

На правах рукописи



ШАМОВА МАРИЯ МИХАЙЛОВНА

**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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора технических наук

Кемерово 2025

Работа выполнена в Томском сельскохозяйственном институте – филиале Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный аграрный университет».

- Научные консультанты:** **Позняковский Валерий Михайлович**
Заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор биологических наук, профессор
- Тохириён Боисджони**
доктор технических наук, доцент
- Официальные оппоненты:** **Кригер Ольга Владимировна**, доктор технических наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО», факультет биотехнологий, профессор
- Губаненко Галина Александровна**, доктор технических наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский федеральный университет», кафедра технологии и организации общественного питания, заведующий кафедрой
- Лосева Анна Ивановна**, доктор технических наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный университет», лаборатория биотестирования природных нутрицевтиков, старший научный сотрудник
- Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Калининградский государственный технический университет», г. Калининград

Защита диссертации состоится «19» сентября 2025 года в 14:00 ч на заседании диссертационного совета 24.2.315.05 при ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» по адресу: г. Кемерово, б-р Строителей, 47, 2 лекц. ауд.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на официальном сайте ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» (<https://kemsu.ru/science/dissertation-councils/diss-24-2-315-05/protects/98493/>), на официальном сайте ВАК Минобрнауки РФ (<https://vak.minobrnauki.gov.ru/main>).

Отзывы на автореферат, заверенные печатью организации, отправлять по адресу: 650000, г. Кемерово, ул. Красная, 6, Диссертационный совет 24.2.315.05, e-mail: ds24.2.315.05@mail.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2025 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета, д.т.н



Милентьева Ирина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 является фактором 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, 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 биокomплексов 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 полипrenoлов 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 полипrenoлы. Разработанные формы БАД обладают направленным спектром фармакологического действия. Получены новые данные о механизме действия полипrenoлов 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: полипrenoлов, 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 биокomплексов функционального назначения, связанная с образованием эффективной цепи полипrenoлов и токоферол ацетата, обеспечивающие 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 биокomплексов, 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. Установлены последовательность введения рецептурных компонентов, отработана технология комбинирования водорастворимых компонентов в масляную фазу продукта, температурные режимы технологического процесса, апробирована технология внесения активных компонентов в желатиновую оболочку продукта.

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

Полученные результаты исследования свидетельствуют о высоком потенциале использования полипrenoлов при создании новых биокomплексов 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 биокomплексов на основе полипrenoлов 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 хвой 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-спектроскопии 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, 05 декабря 2018 г.); «Комплексный подход к науднотехническому обеспечению сельского хозяйства» (Рязань, 06–09 декабря 2018 г.); «Технология органических веществ» (Минск, 04–15 февраля 2019 г.); «Состояние и перспективы увеличения производства высококачественной продукции сельского хозяйства» (Томск, 6 июля 2020 г.); «Российская наука в современном мире» (Москва, 15.04.2020 г.); «Медико-биологические аспекты здоровье сберегающих технологий» (Кемерово, 27 ноября 2020 г.); «Состояние и перспективы увеличения производства высококачественной продукции сельского хозяйства» (Уфа, 02–05 июня 2021 г.); «Наудные 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 371 странице, содержит 60 рисунков и 71 таблицу.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы диссертационного исследования, сформулированы цель, задачи, научная концепция, новизна работы, практическая и теоретическая значимость. Представлены положения, выносимые на защиту.

Глава 1. Аналитический обзор. Анализ развития рынка биологически активных добавок и направления использования. Представлен анализ литературы, рассматривается роль специализированных продуктов питания, биологически активных веществ и их комплексов в обеспечении здоровья и работоспособности человека. Рассмотрены вопросы развития рынка БАД, проведен анализ исследований по применению полипrenoлов в профилактике и комплексном лечении распространенных заболеваний. Анализ литературных данных позволил определить основные направления исследования, сформулировать цель и задачи работы.

Глава 2. Организация, объекты и методы исследований. Экспериментальные исследования выполнены в соответствии с поставленными задачами, представлены схема проведения и объекты экспериментальных исследований, включающих рецептурные ингредиенты для композиций на основе полипrenoлов и их биологически активных промоутеров, методы испытаний качества и безопасности.

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

Цикл исследований включает несколько взаимосвязанных этапов, представленных на Рисунке 1.

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

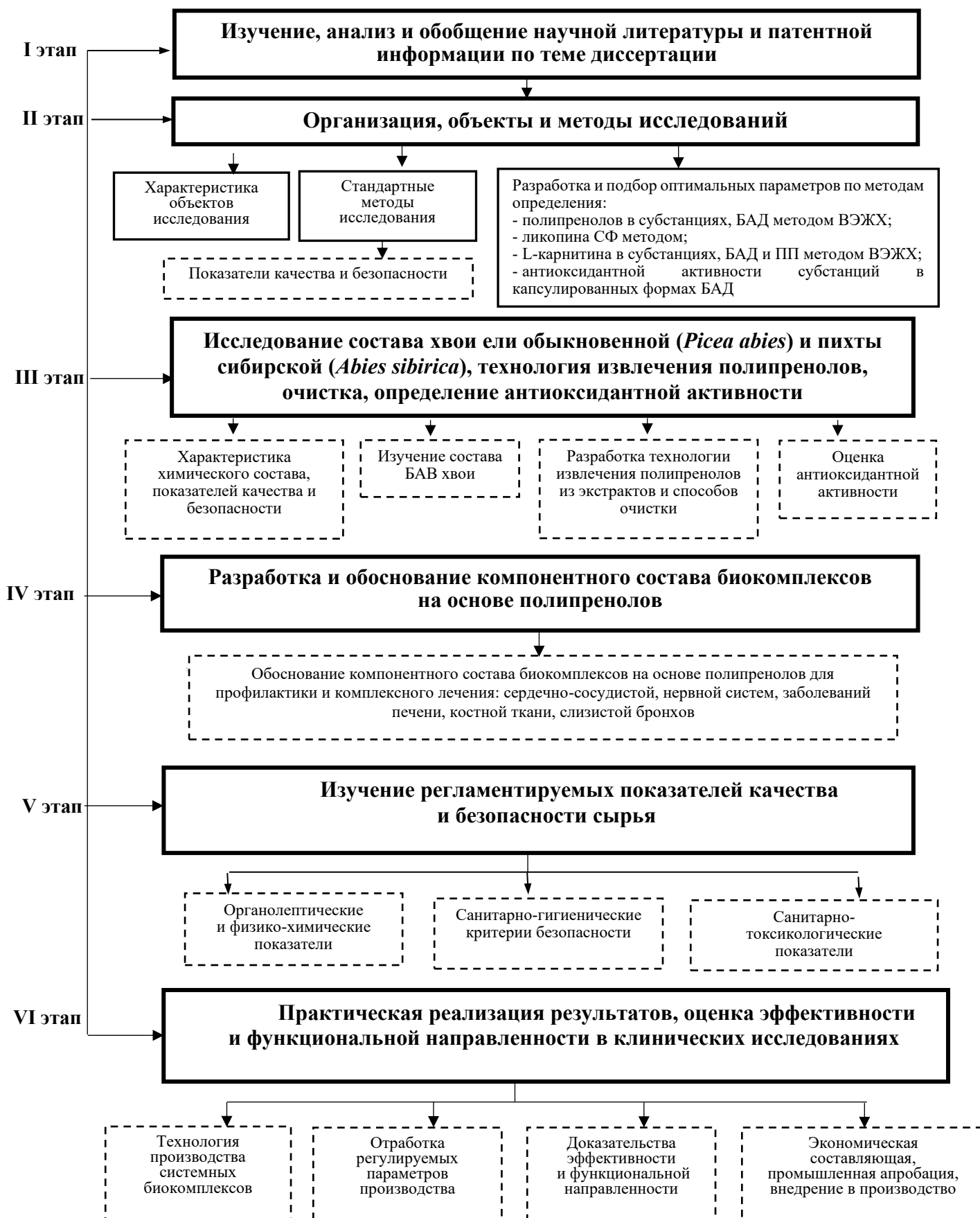


Рисунок 1 – Общая схема проведения исследования

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 полипrenoлов, подбор параметров выделения и идентификации полипrenoлов из зелени хвойных деревьев, определены оптимальные режимы, изучены способы очистки полипrenoлов от примесей.

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

Пятый этап – установлены регламентируемые показатели качества и безопасности сырья.

Шестой этап заключался 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.

Глава 3. Исследование состава хвои ели обыкновенной (*Picea abies*) и пихты сибирской (*Abies Sibirica*). Приведено обоснование выбора растительного сырья и экстрагента для усовершенствования технологии выделения полипrenoлов высокой степени очистки. Дана физико-химическая характеристика полипrenoлов, определяющих антиоксидантную, гепатопротекторную, иммуномодулирующую, противовоспалительную активность разработанных биоконплексов. Полипrenoлы являются аналогом долихолов, участвующих в метаболизме клеток организма человека, что определяет их эффективность в коррекции обменных нарушений (Рисунок 2).

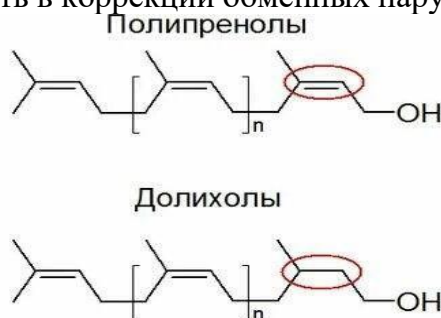


Рисунок 2 – Структурные формулы полипrenoла и долихола

Проанализировано содержание полипrenoлов в экстрактах, выделенных диэтиловым эфиром из хвои сосны, ели, пихты и кедра, их уровень в экстрактах из ели и пихты в 2 раза больше, чем в экстрактах из сосны и кедрa (Таблица 1).

Таблица 1 – 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

Анализ полипренолов, выделенных из хвои ели и пихты, проводили методом ВЭЖХ в обращенно-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 мл, прибавляли смесь растворителей ацетон-метанол 4:1 (элюент), энергично встряхивали и доводили объем раствора подвижной фазой до метки.

На Рисунках 4 и 5, в Таблице 2 приведены хроматограммы полипренолов, выделенных из хвои ели обыкновенной и пихты сибирской.

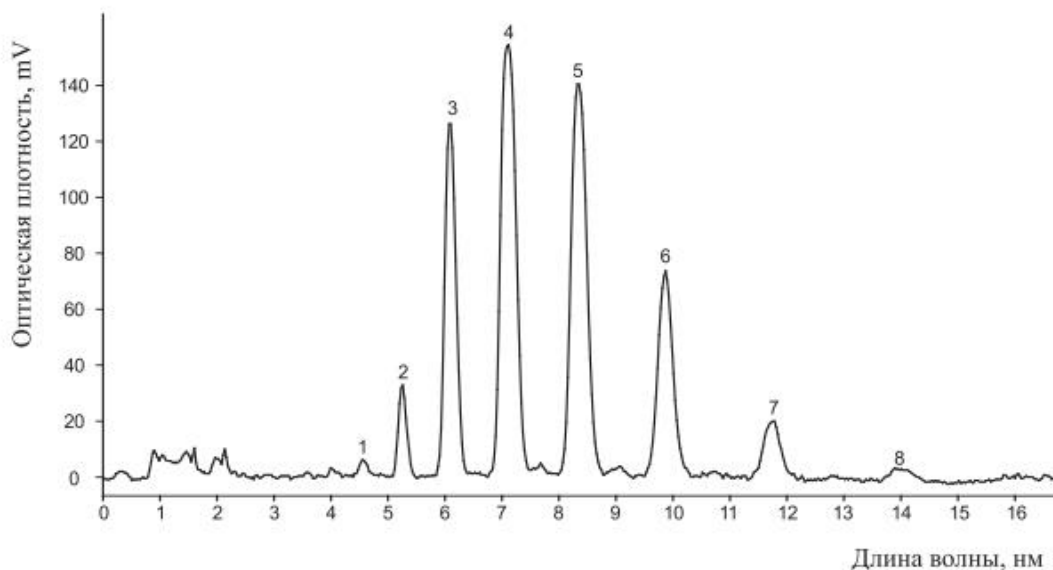


Рисунок 3 – Обращенно-фазовая хроматограмма полипренолов, выделенных из хвои ели обыкновенной: 1 – пренол 12; 2 – пренол 13; 3 – пренол 14; 4 – пренол 15; 4 – пренол 15; 5 – пренол 16; 6 – пренол 17; 7 – пренол 18; 8 – пренол 19

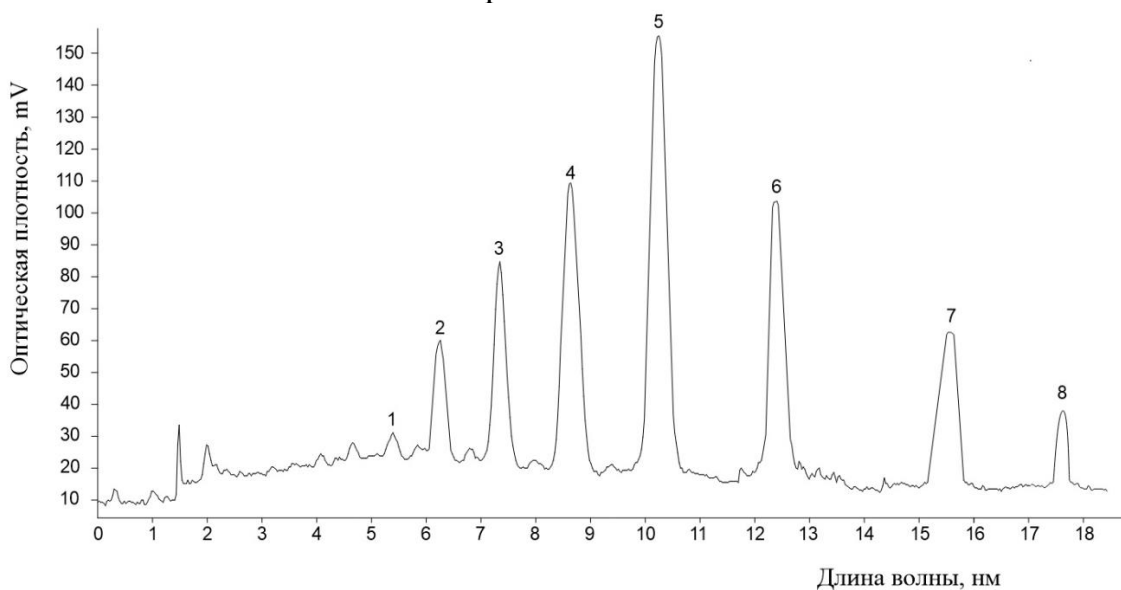


Рисунок 4 – Обращенно-фазовая хроматограмма полипренолов, выделенных из хвои пихты сибирской: 1 – пренол 12; 2 – пренол 13; 3 – пренол 14; 4 – пренол 15; 4 – пренол 15; 5 – пренол 16; 6 – пренол 17; 7 – пренол 18; 8 – пренол 19

Таблица 2 – Количество изопреновых звеньев в полипренолах хвойных пород

Порода деревья в	Содержание гомологов, % от суммы полипренолов									
	Пик 1	Пик 2	Пик 3	Пик 4	Пик 5	Пик 6	Пик 7	Пик 8	Пик 9	Пик 10
	Гомологи									
	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Сосна	1,7±0,09	3,5±0,1 8	7,0±0,35	27,1±1,3 6	36,3±1,8	19,7±0,9 9	4,0±0,2	0,7±0,4	-	-
Ель	0,3±0,01	1,1±0,0 6	11,3±0,5 7	35,2±1,8	28,4±1,4 2	16,0±0,8	5,7±0,29	2,3±0,1 2	-	-
Пихта	0,27±0,0 1	0,7±0,0 4	1,8±0,09	23,7±1,1 9	38,4±1,9 2	38,4±1,9	19,3±0,9 7	0,5±0,0 3	-	-
Кедр	-	-	-	2,1±0,1	13,7±0,6 9	39,9±2,0	28,0±1,4	10,3±0,5	4,3±0,2	1,7±0,0 9

Анализ результатов показал, что 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 с преобладанием пренола 16.

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

Методом ИК-спектроскопии проведена идентификация структуры полипренолов (Рисунок 5). Регистрацию ИК-спектра полипренолов, выделенных их хвои ели обыкновенной, 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} .

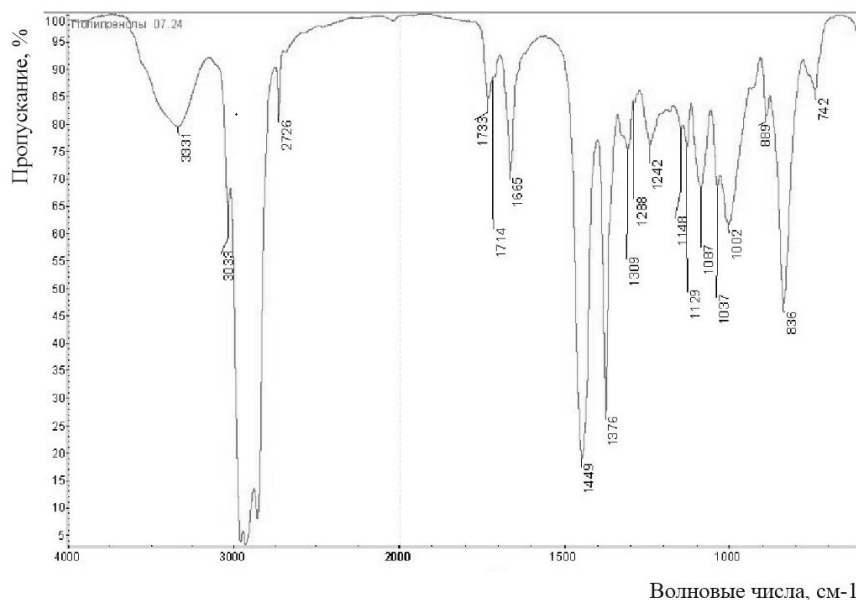


Рисунок 5 – ИК-спектр полипренолов, выделенных их хвои ели обыкновенной: длина волны 3331 см^{-1} – валентные колебания О-Н-группы, длина волны $3000\text{--}2840\text{ см}^{-1}$ – валентные колебания С-Н, длина волны 1449 и 1376 см^{-1} – деформационные колебания CH_2 и CH_3 -групп, длина волны 1665 см^{-1} – валентные колебания $\text{C}=\text{C}$ -сопряженных связей

Полипrenoлы (95 % степени чистоты) содержат примеси в виде кислот $C=C$ - при длине волны 1733-1714, спиртов $C-O$ - валентные колебания при 1300–1000 cm^{-1} , эфиров $C-O-C$ валентные колебания при 836 cm^{-1} .

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

Анализ органолептических и физико-химических показателей концентрата полипrenoлов «Пренолит» и концентрата хвойного подтвердил соответствие заявленным требованиям (Таблица 3). Показатели микробиологической чистоты и санитарно-токсикологические показатели соответствуют действующим нормам.

Исследованы составы концентратов из хвойной древесной зелени, содержащие от 8 до 20 % полипrenoлов. Остальные компоненты представлены высшими жирными кислотами, углеводородами, сескви- и дитерпеновыми спиртами, стеринами, каротиноидами (Таблица 4).

Таблица 3 – Органолептические и физико-химические показатели концентрата полипrenoлов и концентрата хвойного

Показатели	Концентрат полипrenoлов «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 полипrenoлов, %	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

Таблица 4 – Вариативность состава концентрата из хвойной древесной зелени пихты сибирской

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

Оптимизированы условия выделения полипренолов из древесной зелени хвойных пород пихты и ели с выбором растворителей при различных режимах экстрагирования. В дробленой хвое определялось содержание влаги, которая в дальнейшем учитывалась при расчетах на воздушно-сухое сырье. После измельчения хвою взвешивали и проводили экстракцию растворителями (хлороформ, диэтиловый эфир, этанол, изопропиловый спирт и нефрас) в закрытом сосуде в течение нескольких дней при комнатной температуре.

Экстракцию повторяли 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 5.

Таблица 5 – 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 следующем порядке: 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 сырья. Преимущество нефраса заключается в низкой стоимости среди исследованных растворителей. Дальнейшие эксперименты по экстракции полипренолов проведены с нефрасом.

Установлены параметры процесса экстракции полипренолов, которую проводили при комнатной температуре и времени – 6 и 24 часа при 80 °С (температура начала кипения нефраса) в течение 2 часов без перемешивания. В дальнейшем перемешивание измельченного сырья с необходимым количеством растворителя осуществляли в колбе роторно-пленочного испарителя при установленной температуре водяной бани. 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 полипренолов – 3 (Таблица 6).

Таблица 6 – Параметры процесса экстракции полипренолов из пихты

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

Перемешивание производили за счет перекачивания насосом с нижней точки экстрактора и подачи этого раствора в верхнюю часть экстрактора. Известно, что пульсационный режим воздействия на экстрагируемую систему – сырье, растворитель – значительно уменьшает время экстракции. Для создания пульсационного режима экстрагирования предложено использовать плунжерные насосы, которые обеспечивают одновременно пульсацию перемещаемой жидкости.

Для получения полипренолов высокой степени чистоты разработана технология очистки хвойного концентрата от сопутствующих соединений (Рисунок 6).

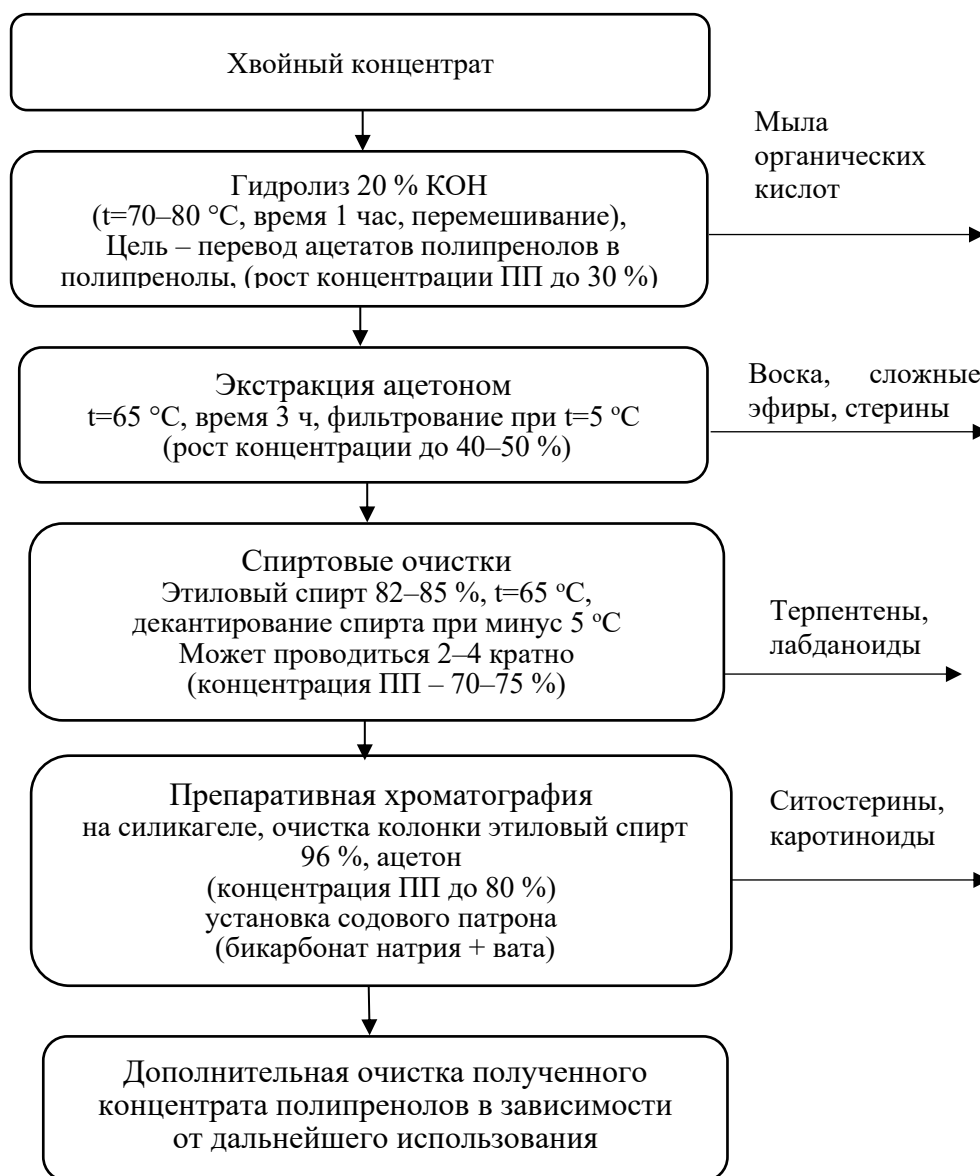


Рисунок 6 – Технологическая схема очистки хвойного концентрата полипренолов от сопутствующих соединений

Для полного удаления остаточного количества стерина, высокомолекулярных эфиров, каротиноидов и других примесей применяли цеолитовую очистку. На первом этапе проводили выбор марки цеолитов и способа подготовки к очистке. Температура сушки цеолитов КСК составляет около 110 °С, что позволяет удалять влагу. Готовый цеолит загружают в колонку, заполняют гексаном, вводят в колонку раствор полипренолов в гексане. Для обеспечения необходимой продолжительности контакта раствора с цеолитами устанавливают определенную скорость прохода раствора через колонку. По

истечении заданного объема раствора колонку промывают гексаном для более полного извлечения полипrenoлов. Из полученного раствора отгоняют гексан на роторно-пленочном испарителе и получают концентрат полипrenoлов, очищенный от примесей.

В качестве способов дополнительной очистки используют высоковакуумный пленочно-роторный испаритель для удаления остаточного количества растворителей, позволяющий проводить процесс в тонком слое жидкости с постоянной температурой. При отработке режимов подобраны оптимальные условия, включающие массу продукта и время.

Для совершенствования технологии полной очистки от остатков растворителя и получения полипrenoлов высокой чистоты внесено изменение: в процесс отгонки в пленочно-роторный испаритель добавляют небольшое количество воды с бикарбонатом натрия из расчета на 1 кг полипrenoлов – 0,1 кг воды и 0,0005 кг – бикарбонат натрия, что дополнительно обеспечивает слабощелочную среду и стабильность дальнейшего хранения полипrenoлов.

Предложены технологические мероприятия в производственный регламент по цеолитовой очистке и освобождения продукта от растворителя, которые значительно улучшают качество и сокращают время финальных стадий производства при снижении остаточного количества растворителя в 3 раза.

Исследования показали, что при хранении в растворе элюента теряется от 2 до 10 % полипrenoлов. Это зависит от степени разложения этилацетата и образования уксусной кислоты. Добавление 1 мл ледяной уксусной кислоты к 1 г полипrenoлов в 1 л гексана приводит через 12 ч к снижению концентрации полипrenoлов на 50 %.

Для решения рассматриваемой проблемы предложено на выходе из хроматографической колонны устанавливать патрон из поочередно чередующихся слоев ваты и сухой питьевой соды для нейтрализации уксусной кислоты.

Проведен анализ антиоксидантной активности (АОА) полипrenoлов вольтамперометрическим методом. Величина кинетического критерия K АОА зависит от концентрации полипrenoлов (Таблица 7).

Таблица 7 – Значения K АОА полипrenoлов

Образец	Концентрация, мкл/мл ФЭ	K , мкмоль/л·мин
Полипrenoлы (концентрация 95 %)	0,10	12,8±0,05
	0,20	16,1±0,06
	0,001	3,51±0,09

Наблюдаются незначительные изменения величины K АОА от концентрации полипrenoлов в пределах 0,1–0,2 мкл/мл. При снижении концентрации полипrenoлов до 0,001 мкл/мл K АОА уменьшается в 4–5 раза. Проанализировано сравнение значений K АОА полипrenoлов и индивидуальных БАВ, обладающих АОА (Таблица 8).

Таблица 8 – 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

Наиболее высокой АОО отличаются полипrenoлы, ликопин и α-токоферол, что позволяет сделать вывод, что разработанные биокомплексы обладают высокой АОО и их можно использовать как антиоксидантные комплексы для снижения последствий оксидативного стресса.

Глава 4. Разработка и обоснование компонентного состава биокомплексов на основе полипrenoлов. Дана оценка фармакологической направленности действующих начал сырьевых ингредиентов. Использование природных источников БАВ, в том числе стандартизированных экстрактов, субстанций оправдано, так как содержание в них биологически активных соединений нормировано.

Количественный и качественный состав рецептурных формул биокомплексов представлен в Таблице 9.

Таблица 9 – Рецептура биокомплексов, мг в 1 капсуле

Наименование активных компонентов	Содержание, мг	Наименование активных компонентов	Содержание, мг
Биокомплекс для сердечно-сосудистой системы		Биокомплекс для нервной системы	
Полипrenoлы смесь 75 % <i>Сумма полипrenoлов</i>	6,7 <i>5,0</i>	Комплекс Memree Plus-30L <i>Фосфатидилсерин</i> <i>Фосфатидная кислота</i>	50,0 7,25 7,25
L-карнитин	22,5	Глицин	50,0
Ликопин 10 % <i>Ликопин</i>	6,25 0,625	Полипrenoлы смесь 75 % <i>Сумма полипrenoлов</i>	6,7 5,0
Токоферола ацетат 98 % <i>Токоферола ацетат</i>	3,83 3,75	Токоферола ацетат 98 % <i>Токоферола ацетат</i>	3,83 3,75
Коэнзим Q10	3,75	-	-
Биокомплекс для печени		Биокомплекс иммуномодулирующего и регенерирующего действия	
Полипrenoлы смесь 75 % <i>Сумма полипrenoлов</i>	6,7 5,0	Каприл-каприловые триглицериды (Радиамулс МСТ 2107К – масло МСТ)	479,4
Силимарин 80 <i>Флаволигнаны (силимарин)</i> <i>Силибин</i>	18,75 15,0 4,5	Мумие	35,0
Лецитин жидкий соевый (СОЛЕК Ф10) 62 % <i>Фосфолипиды</i>	167,0 100,0	Чага березовая гриб экстракт	35,0
Токоферола ацетат 98 % <i>Токоферола ацетат</i>	7,7 7,5	Концентрат хвойный 20 % <i>Полипrenoлы</i>	25,0 5,0
-	-	Элеутерококк колючий корень экстракт 1 % <i>Элеутрозиды В и Е</i>	10,0 0,1
-	-	Лимонник китайский плоды экстракт 2 % <i>Схизандрин</i>	5,0 0,1
-	-	Маточное молочко	5,0

- курсивом выделен пересчет на чистое вещество

Полипrenoлы, являющиеся ключевым компонентом в рецептурном составе биокомплексов, играют важную роль в поддержании нормального функционирования клеточных мембран посредством участия в долихолфосфатном цикле.

В состав биокомплекса для профилактики и комплексного лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы входит L-карнитин, ликопин, Q10, токоферол ацетат.

Дефицит полипrenoлов может привести к патологическим изменениям, в том числе сердечно-сосудистой системы. *Полипrenoлы и L-карнитин* способствуют восстановлению поврежденных клеток миокарда, защиту молодых кардиомиоцитов, а также улучшению работы сердечной мышцы, обладают регенерирующим, восстанавливающим действием на сердечно-сосудистую систему.

Выбор биологически активных веществ проводился на основании фармакологической характеристики, функциональной направленности и их синергической роли в составе биокомплекса. *L-карнитин* способствует укреплению клеток при гипоксии, активизирует обменные процессы, усиливает иммунные реакции организма, оптимизирует метаболизм тканей. *Ликопин* снижает окислительный стресс, замедляет прогрессирование и развитие атеросклероза, клеточную пролиферацию, защищает ДНК, способствует снижению артериального давления и уровня провоспалительных медиаторов. Функциональная направленность коэнзима *Q10* заключается в контроле окислительного фосфорилирования, улучшает функции эндотелия сосудов, замедляет развитие фиброза миокарда, участвует в ремоделировании, влияет на насосную деятельность сердца. Действие *токоферол ацетата* заключается в предотвращении повреждений клеточных мембран от перекисного окисления, защищает от окисления SH-группы мембранных белков. Антиоксидантные компоненты (коэнзим Q10, ликопин, токоферола ацетат) играют важную роль в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, препятствуя развитию окислительного стресса. В Таблице 9 приведены рецептурные формулы разработанных продуктов.

Оригинальность и новизна рецептурного состава подтверждена патентом РФ № 2691969 от 19.06.2019.

Биокомплекс для профилактики и комплексного лечения нервных заболеваний. Важнейшим компонентом биокомплекса являются полипrenoлы, функциональное действие которых заключается в подавлении активности ферментов бутилхолинэстеразы и моноаминоксидазы, снижении количества апоптотических клеток в соответствующих отделах мозга. Кроме того, полипrenoлы оказывают защитное действие при посттравматическом стрессе.

С целью укрепления когнитивного здоровья, снижения стресса и улучшения восстановительных процессов в состав продукта введен фосфатидилсерин, который положительно действует на специфические нейротрансмиттеры и усиливает эффективность работы головного мозга. Фосфотидная кислота – является источником мембранных липидов, принимающая участие в формировании везикул и внутриклеточной передачи нервных импульсов.

Лецитин способствует улучшению работы головного мозга, влияет на выработку специфических гормонов, метаболизм жиров и холестерина. Глицин активизирует синтез серотонина, оказывает мягкое седативное, транквилизирующее и антидепрессивное действие, блокируя выделение адреналина и норадреналина – основных гормонов стресса. Основная роль *токоферола* также заключается в снижении окислительного стресса.

Новизна рецептурного состава и способа производства подтверждена патентом РФ № 2691969 от 19.06.2019.

Биокомплекс для профилактики и комплексного лечения заболеваний печени. Содержит полипrenoлы, силимарин, фосфолипиды, токоферол ацетат, оказывает комплексное гепапротекторное воздействие на основные звенья патогенеза при заболеваниях печени. Используемые биологически активные вещества рецептуры, представленные в Таблице 9, дополняют и усиливают действие друг друга.

Функциональное действие *полипренолов* заключается в регенерации поврежденных клеточных мембран печени. Антигепатотоксический эффект *силлимарина* – расторопши пятнистой плоды экстракт (*Silybum marianum* L.) проявляется во взаимодействии с компонентами клеточной мембраны, что препятствует проникновению в гепатоциты токсинов путем блокирования их мест связывания, ингибирования транспортных протеинов в мембране.

Эссенциальные фосфолипиды являются основным структурным компонентом всех клеточных мембран, в том числе ткани печени. Под влиянием фосфолипидов улучшаются клиничко-биохимические показатели, характерные для жировой дистрофии печени, хронических гепатитов различной этиологии цирроза. Токоферол ацетат необходим для нормального функционирования транспортной цепи по перемещению свободных радикалов. При его недостатке эта функция нарушается, что приводит к возникновению молекулярно-деструктивных процессов в патогенезе печеночных заболеваний.

Новизна рецептурного состава подтверждена патентом РФ № 2667646 от 21.09.2018.

Биокомплекс иммуномодулирующего и регенерирующего действия направлен на профилактику и комплексное лечение больных с травмами опорно-двигательного аппарата. Выбор ингредиентов рецептуры основывается на экспериментальных и клинических исследованиях их биологической и фармацевтической роли в обменных нарушениях. Рецептура представлена в Таблице 9.

Установлено, что при эмфиземе бронхов, идиопатическом фиброзе легких, бронхиальной астме, остеопорозе, остеоартрите, спондилезе часто наблюдаются нарушения процессов метаболизма, связанных с нарушением долихолфосфатного цикла.

Полипренолы компенсируют недостающий в организме долихол в процессе долихолфосфатного цикла, как было отмечено выше, являясь необходимым метаболическим звеном при регенерации клеток, восстановлении и стабильности поврежденных мембран, а также синтезе белка.

Экстракт *чаги березовой* (*Inonotus obliquus*) – компонент, способствующий укреплению иммунитета, антиоксидантной защите, повышению устойчивости организма к стрессу и различным неблагоприятным факторам внешней среды. *Мумие* стимулирует процессы кроветворения, повышает содержание гемоглобина, эритроцитов, нормализует лейкоцитарную формулу, активизирует процессы регенерации, обеспечивает функциональное состояние соединительной ткани благодаря нормализации обменных процессов на уровне клеток, органов и систем, усиливает выработку биологических жидкостей, гормонов, ферментов, компонентов крови, уменьшает воспалительный процесс, подавляет деятельность патогенной микрофлоры, способствует выведению из организма токсинов. *Маточное молочко* улучшает метаболизм и процессы костно-мозгового кроветворения, сократительную деятельность сердца, повышает физическую и умственную работоспособность, устойчивость к бактериальным и вирусным инфекциям, стимулирует функции эндокринной системы. Роль *каприл-каприновых триглицеридов* заключается в повышении работоспособности и снижении утомляемости. Экстракт *корня и корневищ элеутерококка колючего* (*Eleutherococcus senticosus*) проявляет противоотечную активность за счет стимулирования лимфатической функции и подавления экспрессии клеточной поверхности. Противовоспалительное действие реализуется в блокировании адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам, вызванную липополисахаридами. Экстракт *плодов лимонника* (*Schisandra chinensis* Baill.) обладает антиоксидантной активностью, влияет на гладкую мускулатуру, высвобождение арахидоновой кислоты, биосинтез лейкотриена в лейкоцитах, активность фактора

активации тромбоцитов, углеводнофосфорный обмен. Обеспечивает образование белка теплового шока и полиаминов, тканевое дыхание и потребление кислорода, толерантность организма к кислородной интоксикации.

Новизна рецептурного состава и способа производства подтверждена патентом РФ № 2736079 от 11.11.2020.

Глава 5. Оценка регламентируемых показателей качества и безопасности системных биокомплексов на основе полипренолов.

Дана оценка основных регламентируемых показателей качества, включающих органолептические, физико-химические свойства, содержание основного вещества в сырье, санитарно-токсикологические и санитарно-гигиенические критерии безопасности согласно нормативным показателям, установленным ТР ТС 027/2012 «Технический регламент Таможенного союза».

Глава 6. Практическая реализация результатов исследований, оценка эффективности и функциональной направленности системных биокомплексов.

Представлена технологическая схема, установлены регулируемые параметры производства, определены регламентируемые показатели качества и безопасности биокомплексов на основе полипренолов, установлены срок и режимы хранения, приведены результаты клинической эффективности на репрезентативных группах пациентов.

Технологическая схема производства капсулированных биокомплексов, на основе полипренолов представлена ниже на Рисунке 7. Отличительной особенностью технологии является стадия приготовления смеси компонентов для капсулирования, дозирование которых осуществляется в определенном порядке с соблюдением регулируемых параметров производства.

В качестве примера приводится технология производства биокомплекса для профилактики и комплексного лечения сердечно-сосудистой системы.

- *Приемка и дозирование сырья.* Сырье, поступающее со склада, проходит входной контроль. Дозирование компонентов осуществляется согласно действующей технической документации 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.

- *Дозирование и смешение компонентов.* Рецептурные 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 вводят 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 установленном порядке. Комки и посторонние включения должны отсутствовать. Срок хранения смеси – не более 24 часов в темном, защищенном от света месте.

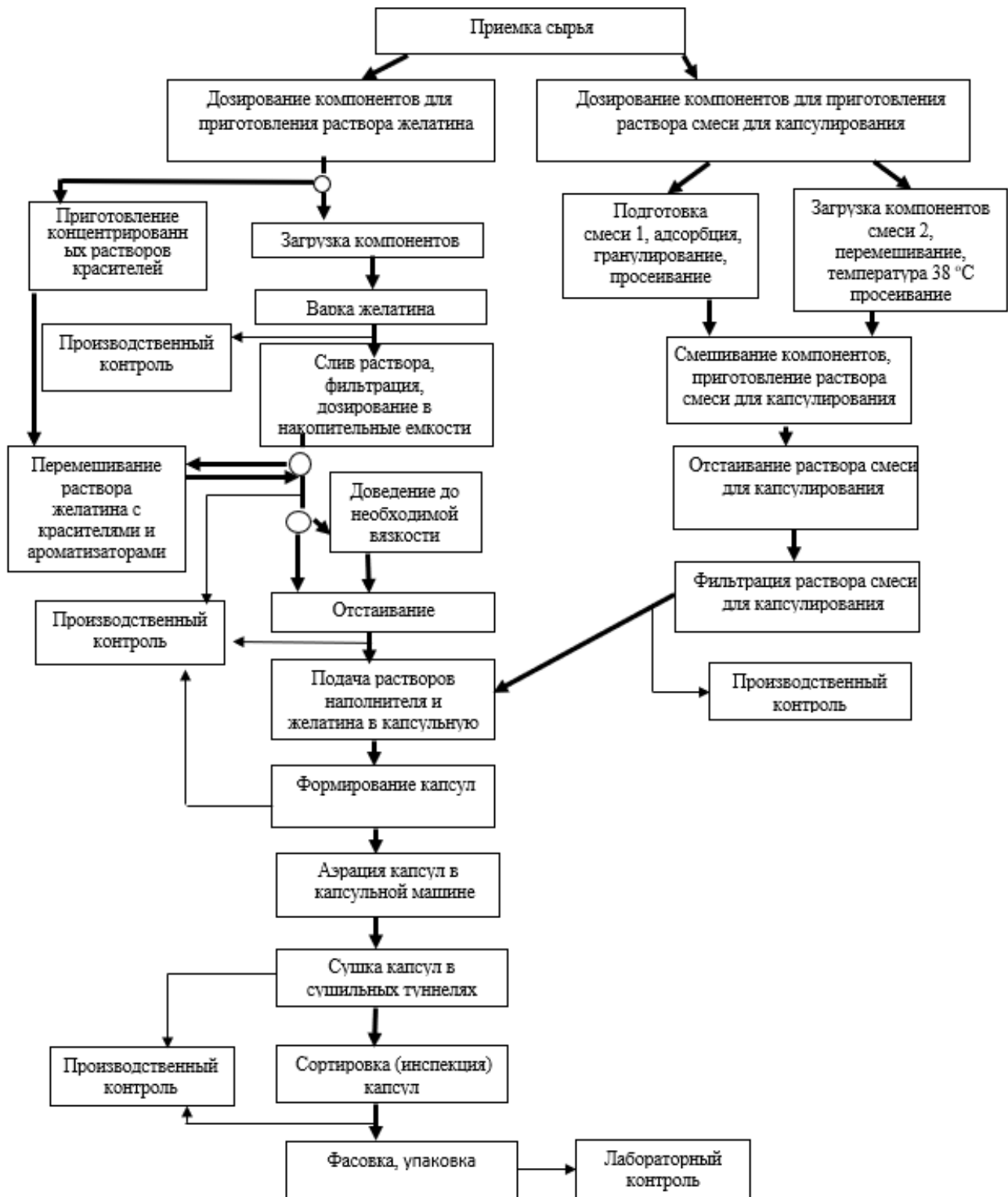


Рисунок 7 – Технологическая схема производства капсулированных биоконплексов

• *Приготовление желатинового раствора.* Задают параметры в программном обеспечении смесителя, температура воды в рубашке – 85 °С, количество очищенной воды – согласно загрузочной карте, скорость оборотов мешалки – 35 об/мин. Загружают 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 осуществляют 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, масса наполнителя и оболочки капсул, их качество (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 изменения 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 должна быть твердой, упругой, не деформироваться при ударе, влажность оболочки – не более 4 %.

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

Готовую продукцию хранят при температуре не выше 25 °С в упаковке в сухом, защищенном от света месте. Контрольный образец передают в коллекцию арбитражных образцов.

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 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. Новизна способа производства подтверждена патентом РФ № 2836046 от 11.03.2025.

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии установлена подлинность и количественное содержание полипренолов – длина волны 205 нм и время удержания 8,56 мин (Рисунок 8) и токоферола ацетата при длине волны 284 нм и времени удерживания 5,99 мин (Рисунок 9). Коэнзим Q10 определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии при следующих значениях – 275 нм и 5,55 мин (рисунок 10), L-карнитин 205 нм и 14,06 мин (Рисунок 11). Содержание ликопина – методом УФ-спектроскопии при длине волны 475 нм (Рисунок 12).

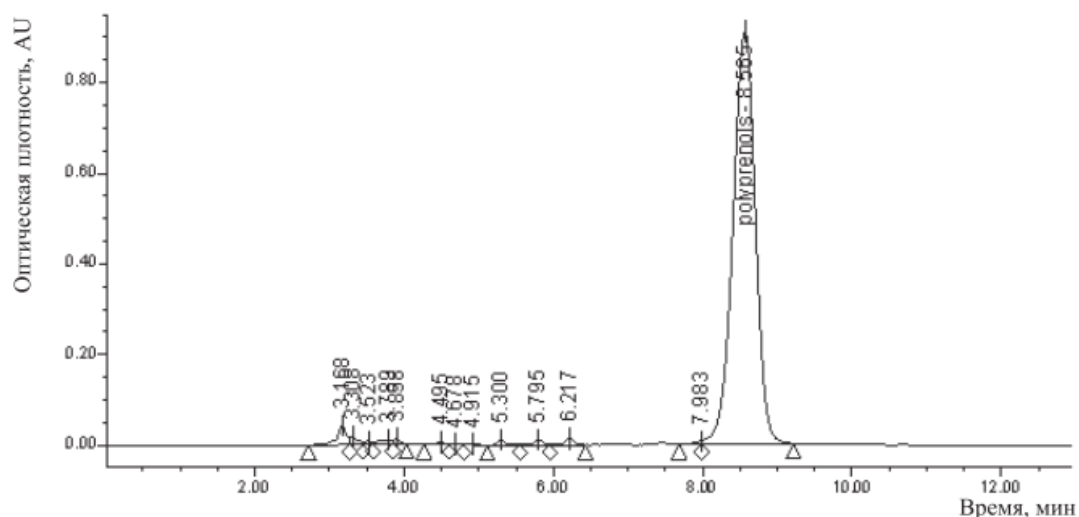


Рисунок 8 – Хроматограмма количественного определения содержания хвойных полипrenoлов при длине волны 205 нм и времени удержания 8,56 мин

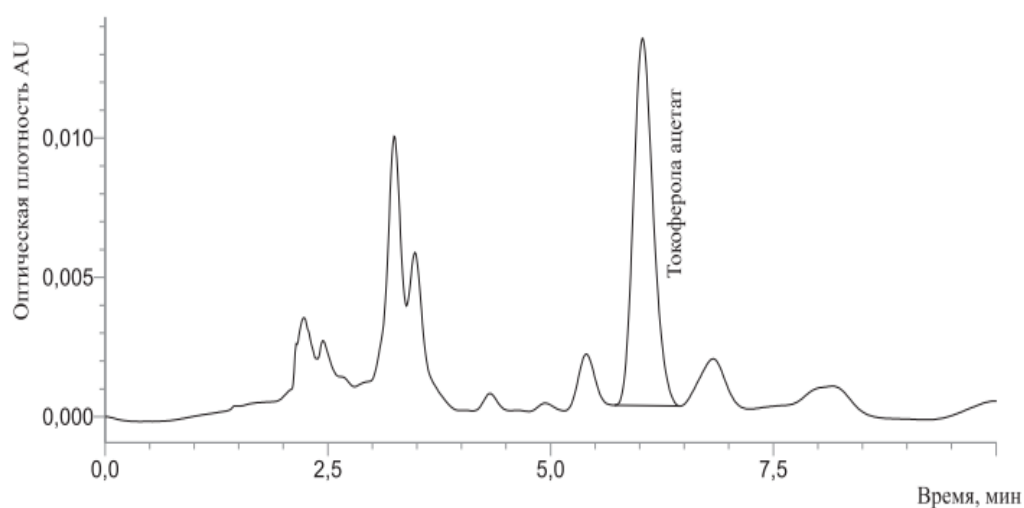


Рисунок 9 – Хроматограмма количественного определения содержания токоферола ацетат при длине волны 284 нм и времени удерживания 5,99 мин

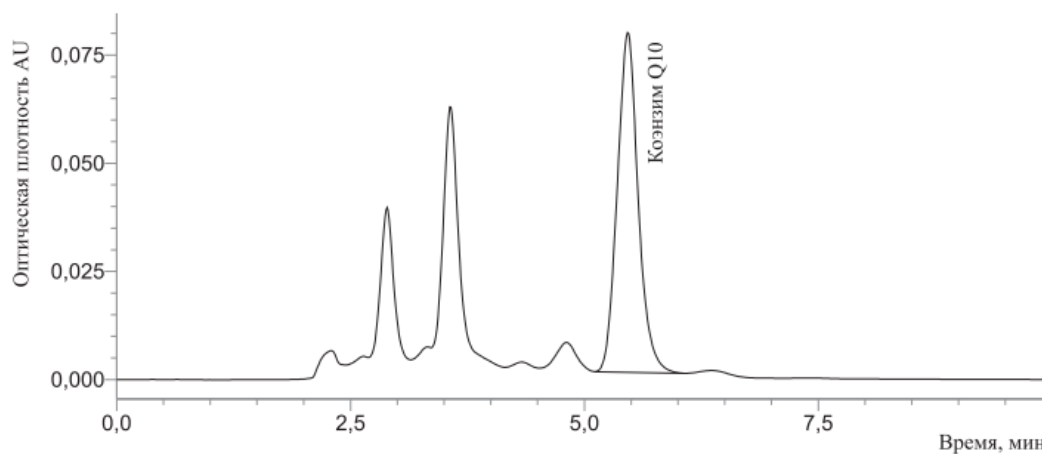


Рисунок 10 – Хроматограмма количественного определения содержания коэнзима Q10 при длине волны 275 нм и времени удерживания 5,55 мин

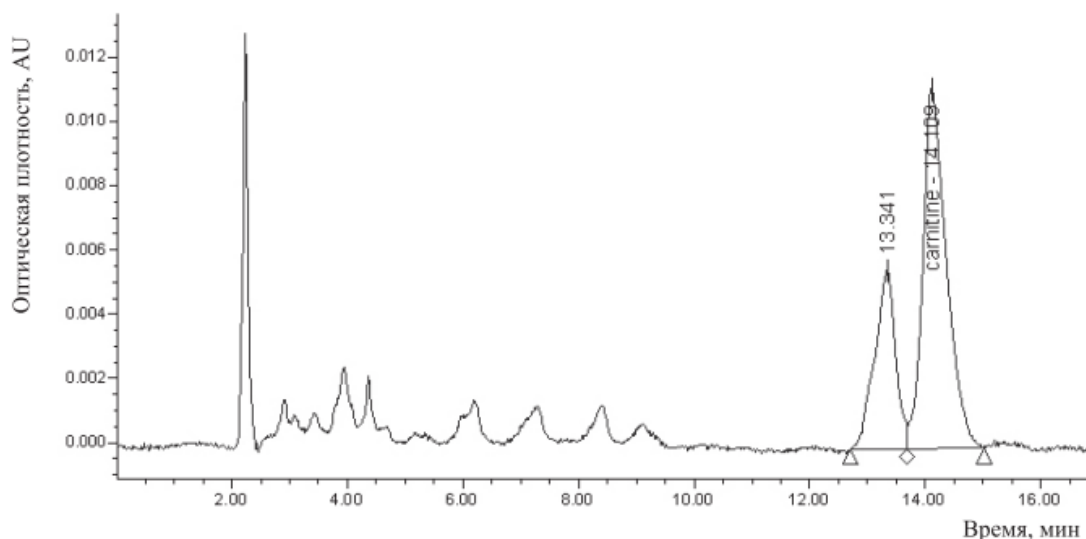


Рисунок 11 – Хроматограмма количественного определения содержания L-карнитина при длине волны 205 нм и времени удерживания 14,06 мин

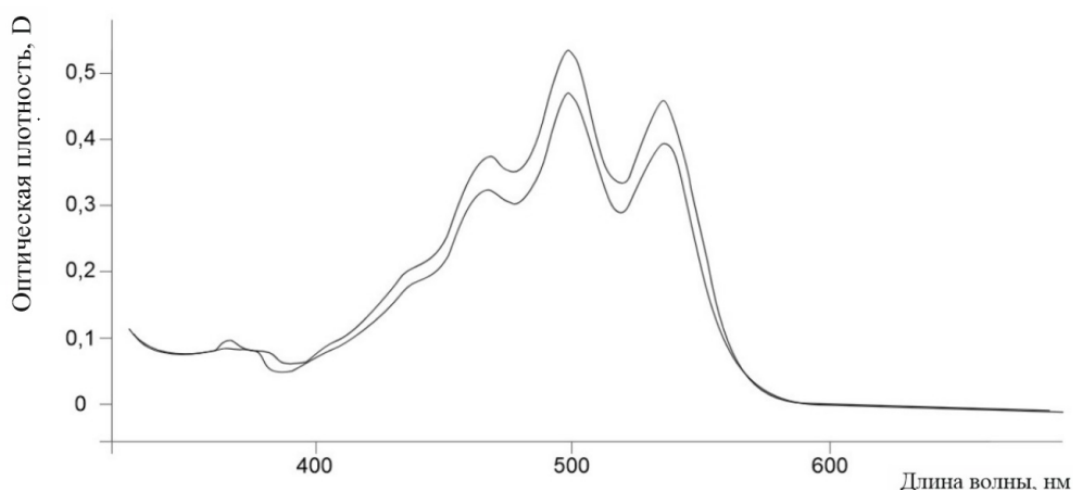


Рисунок 12 – Электронный УФ спектр поглощения микрокапсулированного ликопина при длине волны 475 нм

Регламентируемые показатели качества продукции изучали после изготовления и через 12, 24, 27 месяца хранения. На Рисунке 13 показана динамика изменений регламентируемых показателей БАД в течение заявленного периода времени.

Данные Рисунков 13, 14 свидетельствуют о незначительном снижении содержания биологически активных компонентов в течение испытанного срока хранения.

Сохранность БАВ после 24 месяцев составила, %: полипренолов – 97,4; витамина Е – 91,7; L-карнитина – 97,6; ликопина – 98,1; коэнзима Q10 – 96,3. Перекисное число повысилось незначительно (до 4,7 ммоль/кг).

Отмечена сохранность продукта по показателям безопасности при хранении. Патогенных микроорганизмов, в том числе сальмонелл, не обнаружено, что позволяет установить срок хранения – 2 года при указанных выше условиях.

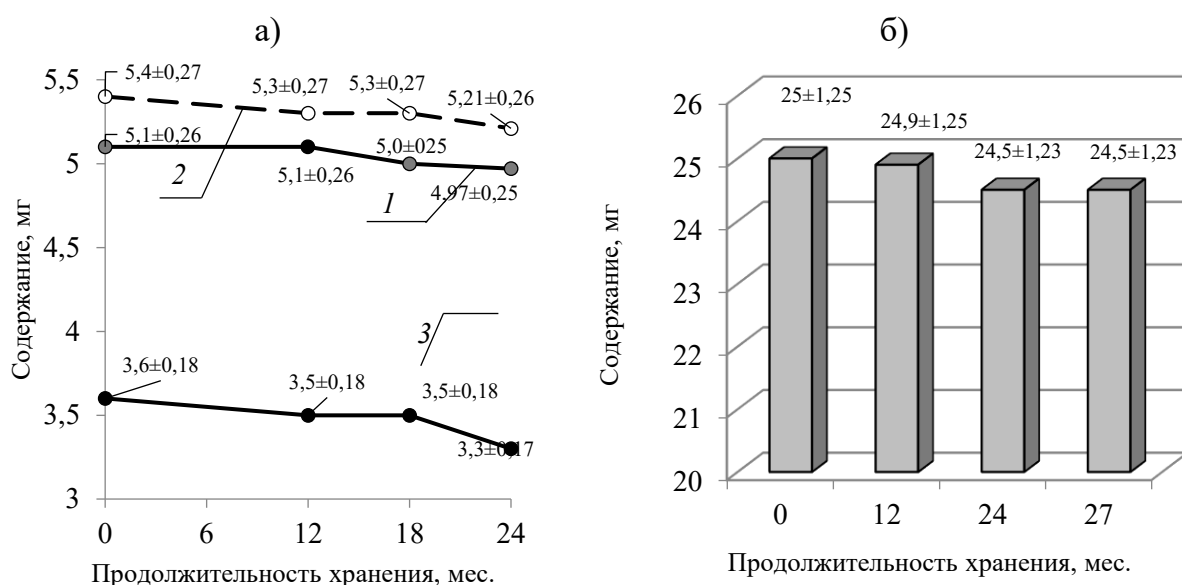


Рисунок 13 – Изменение регламентируемых показателей в 1 капсуле биоконплекса для профилактики и комплексного лечения сердечно-сосудистых заболеваний в течение 24 месяцев: а) 1 – полифенолы, 2 – коэнзим, 3 – токоферола ацетат; б) L-карнитин (n=6, p<0,05)

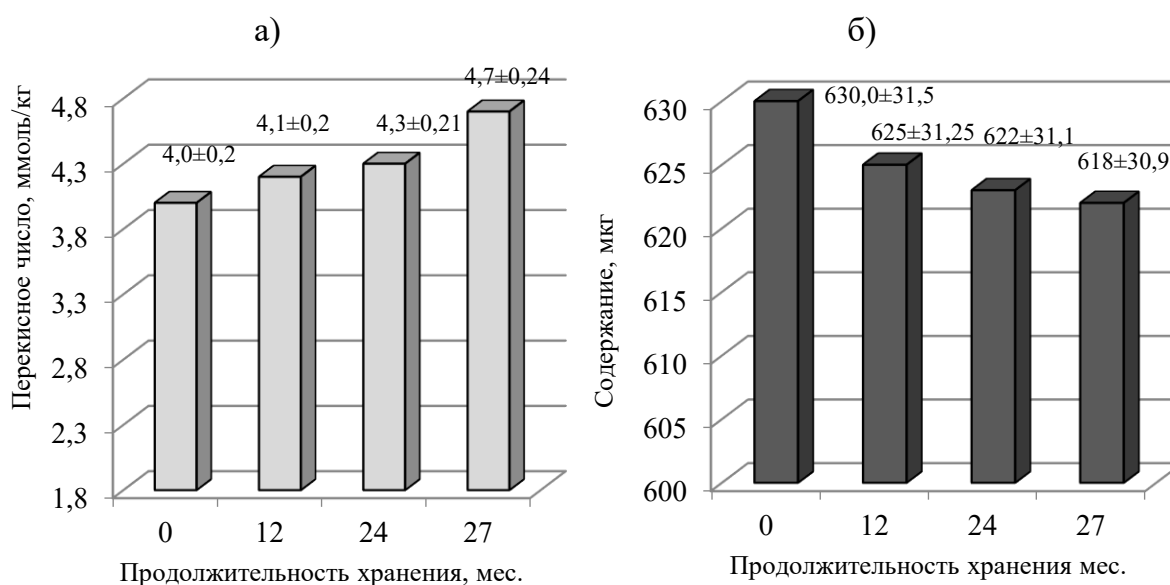


Рисунок 14 – Изменение регламентируемых показателей в 1 капсуле для профилактики и комплексного лечения сердечно-сосудистых заболеваний в течение 24 месяцев а) ликопин; б) перекисное число (n=5, p <0,05)

Как было отмечено, одним из основных направлений действия биоконплекса при сердечно-сосудистых заболеваниях является его антиоксидантная активность (АОА). В Таблице 10 приведены значения кинетического критерия и содержания АО в субстанции биоконплекса.

Оценку содержания антиоксидантов (АО) и кинетический критерий K АОА композиции биологически активных веществ проводили вольтамперометрическим методом. Результаты представлены в Таблице 10.

Фоновыми электролитами служили: ФЭ1 – водный раствор фосфатного буфера, ФЭ2 – раствор фосфатного буфера с этиловым спиртом, ФЭ3 – 0,1 М раствор перхлората натрия и спирт-толуол (1:1).

Таблица 10 – Значения критерия K АОА и содержание АО в капсулированной субстанции биокомплекса

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

Суммарная АОА продукта – показатель, определяемый взаимодействием между всеми биологически активными веществами продукта. Наличие существенного кооперативного эффекта при малых концентрациях антиоксидантов в анализируемой пробе подтверждает функциональное действие биокомплекса для сердечно-сосудистой системы в условиях оксидативного стресса. АО обеспечивают защиту продукта от перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот, о чем свидетельствуют низкие значения перекисного числа в течение срока хранения.

Присутствие в системе АО обеспечивает снижение концентрации свободных радикалов, что отражается на уменьшении величины анализируемого тока на вольтамперограмме. Механизм взаимодействия антиоксидантов с кислородом является антирадикальным.

Активность кинетического критерия K , отражающего количество кислорода и активных кислородных радикалов, прореагировавших с антиоксидантом за минуту времени, и количество АО возрастают с повышением концентрации образца в растворе ФЭ3. Важная физиологическая роль отводится α -токоферолу. Его антиоксидантная активность в организме определяется хромофильным кольцом, которое взаимодействуя со свободными радикалами, ингибирует цепные процессы свободнорадикального окисления, протекающие в липидном слое биомембран. При этом α -токоферол не может взаимодействовать со свободными радикалами, находящимися в цитоплазме клеток из-за его длинной углеводородной цепи и нерастворимости в воде.

Уровень защиты α -токоферола, ликопина и полипренолов, являющихся ловушкой радикалов, осуществляется путем перехвата неспаренного электрона перекисных радикалов липидов. L-карнитин подавляет генерацию радикалов кислорода. В основе защитных эффектов лежит изменение активности редокс-чувствительных сигнальных путей, мишенями которых выступают ядерные рецепторы. Эти факторы контролируют активность генов, ответственных за выживание и устойчивость клеток сердечно-сосудистой системы к неблагоприятным воздействиям, включая оксидативный стресс.

Второй уровень антиоксидантной защиты представлен активно функционирующей в организме системой биорегенерации витамина Е: коэнзим Q10, взаимодействуя с радикалом α -токоферола, способен восстанавливать его, возвращая 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 в инактивации радикалов $O^{\bullet}_2$, $HO^{\bullet}_2$ и наиболее агрессивного из активных форм кислорода – $OH^{\bullet}$ -радикала.

Проведены клинические исследования эффективности и функциональной направленности разработанного продукта в комплексной терапии дислипидемии и гипертонической болезни I–II степени.

В испытаниях участвовало 60 пациентов, средний возраст $56,8 \pm 5,3$. Группа ОК из 30 пациентов, наряду с классическим лечением – статины, гипотензивные, диуретические средства, получала биокомплекс для ССС по 1 капсуле 2 раза в сутки на протяжении 30 дней. Лечение в контрольной группе проводилось согласно стандартной терапии в соответствии с Клиническими рекомендациями.

Через 30 дней по липидограммам пациентов контрольной группы и ОК определяли содержание общего холестерина, липопротеидов низкой, высокой плотности и триглицеридов.

Изменение изучаемых параметров в динамике показано на Рисунках 15 и 16. Установлено, что в результате комплексной терапии пациентов с дислипидемией и гипертонической болезнью I–II стадии снижение уровней общего холестерина, триглицеридов и индекса атерогенности составило соответственно 5,0, 18,5 и 11,5 %.

На основании результатов клинических испытаний рассмотрен механизм коррекции метаболических процессов в комплексной терапии дислипидемии и гипертонической болезни I–II степени с участием биологически активных веществ испытуемого биокомплекса (Рисунок 17). Его использование в сочетании со стандартной схемой лечением улучшает результаты терапии.

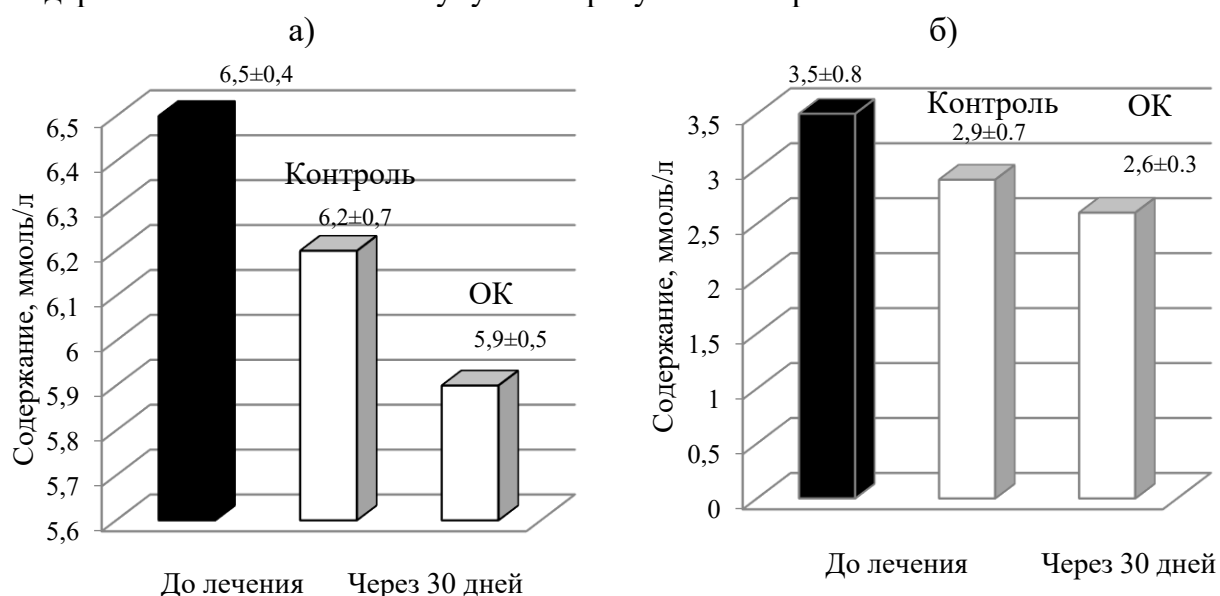


Рисунок 15 – Содержание общего холестерина (а) и липопротеидов низкой плотности (б) у пациентов с дислипидемией и гипертонической болезнью I–II стадии в группах контроля и ОК (различия достоверны в сравнении с результатами до лечения при $p < 0,05$, $n=30$)

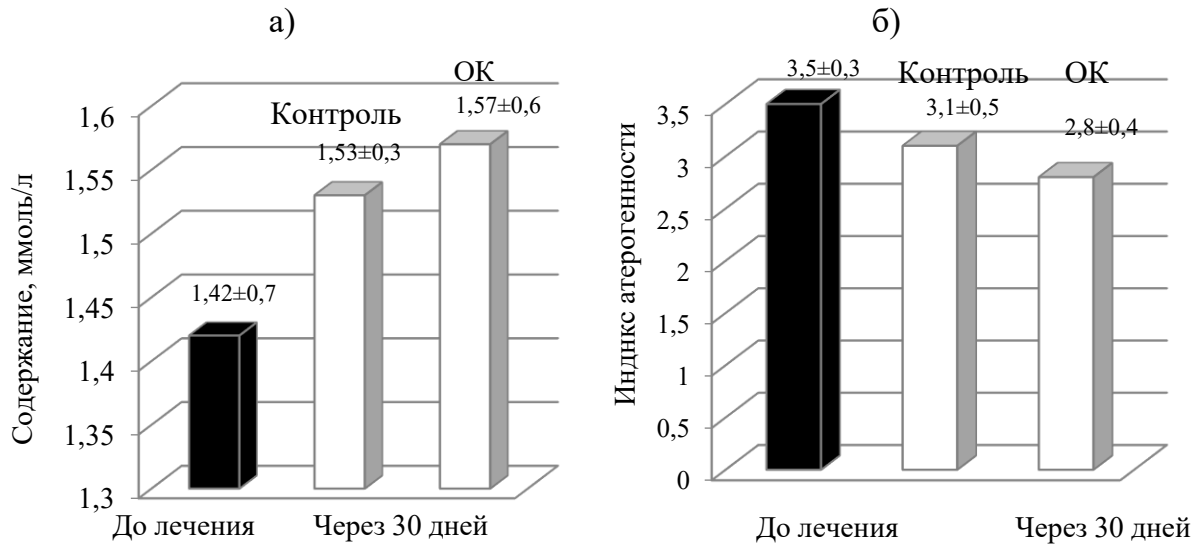


Рисунок 16 – Содержание липопротеидов высокой плотности (а) и индекса атерогенности у пациентов с дислипидемией и гипертонической болезнью I–II стадии в группах контроля и ОК (различия достоверны в сравнении с результатами до лечения при $p < 0,05$, $n=30$)



Рисунок 17 – Механизм влияния биокомплекса на коррекцию обменных процессов в условиях оксидативного стресса

Благодаря новой инновационной технологии, обеспечивается ряд положительных эффектов:

- восстановление сердечной мышцы после ее повреждений из-за инфаркта или хирургического вмешательства, укрепление мембран сердечных клеток и стенок сосудов, снижение риска разрушения клеток и торможение процессов, приводящих к ишемии миокарда;
- нейтрализация активности свободных радикалов, предотвращение разрушительного влияния свободных радикалов;
- оптимизация подачи питательных веществ, увеличение энергетического резерва работы сердечной мышцы, улучшение кровотока и энергетического обеспечения сердечной ткани;
- активация роста и обеспечение защиты молодых клеток сердца;
- поддержка восстановительных способностей миокарда и клеток, образующих стенки сосудов, уменьшение уровней низкой и очень низкой плотности липопротеидов в кровотоке;
- подача питательных веществ сердечной ткани через транспортировку длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии клеток сердца.

Биокомплекс для профилактики и комплексного лечения заболеваний нервной системы. Установлены регламентируемые показатели биокомплекса для профилактики и комплексного лечения заболеваний нервной системы. Проведены исследования регламентируемых критериев безопасности и сроков хранения готовой продукции. Результаты представлены на Рисунках 18 и 19. Определена антиоксидантная активность биокомплекса.

Биокомплекс хранили в течение 12, 24 и 27 месяцев при температуре не выше 25 °С в сухом, защищенном от света месте. По результатам исследования испытываемые показатели находились в пределах нормативных значений, изменение незначительные.

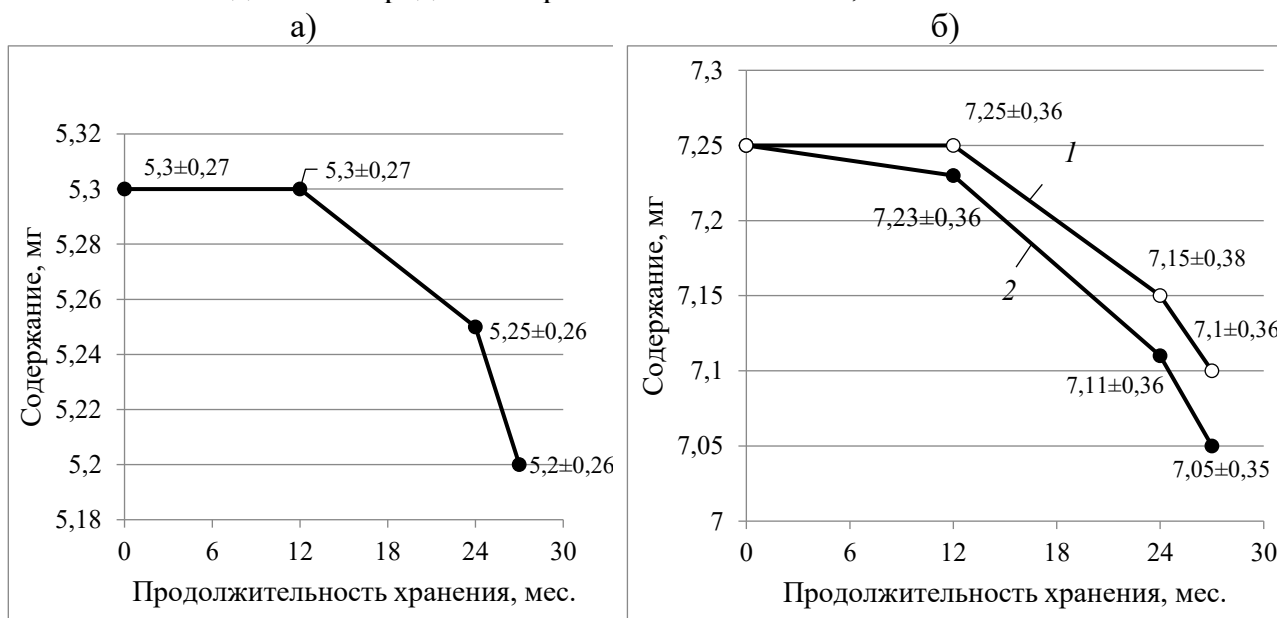


Рисунок 18 – Влияние времени хранения продукта на регламентируемые показатели в течение 27 месяцев: а) содержание полифенолов; б) фосфатидилсерина (1), фосфатидной кислоты (2) (n=5, p < 0,05)

а)

б)

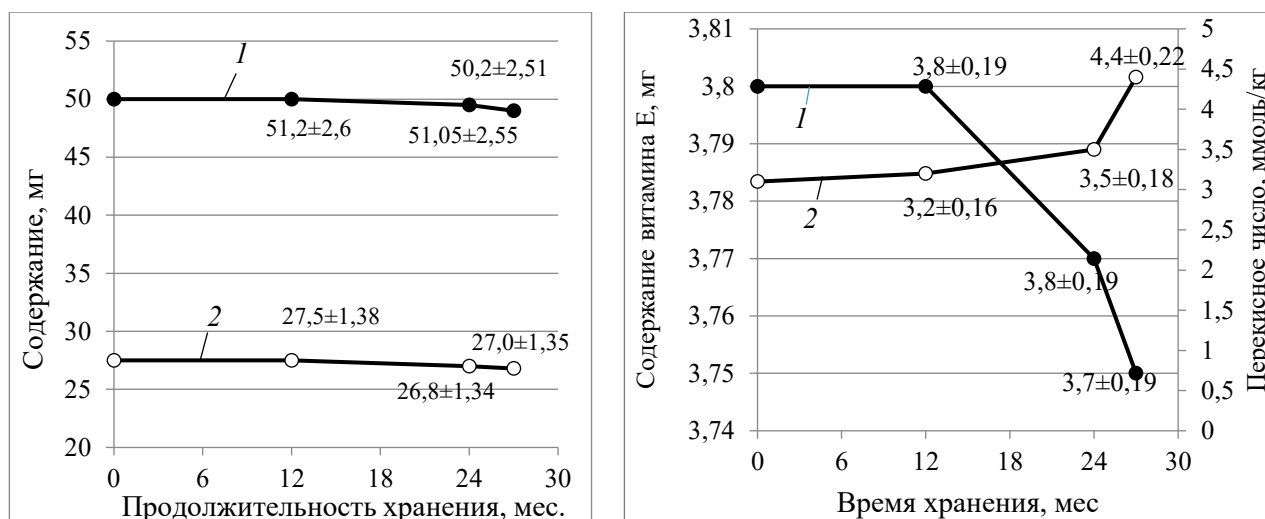


Рисунок 19 – Влияние времени хранения на регламентируемые показатели в течение 27 месяцев: а) содержание глицина (1), лецитина (2); б) витамина Е (1), перекисное число (2) (n=5, p < 0,05)

Для доказательства эффективности и функциональной направленности биоконплекса сформирована репрезентативная группа из 60 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией сосудистого генеза I–II стадий. Средний возраст больных составил $59,3 \pm 6,8$ лет. 30 пациентов наряду с классическим лечением, включающим статины, гипотензивные, сосудистые и ноотропные средства, принимали БАД по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 30 дней (группа ОН). В группе контроля (ГК) из 30 человек, с аналогичной патологией, лечение проводили стандартными терапевтическими средствами, назначенными в соответствии с Клиническими рекомендациями. При проведении исследований с помощью Ноттингемского профиля здоровья получена динамика показателей качества жизни. Результаты исследований представлены на Рисунке 20.

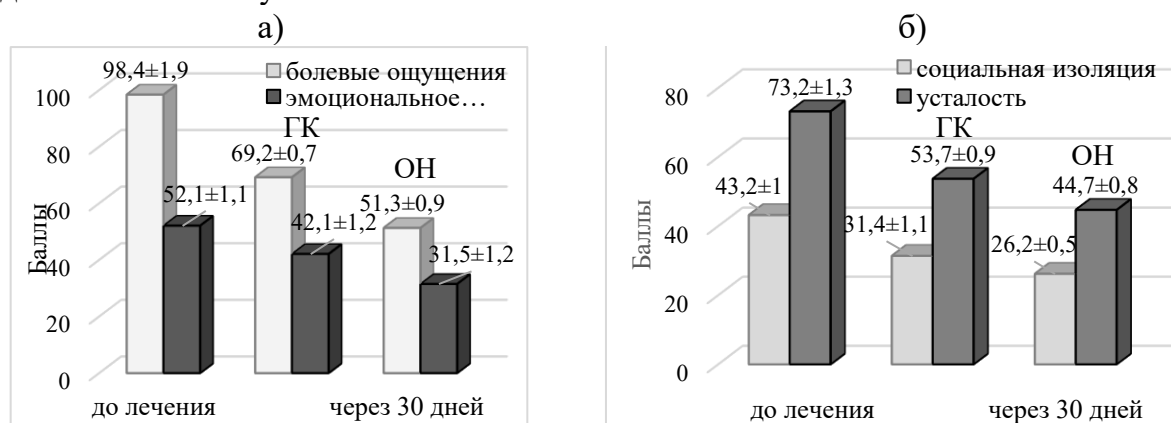


Рисунок 20 – Оценка качества жизни у пациентов с ДЭ I–II стадий групп контроля и группы ОН: а) энергичность; болевые ощущения; б) эмоциональное состояние; усталость (различия достоверны в сравнении с результатами до лечения при p < 0,05, n=30)

У пациентов контрольной группы отмечено снижение уровней болевых ощущений и эмоционального состояния (тревожность, страхи, раздражительность) на 47,86 и 39,5 %. Показатели социальной изоляции и усталости снизились на 39,35 и

39,93 % соответственно, что указывает на улучшение клинических параметров заболевания. У пациентов основной группы ОН, получавших дополнительно биокомплекс, установлено более выраженное снижение испытуемых показателей.

Рассмотрен механизм участия биокомплекса в профилактике и лечении дисциркуляторной энцефалопатии сосудистого генеза I–II стадий на Рисунке 21.



Рисунок 21 – Механизм участия биокомплекса в профилактике и лечении дисциркуляторной энцефалопатии сосудистого генеза I–II стадий

С учетом характеристики биологически активных компонентов биокомплекса, отмечена их роль в улучшении метаболических процессов, что служит ключевым фактором для предотвращения дисциркуляторной энцефалопатии на первых и вторых стадиях заболевания.

На основании клинических исследований и механизма участия биокомплекса в профилактике и лечении заболеваний нервной системы сделаны следующие выводы:

- применение биокомплекса в составе комплексной терапии благоприятно влияет на клинические проявления заболевания, отмечается улучшение самочувствия, настроения и качества жизни;
- биокомплекс способствует положительной динамике цефалгического и вестибулоатактического синдромов, улучшению когнитивных функций пациентов.

Разработаны рекомендации: принимать по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 30 дней для профилактики и комплексного лечения дисциркуляторной энцефалопатии сосудистого генеза I–II стадий, а также при неблагоприятных воздействиях окружающей среды, гиподинамии, повышенной психоэмоциональной нагрузке, стрессовых ситуациях.

Биокомплекс для профилактики и комплексного лечения заболевания печени.

Проведена идентификация полипренолов, токоферол ацетата и флаволигнанов с помощью ВЭЖХ. На Рисунке 22 показан качественный и количественный состав флаволигнанов.

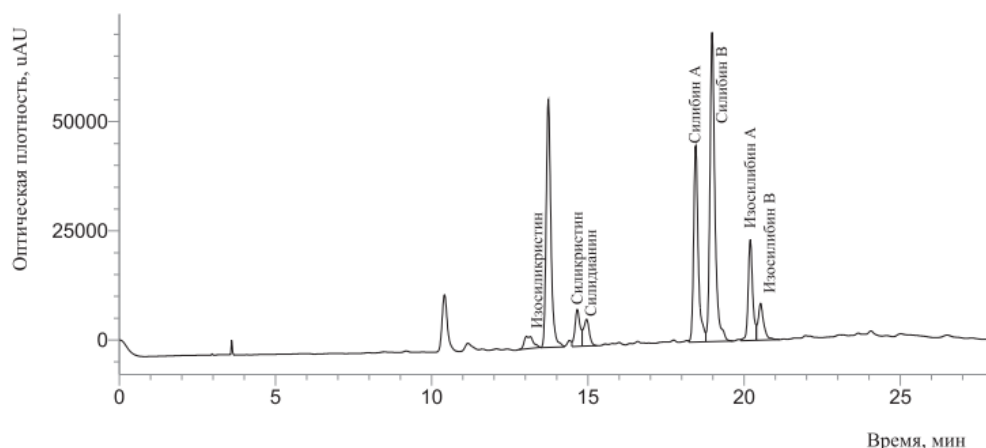


Рисунок 22 – Хроматограмма флаволигнанов (УФ-детектирование при длине волны 288 нм, пики с временем удерживания принадлежат: изосиликристиин – 13,15 мин; силикристиин – 13,73 мин; силидианин – 14,64 мин; силибинин А – 18,42 мин; силибинин В – 18,95 мин; изосилибин А – 20,17 мин; изосилибин В – 20,49 мин)

Определены органолептические, физико-химические свойства, санитарно-токсикологические и санитарно-гигиенические показатели биокомплекса в процессе хранения при 25 °С в сухом и защищенном от света месте.

Испытуемые показатели в течение 27 месяцев изменялись в пределах регламентируемых значений (Рисунок 23). Установлен срок годности 2 года с запасом прочности – 3 месяца при указанных выше условиях.

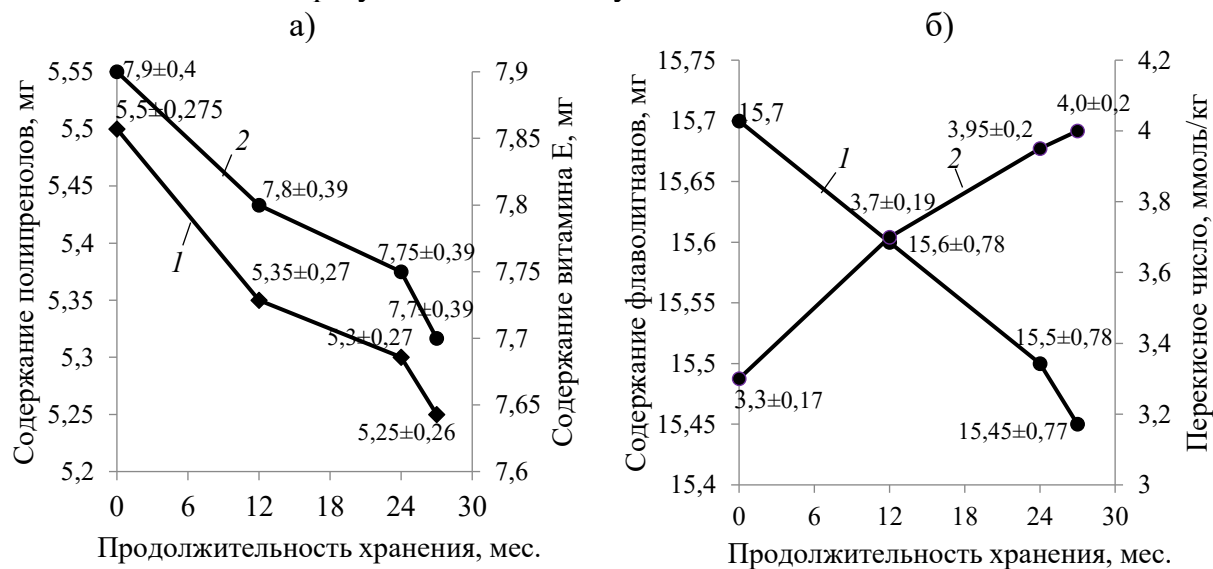


Рисунок 23 – Влияние времени хранения продукта на регламентируемые показатели в течение 27 месяцев: а) 1 – содержание полипенолов; 2 – витамина Е; б) 1 – содержание флаволигнанов; 2 – перекисное число (n=5, p<0,05)

Отличительной особенностью технологии является стадия приготовления смеси компонентов для капсулирования, дозирование которых осуществляется в определенном порядке с соблюдением регулируемых параметров производства.

Проведены клинические исследования эффективности и функциональной направленности разработанного биокомплекса у 60 пациентов с острым алкогольным

гепатитом. Группа ОГ – 30 больных получали дополнительно биокомплекс по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 30 дней к стандартным препаратам. В группе контроля 30 пациентам с аналогичной патологией назначали стандартное лечение.

У больных в группе ОГ, принимающих дополнительно биокомплекс, отмечен положительный клинический эффект по следующим симптомам: слабость, желтуха, диссомния (нарушение сна). Уровень общего билирубина в группе ОК снизился в 8,6 раза, фермента ГГТП – в 2 раза, в группе контроля – в 7,7 и 1,7 раз соответственно (Рисунок 24, а). Отмечено существенное снижение уровня АлаАт, АсАт, общего холестерина в группе ОГ по сравнению с группой контроля (Рисунки 24 б, 25).

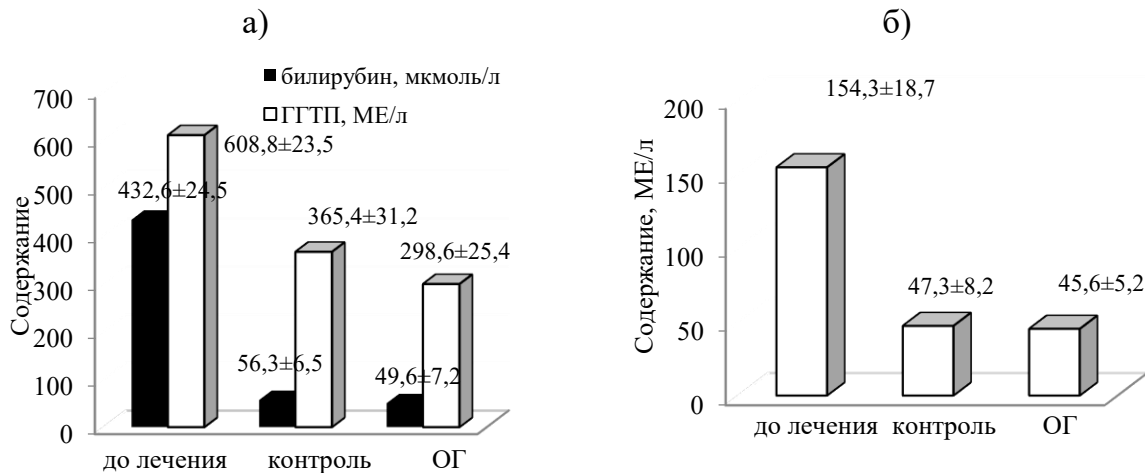


Рисунок 24 – Лабораторные показатели у пациентов с острым алкогольным гепатитом в лечении в группах контроля и ОГ: а) билирубин, гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП); б) аланинаминотрансфераза (АлАт) (различия достоверны в сравнении с результатами до лечения при $p < 0,05$, $n=30$)

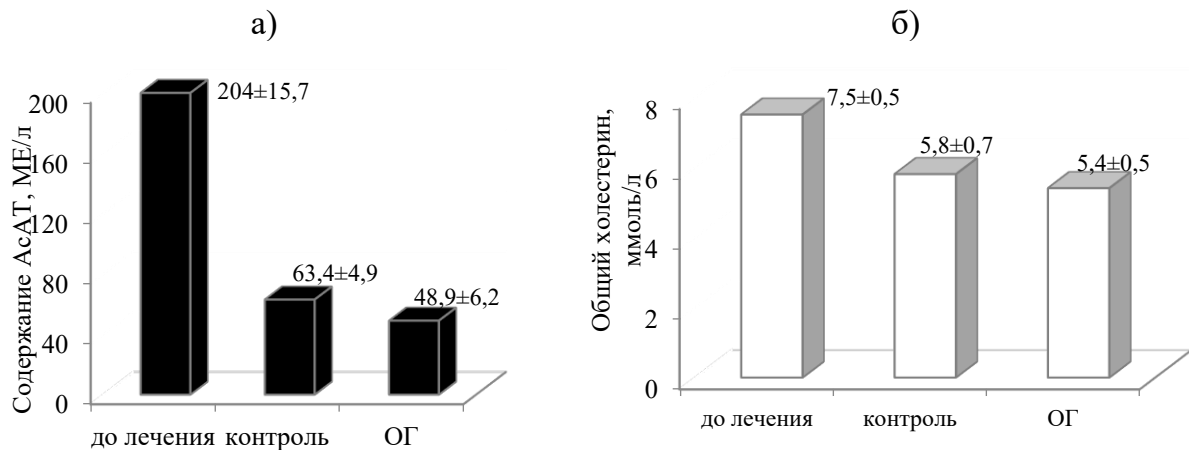


Рисунок 25 – Лабораторные показатели у пациентов с острым алкогольным гепатитом в лечении в группах контроля и ОГ: а) аспартатаминотрансфераза (АсАт); б) общий холестерин (различия достоверны в сравнении с результатами до лечения при $p < 0,05$, $n=30$)

Возможный механизм влияния испытуемой формы БАД на коррекцию обменных нарушений у больных с острым алкогольным гепатитом представлен на Рисунке 26.



Рисунок 26 – Механизм действия биоконплекса для профилактики и комплексного лечения заболеваний печени

Полученные данные свидетельствуют, что прием биоконплекса дополнительно с традиционной терапией усиливает гепатопротективный эффект основного лечения по всем биохимическим показателям.

В целом биоконплекс оказывает положительное влияние на здоровье, при восстановлении печеночных функций, ассоциированных с алкогольным гепатитом. Функция силимарина заключается в защите печени от воздействия токсичных веществ и алкоголя, других неблагоприятных факторов. Взаимодействуя со свободными радикалами, силимарин переводит их в нетоксичные соединения, прерывая процесс перекисного окисления липидов и препятствуя дальнейшему разрушению клеточных структур.

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 имеющейся дислипидемии. При исследовании биохимических параметров активности воспалительных процессов в печени выявлено снижение выраженности цитолитического синдрома в виде снижения уровней АЛТ, АСТ и их активности.

Установлено положительное влияние на клинические проявления заболевания: улучшение самочувствия, настроения и в целом – качества жизни. Отмечены положительная динамика цефалогических и вестибулярных синдромов, улучшение когнитивных функций пациентов. Биоконплекс хорошо переносится пациентами и не

вызывает побочных эффектов. Проведенные исследования показали целесообразность использования биокомплекса в комплексной терапии острого алкогольного гепатита, при жировых и вирусных повреждениях печени.

Комплекс иммуномодулирующего и регенерирующего действия. Исследованы органолептические, физико-химические, микробиологические показатели и содержание биологически активных веществ через 27 месяцев хранения.

Определение антиоксидантных свойств биокомплекса подтверждает биологическую активность продукта при оксидативном стрессе.

Исследования содержания полипренолов и перекисного числа показали стабильность качественных характеристик биокомплекса в течение заданного срока (Рисунок 27).

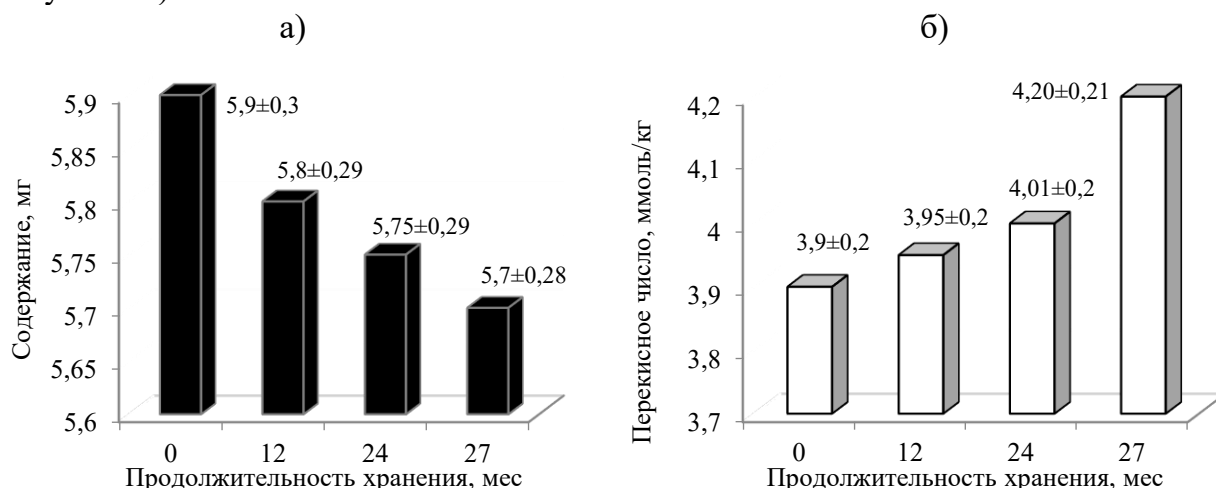


Рисунок 27 – Влияние времени хранения биокомплекса на регламентируемые показатели в течение 27 месяцев: а) содержание полипренолов; б) перекисное число ($n=5$, $p<0,05$)

Безопасность характеризовалась отсутствием каких-либо изменений в санитарно-гигиенических и санитарно-токсических показателях. Установлен срок годности 2 года при указанных выше условиях с запасом прочности 3 мес.

Проведены испытания эффективности препарата у больных с переломами трубчатых костей. В исследованиях принимали участие пациенты в возрасте 15–40 лет (25 мужчин, 10 женщин). Контрольная группа получала стандартную терапию.

Больным основной группы (ОГ), наряду со стандартным лечением, назначали биокомплекс 3 раза в сутки в течение 30 дней, что позволило нормализовать реологические нарушения, улучшить микроциркуляцию в зоне перелома, активизацию процессов репаративной регенерации костной ткани и создать условия для адекватного остеогенеза. Комплексное лечение с биокомплексом, в остром периоде заболевания, способствовало снижению объема посттравматического отека мягких тканей за счет улучшения микроциркуляции. Исследование объема движений близлежащих суставов свидетельствовало об уменьшении сроков реабилитации при постиммобилизационных контрактурах в 1,5 раза у больных основной группы, что выражалось в увеличении объема движений в суставе поврежденной конечности в наиболее короткие сроки по сравнению с группой контроля.

Маркером костного ремоделирования является содержание остеокальцина (Ок).

На Рисунке 28 показано, что на 14-е сутки лечения в КГ больных с применением стандартного метода лечения и у больных ОГ группы после приема биокомплекса

отмечалось снижение содержания Ок по сравнению с показателями здоровых пациентов.

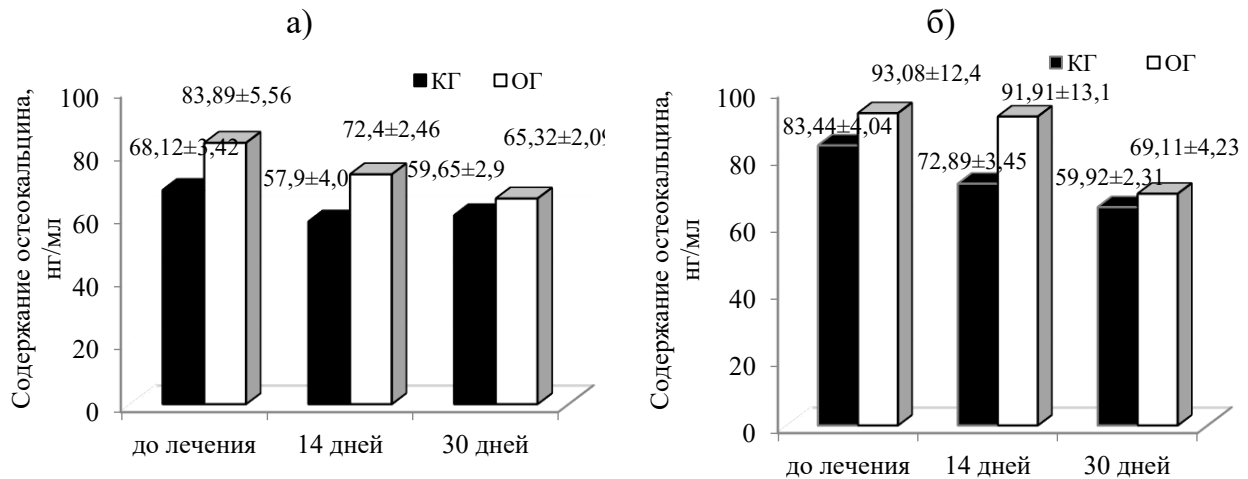


Рисунок 28 – Содержание остеокальцина у пациентов в основной группе (ОГ) и контрольной группе (КГ): а) возраст 15–20 лет; б) возраст 21–40 лет (различия достоверны в сравнении с результатами до лечения при $p<0,05$, $n=30$)

Прием биокомплекса обеспечивает стабилизацию Ок в крови, нормальное течение репаративного остеогенеза, что ускоряет образование костной мозоли.

Травма опорно-двигательного аппарата приводит к серьезным изменениям в системе гомеостаза. У больных с переломами длинных трубчатых костей имеет место увеличение протромбинового времени (ПВ) и активированного парциального тромбопластинного времени (АПТВ) относительно группы здоровых пациентов, что служит свидетельством развивающейся гипокоагуляции. В ОГ группе, принимавших биокомплекс, показатели ПВ и АПТВ снижались и восстанавливались до нормы (Рисунки 29 и 30).

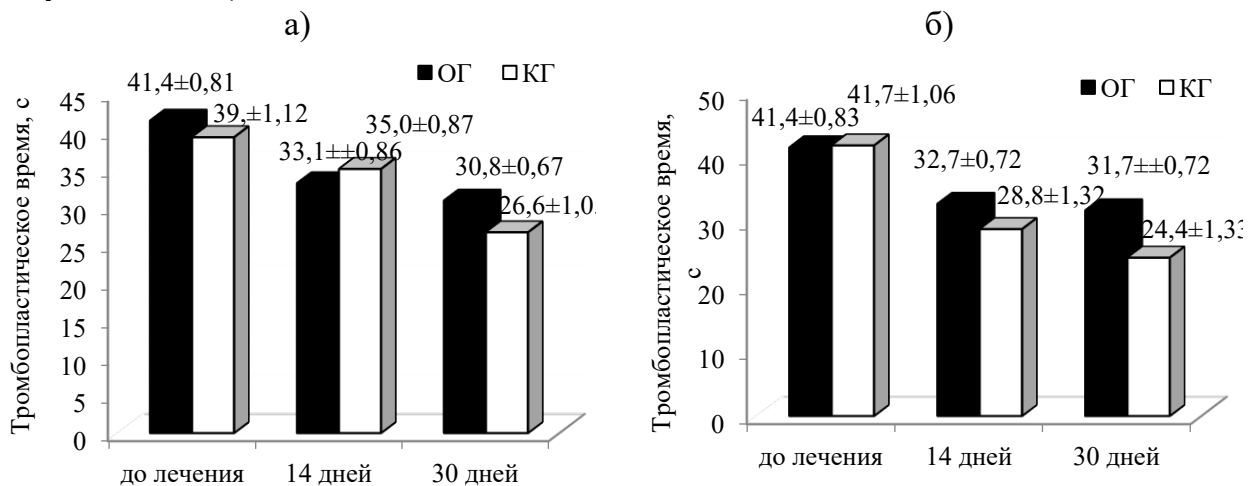


Рисунок 29 – Динамика активированного парциального тромбопластинного времени (различия достоверны в сравнении с результатами до лечения при $p<0,05$, $n=30$)

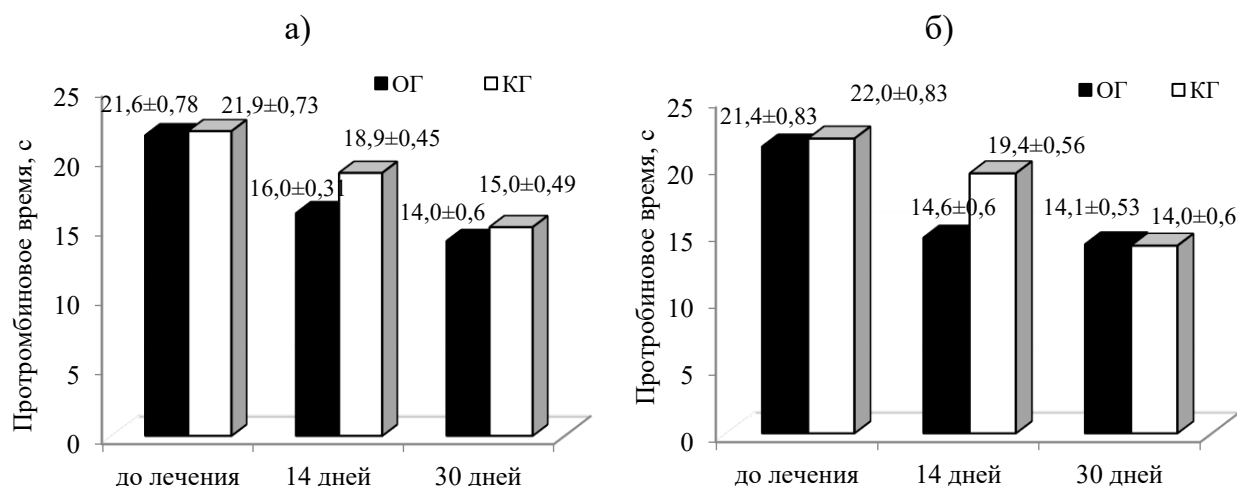


Рисунок 30 – Динамика протромбинового времени у пациентов в основной группе (ОГ) и контрольной группе (КГ): а) возраст 15–20 лет; б) возраст 21–40 лет (различия достоверны в сравнении с результатами до лечения при $p < 0,05$, $n = 30$)

Положительные изменения подтверждены биохимическими исследованиями – содержание ионизированного кальция, неорганического фосфора и активностью щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови.

Проведены клинические исследования разработанного биокомплекса у пациентов с регенеративной активностью слизистой бронхов при их воспалении. Больные основной группы (21 человек) получали лечение и дополнительно биокомплекс по 1 капсуле 3 раза в день во время еды в течение 30 суток. Пациентам контрольной группы (20 человек) назначали только стандартную терапию.

Включение биокомплекса в фазе обострения оказало положительное влияние на клиническую симптоматику заболевания. По субъективным критериям улучшение состояния наступало раньше, чем в КГ. Уменьшение частоты приступов кашля и их выраженности отмечалось на 2–3 дня раньше, чем в группе контроля. Мокрота становилась слизистой, отходила более свободно. Суточное количество мокроты уменьшалось на 20–30 %. На 5–7 день после начала приема биокомплекса количество выслушиваемых сухих хрипов значительно уменьшилось. В целом применение биокомплекса приводило к сокращению длительности проявлений обострения на 2–3 дня и уменьшению койко-дней. Средняя продолжительность стационарного лечения в ОГ группе составила $19,8 \pm 1,5$ дня – на 5,5 дней меньше, чем в КГ, что имеет социально-экономическую значимость и повышает качество жизни больных, перенесших заболевание.

Одним из важных показателей лечения острого бронхита является перекисное окисление липидов. Под влиянием биокомплекса уровень малонового диальдегида снижался более значительно в ОГ группе, чем в контрольной (Рисунок 31, а). Особенно существенной разница была при сравнении показателей, полученных по окончании лечения.

Концентрация токоферола в сыворотке крови больных ОГ достигла значений данного показателя у здоровых пациентов (Рисунок 31, б).

Положительные сдвиги в скоростных показателях вентиляционной функции легких, гемодинамики малого круга кровообращения и насыщения крови кислородом способствовали изменениям толерантности к физической нагрузке.

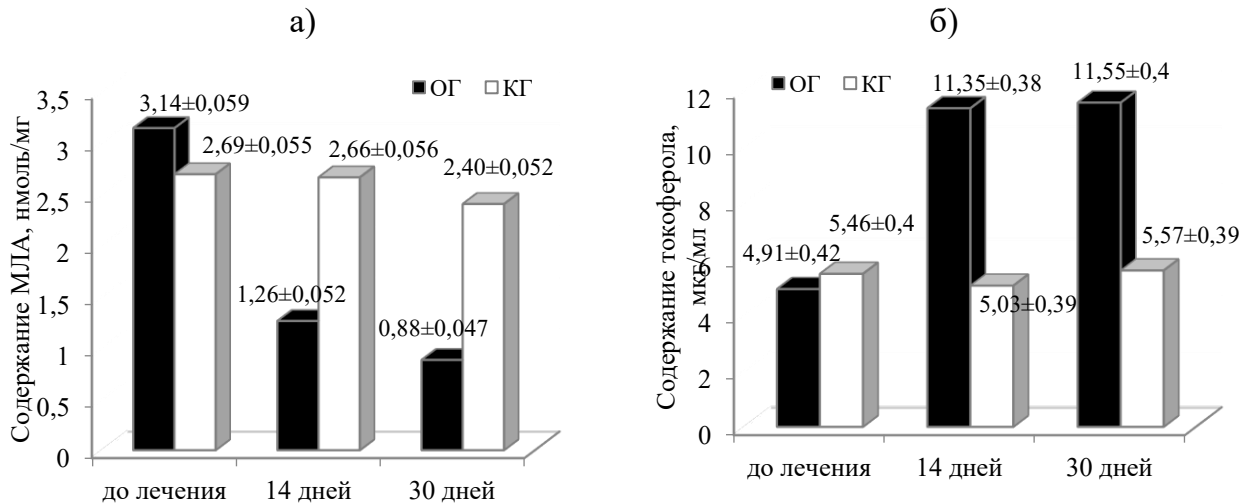


Рисунок 31 – Содержание МДА нмоль/мг липидов (а) и токоферолов мкг/мл (б) в сыворотке крови больных в группах ОГ и КГ за период лечения (различия достоверны в сравнении с результатами до лечения при $p < 0,05$, $n = 30$)

Рассмотрен механизм действия биокомплекса иммуномодулирующего и регенерирующего действия, который реализуется при репарации костной ткани и регенерации слизистой бронхов за счет синергетического антиоксидантного действия рецептурных ингредиентов (Рисунок 32).



Рисунок 32 – Механизм действия биокомплекса при репарации костной ткани и регенерации слизистой бронхов

На основании полученных результатов сделаны выводы:

- показана стабилизация концентрации остеокальцина, что подтверждает активацию репаративного остеогенеза и ускоренное образование костной мозоли;
- улучшены показатели коагуляционного гемостаза, обеспечивающие оптимизацию регенерации костной ткани, что создает благоприятные условия для адекватной консолидации в зоне перелома;
- включение в схему лечения биокомплекса позволяет снизить применение анальгетиков, предупредить нарушение мягких тканей и исключить развитие посттравматического отека;
- отмечено положительное влияние БАД на течение реабилитационного периода у больных с переломами длинных трубчатых костей;
- эффект достигается при назначении антиоксидантного комплекса в ранние сроки заболевания.

Сохранение в ремиссии повышенного уровня перекисного окисления липидов и нарушений антиоксидантной защиты свидетельствует о необходимости более длительного назначения биокомплекса иммуномодулирующего и регенерирующего действия для профилактики рецидивов заболевания. Для больных старшей возрастной группы требуется повышения кратности приёма БАД до 4 раз в сутки.

Биокомплексы для профилактики и комплексного лечения указанных выше заболеваний прошли государственную регистрацию, внесены в Федеральный реестр БАД и разрешены для производства, реализации и использования.

Проведена оценка экономической эффективности производства разработанных биокомплексов. В результате расчета себестоимости производства продукции серии «Олеопрен» плановая себестоимость составила за упаковку (60 капсул), руб.: «Олеопрен Кардио» – 339,49, «Олеопрен Нейро» – 375,24, «Олеопрен Гепат» – 319,94, «Олеопрен Генез» – 456,62.

Следует отметить, что древесная зелень хвойных пород является дешевым и доступным сырьем, которое можно использовать для получения полипrenoлов в течение всего года.

Рентабельность составила 30–35 %, срок окупаемости 1,2 года.

ВЫВОДЫ

1. Проведена разработка и подбор оптимальных параметров методик оценки качества БАД: определение полипrenoлов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, L-карнитина, ликопина – с использованием спектрофотометрии, антиоксидантной активности при помощи вольтамперометрии. Сущность подбора параметров заключалась в разработке способов извлечения полипrenoлов, 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 полипrenoлов, выделенных из пихты и ели. Установлено, что степень полимеризации полипrenoлов из ели составляет 12-19 изопреноидных звеньев с максимальным содержанием пренола – 15, в полипrenoлах из пихты изопреноидных звеньев 12-18 с преобладанием пренола – 16.

Для усовершенствования процесса получения полипrenoлов высокой чистоты оптимизированы условия выделения их из древесной зелени хвойных пород пихты и ели, предложены стадии цеолитовой очистки и удаления остаточного количества стерина, высокомолекулярных эфиров, каротиноидов и растворителей. Установлена зависимость стабильности полипrenoлов на стадии выделения от степени разложения этилацетата и образования уксусной кислоты. Предложен способ снижения кислотности среды и предотвращения потери полипrenoлов 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 полипrenoлов, которые могут применяться для профилактики и комплексного лечения:

- сердечно-сосудистых заболеваний – регенерации и восстановления 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 окислительный 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 биокомплексов 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 биокомплексов. Разработаны рецептуры и технология биокомплексов, 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. Биокомплексы запущены в серийный выпуск. Внедрение данной продукции позволило расширить ассортимент выпускаемой продукции, не имеющих аналогов в индустрии биологически активных добавок с доказанной клинической эффективностью.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, индексируемые в международных базах цитирования Web of Science и Scopus

1. **Shamova, M. M.** Biologically active dietary supplement for correction of exchange disorders in nervous system diseases / M. M. Shamova, Yu. R. Mukhametova, A. V. Gaag, Yu. V. Chudinova, N. Y. Nikolaeva, A. A. Avstrieviskih, A. A. Vekovtsev, V. M. Poznyakovsky // La Prensa Medica Argentina. – 2019. – Vol. 105. – No 4. – P. 214–227.

2. 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. – No 7. – P. 429–438.

3. Treating acute bronchitis with a plant based dietary supplement: properties and efficacy assessment / V. M. Poznyakovsky, **M. M. Shamova**, E. Vyalykh [et al.] // E3S Web of Conferences. – 2020. – Vol. 176. – P. 1–6. – <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202129604008>

4. Biologically Active Food Supplement for Treating Dyslipidemia and Hypertension: Clinical Trial / **M. M. Shamova**, V. M. Poznyakovsky, A. N. Avstrieviskikh [et al.] // African journal of biological science. – 2024. – Vol. 6(6). – P. 9311–9317. – <https://doi.org/10.48047/AFJBS.6.6.2024.9311-9317>

Статьи в изданиях, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных изданий ВАК Минобнауки РФ

1. 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. – <https://doi.org/24411/2311-6447-2020-10045>
2. **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.
3. **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.
4. **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. – <https://doi.org/10.14529.food170109>
5. **Шамова, М. М.** Моделирование и разработка новой инновационной формы БАД с заданными функциональными свойствами / Ю. Р. Мухаметова, **М. М. Шамова**, Б. Тохирен, В. М. Позняковский, С. В. Бегичева // Пищевая промышленность. – 2024. – № 12. – С. 67–73. – <https://doi.org/10.52653/PPI.2024.12.12.013>
6. **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. – <https://doi.org/10.21179/2074-9414-2017-1-124-130>
7. **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.
8. **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. – № 3. – С. 28–31.
9. **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.
10. **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. – <https://doi.org/10.25712/ASTU.2072-8921.2018.02.014>

11. **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. – <https://doi.org/10.52653/PPI.2024.9.9.024>

12. Poznykovskiv, V. M. Polysystem bioregulator based on the polyprenol for active health management / V. M. Poznykovskiv, **М. М. Shamova**, A. N. Avstrieviskikh // Food Industry. – 2022. – Vol. 7. – No 1. – P. 33–38. – <https://doi.org/29141/2500-1922-2022-7-1-4>

Патенты

1. Патент RU 2667647 C1, Российская Федерация, МПК, A61K 31/00, A61K 31/355, A61K 31/685, A61K 31/765, A61K 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; заявитель и правообладатель ООО «Артлайф».

2. Патент RU 266746 C1, Российская Федерация, МПК, A61K 33/355, A61K 31/686, A61K 31/785, A61K 31/15, A61K 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; заявитель и правообладатель ООО «Артлайф».

3. Патент RU 2691969 C9, Российская Федерация, МПК, A61K 36/15, A61K 31/97, A61K 31/355, A61P 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; заявитель и правообладатель ООО «Артлайф».

4. Патент RU 2736079, Российская Федерация, МПК, A61K 36/15, A61K 36/254, A61K 36/57, A61K 36/06, A61K 35/64, A61P 19/00, A61P 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; заявитель и правообладатель ООО «Артлайф».

5. Патент RU 2836046 C1, Российская Федерация, МПК A23L33/00, Способ капсулирования смеси с водо- и жирорастворимыми активными компонентами / Австриевских А. Н., **Шамова М. М.**, Позняковский В. М.; № 2024116051; заявл. 11.06.2024; опубл.: 11.03.2025; Бюл. № 8; заявитель и правообладатель ООО «Артлайф».

Монографии

1. Арбузова, Т. Н. Аналитический вектор исследования в пищевых системах: определение ликопина, карнитина и полипренолов 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. – 374 с.

2. **Шамова, М. М.** Пищевые системы на основе полипренолов – 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. – 374 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АсАТ – аспартаминотрансфераза
АлАТ – аланинаминотрансфераза
АО – антиоксиданты
АОА – антиоксидантная активность
АПТВ – тромбопластиновое время
БАД – биологически активная добавка
БАВ – биологически активное вещество
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
ГГТП – глутамилтранспептидаза
ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия
МДА – малоновый диангидрид
Ок – остеокальцин
ПВ – протромбиновое время
ПП – полипренолы
ФЭ – фоновый электролит