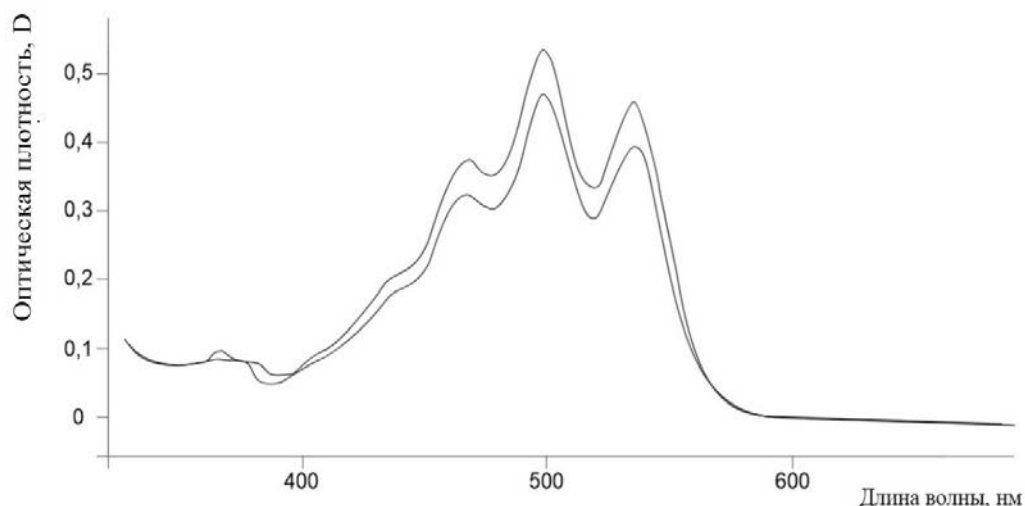


Рисунок 32 – Электронный УФ-спектр поглощения микрокапсулированного ликопина при длине волны 475 нм

Гарантированный срок годности предполагали 24 месяца. Биокomплекс хранили при температуре 18–20 °С и относительной влажности воздуха не более 75 %. Как видно из Таблицы 17, в образцах происходит незначительное падение содержания активных компонентов в течение срока хранения.

Удостоверение качества и безопасности на биокomплекс приведено в Приложении Г.

Показатели пищевой ценности приведены в Таблице 44.

Таблица 44 – Показатели пищевой ценности биокомплекса

Наименование показателя	Содержание, г/100г
Углеводы	0,0
Белки	21,0
Жиры	68,0
Сахароспирты	6,0
Энергетическая ценность, ккал	710,0

Одним из основных механизмов действия биокомплекса при сердечно-сосудистых заболеваниях является его антиоксидантная активность (АОА). Оценку содержания антиоксидантов (АО) и кинетический критерий *K* АОА биокомплекса проводили методом вольтамперометрии на приборе «АОА Анализатор» [21; 94; 95]. В качестве стандартного вещества, обладающего определенной антиоксидантной активностью (АОА), использовали индивидуальное вещество глутатион.

В связи с тем, что в составе биокомплекса присутствуют водорастворимые (L-карнитин) и жирорастворимые АО (полипренолы, коэнзим Q10, токоферола ацетат, ликопин, Гриндокс 539), анализ проводили в разных растворителях. В первой серии опытов (1) использовали фоновый электролит для водорастворимых АО на основе фосфатного буфера ФЭ1, представляющего собой эквимольную смесь Na_2PO_4 и KH_2PO_4 в дистиллированной воде (pH 6,86). Концентрацию АО в продукте определяли относительно индивидуального соединения глутатиона, который растворяли в дистиллированной воде в количестве 1,0 мг/мл. Анализ содержимого капсулы проводился после тщательного перемешивания до однородного состояния и растворения 0,02 и 0,10 мл в 10 мл фосфатного буфера.

Во второй серии опытов (2) содержимое капсулы перемешивалось до однородного состояния с этиловым спиртом в соотношении 1:1. Полученная смесь термостатировалась в течение 1 ч при температуре не выше 40 °С. Далее, по аналогии с первой серией опытов, измерялся кинетический критерий *K* при концентрации анализируемого образца 0,02 и 0,1 мл в 10 мл фосфатного буфера pH 6,86 (ФЭ2).

В третьей серии опытов (3) содержимое капсулы перемешивалось до однородного состояния в растворе спирт-толуол (1:1), далее по аналогии с 1 и 2 серией опытов измерялся кинетический критерий K при концентрации 0,02 и 0,10 мл в 10 мл фонового электролита ФЭЗ на основе 0,1 М раствора перхлората натрия NaClO_4 .

Схему генерации активных кислородных радикалов на поверхности рабочего электрода можно представить следующим образом:

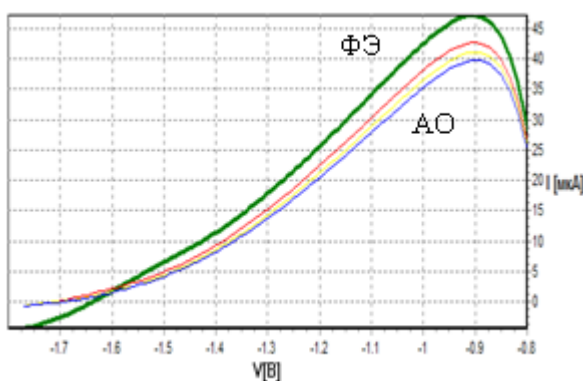
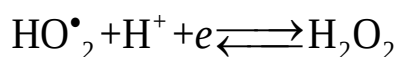
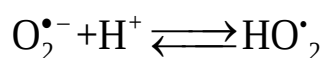
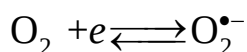


Рисунок 33 – Вольтамперограмма фонового электролита ФЭ и с добавлением исследуемого вещества АО

Присутствие в системе АО приводит к снижению концентрации свободных радикалов, что отражается на уменьшении величины анализируемого тока на вольтамперограмме (Рисунок 33). Преимущественный механизм взаимодействия антиоксидантов с кислородом является антирадикальным.

В Таблице 45 приведены значения кинетического критерия и содержания АО в субстанции биокомплекса. В первой и во второй серии эксперимента биокомплекс не полностью растворился как в фосфатном

буфере, так и с добавлением горячего этилового спирта из-за присутствия жирорастворимых АО. С увеличением концентрации биокомплекса количество АО возрастает.

Активность кинетического критерия K , отражающего количество кислорода и активных кислородных радикалов, прореагировавших с антиоксидантом за минуту времени, и количество АО в биокомплексе возрастают в фоновом ФЭЗ за счет жирорастворимых АО.

В Разделе 3.5 (Таблице 18) приведены значения K АОА индивидуальных БАВ, определяющих АОА биокомплекса. Суммарная АОА биокомплекса, приведенная в Таблице 18, выше, чем для индивидуальных АО, что подтверждает наличие эффекта синергизма при содержании 5 компонентов. Хотя в работе [95] показано, что многокомпонентные смеси менее активны за счет сферического эффекта по отношению к процессу катодного восстановления O_2 , чем смеси содержащие 2 компонента. В нашем случае при низкой концентрации индивидуальных АО подобные эффекты не наблюдались.

Таблица 45 – Значения критерия K АОА и содержание АО в капсулированной субстанции биокомплекса (усредненные показатели $n = 6$)

ФЭ	Концентрация, мкл/мл ФЭ	K , мкмоль/л·мин	АО, 10^{-6} моль/л	Примечание
ФЭ1	2,0	$2,70 \pm 0,04$	0,21	плохо растворяется в ФЭ
	10,0	$2,42 \pm 0,06$	0,79	
ФЭ2	2,0	$3,90 \pm 0,07$	0,22	плохо растворяется в ФЭ
	10,0	$2,81 \pm 0,04$	1,27	
ФЭ3	2,0	$5,00 \pm 0,08$	0,39	хорошо растворяется в ФЭ
	1,00	$4,00 \pm 0,04$	1,29	

*ФЭ – фоновый электролит

По результатам экспериментов можно заключить, что исследованный биокомплекс обладает двумя уровнями защиты от активных форм кислорода, образующихся в процессе метаболизма. Уровень защиты жирорастворимыми АО, α -токоферолом (витамин Е), ликопином, полипrenoлами, являющихся

ловушкой радикалов, осуществляется путем перехватывания неспаренного электрона перекисных радикалов липидов.

Второй уровень антиоксидантной защиты может быть представлен активно функционирующей в организме системы биорегенерации витамина Е: коэнзим Q10, взаимодействуя с радикалом α -токоферола, способен восстанавливать его, возвращая ему АО свойства. Функция редокс-молекулы коэнзима Q10 заключается в переносе электронов в дыхательной цепи митохондрий и регенерации эндогенных АО. Действие α -токоферола и убихинона состоит также в инактивации радикалов $O^{\cdot}_2$, $HO^{\cdot}_2$ и наиболее агрессивного из активных форм кислорода – $OH^{\cdot}$ -радикала [46].

Суммарная антиоксидантная активность биокомплекса – это показатель, определяемый взаимодействием между всеми составляющими ингредиентами в биокомплексе.

Наличие существенного кооперативного эффекта при малых концентрациях антиоксидантов в анализируемой пробе подтверждает функциональное действие биокомплекса при оксидативном стрессе. Помимо этого, антиоксиданты обеспечивают защиту биокомплекса от перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот, о чем свидетельствуют низкие значения перекисного числа в течение срока хранения.

6.2.2 Определение регламентируемых показателей качества биокомплекса для профилактики заболеваний, связанных с нарушением нервной системы, сроков и режимов хранения

Исследования были направлены на оценку параметров, которые определяют характеристики качества, безопасность и пищевую ценность специализированного продукта. В рамках анализа были исследованы

органолептические показатели: вкус, цвет, запах и внешний вид, количественное содержание активных компонентов.

Показатели качества и безопасности биокомплекса анализировали в аккредитованной испытательной лаборатории компании «Артлайф». Продукт представляет собой мягкую желатиновую окрашенную капсулу, средняя масса которой составляет 790 мг с (711–869 мг), содержимое имеет специфический вкус и запах, допускается осадок (Таблица 46).

Было проведено исследование показателей безопасности (содержание токсических веществ (кадмий, ртуть, свинец, мышьяк, железо, медь) и определение патогенной микрофлоры (сальмонеллы). Все заявленные показатели были в пределах нормы.

Качество и функциональные свойства биокомплекса определяются содержанием полипренолов и витамина Е. Их идентификацию и содержания в биокомплексе определяли методом ВЭЖХ. На хроматограмме пик токоферола идентифицировали при длине волны 284 нм и времени удерживания 6,2 мин (Рисунок 28). Содержание полипренолов определяли на хроматограмме при длине волны 205 нм и времени удерживания вещества – 5,931 мин (Рисунок 29).

Таблица 46 – Показатели качества биокомплекса для профилактики заболеваний, связанных с нарушением нервной системы (усредненные показатели n = 6)

Наименование показателя	Нормы, допускаемые значения	Результат испытаний
Внешний вид	Мягкие желатиновые капсулы	Соответствует
Цвет содержимого капсулы	От желтого до оранжевого, допускается осадок	Соответствует
Вкус и запах содержимого капсулы	Специфический	Специфический

Продолжение Таблицы 46

Наименование показателя	Нормы, допускаемые значения	Результат испытаний
Средняя масса капсул, мг	711,0–869,0	824,0±41,2
Витамин Е, мг в 1 капсуле	2,6–4,9	3,8±0,19
Содержание полипренолов, мг в 1 капсуле	Не менее 5,0	5,3±0,27
Перекисное число, ммоль/кг	Не более 10,0	3,11±0,16

Результаты испытаний свидетельствуют, что определяемые показатели качества и безопасности биокомплекса соответствуют регламентируемым показателям (Таблица 46, 47).

Полипренолы и витамин Е обладают антиоксидантной активностью (АОА) предохраняют продукт от перекисного окисления. Поэтому одним из показателей качества продукта является антиоксидантная активность, анализируемая вольтамперометрическим методом (Таблица 48).

Таблица 47 – Санитарно-токсикологические и санитарно-гигиенические показатели биокомплекса (усредненные показатели n = 6)

Наименование показателя	Допустимые значения	Результат испытаний
Медь (в содержимом капсулы), мг/кг	Не более 0,1	0,2±0,01
Железо (в содержимом капсулы), мг/кг	Не более 1,5	0,76±0,04
Кадмий, мг/кг	Не более 0,05	Менее 0,01
Свинец, мг/кг	Не более 0,10	0,05±0,0025
Мышьяк, мг/кг	Не более 0,1000	Менее 0,005
Ртуть, мг/кг	Не более 0,030	Менее 0,005
Патогенные, в.ч. сальмонеллы в 10 г	Не допускаются	Не обнаружены

Содержимое капсулы плохо растворялось в водной (ФЭ1) и водно-спиртовой среде (ФЭ2). Растворимость компонентов увеличилась в фоновом электролите ФЭ3 и растворе спирт-толуола в соотношении 1:1. По значению кинетического критерия антиоксидантной активности K определяли количество кислорода и активных кислородных радикалов, прореагировавших с антиоксидантом за минуту времени. Содержание антиоксидантов АО в продукте рассчитывали относительно содержания АО в глутитионе.

Таблица 48 – Значения антиоксидантной активности биокомплекса для профилактики и комплексного лечения заболеваний, связанных с нарушением нервной системы (усредненные показатели $n = 6$)

ФЭ	Концентрация, мкл/мл ФЭ	K , мкмоль/л·мин	АО, 10^{-6} моль/л	Примечание
ФЭ1	0,02 0,10	$2,68 \pm 0,03$ $5,64 \pm 0,05$	0,44 0,88	плохо растворяется в ФЭ
ФЭ2	0,02 0,10	$1,36 \pm 0,09$ $1,90 \pm 0,07$	0,15 0,22	плохо растворяется в ФЭ
ФЭ3	0,02 0,10	$1,86 \pm 0,07$ $2,63 \pm 0,03$	0,28 0,86	растворяется в ФЭ

Компоненты содержимого капсулы в водной среде буферного электролита характеризуются наиболее высоким значением критерия K и содержанием АО, что предполагает большую активность биокомплекса в организме человека. С увеличением концентрации образца в фоновом электролите значение критерия K АОА и содержание антиоксидантов возрастают.

В процессе изготовления и на протяжении 12, 24 и 27 месячных интервалов хранения производился контроль качественных характеристик биокомплекса, чтобы установить срок годности.

Хранение осуществлялось при комнатной температуре не выше 25 °С, в месте, где отсутствует влага и доступ света ограничен. Содержания активных компонентов полипrenoлов, фосфатидилсерина и фосфатидной кислоты в течение 12 месяцев не изменялось (Рисунки 34 и 35). С увеличением срока хранения до 24 и 27 месяцев наблюдалось незначительное падение их количества.

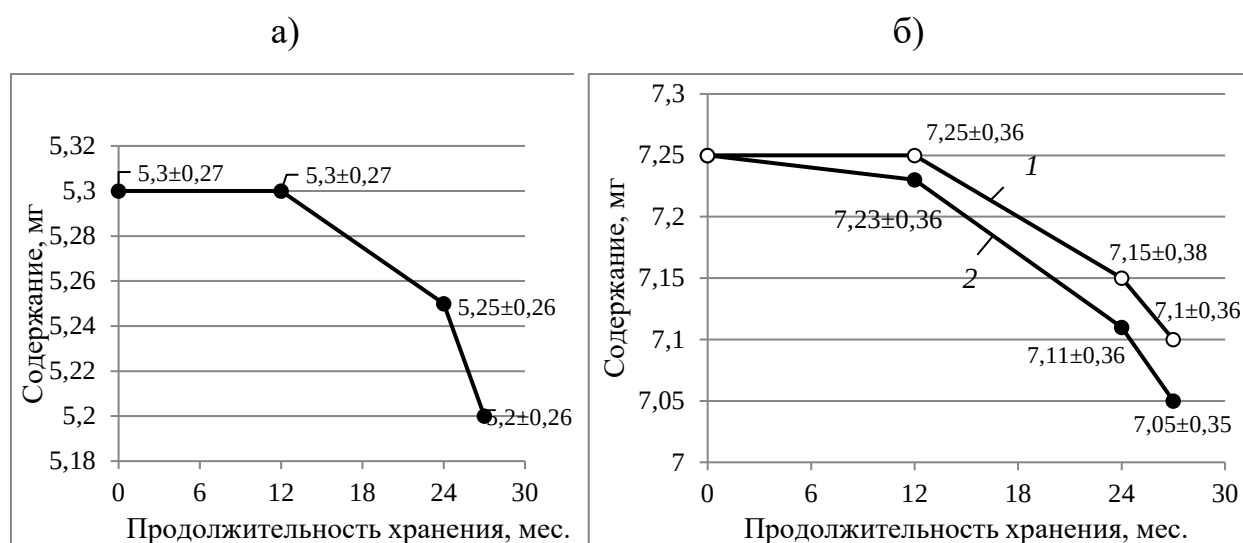


Рисунок 34 – Влияние времени хранения биокомплекса на регламентируемые показатели в течение 27 месяцев: а) содержание полипrenoлов; б) содержание фосфатидилсерина (1), содержание фосфатидной кислоты (2)

Сохранность ингредиентов в продукте через 24 месяца составила: полипrenoлов – 99,0 %, потери – 1,0 %; витамина Е – 99,2 %, потери – 0,8 %; фосфатидилсерина – 98,0 %, потери – 2,0 %; фосфатидной кислоты – 98,6 %, потери – 1,4 %; глицина – 99,0 %, потери – 1,0 %; лецитина – 98,2 %, потери – 1,8 %. Перекисное число выросло с 3.1 до 4.4 ммоль/кг. Контролируемые показатели в течение 24 месяцев изменяются в пределах погрешности и соответствуют нормативным значениям.

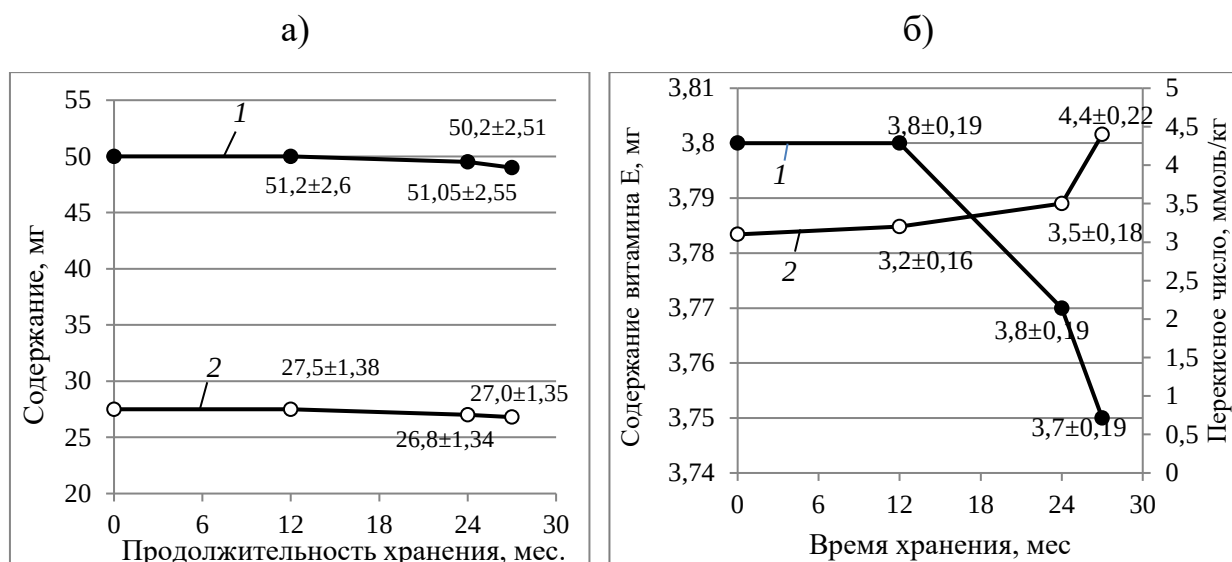


Рисунок 35 – Влияние времени хранения на регламентируемые показатели в течение 27 месяцев: а) содержание глицина (1), содержание лецитина (2); б) содержание витамина Е (1), перекисное число (2)

Показатели пищевой и энергетической ценности рассчитаны и указаны в Таблице 49.

Таблица 49 – Показатели пищевой ценности биокомплекса для профилактики и комплексного лечения заболеваний, связанных с нарушением нервной системы

Наименование показателя	Содержание, г/100г
Углеводы	0
Белки	21,0
Жиры	65,0
Сахароспирты за исключением эритрита	10,0
Энергетическая ценность, ккал	693,0

Анализ органолептических, физико-химических и показателей качества и безопасности показывает стабильность продукта при соблюдении условий хранения в течение заявленного срока годности с запасом прочности 3 месяца. [228; 232; 234].

6.2.3 Определение регламентируемых показателей качества биокомплекса для профилактики заболеваний печени, сроков и режимов хранения

Для того чтобы оценить уровень качества и безопасности, выпускаемого биокомплекса, были установлены критерии, включающие в себя анализ органолептических, физических, химических, а также гигиенических и токсикологических характеристик на всех этапах изготовления и после завершения периода хранения, который составляет 27 месяцев.

Органолептические показатели включают в себя внешний вид, вкус, запах. Продукт выпускается в форме мягких желатиновых капсул, цвет – от светло-коричневого до коричневого, обладающих специфическим вкусом и запахом, свойственному используемому сырью (согласно данным, приведенным в Таблице 50). Отмечено, что внутри капсул может находиться осадок, средний вес одной капсулы равен 790 мг (с возможным разбросом от 711 до 869 мг). Количественное и качественное содержание активных веществ в капсулах соответствует установленной рецептуре.

Исследование на содержание вредных веществ, пестицидов и уровень микробной загрязненности проводилось в соответствии с критериями, установленными в Техрегламенте Таможенного союза 027/2012, который касается норм безопасности для определенных категорий специализированных пищевых продуктов, включая питание с диетическими, лечебными и профилактическими диетическими свойствами [201].

Исследование показало, что биокомплекс соответствует безопасности. Согласно данным, представленным в Таблице 51, показатели токсичности и микробиологической чистоты и безопасности биодобавки находятся на уровне, который существенно ниже, чем допустимый.

Таблица 50 – Органолептические и физико-химические свойства биокомплекса для профилактики и комплексного лечения заболеваний печени

Наименование показателя	Содержание, характеристики	Результат
Внешний вид	Мягкие желатиновые капсулы	Красный
Цвет содержимого капсулы	Светло-коричневый или коричневый, допустим осадок внутри капсулы	Специфический
Вкус и запах содержимого капсулы	Специфический	Мягкие желатиновые капсулы
Средняя масса содержимого капсулы, мг	600,0 (от 540,0 до 660,0)	598,0±29,9
Средняя масса капсулы, мг	790,0 (от 711,0 до 869,0)	831,0±41,6
Содержание витамина Е, в 1 капсуле, мг	7,5 (от 5,25 до 9,75)	9,3±0,47
Содержание фосфолипидов, в 1 капсуле, мг	100,0	116,5±5,83
Содержание флаволигнанов (силибин), в 1 капсуле, мг	15,0	15,2±0,8
Сумма полипренолов, в 1 капсуле, мг	5,0	5,2±0,26
Кислотное число, мг/КОН/г, не более	0,6	0,2±0,01
Перекисное число, ммоль/кг, не более	10,0	0,39±0,02

Таблица 51 – Санитарно-токсикологические показатели биокомплекса для профилактики и комплексного лечения заболеваний печени

Наименование показателя		Допустимый уровень содержания	Результат
Токсичные элементы	Железо (в содержимом капсулы), мг/кг	Не более 5,0	Менее 5,0 мг/кг
	Медь	Не более 0,4	Менее 0,4 мг/кг
	Кадмий	Не более 0,05	Менее 0,05
	Ртуть	Не более 0,03	Менее 0,01

Продолжение Таблицы 51

Наименование показателя		Допустимый уровень содержания	Результат
Токсичные элементы	Мышьяк	Не более 0,1	Менее 0,01
	Свинец	Не более 0,10	Менее 0,1
Пестициды	ГХЦГ (сумма изомеров)	Не более 0,05	Менее 0,05
	ДДТ и его метаболиты	Не более 0,1	Менее 0,05
	Гептахлор	Не допускается	Не обнаружено
	Алдрин	Не допускается	Не обнаружено

Проведены исследования антиоксидантной активности биокомплекса, одним из механизмов действия которого при лечении алкогольного гепатита является антиоксидантная функциональная направленность.

В составе биокомплекса содержатся полипrenoлы, силимарин, токоферола ацетат, гриндокс, проявляющие антиоксидантную активность. Антиоксидантам в жизнедеятельности организма принадлежит важная роль. Для создания энергии в форме аденозитфосфорной кислоты митохондрии, восстанавливая кислород, переносят электроны. При этом образуются свободные радикалы активного кислорода, которые пытаются получить электроны от какой-либо молекулы, повреждая клеточные мембраны, стенки сосудов, белки, жиры. Антиоксиданты приводят к обрыву цепей свободных радикалов. Активность антиоксидантной системы организма зависит от полноценного питания и адекватного поступления нутриентов [107; 257].

Вольтамперометрическим методом определяли содержание антиоксидантов в продукте антиоксидантную активность в водной среде и органических растворителях (Таблица 52). Наиболее высоким значением критерия K и содержанием АО характеризуются компоненты содержимого капсулы в водной среде буферного электролита. Отмечена зависимость критерия K АОА и содержания антиоксидантов от концентрации образца в фоновом электролите.

Таблица 52 – Значения антиоксидантной активности биоконплекса для профилактики и комплексного лечения заболеваний печени

ФЭ	Концентрация, мкл/мл ФЭ	K , мкмоль/л·мин	АО, 10^{-6} моль/л	Примечание
ФЭ1	2,0	$2,53 \pm 0,02$	0,24	плохо растворяется в ФЭ
	10,0	$3,67 \pm 0,04$	0,79	
ФЭ2	2,0	$2,06 \pm 0,06$	0,12	плохо растворяется в ФЭ
	10,0	$1,9 \pm 0,05$	0,39	
ФЭ3	2,0	$2,16 \pm 0,07$	0,48	хорошо растворяется в ФЭ
	1,0	$3,33 \pm 0,04$	0,99	

Методом обращенно-фазовой ВЭЖХ с УФ-детектированием анализировали в БАД содержание полипренолов, витамина Е, силимарина. Хроматограммы полипренолов, витамина Е приведены на Рисунках 28, 29. Флаволигнаны на хроматограмме представлены рядом соединений (Рисунок 36).

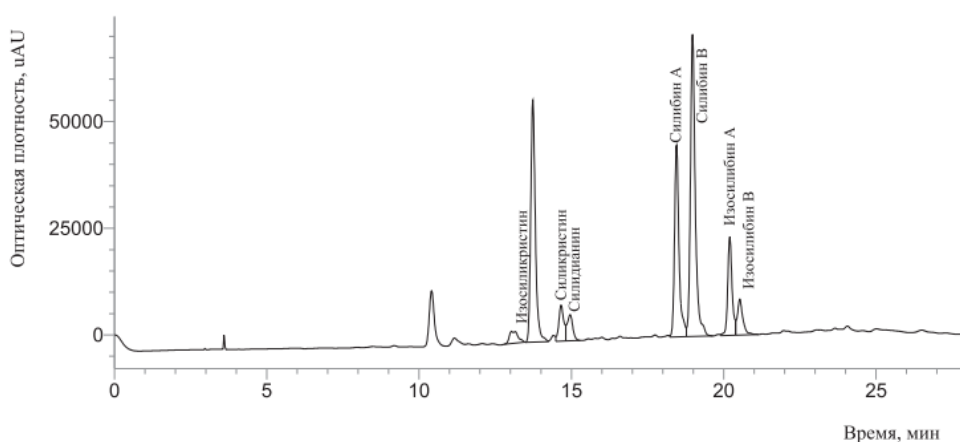


Рисунок 36 – Хроматограмма флаволигнанов (УФ-детектирование при длине волны 288 нм, пики с временем удерживания принадлежат:

идосиликристин – 13,15 мин; силикристин – 13,73 мин;
 силидианин – 14,64 мин; силибинин А – 18,42 мин; силибинин В – 18,95 мин;
 идосилибин А – 20,17 мин; идосилибин В – 20,49 мин)

Через 12 месяцев концентрация биологически активных компонентов в капсуле незначительно снизилась: полипrenoлы – на 4,5 %, витамин Е – на 2,5 %, флаволигнаны – на 1,6 %, перекисное число возросло до 4,0 ммоль/кг. Сохранность продукта в течение 24 и 27 месяцев изменялась в пределах регламентируемых показателей (Рисунок 37).

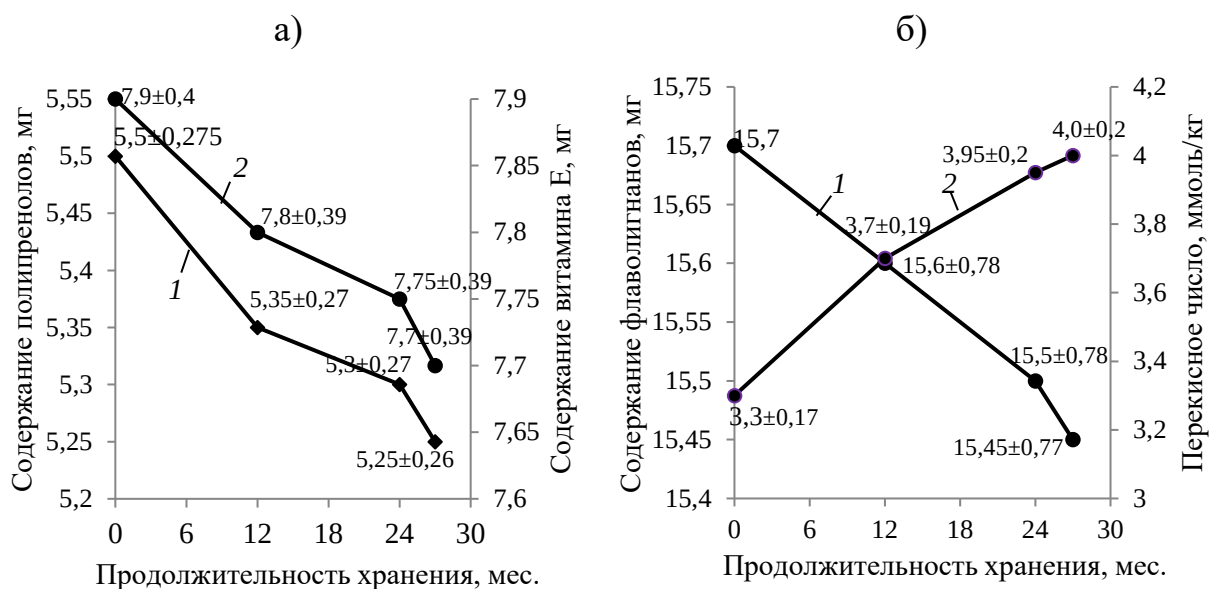


Рисунок 37 – Влияние времени хранения биокомплекса на регламентируемые показатели в течение 27 месяцев: а) 1 – содержание полипrenoлов; 2 – витамина Е; б) 1 – содержание флаволигнанов; 2 – перекисное число

Анализ состава продукта, микробиологических, гигиенических и токсикологических показателей в условиях хранения показал, что продукт сохраняет свои свойства на протяжении 24 месяцев. Показатели пищевой ценности и его калорийность указаны в Таблице 53.

Таблица 53 – Показатели пищевой ценности биокомплекса для профилактики и комплексного лечения заболеваний печени

Наименование показателя	Содержание, г/100г
Углеводы	0
Белки	14,0
Жиры	57,0
Сахароспирты за исключением эритрита	10,0
Энергетическая ценность, ккал	593,0

Функциональные свойства разработанного биоконплекса определяются действием нескольких эффективных биологически активных компонентов, используемых в качестве гепатопротекторов. В составе биоконплекса, благодаря наличию полипренолов и витамина Е, которые обладают антиоксидантными свойствами, витамин Е активно вовлекается в обмен веществ долихола и играет ключевую роль в процессе транспортировки свободных радикалов. Считается, что именно окислительный стресс играет решающую роль в поражении клеток печени. Установлено, что содержание холестерина повышается при снижении уровня долихолов и убихинона во всех гепатомах. Постепенно накапливающиеся повреждения в дыхательной цепи митохондрии снижают ее эффективность и приводят к увеличению высокоактивных форм кислорода. Это в свою очередь вызывает еще большее повреждение митохондрий и все более возрастающее производство активных форм кислорода. Свободные радикалы наиболее опасны для липидов, содержащих двойные связи [108; 258; 286].

Основные строительные элементы клеточных оболочек, называемые эссенциальными фосфолипидами, играют ключевую роль в поддержании здоровья клетки. Они способствуют восприятию и усвоению клетками необходимых энергетически насыщенных фосфолипидов, которые в точности совпадают с фосфолипидами, производимыми организмом, особенно при различных сбоях метаболических процессов. При интеграции в мембраны эти фосфолипиды эффективно доставляются в клетки печени, способствуя улучшению функциональных показателей и биохимических характеристик, связанных с несколькими формами хронического гепатита, жировым поражением печени и циррозом, благодаря действию эссенциальных фосфолипидов.

В случае данных болезней устойчивость клеток печени к вредным веществам уменьшается, разрушается способность печени очищать организм от токсинов и снижается работа системы, борющейся со свободными радикалами. Применение определенных жизненно важных жиров помогает восстановить целостность и работу клеточных мембран печени, способствуя

их правильному обмену веществ. Терапия с использованием этих жизненно важных жиров значительно улучшает показатели крови, такие как уровни АСТ и АЛТ, и способствует уменьшению воспалительных процессов и тканевых повреждений.

Отмечается заметное улучшение здоровья, включая снижение воспаления желчевыводящих путей, уменьшение некроза в дольках печени и повышение общего благополучия у тех, кто использует БАД по сравнению с их состоянием до начала лечения. Также были успешно разработаны, официально утверждены и внедрены в производство технические и технологические инструкции для производства биокомплекса (Приложение Б).

6.2.4 Определение регламентируемых показателей качества и безопасности биокомплекса иммуномоделирующего и регенирирующего действия, сроков и режимов хранения

Определены органолептические и физико-химические показатели биокомплекса иммуномоделирующего и регенирирующего действия (Таблица 54). Капсулы, выполненные из желатина, окрашены в коричневый оттенок, присутствие небольшого осадка допустимо.

Таблица 54 – Органолептические, физико-химические показатели и содержание биологически активных веществ в биокомплексе иммуномоделирующего и регенирирующего действия [237]

Наименование показателя	Характеристика, содержание	Результат
Внешний вид	Мягкие желатиновые капсулы	Мягкие желатиновые капсулы
Цвет содержимого капсул	Коричневый, допускается выпадение осадка	Коричневый

Продолжение Таблицы 54

Наименование показателя	Характеристика, содержание	Результат
Запах и вкус содержимого капсул	Специфический	Специфический
Средняя масса капсул, мг	790 (от 711 до 869)	808,0±40,4
Содержание полипренолов, мг в 1 капсуле	Не менее 5,0	5,25±0,26
Содержание элеутерозидов, мг в 1 капсуле	Не менее 0,1	0,12±0,006
Содержание схизандринов, мг в 1 капсуле	Не менее 0,1	0,11±0,006

Санитарно-токсикологические и санитарно-гигиенические параметры приведены в Таблицах 55 и 56. В биокомплексе содержание токсичных элементов не превышает регламентируемых показателей, отсутствуют пестициды и патогенные микроорганизмы.

Таблица 55 – Санитарно-гигиенические показатели биокомплекса иммуномоделирующего и регенирирующего действия

Наименование показателя	Значение показателя	Результат
БГКП (колиформы) в 0,1 г	Не допускаются	Не обнаружены
Патогенные, в. ч. сальмонеллы в 10 г	Не допускаются	Не обнаружены
<i>Staphylococcus aureus</i> в 1,0 г	Не допускаются	Не обнаружены
Дрожжи и плесени, КОЕ/г	Не более 100 КОЕ/г	Менее 10 КОЕ/г
<i>E.Coli</i> в 1,0 г	Не допускаются	Не обнаружены
КМАФАнМ, КОЕ/г	Не более 10 000	Менее 100 КОЕ/г

Таблица 56 – Санитарно-токсикологические показатели биокомплекса иммуномоделирующего и регенирирующего действия

Наименование показателя	Значение показателя	Результат
Кадмий, мг/кг	Не более 1,0	Менее 0,01
Ртуть, мг/кг	Не более 1,0	0,014±0,0007
Мышьяк, мг/кг	Не более 3,0	Менее 0,005
Свинец, мг/кг	Не более 5,0	0,34±0,017
ГХЦГ (α,β,γ-изомеры)	0,1	Менее 0,1
ДДТ и его метаболиты	0,1	Менее 0,1
Гептахлор	Не допускается	Не обнаружены
Алдрин	Не допускается	Не обнаружены

Антиоксидантную активность биологически активной добавки определяли вольтамперометрическим методом (Таблица 57). Содержимое капсулы растворяли в трех фоновых растворителях. Независимо от растворителя, биокомплекс проявляет одинаковую антиоксидантную активность. Содержание в нем АО определяли в пересчете на глутатион.

Для определения срока реализации биокомплекса определяли сохранность в нем биологически активных компонентов в течение 12, 24 и 27 месяцев при температуре не выше 25 °С в сухом, защищенном от света месте.

Таблица 57 – Значения антиоксидантной активности биокомплекса

ФЭ	Концентрация, мкл/мл ФЭ	K , мкмоль/л·мин	АО, 10 ⁻⁶ моль/л	Примечание
ФЭ1	2,0 10,0	2,43±0,03 5,54±0,06	0,19 1,81	частично растворяется в ФЭ
ФЭ1	2,0 10,0	2,01±0,07 3,21±0,06	0,15 1,05	частично растворяется в ФЭ
ФЭ2	2,0 1,0	2,96±0,04 3,89±0,05	0,23 1,27	плохо растворяется в ФЭ, выпадает осадок

Методом ВЭЖХ определяли содержание полипренолов и схизандрина. Хроматограмма полипренолов приведена на Рисунке 29, хроматограмма схизандрина представлена на Рисунке 38.

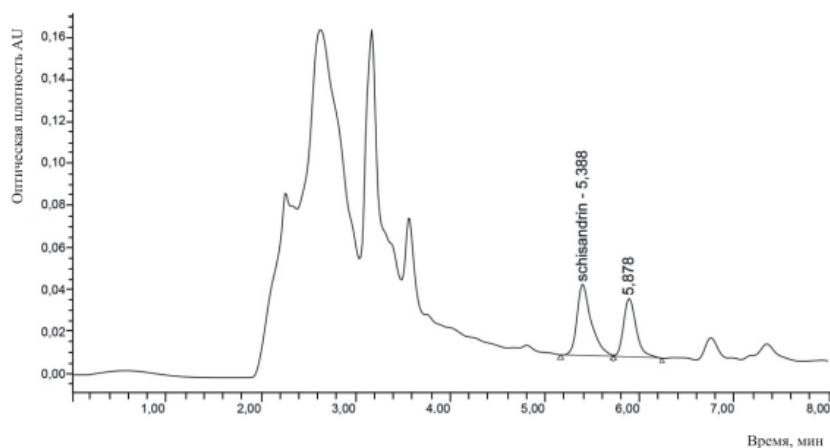


Рисунок 38 – Хроматограмма количественного определения схизандрина – при длине волны 216 нм и времени удерживания 5,392 мин

Содержание полипrenoлов в биокомплексе в процессе производства соответствовало значениям, заявленным в рецептуре. Через 12 месяцев концентрация биологически активных веществ снизилась на 3,4 %, перекисное число возросло на 7,2 %. Сохранность биокомплекса в течение 24 и 27 месяцев изменялась в пределах регламентируемых показателей (Рисунок 39) [374].

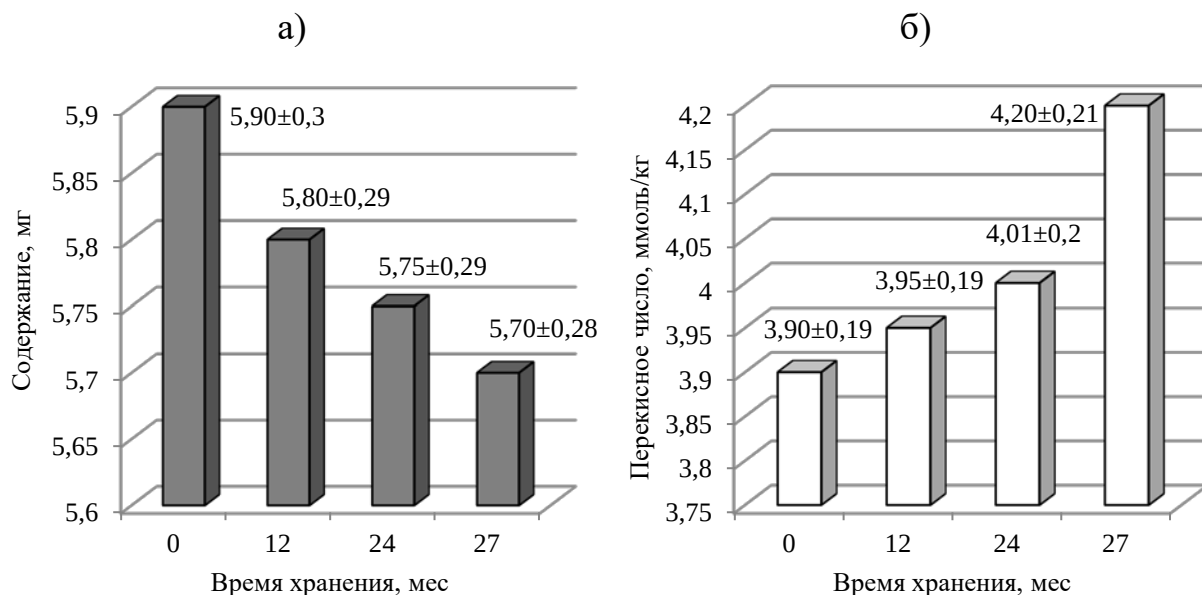


Рисунок 39 – Влияние времени хранения биокомплекса на регламентируемые показатели в течение 27 месяцев: а) содержание полипrenoлов; б) перекисное число

Определена пищевая и энергетическая продукта ценность биокомплекса (Таблица 58).

Таблица 58 – Показатели пищевой ценности биокомплекса иммуномоделирующего и регенирирующего действия

Наименование показателя	Содержание, г/100 г
Углеводы	0,1
Белки	12
Жиры	58
Сахароспирты за исключением эритрита	7
Энергетическая ценность, ккал	580

В ходе анализа, который включал изучение состава, микробиологические исследования, а также проверку соответствия санитарным и санитарно-токсикологическим нормам, было выявлено, что при хранении биокомплекса в сухом месте, защищенном от света, при температуре около 25 °С, гарантированный срок годности можно установить 2 года [237; 374].

6.3 Оценка эффективности и функциональной направленности биокомплексов на основе полипренолов для профилактики и комплексного лечения

6.3.1 Оценка эффективности и функциональной направленности биокомплекса для профилактики и комплексного лечения дислипидемии и гипертонической болезни I–II степени

Сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место среди населения, что связано с такими факторами, как концентрация населения в городах (урбанизация), изменение ритма жизни и увеличение

эмоциональной напряженности, изменение характера работы и питания, резкое ограничение физической активности.

Причиной развития дислипидемии могут быть как эндогенные факторы, включающие возраст, пол, гормональный фон и наследственную предрасположенность, так и экзогенные факторы, требующие коррекции питания и перемены образа жизни. Изменения в метаболизме жирных кислот могут способствовать развитию патологии сердца [352]. Состав жиров в крови, в частности хиломикронов и триглицеридов, в большой мере определяется внешними обстоятельствами. Однако производство до 80 % холестерина, которое относится к липопротеинам с низкой плотностью, происходит внутри тела, прежде всего в печени, и в меньшей мере подвержено влиянию извне [30].

Одним из наиболее важных компонентов профилактики сердечно-сосудистых заболеваний является коррекция питания. Питание, включающее необходимые микро- и макронутриенты, по эффективности не уступают медикаментозному воздействию. Комплекс физических нагрузок и соответствующая диета в рационе питания пациентов позволяет нормализовать в организме липидный обмен, уменьшить степень атеросклеротического стеноза коронарных артерий. Немедикаментозная коррекция липидных нарушений может быть эффективным методом как первичной, так и вторичной профилактики атеросклероза [32; 195].

Были проведены научные исследования, направленные на оценку эффективности и целевого использования нового биокомплекса в составе интегрированного лечения пациентов, страдающих от дислипидемии и артериальной гипертензии первой и второй стадии. В эксперименте приняли участие 60 человек, диагностированных с дислипидемией и гипертензией на первой или второй фазе развития заболевания, при этом возрастная среда участников составила примерно 56,8 лет с небольшим отклонением в 5,3 года. В процессе лечения, помимо стандартного курса терапии, который включал использование антигипертензивных средств, статинов и диуретиков,

пациентам также назначался дополнительный прием БАД «Олеопрен Кардио» по 1 капсуле 2 раза в сутки на протяжении месяца в пределах исследуемой группы, идентифицированной как ОК. Стандартная терапия назначалась в полном соответствии с «Клиническими рекомендациями – Артериальная гипертензия у взрослых», утвержденных Минздравом РФ.

Количество активных компонентов в процентном соотношении к рекомендуемой суточной потребности на две капсулы, указана в Таблице 26. В группе для сравнения было 30 участников, страдающих той же болезнью, которым не назначался биокомплекс – БАД «Олеопрен Кардио». Результаты считали статистически подтвержденными, если их разница достигала уровня значимости $p < 0,05$ [32; 230].

Испытание проводилось согласно международным и российским нормативам, включая обновленную в 2000 году Декларацию из Хельсинки Международной ассоциации врачей, дополненную в Токио на мероприятии ВМА в 2004 году, руководства по клиническим исследованиям ICH GCP, европейские директивы, упомянутые в проекте 2001/20/ЕС, и регулирование в области здравоохранения внутри России.

Все участники эксперимента дали разрешение на включение в медицинское исследование. Анализ работы и целесообразности биокомплекса «Олеопрен Кардио» осуществлялся в рамках медицинского научного центра КемГМА и амбулаторной клиники МУЗ Городской больницы № 2. Истории болезней, данные физического осмотра, лабораторные анализы и диагностические процедуры позволили определить состояние здоровья больных. Специализированная анкета Гиссенского университета (Германия) для жалоб в области психосоматики применялась для измерения степени соматических расстройств с точки зрения пациента.

Процесс анкетирования предназначен для оценки уровня выраженности эмоциональных проблем, связанных с физическим здоровьем, что может указывать на наличие скрытых депрессивных состояний. Данный анализ

выявляет общий показатель неблагополучия через ряд категорий: «усталость», «проблемы с желудком», «боль в разных частях тела» или «признаки ревматизма», «сердечные недомогания». Оценка эффективности терапевтических вмешательств производилась на основе данных, полученных спустя месяц лечения.

Пациенты часто сообщали о следующих основных проблемах:

- высокая степень утомляемости;
- постоянные головные боли;
- ухудшение способности помнить;
- симптомы, похожие на депрессию;
- проблемы со сном.

В медицинской документации были зафиксированы случаи, указывающие на дислипидемию, когда у пациентов наблюдалось повышение:

- уровня триглицеридов;
- общего холестерина;
- липопротеинов низкой плотности.

Диагнозы, связанные с гипертонией и дислипидемией, были подтверждены у этих же пациентов на протяжении шести месяцев или более.

Спустя месяц после начала лечения, во всех группах наблюдалось значительное улучшение большинства проявлений болезни. Однако, сравнивая группы пациентов, контрольную и экспериментальную, можно заметить определенные отличия в их выздоровлении. В частности, участники экспериментальной группы сталкивались с головной болью реже, а также демонстрировали положительные сдвиги в таких аспектах, как уменьшение общей утомляемости и головокружений, улучшение общего самочувствия.

Данные исследования отображены на Рисунках 40–45.

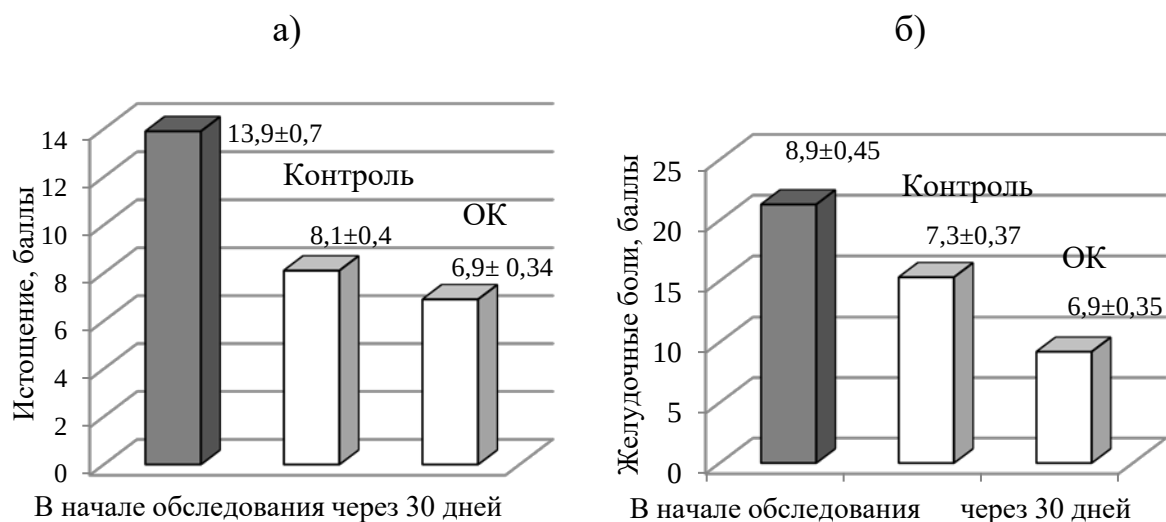


Рисунок 40 – Утомляемость (а) и желудочные боли (б) у пациентов с дислипидемией и гипертонической болезнью I–II стадии в динамике (различия достоверны в сравнении с результатами до лечения при $p < 0,05$, $n=30$)

Во время проведенного лечения было отмечено заметное уменьшение интенсивности симптомов согласно всем критериям психосоматических нарушений, измеренных с использованием Гиссенского списка вопросов, что характеризовалось как значительное облегчение «нагрузки симптомов». Это облегчение было особенно очевидным среди тех, кто получал дополнение в виде биокомплекса – БАД «Олеопрен Кардио» к стандартному курсу лечения. В группе контроля уровень оценки утомляемости уменьшился на 42 %, тогда как среди участников, принимавших биокомплекс, показатель снизился на 50 % (Рисунок 40, а). Аналогичный результат был получен и в отношении уменьшения болей в области желудка (Рисунок 40, б).

Пациенты отметили уменьшение ощущений боли в разных областях тела (Рисунок 41, а), а также снижение сердечных болей (Рисунок 41, б) и общего уровня жалоб (Рисунок 42).

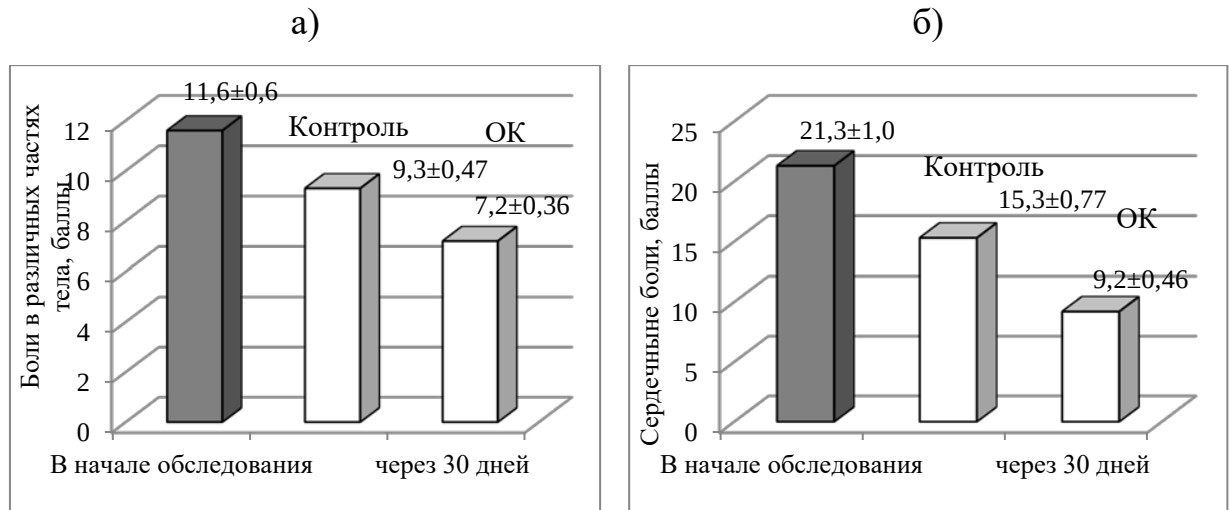


Рисунок 41 – Боли в различных частях тела (а) и сердечные боли (б) у пациентов с дислипидемией и гипертонической болезнью I–II стадии в группах контроля и ОК в динамике (различия достоверны в сравнении с результатами до лечения при $p < 0,05$, $n = 30$)

В результате проведенного анализа, было выявлено улучшение показателей, связанных с общим состоянием здоровья:

- увеличение уровня активности участников;
- снижение ощущений боли;
- положительные изменения в психоэмоциональном фоне;
- улучшение качества сна;
- расширение социальных связей;
- повышение степени физической активности.

Значительные положительные сдвиги были замечены среди группы пациентов, которые включили в свой рацион биокомплекс «Олеопрен Кардио».

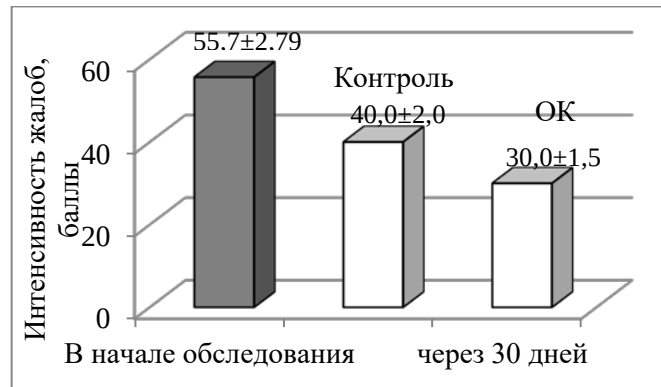


Рисунок 42 – Давление (интенсивность жалоб) у пациентов с дислипидемией и гипертонической болезнью I–II стадии в группах контроля и ОК в динамике (различия достоверны в сравнении с результатами до лечения при $p < 0,05$, $n = 30$)

В ходе изучения липидных профилей у испытуемых из контрольной и экспериментальной групп были выявлены показатели: общий холестерин, липопротеиды с различной плотностью (низкой и высокой), триглицериды, а также рассчитан индекс, отражающий риск развития атеросклероза (индекс атерогенности). Наблюдения за изменениями этих показателей со временем отображены на Рисунках 43 и 44.

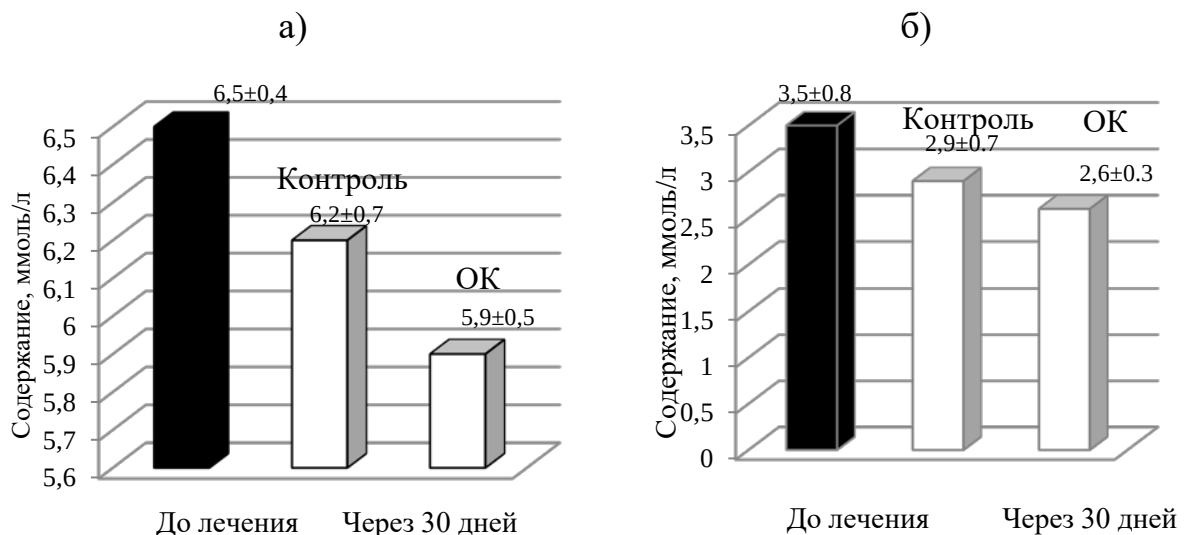


Рисунок 43 – Содержание общего холестерина (а) и липопротеидов низкой плотности (б) у пациентов с дислипидемией и гипертонической болезнью I–II стадии в группах контроля и ОК (различия достоверны в сравнении с результатами до лечения при $p < 0,05$, $n = 30$)

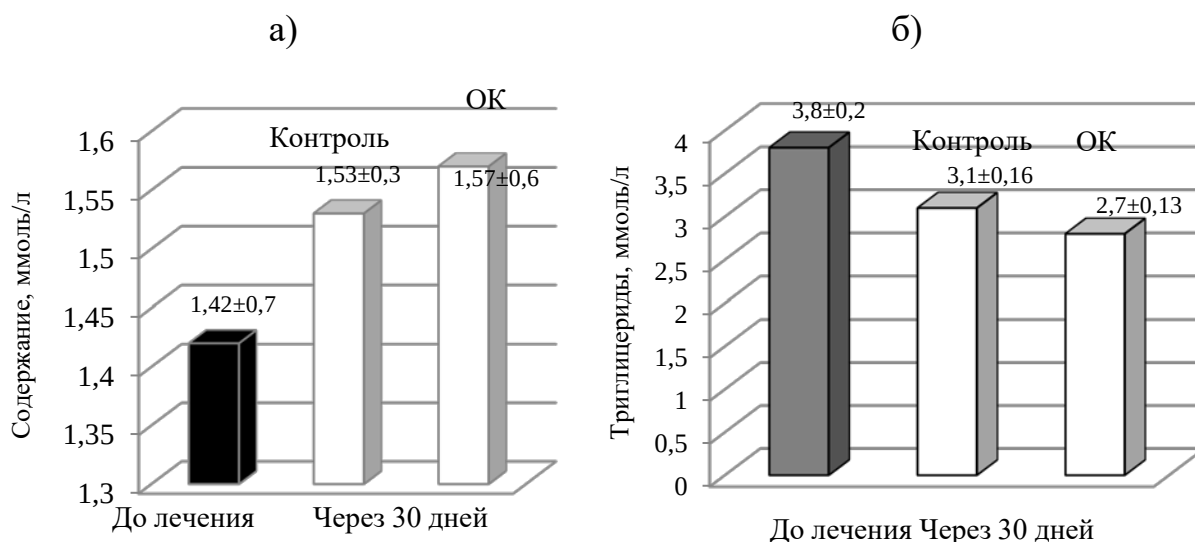


Рисунок 44 – Содержание липопротеидов высокой плотности (а) и триглицеридов (б) у пациентов с дислипидемией и гипертонической болезнью I–II стадии в группах контроля и ОК в динамике (различия достоверны в сравнении с результатами до лечения при $p < 0,05$, $n = 30$)

В результате применения комплексной терапии для лечения лиц, страдающих нарушениями липидного обмена и находящихся на I–II стадии гипертонии, наблюдалось значительное уменьшение количества общего холестерина и триглицеридов, а также понижение атерогенного индекса в группе сравнения, что составило 5,0, 18,5 и 11,5 %

Применение биокомплекса «Олеопрен Кардио», оказывающей воздействие на липидный обмен, усиливало гиполипидемический эффект статинов: снижение уровней общего холестерина, и триглицеридов составило соответственно 10,0 и 29,0 %.

После применения биокомплекса, показатель, отображающий нарушение в обмене холестерина (индекс атерогенности), уменьшился на 20 % (Рисунок 45).

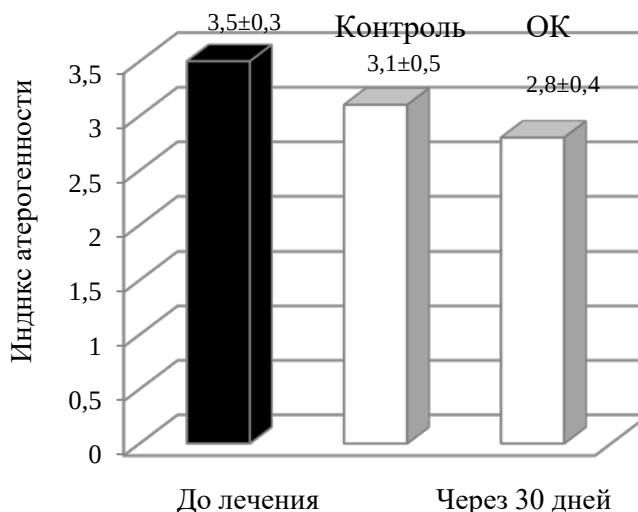


Рисунок 45 – Коэффициент атерогенности у пациентов с дислипидемией и гипертонической болезнью I–II стадии в группах контроля и ОК в динамике (различия достоверны в сравнении с результатами до лечения при $p < 0,05$, $n=30$)

В группе контроля к окончанию периода исследования отмечено уменьшение уровня верхнего (систолического) артериального давления на 5,3 мм рт. ст., а нижнего (диастолического) – на 4,1 мм рт. ст. В то же время у участников, получавших биокомплекс «Олеопрен Кардио», снижение систолического давления достигло 6,8 мм рт. ст., а диастолического – 5,4 мм рт. ст., что демонстрирует эффективное воздействие препарата на показатели кровяного давления.

Результаты исследования позволили сформулировать выводы о том, что комплексная терапия пациентов с использованием биокомплекса «Олеопрен Кардио», страдающих нарушениями липидного обмена и гипертонической болезнью на начальных стадиях, способствует улучшению общего состояния больных. Это выражается в усилении жизненной энергии на 25,3 балла, повышении уровня физической активности на 36 баллов, увеличении продолжительности и качества сна на 34 балла,

а также значительном облегчении болевых симптомов, что отражено понижением на 40 баллов.

Использование биокомплекса «Олеопрен Кардио» в составе общей терапии для лиц, страдающих от нарушений липидного обмена и высокого кровяного давления на начальных стадиях, положительно влияет на снижение уровня холестерина и триглицеридов, а также способствует снижению рисков, связанных с атеросклерозом, и повышает эффективность применения статинов.

Биокомплекс БАД «Олеопрен Кардио» отличается хорошей переносимостью со стороны пациентов и отсутствием нежелательных реакций.

С целью предотвращения развития нарушений обмена жиров и артериальной гипертензии, особенно при влиянии негативных экологических факторов, недостатке физической активности, высоком уровне психоэмоционального стресса, рекомендуется регулярный прием биокомплекса «Олеопрен Кардио». Рекомендуемый суточный прием составляет 1 капсула 2 раза в сутки в течение одного месяца, при этом курс следует повторять не менее двух раз в год.

Клинические исследования и изучение литературных данных позволили предположить возможный механизм коррекции и улучшения метаболических функций в рамках комплексного подхода к лечению дислипидемии и артериальной гипертензии легкой и средней степени. Это связано с функциональными свойствами активных составляющих биокомплекса «Олеопрен Кардио» (Рисунок 46).



Рисунок 46 – Механизм влияния биоконплекса на коррекцию обменных процессов в условиях оксидативного стресса

На основании анализа степени соматических расстройств пациентов, страдающих нарушениями липидного обмена и находящихся на I–II стадии гипертонии, уровней общего холестерина, триглицеридов и индекса атерогенности, можно предположить следующий механизм коррекции нарушений метаболических процессов в комплексной терапии с применением биоконплекса БАД «Олеопрен Кардио». Антиоксидантные свойства конплекса предотвращают разрушительное влияние свободных радикалов, что обеспечивает регенерацию поврежденной сосудистой стенки, восстановление поврежденных клеток миокарда, стабилизацию митохондриальной

мембраны. Благодаря присутствию в биокомплексе L-карнитина осуществляется подача питательных веществ сердечной ткани через транспортировку длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии клеток сердца. В окислительном фосфорилировании в дыхательной митохондриальной цепи принимает участие коэнзим Q10, за счет чего происходит регуляция сосудистого тонуса и насосной деятельности сердца. В результате комплексной терапии с применением биокомплекса «Олеопрен Кардио» у пациентов наблюдалось уменьшение количества общего холестерина и триглицеридов, понижение атерогенного индекса, систолического и диастолического давления.

Действие биокомплекса «Олеопрен Кардио» направленно на поддержание работы сердечно-сосудистой системы.

Новая инновационная технология, обеспечивает множество положительных эффектов:

- способствует восстановлению сердечной мышцы после ее повреждений из-за инфаркта или хирургического вмешательства, помогает в восстановлении и укреплении мембран сердечных клеток и стенок сосудов, снижает риск разрушения клеток и останавливает процессы, приводящие к ишемии миокарда;
- нейтрализует активность свободных радикалов, предотвращает разрушительное влияние свободных радикалов;
- оптимизация подачи питательных веществ, увеличение энергетического резерва работы сердечной мышцы, улучшение кровотока и энергетического обеспечения сердечной ткани;
- активация роста и обеспечение защиты для молодых клеток сердца (кардиоцитов);
- поддержка восстановительных способностей миокарда и клеток, образующих стенки сосудов, поддержание здоровья сосудистых стенок, уменьшение уровня низкой и очень низкой плотности липопротеидов в кровотоке;

- подача питательных веществ сердечной ткани через транспортировку длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии клеток сердца.

Использование биокомплекса «Олеопрен Кардио» в сочетании со стандартной схемой лечения улучшает результаты терапии при нарушениях липидного обмена и артериальной гипертонической болезни при I–II стадии.

Преимущества биокомплекса БАД «Олеопрен Кардио» и рекомендации к применению:

1. Биокомплекс имеет оптимальное соотношение ингредиентов с функциональной направленностью и обладает повышенной пищевой ценностью при сроке хранения до 24 месяцев.

2. Использование масляной основы в композиции повышает биодоступность основных ингредиентов.

3. Синергизм действия основных ингредиентов, в частности эффективность и сохранность коэнзима Q10 от разрушения обеспечивает токоферола ацетат.

4. Качество и стабильность биологически активных компонентов при производстве продукции обеспечиваются температурным режимом, не превышающем 38 °С и герметичной капсулой, предохраняющей содержимое от доступа кислорода воздуха.

Рекомендации по применению включают следующие направления:

- усталость, частая утомляемость, боли в голове, ухудшение способности запоминать, чувство подавленности, проблемы со сном;
- повышение уровня кровяного давления;
- повышение уровня холестерина, триглицеридов, липопротеидов с низкой плотностью в крови;
- развитие болезней, таких как атеросклероз, нарушение липидного обмена, гипертония на начальных стадиях, ишемическое заболевание сердечной мышцы.

Область применения и использования: предназначено для продажи через аптечные и специализированные торговые точки, включая отделы

здорового питания, как дополнительный источник витамина Е и полипrenoлов, содержит коэнзим Q10, ликопин, и L-карнитин в качестве биологически активной добавки.

6.3.2 Оценка эффективности и функциональной направленности биокomплексов на основе полипrenoлов для профилактики и комплексного лечения дисциркуляторной энцефалопатии сосудистого генеза

Наиболее распространенным неврологическим расстройством является дисциркуляторная энцефалопатия. С возрастом у людей, достигших 70 лет, наблюдается снижение функциональных возможностей головного мозга. Дисциркуляторная энцефалопатия развивается на фоне атеросклероза, гипертонической болезни. Первая стадия заболевания характеризуется незначительными когнитивными нарушениями. На второй стадии когнитивные нарушения проявляются в виде частичной потери памяти, апатии, депрессии, повышенной раздражительности и расторможенности. Симптомы третьей стадии проявляются в нарушении социальной адаптации [120; 141].

Основными патогенетическими механизмами развития дисциркуляторной энцефалопатии являются стенозирующее поражение магистральных артерий головы, нарушение реологических свойств крови, изменение эндотелия, факторы гуморального и клеточного иммунитета. Современная терапия микроциркуляторных расстройств базируется на результатах лабораторных исследований гемостаза и реологии крови. При лечении помимо терапевтических препаратов применяют антиоксиданты в различных комбинациях и фосфолипидные комплексы. Перспективным направлением является использование фосфолипидов, необходимых

для построения клеточных мембран и миелина, неспецифических пептидов [228, 234].

Для доказательства эффективности и функциональной направленности разработанного биокомплекса – БАД «Олеопрен Нейро» изучено его влияние на стабилизацию центральной и церебральной гемодинамики и микроциркуляции при дисциркуляторной энцефалопатии [234]. Испытание проводилось согласно международным и российским нормативам, включая обновленную в 2000 году Декларацию из Хельсинки Международной ассоциации врачей, дополненную в Токио на мероприятии ВМА в 2004 году, руководства по клиническим исследованиям ICH GCP, европейские директивы, упомянутые в проекте 2001/20/ЕС, и регулирование в области здравоохранения внутри России.

Участие каждого пациента в исследовании было подтверждено его письменным согласием после процедуры информирования.

В рамках исследовательского проекта, руководимого доктором медицинских наук, профессором А.Н. Глушковым, были проведены эксперименты совместно с командой Центральной научно-исследовательской лаборатории Кемеровской государственной медицинской академии и коллективом дневного стационара городской клинической больницы № 2. Эти эксперименты направлены на изучение биологически активной добавки «Олеопрен Нейро», предназначенной для лечения пациентов. Для клинических испытаний была отобрана группа из 60 пациентов, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией васкулярного происхождения на начальных стадиях I и II.

В исследовании принимали участие пациенты, средний возраст которых составлял около 59 лет с небольшим отклонением ($59,3 \pm 6,8$ лет). Предварительно все они прошли тщательное медицинское обследование, которое включало анализ их медицинской истории, физический осмотр, а также различные лабораторные и инструментальные тесты, дополненные психологическим анализом. В результате анализа неврологического состояния

участников, большинство из них демонстрировали симптомы, связанные с цефалгическими и вестибулоатактическими расстройствами, а также вегетативной дисфункцией и признаками экстрапирамидальной недостаточности. Эти состояния проявлялись головной болью, головокружениями, общей утомляемостью, истощением, снижением уровня эффективности в работе и пониженным настроением [239].

В исследовании оценивалась эффективность биокомплекса «Олеопрен Нейро» в лечении 30 пациентов. Этим людям давали по 1 капсуле 2 два раза в сутки на протяжении месяца, в дополнение к традиционной терапии, которая включала прием статинов, антигипертензивных, сосудистых и ноотропных препаратов. В рамках исследования сравнивали их состояние с контрольной группой – 30 человек с похожими заболеваниями, которые лечились без добавления указанной биодобавки. Принимали стандартную терапию, назначенную в полном соответствии с Клиническими рекомендациями – «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста», которые утверждены Минздравом РФ.

Эффективность биокомплекса «Олеопрен Нейро» анализировалась по нескольким критериям: общее физическое состояние и самочувствие пациентов, способность к запоминанию и воспроизведению информации, уровень головной боли, внимание, концентрация, инициативность, эмоциональный и волевой контроль, мышечный тонус, наличие гипертонических проявлений, а также результаты обследований, таких как ЭЭГ (электроэнцефалография) и РЭГ (реоэнцефалография).

В оценке жизненного качества учитывались такие аспекты, как физическая активность, уровень энергии, наличие болевых симптомов, эмоциональное благополучие, длительность и качество сна, а также степень социальной интеграции [234].

В ходе терапевтического процесса у пациентов обеих групп были замечены улучшения как в восприятии собственного состояния, так и в объективных показателях. При этом у тех, кто использовал «Олеопрен Нейро»,

не наблюдались нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы, нервной системы, органов внутренней секреции и кожи. Эффективность и безопасность данной добавки в комбинации с прочими лекарственными средствами, назначаемыми для борьбы с ДЭ, были подтверждены. В рамках терапии также контролировались умственные функции больных, включая способность запоминать слова, концентрацию внимания и уровень усталости, используя для этого специальную методику заучивания десяти слов.

Изначально, у индивидов, проходивших исследование, зафиксировали пониженные уровни памяти, а также отметили отсутствие заметного прогресса в количестве точно повторенных слов. График воспроизведения информации образовывал неравномерный узор, указывающий на непостоянство и легкую утомляемость функций, связанных с запоминанием [234].

После проведенного лечения установлена отчетливая положительная динамика клинических проявлений заболевания в обеих группах. Все показатели клинической симптоматики были улучшены на 100 % у пациентов в группе ОН (Таблица 59).

У пациентов, которые лечились исключительно медикаментозно, наблюдались улучшения в способности запоминать и повторять изученный материал, а также они испытали уменьшение проблем в области эмоционального и волевого реагирования, включая сокращение проявлений гипертонической болезни на 93 %. В то же время участники из контрольной группы отмечали 90 % положительных изменений в активности и повышении тонуса мышц. Для других параметров, упомянутых в десятой строке таблицы, различия в результатах двух групп пациентов не имели статистической значимости. Заметное улучшение в функционировании кратковременной памяти у заболевших было зафиксировано уже после первого приема биологически активных добавок (вероятность P меньше 0,05).

Таблица 59 – Динамика клинической симптоматики у пациентов с ДЭ I–II стадий в группе ДЭ-ОН и группе контроля после лечения [239]

Клинические проявления	Группа контроля №=30 (100 %)	Группа ОН №=30 (100 %)
Улучшение общего состояния и самочувствия	30	30
Уменьшение и регресс головной боли	30	30
Улучшение процессов запоминания и воспроизведения прочитанного	28 (93 %)	30
Повышение инициативы	27 (90 %)	30
Повышение внимания и сосредоточенности	30	30
Уменьшение нарушений в эмоционально-волевой сфере	28 (93 %)	30
Улучшение мышечного тонуса	27 (90 %)	30
Снижение гипертензионного синдрома	28 (93 %)	30
Положительная динамика на ЭЭГ	29 (97 %)	30
Положительная динамика на РЭГ	29 (97 %)	30

С каждым новым тестом участники демонстрировали улучшение в воспроизведении запоминаемых слов, достигая точности до 10 слов после 3–4 попыток. Это свидетельствовало о повышении концентрации и сохранении мнестических способностей без признаков ухудшения, как показывает наблюдавшийся устойчивый рост на графике памяти по завершении эксперимента, согласно данным в Таблице 38 [234; 239]. Исследование, проведенное с использованием Ноттингемского индекса здоровья, выявило изменения в таких аспектах качества жизни, как переживаемые боли, эмоциональное состояние, утомляемость, уровень социальной изоляции [234].

В исследовании, проводимом на протяжении 30-дневного курса лечения, документируется влияние на показатели двух различных групп, зафиксированное на Рисунках 47.

У пациентов контрольной группы наблюдается снижение уровней болевых ощущений и эмоционального состояния (тревожность, страхи, раздражительность, тревожность), уменьшающиеся соответственно на 47,86 и 39,5 %. Кроме того, снижение состояний, таких как социальная изоляция и усталость произошло на 39,35 и 39,93 %, что указывает на улучшение в клинических параметрах заболевания. Тем не менее пациенты экспериментальной группы ОН, получавшие дополнительно биокомплекс «Олеопрен Нейро», показали более выраженное снижение этих же показателей, демонстрируя тем самым более значительное положительное изменение.

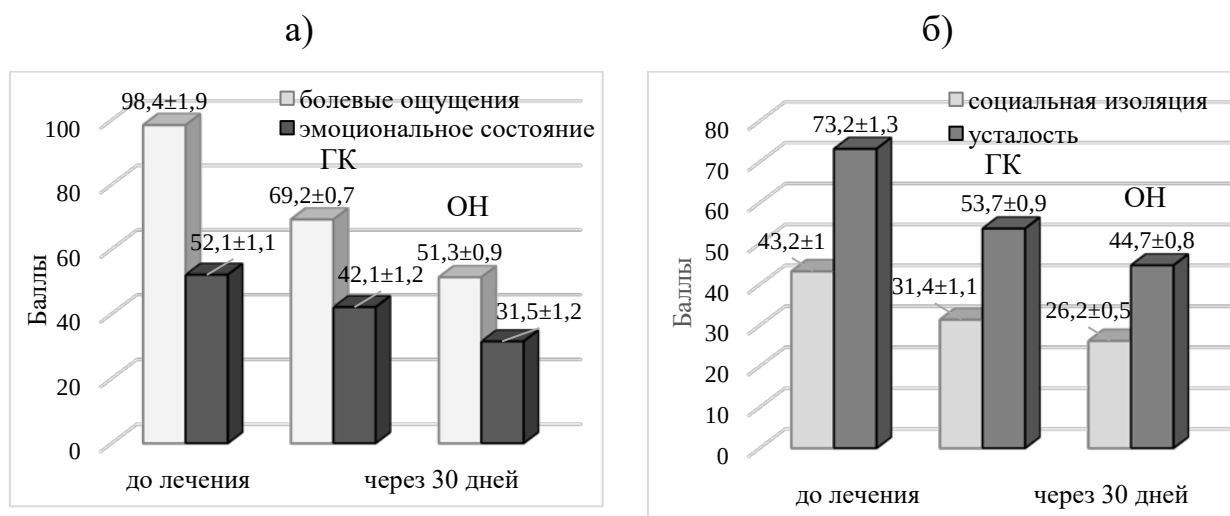


Рисунок 47– Оценка качества жизни у пациентов с ДЭ I–II стадий групп контроля и группы ОН: а) энергичность; болевые ощущения; б) эмоциональное состояние; усталость (различия достоверны в сравнении с результатами до лечения при $p < 0,05$, $n=30$)

По результатам исследований можно сделать вывод, что множественные сбои в обмене веществ и прогрессирование различных болезненных процессов

могут быть обусловлены повреждениями на уровне клеточных мембран. Эти нарушения способствуют неправильной работе долихолфосфатного цикла, что ведет к избыточному удалению долихола из организма и, как следствие, к его недостатку. Полипренолы, благодаря своему строению, схожему с долихолом, способны подменять его, тем самым восстанавливая метаболические процессы. Разработанный биокомплекс на основе полипренолов обладает рядом преимуществ.

Подводя итог, можно отметить следующее: использование биокомплекса «Олеопрен Нейро» в рамках комплексного подхода к лечению пациентов, страдающих от дисциркуляторной энцефалопатии сосудистого генеза на I и II стадии дегенеративных заболеваний сосудов, оказывает положительное влияние на симптомы заболевания. Прием биокомплекса сопровождается улучшением общего состояния здоровья и эмоционального фона, что способствует повышению качества жизни пациентов.

Ключевые характеристики данного биокомплекса включают его безопасность для здоровья, возможность его использования на протяжении длительного времени для людей пожилого возраста, а также тот факт, что содержание активных компонентов в оптимальной дозировке обеспечивает высокую эффективность за счет взаимного усиления действия входящих в его состав веществ [234].

Использование биокомплекса «Олеопрен Нейро» в рамках комплексного подхода к лечению на начальных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии, вызванной сосудистыми нарушениями, способствует улучшению состояний, связанных с головной болью и нарушениями равновесия, а также положительно влияет на умственные способности больных. Наблюдается хорошая переносимость данного продукта пациентами без отрицательных побочных эффектов. Для предупреждения и лечения описываемых заболеваний нервной системы, защиты организма от неблагоприятного влияния окружающей среды, при нехватке физической активности,

переживаниях или испытываемом стрессе рекомендуется принимать одну капсулу данной добавки дважды в день на протяжении месяца.

На основании изменения результатов неврологического состояния, качества жизни пациентов, анализа состава биокомплекса «Олеопрен Нейро» предложен механизм его действия (Рисунок 45) [234].



Рисунок 45 – Механизм участия биокомплекса «Олеопрен Нейро» в профилактике и лечении дисциркуляторной энцефалопатии сосудистого генеза I–II стадий

Множественные сбои в обмене веществ, прогрессирование различных болезненных процессов могут быть обусловлены повреждениями на уровне клеточных мембран. Это способствует нарушению работы долихолфосфатного цикла, что ведет к избыточному удалению долихола из организма. Полипренолы, благодаря своему строению, схожему с долихолом,

способны подменять его, тем самым восстанавливать метаболические процессы. Присутствие фосфатидилсерина в составе биокомплекса положительно влияет на специфические нейротрансмиттеры, повышает эффективность головного мозга, стимулирует регенеративный потенциал нейроцитов и клеток сосудистой стенки. Блокирование окислительного стресса, повышение кровоснабжения и энергообеспечения тормозит процессы ишемии головного мозга. Ключевую роль в метаболизме играют фосфолипиды, в частности лецитин, улучшающие работу головного мозга и сердечно-сосудистой системы. Глицин способствует увеличению уровня серотонина в организме, при этом проявляя успокаивающее и противодепрессивное воздействие. Таким образом, все компоненты биокомплекса играют определенную роль в стабилизации центральной, церебральной гемодинамики.

На биокомплекс – БАД «Олеопрен Нейро» получено свидетельство о государственной регистрации (Приложение Б).

6.3.3 Оценка эффективности и функциональной направленности биокомплексов на основе полипренолов для профилактики и комплексного лечения острого алкогольного гепатита

Алкоголь оказывает разрушительное воздействие на печень, вызывая сложное воспаление в ее тканях из-за токсичности алкоголя и его распадающихся элементов. Этот процесс, называемый алкогольным гепатитом, влечет за собой серию химических процессов, которые мешают кислородному питанию клеток печени и приводят к их гибели.

В борьбе с острым проявлением алкогольного гепатита используют методы, направленные на уменьшение избыточной активности иммунной системы, снижение уровня воспалительных молекул и борьбу с

окислительным стрессом. В этом контексте применяются глюкокортикостероиды для регуляции иммунного ответа.

Лечение, направленное на борьбу с высоким уровнем цитокинов, в частности TNF-а, включает применение антицитокиновых методов. Для коррекции нарушений, вызванных оксидативным давлением, применяют комплекс средств, таких как урсодезоксихолевая кислота, липоевая кислота, эссенциальные фосфолипиды, адеметионин и другие вещества с гепатопротективным действием. Такой подход способствует поэтапному восстановлению нормального функционирования печени, повышению ее защитных свойств от вредных воздействий и активизации процессов восстановления и регенерации печеночных тканей [239].

Фиброз печени можно рассматривать как динамичный и комплексный клеточный ответ на хроническое повреждение печени. Патогенез повреждения печени обычно зависит от основного заболевания, окислительное повреждение биологически значимых молекул может представлять собой общую связь между различными формами хронического повреждения печени и фиброзом печени. Фактически, молекулы, связанные с окислительным стрессом, могут действовать как медиаторы, способные модулировать все события, участвующие в прогрессировании фиброза печени [39].

Разработан биокомплекс, предназначенный для профилактики и комплексной терапии различных заболеваний печени, поддержания функций органов желчевыделения и восстановления утраченных функций гепатоцитов. Этот биокомплекс содержит три ключевых компонента в специально подобранных пропорциях: полипренолы, силимарин и фосфолипиды [239].

В исследовании были использованы сведения, собранные во время диагностики и терапии 60 респондентов, страдающих от острого алкогольного поражения печени. Средний возраст участников исследования достигал примерно 38,7 лет с отклонением в 9,3 года. Исследование осуществлялось в гастроэнтерологическом отделении медицинского учреждения ГКБ № 3. Для установления диагноза использовались сведения из анамнеза больных, данные

физического осмотра, а также результаты лабораторных анализов и инструментальных исследований. При первичном обследовании предъявлялись жалобы на общую слабость, тошноту, боль и/или тяжесть в правом подреберье, желтуху. У большинства больных отмечалась гепатомегалия, выраженный холестаз, преимущественно за счет прямого билирубина, высокий уровень щелочной фосфатазы, сывороточного холестерина и γ -глутамилтранспептидазы. Кроме того, наблюдалось снижение синтетической функции печени [97; 239].

В исследовании представлен метод лечения острого алкогольного гепатита. Этот метод включает в себя как традиционные подходы, такие как лечение кортикостероидами, пентоксифилином, а также использование гепатопротекторов, например Урсосан, Гепат Мерц, Легалон, и Гептрал. Исследования проведены с участием 60 пациентов. Одна из особенностей исследования заключалась в том, что 30 участников эксперимента, помимо получения обычного лечения, также принимали биокомплекс – БАД «Олеопрен Гепат». Этот биокомплекс участники эксперимента принимали по 1 капсуле два раза в сутки на протяжении одного месяца. Оставшаяся группа пациентов, служившая контрольной, получала стандартную терапию, назначенную в полном соответствии Клиническим рекомендациям – Алкогольная болезнь печени, утвержденные Минздравом РФ.

Эффективность лечения и изменения в состоянии пациентов оценивались на основе статистического анализа, при этом значимые результаты отмечали при уровне вероятности меньше 0,05.

Испытание проводилось согласно международным и российским нормативам, включая обновленную в 2000 году Декларацию из Хельсинки Международной ассоциации врачей, дополненную в Токио на мероприятии ВМА в 2004 году, руководства по клиническим исследованиям ICH GCP, европейские директивы, упомянутые в проекте 2001/20/ЕС, и регулирование в области здравоохранения внутри России. Добровольное участие каждого

участника исследования было подтверждено их личным подписанным согласием.

Через месяц после завершения терапии наблюдалось улучшение большинства основных симптомов у пациентов обеих групп. У участников из группы ОГ, которые дополнительно использовали БАД «Олеопрен Геп», были зафиксированы улучшения по таким показателям, как усталость, желтушность и нарушения сна [239].

Более существенное снижение уровня ГГТП, АлАТ, АсАТ, общего холестерина отмечалось в группе ОГ, чем в группе контроля (Рисунки 48 б, 49). Использование биокомплекса «Олеопрен Геп» вместе с лекарственными средствами повышало защитное действие печени в рамках основной терапии, что видно из всех биохимических анализов [239; 396; 397].

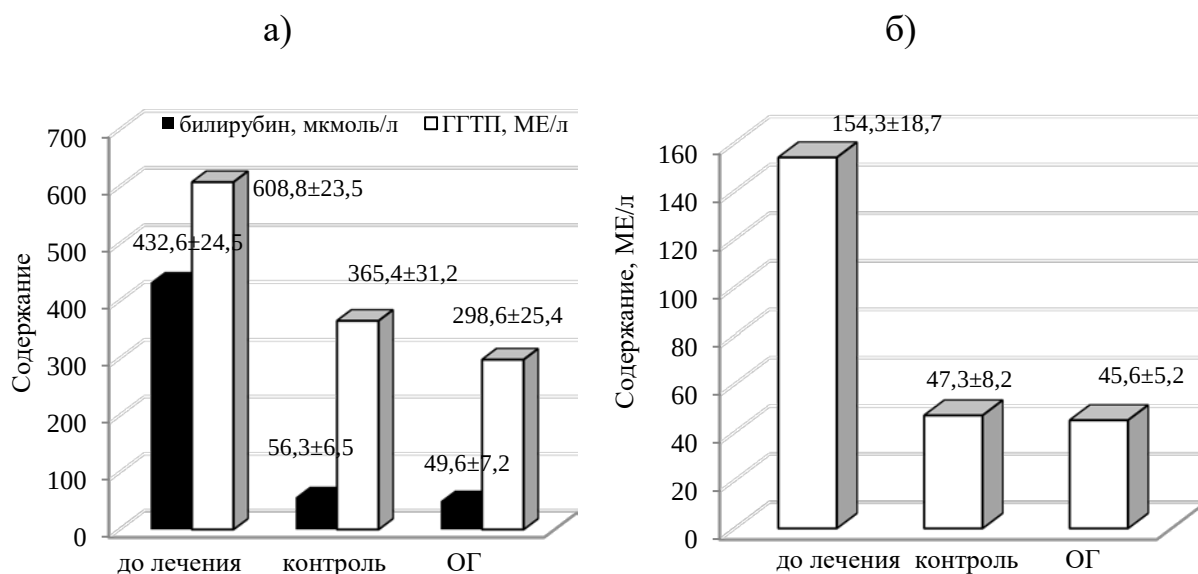


Рисунок 48 – Лабораторные показатели у пациентов с острым алкогольным гепатитом в динамике лечения в группах контроля и ОГ: а) билирубин, гамма-глутамилтрансептидаза (ГГТП); б) аланинаминотрансфераза (АлАТ) (различия достоверны в сравнении с результатами до лечения при $p < 0,05$, $n = 30$)

В результате комплексной терапии пациентов значительно уменьшилась гепатомегалия, повысилась эффективность лечения острого алкогольного гепатита. Результаты проведенных исследований подтверждаются биологической ролью долихолов и механизмами действия полипренолов на обменные процессы [235; 239].

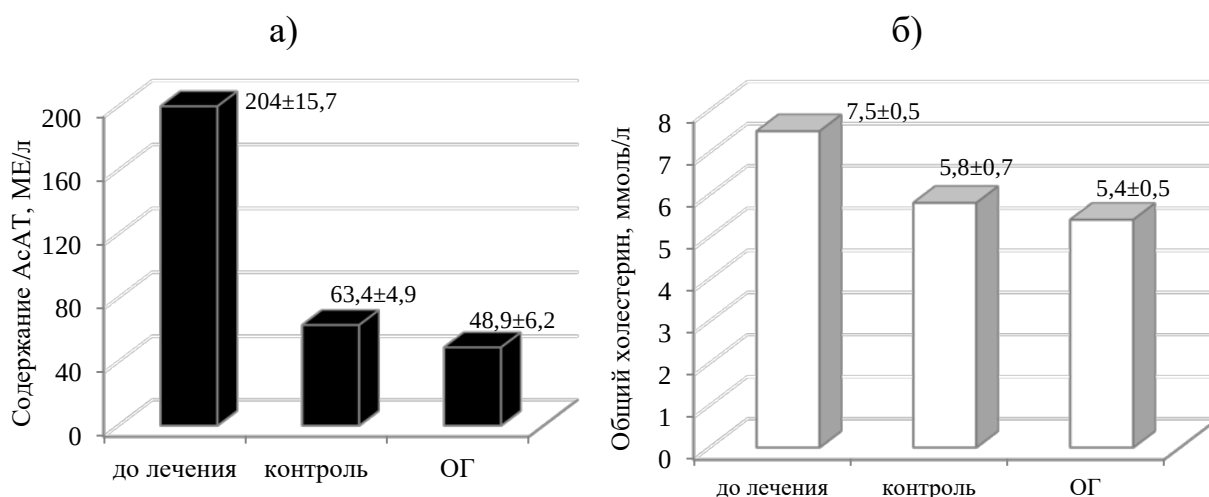


Рисунок 49 – Лабораторные показатели у пациентов с острым алкогольным гепатитом в динамике лечения в группах контроля и ОГ:

а) аспаратаминотрансфераза (АсАТ); б) общий холестерин (различия достоверны в сравнении с результатами до лечения при $p < 0,05$, $n = 30$)

Согласно результатам клинических исследований сделаны определенные выводы:

- введение БАД «Олеопрен Геп» в схемы для лечения острого алкогольного гепатита способствует улучшению общего состояния здоровья и симптоматики данного заболевания;
- в процессе применения биокомплекса наблюдается улучшение общего состояния и настроения больных, что ведет к повышению их жизненного комфорта;
- включение «Олеопрен Геп» в лечебные программы помогает снизить уровни билирубина, АсАТ, АлАТ, ГГТП и холестерина в крови.

Биокомплекс оказывает положительное влияние на здоровье, особенно при острой необходимости восстановления печеночных функций, ассоциированных с алкогольным гепатитом. Согласно полученных результатов биокомплекс рекомендуется для введения в диету и лечебные программы людей, испытывающих проблемы с печенью из-за злоупотребления алкоголем или других токсических веществ, вызывающих жировую, вирусную и прочие болезни печени.

На основании исследований предложен механизм действия биокомплекса «Олеопрен Геп» для профилактики и лечения алкогольного гепатита, что показано на Рисунке 50.



Рисунок 50 – Механизм действия биокомплекса «Олеопрен Геп» для профилактики и комплексного лечения заболеваний печени [235; 239]

Биокомплекс «Олеопрен Гепат» стимулирует репаративно-регенерационные процессы в печени за счет образования зрелых рибосом, обладает иммуномодулирующим действием, поддерживая иммунный статус клетки, стимулируя генерацию нейтрофилов и активированию макрофагов.

Полученные данные свидетельствуют, что прием биокомплекса дополнительно с традиционной терапией усиливает гепатопротективный эффект основного лечения по всем биохимическим показателям.

Функция силимарина заключается в защите печени от воздействия токсичных веществ, алкоголя и других неблагоприятных факторов. Взаимодействуя со свободными радикалами, силимарин переводит их в менее токсичные соединения, прерывая процесс перекисного окисления липидов и препятствуя дальнейшему разрушению клеточных структур. В механизме действия биокомплекса немаловажное значение имеет антиоксидантное действие полипренолов, ингибирующих перекисное окисление липидов, способствующих активации функций митохондрий и стабилизации печеночных клеточных мембран. Положительное влияние на липидный спектр сыворотки крови в виде снижения уровня холестерина и триглицеридов свидетельствует о нормализации исходно имеющейся дислипидемии. При исследовании биохимических параметров активности воспаления в печени выявлено снижение выраженности цитолитического синдрома в виде снижения уровней АЛТ, АСТ и активности ферментов холестаза.

Рекомендуемая схема применения:

При воспалительных процессах печени, вызванных алкогольным гепатитом и других поражениях печени, рекомендуется БАД «Олеопрен Гепат». Рекомендуемая дозировка – 1 капсула 2 раза в сутки. Курс лечения от одного до трех месяцев. Для защиты печени от возможных нарушений, связанных с приемом лекарственных средств, употреблением алкоголя, воздействием токсических веществ и при различной степени ожирения, рекомендуется принимать в такой же дозировке. Необходимо проходить такие

профилактические курсы 2–3 раза в год, продолжительностью от 1 до 3 месяцев каждый.

На основании качественных характеристик и клинических испытаний функциональной направленности биокомплекса «Олеопрен Гепат» определены его конкурентные преимущества и показания к применению.

1. Научно обоснована рецептурная формула биокомплекса, активные компоненты, входящие в его состав, усиливают друг друга, оказывая комплексное воздействие на основные звенья патогенеза при заболеваниях печени [239].

2. Доказана высокая безопасность и хорошая переносимость биокомплекса при лечении алкогольного гепатита. Применение «Олеопрен Гепат» не вызывает каких-либо побочных эффектов и оптимально переносится больными.

3. Важным фактором в формировании качества БАД служила капсулированная форма с щадящими режимами производства и соблюдением необходимых критериев безопасности.

БАД «Олеопрен Гепат» прошел регистрацию от государственных органов, внесен в Реестр свидетельств о государственной регистрации и разрешен для производства, реализации и использования (Приложение Б).

6.3.4 Оценка эффективности и функциональной направленности биокомплекса на основе полипептидов для коррекции обменных нарушений при переломах трубчатых костей

Сохранение здоровья и повышение качества жизни людей непосредственно связано с профилактикой осложнений и своевременным комплексным лечением повреждений опорно-двигательного аппарата [292]. У больных подростковой и средней возрастных групп переломы длинных

трубчатых костей составляют около 65 %. Разнообразие травм костного скелета, который является сложной системой с анатомической и функциональной точки зрения, требует глубокого понимания патофизиологических процессов в области перелома, изменений в микроциркуляции, а также процессов восстановления костной ткани. Возрастные особенности анатомии определяют разные типы травм, характерные для подросткового и взрослого возраста, и ставят перед врачами задачи по выбору методов лечения, будь то консервативные или хирургические, а также определению продолжительности иммобилизации и реабилитационного периода.

В настоящее время одна из важных задач, стоящих перед областями травматологии и ортопедии, заключается в проблеме замедленного процесса заживления костей после травм. Особенно это касается увеличения времени на срастание костей у подростков и взрослых. Наблюдается, что до 14 % подростков сталкиваются с задержкой в росте костей на период от одного до шести лет, что приводит к замедлению восстановления после получения травм. Такое состояние часто связывают с растущей предрасположенностью к болезням в обществе, ухудшением состояния окружающей среды и ослаблением общей устойчивости организма к различным заболеваниям, что, в свою очередь, приводит к затягиванию процессов восстановления после травм.

Даже при применении передовых терапевтических подходов, у 7–9 % пациентов с переломами длинных костей возникают такие осложнения, как контрактуры, анкилоз суставов и серьезные посттравматические артрозы.

Классические методы лечения повреждений опорно-двигательного аппарата имеют ряд недостатков, связанных с длительным пребыванием больного в условиях ограниченной двигательной активности и возможных трофических нарушений мягких тканей. В современной ортопедии и травматологии активно обсуждается необходимость поиска и разработки методик, которые бы ускоряли процесс заживления костей, уменьшали бы время,

необходимое для лечения, а также предотвращали бы возникновение дегенеративных и дистрофических изменений, а также функциональных нарушений во время формирования и после заживления костного соединения. Существует понимание того, что биологические, химические и физические элементы способны стимулировать рост костей. Этот факт лежит в основе различных экспериментов, направленных на использование данных элементов для стимулирования процесса формирования костей. В связи с этим использование диетологии и специализированных продуктов может стать одним из способов в лечении и профилактике травм опорно-двигательного аппарата.

В анализе результативности биокомплекса «Олеопрен Генез» участвовали 35 пациентов (21 мужчина и 14 женщин), страдающих от переломов длинных трубчатых костей, которым не требовалась хирургическая интервенция и которые получали лечение методом скелетного вытяжения. Пациенты находились на лечении в травматологическом отделении МЛПМУ Больница скорой медицинской помощи № 2 г. Томска и в отделении травматологии и ортопедии ФМБА ФГБУ СибФНКЦ Северской клинической больницы в период с 28.06.2018 по 03.08.2018. Возраст больных составлял 15–20 и 21–40 лет (Таблица 60). В контрольной группе (19 больных) лечение проводили по стандартной терапии, назначенной в полном соответствии с Федеральными Клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи пациентам с незавершенным остеогенезом, утвержденной Минздравом РФ.

Таблица 60 – Распределение обследованных больных с переломами длинных трубчатых костей по возрасту и методу лечения

Методы лечения больных	Возраст больных, лет	Число обследованных больных, п
Олеопрен Генез (ОГ)	15–20	11 (м-10, ж-1)
	21–40	5 (м-3, ж-2)
Стандартный метод лечения (КГ)	15–20	14 (м-9, ж-5)
	21–40	5 (м-3, ж-2)

Для основной группы (16 больных) была разработана методика с применением биокомплекса «Олеопрен Генез». Данная методика была направлена на коррекцию нарушений реологии, улучшение кровообращения в области перелома, стимулирование скорейшего восстановления костного вещества, а также обеспечение подходящих условий для правильного формирования костей. Больные принимали биокомплекс «Олеопрен Генез» 3 раза в день во время еды в течение 30 дней.

Пациенты, обращающиеся в медицинское учреждение, жаловались на боль в месте перелома, видимые изменения формы, уменьшение подвижности или ее полное отсутствие, а также на припухлость мягких тканей в районе повреждения. Было выполнено рентгеновское обследование в двух различных позициях, устранение болевых ощущений, безоперационное вправление и стабилизация обломков кости с использованием методики скелетного наружного воздействия, иногда с добавлением дополнительного бокового растяжения [238; 373].

В рамках биохимического анализа проводилось изучение содержания в кровяной сыворотке таких элементов, как неорганический фосфор, ионизированный кальций, а также активность щелочной фосфатазы и уровень остеокальцина. Дополнительно, для диагностики функции системы кроветворения, а именно коагуляции, измеряли такие показатели, как время протромбина (ПВ), время активированного частичного тромбопластинового вещества (АПТВ) и концентрацию фибриногена в плазме [238; 373].

При поступлении пациентов осуществлялись рентгеновские обследования, когда пациенты находились в лежачем положении и дышали спокойно, используя фронтальную и латеральную позиции. Это производилось после того, как проводилась нехирургическая коррекция смещения костей и установка оборудования для тяги скелета. Дальнейшие обследования назначались на 3-й, 14-й и 21-й дни после поступления в больницу, а также могли проводиться дополнительно в случаях, когда

состояние перелома или ход заболевания, вызванного травмой, этого требовали [238; 373].

Результаты. В исследовании, где использовали биокомплекс «Олеопрен Генез» для лечения переломов, пациенты уже в первые дни ощущали облегчение боли и уменьшение недоверия к препарату [373]. Это позволяло сократить использование обезболивающих у каждого третьего пациента. Применение данного продукта в начальный период помогало уменьшить отек мягких тканей благодаря улучшению микроциркуляции, обеспеченному за счет активных компонентов биокомплекса. Негативные реакции на биокомплекс «Олеопрен Генез» отсутствовали.

Анализ активности суставов, расположенных рядом, показал, что сокращение времени восстановления после контрактур, возникающих после иммобилизации, наблюдалось в полтора раза у пациентов основной группы. Это проявлялось в более быстром увеличении диапазона движений в суставе пострадавшей конечности у пациентов ОГ по сравнению с контрольной группой [238].

Остеокальцин (Ок) является одним из самых перспективных маркеров, активно изучаемых в контексте костного ремоделирования. У пациентов в возрасте от 15 до 20 лет уровень Ок в сыворотке крови составлял в среднем 83,95 нг/мл, тогда как у пациентов от 21 до 40 лет этот показатель был выше – 93,1 нг/мл.

Исследование показало, что участники контрольной группы в возрасте от 15 до 20 и от 21 до 40 лет, не проходившие лечение, имели значительно пониженный уровень Ок по сравнению со стандартными показателями [238; 373]. В то же время у лиц из второй группы (экспериментальной) того же возрастного диапазона до начала применения лечебных процедур уровень Ок находился в рамках нормы (Рисунок 51).

На 14-е сутки лечения в КГ группе больных 15–20 и 21–40 лет с применением стандартного метода лечения и у больных ОК группы после приема биокомплекса отмечалось снижение содержания Ок по сравнению с

нормой здоровых пациентов. В этой связи можно предположить, что при использовании «Олеопрен Генез» для лечения переломов длинных костей, постоянный уровень Ок в кровотоке способствует правильному процессу восстановления костной ткани, что приводит к более быстрому формированию костной мозоли (Рисунок 51) [238; 373].

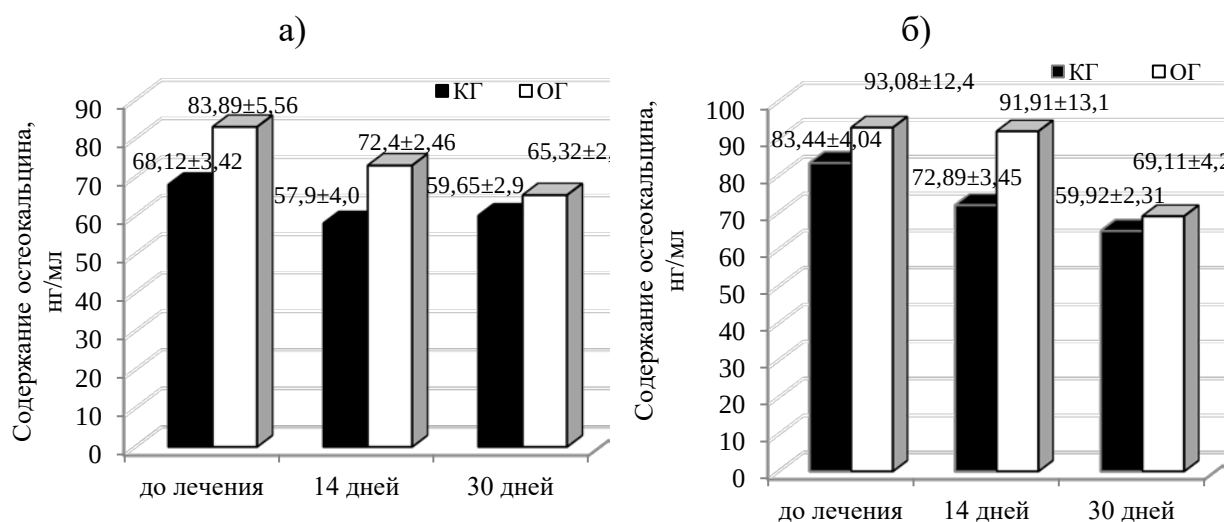


Рисунок 51 – Содержание остеокальцина у пациентов в основной группе (ОГ) и контрольной группе (КГ): а) возраст 15–20 лет; б) возраст 21–40 лет (различия достоверны в сравнении с результатами до лечения при $p < 0,05$, $n = 30$) [238]

Биохимические анализы выявили, что у пациентов в возрастной категории от 15 до 20 лет концентрация ионизированного кальция и неорганического фосфора в крови, а также уровень активности щелочной фосфатазы, обычно находились на отметках 1,16 ммоль/л, 1,18 ммоль/л и 105,7 единиц/литр соответственно. В то время как у лиц в возрасте от 21 до 40 лет, эти показатели незначительно отличались, и были равны 1,09 ммоль/л и 1,22 ммоль/л для кальция и фосфора соответственно, а активность фосфатазы составила 102 единиц/литр [373]. В исследовании обнаружено, что у пациентов в возрастной категории от 15 до 20 и от 21 до 40 лет, страдающих

переломами длинных трубчатых костей, уровень активности щелочной фосфатазы (ЩФ) удваивался по сравнению с показателями здоровых индивидов, что имеет статистическую значимость ($p_1 < 0,05$), как указано в Таблице 6.8. При этом, несмотря на выбранный метод лечения, наблюдаемое повышение активности щелочной фосфатазы оставалось стойким среди данной возрастной группы, как подтверждают результаты Таблицы 60.

Исследование показало, что у пациентов в возрасте от 15 до 20 лет, страдающих переломами длинных костей, уровень неорганического фосфора в крови до начала лечения превышал норму почти в полтора раза, а у лиц в возрастной категории от 21 до 40 лет – на 30 % больше, чем у здоровых. Через две недели лечения этот показатель не снижался. К тому же, через 30 дней после начала традиционного лечения, у молодежи от 15 до 20 лет количество фосфора было на 20 % выше, нежели у пациентов от 21 до 40 лет, которые использовали биокомплекс «Олеопрен Генез» (значимость различий $p_2 < 0,05$) (Таблица 60) [238].

В течение всего периода наблюдения, у пациентов в возрастной группе 15–20 лет и 21–40 лет, концентрация ионизированного кальция оставалась стабильной и не показала значимых отклонений по сравнению с данными контрольной группы ($p_1 > 0,05$) (Таблица 60) [238; 373].

У пациентов различных возрастных категорий наблюдалось значительное уменьшение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), показателей неорганического фосфора и оксидативных процессов после прохождения курса лечения. Это привело к стабилизации уровней неорганического фосфора в крови среди пациентов в возрасте от 15 до 20 лет из основной группы. Тем не менее, в других возрастных группах значения этих показателей продолжали превышать нормативные пределы. При этом у пациентов в возрастной категории от 15 до 40 лет из основной группы были зафиксированы более высокие уровни активности щелочной фосфатазы в сравнении с пациентами, проходящими терапию стандартными методами лечения [238; 373]. В исследовании, сравнивающем показатели биохимии у

пациентов, получавших «Олеопрен Генез», наблюдается значительно улучшенная стимуляция остеогенеза (Таблица 61).

Таблица 61 – Биохимические показатели крови у больных 15–20 и 21–40 лет при переломах длинных трубчатых костей ($X \pm m$).

Показатели	Сроки обследования	Больные с переломами			
		«Олеопрен Генез» (ОГ)		Стандартное лечение (КГ)	
		15–20 лет n=11	21–40 лет n=5	15–20 лет n=14	21–40 лет n=5
ЩФ, Ед/л	До лечения	241,42±13,60 p1<0,05	234,22±10,33 p1<0,05	217,79±10,32 p1<0,05	237,81±11,25 p1<0,05
	14-й день	220,85±13,60 p1<0,05	204,22±11,10 p1<0,05	208,85±19,62 p1<0,05	205,58±10,74 p1<0,05
	30-й день	131,14±14,19 p1<0,05 p2<0,05 p3<0,05	140,70±7,11 p1<0,05 p2<0,05 p3<0,05	129,80±8,54 p1<0,05 p2<0,05 p3<0,05	130,70±11,18 p1<0,05 p2<0,05 p3<0,05
Ca ²⁺ , ммоль/л	До лечения	1,26±0,07	1,20±0,06	1,31±0,12	1,12±0,01
	14-й день	1,14±0,03	1,12±0,11	1,08±0,05	1,20±0,10
	30-й день	1,06±0,02	1,08±0,07	1,18±0,01	1,06±0,10
Р, ммоль/л	До лечения	1,82±0,07 p1<0,05	1,56±0,07 p1<0,05	2,03±0,08 p1<0,05	1,56±0,07 p1<0,05 p3<0,05
	14-й день	1,55±0,03 p1<0,05 p2<0,05	1,83±0,13 p1<0,05	1,82±0,04 p1<0,05 p2<0,05 p3<0,05	1,60±0,06 p1<0,05
	30-й день	1,31±0,03 p1<0,05 p2<0,05	1,46±0,09 p1<0,05 p4<0,05	1,40±0,02 p1<0,05 p2<0,05 p3<0,05	1,41±0,07 p1<0,05 p2<0,05

Примечание: Ок – остеокальцин, ЩФ – щелочная фосфатаза, Ca²⁺ – ионизированный кальций, Р – неорганический фосфор; p1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями у здоровых пациентов соответствующего возраста, p2 – при применении «Олеопрен Генез» и стандартного метода терапии, p3 – у больных 15–20 и 21–40 лет.

На протяжении второй недели госпитализации, было отмечено, что концентрация остеокальцина в кровотоке пациента достигла отметки в 69 нг/мл, что на 17 % превышает показатели пациента, получавшего стандартное лечение, с уровнем остеокальцина в 58 нг/мл. В то время как спустя десять дней с начала лечения, показатели щелочной фосфатазы у этого же пациента были зафиксированы на уровне 309 ммоль/л. Одновременно уровни фосфора и ионизированного кальция в крови для группы, подвергавшейся исследованию, достигли 1,55 ммоль/л и 2,13 ммоль/л соответственно. В результате проведенного анализа было обнаружено, что повреждения функций движения тела могут вызывать значительные нарушения в механизме свертываемости крови. Отмечается, что уже в первые дни после получения переломов длинных костей у пострадавших наблюдается заметное увеличение времени свертывания крови, включая протромбиновое время и время активированного частичного тромбопластинового теста, по сравнению с показателями здоровых людей [373].

Через две недели после начала наблюдения за пациентами в возрастных группах 15–20 и 21–40 лет, показатели протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени нормализовались. Однако у больных с применением стандартного метода лечения наблюдались разнонаправленные сдвиги коагуляционных тестов: удлинение ПВ на фоне нормализации АПТВ на 14-е сутки от начала терапии и, напротив, уменьшение продолжительности АПТВ до 30 дней лечения ведет к стабилизации показателей ПВ. Сокращение АПТВ указывает на доминирование повышенной свертываемости крови, вероятно, из-за значительного нарушения вспомогательных систем регуляции свертывающей способности крови вследствие травмы скелетно-мышечного аппарата (Рисунок 52). На 30-й день лечения отмечалось дальнейшее снижение значений АПТВ и ПВ у больных обеих возрастных групп, принимавших стандартные препараты и биокомплекс [373].

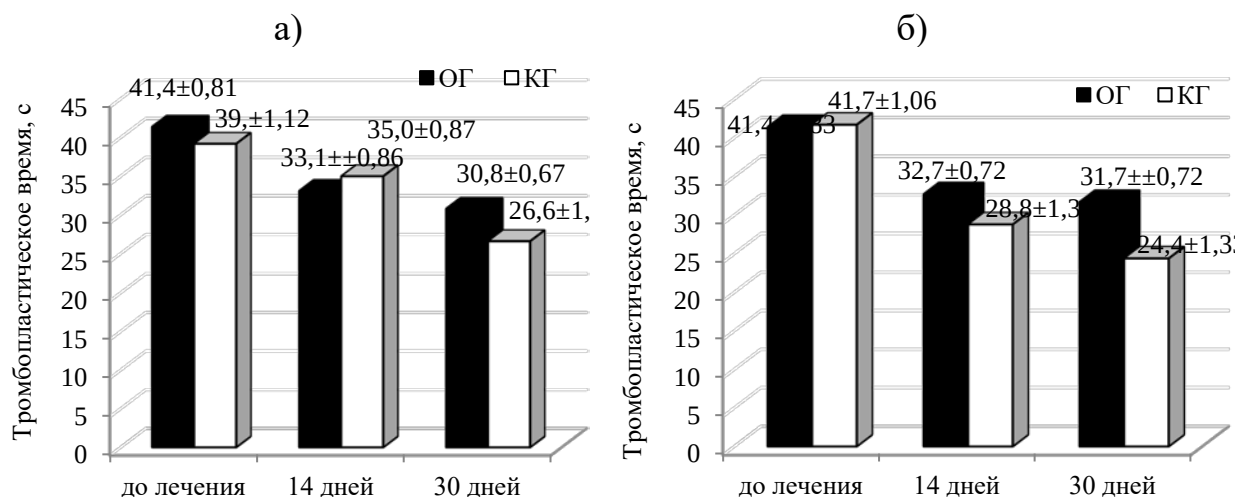


Рисунок 52 – Динамика активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) у пациентов в основной группе (ОГ) и контрольной группе (КГ): а) возраст 15–20 лет; б) возраст 21–40 лет (различия достоверны в сравнении с результатами до лечения при $p < 0,05$, $n = 30$)

Исследование свертываемости крови показало, что у пациентов в возрастных категориях от 15 до 20 и от 21 до 40 лет с переломами длинных костей время свертывания крови до начала лечения было дольше по сравнению с здоровыми людьми, что статистически значимо ($p < 0,05$). После начала лечения с дополнением к рациону биокомплекса, время свертывания крови в указанных возрастных группах увеличивается примерно на 20 %, тогда как в контрольных группах, получавших стандартное лечение, показатель также возрастает, но менее значительно – на 10–20 % (Рисунок 52) [238; 373].

Показано увеличение протромбинового времени ПВ в 1,4 раза в обеих возрастных группах больных по сравнению со значениями в группе здоровых пациентов ($p < 0,05$) (Рисунок 53).

В исследовании, направленном на изучение уровней ФГ у пациентов в возрастных категориях от 15 до 20 и от 21 до 40 лет, страдающих переломами длинных трубчатых костей до начала лечения и в процессе терапии, не было выявлено статистически значимого отличия от стандартных значений ($p > 0,05$) (Рисунок 54).

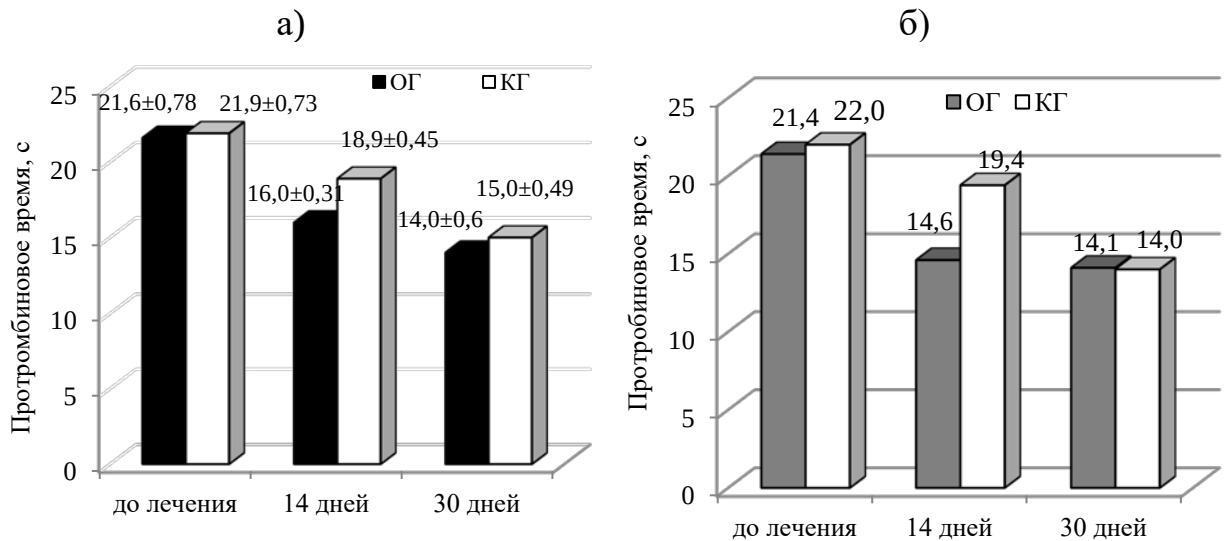


Рисунок 53 – Динамика протромбинового времени у пациентов в основной группе (ОГ) и контрольной группе (КГ): а) возраст 15–20 лет; б) возраст 21–40 лет (различия достоверны в сравнении с результатами до лечения при $p < 0,05$, $n = 30$)

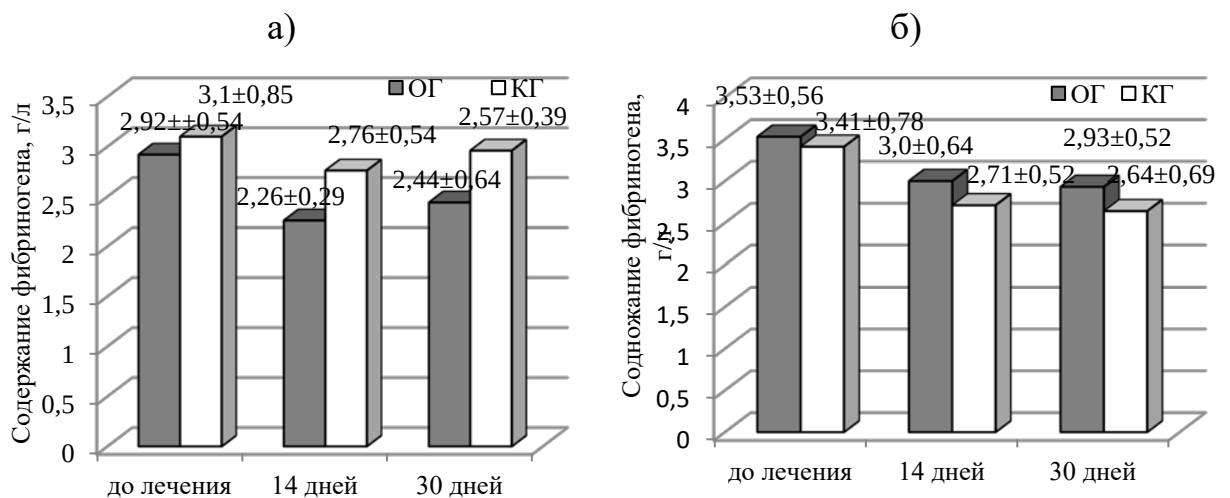


Рисунок 54 – Динамика содержания фибриногена у пациентов в основной группе (ОГ) и контрольной группе (КГ): а) возраст 15–20 лет; б) возраст 21–40 лет (различия достоверны в сравнении с результатами до лечения при $p < 0,05$, $n = 30$)

В контексте изучения эффективности биокомплекса «Олеопрен Генез» в процессе заживления костей, был проанализирован клинический случай

16-летнего пациента, страдающего от сложного перелома в средней части правого бедра с осложнением в виде разделения костных фрагментов. Исходно, для коррекции положения кости использовалась методика закрытой репозиции без хирургического вмешательства, с применением местного анестетика. Первоначальные рентгеновские снимки показали уменьшение разделения костных фрагментов до половины толщины кости без нарушения ее осевого положения. Подробное рентгеновское изображение перелома в разных проекциях на второй день после поступления в больницу демонстрируется на Рисунке 55. В рамках лечения, после начала приема БАД «Олеопрен Генез», было проведено тщательное мониторинговое наблюдение, включая анализ крови на биохимические показатели, проверку свертываемости крови через коагулограмму, аутокоагуляционный тест и определение уровня остеокальцина, а также последующие рентгеновские обследования, которое подтвердило эффективность применения биокомплекса [238].



Рисунок 55 – Рентгенограммы больного с переломом бедренной кости на 2-е сутки госпитализации в прямой (А) и боковой (Б) проекциях

Исследование методом рентгена, проведенное через 2 недели, показало сокращение степени искривления (Рисунок 56). Перемещение костных фрагментов вдоль оси не обнаружено. В свете этих данных, вес натяжения был уменьшен до трех килограмм. Для коррекции бокового изгиба введено дополнительное нагрузочное устройство весом один килограмм. Во время пребывания в больнице обнаружены небольшие проблемы с питанием тканей в области крестца. Были прописаны массаж данной зоны и применение камфорного алкоголя. Признаков гнойного воспаления около закрепленных металлических элементов не выявлено [238].

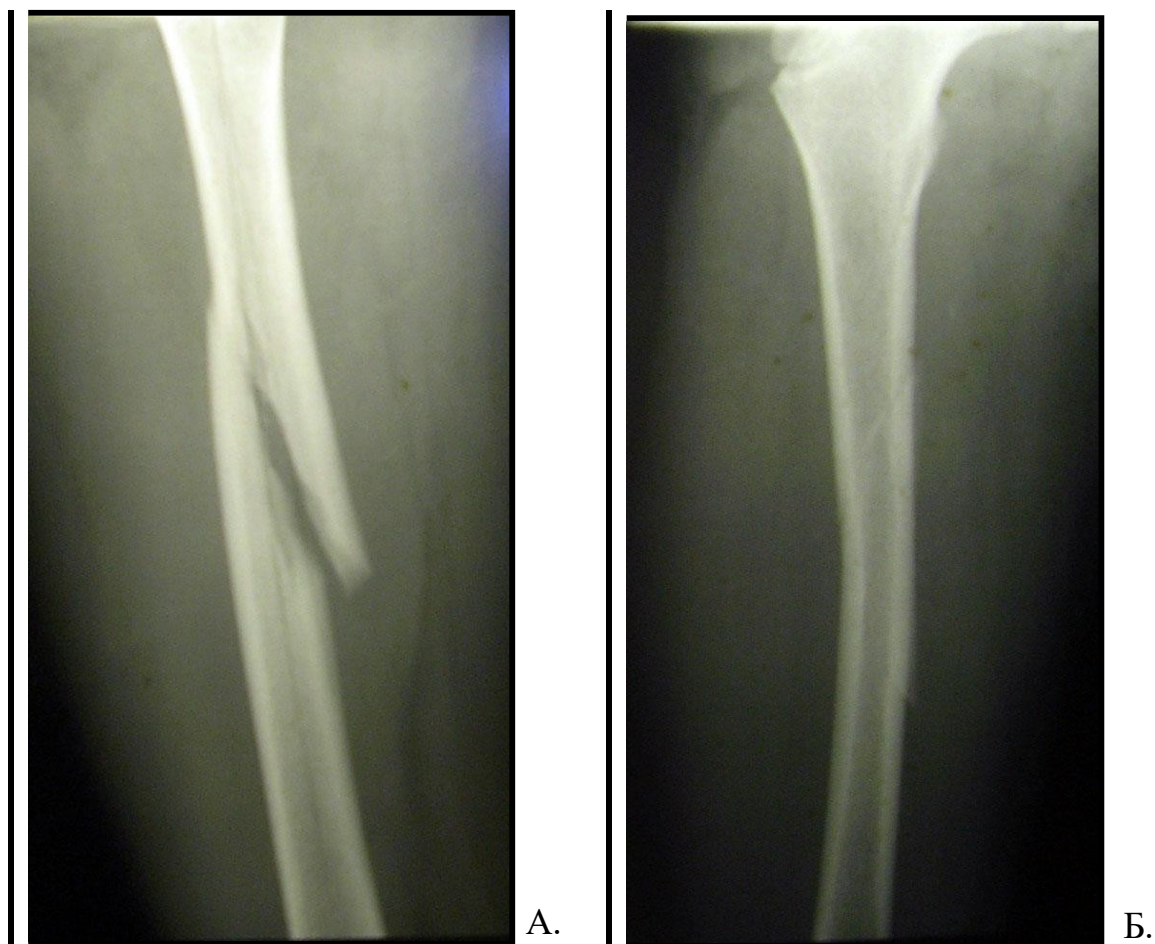


Рисунок 56 – Рентгенограммы больного с переломом бедренной кости на 14-сутки госпитализации в прямой (А) и боковой (Б) проекциях

На четвертой неделе госпитализации пациента рентген показал улучшение в заживлении перелома (Рисунок 57). После снятия аппарата для вытяжения кости крайние точки конечности сохранили свое нормальное положение без видимых искажений. Наложение шины Беллера позволило зафиксировать конечность в необходимом положении. Заживление перелома подтверждает хорошо сформировавшаяся костная мозоль. Правильное положение и устойчивость перелома подтверждаются приложенными усилиями.

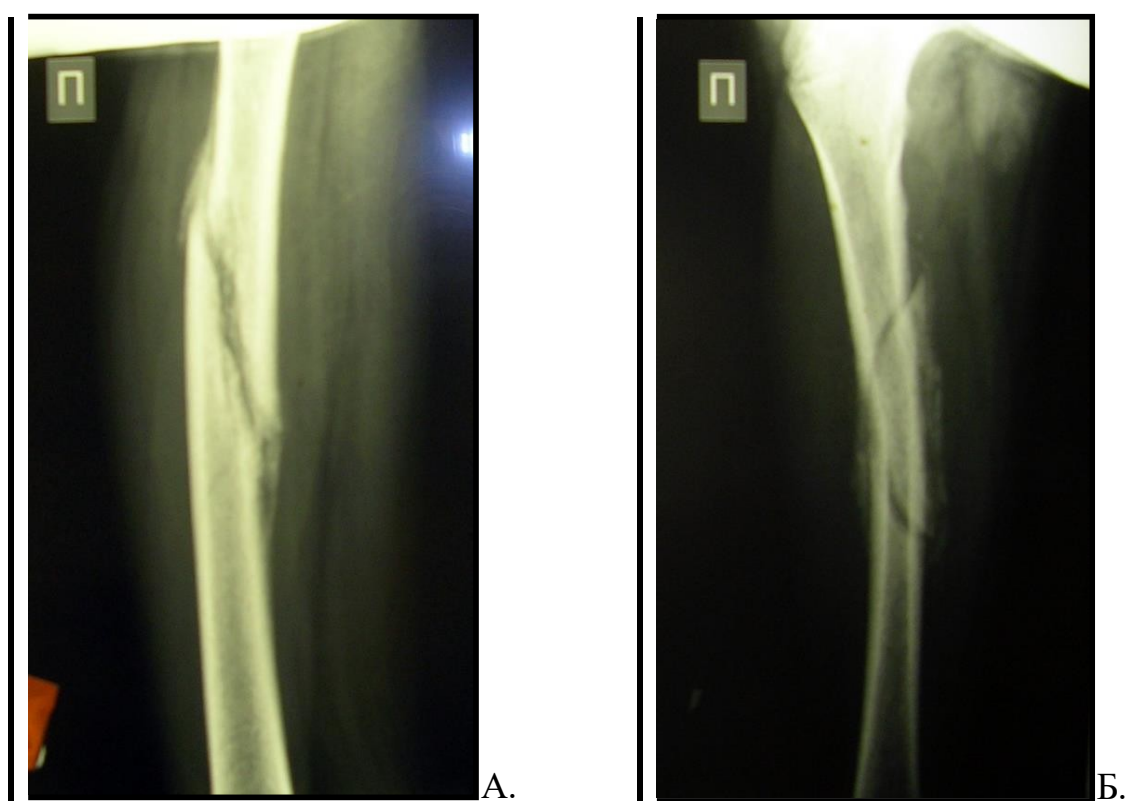


Рисунок 57 – Рентгенограммы больного с переломом бедренной кости на 28-е сутки госпитализации в прямой (А) и боковой (Б) проекциях

Анализы показали, что использование биокомплекса «Олеопрен Генез» способствует активному восстановлению кости. Уровень остеокальцина в крови на второй неделе пребывания в больнице достиг 69 нг/мл, что указывает на эффективность биокомплекса. В сравнении с пациентом из КГ группы показатели активности остеокальцина выше на 17 % (в среднем 58 нг/мл) [238].

На десятый день пребывания в больнице уровень щелочной фосфатазы в крови достиг 309 ммоль/л. В той же группе уровни ионизированного кальция и фосфора оказались 2,13 ммоль/л и 1,55 ммоль/л соответственно. В группе, где применялись альтернативные лечебные методы, отметили увеличение уровня остеокальцина на 12 %, достигнув отметки в 1,8 ммоль/л по сравнению с 1,4 ммоль/л в группе, получавшей стандартное лечение. Это стало заметно на рентгеновских снимках через две недели лечения в больнице, где начало формироваться костное соединение на четыре дня ранее, чем в контрольной группе. Показатели первой недели лечения выявили значительный рост фибриногена до 5,3 г/л и сокращение времени фибринолитической активности до 7 минут, что свидетельствовало о повышении микроциркуляции крови в сравнении с пациентами, лечившимися традиционными методами.

В итоге, пациент пробыл в больнице на протяжении 28 дней, на 3,5 дня короче по сравнению с другими пациентами из контрольной группы. Полное восстановление функциональности и способности выдерживать физические нагрузки на поврежденную конечность было достигнуто за три недели.

Исследование показало, что повреждения мышечно-скелетной системы приводят к значительным нарушениям в работе системы кровосвертывания. На начальном этапе, у пациентов с переломами крупных трубчатых костей наблюдалось увеличение времени свертывания крови по сравнению с группой здоровых доноров, что указывает на начало процесса уменьшения способности крови к свертыванию.

В итоге использования обычной методики лечения у пациентов были зафиксированы изменения, указывающие на неоднородное воздействие на систему свертываемости крови: продолжительность протромбинового времени (ПВ) увеличивалась, тогда как активированное частичное тромбопластиновое время (АПТВ) приходило в норму на двенадцатый день после начала лечения. Однако к тридцатому дню наблюдалось обратное: ПВ возвращалось к нормальным показателям, а АПТВ становилось короче. Сокращение АПТВ указывает на повышенную свертываемость крови. Предположительно, это происходит из-за серьезного нарушения механизмов,

контролирующих состояние свертываемости крови, вследствие повреждений опорно-двигательной системы.

Биокомплекс «Олеопрен Генез» имеет ряд преимуществ благодаря наличию в составе природных биологически активных компонентов (Рисунок 58).



Рисунок 58 – Конкурентные преимущества биокомплекса «Олеопрен Генез»

Активные элементы биокомплекса «Олеопрен Генез» служат барьером для развития болезней, связанных с костями и суставами, выполняя в теле человека множество значимых задач. Среди них, элементы, полученные из мумие, которые известны своими усваиваемыми составляющими, такими как гуминовая и гуминопириимидиновая кислоты, способствуют формированию главного минерала для костной ткани, превращаясь в гидроксиапатит. Это вещество содействует образованию крепкой и твердой структуры костей за счет своих микрокристаллов. К тому же, кальций, который выступает в роли продукта восстановления, укрепляет клеточные стенки, создавая необходимые связи между фосфолипидами клеточных мембран. Важно отметить, что кроме своей основной роли в создании и поддержании структуры, полипренолы и гуминовые кислоты важны для сохранения жизненно важных физиологических и биохимических функций в организме [238; 374].

6.3.5 Оценка эффективности и функциональной направленности биоконплекса на основе полипренолов при комплексном лечении острых бронхитических состояний

В различных возрастных категориях самым распространенным недугом выступает хронический бронхит. В контексте России, острый бронхит составляет 26–29 % от общего числа случаев заболеваний дыхательных путей. Часто у людей старшего и пожилого возраста острое воспаление перетекает в хроническую форму, что представляет собой наиболее типичный исход после пережитой острой фазы болезни. Многие недоленные больные слишком рано возвращаются к активному образу жизни при неполной регенерации интерстициальной ткани, поскольку даже рациональная антибиотикотерапия не способствует полному ее восстановлению. В таких случаях требуется профилактика и комплексное лечение биодобавками и специализированными продуктами, обладающими общеукрепляющим, иммуномодулирующим и регенерирующим действием.

Проведены клинические исследования разработанного продукта «Олеопрен Генез» при назначении пациентам с регенеративной активностью слизистой бронхов при их воспалении [159; 374].

Для достижения целей научного проекта были созданы разные категории участников:

- группа контроля (КГ), участники которой получали стандартное лечение, согласно Клинических рекомендаций – «Острый бронхит», утвержденные Минздравом РФ;
- основная группа (ОГ), где пациенты подвергались стандартной медицинской процедуре с добавлением специфического антиоксидантного комплекса, «Олеопрен Генез».

В Таблице 62 приведены данные о возрасте и поле больных и способе их лечения.

Таблица 62 – Способ лечения и характеристика больных по полу и возрасту

Группы	Мужчины	Женщины	Возраст
Контрольная, КГ Стандартное лечение	12 (84,6 %)	8 (15,4 %)	36,9±1,3
Основная, ОГ Стандартное лечение + «Олеопрен Генез»	15 (86,2 %)	6 (13,8 %)	38,1 ±1,3

Для выявления заболевания использовались данные из медицинского обследования, двухпроекционная рентгенография грудной клетки, а также анализы из лаборатории и бронхоскопическое исследование. Определяли насыщение капиллярной крови кислородом (SpO₂) на оксимониторе «ABL-50» фирмы «RADIOMETER» (Дания).

В Таблице 63 представлена классификация пациентов, страдающих от острого бронхита (ОБ), по уровню серьезности их состояния. Наблюдается, что между группами пациентов с различной степенью тяжести болезни – тяжелой и средней – заметных различий не выявлено.

Таблица 63 – Распределение больных ОБ по тяжести заболевания

Степень тяжести	ОФВ (% от должного)	Всего	Контрольная группа	Основная группа
2	50–69 %	44	12	16
3	<50 %	39	14	13
Итого:		83	26	29

На основании ответа на лечение после применения бронходилататоров, пациенты были распределены по различным категориям (Таблица 64). Измерение этой реакции подчеркивает сравнительную гомогенность участников, отнесенных к каждой категории. Участники исследования употребляли биокомплекс «Олеопрен Генез» 3 раза в день во время приема пищи на протяжении месяца [159].

Таблица 64 – Распределение больных по уровню постбронходилатационного эффекта

Группы	Должная ОФВ*	Фактическая ОФВ, л	ОФВ при поступлении, % к должной	Прирост ОФВ после сальбутамола, % к должной
КГ	3,39±0,04	1,84±0,04	54,6±1,2	12,4±0,3
ОГ	3,41 ±0,04	1,32±0,04	53,4±1,0	12,4±0,3

*- объем форсированного выдоха

В период госпитализации пациенты, страдающие острым обострением своего состояния, предъявляли жалобы, которые распределялись следующим образом:

1. Основные жалобы:

- повышение температуры тела;
- чувство общего недомогания;
- усиленное потоотделение;
- головные боли, доставляющие сильные страдания;
- кашель, особенно усиливающийся утром.

2. Дополнительные симптомы:

- периодические приступы одышки, влекущие за собой ощущение нехватки воздуха;
- при кашле отмечалось выделение мокроты, иногда с гнойными включениями.

3. Наблюдения по мокроте:

- у больных с острым бронхитом средней тяжести: объем мокроты варьировался от 30 до 50 мл за день;
- в случаях, когда мокрота меняла свой характер с слизистого на гнойный: объем мокроты увеличивался до 75-100 мл и более за день.

Большинство пациентов также сообщали о длительных эпизодах кашля, усиливающих при вдыхании резких запахов или выходе на холод,

сопровождающихся затруднением дыхания.

При поступлении, температура тела на уровне субфебрильных значений наблюдалась у свыше 66 % пациентов.

Данные объективного обследования. В ходе исследования обнаружилось, что во время кашлевых приступов более чем у трети пациентов (30,1 %) происходило опухание вен на шее, а также задействовалась дополнительная мышечная масса для облегчения дыхания. У двух третей участников исследования наблюдалась увеличенная частота дыханий, превышающая 24 цикла в минуту, в то время как у всех пациентов фиксировалась синусовая тахикардия. Почти в половине случаев (51 %) у больных замечена утолщенная форма груди. Незначительное посинение кожи и слизистых оболочек зафиксировали лишь в 12 % случаев. Отечность нижних конечностей была выявлена у 15 пациентов [159].

В ходе изучения состояния грудной полости методом простукивания, более половины (53 %) обследованных пациентов демонстрировали звук, напоминающий коробку, при перкуссии. Как выяснилось, во время диагностики, у большинства пациентов легкие опускались, а их возможность перемещаться была ограничена. Во время аускультации, на фоне трудностей с дыханием, у пациентов выявлялись разнообразные сухие свистящие звуки, интенсивность которых возрастала при глубоком вдохе. Эти звуки становились чаще при усиленном дыхании и когда пациенты занимали горизонтальное положение. Замечена затяжная фаза выдоха у всех исследуемых. При аускультации сердца, у 73 % пациентов наблюдалось ослабление сердечных тонов, а у 77 % – выраженность второго тона над артерией, питающей легкие [374].

Рентгеновские данные показали характерные для острого бронхита изменения. В 17 % случаев было замечено усложнение в корнях легких. Во время исследования, которое включало бронхоскопическое исследование, обнаружилось, что у всех участников наблюдались различные степени эндобронхита, общего для всех. Из числа обследованных пациентов, 30 %

столкнулись с проявлениями эмфиземы, в то время как у 63 % выявились симптомы пневмосклероза. Особенно значительным оказалось, что примерно две трети пациентов испытали кровотечения из бронхиальных слизистых оболочек, связанные с использованием медицинского оборудования в процессе исследования.

При выполнении обычного биохимического и клинического исследования крови результаты не показали каких-либо значительных отличий от данных, уже существующих в научных публикациях. Повышенный уровень белых кровяных телец (лейкоцитов), находящийся в диапазоне $12\text{--}14 \times 10^9/\text{л}$, был замечен только у 25 % пациентов первой и второй групп, которые принимали участие в исследовании. В остальных случаях, показатели лейкоцитов были в норме, колеблясь от $8,5$ до $11 \times 10^9/\text{л}$. У всех пациентов процентное соотношение нейтрофилов (палочкоядерных лейкоцитов) было в пределах 6–10 %, а также наблюдалась увеличенная скорость оседания эритроцитов, указывающая на наличие воспалительного процесса [159; 374].

При приеме в больницу, у каждого пациента было зафиксировано повышение уровня биомаркеров, связанных с фазой острой реакции организма (включая сиаловые кислоты и С-реактивный белок). В то же время установить прямую связь между количеством этих биомаркеров в крови и тяжестью заболевания или его обострением не представилось возможным.

Исследование клинических исходов болезни в контексте применения стандартных методов лечения проводилось среди 20 пациентов, включенных в контрольную группу. В ходе терапии наблюдалось общее улучшение состояния пациентов.

На восьмой-девятый день госпитализации замечено улучшение состояния пациентов: кашель стал менее частым и коротким, утром наблюдалась одышка. Состав выделяемой мокроты изменился на слизистый, ее объем снизился до 50 мл в сутки. При выполнении легких упражнений одышку ощущали 57 % пациентов, при более интенсивных нагрузках –

остальные. Прекратилось расширение шейных вен во время кашля и необходимость дополнительных усилий мышц при дыхании. Частота дыхательных движений оставалась ниже 24 в минуту. Умеренная учащенность сердцебиения наблюдалась у 38 % больных. В процессе аускультации обнаруживались сухие, свистящие звуки при дыхании, что наблюдалось у двух третей испытуемых [159; 374].

Примерно через три недели участники контрольной группы начинали чувствовать себя лучше, происходило снижение симптомов острого бронхита и признаков затруднения дыхания. Однако, к концу четвертой недели, у почти половины испытуемых снова проявлялись признаки ухудшения состояния, связанные с хроническим обструктивным бронхитом, хотя и не были сильно выражены.

В последующие 3–4 дня состояние больных постепенно возвращалось к норме, и к моменту выписки из больницы ухудшений не наблюдалось.

Несмотря на лечение, у пациентов продолжался эпизодический утренний кашель с выделением небольшого объема густой слизистой мокроты, не превышающей 50 мл в сутки. Почти половина больных испытывали одышку при совершении нормальных физических упражнений, что составляло около 46 %. Во время осмотра легких обнаруживалось жесткое дыхание и признаки умеренного бронхоспазма у 38,5 % обследованных. Спустя месяц после терапии у всех наблюдался похожий кашель, но одышка при физической активности уменьшилась до 30 %. Аускультация показала жесткое дыхание с различными сухими хрипами и удлиненным выдохом.

Лабораторные показатели. При поступлении пациентов наблюдались повышенные уровни лейкоцитов с преобладанием нейтрофилов, незначительное увеличение скорости оседания эритроцитов, а также активизация биохимических индикаторов воспаления, таких как С-реактивный белок, сиаловые кислоты, гаптоглобин и серомукоид. В процессе стандартного лечения пациентов из контрольной группы происходило постепенное восстановление лабораторных параметров на фоне уменьшения

воспалительной активности. По завершении лечения в стационаре у этих же пациентов зафиксировали длительное возвращение к норме клинических и биохимических индикаторов воспаления. В период ремиссии, без обострений, показатели оставались в пределах нормативных значений.

Во время обострений заболевания, в анализах мокроты больных наблюдалось значительное увеличение числа лейкоцитов. Их максимальное количество фиксировалось при первичном обследовании и в фазы повторного усугубления состояния, достигая до 40 лейкоцитов в одном поле зрения. С улучшением состояния пациентов численность лейкоцитов постепенно сокращалась, и к моменту выписки из больницы их число варьировалось между 5 и 15–20 в поле зрения. В периоды ремиссии, при проведении микроскопического анализа мокроты, у пациентов обычно обнаруживали от 5 до 15 лейкоцитов в поле зрения.

В процессе первичного обследования с использованием бронхоскопии у пациентов с обструктивным бронхитом были выявлены широко распространенные воспалительные изменения внутри бронхов. В течение периода лечения, у тех, кто находился в контрольной группе, наблюдалось заметное снижение воспалительных процессов в бронхах, и к моменту выписки их состояние улучшилось до проявлений локализованного катарального воспаления бронхов. Однако, при взаимодействии бронхоскопа с слизистой оболочкой бронхов, кровотечение сохранялось приблизительно у одной трети из лечившихся [159].

Рентгенологическое исследование. При первичном осмотре на рентгеновских снимках больных наблюдались характерные изменения, включая повышенную контрастность в легочной структуре, образование тонкослойных участков, затухание некоторых мелких артериальных ветвей в легких, легкое избухание в области легочного корня сердца и умеренное увеличение размеров правой стороны сердца. С течением времени и уменьшением остроты симптоматики, интенсивность данных рентгеновских изменений стала уменьшаться. К дате выписки у большинства пациентов

оставались только следы повышенной контрастности в легочных узорах и зоны осветления ткани, при этом признаки легочной гипертензии практически исчезли.

Исследование показало, что дополнение стандартного лечения биокомплекса «Олеопрен Генез» (прием трижды в день в период приема пищи на протяжении месяца) у 21 пациента с острым бронхитом [159] привело к значительным улучшениям. Внедрение комплекса с антиоксидантными свойствами в лечение пациентов на стадии активного процесса болезни благоприятно сказалось на уменьшении симптомов. Пациенты, получившие биокомплекс, замечали облегчение своего состояния быстрее, чем участники контрольной группы. Кроме того, сокращение количества и интенсивности приступов кашля наступало на 2–3 дня раньше по сравнению с теми, кто не получал БАД.

После начала использования биокомплекса – БАД «Олеопрен Генез», наблюдалось существенное облегчение отхаркивания за счет превращения мокроты в более легкую для удаления слизи, при этом ее количество сократилось на 20–30 %. К пятому-седьмому дню терапии значительно уменьшилось число замеченных сухих хрипов у больных. Применение «Олеопрен Генез», антиоксидантной составляющей, влияло на сокращение активных проявлений болезни примерно на два-три дня. Это, в свою очередь, позволяло пациентам проводить в стенах медицинских учреждений меньше времени. Сравнительный анализ показал, что общая продолжительность госпитализации в экспериментальной группе, получавшей данное средство, уменьшилась до $19,8 \pm 1,5$ дней. Это на 5,5 дней короче, чем у пациентов из контрольной группы. Сокращение срока лечения не только способствует снижению экономических затрат, но и значительно улучшает качество жизни людей после их восстановления.

Улучшения в функционировании дыхательной системы были замечены как в объеме, так и в скорости работы легких. Уровень способности легких наполняться воздухом увеличился на 7,5 % к моменту выписки из больницы

по сравнению с начальными показателями. В частности, улучшение способности к силовому вдоху (ОФВ) наблюдалось в течение 10–14 дней у пациентов, получавших биокомплекс «Олеопрен Генез», где этот показатель подскочил на 31,9 %, и достиг 48 % к моменту выписки, в отличие от контрольной группы пациентов, где прирост составил всего 5,2 % и 17,3 % соответственно. Это означает, что у пациентов, дополнительно получавших антиоксидантный комплекс к стандартизированной терапии, объем силового вдоха улучшился уже в первые две недели лечения, достигнув высокого уровня и оставаясь стабильным еще месяц после окончания лечения. В то же время в контрольной группе такой рост был более тяжелым и не смог сравняться с показателями группы, лечившейся антиоксидантными комплексами. Подобная динамика ОФВ обусловлена выраженным противовоспалительным действием биокомплекса «Олеопрен Генез», устраняющим отек слизистой бронхов, улучшающим функцию мукоцилиарного аппарата.

Изначальные показатели кровяного насыщения кислородом у пациентов, поступивших с диагнозом бронхит, не показали значительной разницы между контрольной и основной группами. Однако, после проведения терапии на протяжении 10–14 дней, наблюдалось повышение уровня кислорода в крови (SpO_2) на 4 % в основной группе по сравнению с 1,7 % повышением в контрольной группе. Такое улучшение способствовало более эффективной вентиляции и кровообращению в легких за счет уменьшения воспалительных процессов в бронхах, что стало основной причиной улучшения насыщения кислородом.

Одним из важных показателей острого бронхита является перекисное окисление липидов. В процессе развития болезни под действием биокомплекса концентрация малонового диальдегида уменьшилась в большей степени в экспериментальной группе по сравнению с контрольной группой (Рисунок 59, а). При сравнении показателей, полученных в конце лечения, эта разница наиболее очевидна [159].

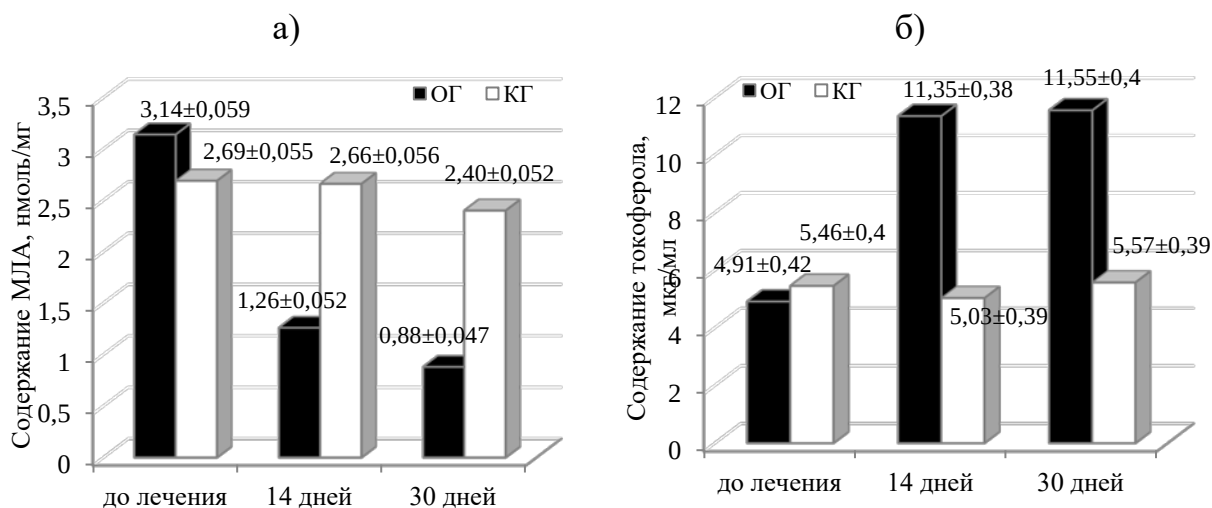


Рисунок 59 – Содержание МДА нмоль/мг липидов (а) и токоферолов мкг/мл (б) в сыворотке крови больных в группах ОГ и КГ за период лечения (различия достоверны в сравнении с результатами до лечения при $p < 0,05$, $n = 30$)

Концентрация токоферола в сыворотке крови здоровых пациентов составляет $9,0 \pm 0,33$ мкг/мл и в 2 раза снижена у больных при поступлении (Рисунок 59, б). В динамике лечения биокомплекс «Олеопрен Генез» к 10–14 дню и при выписке больных его концентрация достигла значений данного показателя у здоровых пациентов.

Улучшения в функционировании дыхательной системы, повышение эффективности циркуляции крови в малом круге и более высокий уровень насыщения крови кислородом привели к повышению способности организма выдерживать физические нагрузки (Таблица 65).

Информация, приведенная в Таблице 65, наглядно показывает, что использование этого антиоксидантного комплекса приводит к положительному эффекту в контексте клинических и лабораторных показателей, по сравнению с отдельным использованием компонентов антиоксидантного биокомплекса «Олеопрен Генез». Включение антиоксидантов в состав лечения людей с бронхитом значительно повышает их

физическую выносливость, что является ключевым аспектом оценки их общего здоровья.

Таблица 65 – Толерантность к физической нагрузке в динамике течения хронического бронхита у больных ОГ и КГ группах

Показатели	Здоровые пациенты	Группы	При выписке	Через месяц после лечения
Интенсивность выполняемой работы (кгм/кг массы тела/мин)	9,61±0,11	ОГ	7,6±0,2**	6,6±0,2**
		КГ	5,4±0,1*	5,6±0,2*
Объем выполняемой работы, (кгм)	6194±672	ОГ	53894±822	5052±769
		КГ	3383±684*	3451±639*

* - достоверно по сравнению со здоровыми людьми; ** - достоверно по сравнению с контрольной группой

В рамках терапевтического процесса было выполнено исследование, касающееся больного в возрасте 35 лет, проходящего курс терапии в отделении пульмонологии городской клиники № 1 в Томске, с подтвержденными диагнозами обострения хронического бронхита и эмфиземы, демонстрирует положительные результаты от использования биокомплекса «Олеопрен Генез». В ходе наблюдений за развитием хронического бронхита в острой фазе у пациента были замечены начальные жалобы на кашель с тяжело отходящей слизистой выделительной жидкостью до 50 мл за день, затрудненное дыхание различной степени при небольших физических усилиях, повышенную температуру тела до субфебрильных значений, усталость и повышенную потливость. За неделю состояние здоровья пациента ухудшилось: усилился кашель, увеличилась выработка мокроты, дыхание стало более проблемным, температура тела достигла 37,8 °С. Общее состояние оценивается как стабильное.

Кожа и слизистые обладают нормальной окраской. Наблюдается незначительное синюшное окрашивание губ. Объем легких увеличен за счет эмфиземы. Дыхание учащенное, достигает 22-х циклов за минуту. При проверке звука легких слышен коробочный перкуторный звук. Слушание

легких показывает ослабленное везикулярное дыхание с продленным выдохом и присутствие сухих свистящих звуков в легких. Размеры сердца в пределах нормы. Звуки сердца тише обычного, но ритм остается регулярным. Пульс составляет 84 удара в минуту, давление 120 на 80. Отсутствуют заметные неврологические аномалии.

Концентрация глюкозы в крови равна 5,4 ммоль/л, уровень холестерина составляет 5,6 ммоль/л, положительный тест на С-реактивный белок, уровень сиаловых кислот в крови – 2,48 ммоль/л, серомукоид достигает 0,46 единиц, общий белок в крови – 82 г/л, из которых альбумины – 50 г/л и глобулины – 32 г/л.

Исследование секрета бронхов выявило следующее: окрас сероватый, состояние густое; при изучении под микроскопом наблюдаются 8–10 белых кровяных телец, 3–4 эпителиальных клетки на единицу площади, повышенное содержание слизи, присутствие эозинофилов. Анализ урины показал, что ее цвет напоминает цвет соломы, она прозрачная с удельным весом 1014 г/мл, отсутствие белка и сахара в анализе; эпителиальные клетки и лейкоциты присутствуют в количестве 3–4 и 5–6 соответственно на микролитр. Рентген грудной клетки показал наличие выраженных признаков эмфиземы и пневмосклероза. Электрокардиограмма зафиксировала нормальный синусовый ритм, вертикальная ориентация электрической оси сердца и нарушения реполяризации на заднебоковой стороне левого желудочка.

Оценка работы дыхательной системы показала следующие результаты: функциональность легких соответствует 78,4 %, а объем выдыхаемого воздуха за секунду – 54,2 %. Выводы указывают на выраженные нарушения в механизме дыхания, характерные для препятствования воздушному потоку. Анализы показали уровень малонового диальдегида в 3,1 нмоль/мг липидных соединений и концентрацию альфа-токоферола в 5,05 мкг/мл.

В лечебный процесс были включены препараты теопек и атровент, а также бронхолитин, бромгексин, массажи области груди и использование биокомплекса «Олеопрен Генез». Эти мероприятия привели к заметному

положительному сдвигу в состоянии больного: кашель стал реже и менее длительным, отхождение мокроты облегчилось и приобрело слизистый характер. Затрудненное дыхание теперь наблюдалось лишь после интенсивных нагрузок. Температура тела стабилизировалась. При проведении осмотра зафиксировано значительное снижение количества дыхательных шумов.

При анализе работы легких обнаруживаются существенные отклонения в механизме дыхания, характерные для обструктивных расстройств: ЖЕЛ (жизненная емкость легких) – 78,4 %, ОФВ (объем форсированного выдоха) – 54,2 %. Через 10 дней лечения выявлено значительное улучшение показателей: ЖЕЛ – 81,5 %, ОФВ – 78,7 %.

Определен общий анализ крови больного до лечения и через 10 дней. По результатам, приведенным в Таблице 66, отмечается существенное снижение показателей – лимфоцитов, СОЭ, МДА. Содержание токоферола выросло в 2 раза.

Таблица 66 – Общий анализ крови больного

Показатели	До лечения	Через 10 дней
Эритроциты, л	$4,4 \times 10^{12}$	$4,4 \times 10^{12}$
Hb (концентрация гемоглобина), г/л	140	140
Лейкоциты, л	$5,8 \times 10^9$	$5,3 \times 10^9$
Лимфоциты, %	27	24
СОЭ, мл/час	10	3
МДА, нмоль/мг липидов	3,1	1,13
Токоферол, мкг/мл	5,05	11,9

Применение биокомплекса «Олеопрен Генез» у пациентов, страдающих от острого обострения бронхита, привело к значительным улучшениям в клинической картине. Отмечалось снижение силы и продолжительности симптомов интоксикации, улучшение состояния мокроты и, возможно, функционирования мукоцилиарного механизма, а также уменьшение бронхиальной обструкции и сокращение времени, необходимого для лечения.

Успешное достижение ремиссии сопровождалось улучшением ключевых медицинских показателей.

Исследование показало, что использование биокомплекса «Олеопрен Генез» для лечения острого бронхита является не только клинически действенным, но и обоснованным с точки зрения патогенеза заболевания.

Для получения лучших результатов в лечении, ключевую роль играет использование разнообразных антиоксидантных средств, направленных на борьбу с процессом окисления жиров в организме, таких как полипrenoлы, гуминовые кислоты и экстракт чаги.

Исходя из того, что активация клеток, отвечающих за неспецифическую защиту организма, приводит к резкому увеличению уровня активных кислородных соединений как внутри, так и снаружи клеток, использование средств с высокой антиоксидантной активностью, таких как «Олеопрен Генез», особенно эффективно на пике воспалительного процесса в бронхах.

Результаты многочисленных клинических исследований по изучению влияния биокомплекса «Олеопрен Генез» на репарацию костной ткани и регенерацию слизистой бронхов позволили предположить механизм действия рецептурных компонентов (Рисунок 60).

БАД «Олеопрен Генез» представляет собой комплекс, механизм действия которого определяется входящими в ее состав биологически активными веществами. Полипrenoлы оказывают регенерирующее, восстанавливающее и защитное действие на организм. Иммуномодулирующий и антиоксидантный механизм действия биокомплекса определяет чаги экстракт. Активация процессов регенерации, включающая регуляцию минерального обмена, заживление переломов костей, образование костной мозоли, осуществляется мумие экстрактом. Метаболические компоненты мумие (легкоусвояемая гуминовая и гуминопириимидиновая кислоты) входят в состав основного минерального компонента костной ткани в виде гидроксиапатита, микрокристаллы которого образуют прочную, жесткую структуру кости.

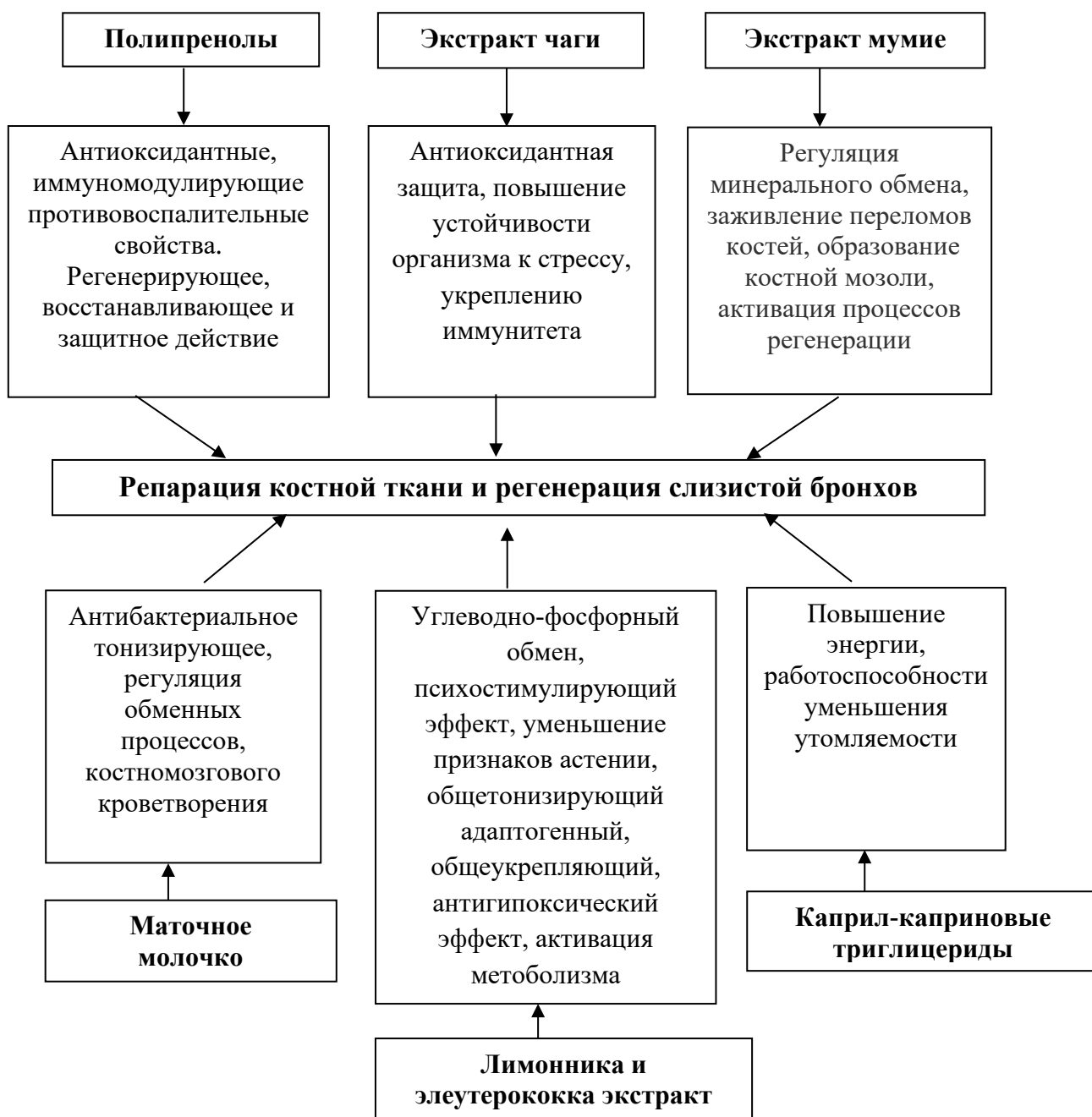


Рисунок 60 – Механизм действия биокомплекса «Олеопрен Генез» репарации костной ткани и регенерации слизистой бронхов

Ионы кальция, образуемые как вторичный продукт регенерации придают стабильность клеточным мембранам, образуя ионные связи между фосфолипидами, входящими в структуру клеточных оболочек. Помимо структурной и пластической функций, полипrenoлы и гуминовая кислота играют решающую роль в осуществлении важнейших физиологических и

биохимических процессов, активные биологически активные вещества биокомплекса ингибируют выведение кальция из организма.

Лимонника и элеутерококка экстракты обладают тонизирующим, адаптогенным, общеукрепляющим, антигипоксическими свойствами, стимулируют центральную нервную систему, улучшают нервно-мышечную проводимость. Каприл-каприновые триглицериды способствуют энергообразованию, повышению работоспособности за счёт окисления триглицеридов. Итогом действия биологически активных компонентов биокомплекса является репарация костной ткани

Острые бронхитические состояния характеризуются усилением перекисного окисления липидов и угнетением антиоксидантной защиты. С учетом активации фагоцитарного звена неспецифической защиты, сопровождающейся быстрым и значительным повышением содержания активных форм кислорода как в клетке, так и внеклеточно, наиболее эффективными в период максимальной активности воспалительного процесса в бронхах являются полипренолы, гуминовые кислоты, чаги экстракт, обладающие антирадикальной активностью. Антиоксидантный механизм действия биокомплекса способствует регенерации слизистой бронхов.

На основании полученных результатов сделаны следующие заключения по репарации костной ткани при переломах длинных трубчатых костей:

- в процессе терапии пациентов, страдающих от переломов крупных костей, выявлено, что использование «Олеопрен Генез» способствует нормализации уровня остеокальцина. Это указывает на то, что происходит усиление процессов восстановления костной ткани и более быстрое формирование костного каллуса;
- усиление процессов свертываемости крови способствует улучшению восстановления костей, обеспечивая оптимальные условия для надежного сращения в области перелома;
- использование добавки «Олеопрен Генез» способствует уменьшению потребности в обезболивающих средствах, предотвращает нарушения

питания мягких тканей и помогает избежать возникновения отеков после травм;

- использование биологически активной добавки «Олеопрен Генез» способствует не только стимуляции процедур восстановления костной структуры, но и позитивно сказывается на периоде восстановления пациентов, перенесших переломы длинных трубчатых костей.

При клинических исследованиях острых бронхитических состояний получены следующие результаты:

- в случае острых бронхитов наблюдаются повышенная активность липидной перекисидации и снижение эффективности антиоксидантной системы. Такие состояния часто сопровождаются усиленными клиническими симптомами, связанными с интенсивным процессом перекисидации липидов;

- применение антиоксидантного специализированного продукта в период обострения является патогенетически обоснованным и клинически эффективным;

- лучшие результаты лечения достигаются при раннем применении комплекса антиоксидантов «Олеопрен Генез» сразу после появления первых симптомов болезни. Во время периода выздоровления, продолжительное использование «Олеопрен Генез» рекомендуется для предотвращения повторного возникновения болезни, учитывая поддержание высокого уровня окисления липидов и нарушений в системе антиоксидантной защиты;

- для больных старшей возрастной группы требуется повышения кратности приема препарата до 4 раз в сутки.

Биокомплекс – БАД «Олеопрен Генез» прошел государственную регистрацию, внесен в Реестр свидетельств о государственной регистрации и разрешен для производства, реализации и использования (Приложение Б).

6.4 Оценка экономической эффективности и внедрение в производство системных биокомплексов на основе полипренолов

6.4.1 Анализ производителей продукции, содержащей полипренолы и расчет производственной себестоимости

В данной главе приведена оценка экономической эффективности новых системных биокомплексов серии Олеопрен.

Предлагаемая технология производства биокомплексов с полипренолами может быть освоена на любом предприятии, оснащем соответствующим оборудованием, системой вентиляции и кондиционирования без дополнительных капитальных затрат.

Разработаны рецептуры и технология биокомплексов, утверждена нормативная документация ТУ и ТИ на продукцию, проведены клинические испытания, доказывающие эффективность продукта.

Проведено тестирование всех технологических параметров, выясняются возможные осложнения, которые могут появиться при запуске новой продукции в серийное производство. Размер опытно-промышленной партии выбран – 2500 шт., исходя из минимальной загрузки оборудования.

Перед запуском серийной партии выполнен расчет плановой себестоимости, после выпуска опытно-промышленной партии рассчитана реальная производственная себестоимость продукции и установлена оптовая и розничная цена на биокомплекс.

В качестве примера просчитаны себестоимости при фасовке капсул в банку из материала ПНД с двухкомпонентной винтовой крышкой с мембраной на основе хромкартона. Герметизация производится методом индукционной запайки, количество в банке мягких желатиновых капсул 60 шт. Банка упакована в индивидуальную картонную пачку с вложением инструкции по применению.

Для расчета себестоимости в статье «сырье» взяты производственные потери 10 %.

Себестоимость продукта является достаточно дорогой, так как каждый продукт является уникальным и включает в состав дорогостоящее сырье. На основании опроса покупателей цена продукта не пугает, все респонденты ответили – «главное результат».

Данные продукты реализуются через специализированные отделы здорового питания при медицинских центрах, магазинах здорового питания, аптечные сети, где происходит знакомство покупателя с данными продуктами и его клинической эффективностью.

Сводная таблица по производителям продуктов, содержащих полипrenoлы, приведена в Таблице 67.

Аналогом Олеопрен Гепа, содержащим полипrenoлы, может выступить лекарственный препарат Ропрен, флакон 4 и 8 г, производитель ООО «Солагран». В 1 капле расчетное содержание полипrenoлов 7 мг, прием – 3 капли 3 раза в день. Розничная цена 1290–4500 руб. Является монокомпонентным лекарственным препаратом. Стоимость суточного приема – 87,08–151,87 руб.

На рынке появился концентрат напитка «Природный концентрат с полипrenoлами Welllab liquid Prenovital», 25 мл, производитель «Greenway». Его розничная цена 1990 руб. Продукт зарегистрирован как пищевая продукция без нормирования по содержанию полипrenoлов. Способ применения – 15–20 капель 1–2 раза в день. Стоимость суточного приема 95,52 руб.

В концентрате напитка «Т8 Extra для иммунитета» содержание полипrenoлов не нормируется. Производитель «Вилави», розничная цена 50 мл – 3595 руб. Суточный прием продукта – 143,8 руб.

Сравнительно недавно в 2023 г. появился новый российский бренд «Mother Plant» – продукция «Масло CBD с полипrenoлами» широкого функционального действия. Содержание полипrenoлов в 1 капсуле 5 мг,

способ применения: 2–3 капсулы 1–2 раза в день. Розничная цена – 2226–2409 руб. Стоимость суточного приема 45 мг полипренолов 333,9–361,35 руб.

Таблица 67 – Сравнительная оценка производителей продукции с полипренолами

Наименование продукции/производитель	Упаковка	Розничная цена, руб.	Количество полипренолов, мг в порции	Способ применения	Цена суточного приема, руб.
Лекарственный препарат Ропрен, ООО «Солагран Сан»	Флакон 4, 8 г	1290–4500	1 капля 7 мг, в сутки, в 3 каплях 21 мг	3 капли 3 раза в день	87,08–151,87
Концентрат напитка «Природный концентрат с полипренолами Welllab liquid Prenovital», производитель «Greenway».	Флакон 25 мл	1990,0	Не нормируется	15–20 капель, 1–2 порции в день	47,76–95,52
Концентрат напитка «Т8 Extra для иммунитета», производитель «Вилави»	Флакон 25 мл	3595,0	Не нормируется	1 мл 2 раза в день	143,8
БАД «Масло CBD с полипренолами» «Mother Plant»	100 капсул	2226,0–2409,0	В 1 капсуле 5 мг, в сутки 10–15 мг	2–3 капсулы 1–2 раза в день	133,56–144,54 руб.
БАД «Олеопрен Кардио», ООО «Артлайф»	60 капсул	1989,0	В 1 капсуле 5 мг	1 капсула 2 раза в день	66,3
БАД «Олеопрен Нейро»	60 капсул	2071,0	В 1 капсуле 5 мг	1 капсула 2 раза в день	69,03
БАД «Олеопрен Гепат»	60 капсул	1964,0	В 1 капсуле 5 мг	1 капсула 2 раза в день	65,47
БАД «Олеопрен Генез»	60 капсул	2063,0	В 1 капсуле 5 мг	1 капсула 2 раза в день	68,77

На основании результатов анализа цена суточного приема БАД серии Олеопрен является доступной для потребителя – от 66,3 руб. до 69,03 руб. Розничные цены взяты с официального сайта производителя.

Расчет плановой себестоимости продуктов серии Олеопрен представлен в Таблицах 68–71.

Таблица 68 – Расчет плановой себестоимости «Олеопрен Кардио»

Наименование сырья	Состав продукта, %	Цена сырья, руб./кг	Транспортные расходы, руб./кг	Стоимость сырья в 1кг продукта, руб.	Стоимость 1 банки, руб.
«Олеопрен Кардио» 60 капсул					
L-карнитин	2,86	2 660,00	2,70	76,15	3,971
Ликопин 10 %	0,80	28 788,00	1300,00	240,70	12,550
Полипренолы смесь 75 %	0,85	7 848,50	392,43	70,05	3,652
Токоферол ацетат 98 %	0,50	2 025,00	22,74	10,24	0,534
Масло подсолнечное рафинированное	69,40	90,00	7,80	67,87	3,539
Аэросил	1,70	4 500,00	225,00	80,33	4,188
Гриндокс	0,08	5 600,00	280,00	4,47	0,233
Желатин костный	17,59	1 288,00	64,40	237,89	12,403
Глицерин	6,04	134,17	6,70	8,51	0,444
Неосил	0,04	3 900,00	3,20	1,56	0,081
Железа оксид красный	0,03	92,00	0,90	0,03	0,001
Титана диоксид	0,08	71,7	6,80	0,06	0,003
Зарплата основных рабочих при фасовке				738,00	38,479
Зарплата рабочих при капсулировании				970,00	50,576
Фасовка					5,20
Банка 150 см ³					9,13
Крышка к банке					6,74
Инструкция					0,24
Этикетка					4,00
Коробочка					7,00
Термоусадочная пленка					0,27
Скотч фирменный					0,06
Гофроящик					0,65
СС сырья				2505,86	163,96
ЕСН					54,11
Накладные расходы (коммунальные платежи, амортизация) – 28 %					45,91
Накладные расходы (административно- хозяйственные расходы) – 29 %					73,04
Всего себестоимость продукта, руб.					282,91
НДС, руб.					56,58
Итого:					339,49

Таблица 69 – Расчет плановой себестоимости «Олеопрен Нейро»

Наименование сырья	Состав продукта, %	Цена сырья, руб./кг	Транспортные расходы, руб./кг	Стоимость сырья в 1кг продукта, руб.	Стоимост ь 1 банки, руб.
«Олеопрен Нейро» 60 капсул					
Memree Plus-30L	6,33	10 288,00	22,74	652,67	34,030
Глицин	6,30	230,00	11,50	15,21	0,793
Полипренолы смесь 75%	0,85	7 848,50	392,43	70,05	3,652
Токоферол ацетат 98 %	0,48	2 025,00	22,74	9,83	0,512
Масло подсолнечное рафинированное	60,38	90,00	7,80	59,05	3,079
Аэросил	1,52	4 500,00	225,00	71,77	3,742
Гриндокс	0,08	5 600,00	280,00	4,47	0,233
Желатин костный	14,40	1 288,00	64,40	194,75	10,154
Глицерин	6,01	134,17	6,70	8,47	0,441
Сорбитол	3,60	1 104,00	53,20	41,66	2,172
Медный комплекс хлорофиллина	0,03	3 438,00	171,90	1,05	0,055
Титана диоксид	0,03	71,7	6,80	0,02	0,001
Зарплата основных рабочих при фасовке				738,00	38,479
Зарплата рабочих при капсулировании				970,00	50,576
Фасовка					5,20
Крышка к банке					6,74
Банка 150 см ³					9,13
Инструкция					0,24
Этикетка					4,00
Коробочка					7,00
Термоусадочная пленка					0,27
Скотч фирменный					0,06
Гофроящик					0,65
СС сырья				2837,00	181,23
ЕСН					59,81
Накладные расходы (коммунальные платежи, амортизация) – 28 %					50,74
Накладные расходы (административно- хозяйственные расходы) – 29 %					80,73
Всего себестоимость продукта, руб.					312,70
НДС, руб.					62,54
Итого:					375,24

Таблица 70 – Расчет плановой себестоимости «Олеопрен Гепа»

Наименование сырья	Состав продукта, %	Цена сырья, руб./кг	Транспортные расходы, руб./кг	Стоимость сырья в 1кг продукта, руб.	Стоимость 1 банки, руб.
«Олеопрен Гепа» 60 капсул					
Силимарин	2,38	6 300,00	22,74	150,48	7,846
Лецитин жидкий	21,14	127,00	1,30	27,12	1,414
Полипренолы смесь 75 %	0,85	7 848,50	392,43	70,05	3,652
Токоферол ацетат 98 %	0,97	2 025,00	22,74	19,86	1,036
Аэросил	1,14	4 500,00	225,00	53,87	2,809
Масло подсолнечное рафинированное	49,40	90,00	7,80	48,31	2,519
Гриндокс	0,08	5 600,00	280,00	4,47	0,233
Желатин костный	13,89	1 288,00	64,40	187,85	9,794
Глицерин	6,02	134,17	6,70	8,48	0,442
Сорбитол	3,60	1 104,00	53,20	41,66	2,172
Неосил	0,04	3 900,00	3,20	1,56	0,081
Железа оксид желтый	0,05	100,00	0,90	0,05	0,003
Железа оксид черный	0,13	2 100,00	98,50	2,79	0,146
Железа оксид красный	0,22	92,00	0,90	0,21	0,011
Титана диоксид	0,08	71,7	6,80	0,06	0,003
Зарплата основных рабочих при фасовке				738,00	38,479
Зарплата рабочих при капсулировании				970,00	50,576
Фасовка					5,20
Банка 150 см ³ с крышкой					9,13
Крышка к банке					6,74
Инструкция					0,24
Этикетка					4,00
Коробочка					7,00
Термоусадочная пленка					0,27
Скотч фирменный					0,06
Гофроящик					0,65
СС сырья				2324,82	154,52
ЕСН					50,99
Накладные расходы (коммунальные платежи, амортизация) – 28%					43,27
Накладные расходы (административно-хозяйственные) – 29%					68,83
Всего себестоимость продукта, руб.					266,62
НДС, руб.					53,32
Итого:					319,94

Таблица 71 – Расчет плановой себестоимости «Олеопрен Генез»

Наименование сырья	Состав продукта, %	Цена сырья, руб./кг	Транспортные расходы, за руб./кг	Стоимость сырья в 1 кг продукта, руб.	Стоимость 1 банки, руб.
«Олеопрен Генез» 60 кап					
Каприл-каприловые триглицериды	60,68	1 250,00	22,74	772,30	40,268
Мумие экстракт	4,43	2 800,00	1,30	124,10	6,470
Концентрат хвойный	3,17	5 700,00	392,43	193,13	10,070
Лимонник экстракт	0,63	4 720,00	204,00	31,02	1,617
Элеутрококк экстракт	1,27	4 620,00	198,00	61,19	3,190
Маточкино молочко	0,63	7 200,00	325,00	47,41	2,472
Аэросил	0,63	4 500,00	225,00	29,77	1,552
Гриндокс	0,08	5 600,00	280,00	4,47	0,233
Желатин костный	13,89	1 288,00	64,40	187,85	9,794
Глицерин	7,18	134,17	6,70	10,11	0,527
Сорбитол	3,60	1 104,00	53,20	41,66	2,172
Неосил	0,04	3 900,00	3,20	1,56	0,081
Пихтовый концентрат	0,24	3 200,00	2,80	7,69	0,401
Чага экстракт	4,94	7 500,00	0,90	370,54	19,320
Титана диоксид	0,02	71,7	6,80	0,02	0,001
Зарплата основных рабочих при фасовке				738,00	38,479
Зарплата рабочих при капсулировании				970,00	50,576
Фасовка					5,20
Банка 150 см ³ с крышкой					9,13
Крышка к банке					6,74
Инструкция					0,24
Этикетка					4,00
Коробочка					7,00
Термоусадочная пленка					0,27
Скотч фирменный					0,06
Гофращик					0,65
СС сырья				3590,81	220,53
ЕСН					72,78
Накладные расходы (коммунальные платежи, амортизация) – 28%					61,75

Продолжение Таблицы 71

Наименование сырья	Состав продукта, %	Цена сырья, руб./кг	Транспортные расходы, за руб./кг	Стоимость сырья в 1 кг продукта, руб.	Стоимость 1 банки, руб.
Накладные расходы (административно-хозяйственные) – 29%					98,23
Всего себестоимость продукта, руб.					380,51
НДС, руб.					76,10
Итого:					456,62

По сравнению с аналогичной продукцией с полипренолами, стоимость производства биоконплексов – БАД серии Олеопрен не превышает рыночную стоимость.

На основании результатов анализа функциональной направленности и расчета экономической эффективности можно сделать вывод о том, что разработанные биоконплексы пользуются стабильным спросом среди населения.

6.4.2 Апробация технологии и внедрение в промышленное производство

Перед запуском опытно-промышленной партии проводится обучение производственного персонала с технологией данных наименований продукции, запуск первой партии осуществляет технолог-разработчик, далее подготавливает маршрутно-сопроводительную документацию с описанием всех этапов технологии и контрольных точек на каждой стадии производственного процесса.

Производственный процесс описан в разделе 6.1, схема представлена на Рисунке 27.

Приготовление раствора желатина

В работу разрешается брать сырье, прошедшее входной контроль и

допущенное к работе, статус сырья определяется меткой на внутренней этикетке. Маршрутно-сопроводительный лист на партию, требование-накладная и загрузочная карта передаются аппаратчику участка. Все оборудование и инвентарь, помещение должны пройти санитарную обработку. Варка раствора желатина осуществляется согласно инструкции в специальных смесителях Melter (Испания), аппаратчик задает параметры процесса в программном обеспечении, устанавливает температуру воды в рубашке, скорость оборотов мешалки. Загрузка сырья осуществляется в смеситель через загрузочный люк, либо с помощью вакуумной загрузки из промежуточной емкости. Перед началом загрузки оператор контролирует температуру воды в смесителе. В технологической документации фиксируется температура варки, количество загруженных компонентов, начало загрузки, время перемешивания, давление в смесителе (вакуум 0,6–0,8 kgf/cm²), вязкость раствора (18000–28000 мПа при 60 °С), внешний вид раствора, начало выгрузки.

После окончания варки раствор фильтруется через нейлоновый фильтр (0,2–0,35 мм) и выгружается в специальную емкость для хранения желатинового раствора. Емкости подключаются к контроллерам температуры и поддерживается температура на 60 °С. Контроль вязкости и равномерности окрашивания раствора контролируется визуально. Готовый раствор отстаивается в емкостях для хранения раствора желатина для удаления пузырьков воздуха и при постоянной температуре 58–60 °С. Рекомендуемое время отстаивания раствора от 2 до 4 часов. Перед подачей раствора желатина на капсульную машину аппаратчик проводит контроль температуры и вязкости раствора. Срок хранения готового раствора желатина до подачи на машину не более 24 часов.

Приготовление раствора наполнителя

Смесь для наполнения капсул готовят в емкостях с подогревом либо в гомогенизаторе в соответствии с технологической инструкцией. Дозирование производит инженер-технолог, приготовленный раствор фильтруют через

нейлоновый фильтр 0,25 или 0,5 мм в зависимости от требований, указанных в инструкции. Готовый раствор отстаивают 1–2 часа для выхода пузырьков воздуха, температура смеси не более 28 °С. Срок хранения готового раствора не более суток (если нет дополнительных указаний в нормативной документации на продукт). После выгрузки из гомогенизатора раствор необходимо перемешивать каждые 30 минут, чтобы не осели нерастворимые компоненты.

Изготовление мягких желатиновых капсул

Перед началом работы технолог проводит осмотр оборудования на исправность работы системы, воздухоподготовки и приточной вентиляции на участке капсулирования и в сушильных тоннелях, проверяет правильность сборки оборудования. Микробиологи берут смывы с оборудования.

Запуск и настройку капсульной машины производит инженер-технолог либо оператор линии под контролем инженера-технолога. Настройка машины производится на вазелиновом масле. Происходит контроль параметров, качество шва. Далее машину переключают на раствор наполнителя.

Производство мягких желатиновых капсул осуществляется согласно технологической инструкции или технологического регламента.

Процесс формирования капсул из растворов желатина и наполнителя на капсульной машине типа SGM. Перед началом работы и в течение технологического процесса оператор линии контролирует параметры температуры (18–25 °С) и влажности (не более 50 %) воздуха на участке изготовления мягких желатиновых капсул. Параметры для капсульной машины оператор линии SGM (Technophar, Канада) задает в программном обеспечении. Оператор линии контролирует непрерывный процесс мягких желатиновых капсул, контролирует толщину желатиновой ленты (0,7 – 0,85 мм), массу наполнителя и оболочки капсулы, качество извлекаемых капсул (капсула должна быть прочно запаяна по шву, быть симметричной относительно шва, однородной по цвету оболочки и содержимого). Инженер-технолог проводит контроль качества шва при запуске каждой серии продукта,

а также при смене раствора желатина. Нормируемое значение толщины шва не менее 0,5 от толщины оболочки капсулы. Все характеристики капсул должны соответствовать требованиям, указанным в маршрутно-сопроводительной документации на продукт.

После цикла предварительной сушки в барабанах, оператор выгружает капсулы на пластиковые поддоны, распределяя их по всей поверхности поддона в один слой, каждый стек с капсулами маркируется, стеки транспортируются в сушильный тоннель, где осуществляется сушка капсул. На сушильном тоннеле размещает статусную метку с указанием наименования и номера серии продукта, который размещен в тоннеле. В одном тоннеле допускается размещать одно наименование продукта.

Оператор линии контролирует параметры температуры сушки (20–30 °С) и влажности (20–30 °С) воздуха в сушильных тоннелях.

Контроль параметров капсул в течение процесса сушки производит инженер-лаборант, окончание сушки определяет инженер-технолог после получения информации от инженера-лаборанта по следующим параметрам: визуальный контроль (капсула твердая, упругая, не деформируется при ударе), твердость капсулы, влажность оболочки (не более 4,0 %).

В процессе производства капсул образуются отрезки желатиновой ленты, которые автоматически собираются в специальную смкость, маркируются и отправляются на вторичную переработку.

Инспекция, фасовка, упаковка капсул

Инспекцию мягких желатиновых капсул осуществляют вручную на сортировочном столе на участке инспекции и фасовки. Контролеры качества проводят ссыпание капсул с пластиковых поддонов в пластиковые ящики с вложенным полиэтиленовым пакетом. При ссыпании удаляют с поддонов капсулы с видимыми дефектами. В каждый ящик допускается помещать не более 8 кг продукта. Ящики с капсулами перемещают на участок инспекции. Контролер качества продукции проводит визуальную оценку капсул на сортировочном столе с целью удаления капсул с дефектами, перечень видов

дефектов приведен в нормативной документации.

После инспекции инженер-лаборант проводит контрольный отбор капсул в количестве 500 штук для оценки наличия дефектов.

К визуальным дефектам относятся капсулы:

- с механическими повреждениями, негерметичным швом;
- мягкие, деформированные, с утолщениями, утоньшениями;
- с механическими включениями в оболочке;
- недозаполненные;
- не соответствующие по форме, цвету, внешнему виду, запаху.

Результат визуального контроля, а также контроль массы, формы, цвета и запаха инженер сообщает на производственный участок.

После проведения производственного контроля на столе, оборудованном подсветкой, дает заключение о допуске капсул на фасовку или необходимости повторной инспекции. Отбракованные капсулы маркируются и отправляются на утилизацию путем растворения капсул в горячей воде.

Готовые допущенные капсулы маркируют статусной меткой и отправляются на участок фасовки.

Контроль готовой продукции

Среднюю пробу с партии передают в лабораторию контроля качества для проведения испытаний. Перечень показателей для контроля установлен в нормативной документации на каждый продукт, после результатов контроля на продукт выписывается удостоверение качества и продукт получает статус «допущен в работу».

6.5 Заключение по Главе 6

Разработана технология производства новой капсулированной формы биологически активной добавки серии «Олеопрен». Обоснованы щадящие технологические параметры производства БАД: температурный режим, порядок смешивания компонентов. Внесение инертного носителя позволяет использовать в рецептуре широкий спектр водо- и жирорастворимых компонентов. Новизна технического решения подтверждается патентом РФ «Способ капсулирования смеси с водо- и жирорастворимыми активными компонентами». Использование герметичной капсулированной формы биокомплекса гарантирует сохранность биологически активных компонентов от воздействия внешних факторов в процессе хранения в течение заявленного срока годности.

Установлены подлинность и количественное содержание компонентов биокомплексов. На основании анализа регламентируемых показателей, определяемых в биокомплексах на производстве и после хранения, определен срок реализации – 24 месяца с необходимым запасом прочности – 3 месяца.

Проведенные клинические исследования биокомплекса при комплексном лечении сердечно-сосудистых заболеваний, страдающих от нарушений липидного обмена и высокого кровяного давления на начальных стадиях, показали положительное влияние биокомплекса на снижение уровня холестерина и триглицеридов, уменьшение рисков, связанных с атеросклерозом. Установлено, что применение биокомплекса оказывает воздействие на липидный обмен и усиливает гиполипидемический эффект статинов. Предположен возможный механизм коррекции и улучшения метаболических функций в рамках комплексного подхода к лечению дислипидемии и артериальной гипертензии легкой и средней степени.

Проведены исследования функциональной направленности биоконплекса при дисциркуляторной энцефалопатии. Изучено его влияние на стабилизацию центральной и церебральной гемодинамики и микроциркуляции. В ходе 30-дневного терапевтического лечения с применением биоконплекса установлено улучшение общего состояния здоровья и эмоционального фона, что способствует повышению качества жизни пациентов.

На основе анализа физико-химических свойств, антиоксидантной активности и функциональной направленности компонентов установлен механизм участия биоконплекса в профилактике и лечении дисциркуляторной энцефалопатии сосудистого генеза I–II стадий. Разработан курс лечения – прием одной капсулы добавки дважды в день на протяжении месяца.

Были проведены исследования функциональной направленности разработанного биоконплекса при заболеваниях печени, проводили в сравнении с терапевтическим лечением алкагольного гепатита гепапротекторными препаратами. Через месяц после завершения терапии зафиксированы улучшения таких показателей, как усталость, желтушность и нарушения сна, существенно снизились уровни общего билирубина, АсАТ, АлАТ, ГГТП и холестерина в крови. Доказана высокая безопасность и хорошая переносимость биоконплекса больными при лечении алкагольного гепатита без каких-либо побочных эффектов. Установлена рекомендуемая дозировка биоконплекса – 1 капсула 2 раза в сутки.

Предложен механизм действия «Олеопрен Гепа» для профилактики и лечения алкагольного гепатита, включающий антиоксидантное, иммуномодулирующее, противовоспалительное, антигепатотоксическое, антифибротическое и регенерацию печени.

Проведен анализ коррекции обменных нарушений при переломах трубчатых костей с применением биоконплекса «Олеопрен Генез». На примере клинического случая 16-летнего пациента, страдающего от сложного

перелома в средней части правого бедра с осложнением в виде разделения костных фрагментов, показано уменьшение срока лечения по сравнению с другими пациентами из контрольной группы. Полное восстановление функциональности и способности поврежденной конечности было достигнуто за три недели.

Проведено исследование функциональной направленности биокомплекса «Олеопрен Генез» у пациентов, страдающих от острого обострения бронхита. Установлено значительное улучшение клинической картины: снижение силы и продолжительности симптомов интоксикации, функционирование мукоцилиарного механизма, уменьшение бронхиальной обструкции и сокращение времени, необходимого для лечения. Успешное достижение ремиссии сопровождалось улучшением ключевых медицинских показателей.

Предложен механизм действия биокомплекса «Олеопрен Генез» для репарации костной ткани и регенерации слизистой бронхов.

Разработана нормативно-техническая документация, согласно которой осуществляется процесс производства биокомплексов.

Биокомплексы серии Олеопрен прошли государственную регистрацию, внесены в Реестр свидетельств о государственной регистрации. Выпущена опытно-промышленная партия, настроен серийный выпуск биокомплексов на предприятии компании «Артлайф», система менеджмента качества производства сертифицирована в соответствии с требованиями международных стандартов.

Проведен анализ рынка продукции, содержащей полипrenoлы. Установлено ограниченное количество аналогичных продуктов на рынке, использующих полипrenoлы. Не каждый производитель готов на выпуск дорогостоящего продукта. На части выпускаемых продуктов отсутствует информация о содержании полипrenoлов. Продукция зарегистрирована как пищевой продукт, без контроля заявленного содержания.

На основании анализа эффективности и функциональной направленности биоконплексов «Олеопрен» определен суточный прием и рассчитана его стоимость:

- «Олеопрен Кардио» 66,3 руб.;
- «Олеопрен Нейро» 69,03 руб.;
- «Олеопрен Гепа» 65,47 руб.;
- «Олеопрен Генез» 68,77 руб.

Определена полная себестоимость производства биоконплексов «Олеопрен»:

- «Олеопрен Кардио» 339,49 руб.;
- «Олеопрен Нейро» 375,24 руб.;
- «Олеопрен Гепа» 319,94 руб.;
- «Олеопрен Генез» 456,62 руб.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Проведена разработка и подбор оптимальных параметров методик оценки качества БАД: определение полипренолов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, L-карнитина, ликопина – с использованием спектрофотометрии, антиоксидантной активности при помощи вольтамперометрии. Сущность подбора параметров заключалась в разработке способов извлечения полипренолов, токоферола, ликопина, L-карнитина из сложных по составу масло-водорастворимых субстанций (выбор растворителей, ультразвуковая обработка), подборе параметров хроматографического и спектрофотометрического анализа (длина и диаметр хроматографической колонки, величина предколонки, рабочий детектор, количество анализируемой пробы, соотношение растворов в подвижной фазе).

2. Изучен компонентный состав полипренолов, выделенных из пихты и ели. Установлено, что степень полимеризации полипренолов из ели составляет 12-19 изопреноидных звеньев с максимальным содержанием пренола – 15, в полипренолах из пихты изопреноидных звеньев 12-18 с преобладанием пренола – 16.

Для усовершенствования процесса получения полипренолов высокой чистоты оптимизированы условия выделения их из древесной зелени хвойных пород пихты и ели, предложены стадии цеолитовой очистки и удаления остаточного количества стеринов, высокомолекулярных эфиров, каротиноидов и растворителей. Установлена зависимость стабильности полипренолов на стадии выделения от степени разложения этилацетата и образования уксусной кислоты. Предложен способ снижения кислотности среды и предотвращения потери полипренолов при хранении. В производственный регламент по цеолитовой очистке и освобождения продукта от растворителя предложены технологические мероприятия,

которые значительно улучшили (концентрация остатков растворителя снижена в 3 раза) качество продукта и сократили время финальных стадий производства.

3. На основании анализа биохимических свойств, фармакологической и функциональной характеристики биологически активных сырьевых компонентов разработаны рецептуры биоконплексов на основе полипренолов, которые могут применяться для профилактики и комплексного лечения:

- сердечно-сосудистых заболеваний – регенерации и восстановлении функций сердечной мышцы;
- нервной системы – защиты тканей мозга от окислительного стресса, регуляции нейроэндокринных реакций;
- заболеваний печени – стимулирования репаративно-регенерационных процессов поврежденных клеточных мембран печени при алкогольном гепатите и других патологиях;
- переломов длинных трубчатых костей и воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей – усилении регенерации тканей, улучшении метаболизма и процессов костномозгового кроветворения.

Изучен компонентный состав биоконплексов, проведен анализ антиоксидантной активности отдельных БАВ и биоконплексов. На основании полученных результатов сделано заключение о суммарном антиоксидантном эффекте компонентов в рецептуре. Биоконплексы уменьшают оксидативный стресс, антиоксиданты обеспечивают защиту продукта от перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот, о чем свидетельствуют низкие значения перекисного числа в течение срока хранения.

4. Разработана технология капсулированных форм биоконплексов, обеспечивающая точность дозирования активных компонентов рецептуры. Инновационность технологии заключается в возможности комбинирования жирорастворимых и водорастворимых компонентов в масляной фазе продукта за счет адсорбции на инертный носитель. Это преимущество позволяет

расширить использование биологически активных веществ при создании новых биоконплексов. Отработана технология внесения активных компонентов в желатиновую оболочку. Для формирования показателей качества и стабильности биологически активных ингредиентов в процессе смешивания и гомогенизации применяли щадящие температурные режимы, не превышающие 40 °С. Герметичная желатиновая капсула гарантирует сохранность биологически активных компонентов от воздействия внешних агрессивных факторов (окисление кислородом воздуха, влажность, свет), препятствует развитию окислительных и гидролитических процессов при хранении БАД в течение заявленного срока годности, обеспечивая стабильность функциональных свойств.

5. На основании анализа регламентируемых показателей качества, результатов санитарно-гигиенических и санитарно-токсикологических исследований установлены сроки и режимы хранения разработанной продукции: 2 года при температуре не выше 25 °С, относительной влажности воздуха не более 75 %.

6. Получены клинические доказательства эффективности и функциональной направленности разработанных биоконплексов при комплексном лечении распространенных заболеваний с рассмотрением механизма их действия на коррекцию метаболических нарушений:

- дислипидемия и гипертоническая болезнь I–II стадии;
- дисциркуляторная энцефалопатия сосудистого генеза I–II стадий;
- острый алкогольный гепатит;
- переломы длинных трубчатых костей;
- острые бронхитические состояния.

7. Разработаны рекомендации по применению биоконплексов. Разработаны рецептуры и технология биоконплексов, утверждена нормативная документация ТУ и ТИ на продукцию. Апробация и внедрение технологии разработанных продуктов осуществлялась на предприятиях

компании ООО «Артлайф» (г. Томск) с соблюдением требований международных стандартов серии ISO 2001, 22000 и GMP. Новизна рецептурного состава и способа производства подтверждена патентами РФ.

Произведена оценка экономической эффективности. Биоконплексы запущены в серийный выпуск. Внедрение данной продукции позволило расширить ассортимент выпускаемой продукции, не имеющей аналогов в индустрии биологически активных добавок с доказанной клинической эффективностью.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Австриевских, А. Н. Продукты здорового питания: новые технологии, обеспечение качества, эффективность применения / А. Н. Австриевских, А. А. Вековцев, В. М. Позняковский. – Новосибирск: Сиб. универ. изд-во, 2005. – 416 с.
2. Аганов, Д. С. Перелом как предиктор снижения костной массы: патогенетические аспекты, возможные методы коррекции / Д. С. Аганов, М. М. Топорков, И. С. Свиницкая [и др.] // РМЖ. – 2023. – № 7(3). – С. 160–166. – DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-160-166
3. Алиева, М. У. Клиническая фармакология лецитина / А. С. Алиев, А. К. Гусейнов, Ю. С. Струговщик // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 11–3. – С. 129–130. – URL: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=34467> (дата обращения: 15.02.2024).
4. Афанасьева, Т. Г. Особенности формирования потребительских предпочтений при выборе витаминов на региональном уровне / Т. Г. Афанасьева // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2007. – № 2. – С. 137–139.
5. Алексеева, А. Н. Влияние генетически модифицированных продуктов на здоровье человека / А. Н. Алексеева, А. П. Елохин // Евразийский союз ученых. – 2016. – Т. 26. – № 1 (5). – С. 133–137.
6. Анализ рынка биологических активных добавок в России / Аналитический отчет Discovery Research Group. – URL: <http://www.drgroup.ru/clients.html> (дата обращения: 15.02.2024).
7. Анализ рынка биологически активных добавок (БАДов) к пище в России в 2019–2023 гг., прогноз на 2024–2028 гг. / DSM Group. BusinesStar. – URL: <https://businesstar.ru/catalog/id78473/ydid=2091958686176772095> (дата обращения: 15.02.2024).

8. Аналитика по рынку БАД (обзор / исследование) в России / ROIF Expert. – URL: <https://roif-expert/67979-analitika-po-rynkau-bad-obzor-issledovanie-v-rossii-2023-obrazhaet-maksimalnye-proizvodtvennye-okazateli> (дата обращения: 25.02.2024).

9. Андреева, Л. И. Оценка действия экстракта плодов лимонника китайского на организменном и клеточном уровне в эксперименте / Л. И. Андреева, А. А. Бойкова, А. А. Быкова, Р. И. Коваленко // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2012. – Сер. II. – Вып. 1. – С. 187–195.

10. Антипина, А. А. Полипrenoлы как оригинальный класс природных соединений, обладающих широким спектром фармакологической активности / А. А. Антипина, В. С. Попов, В. Ю. Балабаньян // Фармация. – 2021. – Т. 70. – № 5. – Р. 15–21. – DOI: 10.29296/25419218-2021-05-02

11. Антипина, А. А. Подходы к получению, очистке и стандартизации полипrenoлов / А. А. Антипина, В. Ю. Балабаньян // Фармация. – 2021. – Т. 70. – № 6. – Р. 15–19. – URL: – DOI:10.29296/25419218-2021-06-03

12. Антонова, И. С. Маркетинговое исследование рынка биологически активных добавок / И. С. Антонова, А. Д. Веснина, В. Г. Шадрин // Техника и технология пищевых производств. – 2020. – Т. 50. – № 3. – С. 503–514. – DOI:10.21603/2074-9414-2020-3-503-514

13. Арабидзе Г. Г. Атеросклероз и факторы риска. Клиническое значение аполипопротеинов в развитии ИБС / Г. Г. Арабидзе, К. И. Теблов. – М.: Литтерра, 2008. – 242 с.

14. Ариповский, А. В. Физиология среднецепочечных жирных кислот. Физиология, особенности метаболизма и применение в клинике / А. В. Ариповский, В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 5. – С. 3–10.

15. Аронов, Д. М. Рандомизированное проспективное исследование лекарственного препарата Кудевита (коэнзима Q10) в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца с сердечной недостаточностью II–III функционального класса / Д. М. Аронов, Д. Г. Иоселиани, В. Б. Красницкий,

Е. В. Ярных, Т. В. Ковтун // Consilium Medicum. – Т. 14. – № 1. – С. 55–60.

16. Астраханова, М. М. Теоретическое и экспериментальное обоснование применения аэросила в технологии лекарственных форм: автореф. дис. ... докт. фарм. наук: 15.00.01 / Астраханова Маргарита Михайловна. – М. – 1990. – 43 с.

17. Асташкин, Е. И. Влияние L-карнитина на оксидативный стресс при сердечно-сосудистых заболеваниях / Е. И. Асташкин, М. Г. Глезер // Медицинский совет. – 2016. – № 10. – С. 94–100.

18. БАД: обзор рынка и прогноз конкурентной среды / New Retail. – URL: https://newretal.ru/marketing/bad_obzor_rynka_i_prognoz_konkurentnoy_sredy9495/?ysclid=lrjyqixa7i398447507 (дата обращения: 25.02.2024).

19. БАДы и бренды: как потребитель переходит на российское биодобавки / РБК Отрасли. – URL: <https://www.rbc.ru/industries/new/651fc16d9a7947638644566b?ysdid=lssm3bs7jv955367823> (дата обращения: 25.02.2024).

20. Базарнова Ю. Г. Исследование состава биологически активных веществ экстрактов дикорастущих растений / Ю. Г. Базарнова, О. Б. Иванченко // Вопр. Питания. – 2016. – № 5. – С. 100–107.

21. Бакибаев, А. А. Вольтамперометрическое определение пиридоксина (витамина В6) на модифицированном платиновом электроде / А. А. Бакибаев, А.С. Боев, Е. И. Короткова // Изв. ВУЗов. Серия Химия и химические технологии. – 2008. – Т. 51. – № 5. – С. 21–24.

22. Бакунина, Н. С. Фармакология полипrenoлов как адаптогенов, снижающих интенсивность процессов гликирования / Н. С. Бакунина, Р. И. Глушаков, Н. И. Тапильская, П. Д. Шабанов // Обзор по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т. 11 – № 4. – С. 44–53. – DOI: 10.17816/RCE11444-53

23. Бакунина, Н. С. Анализ нейропротекторных эффектов полипrenoлов в модели посттравматического стрессового расстройства у крыс / Н. С. Бакунина, А. А. Лебедев, С. Г. Цикунов, В. С. Султанов, П. Д.

// Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т. 12. – № 2. – Р. 65–70. – DOI: 10.17816/RCF12265-70

24. Балукова, Е. В. Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени / Е. В. Балукова, Ю. П. Успенский // РМЖ. – 2011. – Т. 28. – С. 1766.

25. Белоусова, Н. С. Опыт применения оригинального гепатопротектора на основе расторопши пятнистой в терапии неалкогольной жировой болезни печени на фоне противотуберкулезной терапии / Н. С. Белоусова // Инфекционные болезни. – 2016. – Т. 14. – № 3. – С. 61–66.

26. Бодыхов, М. К. Оценка безопасности и эффективности препарата «Элькар» (левокарнитин) у пациентов в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе / М. К. Бодыхов, Л. В. Стаховская, К. Салимов, И. Сун Чер // РМЖ. – Неврология. Психиатрия. – 2011. – № 9. – С. 588–590.

27. Бойцова, Ю. С. Специализированные продукты питания в современном мире / Ю. С. Бойцова // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. – 2020. – Т. 42. – № 3–1. – С. 51–54. – DOI: 10.24411/2500-1000-2020-10203

28. Буеверов, А. О. Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии стеатогепатита смешанного генеза / А. О. Буеверов, В. С. Ешану, М. В. Маевская, В. Т. Ивашкин // РМЖ. – 2008. – № 1. – С. 17–22.

29. Вайс, Е. В. Влияние полипrenoлов пихты и карсила на течение алкогольного гепатита / Е. В. Вайс, Т. В. Хуршайнен, Н. В. Турсунова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75. – № 5. С. 26–29. – DOI: 10.30906/0869-2092-2012-75-4-26-29

30. Вартазарян, М. А. Оптимизация физических методов первичной профилактики заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом заболеваний / М. А. Вартазарян, А.Т. Быков, А. В. Чернышев, Р. В. Лобасов // Курортная медицина. – 2015. – № 3. – С. 55–58.

31. Ванага, И. Идентификация полипrenoлов *Abies sibirica* L. и характеристики полипrenoлсодержащих липосом / И. Ванага, Дж. Губернатор,

У. Клетниекс [и др.] // Молекула. – 2020. – Т. 25. – № 8. – С. 1801. – DOI:10.3390/molecules25081801

32. Вековцев, А. А. Клиническая апробация заявленных потребительских свойств биологически активной добавки «Олеопрен Кардио» / А. А. Вековцев, Н. А. Плешкова, И. В. Каплюченко, В. М. Позняковский // Известия Сочинского государственного университета. – 2015. – Т. 34. – № 1. – С. 11–17.

33. Вековцев, А. А. Использование биологически активного комплекса в качестве монокорректора остеогенеза при переломах длинных трубчатых костей / А. А. Вековцев, М. М. Шамова, В. М. Позняковский // АПК России. – 2020. – Т. 27. – № 1. – С. 179–185.

34. Верткин, А. Л. L-карнитин в медицинской практике: доказанные эффекты Consilium Medicum / А. Л. Верткин // Неврология и ревматология. – 2012 – № 1. – С. 83–86.

35. Верхоляк, Д. В. Нарушение белкового обмена в питании спортсмена / Д. В. Верхоляк, А. М. Поздняков, М. П. Лагутин, П. М. Лагутина // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 9. – С. 25–25. – URL: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=32763>. (дата обращения: 25.02.2024).

36. Виды пищевых добавок, относящихся к индексу E141. – URL: <https://medum.ru/e141?ysclid=ltwalq12d743056067> (дата обращения: 25.02.2024).

37. Владимиров, Ю. А. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция / Ю. А. Владимиров, Е. В. Проскурнина // Успехи биологической химии. – 2009. – Т. 49. – С. 341–388.

38. Время возможностей: эксперты рассказали о перспективах производства и продажи БАД в России. – URL: <https://pharmmedprom.ru/news/vremya-vozmozhnostei-eksperti-rasskazali-o-perspektivah-proizvodstva-i-prodazhi-bad-v-rossii/?ysclid=lrhmj0lnll73339651> (дата обращения: 25.02.2024).

39. Вовк, Е. И. Лекарственные поражения печени: в фокусе силимарин / Е. И. Вовк // РМЖ. – 2017. – № 10. – С. 750–753.

40. Вышлов, Е. В. Полипренолсодержащий препарат у пациентов с острым коронарным синдромом: Результаты исследования «Polincor» / Е. В. Вышлов, Е. И. Цой, В. Б. Трусов, В. С. Султанов, В. В. Рябов // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – № 2. – С. 204.

41. Гаппаров, М. М. Роль белка в питании человека в условиях загрязнения окружающей среды / М. М. Гаппаров // Вестн. РАМН. – 2002. – № 9. – С. 20–22.

42. Герасименко, Н. Ф. Здоровое питание и его роль в обеспечение качества жизни / Н. Ф. Герасименко, В. М. Позняковский, Н. Г. Челнакова // Технологии пищевой и перерабатывающей промышленности АПК – продукты здорового питания. – 2016. – № 4(12). – С. 52–57.

43. Гизингер, О. А. Дефицит лецитина в патогенезе заболеваний нервной системы и снижении адаптационного потенциала. Значение нутриентной поддержки для коррекции нарушений / О. А. Гизингер // Терапевт. – 2021. – № 2. – С. 37–43. – DOI: 10.33920/MED-12-2102-04.

44. Гирняк, Ю. В. Эффект лецитина при циркуляторной гипоксии мозга / Ю. В. Гирняк, А. К. Гусейнов, Ю. С. Струговщик [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. – 2014. – № 12. – С. 50–51. – URL: <https://expeducation.ru/ru/article/view?id=6279> (дата обращения: 25.02.2024).

45. Голованова, Е. В. Эффективность нового растительного гепатопротектора «Ропрен» в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом / Е. В. Голованова, В. Е. Винницкая, Н. А. Шапашникова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 7. – С. 97–102.

46. Горошко, О. А. Значение редокс-статуса коэнзима Q10 как биомаркера окислительного стресса / О. А. Горошко, Л. М. Красных, В. Г. Кулес, В. И. Зозина // Ведомости научного центра Экспертизы средств медицинского применения. – 2019. – Т. 9. – № 3. – С. 146–152. –

DOI: 10.30895/1991-2919-3-146-152

47. ГОСТ Р 51487-99. Масла растительные и жиры животные. Метод определения перекисного числа: государственный стандарт Российской Федерации: утвержден и введен в действие Постановлением Госстандарта России от 22 декабря 1999 г. № 643-ст. – М.: Стандартиформ, 2008. – 6 с.

48. ГОСТ 31933-2012. Масла растительные. Метод определения кислотного числа: государственный стандарт Российской Федерации: утвержден и введен в действие Постановлением Госстандарта России от 22 декабря 1999 г. № 643-ст. – М.: Стандартиформ, 2008. – 6 с.

49. ГФ XIII, Т. I, ОФС.1.2.1.0018. Общая фармакопейная статья. Поляриметрия. Приказ № 771, утвержденный Минздравом России от 20.07.2023 N 377. – 2023.

50. ГОСТ 14922-77. Аэросил. Технические условия: государственный стандарт Союза ССР: утвержден и введен в действие 01.01.78. – М.: ИПК Изд-во стандартов, 1997. – 32 с.

51. ГОСТ 32052-2013. Добавки пищевые. Лецитины Е 322. Общие технические условия: межгосударственный стандарт: принят Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол от 25 марта 2013 г. № 55-П), введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии с 1 января 2014 г. – М.: Стандартиформ, 2013. – 27 с.

52. ГОСТ 30418-96. Масла растительные. Метод определения жирнокислотного состава: Межгосударственный Совет по стандартизации, метрологии и сертификации (пр. № 10 от 4 октября 1996). – Минск: 1996. – С. 111–116.

53. ГОСТ 15113.3-77. Концентраты пищевые. Методы определения органолептических показателей, готовности концентратов к употреблению и оценки дисперсности суспензии: межгосударственный стандарт: введен в действие Постановлением Государственного комитета стандартов Совета Министров СССР от 24 августа 1977 г. № 2024. – М.: 2001. – С. 16–17.

54. ГФ XIII, Т. III, ФС.2.5.0026.15. Льна посевного семена. Государственная фармакопея Российской Федерации – М.: 2015. –Том III.

55. ГОСТ 30349-96. Плоды, овощи, продукты их переработки. Методы определения остаточных количеств хлорорганических пестицидов: межгосударственный стандарт: принят Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол № 10 от 4 октября 1996 г.). – М.: Стандартиформ, 2008. – 12 с.

56. ГОСТ 28888-2017. Молочко пчелиное. Технические условия: межгосударственный стандарт: принят Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол от 14 июля 2017 г. № 101-П). – М.: Стандартиформ, 2017. – 22 с.

57. ГОСТ 24027.2-80. Сырье лекарственное растительное. Методы определения влажности, содержания золы, экстрактивных и дубильных веществ, эфирного масла: межгосударственный стандарт: принят Постановлением Государственного комитета СССР по стандартам и введен в действие от 6 марта 1980 г. № 1038. – М.: ИПК Изд-во стандартов. – С. 119–126.

58. ГФ XIII, Том I, ОФС.1.2.1.1.0002.15. Общая фармакопейная статья. Спектроскопия в инфракрасной области. – Государственная Фармакопея РФ. Издание XIII. Т. 1.

59. ГОСТ 23058-89. Желатин – сырье для медицинской промышленности. Технические условия: государственный стандарт Союза ССР: утвержден и введен в действие Постановлением Государственного комитета СССР по стандартам от 26.12.89 № 4152. – М.: Изд-во стандартов, 1989. – 21 с.

60. ГОСТ 27996-88. Корма растительные. Методы определения цинка: межгосударственный стандарт: утвержден и введен в действие Постановлением Государственного комитета СССР по стандартам от 23.12.88 № 4538. – М.: Изд-во стандартов, 1990. – С. 20–26.

61. ГОСТ 31747-2012. Продукты пищевые. Методы выявления и

определения количества бактерий группы кишечных палочек (колиформных бактерий): государственный стандарт Российской Федерации. – М.: Изд-во стандартов РФ, 2013. – С. 2–10.

62. ГОСТ 10444.15-94. Продукты пищевые. Методы определения количества мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов: межгосударственный стандарт: принят Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол № 6 от 21 октября 1994 г.) – М.: Стандартинформ, 2010 – С. 1–3.

63. ГОСТ 10444.12-2013. Микробиология пищевых продуктов и кормов для животных. Методы выявления и подсчета количества дрожжей и плесневых грибов – М.: Стандартинформ – 2014. – С. 2–6.

64. ГОСТ 31659-2012 Продукты пищевые. Метод выявления бактерий рода *Salmonella*: межгосударственный стандарт М: Стандартинформ, 2014. – С. 2–10.

65. Дементьева, В. А. Неспецифическая профилактика респираторных болезней птиц при аэрозольном применении Фоспренила / В. А. Дементьева, Г. Г. Мехдиханов, А. В. Деева [и др.] // Ветеринария. – 2007. – № 12. – С. 16–17.

66. Драчева, Л. И. Антиоксидантные свойства пробиотиков / Л. И. Драчева, Е. И. Короткова, А. Н. Лукина // Журнал молочной промышленности – 2006. – № 12. – С. 62–63.

67. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (с изменениями на 21 мая 2019 года) от 28 мая 2010 года № 299.

68. Елисеева, Л. Г. Влияние биологически активных добавок для профилактики сахарного диабета на сохраняемость кисломолочных продуктов с добавленной пищевой ценностью / Л. Г. Елисеева, Н. Н. Яценко // Товароведение продовольственных товаров. – 2019. – № 8. – С. 19–22.

69. Елфимова, А. Э. Взаимосвязь витамина А и функции щитовидной железы у жителей Арктики / А. Э. Елфимова, Е. В. Типисова, Ф. А. Бичкаева [и др.] // Вопросы питания. – 2023. – № 4. – С. 66–73.

70. Ермолаева, Е. О. Новая формула биологически активных добавок с направленными функциональными свойствами / Е. О. Ермолаева, А. А. Челнаков, А. А. Вековцев // Ползуновский вестник. – 2012. – Т. 2 – № 2. – С. 207–211.

71. Жмиченко, В. М., Современные тенденции исследований в нутрициологии и гигиене питания / В. М. Жмиченко, М. М. Г. Гаппаров // Вопросы питания. – 2015. – № 1. – С. 4–14.

72. Зарубина, И. В. К механизму действия полипренолов при ишемии головного мозга / И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов, В. С. Султанов // Мед. акад. журн. – 2011. – Т. 11. – № 2. – С. 25–32. – URL: – DOI: 10.17816/MAJ11225-32

73. Зарубина, И. В. Антигипоксанты при черепно-мозговой травме / И. В. Зарубина, Ф. Н. Нурманбетова, П. Д. Шабанов. – СПб.: Элби-СПб, 2006. – 208 с.

74. Захарова, И. О. Альфа-токоферол предотвращает длительную активацию ERK1/2 в нейронах коры мозга в условиях окислительного стресса / И. О. Захарова, Т. В. Соколова, А. О. Ахметшина, Н. Ф. Аврова // Нейрохимия. – 2015. – № 4. – С. 339–342.

75. Землянский, Р. Д. Антибактериальные свойства саянского гуминового вещества – «мумие» / Р. Д. Землянский, А. В. Макаров // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий. Материалы Международной научно-практической конференции, Саратов, 12–14 апреля 2022. – С. 11–15.

76. Здоровая альтернатива: какие тренды влияют на рынок БАД / Forbes Экспертиза. – URL: <https://blogs.forbes.ru/2022/06/16/zdorovaja-alternativa-kakie-trendy-vlijut-na-rynok-bad/?ysdid=lssdcgb1ut10478397.1.2> 116 (дата обращения: 25.02.2024)

77. Зилова, И. С. Белок в рационе спортсменов: обоснование уровней

потребления при различной интенсивности тренировок для поддержания мышечной массы тела / И. С. Зилова, Э. Н. Трушина // Вопросы питания. – 2023. – Т. 92. – № 4. – С.114–124.

78. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, Ч. С. Павлов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии – 2017. – Т. 27. – № 6. – С. 20–40. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40.

79. Илларионова, Е. А. Биологически активные и пищевые добавки. Оценка эффективности и безопасности: учебное пособие / Е. А. Илларионова, И. П. Сыроватский. – Иркутск: ИГМУ, 2020. – 56 с.

80. Ильченко, Л. Ю. Эссенциальные фосфолипиды: от фармакологических свойств к терапевтическому эффекту / Л. Ю. Ильченко, Р. С. Осканова, И. Г. Федоров // Терапия. – 2015. – № 2. – С. 56–63.

81. Информация о формировании здорового образа жизни / ФКУЗ «МЧС МВД России по Ямало-Ненецкому автономному округу. – URL: <https://мсч.89.мвд.рф/folder/8925344> (дата обращения: 25.02.2024).

82. Исаев, В. А. Функциональные пищевые продукты и проектирование их физиологического воздействия на организм человека / В. А. Исаев, С. В. Симоненко // Междунар. жур. прикл. фонд. исслед. – 2016. – № 10 (часть 1) – С. 42–49.

83. Исследования рынков / DSM Group, The Global Wellness Economy: Country Rankings ReporterLinker, Mordor Intelligence. – URL: https://innoagency.ru/analytics/list_ (дата обращения: 25.02.2024).

84. Итоги 2023 года в мире БАД: Оценка и Тренды 2024 / Миламед – URL: https://milapharma.ru/company/news/itogi_2023_goda_v_mire_bad_otsenka_i_trendy_2024/?ysclid=lv930oxfts925829273 (дата обращения: 25.02.2024).

85. Казюлин, А. Н. Перспективы использования препаратов, содержащих флавоноиды расторопши при заболеваниях гепатобилиарной системы / А. Н. Казюлин, В. А. Шестаков, А. Ю. Гончаренко //

Гастроэнтерология/гепатология. – 2018. – № 5. – С. 19–26.

86. Карамнова, Н. С. Использование функциональных продуктов питания в профилактике хронических неинфекционных заболеваний / Н. С. Карамнова // CardioСоматика. – 2017. – Т. 8. – № 1. – С. 39–41. DOI: 10.26442/CS45528

87. Карпова, Е. М. Новые подходы к оценке фармакологической активности полипренолов и тритерпеновых кислот из хвои сибирской: специальность 14.00.25 «Фармакология, клиническая фармакология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Карпова Евгения Михайловна; НИИ фармакологии СОРАМН. – Томск, 2009. – 22 с.

88. Кирбаева, Н. В. Современные методы нутриметаболических и протеомных исследований в биохимии питания / Н. В. Кирбаева, Н. Э. Шаранова, С. С. Перцов // Вопросы питания. – 2014. – Т. 83. – № 2. – С. 4–15.

89. Кириленко, Е. А. Окислительный стресс и мужская фертильность: современный взгляд на проблему / Е. А. Кириленко, В. Ф. Оношко // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – Т. 2 – № 2. – С. 104–107. – DOI: 10.12737/article_59a614fd84d146.40261567.1.3.1 210.

90. Коденцова, В. М. Витамины в питании беременных и кормящих женщин / В. М. Коденцова, О. А. Вржесинская // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т. 12. – № 3. – С. 38–50.

91. Коденцова, В. М. Витаминизация пищевых продуктов массового потребления: история и перспективы / В. М. Коденцова, О. А. Вржесинская, А. А. Сокольников // Вопросы питания. – 2012. – Т. 81. – № 5. – С. 66–78.

92. Коденцова, В. М. Концепция Спиричева В.Б. D3 + 12 витаминов. Развитие и внедрение: монография / В. М. Коденцова, Д. В. Рисник, А. Г. Мойсеенок. – М.: Библио-Глобус, 2020. – 236 с. – DOI:10.18334/9785907063655

93. Коденцова, В. М. Характеристика обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации / В. М. Коденцова, Н. А. Бекетова, Д. Б. Никитюк, В. А. Тутельян // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21. – № 4. – С. 12–17. – DOI:10.17116/profemed201821432

94. Короткова, Е. И. Вольтамперометрический способ определения активности антиоксидантов / Е. И. Короткова // ЖФХ. – 2000. – Т. 74. – № 9. – С. 1704–1706.

95. Короткова, Е. И. Вольтамперометрический метод определения суммарной активности антиоксидантов в объектах искусственного и природного происхождения: специальность 02.00.02 «Аналитическая химия» автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора химических наук / Короткова Елена Ивановна; Томский политехнический университет. Томск, 2009. – 44 с.

96. Корчин, В. И. Листья осины как перспективный источник нутриентных элементов / В. И. Корчин, Т. Я. Корчина, А. В. Нехорошева // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 2. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28608>. (дата обращения: 25.02.2024).

97. Костюкевич, О. И. Алкогольный гепатит: современные алгоритмы диагностики и лечения / О. И. Костюкевич // РМЖ. – 2016. – № 3. – С. 177–182.

98. Кравченко, Л. В. Влияние экстракта зеленого чая и его компонентов на антиоксидантный статус и активность ферментов метаболизма ксенобиотиков у крыс / Л. В. Кравченко, Н. В. Трусов, И. В. Аксенов [и др.] // Вопросы питания. – 2011. – № 2. – С. 9–15.

99. Кравченко, Л. В. Оценка антиоксидантной и антитоксической эффективности природного флавоноида дигидрокверцетина / Л. В. Кравченко, С. В. Морозов, Л. И. Авреньева [и др.] // Токсикологический вестник. – 2005. – № 1. – С. 14–20.

100. Крючкова, Е. В. Исследование антиритмического действия маточного молочка / Е. В. Крючкова, И. Д. Морозов // Вестник Новгородского университета им. Н. И. Лобачевского. – 2011. – № 2(2). – С. 262–265.

101. Котельников, А. В. Изменение проницаемости гистогематических барьеров печени и кишечника в условиях введения разных доз витамина Е / А. В. Котельников // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 10. – С. 35–36. – URL: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=13563> (дата обращения: 25.02.2024).

102. Кузнецова, О. Ю. Обзор современных препаратов с биологически активными композициями березового гриба чага / О. Ю. Кузнецова // Аналитические методики и методы контроля. – 2016. – № 1. – Т. 14. – С 128– 141.

103. Кулешова, О. Н. Коррекция токоферол ацетатом индуцированного стрессом апоптоза нейронов различных отделов головного мозга мышей линии BALB-с / О. Н. Кулешова, Д. Д. Теплый, Ю. В. Ализова [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – Т. 14. – № 3. – С. 88–93.

104. Кунакова, Р. В. Здоровое питание XXI века: функциональные продукты питания и нутригеномика / Р. В. Кунакова, Р. А. Зайнуллин, Э. К. Хуснутдинова, Б. И. Ялаев // Вестник Академии наук Республики Башкортостан. – 2016. – Т. 21. – № 3. – С. 5–14.

105. Лаптева, Е. Н. Специфическая активность полипренольного препарата «Ропрен» при токсическом поражении печени в эксперименте / Е. Н. Лаптева, В. И. Роцин, В. С. Султанов // Клиническое питание. – 2007. – № 3. – С. 28–32.

106. Леманн, У. Профилирование питательных веществ для изменения рецептуры продукта: влияние на общественное здравоохранение и польза для потребителя / У. Леманн, В. Р. Чарльз, А. Влассопулос [и др.] // The Nutrition Society. – 2017. – Vol. 76. – № 3. – P. 255–264. – DOI: 10.1017/S0029665117000301

107. Лескова, Г. Ф. Нарушение регуляции фосфолипидного метаболизма мембран нейронов при патологии нервной системы / Г. Ф. Лескова, Г. Н. Крыжановский // Журнал неврологии и психотерапии. – 2010. – Т. 110. – № 6. – Р. 102–106.

108. Лудан, В. В. Роль антиоксидантов в жизнедеятельности организма / В. В. Лудан, Л. В. Польская // Таврический медико-биологический вестник. – 2019. – Т. 22. – № 3. – С. 86–92.

109. Лукьянов, П. А. Современная гликобиология и медицина / П. А. Лукьянов, Н. В. Журавлева // Вестник ДВО РАН. – 2004. – № 3. – С. 24–34.

110. Мазо, В. К. Новые пищевые источники эссенциальных микроэлементов-антиоксидантов / В. К. Мазо, И. В. Гмошинский, Л. И. Ширина – М.: Миклош, 2009. – 208 с.

111. Макарова, Л. М. Коррекция дезадаптации гипоксического и ишемического генеза фосфорилированным производным глицина / Л. М. Макарова, В. Е. Погорелый, А. А. Озеров А. А. // Фармация и фармакология. – 2015. – № 1. – С. 62–63.

112. Макарова, Л. М. Экспериментальная оценка эффективности глицина и его фосфорилированного производного при ишемических повреждениях головного мозга / Л. М. Макарова, В. Е. Погорелый // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. Т. 69. – № 6. – С. 24–26.

113. Мареев, В. Ю. Кознзим Q10 в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка: систематический обзор и метаанализ. / В. Ю. Мареев, Ю. В. Мареев, Ю. Л. Беграмбекова // Кардиология. – 2022. – Т. 62. – № 6. – С. 3–14. – DOI:10.18087/cardio.2022.6.n2050

114. Марков, Н. И. Анализ конкуренции и доминирования на рынке биологически активных добавок в России / Н. И. Марков // Проблемы прогнозирования. – 2023. – № 5. – С. 110–121. – DOI: 10.47711/0868-6351-200-

110-123

115. Мартинчик, А. Н. Общая нутрициология: учебное пособие / А. Н. Мартинчик, И. В. Маев, О. О. Янушевич. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 392 с. – ISBN 5-93975-012-1.

116. Матвеев, А. В. Гепатопротективные свойства силимарина / А. В. Матвеев, Е. И. Коняева, В. П. Курченко, А. С. Щекатихина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011 – № 2. – С. 130–135.

117. Матвеев, А. В. Эффективность силимарина у пациентов с алкогольной болезнью печени и неалкогольным стеатогепатозом / А. В. Матвеев, Е. И. Коняева, Н. В. Матвеева // Гастроэнтерология. – 2011. – № 4. – С. 38–43.

118. Меньщикова, Е. Б. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньщикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков [и др.]. – М.: Фирма «Слово», 2006. – 556 с.

119. Минушкин, О. Н. Применение гепатопротекторов в клинической практике / О. Н. Мишустин, Л. В. Масловский, А. А. Букшук // Журнал неврологии и психиатрии. Спецвыпуск. – 2012. – Т. 12. – № 10. – С. 67–72.

120. Мищенко, Т. С. Новые возможности в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией / Т. С. Мищенко, И. В. Здесенко, В. Н. Мищенко // Международный неврологический журнал. – 2015. – Т. 75. – № 5. – С. 55–64.

121. Можокина Г. Н. Экспериментальное обоснование применения Ропрена для профилактики поражений печени, вызванных изониазидом / Г. Н. Можокина, Н. А. Елистратова, Л. П. Михайлова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 7. – С. 47–53. – DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-7-42-47

122. МУК 2.6.1.1194-03 Радиационный контроль. Стронций-90 и цезий-137. Пищевые продукты. Отбор проб, анализ и гигиеническая оценка: утверждены Главным санитарным врачом Российской Федерации 20 февраля

2003 г: введены в действие 1 мая 2003 г. – М.: Минздрав России, 2003. – 30 с.

123. МУК 2.3.2.721-98. Определение безопасности и эффективности биологически активных добавок к пище: утверждены Главным санитарным врачом РФ 15 октября 1998 г.: введены 01.01.1999.

124. Мухаметова, Ю. Р. Новый биологически активный комплекс – БАД Олеопрен Гепа как фактор диетотерапии в заболеваниях печени / Ю. Р. Мухаметова, М. М. Шамова, Н. А. Плешкова // Материалы XIX Международной научно-практической телеконференции «Российская наука в современном мире». Москва, 15.04. 2020 г. – Москва: «Actualnotes.RF», 2020. – С. 13–15.

125. Мухаметова, Ю.Р. Разработка метода идентификации заявленных показателей БАД «Олеопрен Нейро» / Ю. Р. Мухаметова, М. М. Шамова // Приволжский химико-технологический вестник. – 2017. – № 1. – С. 9–13.

126. Наровлянский, А. Н. Противовирусная активность полипренилфосфатов при экспериментальной инфекции, вызванной вирусом гепатита С *in vitro* / А. Н. Наровлянский, П. Г. Дерябин, А. М. Седов [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии – 2012. – № 5. – С. 80–84.

127. Об утверждении Доктрины продовольственной безопасности Российской Федерации: указ Президента РФ от 21 января 2020 г. № 20. – URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/45106>. (дата обращения: 25.02.2024).

128. Об утверждении Стратегии повышения качества пищевой продукции в Российской Федерации до 2030 года: распоряжение Правительства Российской Федерации от 29 июня 2016 года № 1364-р.

129. Об утверждении Правил маркировки биологически активных добавок к пище средствами идентификации и особенностях внедрения государственной информационной системы мониторинга за оборотом товаров, подлежащих обязательной маркировке средствами идентификации, в отношении биологически активных добавок к пище: постановление Правительства РФ от 31 мая 2023 г. № 886.

130. О государственной регистрации биологически активных добавок к пище: постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 15.09.97 № 21.

131. Ожерелков, С. В. Полипренилфосфаты как адъюванты, поляризующие иммунный ответ в сторону Th1 / С. В. Ожерелков, А. В. Деева, А. В. Санин [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2012. – Т. 2. – № 3. – С. 645–650.

132. Ожерелков, С. В. Противовирусное действие препаратов Фоспренил и Гамапрен в отношении флавивирюсов / С. В. Ожерелков, Т. Н. Кожевникова, А. Н. Наровлянский [и др.] // Ветеринария и кормление. – 2017. – № 3. – С. 78–80.

133. О качестве и безопасности пищевых продуктов: Федеральный закон РФ № 29-ФЗ от 01.01.2000 г.

134. О порядке экспертизы и гигиенической сертификации биологически активных добавок к пище: приказ Министерства Здравоохранения от 18 июня 2009 г. № 325.

135. О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения: Федеральный закон РФ № 52-ФЗ от 30.03.1999 г.

136. О техническом регулировании: Федеральный закон РФ № 184-ФЗ от 27 декабря 2002 г.

137. ОФС 1.2.1.0010. Потеря в массе при высушивании: Приказ Минздрава России от 20.07.2023 № 377: введен 01.09.2023. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания.

138. ОФС.1.4.2.0009.15 Однородность массы дозированных лекарственных форм: Приказ Минздрава России от 31.10.2018 № 749: введен 01.12.2018. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания.

139. Паносян, А. Фармакология лимонника китайского Bail.: обзор российских исследований и применения в медицине / А. Паносян, Г. Викман // Ж. Этнофармакол. – 2008. – V. 118. – № 2. – С. 183–212. –

DOI: 10.1016/j.jep.2008.04.020

140. Парахонский, А. П. Значение белка в питании человека в условиях загрязнения окружающей среды / А. П. Парахонский // Современные наукоемкие технологии. – 2005. – № 6. – С. 42–43.

141. Парфенов, В. А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства / В. А. Парфенов. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2017. – 128 с.

142. Пат. 2252026 РФ, МПК А61К 31/765, А61Р 1/16. Средство для стимуляции процессов естественной регенерации / Рощин В. И., Султанов В. С. – № 2003131932/15; заявл. 2003.10.29; опубл. 2005.05.20; Бюл. №14.

143. Пат. 2 691 969 69 РФ, МПК А61К 36/15, А61К 31/97, А61К 31/355, А61Р 9/00. Композиция для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: / Австриевских А. Н., Вековцев А. А., Шамова М. М., Каплюченко И. В. – № 2018130045; заявл. 17.08.2018; опубл. 19.06.2019; Бюл. № 2.

144. Пат. 2 667 647 РФ, МПК А61К 31/00, А61К 31/355, А61К 31/685, А61К 31/765, А61К 36/15. Композиция для коррекции нарушений при заболеваниях нервной системы / Австриевских А. Н., Вековцев А. А., Шамова М. М., Позняковский В. М., Мухаметова Ю. Р. – № 2017117819; заявл., 22.05.2017; опубл. 21.09.2018; Бюл. № 27.

145. Пат. РФ 2 667 646 С1, МПК, А61К 33/355, А61К 31/686, А61К 31/785, А61К 31/15, А61К 31/185. Композиция для коррекции нарушений при заболевании печени / Австриевских А. Н., Вековцев А. А., Шамова М. М., Позняковский В. М., Мухаметова Ю. Р. – № 2017113846: заявл. 20.04.2017; опубл. 21.09. 2018; Бюл. № 27.

146. Пат. 2 736 079 РФ, МПК А61К 36/15, А61К 36/254, А61К 36/57, А61К 36/06, А61К 35/64, А61Р 19/00, А61Р 19/08. Композиция стимулирующая репаративный остеогенез / Австриевских А. Н., Вековцев А. А., Шамова М. М., Вялых Е. В. – № 2019140313; заявл. 06.12.2019; опубл.: 11.11.2020; Бюл. № 32.

147. Пат. 2 017 782 РФ, МПК С09F 1/00; С11В 1/10. Способ переработки

древесной зелени хвойных пород / В. И. Рошин, С. Н. Васильев, И. С. Павлуцкая, Л. А. Колодынская. – № 5008358/05; заявл. 22.07.1991.; опубл. 08.15.1994.

148. Пат. 2238291 РФ, МПК C09F 1/00, C11B 1/10, C11B 11/00, C11B 13/00. Способ переработки растительного сырья / Рошин В. И., Султанов В. Ф. № 2003117227/04; заявл. 06.06.2003.; опубл. 20.10.2004.

149. Пат. 2156785 РФ, МПК C09F 1/00. Способ переработки нейтральных экстрактивных веществ хвойной зелени / Ракчеева Л. В., Алексеев А. И., Стерлин В. Н., Сацевич Н. И. заявл. 01.12.1999.; опубл. 27.09.2000.

150. Пат 2420505 РФ, МПК C07C33/02, C07C29/76, C09F1/00, C11B1/10. Способ получения полипренолов / Авшулумов А. Ш. № 2009131552/04; заявл. 19.08.2009; опубл. 10.06.2011; Бюл № 16.

151. Пат. 2708234С1 РФ, МПК C07C, 29/00. Способ получения полипренолов из нейтральных экстрактивных веществ древесной зелени хвойных пород / Султанов В. С.; № 2019107858; заявл. 2019.19.03; опубл. 2019.05.12; Бюл № 34.

152. Пат. 2317972 РФ, МПК C07C23/02; C07C29/00 Способ получения полипренолов / В. И. Карпицкий, Курганов А. К. заявл. 10.10.2006; опубл. 27.02.2008; Бюл. № 6.

153. Пат. 2303589 РФ, МПК C07C 51/47; A61K 36/15. Способ получения биологически активной суммы тритерпеновых кислот / Королев К. Г. (RU), Ломовский О. И. № 2006107808/04; заявл. 13.03.2006.; опубл. 27.07.2007; Бюл. 21.

154. Плавинский, С. Л. Роль антиоксидантов в лечении и профилактике заболеваний человека / С. Л. Плавинский, С. И. Плавинская // Медицина. – 2013. – № 1. – С. 41–54.

155. Погожева, А. В. Значение биологически активных добавок к пище в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / А. В. Погожева // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18. – № 12. – С. 55–59.

156. Позднякова, О. Г. Полифункциональный комплекс биологически активных веществ для нутриентно-метаболической поддержки организма в подростковом возрасте: технология инноваций / О. Г. Позднякова, А. А. Вековцев, М. А. Казакова, В. М. Позняковский // Технология и товароведение инновационных пищевых продуктов. – 2019. – Т. 58 – № 5. – / С. 69–76.

157. Позняковский, В. М. Эволюция питания и формирования нутриома современного человека / В. М. Позняковский // Индустрия питания. – 2017. – № 3. – С. 5–12.

158. Позняковский, В. М. Пищевые ингредиенты и биологически активные добавки / В.М. Позняковский, О. В. Чугунова, М.Ю. Тамова. – М.: ИНФРА-М, 2017. – 143 с.

159. Позняковский, В. М. Оценка эффективности и функциональных свойств растительного биокомплекса / В. М. Позняковский, А. А. Вековцев, М. М. Шамова, Е. В. Вялых // Технология пищевой и перерабатывающей промышленности АПК – Продукты здорового питания. – 2020. – С 72–80. – DOI: 24411/2311-6447-2020-10045

160. Покровский, А. А. К вопросу о потребностях различных групп населения в энергии и основных пищевых веществах / А. А. Покровский // Вестн. АМН СССР. – 1966. – № 10. – С. 3–21.

161. Полосьянец, О. Б. Витамины – антиоксиданты в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний / О. Б Полосьянец, Л. А. Алексанян // РМЖ. – 2005. – № 11. – С. 780.

162. Попова, А. Ю. О новых нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации/ А. Ю. Попова, В. А. Тутельян, Д. Б. Никитик // Вопросы питания. – 2021. – Т. 90. – № 4. – С. 7–18.

163. Попова, Ю. Р. Опыт применения растительного гепатопротектора в терапии неалкогольной жировой болезни печени у больных с ожирением /

Ю. Р. Попова, Е. Н. Лаптева, Е. Е. Атлас // Успехи современной науки и образования. – 2016. – Т. 3. – № 9. – С. 134–139.

164. Попова, А. Ю. О новых нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации/ А. Ю. Попова, В. А. Тутельян, Д. Б. Никитик // Вопросы питания. – 2021. – Т. 90. – № 4. – С. 7–18.

165. Пронин, А. В. Полипренилфосфаты как адъюванты, поляризующие иммунный ответ в сторону Th1 / А. В. Пронин, С. В. Ожерелков, А. В. Деева [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2012. – № 3. – Р. 645–50.

166. Поталицына, Н. Н. Витаминный статус жителей Европейского Севера России и его зависимость от географической широты / Н. Н. Поталицына, Е. Р. Бойко // Ж. медико-биологических исследований. – 2018. – Т. 6. – № 4. – С. 376–386. – DOI:10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.376

167. Пупыкина, К. А. Исследования по разработке и стандартизации лекарственных растительных средств для профилактики и комплексного лечения заболеваний органов пищеварения: специальность 15.00.02 «Фармацевтическая химия» автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук / Пупыкина Кира Александровна; Всерос. науч.-исслед. ин-т лекарств. и аромат. растений РАСХН. М., 2008. – 51 с.

168. Р 4.1.1672-03. Методы контроля. Химические факторы. Руководство по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище. – М.: Минздрав России, 2003.

169. Раджабкадиев Р. М. L-карнитин: свойства и перспективы применения в спортивной практике / Р. М. Раджабкадиев, М. М. Коростелева, В. С. Евстратова [и др.] // Вопросы Питания. – 2015. – № 3. – С. 4–12.

170. РБК: Исследования рынков / DSM Group. – URL: https://dsm.ru/docs/analytics/Annual_report_2023_rus.pdf (дата обращения: 21.02.2024).

171. Рославцева, Е. А. Опыт применения специализированного продукта на основе 100 % масла среднецепочечных триглицеридов в диетотерапии ребенка с дефицитом 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью / Е. А. Рославцева, Т. В. Бушуева, Т. Э. Боровик // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 2. – С. 106–113. – DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-186-2-106-113

172. Российский рынок БАДов 2023. Обзор ниши. / Delovoy Profil. – URL: <https://delprof.ru/press-center/company-new/obzor-rossiyskogo-rynka-badov-2023-godu/> (дата обращения: 14.02.2024).

173. Российский рынок биологически активных добавок к пище: итоги 2021 г., прогноз до 2025 г. / NeoAnalytics – URL: <https://www.neoanalytics.ru/rossiiskii-rynok-bad-2022-1/?ysdid=issfjwpr1f903067735> (дата обращения: 14.02.2024).

174. Руководство по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище. Руководство Р 4.1.1672-03 (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 30 июня 2003 г.).

175. Рынок БАД в мире и России / Сириус группа компаний. –URL: https://siriuspharma.ru/downloads/new/bad_v_mire.pdf?ysdid=lss9rk4iyb440143619 (дата обращения: 13.03.2024).

176. Рынок БАДов и витаминов в условиях санкций: перспективы развития биодобавок в 2022 году / Delovoy Profil. – URL: <https://delprof.ru/press-center/open-analytics/rynok-dadov-vitaminov-usloviyakh-santsiy-perspektivy-razvitiyaa-biodobadov-v-2022-godu/?ysdid=18tdmzf1436821637>. (дата обращения: 22.04.2024).

177. Санин, А. В. Фосфорилированные проипренолы: как универсальные агенты подавления вирусной репродукции / А. В. Санин, А. В. Пронин, А. В. Наровлянский, С. В. Ожерелков, А. М. Седов // Успехи современной биологии. – 2022. – Т. 142. – № 3. – С. 268–296. – DOI: 10.31857/S0042132422030073.

178. Санин, А. В. Изучение антиоксидантных свойств Фоспренила в различных биологических тест-системах / А. В. Санин, А. Н. Наровлянский,

Т. Н. Кожевникова [и др.] // Российский ветеринарный журнал. – 2017. – № 10. – С. 28–33.

179. Санин, А. В. Фосфорилированные полипrenoлы как универсальные реагенты подавления вирусной репродукции / А.В. Санин, А. В. Пронин, А. Н. Наровлянский [и др.] // Успехи современной биологии. – 2022. – Т. 142. – № 3. – С. 268–285. – DOI: 10.31857/S0042132422030073

180. Санин, А. В. Иммуномодуляторы в сельском хозяйстве – дань моде или необходимость / А. В. Санин, А. Н. Наровлянский, А. В. Пронин // Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные. – 2011б. – № 1. – С. 37–40.

181. Санин, А. В. О применении иммуномодуляторов в птицеводстве / А. В. Санин, А. А. Виденина, А. Н. Наровлянский [и др.] // Птица и птицепродукты. – 2011в. – № 6. – С. 34–36.

182. Санин, А. В. Антивирусная активность Гамапрена в отношении вируса диареи крупного рогатого скота в экспериментах *in vitro* / А. В. Санин, С. В. Ожерелков, А. Н. Наровлянский [и др.] // Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные. – 2018б. – № 2. – С. 12–16.

183. Санин, А. В. Фосфорилированные полипrenoлы – новый класс соединений с противовоспалительной и бронхолитической активностью / А. В. Санин, И.В. Ганшина, Г. Ф. Судьина [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2011. – № 4. С. 355–360. – DOI: 10.15789/2220-7619-2011-4-355-360

184. СанПиН 2.3.2.1078-01. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. – Москва: Минздрав России, 2004. – 232 с.

185. СанПиН 2.3.2.560-96. Гигиенические требования к качеству и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов (с дополнениями № 3 от 13 января 2001 года).

186. Самойлов, А. С. Алиментарные факторы здоровья костной ткани у спортсменов / А. С. Самойлов, А. В. Жолинский, Н. В. Рылова [и др.] // Вопросы питания. – 2023. – Т. 92. – № 3. – С. 25–35. – DOI: 10.33029/0042-8833-2023-92-3-25-35.

187. Семиголовский, Н. Ю. Положительные инотропные свойства левокарнитина при синдроме выброса у больных острым инфарктом миокарда / Н. Ю. Семиголовский, Е. К. Верцинский, Б. А. Азанов [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 6. – № 3. – С. 43–46.

188. Сергеева, Н. М. Тенденция развития рынка биологически активных добавок РФ в период пандемии коронавируса / Н. М. Сергеева // Алимут научных исследований: экономика и управление. – 2021. – Т. 10. – № 2 – С. 285–288.

189. Сигова, А. С. Анализ рынка БАД и тенденции его развития / А. С. Сигова // Молодой ученый. – 2020. – Т. 307. – № 17(307). — С. 373–375. – URL: <https://moluch.ru/archive/307/69279/> (дата обращения: 22.04.2024).

190. Сметнева, Н. С. Роль оптимального питания в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / Н. С. Сметнева, А. В. Погожева, Ю. П. Васильев [и др.] // Вопросы питания. – 2020. – № 3. – С. 114–124. – DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10035

191. Сидорова, К. А. Пищевые и биологически активные добавки: монография / К. А. Сидорова, Н. А. Череменина, О. А. Драгич. – Тюмень: Маяк, 2017. – 110 с.

192. Сметнева, Н. С. Роль оптимального питания в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / Н. С. Сметнева, А. В. Погожева, Ю. П. Васильев, С. С. Дыдыкин [и др.] // Вопросы питания. – 2020. – № 3. – С. 114–124. – DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10035

193. Спиричев, В. Б. Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами. Наука и технология. / В. Б. Спиричев, Л. Н. Шатнюк, В. М. Позняковский; под общей редакцией В. Б. Спиричева; Российская академия медицинских наук. Институт питания. – Новосибирск, 2004 – 547 с.

194. Справочник по диетологии / Под ред. В. А. Тутельяна, М. А. Самсонова. – 3-е изд., переработанное и дополненное. – М.: Медицина, 2002. – 544 с.

195. Стародубова, А. В. Кардионутрициология: лечебное питание в профилактике и лечении ведущей патологии современности / И. А. Стародубова, Е. Н. Ливанцева, С. А. Дербенева [и др.] // Вопросы питания. – 2020. – Т. 89. – № 4. – С. 146–160. – DOI: 1024411/0042-8833-2020-10049

196. Султанов, В. С. Церебропротекторные и энергостабилизирующие эффекты полипrenoльного препарата Ропрена при ишемии головного мозга у крыс / В. С. Султанов, И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов // Обзор по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2010. – Т. 8. – № 3. – С. 32–48.

197. Султанов, В. С. Клинические исследования гепатопротектора Ропрен при заболеваниях гепатобилиарной системы / В. С. Султанов, Е. И. Лаптева, В. И. Рощин [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2010. – № 4. – С. 7–11.

198. Тарасенко, Н. А. Разработка функциональных продуктов питания для профилактики ожирения / Н. А. Тарасенко // Известия высших учебных заведений. Пищевая технология. – 2015. – Т. 346. – № 4 – С. 60–63.

199. Татаринов, В. В. Дигидрокверцетин как потенциальный иммунонутриент в комплексной терапии COVID-19 / В. В. Татаринов, С. В. Орлова, Е. А. Никитина [и др.] // Медицинский алфавит. – 2021. – Т. 21. С. 28–2. – DOI: 10.33667/2078-5631-2021-21-28-32

200. Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 022/2011. «Пищевая продукция в части ее маркировки» (с изменениями на 14 сентября 2018 года).

201. Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» (с изменениями на 25.11. 2022 года): утв. Решением Комиссии Таможенного союза от 9 декабря 2011 г. № 880.

202. Технический регламент ТС 027/2012 «О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в том числе диетического, лечебного и диетического профилактического питания»: утв. решением Совета Евразийской экономической комиссии от 5 июня 2012 г. № 34. – 26 с.

203. Титов, В. Н. Лауриновая жирная кислота, среднецепочечные триглицериды, позитивное действие при синдроме резистентности к инсулину, дегенеративной патологии нейронов, атеросклерозе и атероматозе / В. Н. Титов, Г. А. Иванов, А. М. Антонов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64. – № 2. – С. 68–77. – DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-2-68-77

204. Тохириен, Б. Инновационные технологии липосомирования в производстве БАД полифункционального действия / Б. Тохириен, Е. В. Вялых, А. Н. Австриевских, В. М. Позняковский // Ползуновский вестник. – 2018. – № 3. – С. 52–56. – DOI: 10.25712/ASTU. 2072-8921.2018.03.009

205. Турсунова, Н. В. Фармакологические эффекты Abies полипренолов и карсила при алкогольном гепатите / Н. В. Турсунова, З. А. Хушбакова, В. Н. Сыров // Клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75 – № 4. – С. 26–35.

206. Турсунова, Н. В. Растительные полипренолы как перспективный класс соединений, стимулирующих регенеративные процессы / Н. В. Турсунова, М. Г. Клиникова, Ю. В. Торнуев, Е. Л. Лушникова // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 4. – С 141. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28977.e>. (дата обращения: 22.04.2024).

207. Тутельян В. А. Генетически модифицированные источники пищи: оценка безопасности и контроль / В. А. Тутельян. – М.: РАМН, 2007. – 444 с.

208. Тутельян, В. А. Методы анализа минорных биологически активных веществ пищи / В. А. Тутельян, К. И. Эллер. – М.: Династия, 2010. – 180 с.

209. Тутельян, В. А. Современные подходы к обеспечению качества и безопасности биологически активных добавок к пище / В. А. Тутельян, Б. П. Суханов // Тихоокеанский Медицинский журнал – 2000. – № 1. – С 12–19.

210. Тутельян, В. А. О нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации // В. А. Тутельян / Вопросы питания. – 2009. – Т. 78. – № 1. – С. 4–15.

211. Тышко, Н. В. Контроль за генно-инженерно-модифицированными организмами растительного происхождения в пищевой промышленности: научное обоснование и методическое обеспечение / Н. В. Тышко // Вопросы питания. – 2017. – Т. 80. – № 5. – С. 29–33.

212. Умиралиева, Л. Б. Анализ биологически активных веществ пчелиного маточного молочка и коровьего молозива с целью создания комплексной биологически активной добавки / Л. Б. Умиралиева, М.С. Амангельдин, Н. Л. Танькова [и др.] // Хранение и переработка сельхозсырья. – 2023. – № 4. – С. 480. – DOI: 10.36107/spfp.2023.4.480

213. Усольцева, О. Н. Оценка качества и биологической активности экстракта березового гриба чага «БИОЧАГА» / О. Н. Усольцева, Д. Н. Олейников, Т. В. Потупчик // Фармацевтическая химия и фармакогнозия. – 2012. – Т. 71. – № 2. – С. 33–40.

214. Фазуллиная, О. Ф. Разработка состава и технологии получения биологически активной добавки к пище на основе лекарственных растений / О. Ф. Фазуллиная, М. И. Лындина // Ползуновский вестник. – 2018. – № 4. – С. 89–94.

215. Федеральный закон "О внесении изменений в Закон Российской Федерации "О защите прав потребителей" и часть вторую Гражданского кодекса Российской Федерации" от 25.10.2007 № 234-ФЗ (последняя редакция).

216. Фролова, Л. Н. Клинические исследования мумие / Л. Н. Фролова, Т. Л. Киселева // Натуротерапия. – 2011. – Т. 27. – № 4. – С. 52–56.

217. Фролова, Л. Н. Биологическая активность мумие. Публикация 4: регенеративное действие при переломах костей / Л. Н. Фролова, Т. Л. Киселева // Традиционная медицина. – 2008. – Т. 13. – № 2. – С. 51–60.

218. Фролова, Л. Н. Биологическая активность мумие. Публикация 5: влияние на репаративную регенерацию при травматических повреждениях нервов / Л. Н. Фролова, Т. Л. Киселева // Традиционная медицина. – 2008. – Т. 14. – № 3. – С. 56–62.

219. Хабаров, С. Н. Исследование влияния биологически активных веществ дикорастущих растений на формирование функциональных свойств продуктов питания / С. Н. Хабаров, В. Г. Попов, Е. А. Рубашанова // Индустрия питания. – 2016. – № 1(1). – С. 61–68.

220. Хавкин, А. И. Нарушение всасывания и перспективы применения жирорастворимых витаминов при болезнях печени / А. И. Хавкин, О.Н. Комарова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология – 2016. – Т. 131. – № 7. – С. 86–94.

221. Хагабанова, О. Х. Влияние лецитина на мозговой кровоток / О. Х. Хагабанова, А. К. Гусейнов, Ю. С. Струговщик // Современные наукоемкие технологии. – 2014. – № 12. – С. 44–45. – URL: <https://top-technologies.ru/ru/article/view?id=34808>. (дата обращения 25.02.2024)

222. Хиггинс, Дж. П. Лецитин при деменции и когнитивных нарушениях. База данных Кокрейна / Дж. П. Хиггинс, Л. Фликер // Systematic Reviews. – 2003. – № 3. – CD001015. – DOI: 10.1002/14651858.

223. Хизматуллина, З. Н. Факторы, оказывающие влияние на метаболизм костной ткани и приводящие к заболеванию костной системы / З. Н. Хизматуллина // Вестник технологического университета. – 2015. – Т. 18. – № 22. – С. 165–171.

224. Цой, Е. И. Применение полипренолсодержащего препарата у пациентов с острым коронарным синдромом / Е. И. Цой, Е. В. Вышлов, В. Б. Трусков // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2018. – Т. 33. – № 2. – С. 21–25. – DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-2-21-25

225. Черникова, С. А. Мумие как вид природных ресурсов / С. А. Черникова, С. Н. Акиншин, Е. Н. Шелемей // Вестник Луганского государственного университета имени Владимира Даля. – 2021. – Т. 52. – № 10. – С. 155–158.

226. Шабанов, П. Д. Оценка нейропротекторных эффектов полипренолов в модели витального психогенного стресса / П. Д. Шабанов,

Н. С. Бакунина, А. А. Лебедев [и др.] // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2014. – № 3. – Р. 63–69. – DOI: 10.25016/2541-7487-2014-0-3-63-69

227. Шабанов, П. Д. Метаболические корректоры гипоксии / П. Д. Шабанов, И. В. Зарубина, В. Е. Новиков, В. Н. Цыган; под ред. А.Б. Белевитина. – Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2010. – 911 с.

228. Шамова, М. М. Обоснование рецептурного состава и регламентируемые показатели качества специализированного продукта «Олеопрен Нейро» / М. М. Шамова, Ю. Р. Мухаметова, А. Н. Австриевских // Техника и технология пищевых производств. – 2017. – Т. 44. – № 1. – С. 124 – 130. – DOI: 10.21179/2074-9414-2017-1-124-130

229. Шамова, М. М. Определение показателей качества и эффективности новой рецептурной формулы БАД с направленными функциональными свойствами / М. М. Шамова, А. Н. Австриевских, В. М. Позняковский // АПК России. – 2017. – Т. 24. – № 2. – С. 467–471.

230. Шамова, М. М. Эффективность специализированного продукта в комплексном лечении сердечно-сосудистых заболеваний / М. М. Шамова, В. М. Позняковский // Пищевая промышленность. – 2024. – № 9 – С. 122–125. – DOI: 10.52653/PPI.2024.9.9.024

231. Шамова, М. М. Определение регулируемых технологических параметров производства функционального продукта как фактора формирования качественных характеристик. / М. М. Шамова, И. В. Каплюченко, А. Н. Австриевских // Индустрия питания. – 2018. – Т. 3. – № 3. – С. 28–31.

232. Шамова, М. М. Пищевые системы на основе полипrenoлов – приоритетный вектор профилактики и комплексного лечения социально-значимых заболеваний / М. М. Шамова // Инновационные технологии и биотехнологии в агропромышленной сфере и нутрициологии / Коллективная монография. – Санкт-Петербург: «Лань», 2024. – С. 17–24.

233. Шамова, М. М. Аналитический вектор исследования в пищевых системах: методы определения ликопина, карнитина и полипrenoлов в субстанциях, БАД и продуктах питания / Т. Н. Арбузова, М. М. Шамова // Инновационные технологии и биотехнологии в агропромышленной сфере и нутрициологии / Коллективная монография. – Санкт-Петербург: «Лань», 2024. – С. 147–151.

234. Шамова, М. М. Клинические доказательства эффективности БАД «Олеопрен Нейро» в профилактике и комплексном лечении дисциркуляторной энцефалопатии сосудистого генеза / М. М. Шамова, Ю. Р. Мухаметова, А. Н. Австриевских // Вестник ЮУрГУ. Серия «Пищевые и биотехнологии». – 2017. – Т. 5. – № 1. – С. 66–73. – DOI: 10.14529.food170109

235. Шамова, М. М. Рецептурная формула биологически активного комплекса «Олеопрен Гепат» для коррекции обменных нарушений при заболевании печени // М. М. Шамова, Ю. Р. Мухаметова, А. Н. Австриевских, Н. А. Плешкова, В. М. Позняковский // АПК России. – 2017. – Т. 24. – № 5. – С. 1247–1253.

236. Шамова, М. М. Технология и регулируемые параметры производства капсулированной формы БАД "Олеопрен Гепат" / М. М. Шамова, Ю. Р. Мухаметова, А. Н. Австриевских, В. М. Позняковский // Ползуновский вестник. – 2018. – № 2. – С. 75–78. – DOI: 10.25712/ASTU.2072-8921.2018.02.014

237. Шамова, М. М. Инновационная формула БАД на основе природных биорегуляторов для системной коррекции метаболических нарушений / М. М. Шамова, А. Н. Австриевских, В. М. Позняковский // АПК России. – 2019. – Т. 26. – № 5. – С. 884–891.

238. Шамова, М. М. Использование биологически активного комплекса в качестве монокорректора остеогенеза при переломах длинных трубчатых костей / М. М. Шамова, А. А. Вековцев, В. М. Позняковский // АПК России. – 2020. – Т. 27. – № 1. – С. 179–185.

239. Шамова, М. М. Различные заболевания печени и коррекция питания за счет биологически активной добавки на основе хвойных полипrenoлов / М. М. Шамова, А. Н. Австриевских // East european science journal. – 2018. – Vol. 32. – № 4. – Part 2. – P. 20–25.

240. Шульпекова, Ю. О. Эссенциальные фосфолипиды в лечении заболеваний печени / Ю. О. Шульпекова // РМЖ. – 2003. – № 5. – С. 11–13.

241. Шустов, Е. Б. Полипrenoлы как перспективные нейрофармакологические средства / Е. Б. Шустов, В. А. Кашуро, Е. Г. Батоцыренова [и др.] // Биомедицина. – 2020. – Т. 16. – № 3. – С. 125–129. – DOI: 10.29296/25419218-2021-05-02

242. Ян, Л. Гепатопротекторное действие полипrenoлов из листьев гинкго билоба L. на гепатотоксичность, индуцированную CCl₄, у крыс / Л. Ян, Чэн-чжан Ван, Цзянь-чжун Е., Хай-тао Ли // Фитотерапия. – 2011. – Т. 86. – № 6. – С. 834–840. – DOI: 10.1016/j.fitote.2011.04.009

243. Abbott, E. P. Deep eutectic solvents formed between choline chloride and carboxylic acids: universal alternatives to ionic liquids. / E. P. Abbott, D. Boothby, G. Capper [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2004. – Vol. 126. – P. 9142–9147. – DOI: 10.1021/ja048266j

244. Adams, L. A. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease / L. A. Adams, P. Angulo // Postgrad Med Journal. – 2006. – V. 967. – P. 315–22. DOI: 10.1136/pgmj.2005.042200

245. Afman, L. Nutrigenomics: from molecular nutrition to prevention of disease / L. Afman, M. Muller // Journal American Dietetic Association. – 2006. – Vol. 106. – № 4. – P. 569–76. – DOI: 10.1016/j.jada.2006.01.001

246. Agarwal, E. Malnutrition in the elderly: a narrative review / E. Agarwal, M. Miller, A. Yaxley, E. Isenring // Maturitas. – 2013. – Vol. 76. – № 4. – P. 296–302. – DOI: 10.1016/j.maturitas.2013.07.013

247. Alaydi, H. Supercritical-CO₂ extraction, identification and quantification of polyprenol as a bioactive ingredient from Irish trees species / H. Alaydi, P. Downey, M. McKeon-Bennett, T. Beletskaya // Science Republic.

– 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 7461. – DOI: 10.1038/s41598-021-86393-x

248. Aldhahir, A. M. Nutritional supplementation during pulmonary rehabilitation in COPD: A systematic review / A. M. Aldhahir, A. I. Rajeh, Y. Aldabayan [et al.] // *Chronic respiratory disease*. – 2020. – Vol. 17. – P. 1–21.

249. Al-Kuraishy, H. M. Ginkgo biloba in the management of the COVID-19 severity / H. M. Al-Kuraishy, A. I. Al-Gareeb, A. Kaushik [et al.] // *Arch. Pharm.* – 2022. – V. 355. – № 10. – P. 2200188. – DOI: 10.1002/ardp.202200188

250. Alvarez-Salam, A. Apoptotic effect of a phytosterol-ingredient and its main phytosterol (β -sitosterol) in human cancer cell lines / A. Alvarez-Salam, A. Attanzio, L. Tesoriere // *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. – 2019. – Vol. 70. – № 3. – C. 323–334. – DOI: 10.1080/09637486.2018.1511689

251. Annic, B. Individualised nutritional support in medical inpatients – a practical guideline / B. Annic, K.-B. P. T. Nina [et al.] // *Swiss medical weekly*. – 2020. – Vol. 150. – P. 1–9. – DOI:10.4414/smw.2020.20204

252. Ba, W. Antioxidant and anti-inflammatory effects of the main carotenoids from tomatoes through the Nrf2 and NF- κ B signaling pathways / W. Ba, W. Xu, Z. Deng, B. Zhang [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – № 15(21). – P. 4652. – DOI: 10.3390/nu15214652

253. Bader Lange, M. L. Age-related loss of phospholipid asymmetry in APPNLh/APPNLh x PS-1P264L/PS1P264L human double mutant knock-in mice: Relevance to Alzheimer disease / M. L. Bader Lange, D. St. Clair, W. R. Marksbury [et al.] // *Neurobiology of Disease*. – 2010. – V. 38. – № 1. – P. 104–115. – DOI: 10.1016/j.nbd.2010.01.004.

254. Bailey, R. L. The epidemiology of global micronutrient deficiencies / R. L. Bailey, K. P. West Jr., R. E. Black // *Annals of nutrition and metabolism*. – 2007. – Vol. 66. – P. 22–33. – DOI: 10.1159/000371618

255. Bailey, R. A. The Complex and Critical Role of Glycine 12 (G12) in Beta-Connexins of Human Skin. / R. A. Bailey, D. L. Beahm, I. M. Skerrett // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22. – № 5. – C. 2615. – DOI: 10.3390/ijms22052615

256. Bajda, T. Light conditions alter accumulation of long chain polyprenols in leaves of trees and shrubs throughout the vegetation season / T. Bajda, J. Chojnacki, E. Hertel, J. Swiezewska [et al.] // *Acta Biochimica Polonica*. – 2005. – Vol. 52. – P. 233–241.

257. Banožić, M. Optimization of Ultrasound-Assisted Extraction of Some Bioactive Compounds from Tobacco Waste / M. Banožić, I. Banjari, M. Jakovljević [et al.] // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24 (8). – P. 1611. – DOI: 10.3390/molecules24081611

258. Bergamini, E. Ageing and oxidative stress: a role for dolichol in the antioxidant machinery of cell membranes. / E. Bergamini, R. Bizzarri, G. Cavallini [et al.] // *Journal of Alzheimers Disease*. – 2004. – № 2. – P. 129–35. – DOI: 10.3233/jad-2004-6204

259. Bizzarri, R. New perspectives for (S)-dolichol and (S)-nordolichol synthesis and biological functions / R. Bizzarri, B. Cerbai, F. Signori, R. Solaro [et al.] // *Biogerontology*. – 2003. – Vol. 4. – P. 353 – 363. – DOI: 10.1023/B: BGEN.0000006555.87407.04

260. Biermer M. Rapid suppression of hepatitis C viremia induced by intravenous silibinin plus ribavirin / M. Biermer, T. Berg // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 137. – № 1. – P. 390–391. – DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.087

261. Blampied, M. Broad spectrum micronutrient formulas for the treatment of symptoms of depression, stress, and/or anxiety: a systematic review / M. Blampied, C. Bell, C. Gilbert [et al.] // *Expert review of neurotherapeutics*. – 2020. – Vol. 20. – P. 351–371. – DOI: <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1740595>

262. Boateng, I. D. Polyprenols in Ginkgo biloba; a review of their chemistry (synthesis of polyprenols and their derivatives), extraction, purification, and bioactivities / I. D. Boateng // *Food Chem*. – 2023. – Vol. 30. – P. 418. – DOI: 10.1016/j.foodchem.2023.136006.

263. Bonda, D. J. Oxidative stress in Alzheimer disease: a possibility for prevention. / D. J. Bonda, X. Wang, G. Perry [et al.] // *Neuropharmacology journal*. – 2010. – Vol. 59. – № 4–5. – P. 290–294. – DOI:

10.1016/j.neuropharm.2010.04.005.

264. Bouvier, F. Biogenesis, molecular regulation and function of plant isoprenoids / F. Bouvier, A. Rahier, B. Camara // *Progress in Lipid*. – 2005. – Vol. 44. – P. 357-429. – DOI: 10.1016/j.plipres.2005.09.003

265. Bowie, M. W. Pharmacodynamics in older adults: a review. / M. W. Bowie, P. W. Slattum // *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*/ – 2007. – Vol. 5. – № 3. – P. 263–303. – DOI: 10.1016/j.amjopharm.2007.10.001

266. Brennan, L. New technology in nutrition research and practice / L. Brennan, B. McNulty // *Proceedings of the Nutrition Society*, 2017. – Vol. 76. – № 3. – P. 173–174. – DOI: 10.1017/s0029665117001021

267. Burčová, Z. Antibacterial and antifungal activity of phytosterols and methyl dehydroabietate of Norway spruce bark extracts / Z. Burčová, F. Kreps, M. reifová // *Journal of Biotechnology*. – 2018. – № 282. – C. 18–24. – DOI: 10.1016/j.jbiotec.2018.06.340

268. Cai, Z. Monoamine oxidase inhibitors: Promising therapeutic agents for Alzheimer's disease (Review) / Z. Cai // *Molecular Medicine Reports*. – 2014. – № 11. – P. 1533–1541. – DOI: 10.3892/mmr.2014.2040

269. Cantagrel, V. SRD5A3 is required for converting polyprenol to dolichol and is mutated in a congenital glycosylation disorder / V. Cantagrel, D. J. Lefeber [et al] // *Cell*. – 2010. – Vol. 142. – № 2. – P. 203–217. – DOI: 10.1016/j.cell.2010.06.001.

270. Capozzi, F. Foodomics: a new comprehensive approach to food and nutrition / F. Capozzi, A. Bordoni // *Genes Nutr*. – 2013. – Vol. 8. – № 1. – P. 1–4. – DOI: 10.1007/s12263-012-0310-x

271. Carlson, T. Single polyprenol and dolichol isolation by semipreparative high-performance liquid chromatography technique / T. Carlson, K. Skorupinska-Tudek, J. Hertel [et al.] // *Journal Lipid Research*. – 2000. – Vol. 41. – P. 1177–1250. – DOI: 10.1016/S0022-2275(20)32025-3

272. Cavalcante, B. Bioavailability of anthocyanins: Gaps in knowledge, challenges and future research / B. Cavalcante, A. Rafaela, D. C. Murador, M. de

Souza [et al.] // Journal of food composition and analysis. – 2018. – Vol. 68. – P. 31–40. – DOI: 10.3109/03602532.2014.978080

273. Chouda, M. The occurrence of polyprenols in seeds and leaves of woody plants / M. Chouda, W. Jankowski // Acta Biochimica Polonica. – 2005. – Vol. 52. – P. 243–253.

274. Chuang, S-S. Zheng Polyprenols alleviate cognitive dysfunction and neuropathology in the application Mouse PS1 / S-S. Chuang, S. Tsang, G-Ya. Zheng [et al.] // Herbal Medicine. – 2018. – Vol. 32. – № 6. – P. 1098–1107. – DOI: 10.1002 / ptr.6050.

275. Ciepichal, E. Alloprenols: novel-trans-polyprenols of *Allophylus caudatus* / E. Ciepichal, J. Wojcik, T. Bienkowski, M. Kania, M. Swist [et al.] // Chemistry and Physics of Lipids. – 2007. – Vol. 147. – P. 103–112. – DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2007.04.002

276. Ciepichal, E. Configuration of polyisoprenoids affects the permeability and thermotropic properties of phospholipid / polyisoprenoid model membranes / E. Ciepichal, M. Jemiola-Rzeminska, J. Hertel [et al.] // Chemistry and Physics of Lipids. – 2011. – Vol. 164. – P. 300 – 306. – DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2011.03.004

277. Cui, X. Chronic systemic D-galactose exposure induces memory loss, neurodegeneration, and oxidative damage in mice: protective effects of R-alpha-lipoic acid / X. Cui, P. Zuo, Q. Zhang, X. Li, Y. Hu, J. Long [et al.] // Neurosci Res. – 2006. – Vol. 83. – P. 1584–1590.

278. D'Alexandri, F. L. Electrospray ionization mass spectrometry analysis of polyisoprenoid alcohols via Li^+ cationization / F. L. D'Alexandri, F. C. Gozzo, M. N. Eberlin [et al.] // Analytical Biochemistry. – 2006. – Vol. 355. – P. 189–200. – DOI: 10.1016/j.ab.2006.06.014

279. DaRocha-Souto, B. Activation of glycogen synthase kinase-3 beta mediates β -amyloid induced neuritic damage in AD / B. DaRocha-Souto, M. Coma, B.G. Pérez-Nievas [et al.] // Neurobiology of Disease. – 2012. – Vol. 45. – P. 425–437. – DOI: 10.1016/j.nbd.2011.09.002

280. De Lourdes Samaniego-Vaesken, M. Vitamin food fortification today / M. De Lourdes Samaniego-Vaesken, E. Alonso-Aperte, G. Varela-Moreiras // Food & nutrition research. – 2012. – Vol. 56. – № 1. – P. 1–9. – DOI: 10.3402/fnr.v56i0.5459

281. Devasagayam, T. P. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects / T. P. Devasagayam, J. C. Tilak, K. K. Bloor, K. S. Sane, S. S. Ghaskadbi, R. D. Lele // Journal of the Association of Physicians of India. – 2004. – Vol. 52. – P. 794–804.

282. Di Caprio, A. Vitamin E in chronic liver diseases and liver fibrosis / A. Di Caprio, C. Candelaresi, A. Omenetti, A. Benedetti // Vitamin complex. – 2007. – Vol. 76. – C. 551–73. – DOI: 10.1016/S0083-6729(07)76021-1

283. Dixit, N. Silymarin: A review of pharmacological aspects and bioavailability enhancement approaches / N. Dixit, S. Baboota, K. Kohli [et al.] // Indian Journal of Pharmacology. – 2007. – Vol. 39. – P. 172–179.

284. Dumont, M. Neuroprotective strategies involving ROS in Alzheimer disease. / M. Dumont, M. F. Beal // Free Radic Biol Med. – 2011. – Vol. 51. – P. 1014–1026. – DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.11.026

285. Durg, S. Antiepileptic and antipsychotic activities of standardized silajatu (shilajit) in experimental animals / S. Durg, V. P. Veerapour, B. S. Thippeswamy // Ancient Science of Life. – 2015. – Vol. 35. – P. 110–117. – DOI: 10.4103/0257-7941.171675.

286. Eggens, I. Studies of the polyisoprenoid composition in hepatocellular carcinomas and its correlation with their differentiation / Eggens I., Elmberger P. G. // APMIS 98. – 1990. – № 6. – P. 535–542.

287. Ettehad, D. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis / D. Ettehad, C. A. Emdin, A. Kiran A. [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 387. – P. 957–967.

288. Fang, Y. Mitogenic activation of mtor signaling mediated by phosphatidic acid / Y. Fang, M. Vilela-Bach, R. Bachmann [et al.] // Science. – 2001. – V. 294. – C. 1942–1945. – DOI: 10.1126/science.1066015

289. Fedotova, J. Cognitive-enhancing activities of the polyphenol preparation Ropren® in gonadectomized β -amyloid (25–35) rat model of Alzheimer's disease. / J. Fedotova, V. Soultanov, T. Nikitina [et al.] // *Physiol. Behav.* – 2016. – Vol. 157. – P. 55–62. – DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.01.035

290. Fedotova, J. Ropren is a polyphenol preparation from coniferous plants that ameliorates cognitive deficiency in a rat model of beta-amyloid peptide-(25–35)-induced amnesia / J. Fedotova, V. Soultanov, T. Nikitina // *Phytomedicine.* – 2012. – Vol. 19. – P. 451–456. – DOI: 10.1016/j.phymed.2011.09.073

291. Feng, J. Oxidative stress, the blood-brain barrier and neurodegenerative diseases: The critical beneficial role of dietary antioxidants / J. Feng, Y. Zheng, M. Guo, I. Ares // *Acta Pharmaceutica Sinica B.* – 2023. – Vol. 13. – № 10. – P. 3988–4024. – DOI: 10.1016/j.apsb.2023.07.010

292. Fenech, M. Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice / M. Fenech, A. El-Sohemy, L. Cahill [et al.] // *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics.* – 2011. – Vol. 4 – № 2. – P. 69–89. – DOI: <https://doi.org/10.1159/000327772>

293. Fenton, T. Meta-analysis of the quantity of calcium excretion associated with the net acid excretion of the modern diet under the acid ash diet hypothesis / T. Fenton, M. Eliasziw, A. Lyon [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition.* – 2008. – Vol. 88. – № 4. – P. 1159–1166. – DOI: 10.1093/ajcn/88.4.1159

294. Freedman, N. D. Silymarin use and liver disease progression in the Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment against Cirrhosis trial / N. D. Freedman, T. M. Curto, C. Morishima, [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2011. – Vol. 33. – № 1. – P. 127–137. – DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04503.x

295. Fukada, K. Antiedema effects of Siberian ginseng in humans and its molecular mechanism of lymphatic vascular function in vitro / K. Fukada, M. Kajiya-Sawane, Y. Matsumoto [et al.] // *Nutr Res.* – 2016. – Vol. 36. – № 7. – P. 689–695. – DOI: 10.1016/j.nutres.2016.02.012

296. Gaharwar, U. S. Health Risks and Environmental Concerns of GM Crop Adoption / U. S. Gaharwar, A. Verma, P. Rajamani [et al.] // *Policy Issues in*

Genetically Modified Crops: A Global Perspective. – 2020. – P. 371–400. – DOI: 10.1016/B978-0-12-820780-2.00017-0

297. Gawarecka, K. Analysis of Plant Polyisoprenoids / K. Gawarecka, E. Swiezewska // Plant Isoprenoids. – 2014. – Vol. 1153. – P. 135–147. – DOI: 10.1007/978-1-4939-0606-2_9

298. Gawarecka, K. Liposomes with cationic lipids-modification of membrane properties / K. Gawarecka, E. Ciepicha, S. Jaikishan, J. P. Slotte [et al.] // Chemistry and Physics of Lipids. – 2011. – Vol. 164. – P. 40. – DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2011.05.124

299. Gawrys, O. Polyprenol-Based Lipofecting Agents for In Vivo Delivery of Therapeutic DNA to Treat Hypertensive Rats / O. Gawrys, M. Rak, I. Baranowska // Biochemical Genetics. – 2021. – Vol. 59. – № 1. – P. 62–82. – DOI: 10.1007/s10528-020-09992-9

300. Grecka, E. Prenyl ammonium salts-new carriers for gene delivery: a B16-F10 mouse melanoma model / E. Grecka, M. Statkiewicz, A. Gorska [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11. № 4 – P. 153–633. – DOI: 10.1371/journal.pone.0153633

301. Giannaccare, G. Clinical applications of astaxanthin in the treatment of ocular diseases: emerging insights / G. Giannaccare, M. Pellegrini, C. Senni [et al.] // Marine drugs. – 2020. – Vol. 18. – № 5. – P. 239. – DOI: 10.3390/md18050239

302. Gok, S. Vitamin E Derivative with Modified Side Chain Induced Apoptosis by Modulating the Cellular Lipids and Membrane Dynamics in MCF7 Cells / S. Gok, O. Kuzmenko, A. Babinskyi, F. Severcan // Cell Biochemistry and Biophysics. – 2021. – Vol. 79. – № 2. – P. 271–287. – DOI: 10.1007/s12013-020-00961-y

303. Goñi, I. Bioaccessibility of beta-carotene, lutein, and lycopene from fruits and vegetables / I. Goñi, J. Serrano, F. Saura-Calixto // Agric Food Chem. – 2006. – Vol. 54. – № 15. – P. 5382–5387. – DOI: 10.1021/jf0609835

304. Granato, D. Is a higher ingestion of phenolic compounds the best dietary strategy? A scientific opinion on the deleterious effects of polyphenols *in vivo* /

D. Granato, A. Mocan, J. Camara // Trends in food science & technology. – 2020. – Vol. 98. – P. 162–166. – DOI: 10.1016/j.tifs.2020.01.010

305. Guo, H. Royal jelly supplements improve lipoprotein metabolism in the human body / H. Guo, A. Saiga, M. Sato // J. Nutrition Vitaminol. – 2007. – Vol. 53. – P. 345–348. – DOI: 10.3177/jnsv.53.345

306. Hartley, M. D. Lipid bilayer nanodisc platform for investigating polyprenol-dependent enzyme interactions and activities / M. D. Hartley, P. E. Schneggenburger, B. Imperiali // Proceedings of the National Academy of Sciences USA. – 2013. – Vol. 110. – P. 20863–20870. – DOI: 10.1073/pnas.1320852110

307. Hartley, M. D. At the membrane frontier: a prospectus on the remarkable evolutionary conservation of polyprenols and polyprenyl-phosphates / M. D. Hartley, B. Imperiali // Archives of Biochemistry and Biophysics. – 2012. – Vol. 517. – P. 83–97. – DOI: 10.1016/j.abb.2011.10.018

308. He, M. Neuroprotective effects of (–)-epigallocatechin-3-gallate on aging mice induced by D-galactose / M. He, L. Zhao, M. J. Wei [et al.] // Biol Pharm Bull. – 2009. – V. 32. – P. 55–60. – DOI: 10.1248/bpb.32.55

309. Ho, M. J. Blood pressure lowering efficacy of coenzyme Q10 for primary hypertension / M. J. Ho, A. Bellusci, J. M. Wright // Cochrane database of systematic reviews. – 2009. – № 4. – P. 7435. – DOI: 10.1002/14651858

310. Holzapfel, C. Dietary forms and intake of nutritional supplements in patients with tumor diseases a survey in oncology practices / C. Holzapfel, A. Kocsis, B. Jaeckel [et al.] // Ernährungs umschau. – 2020. – Vol. 67. – P. 148–156. – DOI: 10.7326/M19-0341

311. Hooff, G. P. Eckert Isoprenoids, small GTPases and Alzheimer's disease / G. P. Hooff, W. G. Wood, W. E. Muller // Biochimica et Biophysica Acta – 2010. – Vol. 1801. – P. 896–905. – DOI: 10.1016/j.bbailip.2010.03.014

312. Houte, H. A. V. Synthesis of [1-14C] dolichol acid / H. A. V. Houte, R. H. Busson, G. G. Parmentier [et al.] // Chemistry and Physics of Lipids. – 1994. – Vol. 72. – P. 103–107.

313. Hsu, C.-H. Preparation and characterization of novel coenzyme Q10 nanoparticles engineered from microemulsion precursors / C.-H. Hsu, Z. Cui, R. J. Mumper, M. Jay [et al.] // *AAPS Pharm. Sci. Tech.* – 2003. – Vol. 4 – № 3. – P. 24–35. – DOI: 10.1208/pt040332

314. Huang, D. Eleutheroside B or E enhances learning and memory in experimentally aged rats / D. Huang, Z. Hu, Z. Yu // *Neural Regeneration Research.* – 2013. – Vol. 8. – № 12. – P. 1103–1112. – DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.12.005

315. Ibrahim, M. A. Evidence that Ginkgo Biloba could use in the influenza and coronavirus COVID-19 infections / M. A. Ibrahim, H. H. Ramadan, R. N. Mohammed [et al.] // *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology.* – 2021. – Vol. 32. – № 3. – P. 131–143. – DOI: 10.1515/jbcpp-2020-0310

316. International patent WO2005086603A3, МПК C07C 29/86. Extraction method for polyprenols / Kwon S.-r.: № PCT/ KR2005/000723; заявл. 14.03.2005; опубли. 22.09.2005.

317. Ishii, N. Coenzyme Q₁₀ can prolong *C. elegans* lifespan by lowering oxidative stress / N. Ishii, N. Senoo-Matsuda, K. Miyake [et al.] // *Mech Ageing Dev.* – 2004. – Vol. 125. – № 1. – P. 41–46.

318. Jadid, N. Dolichol phosphate mannose synthase: mediates the biogenesis of isoprenyl-linked glycans and influences development, stress response, and ammonium hypersensitivity in *Arabidopsis* / N. Jadid, A. S. Mialoundama, D. Heintz, D. Ayoub [et al.] // *Plant Cell.* – 2011. – Vol. 23. – P. 1985–2005. – DOI: 10.1105/tpc.111.083634

319. Jäger, R. International Society of Sports Nutrition Position Stand: protein and exercise / R. Jäger, C. M. Kerksick, B. I. Campbell [et al.] // *Journal of the International Society of Sports Nutrition* – 2017. – V. 14. – P. 20. – DOI: 10.1186/s12970-017-0177-8

320. Janik, A. Inhibition of Dephosphorylation of Dolichyl Diphosphate Alters the Synthesis of Dolichol and Hinders Protein N-Glycosylation and

Morphological Transitions in *Candida albicans* / A. Janik, M. Niewiadomska, U. Perlińska-Lenart // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – Vol. 20. – P. 5067. – DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20205067>

321. Janas, T. Influence of dolichyl phosphate on permeability and stability of bilayer lipid membranes / T. Janas, H.T. Tien // Biochimica et Biophysica Acta – 1988. – Vol. 939. – P. 624 – 628. – DOI: [10.1016/0005-2736\(88\)90110-1](https://doi.org/10.1016/0005-2736(88)90110-1)

322. Janas, T. Interaction of undecaprenyl phosphate with phospholipid bilayers / T. Janas // Chemistry and Physics of Lipids – 1995. – Vol. 77. – P. 89–97. – DOI: [10.1016/0009-3084\(95\)02457-t](https://doi.org/10.1016/0009-3084(95)02457-t)

323. Jeong, A. Isoprenoids and protein prenylation: implications in the pathogenesis and therapeutic intervention of Alzheimer's disease / A. Jeong, K. F. Suazo, W. G. Wood [et al.] // Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology. – 2018. – Vol. 53 – № 3. – P. 279–310. – DOI: [10.1080/10409238.2018.1458070](https://doi.org/10.1080/10409238.2018.1458070)

324. Jordan, S. F. Isoprenoids enhance the stability of fatty acid / S.F. Jordan, E. Nee, N. Lane // Interface Focus. – 2019. – Vol. 9. № 6. – P. 20190067. – DOI: [10.1098/rsfs.2019.0067](https://doi.org/10.1098/rsfs.2019.0067).

325. Joseph, N. Oxidative Stress and ADHD / N. Joseph, Y. Zhang-James, A. Perl, S. V. Faraone // Journal of Attention Disorders. – 2015. – Vol. 19. – № 11. – P. 915–924.

326. Jozwiak, A. Two different oxidative stressors cause distinct effects on accumulation of polyisoprenoid alcohols in *Arabidopsis thaliana* hairy roots / A. Jozwiak, E. Swiezewska // Chemistry and Physics of Lipids – 2011. – Vol. 164. – P. 38 – 41. – DOI: [10.1016/j.chemphyslip.2011.05](https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2011.05)

327. Jozwiak, A. Application of supercritical CO₂ for extraction of polyisoprenoid alcohols and their esters from plant tissues / A. Jozwiak, Brzozowski, R. Z. Bujnowski [et al.] // Journal of Lipid Research – 2013. – Vol. 54 – P. 2023–2028. – DOI: [10.1194/jlr.D038794](https://doi.org/10.1194/jlr.D038794)

328. Kaneto, H. Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis / H. Kaneto, N. Katakami, M. Matsuhisa,

T. A. Matsuoka // Mediators of Inflammation. – 2010. – Vol. 2010. – P. 453–892. – DOI: 10.1155/2010/453892

329. Kato-Kataoka, A. Soybean-derived phosphatidylserine improves memory function of the elderly Japanese subjects with memory complaints / A. Kato-Kataoka, M. Sakai, R. Ebina [et al.] // Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition. – 2010. – Vol. 47. – № 3. – P. 246–255. – DOI: 10.3164 / jcbn.10-62

330. Kelishadi, M. R. Lycopene Supplementation and Blood Pressure: Systematic review and meta-analyses of randomized trials / M. R. Kelishadi, O. Asbaghi, B. Nazarian, F. Naeini, M. Kaviani. // Herbal Medicine. – 2022. – Vol. 31. – P. 100–521. – DOI: 10.1016/j.hermed.2021.100521

331. Kennedy, G. Oxidative stress levels are raised in chronic fatigue syndrome and are associated with clinical symptoms / G. Kennedy, V. A. Spence, M. McLaren, A. Hill, C. Underwood, J. Belch // Free Radical Biology Medicine. – 2005. – Vol. 39. – № 5. – P. 584–589. – DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.04.020

332. Kennedy, O. J. Systematic review with meta-analysis: coffee consumption and the risk of cirrhosis / O. J. Kennedy, P. Roderick, R. Buchanan, [et al.] // Pharm. food prod. – 2016. – Vol. 43. – № 5 C. – 562–574. – DOI: 10.1111/apt.13523

333. Khidyrova, N. K. Polyprenols from leaves and stems of the plant *Althaea officinalis* / N. K. Khidyrova, E. V. Van, R. K. Shakhidoyatov [et al.] // Chemistry of Natural Compounds – 2012. – Vol. 48. – P. 358–360.

334. Khidyrova, N. K. Plant polyprenols and their biological activity / U. T. Zokirova, A. A. Koroleva, A. V. Kuchin, Kh. M. Shakhidoyatov // Chemistry of Natural Compounds. – 2002. – Vol. 38. – P. 107–121.

335. Khodanovich, M. Y. Plant polyprenols reduce demyelination and recover impaired oligodendrogenesis and neurogenesis in the cuprizone murine model of multiple sclerosis / M. Y. Khodanovich, A. O. Pishchelko, V. Y. Glazacheva [et al.] // Phytotherapy Research. – 2019. – Vol. 33. – № 5. – P. 1363–73. – DOI: 10.1002/ptr.6327

336. Khush, G. S. Genetically modified crops: the fastest adopted crop technology in the history of modern agriculture / G. S. Khush // *Agric & Food Secur.* – 2012. – Vol. 14. – № 1. – P. 1–2. – DOI: 10.1186/2048-7010-1-14

337. Kim, H. J. Extract from *Acanthopanax senticosus* prevents LPS-induced monocytic cell adhesion via suppression of LFA-1 and Mac-1 / H. J. Kim, D. McLean, J. Pyee [et al.] // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology.* – 2014. – Vol. 92. – № 4. – P. 278–284. – DOI: 10.1139/cjpp-2013-0392

338. Kohno, K. Royal jelly inhibits the production of proinflammatory cytokines by activated macrophages / K. Kohno, I. Okamoto, O. Sano // *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry.* – 2004. – Vol. 68. – P. 138–145. – DOI: 10.1271/bbb.68.138

339. Kromhout, D. Omega-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction / D. Kromhout [et al.] // *The New England Journal of Medicine.* – 2010. – Vol. 363(21) – P. 2015–2026.

340. Kruk, J. Synthesis of natural polyprenols for the production of biological prenylquinones and tocochromanols / J. Kruk, R. Szymańska // *RSC Adv.* – 2023. – Vol. 33. – № 13. – P. 23122–23129. – DOI: 10.1039/d3ra02872k

341. Kurisaki, A. Distribution of polyprenols and dolichols in soybean plant / A. Kurisaki, H. Sagamj, K. Ogura // *Phytochemistry* – 1997. – Vol. 44. – P. 45–50.

342. Kuznecovs, I. DPAGT1 regulation with polyprenol in MCF-7 breast cancer cells: possible therapeutic approach to E-cadherin loss prevention / I. Kuznecovs, S. Kuznecovs, G. Kuznecova // *European Journal of Cancer.* – 2012. – Vol. 48. – P. 127. – DOI: 10.3390/molecules26237412

343. Kuznecovs, S. P-glycoprotein regulation in Hep3B cells by polyprenol could decrease the risk of hepatocarcinogenesis in HBV / S. Kuznecovs, I. Kuznecovs // *International Journal of Infectious Diseases.* – 2009. – Vol. 13. – № 1. – P. 45. – DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e09777

344. Latkovskis, G. Pilot study of safety and efficacy of polyprenols in combination with coenzyme Q10 in patients with statin-induced myopathy / G. Latkovskis, V. Sapiro, E. Sokolova [et al.] // *Medicina.* – 2016. – Vol. 52. – № 3.

– 171–179. – DOI: 10.1016/j.medic.2016.05.002

345. Lei, M. Chronic systemic injection of D-galactose impairs the septohippocampal cholinergic system in rats / M. Lei, Y. Su, X. Hua [et al.] // *Neuroreport*. – 2008. – Vol. 19. – P. 1611–1615. – DOI: 10.1097/WNR.0b013e3283136a1f

346. Li, H. R. L-Carnitine Alleviates the Myocardial Infarction and Left Ventricular Remodeling through Bax/Bcl-2 Signal Pathway / H. R. Li, X.M. Zheng, Y. Liu [et al.] // *Journal of Cardiology and Cardiovascular Therapy*. – 2022. – № 3. – P. 9615674. – DOI: 10.1155/2022/9615674

347. Li, Xi-T. Pharmacological effects of *Eleutherococcus senticosus* on the neurological disorders / Xi-T. Li, Jie-Chun Zhou, Yu Zhou // *Phytother Res*. – 2022. – Vol. 36. – № 9. – P. 3490–3504. – DOI: 10.1002/ptr.7555

348. Li, S. H. Docosahexaenoic acid and phosphatidylserine supplementations improve antioxidant activities and cognitive functions of the developing brain on pentylentetrazol-induced seizure model / S. H. Liu, C- D. Chang, P-H. Chen [et al.] // *Brain Research*. – 2012. – № 1451. – P. 19–26. – DOI: 10.1016/j.brainres.2012.02.060

349. Liu, D. Carnitine promotes recovery from oxidative stress and extends lifespan in *C. elegans*. / D. Liu, X. Zeng, L. Li, Z. L. Ou // *Aging (Albany NY)*. – 2020. – Vol. 13. – № 1. – P. 813–830. – DOI: 10.18632/aging.202187

350. Liu, S. Personalized magnesium intervention to improve vitamin D metabolism: applying a systems approach for precision nutrition in large randomized trials of diverse populations / Liu S., Liu Q. // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2018. – Vol. 108. – № 6. – P. 1159–1161. – DOI: 10.1093/ajcn/nqy294

351. Long, J. D-galactose toxicity in mice is associated with mitochondrial dysfunction: protecting effects of mitochondrial nutrient Ralpha-lipoic acid / J. Long, X. Wang, H. Gao, Z. Liu, C. Liu, M. Miao [et al.] // *Biogerontology*. – 2007. – № 8. – P. 373–38. – DOI: 10.1007/s10522-007-9081-y

352. Lopaschuk, G. D. Myocardial Fatty Acid Metabolism in Health and Disease / G. D. Lopaschuk, J. R. Ussher, C.D.L. Folmes, J. S. Jaswal, W. C. Stanley

// *Physiological Reviews*. – 2010. – Vol. 90. – № 1. – P. 207–258. – DOI: 10.1152/physrev.00015.2009

353. Lutz, W. The coming acceleration of global population ageing. / W. Lutz, W. Sanderson, S. Scherbov // *Nature*. – 2008. – Vol. 451. – P. 716–9. – DOI: 10.1038/nature06516

354. Lu, J. Quercetin reverses D-galactose induced neurotoxicity in mouse brain / J. Lu, Y. L. Zheng, L. Luo, D. M. Wu, D. X. Sun, Y.J. Feng // *Behav. Brain. Res.* – 2006. – Vol. 171. – P. 251–260. – DOI: 10.1016/j.bbr.2006.03.043

355. Lu, J. Ursolic acid attenuates D-galactose-induced inflammatory response in mouse prefrontal cortex through inhibiting AGEs/RAGE/NF- κ B pathway activation / J. Lu, D. M. Wu, Y. L. Zheng [et al.] // *Cereb Cortex*. – 2010. – Vol. 20. – P. 2540–2548. – DOI: 10.1093/cercor/bhq002

356. Luangchosiri, C. A double-blinded randomized controlled trial of silymarin for the prevention of antituberculosis drug-induced liver injury / C. Luangchosiri, A. Thakkinstin, S. Chitphuk [et al.] // *BMC Complement Altern Med.* – 2015. – Vol. 15. – P. 334. – DOI: 10.1186/s12906-015-0861-7

357. Madeja, Z. New cationic polyprenyl derivative proposed as a lipofecting agent / Z. Madeja, M. Rak, E. Wybieralska [et al.] // *Acta Biochimica Polonica*. – 2007. – Vol. 54. – P. 3–6.

358. Maeda, Y. Dolichol-phosphate mannose synthase: structure, function and regulation / Y. Maeda, T. Kinoshita // *BBA Gen. Subj.* – 2008. – Vol. 1780. – P. 861–868. – DOI: 10.1016/j.bbagen.2008.03.005.

359. Mangoni, A. A. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications / A. A. Mangoni, S. H. Jackson // *Journal of Clinical Pharmacology*. – 2004. – Vol. 57. – № 1. – P. 6–14. – DOI: 10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x

360. Manor, I. The effect of phosphatidylserine containing Omega3 fatty-acids on attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in children: a double-blind placebo-controlled trial, followed by an open-label extension / I. Manor, A. Magen, D. Keidar [et al.] // *European Psychiatry*. – 2012. – Vol. 27. – № 5. –

P. 335–342. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.05.004>

361. Martínez, M. C. Phosphatidylserine and signal transduction: who needs who? / M. C. Martínez, C. Kunzelmann, J. M. Freissinet // *Science*. – 2006. – Vol. 318. – P. 3. – DOI: [10.1126/stke.3182006pe3](https://doi.org/10.1126/stke.3182006pe3)

362. Mathur P. Tocopherols in the prevention and treatment of atherosclerosis and related cardiovascular diseases / P. Mathur, Z. Ding, T. Saldin, J. L. Mehta // *Clinical Cardiology*. – 2015. – Vol. 38. – № 9. – P. 570–576. – DOI: [10.1002/clc.22422](https://doi.org/10.1002/clc.22422)

363. Mazurkiewicz, W. Separation of an aqueous extract *Inonotus obliquus* (Chaga). A novel look at the efficiency of its influence on proliferation of A549 human lung carcinoma cells / W. Mazurkiewicz, K. Rydel, D. Pogocki [et al.] // *Acta Poloniae Pharmaceutica*. – 2010. – Vol. 67. – № 4. – P. 397–406.

364. Mekkiengkrai, D. Structural characterization of rubber from jackfruit and euphorbia as a model of natural rubber / D. Mekkiengkrai, K. Ute, E. Swiezewska [et al.] // *Biomacromolecules*. – 2004. – Vol. 5. – № 5. – P. 2013–2022. – DOI: [10.1021/bm040045](https://doi.org/10.1021/bm040045)

365. Morris, M. C. Brain tocopherols associated with the neuropathology of Alzheimer's disease in humans / M. C Morris, J. A. Schneider, H. Lee // *Alzheimers Dement*. – 2015. – № 1 – P. 32–9. – DOI: [10.1016/j.jalz.2013.12.015](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.12.015)

366. Mortensen, S. A. Overview of coenzyme Q₁₀ as adjunctive therapy in chronic heart failure. Rationale, design and end-points of Q-symbio- a multinational trial / S. A. Mortensen // *Biofactors*. – 2003 – Vol. 18. – P. 79–89.

367. Moss, J. W. Nutraceutical therapy of atherosclerosis / J. W. Moss, D. P. Ramji // *Nature Reviews Cardiology*. – 2016. – Vol. 13. – № 9. – P. 513–32. – DOI: [10.1038/nrcardio.2016.103](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.103)

368. McClements, D. J. Excipient foods: designing food matrices that improve the oral bioavailability of pharmaceuticals and nutraceuticals / D. J. McClements, H. Xiao // *Food & Function*. – 2014. – Vol. 5. – P. 1320–1333. – DOI: [10.1039/c4fo00100a](https://doi.org/10.1039/c4fo00100a)

369. Muñoz-Garach, A. Nutrients and dietary patterns related to osteoporosis

/ A. Muñoz-Garach, B. García-Fontana, M. Muñoz-Torres // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12. – № 7. – P. 1986. – DOI: 10.3390/nu12071986

370. Norheim, F. Molecular nutrition research: the modern way of performing nutritional science / F. Norheim, I. M. Gjelstad, M. Hjorth [et al.] // *Nutrients*. – 2012. – Vol. 4 – № 12. – P. 1898–1944. – DOI: 10.3390/nu4121898

371. Nunomura, A. Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer disease / A. Nunomura, G. Perry, G. Aliev // *Journal of neuropathology and experimental neurology*. – 2001. – Vol. 60. – № 8. – P. 759–767.

372. Pradhan, S. C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine / S. C. Pradhan, C. Girish // *Indian Journal of Medical Research*. – 2006. – Vol. 124. – № 5. – P. 491–504.

373. Poznyakovsky, V. M. Treating acute bronchitis with a plant based dietary supplement: properties and efficacy assessment / V. M. Poznyakovsky, M. Shamova, E. Vyalykh, B. Tokhiriya, V. Lapina // *E3S Web of Conferences*. – 2020. – Vol. 176. – P. 1. – DOI: 10.1051/e3sconf/202129604008

374. Poznykovskiy, V. M. Polysystem bioregulator based on the polyprenol for active health management / V. M. Poznykovskiy, M. M. Shamova, A. N. Avatrievskikh // *Food Industry*. – 2022. – Vol. 7. – № 1. – P. 33–38. – DOI: 29141/2500-1922-2022-7-1-4

375. Hong, S-J. Effect of ultrafine grinding using a ball mill on the physical properties, chemical composition and antioxidant properties of *Quercus salicina* / S-J. Hong, P. R. Das, J-B. Eun // *Journal of the Science of Food and Agriculture*. – 2021. – Vol. 101. – № 8. – P. 3123–3131. – DOI: 10.1002/jsfa.10941

376. Rak, M. Efficient and non-toxic gene delivery by anionic lipoplexes based on polyprenyl ammonium salts and their effects on cell physiology / M. Rak, A. Ochalek, E. Bielecka [et al.] // *Journal of Gene Medicine*. – 2016. – Vol. 18. – P. 331–342. – DOI: 10.1002/jgm.2930

377. Rak, M. Boost of serum resistance and storage stability in cationic polyprenyl-based lipofection by helper lipids compositions / M. Rak, A. Ochalek,

K. Gawarecka [et al.] // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2020. – Vol. 155. – P. 199–209. – DOI: 10.1016/j.ejpb.2020.07.028

378. Ramírez, A. S. Molecular basis for glycan recognition and reaction priming of eukaryotic oligosaccharyltransferase / A. S. Ramírez, M. de Capitani, G. Pesciullesi [et al.] // *Nature Communications*. – 2022. – Vol. 13. – № 1. – P. 7296. – DOI: 10.1038/s41467-022-35067-x

379. Rao, V. Role of Antioxidant Lycopene in Cancer and Heart Disease / V. Rao, S. Agarwal, // *American College Nutrition*. – 2000. – Vol. 19. – № 5. – P. 563–569.

380. Rashid, B. Anti-atherosclerotic effects of vitamins D and E in suppressing atherogenesis / B. Rashid, Z. Hosseini, A. Sahebkar, H.J Mirza // *Cell Physiol*. – 2017. – Vol. 232. – № 11. – P. 2968-2976. – DOI: 10.1002/jcp.25738

381. Razzaque, M. S. Magnesium: are we consuming enough? / M. S. Razzaque // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10. – № 12. – P. 1863. – DOI: 10.3390/nu10121863

382. Rebouche, C. J. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism / C. J. Rebouche // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2004. – Vol. 1033. – P. 30–41. – DOI: 10.1196/annals.1320.003

383. Reyes, L. Vaxfectin enhances antigen specific antibody titers and maintains Th1 type immune responses to plasmid DNA immunization / L. Reyes, J. Hartikka, V. Bozoukova [et al.] // *Vaccine*. – 2001. – Vol. 19. – P. 3778–3786. – DOI: 10.1016/s0264-410x (01)00090-1

384. Romano, A. D. Oxidative stress and aging. / A. D. Romano, G. Serviddio, A. de Matthaeis, F. Bellanti, G. Vendemiale // *Journal of Clinical Nephrology*. – 2010. – Vol. 23. – P. 29–36.

385. Rosanoff, A. Essential Nutrient Interactions: Does Low or Suboptimal Magnesium Status Interact with Vitamin D and/or Calcium Status? / A. Rosanoff, Qi Dai, S. A. Shapses // *Advances in Nutrition*. – 2016. – Vol. 7. – № 1. – P. 25–43.

386. Rosenfeldt, F. Coenzym Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of clinical trials / F. Rosenfeldt, S. J. Haas, H. Krum [et al.] // *Human Hypertension*. – 2007. – Vol. 21. – № 4. – P. 297–306.

387. Roskoski, R. ERK1/2 MAP kinases: structure, function, and regulation / R. Roskoski // *Pharmacological Research*. – 2012. – Vol. 66. – № 2. – P. 105–143. – DOI: 10.1016/j.phrs.2012.04.005

388. Rupa, C. A. Occurrence of dolichol in human tissues / C. A. Rupa, K. K. Carroll // *Lipids*. – 1978. – Vol. 13. – P. 291–293.

389. Sagami, H. The history and recent advances in research of polyprenol and its derivatives / H. Sagami, E. Swiezewska, Y. Shidoji // *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. – 2018. – Vol. 82. – № 6. – P. 947–955. – DOI: 10.1080/09168451.2017.1411775

390. Saini, R. K. Protective effects of lycopene in cancer, cardiovascular and neurodegenerative diseases: updated information on epidemiological and mechanical prospects / R. K. Saini, K. R. R. Rengasami, F. M. Magomudalli, Y. S Keum // *Pharmacology*. – 2020. – Vol. 155. – № 6. – P. 104730. – DOI: 10.1016 / j. phrs.2020.104730

391. Sakane, W. Cupaniol, a new branched polyprenol, from *Cupania latifolia* / W. Sakane, N. Hara, Y. Fujimoto [et al.] // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 2005. – Vol. 53. – P. 1037–1039. – DOI: 10.1248/cpb.53.1037

392. Salimova, V. Oxidative transformations of polyprenols / V. Salimova, O. S. Kukovinets, V. G. Kasradze, F. Z. Galin [et al.] // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2003. – Vol. 39. – P. 303–306.

393. Schaefer, N. Disruption of a structurally important extracellular element in the glycine receptor leads to decreased synaptic integration and signaling resulting in severe startle disease / N. Schaefer, A. Berger J. van Brederode [et al.] // *Journal of Neuroscience*. – 2017. – Vol. 37. – № 33. – P. 7948–7961. – DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0009-17.2017

394. Schaefer, N. Impaired glycine receptor metabolism in neurological diseases / N. Schaefer, V. Roemer, D. Janzen, C. Villmann // *Front Mol Neurosci*. –

2018. – Vol. 11. – P. 291. – DOI: 10.3389/fnmol.2018.00291

395. Shamova, M. M. Biologically Active Dietary Supplement for Correction of Exchange Disorders in Nervous System Diseases / M. M. Shamova, Y. R. Mukhametova, A.V. Gaag [et al.] // Prensa médica argentina. – 2019. – Vol. 105. – № 4. – P. 214–227.

396. Shamova, M. M. Nature studies of the effectiveness and functional direction of biologically active dietary supplement in complex treatment of acute alcoholic hepatitis / M. M. Shamova, Yu. R. Mukhametova, A.V. Gaag [et al.] // La Prensa Medica Argentina. – 2020. – Vol. 106. – № 7. – P. 429.

397. Shamova, M. M. Different liver diseases and correction of nutrition by biologically active complexes based on polyprenols from coniferous plants / M. M. Shamova, A. N. Avstrieviskikh // East European Science Journal. – 2018. – Vol. 32. – № 4. – P. 20–25.

398. Shin, S. H. Inhibition Effect of Cell Proliferation and Apoptosis by *Inonotus obliquus* in Human Glioblastoma U-87 MG Cells / S. H. Shin, Y. J. Kim, J. Park // Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition. – 2013. – Vol. 42. – № 7. – P. 1022–1028.

399. Silva-Adaya, D. Excitotoxic damage, disrupted energy metabolism, and oxidative stress in the rat brain: antioxidant and neuroprotective effects of L-carnitine / D. Silva-Adaya, V. Porez De La Cruz, M. Herrera-Mundo [et al.] // Journal of Neurochemistry. – 2008. – Vol. 105. – № 3. – P. 677–689. – DOI: 10.1111/j.1471-4159.2007.05174.x

400. Singh, G. Antidyslipidemic activity of polyprenol from *Coccinia grandis* in high-fat diet-fed hamster model / G. Singh, P. Gupta, P. Rawat [et al.] // Phytomedicine. – 2007. – Vol. 14. – P. 792–798. – DOI: 10.1016/j.phymed.2007.06.008

401. Singh, B. Biology and chemistry of *Ginkgo biloba* / B. Singh, P. Kaur, Gopichand, R. D. Singh, P. S. Ahuja // Fitoterapia. – 2008. – Vol. 79. – P. 401–418. – DOI: 10.1016/j.fitote.2008.05.007

402. Sizova, O. V. Synthesis of a quaternary polyprenyl ammonium salt / O. V. Sizova, N. S. Utkina, N. A. Kalinchuk, L. L. Danilov, S. D. Maltsev // *Acta Biochim. Pol. Commun.* – 2007 – Vol. 54. – P. 869–872.

403. Skorupinska-Tudek, K. Polyisoprenoid alcohols--recent results of structural studies / K. Skorupinska-Tudek, J. Wojcik, E. Swiezewska // *Chemical Record.* – 2008. – Vol. 8. № 1. – P. 33–45. – DOI: 10.1002/tcr.20137

404. Soares de Castro, R. J. Biologically active peptides: Processes for their generation, purification and identification and applications as natural additives in the food and pharmaceutical industries / R. J. Soares de Castro, H. H. Sato // *Food research international.* – 2015. – Vol. 74. – P. 185–198. – DOI: 10.1016/j.foodres.2015.05.013.

405. Soultanov, V. Antidepressant Like Effect of Ropren® in β -Amyloid-(25–35) Rat Model of Alzheimer's Disease with Altered Levels of Androgens. / V. Soultanov, J. Fedotova, T. Nikitina [et al.] // *Mol. Neurobiol.* – 2017. – Vol. 54. – № 4. – P. 2611–2621. – DOI: 10.1007/s12035-016-9848-8

406. Solarska, K. Антиоксидантные свойства карнитина in vitro / K. Solarska, A. Lewińska, A. Karowicz-Bilińska [et al.] // *Cellular and Molecular Biology Letters.* – 2010. – Vol. 15. – P. 90–97. – DOI: 10.2478/s11658-009-0036-y

407. Stachyra, A. Effective usage of cationic derivatives of polyprenols as carriers of DNA vaccines against influenza virus / A. Stachyra, M. Rak, P. Redkiewicz [et al.] // *Virology Journal.* – 2017. – Vol. 14. – P. 168. – DOI: 10.1186/s12985-017-0838-x

408. Stohs, S. J. Energy and Health Benefits of Shilajit. Sustained Energy for Enhanced Human Functions and Activity / S. J. Stohs, K. Singh, A. Das [et al.] // *Sustained Energy for Enhanced Human Functions and Activity.* – 2017. – Vol. 28. – P. 187–204. – DOI: 10.1016/B978-0-12-805413-0.00012-0

409. Surmacz, L. Polyisoprenoids – secondary metabolites or physiologically important superlipids / L. Surmacz, E. Swiezewska // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* – 2011. – Vol. 407. – P. 627–632. – DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.03.059.

410. Sułkowska-Ziaja, K. Comparison of Bioactive Secondary Metabolites and Cytotoxicity of Extracts from *Inonotus obliquus* Isolates from Different Host Species / K. Sułkowska-Ziaja, J. Robak, A. Szczepkowski [et al.] // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28. – № 13. – P. 4907. – DOI: 10.3390/molecules28134907

411. Sviderskii, V. L. Analysis of the effect of the polyprenol preparation ropren and the choline alphoscerate preparation gliatilin on the membrane-bound and soluble forms of cholinesterases and monoamine oxidase of rat brain and serum in the tetrachloromethane model system / V. L. Sviderskii, V. S. Sultanov, V. I. Roshchin [et al.] // *Doklady Biochemistry and Biophysics*. – 2007. – Vol. 412. – P. 33–36. – DOI: 10.1134/s1607672907010103

412. Swiezewska, E. Polyisoprenoids: Structure, biosynthesis and function / E. Swiezewska, W. Danikiewicz // *Progress in Lipid Research*. – 2005. – Vol. 44. – P. 235–258. – DOI: 10.1016/j.plipres.2005.05.002

413. Syrov, V. N. Antiulcer activity of polyprenols extracted from cotton leaves / V. N. Syrov, E. V. Vais, F. R. Égamova [et al.] // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2012. – Vol. 46. – P. 177–179. – DOI: 10.1007/s11094-012-0754-8

414. Takahashi, K. Polymer analysis by supercritical fluid chromatography / K. Takahashi // *Bioscience and Bioengineering*. – 2013. – Vol. 116. – № 2. – P. 133–173. – DOI: 10.1016/j.jbiosc.2013.02.001

415. Tao, R. Antibacterial, cytotoxic and genotoxic activity of nitrogenated and haloid derivatives of C₅₀-C₆₀ and C₇₀-C₁₂₀ polyprenol homologs / R. Tao, C. Z. Wang, J. Z. Ye [et al.] // *Lipids Health Dis*. – 2016. – Vol. 15. № 1. – P. 175. – DOI: 10.1186/s12944-016-0345-x

416. Tao, R. Polyprenols of Ginkgo biloba Enhance Antibacterial Activity of Five Classes of Antibiotics / R. Tao, C. Wang, J. Ye [et al.] // *BioMed Research International*. – 2016 – Vol. 2015 – P. 4191938. – DOI: 10.1155/2016/4191938

417. Tarantini, G. Metabolic therapy with L-carnitine in anterior acute myocardial infarction with ST segment elevation: a randomized clinical trial / G. Tarantini, D. Scrutinio, P. Bruzzi [et al.] // *Russian Journal of Cardiology*. – 2011. – № 4. – P. 77–84. – DOI: 10.1159/000093131

418. Tian, J. GEPT extract reduces Abeta deposition by regulating the balance between production and degradation of Abeta in APPV717I transgenic mice / J. Tian, J. Shi, J. Yin [et al.] // *Curr Alzheimers Res.* – 2009. – № 6. – P. 118–131. – DOI: 10.2174/156720509787602942

419. Traber, M. G. Vitamins C and E: Beneficial effects from a mechanistic perspective / M. G. Traber, J. F. Stevens // *Free Radical Biology and Medicine.* – Vol. 51. – № 5. – P. 1000–1013. – DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.05.017

420. Tricarico, P. M. Block of the mevalonate pathway triggers oxidative and inflammatory molecular mechanisms modulated by exogenous isoprenoid compounds / P. M. Tricarico, G. Kleiner, E. Valencic [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2014. – Vol. 15. – № 4 – P. 6843–6856. – DOI: 10.3390/ijms15046843

421. Tsai, K-L. A novel mechanism of coenzyme Q10 protects against human endothelial cells from oxidative stress-induced injury by modulating NO-related pathways / K-L. Tsai, Y-H. Huang, C-L. Kao [et al.] // *Nutritional Biochemistry.* – 2012. – Vol. 23. – № 5. – P. 458–4268. – DOI: 10.1016/j.jnutbio.2011.01.011

422. Ueno Y. L-carnitine enhances axonal plasticity and improves white-matter lesions after chronic hypoperfusion in rat brain / Y. Ueno, Koike, M. Y. Shimada, H. Shimura [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism.* – 2015. – Vol. 35. – № 3. – P. 382–391. – DOI: 10.1038/jcbfm.2014.210

423. Velickovic, T. D. C. The Role of Dietary Phenolic Compounds in Protein Digestion and Processing Technologies to Improve Their Antinutritive Properties / T. D. C. Velickovic, D. J. Stanic-Vucinic // *Compr Rev Food Sci. Food Saf.* – 2018. – Vol. 17. – № 1. – P. 82–103. – DOI: 10.1111/1541-4337.12320

424. Veselovsky, V. V. An undecaprenyl phosphate analog containing the phenoxy group at the ω -end of the oligoisoprene chain / V. V. Veselovsky, L. L. Danilov, A. N. Vinnikova, T. N. Druzhinina // *Russian Chemical Bulletin.* – 2010. – Vol. 59. – P. 1267–1272.

425. Veselovsky, V. V. Synthesis of polyprenylamines from plant polyprenols / V. V. Veselovsky, A. V. Lozanova // Russian Chemical Bulletin. – 2003. – Vol. 52. – P. 2290–2291

426. Vertuani, S. The antioxidants and pro-antioxidants network: an overview / S. Vertuani, A. Angusti, S. Manfredini // Current pharmaceutical design. – 2004. – Vol. 10. – №. 14. – P. 1677–1694. – DOI: 10.2174/1381612043384655

427. Vilalta, A. Analysis of biomarkers after intramuscular injection of Vaxfectin-formulated hCMV gB plasmid DNA / A. Vilalta, M. Shlapobersky, Q. Wei, R. Planchon [et al.] // Vaccine. – 2009. – Vol. 27. – P. 7409–17. – DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.08.075

428. Vincent, F. Structure of a polyisoprenoid binding domain from *Saccharophagus degradans* implicated in plant cell wall breakdown / F. Vincent, D. D. Molin, R. M. Weiner, Y. Bourne, B. Henrissat // FEBS Lett. – 2010. – Vol. 584. – P. 1577–1584. – DOI: 10.1016/j.febslet.2010.03.015

429. Wadhwa, K. Mechanistic Insights into the Pharmacological Significance of Silymarin / K. Wadhwa, R. Pahwa, M. Kumar, [et al.] // Molecules. – 2022. – Vol. 27. – P. 5327. – DOI: 10.3390/molecules27165327

430. Wang, C. Antiviral activity of a nanoemulsion of polyprenols from ginkgo leaves against influenza A H3N2 and hepatitis B virus in vitro / C. Wang, W. Li, R. Tao [et al.] // Molecules. – 2015. – Vol. 20. – № 3. – P. 5137–5151. – DOI: 10.3390/molecules20035137

431. Wang, C. Effects of polyprenols from pine needles of *Pinus massoniana* on ameliorating cognitive impairment in a d-galactose-induced mouse model / C. Wang, L. He, M. Yan [et al.] // Age (Dordr). – 2014 – Vol. 36. – № 4. – P. 9676. – DOI: 10.1007/s11357-014-9676-6

432. Wehmeier, S. Glycosylation of the phosphate binding protein, PstS, in *Streptomyces coelicolor* by a pathway that resembles protein O-mannosylation in eukaryotes / S. Wehmeier, A. S. Varghese, S. S. Gurcha, B. Tissot [et al.] // Molecular Microbiology. – 2009. – Vol. 71. – P. 421–433. – DOI: 10.1111/j.1365-

2958.2008.06536.x

433. Winter, J. N. Phosphatidic acid mediates activation of mtorc1 through the dark signaling pathway / J. N. Winter, T. E. Fox, M. Kester, L. S. Jefferson, S. R. Kimball // *Am. J. Phys. Cell Phys.* – 2010. – Vol. 299. – № 2. – P. 335–344.

434. Witte, K. K. Micronutrients for chronic heart failure: End of the road or path to enlightenment? / K. K. Witte, R. Byrom // *JACC Heart Fail.* – 2014. – Vol. 2. – № 3. – P. 318–320. – DOI: 10.1016/j.jchf.2014.04.001

435. Wissler, A-L. The role of the β -subunit of the glycine receptor in synaptic localization and pathogenicity in severe Startle disease / A-L. Wissler, A-S. Hasenmüller, I. Fuhl, C. Mille [et al.] // *Journal of Neuroscience.* – 2024. – Vol. 44. – № 2. – P. 1–16. – DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0837-23.2023>

436. Wold, C. W. Fungal polysaccharides from *Inonotus obliquus* are agonists for Toll-like receptors and induce macrophage anti-cancer activity / C. W. Wold, P. F. Christopoulos, M. A. Arias [et al.] // *Communications Biology.* – 2024. – Vol. 7. – № 1. – P. 222. – DOI: 10.1038/s42003-024-05853-y

437. Wolfe, M. S. Processive proteolysis by γ -secretase and the mechanism of Alzheimer's disease / M.S. Wolfe // *Journal of Biological Chemistry.* – 2012. – Vol. 393. – P. 899–905. – DOI: 10.1515/hsz-2012-0140

438. Xie, W. Initiation of rubber biosynthesis: In vitro comparisons of benzophenone-modified diphosphate analogues in three rubber-producing species / W. Xie, C. M. McMahan, A. J. Degraw [et al.] // *Phytochemistry.* – 2008. – Vol. 69. – № 14 – P. 2539-2545. – DOI: 10.1016/j.phytochem.2008.07.011

439. Xiong, Y. Discovery of naturally occurring inhibitors against SARS-CoV-2 3CL^{pro} from *Ginkgo biloba* leaves via large-scale screening / Y. Xiong, G. H. Zhu, H. N. Wang [et al.] // *Fitoterapia.* – 2021. – Vol. 152. – P. 104–909. – DOI: 10.1016/j.fitote.2021.104909

440. Yamauchi, K. Archaeobacterial lipids: high surface activity of polyisoprenoid surfactants in water / K. Yamauchi, Y. Onoue, T. Tsujimoto, M. Kinoshita // *Colloids Surf. B: Biointerfaces.* – 1997. – Vol. 10. – P. 35–39.

441. Yang, L. Hepatoprotective effects of polyphenols from *Ginkgo biloba* L. Leaves on CCl₄-induced hepatotoxicity in rats / L. Yang, C. Z. Wang, J. Z. Ye, H. T. Li // *Fitoterapia*. – 2011. – Vol. 82. – P. 834–840. – DOI: 10.1016/j.fitote.2011.04.009
442. Yoon, M. S. Phosphatidic acid activates mammalian rapamycin complex kinase 1 (mTORC1), replacing FK506-binding protein 38 (FKBP38) and exerting an allosteric effect / M. S. Yoon, Y. Sun, E. Arauz // *Journal of Biological Chemistry*. – 2011. – Vol. 286. – № 34. – 29568–29574. – DOI: 10.1074/jbc.M111.262816
443. Yu, J. H. Polyphenols from the needles of *Taxus chinensis* var. *mairei* / J. H. Yu, Y. B. Wang, H. Qian [et al.] // *Fitoterapia*. – 2012. – Vol. 83. – P. 831–837. – DOI: 10.1016/j.fitote.2012.01.007
444. Yuntao, D. Ionic liquids and deep eutectic solvents in the research of natural products: mixtures of solids as extraction solvents / D. Yuntao, Wang S. Jaap, V. Gert-Yan [et al.] // *Journal of Natural Products*. – 2013. – Vol. 76. – № 11. – P. 2162–2173. – DOI: <https://doi.org/10.1021/np400051w>
445. Zarenezhad, E. Protective role of flavonoids quercetin and silymarin in the viral-associated inflammatory bowel disease: an updated review / E. Zarenezhad, H. T. Abdulabbas, A. S. Kareem [et al.] // *Microbiol.* – 2023. – Vol. 30. – № 6. – P. 205–252. – DOI: 10.1007/s00203-023-03590-0
446. Zhang, Q. Synthesis and biological activity of polyphenols / Q. Zhang, L. Huang, C. Zhang [et al.] // *Fitoterapia*. – 2015. – Vol. 106. – P. 184–193. – DOI: 10.1016/j.fitote.2015.09.008
447. Zhang, C. The construction of a green and efficient system for the separation of polyphenols from *Ginkgo biloba* leaves / C. Zhang, M. Li, Z. Qi [et al.] // *Process Biochemistry*. – 2021. – Vol. 100. – № 47. – P. 252–261. – DOI: 10.1016/j.procbio.2020.10.013
448. Zhang, C. Separation of polyphenols from *Ginkgo biloba* leaves by a nano silica-based adsorbent containing silver ions. / C. Zhang, C. Wang, R. Tao, J. Ye // *Chromatography A*. – 2019. – Vol. 1590. – P. 58–64. – DOI: 10.1016/j.chroma.2019.01.047

449. Zhao, B. Taking lycopene reduces neuroinflammation caused by oxidative stress and cognitive impairment through the Nrf2/NF-kB transcription pathway / B. Zhao, B. Ren, R. Guo, V. Zhang [et al.] // Food toxicology. – 2017. – Vol. 109. – P. 505–516. – DOI: 10.1016/j.fct.2017.09.050

450. Zhou, C. H. Research progress of the polyprenols in Ginkgo biboba leaves / C. H. Zhou, P. Chen, J. Tao, L. Wang // Journal of Traditional Chinese Medicine. – 2009. – Vol. 31. –P. 1416–1419

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АлТВ – аланинаминотрансфераза

АО – антиоксиданты

АОА – антиоксидантная активность

АПТВ – тромбопластиновое время

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АТФ – аденозиндифосфат

БАД – биологически активная добавка

БАВ – биологически активное вещество

ВФЛ – вентиляционная функция легких

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ГГТП – глутамилтранспептидаза

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

КФ – креатинфосфат

МДА – малоновый диангидрид

HBV – гепатит В вирус

ОБ – острый бронхит

Ок – остеокальцин

ОКС – острый коронарный синдром

ОФЗ – объем форсированного выдоха

ПВ – протромбиновое время

ПП – полипренолы

РЭГ – реоэнцефалограмма

САД – систолическое артериальное давление

СРБ – С-реактив белок

ФГ – фибриноген

ФП – Фоспренил

ФЭ – фоновый электролит

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭЭГ – электроэнцефалография

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

Объекты интеллектуальной собственности



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2667647

Композиция для коррекции нарушений при заболеваниях
нервной системыПатентообладатель: *Общество с ограниченной ответственностью
"Артлайф" (RU)*Авторы: *Австриевских Александр Николаевич (RU), Вековцев
Андрей Алексеевич (RU), Шамова Мария Михайловна (RU),
Позняковский Валерий Михайлович (RU), Мухаметова Юлия
Рамилевна (RU)*

Заявка № 2017117819

Приоритет изобретения 22 мая 2017 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 21 сентября 2018 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 22 мая 2037 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Изrael

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2667646

Композиция для коррекции нарушений при заболеваниях
печени

Патентообладатель: *Общество с ограниченной ответственностью
"Артлайф" (RU)*

Авторы: *Австриевских Александр Николаевич (RU), Вековцев
Андрей Алексеевич (RU), Шамова Мария Михайловна (RU),
Позняковский Валерий Михайлович (RU), Мухаметова Юлия
Рамилевна (RU)*

Заявка № 2017113846

Приоритет изобретения 20 апреля 2017 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 21 сентября 2018 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 20 апреля 2037 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2736079

Композиция, стимулирующая репаративный остеогенез

Патентообладатель: *Общество с ограниченной ответственностью
"Артлайф" (RU)*

Авторы: *Австриевских Александр Николаевич (RU), Вековцев
Андрей Алексеевич (RU), Шамова Мария Михайловна (RU),
Вялых Елена Викторовна (RU)*

Заявка № 2019140313

Приоритет изобретения 06 декабря 2019 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 11 ноября 2020 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 06 декабря 2039 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2836046

Способ капсулирования смеси с водо- и
жирорастворимыми активными компонентамиПатентообладатель: *Общество с ограниченной
ответственностью "Артлайф" (RU)*Авторы: *Австриевских Александр Николаевич (RU), Шамова
Мария Михайловна (RU), Позняковский Валерий
Михайлович (RU)*

Заявка № 2024116051

Приоритет изобретения 11 июня 2024 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 11 марта 2025 г.Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 11 июня 2044 г.Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственностидокумент подписан электронной подписью
Сертификат: 6692e7b1a6300c1b542401b70b0c020b
Владелец: Зубов Ю.С. Сергеевич
Действителен с 10.07.2004 по 03.10.2025.

Ю.С. Зубов



Приложение Б

Свидетельства о государственной регистрации

**ТАМОЖЕННЫЙ СОЮЗ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ, РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
И РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
Главный государственный санитарный врач Российской Федерации
Российская Федерация

(уполномоченный орган Стороны, руководитель уполномоченного органа, наименование административно-территориального образования)

**СВИДЕТЕЛЬСТВО
о государственной регистрации**

№ RU.77.99.11.003.E.008568.10.14 от 01.10.2014 г.

Продукция:
биологически активная добавка к пище "Олеопрен Кардио" (капсулы массой 790 мг). Изготовлена в соответствии с документами: ТУ 9197-357-12424308-14. Изготовитель (производитель): ООО "Артлайф", 634034, г. Томск, ул. Нахимова, 8/2, Российская Федерация. Получатель: ООО "Артлайф", 634034, г. Томск, ул. Нахимова, 8/2, Российская Федерация.

(наименование продукции, нормативные и иные технические документы, в соответствии с которыми изготовлена продукция, наименование и адрес изготовителя (производителя), получателя)

Соответствует
Техническим регламентам Таможенного союза ТР ТС 021/2011, ТР ТС 022/2011

прошла государственную регистрацию, внесена в Реестр свидетельств о государственной регистрации и разрешена для производства, реализации и использования для реализации населению через аптечную сеть и специализированные магазины, отделы торговой сети в качестве биологически активной добавки к пище (далее согласно приложению)

Настоящее свидетельство выдано на основании (перечислить рассмотренные протоколы исследований, наименование организации (испытательной лаборатории, центра), проводившей исследования, другие рассмотренные документы):
замен свидетельства о государственной регистрации №RU.77.99.11.003.E.002580.03.13 от 27.03.2013 г., экспертного заключения ФГБУ НИИ питания РАМН №72/Э-105/6-13 от 07.02.2013 г., №72/Э-583/6-14 от 10.06.2014 г.

Срок действия свидетельства о государственной регистрации устанавливается на весь период изготовления продукции или поставок подконтрольных товаров на территорию таможенного союза

Подпись, ФИО, должность уполномоченного лица, выдавшего документ, и печать органа (учреждения), выдавшего документ

А.Ю. Полова
(Ф. И. О. Подпись)

№ 0254642

© ЗАО «Первый печатный двор», г. Москва, 2011 г., уровень «В».

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
Главный государственный санитарный врач Российской Федерации
Российская Федерация

(уполномоченный орган Страны, руководитель уполномоченного органа, наименование административно-территориальной образования)

No RU.77.99.11.003.E.008563.10.14

от 01.10.2014 г.

Продукция:

биологически активная добавка к пище "Олеопрен Нейро" (капсулы массой 790 мг). Изготовлена в соответствии с документами: ТУ 9197-360-12424308-14. Изготовитель (производитель): ООО "Артлайф", 634034, г. Томск, ул. Нахимова, 8/2, Российская Федерация. Получатель: ООО "Артлайф", 634034, г. Томск, ул. Нахимова, 8/2, Российская Федерация.



(использование продуктов, ингредиентов и/или технологий животного, в соответствии с содержанием животного происхождения, производимые и/или из сырья животного происхождения (продукты), продукты)

COOTBETCTBVET

Техническим регламентам Таможенного союза ТР ТС 021/2011, ТР ТС 022/2011

прошла государственную регистрацию, внесена в Реестр свидетельств о государственной регистрации и разрешена для производства, реализации и использования

для реализации населению через аптечную сеть и специализированные магазины, отделы торговой сети в качестве биологически активной добавки к пище - дополнительного источника витамина Е, источника полипропенолов. (далее согласно приложению)

Настоящее свидетельство выдано на основании (перечислить рассмотренные протоколы исследований, наименование организации (испытательной лаборатории, центра), проводившей исследования, другие рассмотренные документы);

взамен свидетельства о государственной регистрации №RU.77.99.11.003.Е.004457.06.13 от 05.06.2013 г., экспертного заключения ФГБУ НИИ питания РАМН №72/Г-293/6-13 от 11.04.2013 г., №72/Г-582/6-14 от 10.06.2014 г.

Срок действия свидетельства о государственной регистрации устанавливается на весь период изготовления продукции или поставок подконтрольных товаров на территорию таможенного союза

Подпись, ФИО, должность уполномоченного лица,
выдавшего документ, и печать органа (учреждения),
выдавшего документ

А.Ю. Попова
(Ф. И. О. /подпись)

М. П.

№ 0254637



**ТАМОЖЕННЫЙ СОЮЗ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ, РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
И РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
заместитель Главного государственного санитарного врача Российской Федерации
Российская Федерация

(уполномоченный орган Стороны, руководитель уполномоченного органа, наместник административно-территориального образования)

**СВИДЕТЕЛЬСТВО
о государственной регистрации**

№ RU.77.99.29.003.E.012206.12.14 от 12.12.2014 г.

Продукция:
биологически активная добавка к пище "Олеопрен Гепат" (капсулы массой 790 мг). Изготовлена в соответствии с документами: ТУ 9197-336-12424308-14. Изготовитель (производитель): ООО "Артлайф", 634034, г. Томск, ул. Нахимова, 8/2, Российская Федерация. Получатель: ООО "Артлайф", 634034, г. Томск, ул. Нахимова, 8/2, Российская Федерация.



(наименование продукции, нормативные и/или технические документы, в соответствии с которыми изготовлена продукция, наименование и место нахождения изготовителя (производителя), получателя)

СООТВЕТСТВУЕТ
Техническим регламентам Таможенного союза ТР ТС 021/2011, ТР ТС 022/2011

прошла государственную регистрацию, внесена в Реестр свидетельств о государственной регистрации и разрешена для производства, реализации и использования для реализации населению через аптечную сеть и специализированные магазины, отделы торговой сети в качестве биологически активной добавки к пище - дополнительного источника витамина Е, источника полипенолов, флаволигнанов (салимарина) (далее согласно приложению)

Настоящее свидетельство выдано на основании (перечислить рассмотренные протоколы исследований, наименование организации (испытательной лаборатории, центра), проводившей исследования, другие рассмотренные документы):

взамен свидетельства о государственной регистрации №RU.77.99.11.003.E.009443.06.12 от 13.06.2012 г., экспертное заключение ФГБУ НИИ питания РАМН №72/Э-367/6-12 от 17.05.2012 г., №72/Э-759/6-14 от 17.07.2014 г.

Срок действия свидетельства о государственной регистрации устанавливается на весь период изготовления продукции или поставок подконтрольных товаров на территорию таможенного союза

Подпись, ФИО, должность уполномоченного лица, выдавшего документ, и печать органа (учреждения), выдавшего документ


И.В. Брагина
(Ф. И. О. подлинник) М. П.

№0258333





**ТАМОЖЕННЫЙ СОЮЗ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ, РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
И РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
заместитель Главного государственного санитарного врача Российской Федерации
Российская Федерация

(уполномоченный орган Стороны, руководителя уполномоченного органа, наименование административно-территориального образования)

**СВИДЕТЕЛЬСТВО
о государственной регистрации**

№ RU.77.99.88.003.E.000910.03.18 от 05.03.2018 г.

Продукция:
биологически активная добавка к пище "Олеопрен Генез (Oleopren Genes)" (капсулы массой 790 мг). Изготовлена в соответствии с документами: ТУ 10.89.19-468-12424308-2017. Изготовитель (производитель): ООО "Артлайф", 634034, г.Томск, ул.Нахимова, 8/2, Российская Федерация. Получатель: ООО "Артлайф", 634034, г.Томск, ул.Нахимова, 8/2, Российская Федерация.



(наименование продукции, нормативные и (или) технические документы, в соответствии с которыми изготовлена продукция, наименование и место исполнения изготовителя (производителя), получателя)

СООТВЕТСТВУЕТ
Техническим регламентам Таможенного союза ТР ТС 021/2011, ТР ТС 022/2011

прошла государственную регистрацию, внесена в Реестр свидетельств о государственной регистрации и разрешена для производства, реализации и использования для реализации населению в качестве биологически активной добавки к пище - источника полипrenoлов, элеутерозидов и шизандрина. (далее согласно приложению)

Настоящее свидетельство выдано на основании (перечислить рассмотренные протоколы исследований, наименование организации (испытательной лаборатории, центра), проводившей исследования, другие рассмотренные документы):
экспертного заключения ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии" №529/Э-62/6-18 от 01.02.2018 г.

Срок действия свидетельства о государственной регистрации устанавливается на весь период изготовления продукции или поставок подконтрольных товаров на территорию таможенного союза

Подпись, ФИО, должность уполномоченного лица, выдавшего документ, и печать органа (учреждения), выдавшего документ


И. В. Брагина
(Ф. И. О./подпись)

М. П.

№ 0355762

Приложение В
Нормативно-техническая документация

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
«АРТЛАЙФ»

ОКП 91 9769

Группа Н 91
(ОКС 67.220.20)

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор ООО «Артлайф»
д.т.н., профессор А.Н. Австриевских



БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА К ПИЩЕ
«Олеопрен Кардио»/«(Oleopren Cardio)»

Технические условия

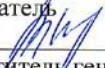
ТУ 9197-357-12424308-14

(с изменениями и дополнениями)

Дата введения в действие:
24.06. 2019

РАЗРАБОТАНО

Соискатель

к.т.н.  М.М. Шамова

Заместитель генерального директора ООО «Артлайф»
по науке и производству, к.т.н.

 А.А. Вековцев

Томск 2019

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
«АРТЛАЙФ»

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор ООО «Артлайф»
д.т.н., профессор А.Н. Австриевских



ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ТИ-357
на производство
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ
«Олеопрен Кардио»/«(Oleopren Cardio)»
(с изменениями и дополнениями)

Дата введения в действие:
24.06.2019

РАЗРАБОТАНО

Соискатель

к.т.н. М.М. Шамова

Заместитель генерального директора ООО «Артлайф»

по науке и производству, к.т.н.

А.А. Вековцев

Томск 2019

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
«АРТЛАЙФ»

ОКП 91 9769

Группа Н 91
(ОКС 67.220.20)

УТВЕРЖДАЮ

Директор ООО «Артлайф»
д.т.н., профессор А.Н. Австриевских



БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА К ПИЩЕ
«Олеопрен Нейро»/«(Oleopren Neuro)»

Технические условия

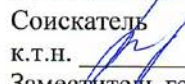
ТУ 9197-360-12424308-14

(с изменениями и дополнениями)

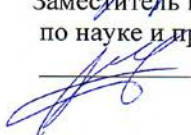
Дата введения в действие:
24.05. 2017

РАЗРАБОТАНО

Соискатель

к.т.н.  М.М. Шамова

Заместитель генерального директора ООО «Артлайф»
по науке и производству, к.т.н.

 А.А. Вековцев

Томск 2017

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
«АРТЛАЙФ»

УТВЕРЖДАЮ



Директор ООО «Артлайф»
д.т.н., профессор А.Н. Австриевских

ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ТИ-360
на производство
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ
«Олеопрен Нейро»/«(Oleopren Neuro)»
(с изменениями и дополнениями)

Дата введения в действие:
24.05.2017

РАЗРАБОТАНО

Соискатель

к.т.н.  М.М. Шамова

Заместитель генерального директора ООО «Артлайф»
по науке и производству, к.т.н.

 А.А. Вековцев

Томск 2017

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
«АРТЛАЙФ»

ОКП 91 9769

Группа Н 91
(ОКС 67.220.20)

УТВЕРЖДАЮ

Директор ООО «Артлайф»
д.т.н., профессор А.Н. Австриевских



БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА К ПИЩЕ
«Олеопрен Гепа»/«(Oleopren Gera)»

Технические условия
ТУ 9197-336-12424308-14
(с изменениями и дополнениями)

Дата введения в действие:
24.04.2017

РАЗРАБОТАНО

Соискатель

к.т.н.  М.М. Шамова

Заместитель генерального директора ООО «Артлайф»

по науке и производству, к.т.н.

 А.А. Вековцев

Томск 2017

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
«АРТЛАЙФ»

УТВЕРЖДАЮ

Директор ООО «Артлайф»
д.т.н., профессор А.Н. Австриевских



ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ТИ-336
на производство
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ
«Олеопрен Гепател»/«(Oleopren Gepatel)»
(с изменениями и дополнениями)

Дата введения в действие:
24.04.2017

РАЗРАБОТАНО

Соискатель

к.т.н. М.М. Шамова

Заместитель генерального директора ООО «Артлайф»

по науке и производству, к.т.н.

А.А. Вековцев

Томск 2017

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
«АРТЛАЙФ»

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор ООО «Артлайф»
д.т.н., профессор А.Н. Австриевских



ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ТИ-468
на производство
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ
«Олеопрен Генез»/ «(Oleopren Genes)»
вводится впервые

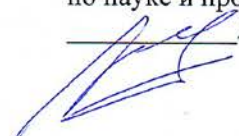
Дата введения в действие:
16.12.2019

РАЗРАБОТАНО

Соискатель

к.т.н.  М.М. Шамова

Заместитель генерального директора ООО «Артлайф»
по науке и производству, к.т.н.

 А.А. Вековцев

Томск 2019

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ

«АРТЛАЙФ»

ОКП 10.89.19.210

Группа Н 62
(ОКС 67.220.20)

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор ООО «Артлайф»
д.т.н., профессор А.Н. Австриевских



БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА К ПИЩЕ

«Олеопрен Генез»/«(Oleopren Genes)»

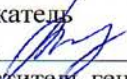
Технические условия

ТУ 10.89.19-468-12424308-2017

Дата введения в действие:
16.12.2019

РАЗРАБОТАНО

Соискатель

к.т.н.  М.М. Шамова

Заместитель генерального директора ООО «Артлайф»

по науке и производству, к.т.н.

 А.А. Вековцев

Томск 2019

Приложение Г

Удостоверение качества и безопасности

ООО "Артлайф", Россия, г.Томск, ул. Нахимова, 8/2; тел. (3822) 55-60-92; факс (3822) 55-60-77
Система менеджмента качества и безопасности сертифицирована по ISO 22000, GMP



Удостоверение качества и безопасности

Удостоверение качества №Э00000031030 от 04.12.2023

Биологически активная добавка к пище "Олеопрен Генез (Oleopren Genes)" (60 капсул) Банка в пачке, серия: 10

Поставщик: ООО "Артлайф"	Производитель: ООО "Артлайф"
Объем партии:	Годен до: 21.11.2025
Нормативный документ: ТУ 10.89.19-468-12424308-2017	Дата изготовления: 22.11.2023
Документ соответствия: №RU.77.99.88.003.E.000910.03.18, № РОСС RU.HB29.H00728/21	

№ п/п	Определяемый показатель	Допустимая норма по НД	Результат испытаний	НД на метод испытаний
<i>Органолептические показатели</i>				
1	Цвет содержимого капсулы	Коричневый, допускается выпадение осадка	Коричневый, наблюдается выпадение осадка	Визуальный метод
2	Вкус и запах	Специфический	Специфический	Органолептический метод
3	Внешний вид	Мягкие желатиновые капсулы	Мягкие желатиновые капсулы	Визуальный метод

Микробиологические показатели

4	БГКП (колиформы) в 0,1 г	Не допускаются	Не обнаружены	ГОСТ 31747-2012
5	Патогенные, в.ч. сальмонеллы в 10 г	Не допускаются	Не обнаружены	ГОСТ 31659-2012
6	Staphylococcus aureus в 1,0 г	Не допускаются	Не обнаружены	ГОСТ 31746-2012
7	Дрожжи и плесени	Не более 100 КОЕ/г	Менее 10 КОЕ/г	ГОСТ 10444.12-2013
8	E. Coli в 1,0 г	Не допускаются	Не обнаружены	ГОСТ 30726-2001
9	КМАФАнМ	Не более 10 000 КОЕ/г	Менее 1000 КОЕ/г	ГОСТ 10444.15-94

Токсичные металлы

10	Кадмий	Не более 1,00 мг/кг	Менее 0,01 мг/кг	ГОСТ 30178-96
11	Ртуть	Не более 1,000 мг/кг	0,025 мг/кг	ГОСТ Р 53183-2008
12	Мышьяк	Не более 3,0000 мг/кг	0,0190 мг/кг	ГОСТ 31707-2012
13	Свинец	Не более 5,00 мг/кг	0,67 мг/кг	ГОСТ 30178-96

Физико-химические показатели

14	Средняя масса капсул	711 - 869 мг	798,47 мг	М131 Методика определения средней массы капсул
15	Содержание схизандринов, в 1 капсуле	Не менее 0,1 мг/капс	0,1 мг/капс	Методы анализа минорных биологически активных веществ пищи под ред. В.А.Тутельяна и К.И.Эллера 2010г
16	Содержание элеутерозидов В и Е, в 1 капсуле	Не менее 0,1 мг/капс	0,1 мг/капс	Методы анализа минорных биологически активных веществ пищи под ред. В.А.Тутельяна и К.И.Эллера 2010г
17	Содержание полипренолов, в 1 капсуле	Не менее 5 мг/капс	6,43 мг/капс	М31 Методика определения полипренолов в БАД методом ВЭЖХ

Заключение: соответствует требованиям ТУ 10.89.19-468-12424308-2017 .

Директор по качеству

/Семенова О.Е./



04.12.2023

ООО "Артлайф", Россия, г.Томск, ул. Нахимова, 8/2; тел. (3822) 55-60-92; факс (3822) 55-60-77
Система менеджмента качества и безопасности сертифицирована по ISO 22000, GMP



Удостоверение качества и безопасности

Удостоверение качества №Э00000034324 от 15.08.2024

Биологически активная добавка к пище "Олеопрен Гепа" (60 капсул) Банка в пачке, серия: 43

Поставщик: ООО "Артлайф"	Производитель: ООО "Артлайф"
Объем партии:	Годен до: 17.04.2026
Нормативный документ: ТУ 9197-336-12424308-14	Дата изготовления: 18.04.2024
Документ соответствия: №RU.77.99.29.003.E.012206.12.14, № РОСС RU.3200.04ИБФ1.ОСП28.50708	

№ п/п	Определяемый показатель	Допустимая норма по НД	Результат испытаний	НД на метод испытаний

Органолептические показатели

1	Цвет содержимого капсулы	От светло-коричневого до коричневого, допустим осадок внутри капсулы	Соответствует	Визуальный метод
2	Вкус и запах	Специфический	Соответствует	Органолептический метод
3	Внешний вид	Мягкие желатиновые капсулы	Соответствует	Визуальный метод

Микробиологические показатели

4	Патогенные, в.ч.сальмонеллы в 10 г	Не допускаются	Не обнаружены	ГОСТ 31659-2012

Токсичные металлы

5	Медь (в содержимом капсулы)	Не более 0,4 мг/кг	0,4 мг/кг	Р 4.1.1672-03
6	Кадмий	Не более 0,05 мг/кг	0,02 мг/кг	ГОСТ 30178-96
7	Ртуть	Не более 0,030 мг/кг	0,018 мг/кг	ГОСТ Р 53183-2008
8	Железо (в содержимом капсулы)	Не более 5 мг/кг	15 мг/кг	Р 4.1.1672-03
9	Мышьяк	Не более 0,1000 мг/кг	0,0090 мг/кг	ГОСТ 31707-2012
10	Свинец	Не более 0,10 мг/кг	Менее 0,1 мг/кг	ГОСТ 30178-96

Физико-химические показатели

11	Витамин Е, в 1 капсуле	5,25 - 9,75 мг ТЭ/капс.	5,48 мг ТЭ/капс.	МУ 08-47/385.01.00143-2013.2017
12	Средняя масса капсул	711 - 869 мг	599,8 мг	М131 Методика определения средней массы капсул
13	Перекисное число	Не более 10 ммоль/кг	2,5 ммоль/кг	Р 4.1.1672-03
14	Ацетонорастворимые вещества (фосфолипиды), в капсуле	Не менее 100 мг	119,55 мг	Гравиметрический метод
15	Содержание флаволигнанов в пересчете на силибинин, в 1 капсуле	Не менее 15 мг/капс	10,9 мг/капс	Методы анализа минорных биологически активных веществ пищи под ред. В.А.Тутельяна и К.И.Эллера 2010г
16	Содержание полипренолов, в 1 капсуле	Не менее 5 мг	5,25 мг	М31 Методика определения полипренолов в БАД методом ВЭЖХ

Заключение: соответствует требованиям ТУ 9197-336-12424308-14.

Директор по качеству

/Семенова О.Е./



15.08.2024

ООО "Артлайф", Россия, г.Томск, ул. Нахимова, 8/2; тел. (3822) 55-60-92; факс (3822) 55-60-77
Система менеджмента качества и безопасности сертифицирована по ISO 22000, GMP



Удостоверение качества и безопасности

Удостоверение качества №Э0000032854 от 22.04.2024

Биологически активная добавка к пище "Олеопрен Кардио" (60 капсул) Банка в пачке, серия: 34

Поставщик: ООО "Артлайф"	Производитель: ООО "Артлайф"
Объем партии:	Годен до: 17.02.2026
Нормативный документ: ТУ 9197-357-12424308-14	Дата изготовления: 18.02.2024
Документ соответствия: №RU.77.99.11.003.E.008568.10.14, № 04ИДЮ101.RU.C04832	

№ п/п	Определяемый показатель	Допустимая норма по НД	Результат испытаний	НД на метод испытаний

Органолептические показатели

1	Цвет содержимого капсулы	Красный, допускается осадок внутри капсулы	Соответствует	Визуальный метод
2	Вкус и запах	Специфический	Соответствует	Органолептический метод
3	Внешний вид	Мягкие желатиновые капсулы	Соответствует	Визуальный метод

Микробиологические показатели

4	Патогенные, в.ч.сальмонеллы в 10 г	Не допускаются	Не обнаружены	ГОСТ 31659-2012

Токсичные металлы

5	Кадмий	Не более 0,05 мг/кг	Менее 0,01 мг/кг	ГОСТ 30178-96
6	Ртуть	Не более 0,050 мг/кг	0,008 мг/кг	ГОСТ Р 53183-2008
7	Железо (в содержимом капсулы)	Не более 1,5 мг/кг	0,72 мг/кг	Р 4.1.1672-03
8	Медь (в содержимом капсулы)	Не более 0,1 мг/кг	0,1 мг/кг	Р 4.1.1672-03
9	Мышьяк	Не более 0,1000 мг/кг	Менее 0,005 мг/кг	ГОСТ 31707-2012
10	Свинец	Не более 0,10 мг/кг	0,09 мг/кг	ГОСТ 30178-96

Физико-химические показатели

11	Витамин Е (токоферола ацетат), в 1 капсуле	2,6 - 4,9 мг/капс	4 мг/капс	МУ 08-47/385.01.00143-2013.2017
12	Средняя масса капсул	711 - 869 мг	823,1 мг	М131 Методика определения средней массы капсул
13	Перекисное число	Не более 10 ммоль/кг	6,3 ммоль/кг	Р 4.1.1672-03
14	Содержание L-карнитина, в 1 капсуле	18 - 27 мг/капс	24,6 мг/капс	М12 Методика определения L-карнитина в БАД методом ВЭЖХ
15	Содержание коэнзима Q10, в 1 капсуле	3 - 4,5 мг/капс	4,5 мг/капс	М130 Методика определения содержания коэнзима Q10 в БАД методом ВЭЖХ
16	Ликопин, в 1 капсуле	500 - 750 мкг/капс	750 мкг/капс	М23 Спектрофотометрический метод определения ликопина
17	Содержание полипенолов, в 1 капсуле	Не менее 5 мг/капс	5,43 мг/капс	М31 Методика определения полипенолов в БАД методом ВЭЖХ

Заключение: соответствует требованиям ТУ 9197-357-12424308-14.

Директор по качеству

/Семенова О.Е./



2204 2024

ООО "Артлайф", Россия, г.Томск, ул. Нахимова, 8/2; тел. (3822) 55-60-92; факс (3822) 55-60-77
Система менеджмента качества и безопасности сертифицирована по ISO 22000, GMP



Удостоверение качества и безопасности

Удостоверение качества №Э00000033541 от 11.06.2024

Биологически активная добавка к пище "Олеопрен Нейро" (60 капсул) Банка в пачке, серия: 33

Поставщик: ООО "Артлайф"	Производитель: ООО "Артлайф"
Объем партии:	Годеи до: 16.04.2026
Нормативный документ: ТУ 9197-360-12424308-14	Дата изготовления: 17.04.2024
Документ соответствия: №RU.77.99.11.003.E.008563.10.14, № РОСС RU.3200.04ИБФ1.ОСП28.50705	

№ п/п	Определяемый показатель	Допустимая норма по НД	Результат испытаний	НД на метод испытаний
<i>Органолептические показатели</i>				
1	Цвет содержимого капсулы	От желтого до оранжевого, допускается осадок внутри капсулы	Соответствует	Визуальный метод
2	Вкус и запах содержимого капсулы	Специфический	Соответствует	Органолептический метод
3	Внешний вид	Мягкие желатиновые капсулы	Соответствует	Визуальный метод

Микробиологические показатели

4	Патогенные, в.ч.сальмонеллы в 10 г	Не допускаются	Не обнаружены	ГОСТ 31659-2012

Токсичные металлы

5	Кадмий	Не более 0,05 мг/кг	Менее 0,01 мг/кг	ГОСТ 30178-96
6	Ртуть	Не более 0,030 мг/кг	Менее 0,03 мг/кг	ГОСТ Р 53183-2008
7	Железо (в содержимом капсулы)	Не более 1,5 мг/кг	Менее 1,5 мг/кг	Р 4.1.1672-03
8	Медь (в содержимом капсулы)	Не более 0,1 мг/кг	Менее 0,1 мг/кг	Р 4.1.1672-03
9	Мышьяк	Не более 0,1000 мг/кг	Менее 0,1 мг/кг	ГОСТ 31707-2012
10	Свинец	Не более 0,10 мг/кг	0,08 мг/кг	ГОСТ 30178-96

Физико-химические показатели

11	Витамин Е (токоферола ацетат), в 1 капсуле	2,6 - 4,9 мг/капс	3,8 мг/капс	МУ 08-47/385.01.00143-2013.2017
12	Средняя масса капсул	711 - 869 мг	828,6 мг	М131 Методика определения средней массы капсул
13	Перекисное число	Не более 10 ммоль/кг	3,68 ммоль/кг	Р 4.1.1672-03
14	Содержание полипропиленов, в 1 капсуле	Не менее 5 мг/капс	6,68 мг/капс	М31 Методика определения полипропиленов в БАД методом ВЭЖХ

Заключение: соответствует требованиям ТУ 9197-360-12424308-14.

Директор по качеству


/Семенова О.Е./



11.06.2024

Приложение Д

Акты внедрения результатов исследования

Solagift

ООО «Солагифт»
634055, Россия, Томская область, г. Томск, пр. Развития 8, тел./факс: (3822) 70-16-43
e-mail: sales@solagift.ru

16.05.2018 г.

АКТ

Внедрения технологических рекомендаций для регламента промышленного производства полипренолов высокой концентрации и степени очистки, используемых в нутрицевтике

Настоящим актом удостоверяем, что соискателем докторской диссертации Шамовой Марией Михайловной, на базе компании ООО «Солагифт», проводились лабораторные исследования по совершенствованию технологии получения полипренолов высокой чистоты для их дальнейшего использования в нутрицевтических продуктах.

Важное значение в данной технологии является получение продукта высокой степени очистки от остаточных растворителей, использованных в технологиях органической и селективных экстракциях, а также достижение высоких показателей стабильности при хранении.

На основании проведенных исследований были предложены технологические мероприятия для цеха в производственный регламент цеолитовой очистки и освобождения продукта от растворителя, которые значительно улучшили (концентрация остатков растворителя снижена в 3 раза) качество продукта и сократили время финальных стадий его производства.

Данные мероприятия были подтверждены цеховыми испытаниями и внедрены в технологические регламенты основного производства полипренолов.

Директор ООО «Солагифт»,
кандидат технических наук
В.Н.Ковалев





Общество с ограниченной ответственностью «Артлайф»
Россия, 634034, г. Томск, ул. Нахимова, 8/2;
тел. (3822)556092; факс (3822)556077
E-mail: artlife@artlife.ru <http://www.artlife.ru>
система качества и безопасности сертифицирована
в соответствии с ISO 9001, ISO 22000 и GMP

Исх. № 32 от « 10 » 07 20 19 г

АКТ

выполнения совместных работ по разработке специализированных продуктов системного действия (биологически активных добавок)

Настоящим актом удостоверяем, что соискателем докторской диссертации Шамовой Марией Михайловной, на базе компании ООО «Артлайф», проводились исследования по разработке, апробации, оценке эффективности специализированных продуктов системного действия (биологически активных добавок серии Олеопрен: «Олеопрен Гепат», «Олеопрен Нейро», «Олеопрен Кардио» и «Олеопрен Генез».

На основании производственных испытаний и результатов клинических исследований разработаны рекомендации по применению продукции для профилактики и комплексного лечения испытанных заболеваний.

На основании вышеизложенного, разработанные рецептуры и технология приняты к внедрению в серийное производство.

Заместитель директора по науке и производству ООО «Артлайф»,
кандидат технических наук

_____ А.А. Вековцев





Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

Томский сельскохозяйственный институт - филиал ФГБОУ ВО Новосибирский ГАУ

Россия, 634050, г. Томск, ул. К. Маркса, 19

тел (3822) 51 57 05, факс (3822) 51 67 66, e-mail: tshi@nsau.edu.ru <http://www.tshi-tomsk.ru>

ОГРН 1025401932753 ИНН 5405115993 КПП 701702001

АКТ

о внедрении материалов диссертационного исследования

15.01.2024 г

г. Томск

№ 1

Материалы диссертационной работы «Теоретические аспекты и практическая реализация технологии системных биоконплексов на основе полипренолов», к.т.н., доцента кафедры «Агрономии и технологии производства и переработки сельскохозяйственной продукции» Томского сельскохозяйственного института, филиал ФГБОУ ВО Новосибирский ГАУ, на соискание степени доктора биологических наук по специальности 4.3.3 «Пищевые системы», 4.3.5. – «Биотехнология продуктов питания и биологически активных веществ» применяются в учебном процессе на кафедре «Агрономии и технологии производства и переработки сельскохозяйственной продукции» по дисциплинам: «Технохимический контроль сельскохозяйственного сырья и продукции переработки», «Основы разработки новых продуктов» направления подготовки бакалавриата – 35.03.07 Технология производства и переработки сельскохозяйственной продукции.

Директор

Томского сельскохозяйственного института – филиала

ФГБОУ ВО Новосибирский ГАУ



В.Н. Столяров