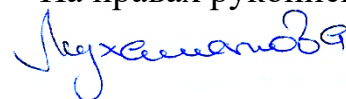


Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
ФГБОУ ВО «Уральский государственный экономический университет»

На правах рукописи



Мухаметова Юлия Рамилевна

**РАЗРАБОТКА СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ
НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ ПОЛИПРЕНОЛОВ**

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Специальность 4.3.3. Пищевые системы

Научный руководитель:
доктор технических наук, доцент
Тохириён Боисджони

Екатеринбург – 2026

Оглавление

Введение.....	4
1 Аналитический обзор литературы.....	10
1.1 Полипrenoлы: характеристика, химическая структура, функциональные свойства.....	10
1.2 Технологический потенциал производства полипrenoлов	18
1.3 Использование полипrenoлов при производстве специализированных продуктов, в том числе биологически активных добавок	24
1.4 Анализ российского рынка биологически активных добавок	30
Заключение по главе 1	37
2 Организация эксперимента, объекты и методы исследования.....	39
2.1 Общая схема работы.....	39
2.2 Объекты и методы исследования	41
3 Разработка рецептур и технологии производства биокomплексов на основе полипrenoлов с использованием математических инструментов	48
3.1 Исследование потребительских предпочтений и рыночного потенциала специализированных биокomплексов	48
3.2 Подбор и обоснование рационального компонентного состава биокomплекса для коррекции обменных нарушений нервной системы	54
3.3 Технология производства и определение регламентируемых показателей качества биокomплекса для коррекции обменных нарушений нервной системы	67
3.4 Подбор и обоснование рационального компонентного состава биокomплекса для профилактики и лечения заболеваний печени.....	72
3.5 Технология производства и определение регламентируемых показателей качества биокomплекса для профилактики и лечения заболеваний печени..	78

4 Практическая реализация результатов исследования, подтвержденная оценкой эффективности и функциональной направленности разработанных биокomплексов на основе полипренолов.....	88
4.1 Оценка эффективности и функциональной направленности БАД для профилактики заболеваний, связанных с нарушением нервной системы	88
4.2 Оценка эффективности и функциональной направленности биокomплекса для профилактики и комплексного лечения заболеваний печени.....	94
Заключение	99
Список литературы	101
Приложение А Анкета-опросник.....	130
Приложение Б Объекты интеллектуальной собственности.....	134
Приложение В Разработанная нормативно-техническая документация	136
Приложение Г Акт совместных исследований.....	140
Приложение Д Документы о внедрении результатов исследования.....	141

Введение

Актуальность темы. Формирование системы здорового питания и предупреждение алиментарно-зависимых неинфекционных заболеваний определены в качестве стратегических приоритетов Российской Федерации, закрепленных указом Президента России от 28.02.2024 № 145 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации» и Доктриной продовольственной безопасности Российской Федерации. Данные документы ориентируют научное сообщество на разработку безопасных продуктов с доказанным функциональным действием, способных компенсировать дефициты макро- и микронутриентов.

Современный характер питания населения сопровождается дефицитом эссенциальных микронутриентов, что способствует возникновению и развитию алиментарно-зависимых заболеваний. Одним из путей их профилактики и комплексного лечения является разработка специализированных пищевых продуктов (СПП) в форме биологически активных добавок (БАД) на основе природных ингредиентов с заданными функциональными свойствами. Среди последних особое место занимают полипrenoлы – длинноцепочечные полиизопреноидные спирты, способные метаболизироваться в организме человека в долихолы, участвующие в долихолфосфатном цикле, играющие ключевую роль в N-гликозилировании белков и коррекции обменных нарушений, дефицит которых возможно восполнить экзогенным поступлением.

Вместе с тем практическое использование природных полипrenoлов сдерживается их крайне низкой биодоступностью и высокой лабильностью при введении в традиционные пищевые матрицы, где в процессе технологической обработки и хранения потери биоактивности могут достигать 40–70 %. Преодоление этих ограничений требует перехода от эмпирического подбора компонентов к научно обоснованному проектированию пищевых систем доставки, что определяет актуальность настоящей работы, согласующейся с положениями Программы фунда-

ментальных научных исследований в Российской Федерации на период 2021–2030 гг. (утв. распоряжением Правительства России от 31.12.2020 № 3684-р).

Степень разработанности темы исследования. Теоретические и прикладные аспекты СПП заложены в трудах А. А. Покровского, В. А. Тутельяна, Д. Б. Никитюка, А. А. Кочетковой, В. Б. Спиричева, М. А. Николаевой, Т. Н. Ивановой, Л. Г. Елисеевой, Н. И. Дунченко, В. М. Позняковского, О. В. Чугуновой, И. Ю. Потороко, В. Г. Попова и др. Изучению химии и биохимии полипренолов посвящены работы В. И. Карпицкого, В. С. Султанова, В. И. Рощина, П. Д. Шабанова, зарубежных авторов R. Tao, C. Wang, J. W. Rip, K. K. Carroll и др.

Существенный вклад в развитие технологических подходов к переработке растительного сырья с получением липофильных биологически активных веществ, их стабилизации и стандартизации в составе СПП внесли С. Л. Белопухов, А. Ю. Просеков, А. Г. Хантургаев, Н. В. Баракова, И. А. Лупанова, А. И. Лосева.

Несмотря на накопленные сведения о биологической активности полипренолов (гепатопротекторное, антиоксидантное и нейропротекторное действие), вопросы синергии с другими ингредиентами требуют дальнейших исследований. Представляют интерес математическое моделирование рецептур и технологических процессов, обеспечивающих стабильность действующих веществ и качество продукции.

Цель и задачи.

Цель диссертационной работы – научное обоснование и разработка рецептур и технологий СПП на основе природных полипренолов и оценка их функциональной направленности и эффективности.

Для достижения цели поставлены следующие *задачи*:

- изучить потребительские предпочтения для выявления наиболее востребованных направлений профилактического действия БАД на основе полипренолов;
- научно обосновать и усовершенствовать компонентный состав СПП, направленных на коррекцию нарушений нервной системы и функций печени, с применением математического моделирования;

- разработать инновационные технологии производства СПП с регулируемыми параметрами, обеспечивающие сохранность нативных свойств полипренолов и их синергизм с рецептурными компонентами;
- установить регламентируемые показатели качества, определить сроки и режимы хранения разработанных СПП;
- получить клинические доказательства эффективности СПП в отношении нейропротекторного и гепатопротекторного действия.

Научная новизна. Работа содержит элементы научной новизны в рамках п. 8, 15, 29 паспорта специальности ВАК при Минобрнауки России 4.3.3. Пищевые системы (технические науки):

1. Впервые научно обоснованы соотношения полипренолов и комплементарных нутриентов, обеспечивающие в разработанных СПП синергетический эффект коррекции клеточного метаболизма через долихолфосфатный цикл и стабилизацию мембран нейронов и гепатоцитов. Механизм дифференцированно реализован в двух рецептурных системах: нейропротекторная композиция «полипренолы ↔ фосфатидилсерин, фосфатидная кислота, глицин, токоферол» обеспечивает стабильность долихолфосфатного цикла в нейронах; гепатопротекторная композиция «полипренолы ↔ силимарин, лецитин, токоферол» обеспечивает сочетанный механизм: активация синтеза рибосомальной РНК силимарином и стабилизация мембран гепатоцитов комплексом полипренолы/лецитин. Эффективность подтверждена клинической динамикой АлАТ, АсАТ, ГГТП (п. 15).

2. Обоснованы и экспериментально доказаны принципы воздействия технологических параметров производства инкапсулированных БАД на основе полипренолов на сохранность нативной структуры БАВ (п. 29):

- нейропротекторный эффект: соблюдение очередности введения компонентов (подсолнечное масло → соевый фосфатидилсерин → фосфатидная кислота → фосфолипиды → полипренолы → токоферол → аэросил → гриндокс → глицин), которое способствует равномерному распределению микродоз полипренолов в матрице;

– гепатопротекторный эффект: впервые созданный и обоснованный трехступенчатый температурный профиль приготовления липидного ядра (45–48 °C → 32–35 °C → 28–32 °C), с помощью которого потери термолабильного силимарина сократились с 27,6 % до 4,6 %, полипренолов – с 16,4 % до 2,9 %.

3. Научно аргументирован сочетанный механизм полипренолов с силимарином: антифибротический и регенераторный эффекты реализуются через стимуляцию синтеза рибосомальной РНК и блокирование провоспалительных медиаторов (NF-κB, лейкотриены), что подтверждает роль долихолфосфатного цикла в стабилизации клеточных мембран и обосновывает необходимость нутритивной поддержки при дисциркуляторной энцефалопатии и остром алкогольном гепатите (п. 8).

Теоретическая и практическая значимость работы. *Теоретическая значимость* заключается в развитии подходов к проектированию и получению полипренолсодержащих пищевых систем для профилактики и комплексной диетотерапии распространенных системных дисфункций организма с высокой степенью чистоты и стабильности качества при хранении.

Практическая значимость работы заключается в разработке и внедрении в производство СПП «Олеопрен Нейро Плюс» (для коррекции обменных нарушений нервной системы) и «Олеопрен Гепат Плюс» (для коррекции нарушений функции печени). Разработана и утверждена нормативно-техническая документация (ТУ и ТИ), проведена промышленная апробация в условиях производства ООО «Артлайф» (г. Томск), сертифицированного по стандартам ISO.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО «Уральский государственный экономический университет» и используются при подготовке бакалавров по направлению 19.03.04 «Технология продукции и организация общественного питания» на кафедре технологии питания.

Методология исследований. Методологической основой работы послужили труды отечественных и зарубежных ученых, касающиеся получения СПП в форме БАД и оценки их влияния на метаболические процессы в организме человека. Исследование базируется на системном подходе, рассматривающем разработку ре-

цептур и технологий как комплексную задачу, связывающую характеристики сырья, параметры технологического процесса и клиническую эффективность готового биокомплекса. Для решения поставленных задач применяли общенаучные подходы, при проведении экспериментальных исследований использовали стандартные и специальные методы исследований.

При написании текста диссертационной работы, разработке и формализации всех положений и выводов ее сущностно-смыслового ядра (актуальность, степень разработанности, объект, предмет и цель исследования, его теоретическая и практическая значимость, научная новизна, положения, выносимые на защиту и др.), сборе и обработке данных не использовались технологии генеративного искусственного интеллекта (ИИ), большие языковые модели или иные инструменты ИИ.

Положения, выносимые на защиту:

- результаты маркетинговых исследований рынка БАД и потребительских предпочтений, обосновывающие разработку СПП на основе полипренолов;
- обоснование и подбор рецептурных компонентов БАД с использованием математического инструментария;
- регулируемые технологические параметры производства, гарантирующие сохранность и стабильность БАВ в процессе производства и хранения;
- регламентируемые показатели качества и безопасности, сроки и режимы хранения разработанных БАД на основе природных полипренолов;
- клинические доказательства эффективности и функциональной направленности разработанных БАД при неврологических и гепатологических заболеваниях.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов базируется на применении аналитического комплекса взаимодополняющих физико-химических методов, соответствующих международным стандартам инструментального анализа. Идентификацию и количественную оценку биологически активных компонентов проводили с использованием методов ВЭЖХ, УФ- и ИК-спектроскопии. Элементный состав и реологические характеристики систем определяли методами атомно-абсорбционной спектрофотометрии и ротационной вискозиметрии с использованием аттестованного и метрологически поверенного оборудования. Ре-

презентативность экспериментальных данных подтверждена математической статистикой при пятикратной повторности измерений, что обеспечивает уровень доверительной вероятности не менее 0,95 при статистической значимости $p < 0,05$.

Личный вклад автора заключается в разработке концепции и методологии исследования, самостоятельном выполнении экспериментальных работ в период 2015–2026 гг., в анализе и обобщении полученных данных, подготовке научных публикаций. Автором спроектированы многокомпонентные рецептуры, оптимизированы технологические параметры производства, проведена математико-статистическая обработка результатов. Разработка и опытно-промышленная апробация инновационных решений реализованы при непосредственном участии диссертанта на базе производственного комплекса ООО «Артлайф» (г. Томск).

Апробация работы. Основные положения и результаты диссертационной работы докладывались на конференциях, форумах и выставках различного уровня, прошедших в Челябинске (2019, 2022–2025), Кемерово (2016, 2017, 2020), Санкт-Петербурге (2017), Уфе (2020), Москве (2020), Курске (2024–2026), Екатеринбурге (2025, 2026).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе: 6 статей в изданиях из перечня ВАК РФ, из них категории K1 – 3, категории K2 – 3; 3 статьи, входящие в международные базы данных Web of Science и Scopus; 7 докладов на международных и российских конференциях; 2 патента РФ, подтверждающих новизну технических решений.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка литературы (223 наименования) и пяти приложений. Работа изложена на 141 странице, содержит 21 рисунок и 27 таблиц.

1 Аналитический обзор литературы

1.1 Полипrenoлы:

характеристика, химическая структура, функциональные свойства

Углеводы являются наиболее распространенными органическими веществами в природе, они выступают важными компонентами всех живых существ. За последние годы гликобиология шагнула далеко вперед в знаниях об углеводах, позволила увидеть новые аспекты их роли в организме. В эукариотах углеводы нередко образуют связи, могут присоединяться к белкам (гликопротеины) и липидам (гликолипиды). Значительная часть белков эукариот подвергается гликозилированию [154; 202; 213].

Гликопротеины представляют собой большую и разнообразную группу белков, к которым посредством ковалентной связи присоединены одна или несколько молекул сахара – олигосахариды. Процесс присоединения олигосахаридов к белку называется гликозилированием. Гликозилирование представляет собой сложную посттрансляционную модификацию из-за большого количества ферментативных стадий. Различия в составе моносахаридов, аномерном состоянии, связывании субъединиц, разветвлении и связи с пептидной частью гликопротеина – всё это способствует разнообразию гликановой части гликопротеина [154; 202; 213].

Гликозилирование выполняет множество важных структурных, функциональных и регуляторных задач, включая деградацию белков, сворачивание и секрецию, передачу сигналов клеткам, иммунную функцию и транскрипцию [131; 160; 213].

Учитывая сказанное, отметим, что способность белка влиять на процессы гликозилирования скрывает большой потенциал. Так, для клинической медицины перспективы связаны с возможностью контроля процесса воспаления (репарация, гипертрофия, пролиферация) [124; 208].

Говоря о гликопротеинах, нельзя не упомянуть такой транспортный липид, как долихол. Роль долихола – служить липидным переносчиком олигосахаров к белкам, таким образом проектируются разные виды гликопротеинов [124; 208].

Говоря о гликопротеинах, нельзя не упомянуть такой транспортный липид, как долихол. Долихол служит липидным переносчиком олигосахаридов к белкам, за счет чего формируются различные виды гликопротеинов [154; 190; 202; 213; 221].

Класс долихолов был открыт в 1960-е гг. учеными Ливерпульского университета [152]. Долихол представляет длинноцепочечную гидрофобную молекулу, которая имеет 22 пятиуглеродных остатка, способных более трех раз пронизывать липидный бислой и тем самым прочно закреплять олигосахарид в мембране [7; 202; 208; 221].

Ученым удалось выделить из растительного сырья (конского каштана, березы, сосны, гевеи, облепихи, пихты, других хвойных растений) длинноцепочечные полиизопреноидные спирты – полипренолы [44; 159; 173; 222]. Это важнейший класс природных биорегуляторов, которые при участии полипренол-редуктазы превращаются в организме человека в долихолы [7; 205; 213].

Широкое распространение полипренолов в растительном мире хорошо известно, однако их функциональная роль в листьях растений плохо изучена. Возможно, в силу своей гидрофобности и склонности к накоплению в биомембранах они действуют как модуляторы динамики мембран хлоропластов, выступают модификаторами плазматических мембран, облегчая продвижение ферментов, синтез целлюлозы (флавоноиды, стильбен и т. п.). Кроме того, можно предположить их влияние на фотосинтетические характеристики, ассимиляцию CO_2 , а также участие в антиоксидантной защите клеток [166; 167; 212].

Листья деревьев обычно содержат полипренолы в виде сложных эфиров с уксусной кислотой и высшими жирными кислотами. Их молекулярная масса различна: в лиственных породах деревьев содержатся короткоцепочечные полипренолы, в цепи молекулы встречаются от 6 до 12 изопреноидных звеньев, в хвойных – от 10 до 20 звеньев, именно поэтому такие полипренолы имеют большую цен-

ность для организма [7; 143; 144; 202]. Разные по строению полипrenoлы могут проявлять направленную биологическую активность.

Синтез полипrenoлов у растения, у человека и других млекопитающих происходит по одному и тому же пути (рисунок 1).

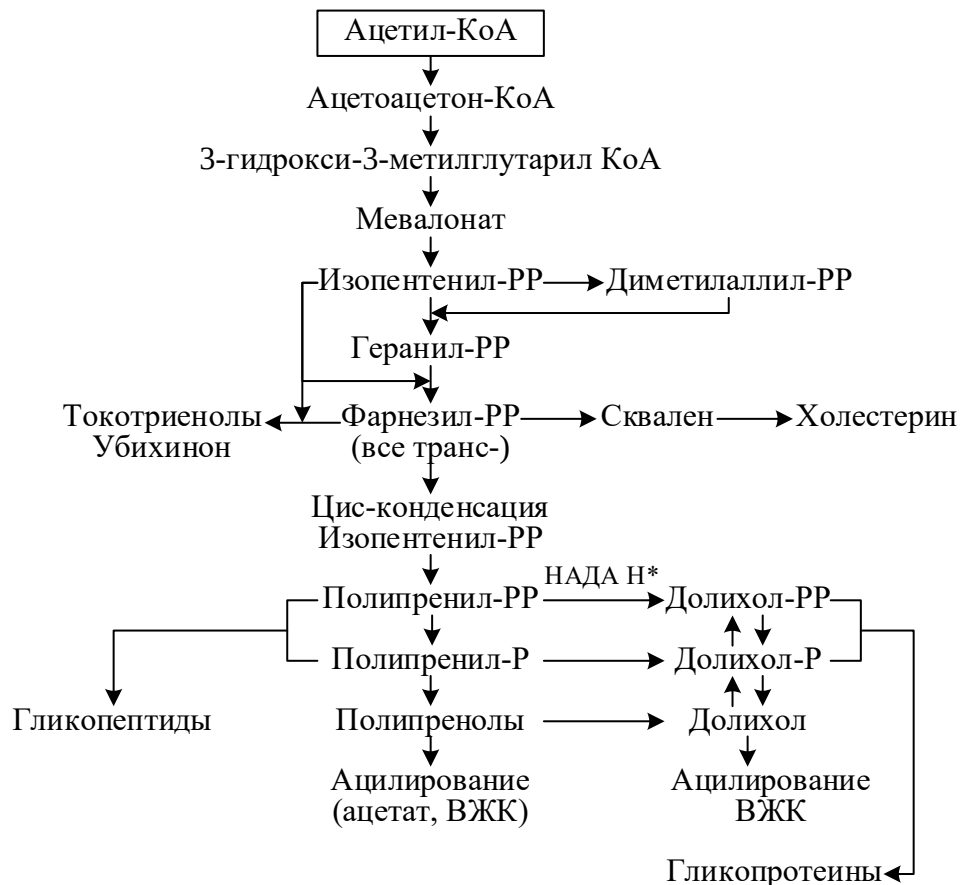
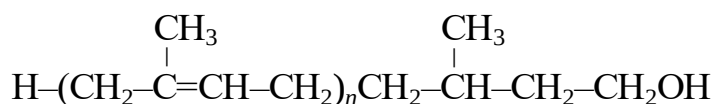


Рисунок 1 – Синтез полипrenoлов у растения и живых организмов
[144; 145; 169; 179; 180; 214]

Размеры цепи природных полипrenoлов варьируются, практически все листья растений и другие зеленые ткани накапливают полипrenoлы длиной 6–40 изопреноидных звеньев. При этом молекулы изопрена строятся согласно изопреновому правилу, т. е. соединяются по типу «голова к хвосту». Однако полипrenoлы большинства организмов, в том числе человека, содержат 10–20 звеньев. Общая формула: $\text{H}-(\text{C}_5\text{H}_8)_n-\text{OH}$, где n – число изопреновых единиц ($n = 10-20$); развернутая формула выглядит следующим образом [7; 197; 202]:



Полипренолы и их эфиры выступают предшественниками различных соединений, в частности изопреноидов. Эта большая группа природных компонентов подразделяется на два класса – терпены и стероиды [45; 197; 200].

Метаболитами изопреноидного обмена выступают:

- эндогенный дигоксин – эндогенный ингибитор мембранной Na^+/K^+ -АТФазы;
- убихинон – мембранный антиоксидант; вещество, помогающее переносу электронов через мембрану и нейтрализации свободных радикалов;
- долихол – соединение, необходимое в N-гликозилировании белков, производное полипренола.

Как в прокариотических, так и эукариотических клетках полиизопренолы находятся в мембранных фракциях. Ткани животных, грибы и одноклеточные организмы содержат α -насыщенные полиизопренолы – долихолы, в то время как полипренолы (α -ненасыщенные изопреноидные спирты) в основном обнаруживаются в листьях растений [205; 207].

Долихолы и полипренолы имеют сходную химическую структуру, лишь одно насыщенное изопреновое звено отличает их. В молекуле полипренолов хвойных растений длина цепочки углеродных атомов составляет $\text{C}_{55}\text{--}\text{C}_{110}$ [7; 221]. В организме животных и человека длина долихола аналогичная. Таким образом, благодаря структурному сходству долихола и полипренолов последние можно применять в целях профилактики различных патологий и лечения определенных заболеваний.

При приеме внутрь растительные полипренолы всасываются в кишечнике, затем в печени при участии полипренолредуктазы (SRD5A3) происходит их метаболизация в долихол. Классификация и функциональное разнообразие семейства стероид-5 α -редуктаз у эукариот рассмотрены в обзоре [140]. Современные представления о биосинтезе полипренолов и долихолов обобщены в работах [145; 211]; описаны ферменты насыщения изопреноидной цепи [186], схема биосинтеза доли-

хола пересмотрена в свете новых данных [168; 213]. Многие острые и хронические заболевания, тяжелые физические и эмоциональные нагрузки, стресс сопровождаются повреждением клеточных мембран, что осложняет нормальное действие долихолфосфатного цикла в клетках. При этом долихол усиленно выводится из организма, что приводит к его дефициту: нарушаются структура клеток, состояние тканей и функциональность органов. Полипренолы, замещая недостающий в организме человека долихол, способны обеспечить нормализацию долихолфосфатного цикла, восстановление и стабильность белковых молекул и их рецепторных связей в мембране.

Будучи ключевым процессом, долихолфосфатный цикл влияет на состояние всех органов и систем в организме человека. Долихолы незаменимы в процессах регенерации, дифференциации и пролиферации клеток. Результатом цикла выступает гликозилирование белков и липидов и синтез гликопротеинов – рецепторов, интерферонов, антител, гормонов (адреналина, инсулина, тестостерона, эстрогена), мембранных гликоконъюгатов, белков плазмы, ферментов и иммуноглобулинов и др. [12; 154].

Живые организмы содержат гликопротеины во всех клеточных мембранах, секретах, соединительной ткани. Гликопротеины выполняют жизненно важные биохимические и структурные функции: контролируют межклеточное взаимодействие, взаимодействие клетки с внешней средой и модулируют различные клеточные сигналы. Гликопротеины, имея способность к межклеточному распознаванию, помогают иммунной системе распознавать антигены патогенов, поддерживать иммунный статус клетки. Гликопротеины входят в состав коллагена и слизи [12; 154].

Будучи природными биорегуляторами, полипренолы играют важную роль в обмене веществ. Полипренолы и их производные – долихолы – отвечают за текучесть и проницаемость клеточных мембран, за восстановление клеток тканей и органов, стимулируют энергетические процессы и повышают регенеративный потенциал. Местом сосредоточения долихолов в организме человека являются почки, печень, поджелудочная железа, селезенка, мозг, сердце и другие жизненно важные органы [157].

Дефицит долихолов может повлечь ряд нарушений и патологических процессов, что еще раз подчеркивает их значимость в организме. Пониженный уровень долихола регистрируется при ревматизме и ряде других патологических состояний [41; 157]; описаны наследственные нарушения долихолового обмена, в том числе с поражением сетчатки [187].

Долихолы участвуют в процессе фосфорилирования. По некоторым данным, фосфаты долихолов благодаря своим гидрофобным свойствам действуют как переносчики гликозидных остатков через мембраны во время реакций гликозилирования и биосинтеза клеточной стенки [154; 190]. Учитывая расположение и количественное соотношение долихола и витамина Е, предполагается, что молекулы могут взаимодействовать друг с другом [53]. Они образуют цепь, по которой передвигаются свободные радикалы. Нарушение работы этой цепи влечет различные деструктивные процессы на молекулярном уровне и может быть связано с нейродегенеративными патологиями [46; 134; 187; 201; 208].

Стоит отметить, что при нарушении синтеза полипренолов возможно развитие многих заболеваний – от патологий кожи до синдрома Дауна [112; 208; 213].

Биомолекулы полипренолов выполняют функции регенерации клеток ткани, а также клеточных структур (мембран, митохондрий, рецепторов) и восстановления межклеточных взаимодействий [112]. Они контролируют синтез, сворачивание, созревание и внутриклеточный транспорт белков в эндоплазматической сети.

Для восстановления дефицита полипренолов их необходимо включить в рацион. Поступив в организм, полипренолы оказывают положительное действие на иммунную систему: повышают антиоксидантную защиту, улучшают липидный, белковый обмен, благотворно влияют на репаративно-регенерационные процессы, повышают жизнеспособность клеток.

Для полипренолов и их производных показана противоопухолевая и химиопрофилактическая активность [55; 83; 184; 200]. Полипренолы рассматриваются как компонент систем доставки цитостатиков: мицеллы на их основе усиливают действие доксорубина на клетки гепатокарциномы, не оказывая токсического влияния на нормальные гепатоциты [216]. Комплексы на основе полипренолов про-

являют избирательную цитотоксичность в отношении опухолевых клеток при отсутствии влияния на нормальные фибробласты [219].

Учитывая биологическую роль долихолов, приведем основные механизмы действия полипренолов.

1. Гепатопротекторный эффект: полипренолы участвуют в регенерации и сохранении целостности поврежденных мембран гепатоцитов, тем самым стимулируется процесс регенерации печени; полипренолы позволяют снижать воспалительные процессы, а также служат барьером от воздействия токсинов и способствуют повышению устойчивости к ним органа; нормализуют функциональную активность и улучшают состояние печени после заболеваний; в рамках синтеза гликопротеинов они обеспечивают нормальную работу долихолфосфатного цикла, участвуя в процессе гликозилирования.

2. Антиоксидантный эффект: полипренолы нейтрализуют свободные радикалы, тем самым предотвращая окислительный стресс; поглощают перекисные липиды, тем самым повышают активность супероксиддисмутазы и каталазы, улучшают энергетический обмен клетки, участвуют в окислительном фосфорилировании, активации функции митохондрий.

3. Нормализация липидного спектра крови. Полипренолы снижают уровень холестерина за счет перемещения долихола из эндоплазматического ретикулума в лизосомы. Растет доля липопротеидов высокой плотности, замедляется развитие атеросклероза. Этот механизм используется при сердечно-сосудистых заболеваниях, вызванных нарушением жирового обмена [19; 124; 182; 196].

4. Иммуностимулирующий эффект: полипренолы способствуют нормальному функционированию иммунной системы, повышая ее барьерные качества, стимулируют выработку естественного интерферона; повышают неспецифическую резистентность организма, увеличивают фагоцитарную активность макрофагов, производство лимфоцитов; способны воздействовать на биосинтез гликопротеинов, поддержание иммунного статуса клетки, транспорт иммуноглобулинов, генерацию нейтрофилов.

5. Нейропротективный и ноотропный эффект. Поддерживая уровень нейротрансмиттеров, полипrenoлы улучшают память и внимание. Описан антидепрессивный эффект, а также облегчение абстинентного состояния. Растительные композиции с ноотропными свойствами рассматриваются как средства поддержки когнитивных функций [43; 117; 181].

Необходимо отметить, что полипrenoлы положительно влияют на весь организм: помогают предотвращать и лечить различные хронические заболевания основных органов и справляться с перенапряжением жизненно важных систем (желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, центральной и периферической нервных систем, системы неспецифической защиты и иммунитета), улучшают физическую работоспособность и облегчают восстановление организма после нагрузок. Кроме того, они стимулируют репарацию клеток и сперматогенез, помогают справляться со стрессом, проявляют адаптогенную активность, способность к заживлению ран и язв. По экспериментальным данным, полипrenoлы также способны оказывать противовирусный эффект [105; 194].

Метаболитам изопреноидного обмена в организме человека отводится значимое место. В клинической практике нарушения метаболизма этого пути наблюдаются довольно часто при различных нейродегенеративных заболеваниях центральной нервной системы, эмфиземе бронхов, идиопатическом фиброзе легких, бронхиальной астме, язвенном колите, алкогольном циррозе печени, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, остеопорозе, остеоартрите, спондилёзе. Кроме того, эти нарушения замечены у больных при тромбозе сосудов, закупорке артерий, иммунодефицитных состояниях (ревматизм, стрептококковая инфекция), неврозах питания (булимия, анорексия), что определяет новые пути использования рассматриваемых биологически активных веществ в профилактике и комплексном лечении указанных заболеваний.

В ситуации значительного дефицита полипrenoлов в организме восстановление нормального их уровня при помощи продуктов питания может быть затруднительным, поскольку не всегда их нужное количество может быть получено в пределах адекватного объема пищи. В растительных тканях полипrenoлы накаплива-

ются в незначительных количествах, и только хвоя хвойных пород служит их промышленным источником. Таким образом, представляются целесообразными изучение и разработка технологий полипренолов в форме биологически активных добавок.

1.2 Технологический потенциал производства полипренолов

Полипренолы не получают путем химического синтеза, они образуются в природе. Зелень хвойных деревьев содержит полипренолы в большом количестве (0,5–2,0 % от массы сухой хвои, как правило, в виде сложных эфиров; их содержание в лиственных растениях составляет 0,05–0,10 %, в листьях Гинкго билоба – до 2,5 %). Полипренолы идентифицированы в хвое сосны [178; 222], листьях гинкго билоба [146; 147; 158; 198], листьях винограда [135; 223] и роз [212]; сравнительная характеристика их содержания в хвое и гинкго приведены в работах [8; 116]. Целительные свойства пихты, сосны, лиственницы давно известны человечеству. Но выделение полипренолов с сохранением их нативных свойств требует определенных технологических решений [16; 39; 52; 65]. Хвойное сырье рассматривается как источник биологически активных веществ для пищевой промышленности [64; 121; 122; 176], разрабатываются технологические модели его получения [40; 84; 126]; изучена биоиндикационная способность сосны обыкновенной [107].

Исследование полипренолов началось в 1925 г. В 1990-х гг. их стали получать в США и Японии долихолы выделяли переработкой свиной печени. Тем не менее наладить производство на базе этого метода не удалось, технология требовала очень высоких затрат: 2 т свиной печени позволяли выделить всего 1 г долихолов. Позднее было запущено промышленное производство полипренолов из природного сырья, а именно пихты сибирской. Деревья в данном случае не вырубаются, применяется пихтовый лапник, остающийся при лесозаготовке. Полипре-

нолы получают путем многоступенчатой экстракции, их фармацевтическая концентрация достигает 95–96 % [6; 18; 139; 150].

Широкое распространение получил препарат «Абисиб». Этот водный экстракт хвои сибирской пихты разработан в НИИ биологии и биофизики при Томском государственном университете. Технология его получения основана на том, что отвар хвои перегоняется при высоких температурах с использованием водяного пара [14; 121].

Следует отметить, что методы углекислотной и органической экстракции наиболее популярны в настоящее время в России при производстве полипrenoлов в промышленных масштабах. В 2008 г. российские производители использовали в качестве сырья для получения полипrenoлов лапник ели, что было сделано впервые в мире [46].

Сегодня полипrenoлы являются объектом активного изучения, разрабатываются новые технологии их производства. В настоящее время зарегистрировано более 500 патентов на получение этих уникальных биорегуляторов. Запатентованы способы комплексной переработки древесной зелени хвойных пород [85; 87], выделения нейтральных веществ из побочных продуктов [86], получения концентратов направленного действия [83]; разработаны методы синтеза полипrenoлов [17; 177] и системы их разделения [204; 220].

В последние годы наблюдается рост интереса к комплексу веществ, накапливающихся в различных тканях облепихи, и к возможностям их переработки. Ученые выяснили, что не только облепиховое масло может содержать ценные биологические вещества. В частности, объектом исследования стали липофильные компоненты, содержащиеся в отходах производства облепихового масла – облиственных побегах облепихи [79].

Экстрагентом природного сырья служит гексан – аналог экстракционного бензина, который позволяет эффективно извлекать липофильные компоненты. С помощью методов хромато-масс-спектрометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии выявлены 67 нейтральных и 29 кислых компонентов, содержащихся в облиственных побегах облепихи, в том числе полипrenoлы, долихолы,

тритерпеновые спирты и кислоты, стерины [44]. Полипrenoлы и долихолы составляют до 4,2 % от массы экстракта. В их фракции преобладают компоненты с длинной цепи 11 и 17 изопреновых единиц.

Изучена экстракция петролейным эфиром таволгоцвета Шренка (*Spiraeanthus schrenkianus* Maxim.) на присутствие полипrenoлов. Таволгоцвет Шренка – эндемичное растение, произрастающее на юге Казахстана, является представителем семейства *Rosaceae* и единственным в своем роде *Spiraeanthus*. Отсутствие близких родственных связей, необычные характеристики растения позволяют отнести его к древним реликтам. В пустынях растет даже в самое жаркое время года [54]. Ранее данное растение химически не изучалось.

Надземную часть таволгоцвета, собранную на склонах хребта Нижний Боралдай Южно-Казахстанской области Республики Казахстан, высушивали и измельчали до степени помола 2,5–3,0 мм. К измельченному сырью (31,5 г) добавляли 390 г 5 % водного раствора гидроокиси натрия, после чего перемешивали на магнитной мешалке в течение 2 ч при температуре реакционной смеси, фильтровали и переносили в делительную воронку [54].

Экстрагировали трижды петролейным эфиром при его соотношении с фильтратом 1:1, с добавлением этанола (7 % от фильтрата) в качестве дезэмульгатора. Все экстракты объединялись, растворитель отгоняли на роторном испарителе. Упаренный экстракт представляет собой 0,051 г желтого маслообразного вещества, выход которого составляет 0,165 %.

Для определения количественного содержания полипrenoлов в полученном экстракте проведен анализ при помощи метода обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии высокого давления. Использован прибор Hewlett Packard Agilent 1100 Series в изократическом режиме. Условия исследования: аналитическая колонка, заполненная сорбентом Сепарон SGX CN при аттестации стандартного образца – смеси полипrenoлов пихты сибирской; 4×150 мм с размером частиц 5 мкм; подвижная фаза включает метанол и изопропиловый спирт 50:50; детектирование при длине волны 210 нм; температура колонки комнатная;

скорость подвижной фазы 0,5 мл/мин; объем вводимой пробы 20 мкл; метчик – смесь полипренолов пихты сибирской с 13–19 изопреновыми звеньями.

Обработка данных производится с использованием программного обеспечения ChemStation. Количественное содержание фракции полипренолов в исследуемых образцах определено методом сравнения с внешним стандартом. По результатам ВЭЖХ (рисунок 2) количественное содержание фракции полипренолов в экстракте таволгоцвета Шренка составляет 1,2 %.

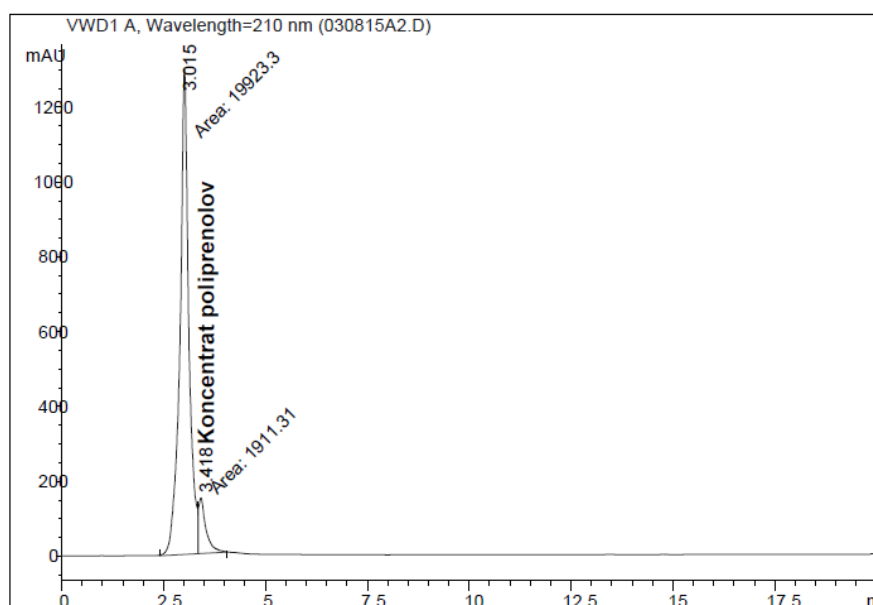


Рисунок 2 – Хроматограмма экстракта таволгоцвета Шренка [54]

Таким образом, методом ВЭЖХ впервые обнаружено содержание полипренолов в экстракте таволгоцвета Шренка. Наряду с ВЭЖХ для идентификации и количественного определения полиизопреноидов применяются масс-спектрометрические методы [163; 172]. Результаты исследования свидетельствуют о перспективности выделения и идентификации полипренольных соединений из данного эндемичного растения, изучения их состава и особенностей строения, модификации молекул для получения новых производных, а также углубленного изучения их биологических свойств и функциональной активности [50; 202; 209].

В науке продолжают поиски эффективного экстракционного метода выделения полипренолов из растительного сырья. Так, в лесохимической отрасли уче-

ные научились извлекать из хвойной зелени полиизопреноидные спирты с помощью метода селективной экстракции нейтральными растворителями. Другой способ получения полипренолов основывается на последовательной экстракции. В качестве экстрагентов выступают сжиженная углекислота и углеводородный растворитель. В обеих технологиях за этапом экстрагирования следует применение гидролиза и колоночной хроматографии [60; 62; 63].

Науке известен способ выделения полипренолов из хвои кипариса японского или пихты японской моми, заключающийся в экстракции хвои деревьев. Экстрагентами служат органические растворители: галогенуглеводороды, простые и сложные эфиры и кетоны. Для выделения полипренолов используют методы гидролиза, хроматографии, дробного растворения, осаждения и молекулярной перегонки. Стоит отметить, что данный способ имеет ряд недостатков: во-первых, в данном случае хвоя отделяется от побегов, а во-вторых, при экстракции извлекаются все растворимые вещества сразу, такая неселективность в дальнейшем усложняет выделение и очистку полипренолов [6; 63].

Отметим еще одну технологию получения биологически активных веществ. Измельченная свежая древесная зелень хвойных обрабатывается водно-бензиновой паровой смесью. Затем следует многоступенчатая переработка конденсата с выделением провитаминного и витаминсодержащего концентратов, а также комбинирование названных продуктов при нанесении на смесь свежей и распаренной древесной зелени. Сочетание насыщенных углеводородов (бензина) с водяным паром позволяет снизить температуру обработки сырья и, таким образом, обеспечить сохранность ценных веществ. В результате получается нелетучая воскообразная масса зелено-коричневого цвета, в состав которой входят полипренолы, ацетаты, фитостерины и их сложные эфиры, тритерпеновые спирты, глицериды жирных кислот, хлорофиллы и каротиноиды, фосфолипиды, высшие жирные кислоты и др. Несмотря на обширный список извлекаемых при таком способе нативных веществ, не все активные вещества могут быть выделены из древесной зелени при экстракции малополярным углеводородным экстрагентом. Кроме того, технологический процесс довольно сложен и включает много стадий [82].

В широком спектре различных технологий получения биологически активных веществ из растительного сырья можно выделить следующий. В первую очередь из древесной зелени пихты удаляется масло, что достигается воздействием водного пара. Затем следует этап настаивания в 55 % водном растворе изопропанола при температуре 30–60 °С, после чего настой фильтруется и охлаждается. В результате образуются твердый воск и два жидких слоя, из которых при помощи разделения и упаривания изопропанола получают хлорофилл-каротиновую пасту (жирорастворимые вещества) и пихтовый экстракт (концентрат водорастворимых веществ). Целевой продукт имеет вид нелетучей желто-коричневой или темно-оранжевой массы консистенции жидкого меда, которая содержит ряд веществ: полипренолы, фитостерины, каротиноиды, алканолы, нейтральные сескви-, ди- и тритерпеноиды и др. Очевидным минусом данной технологии выступает применение такого экстрагента с высокой полярностью, как водный изопропанол. В результате его применения в конечном продукте обнаруживается ряд сильных смоляных и высших кислот, что снижает потребительские качества продукции [6; 123; 218].

Среди инновационных методов получения полипренолов следует отметить способ двойной экстракции. Сущность метода заключается в том, что сырье экстрагируется сжиженной углекислотой в два этапа. На первом этапе измельченную древесную зелень пихты (степень помола до 5 мм) экстрагируют в течение 3 ч в докритических условиях при температуре ниже 31,1 °С и давлении менее 72,5 атм с выводом компонентов пихтового масла. На втором этапе отработанное сырье подвергается экстракции на протяжении 2 ч в сверхкритических условиях при температуре выше 31,1 °С и давлении более 72,5 атм. Данный способ обеспечивает высокий выход и чистоту ацетатов полипренолов [18; 82]. Учитывая востребованность полипренолов на потребительском рынке, исследования в данной области активно продолжаются: разрабатываются новые лекарственные формы, включая наноэмульсии и комплексные соединения [162; 192; 217; 219].

1.3 Использование полипrenoлов при производстве специализированных продуктов, в том числе биологически активных добавок

В 1994 г. в России биологически активные добавки были выведены из группы лекарственных средств, их начали регистрировать отдельно. Это стало отправной точкой распространения БАД в нашей стране. Начиная с 1998 г. БАДы активно продвигались на российском рынке и стали пользоваться успехом у потребителей. Среди основных факторов роста их популярности следует назвать ухудшение экологической ситуации, нарушение структуры питания и существенное снижение показателей здоровья населения. Способность биологически активных добавок корректировать структуру питания признана во всем мире, поэтому данная область считается очень перспективной [36; 68; 70; 120]. Минздрав России четко определяет эти продукты: «БАДы, или так называемые нутрицевтики и парафармацевтики, – это концентраты биологически активных веществ, предназначенные для непосредственного приема или введения в состав пищевых продуктов с целью обогащения рациона питания человека отдельными биологически активными веществами или их комплексами» [67; 72].

В соответствии с этим определением в число БАД входят:

- витамины и минералы;
- аминокислоты, жирные полиненасыщенные кислоты;
- адаптогены;
- ферменты;
- моно- и дисахариды;
- пищевые волокна;
- эубиотики: живые культуры микроорганизмов, свойственные человеческому организму [72].

Выделяются три группы биологически активных добавок. Первая группа включает нутрицевтики – добавки к пище, применяемые для коррекции ее химического состава (служат дополнительными источниками нутриентов: белка, аминок-

кислот, жиров, углеводов, витаминов, минеральных веществ, пищевых волокон). Вторая группа – парафармацевтики, они используются для профилактики, вспомогательной терапии и поддержки функциональной активности органов и систем (полипrenoлы, эфирные масла, органические кислоты, кофеин, гликозиды, биогенные амины, биофлавоноиды и т. п.). Третью группу представляют эубиотики – ферментные и бактериальные препараты, которые формируют естественную микрофлору кишечника [72].

Специализированные продукты на базе полипrenoлов – это высокоэффективные натуральные средства направленного действия, обладающие взаимопотенцирующими фармакодинамическими свойствами и имеющие пролонгированный эффект.

Преимущества продуктов на основе полипrenoлов:

- оптимальные дозировки активных компонентов, высокая эффективность за счет синергизма действия;
- нетоксичность и отсутствие побочных эффектов;
- возможность длительного приема, в том числе пожилыми людьми.

Согласно решению Комиссии Таможенного союза от 07.04.2011 № 622 «О внесении изменений в Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)», полипrenoлы вошли в список незаменимых пищевых веществ. По своему значению для организма человека они приравнены к витаминам и минеральным веществам.

Адекватный уровень потребления полипrenoлов в качестве биологически активных добавок – 10 мг/сут, максимальный – 20 мг/сут. Лекарственные препараты содержат полипrenoлы в концентрации не менее 95 %. Суточная доза составляет 54 мг, разовая – 18 мг (по 18 мг 3 раза в день).

Как отмечалось, прием растительных полипrenoлов способствует восстановлению структуры и функций многих жизненно важных внутренних органов. Именно биологическая активность полипrenoлов подготовила почву для биотех-

нологического производства препаратов на их основе для терапевтического использования.

В последние годы особый интерес исследователей вызывает фармакологическая активность полипренолов и их производных, представителей большой группы полиизопреноидов. Химики и фармакологи открыли новые возможности этих веществ в области терапии, появились новые патенты на биологически активные соединения. Полипренолы и их производные стали объектом пристального изучения в Японии.

Среди полезных качеств данных веществ следует отметить выраженное противоязвенное и гипотензивное действие, способность восстанавливать работу печени в случае воспалений и нарушений в жировом и углеводном обмене. Лечение анемии, диабета, атеросклероза, заболеваний, вызванных иммунодефицитом, — лишь малый список сфер, где применяются запатентованные препараты этой группы. Данные соединения повышают сопротивляемость организма различным инфекциям. Благодаря своим противовирусным свойствам полипренолы эффективны в борьбе с вирусными инфекциями, такими как грипп и простуда. Они подавляют репликацию вирусов, улучшают иммунную защиту и снижают риск развития осложнений [103; 105; 148; 199]. Полипренолсодержащий препарат Фоспренил применяется в ветеринарной практике: при включении его в схему лечения парвовирусного энтерита собак выживаемость в опытной группе составила 90 % против 60 % в контрольной [91].

Цитостатики, применяемые в онкологии, ограничены высокой токсичностью и недостаточной избирательностью действия, поэтому продолжается поиск средств с иным механизмом. Противоопухолевая активность изопренолов показана в ряде работ [55; 83; 184; 200; 216; 219]. Для скрининга таких соединений используют специализированные тест-системы.

Зарубежные ученые выявили, что изопренолы обладают противоопухолевой активностью. Существуют специальные тест-системы для скрининга и оценки препаратов от рака. В России такие испытания проводятся с участием лабораторных животных (более 30 модельных систем), а также в ряде случаев *in vitro* — для опре-

деления цитотоксической активности вещества. В состав систем тестирования всегда входят карцинома легких и меланома. Исследуется возможность косвенного воздействия препаратов на развитие опухолевого процесса через гемостаз или противоопухолевый иммунный ответ [59; 94].

Эти же модели применяют для оценки веществ с химиопрофилактическим потенциалом. На модели канцерогенеза предстательной железы, индуцированного N-метил-N-нитрозомочевинной и смесью эфиров тестостерона у самцов крыс Wistar, длительное пероральное применение полипrenoлов из хвои *Picea abies* L. и *Pinus sylvestris* L. снижало частоту и множественность простатической интраэпителиальной неоплазии и рака предстательной железы [55].

Установлено, что длительное применение полипrenoлов препятствует развитию раковых заболеваний, поскольку они имеют антиканцерогенное действие, обладают химиопрофилактической активностью. В связи с этим препараты на основе полипrenoлов успешно применяются в урологии и онкоурологии.

Известно, что во многих странах, в том числе в России, в онкологической практике очень распространен рак простаты. Кроме того, у 80–90 % мужчин старше 80 лет регистрируется доброкачественная гиперплазия простаты.

Отдельно оценивалась активность хвойного провитаминного концентрата, в состав которого наряду с полипrenoлами входят фитол, фитостерины, каротиноиды и витамин Е. В доклиническом исследовании на кастрированных самцах крыс Wistar с гиперплазией предстательной железы, индуцированной смесью эфиров тестостерона, концентрат вводили в лечебном и лечебно-профилактическом режимах, препаратом сравнения служил экстракт *Serenoa repens*. Торможение прироста простатического индекса составило 50,4 % и 56,5 % против 34,5 % и 36,2 % соответственно, однако статистически значимых различий между группами достичь не удалось. Авторы заключают, что фармакологические эффекты концентрата сопоставимы с экстрактом *Serenoa repens*, с тенденцией к большей активности в лечебно-профилактическом режиме [42].

В России полипrenoлы изначально изучали как гепатопротекторы: средства предупреждения поражений печени и лечения ее патологий [15]. В том же направ-

лении шла разработка лекарственных препаратов и БАД на основе этих биорегуляторов [80; 130]. Печень первой принимает метаболическую нагрузку от ксенобиотиков, поступающих с пищей и водой. Их биотрансформация протекает преимущественно в гепатоцитах. Отсюда значение алиментарного фактора в поддержании функционального состояния органа и обоснованность разработки специализированных продуктов направленного действия.

Гепатопротекторные вещества разделены на восемь классов, с учетом этого деления и разрабатываются фармацевтические препараты и биологически активные добавки. Если говорить о БАД, то следует упомянуть, что область защиты и поддержания функций печени занимает большую долю в продажах специализированных продуктов здорового питания. Полипrenoлы выделились в самостоятельный класс гепатопротекторов и приобрели приоритетное значение на мировом рынке БАД [46].

Среди причин, сдерживающих широкое распространение полипrenoлов, следует назвать следующие:

- высокая стоимость: в некоторых случаях стоимость рекомендуемого курса приема полипrenoлов превышает 30 000 р., что в нашей стране доступно немногим;

- отсутствие рекомендаций по применению в клинической практике, несмотря на доказанную в исследованиях эффективность при ряде серьезных патологий, при этом существующие лекарственные средства зарегистрированы в качестве гепатопротекторов;

- отсутствие господдержки: полипrenoлы официально признаны необходимыми для здоровья человека природными веществами, поэтому необходимы государственные программы по их популяризации и финансированию исследований. Основной объем этих работ проводится в основном зарубежными научными организациями и учреждениями.

В российском законодательстве предусмотрены следующие формы регистрации рассматриваемой продукции:

– лекарственный препарат – проходит все этапы исследований и согласований, предусмотренных для такой формы регистрации. Отличается высокой стоимостью и длительностью регистрации. Главный фактор цены конечного лекарственного препарата – массовость выпуска: чем больше объем производства, тем ниже цена для конечного потребителя. Ключевой момент: большой спрос, большой рынок сбыта;

– биологически активная добавка. Согласно законодательству России, БАД не относится к лекарству, это специализированный продукт с направленными функциональными свойствами. В отличие от лекарственного препарата, у БАД достаточно доступная процедура и стоимость регистрации. Впрочем, этого нельзя сказать о рынке сбыта, учитывая низкий уровень культуры питания, недостаточную информированность и подготовку врачебного корпуса. По этой причине потребитель часто негативно настроен к биологически активным добавкам и необходимости их использования.

В России проводились исследования БАД к пище на основе полипренолов из еловой хвои. Требовалось установить, какое действие оказывают добавки на организм, какова их биодоступность. По результатам эксперимента, проведенного на млекопитающих, выявлено, что 0,3–0,4 % от вводимых в пищеварительный тракт полипренолов участвуют в обменных процессах. Около 60 % от этого числа метаболизируются в печени в виде фосфатов, долихолов и эфиров с жирными кислотами. В рамках клинических исследований полипренолы сравнивались с известными гепатопротекторными препаратами («Гептрал», «Эссенциале форте Н», «Легалон»). Отметим, что гепатопротекторы способствуют восстановлению поврежденных клеток печени, нормализации гомеостаза, увеличению устойчивости печени к воздействию патогенных факторов, оптимизации ее функций и активации репаративно-восстановительных процессов. Выявлена более высокая эффективность лечения полипренолами в сравнении с лекарственными средствами, используемыми при заболеваниях печени различной этиологии [41; 46].

Петербургские ученые провели исследование с участием пациентов с заболеваниями печени и желчевыводящих путей, которые получали препараты с поли-

пренолом. В результате были выявлены положительное воздействие на факторы развития атеросклероза и выраженное воздействие на липидный обмен. Препараты с полипренолом показали более высокую лечебную и профилактическую активность, чем «Эссенциале Форте» [46].

Лечение полипренолами на протяжении 12 недель показало следующие результаты: повышался уровень антиатерогенных липопротеидов и в 1,6 раза снижался коэффициент атерогенности, т. е. нормализовался липидный спектр крови. К 4-й неделе пришел в норму уровень глюкозы. Заметно улучшилась защита от свободных радикалов, через 6 недель терапии рост составил 94 %, через 8 недель – 175 %, спустя 12 недель – 155 % от исходного уровня.

Механизм этого эффекта связан с участием полипренолов и долихолов в антиоксидантной защите фосфолипидных мембран [53; 195]. Переносимость полипренолсодержащих добавок оценивалась в натуральных наблюдениях: побочных эффектов не зарегистрировано [89]. На этой основе разработана линейка биокomплексов направленного действия [127; 185], включающая продукт для комплексного лечения сердечно-сосудистых заболеваний [20; 133; 170].

1.4 Анализ российского рынка биологически активных добавок

Анализ российского рынка БАД позволил оценить востребованность направления и позиционирование разработанных биокomплексов. Задача этого этапа состояла в том, чтобы определить фазу развития рынка, сложившуюся структуру каналов сбыта, ценовые диапазоны и характер потребительского спроса, поскольку перечисленные параметры задают внешние ограничения для вывода любого нового продукта независимо от качества его состава.

Современная структура рынка формировалась на протяжении примерно трех с половиной десятилетий. В начале 1990-х гг. ассортимент складывался стихийно,

почти целиком за счет импорта, при отсутствии единой процедуры допуска продукции; лишь к концу десятилетия были введены государственная регистрация и унифицированные требования к безопасности и маркировке, а контроль качества ужесточен. В 2000-е гг. на рынок вышли отечественные производители, и уже в 2010-е гг. импортозамещение постепенно переросло в самостоятельную продуктовую разработку. Введенная в 2023 г. обязательная маркировка сделала оборот рынка прозрачным для анализа: начиная с мая 2024 г. сведения о продаже добавок передаются в систему мониторинга товародвижения, благодаря чему отрасль получила возможность опираться на сплошной учет, а не на выборочные оценки [69].

Введение обязательной маркировки позволило впервые измерить структуру рынка по данным сплошного учета. По данным оператора системы маркировки, совокупный розничный объем рынка БАД в России по итогам 2025 г. составил 279 млрд р. [137], из которых на аптеки пришлось 224 млрд р., а на онлайн-каналы – 55 млрд р. [125] (рисунок 3).

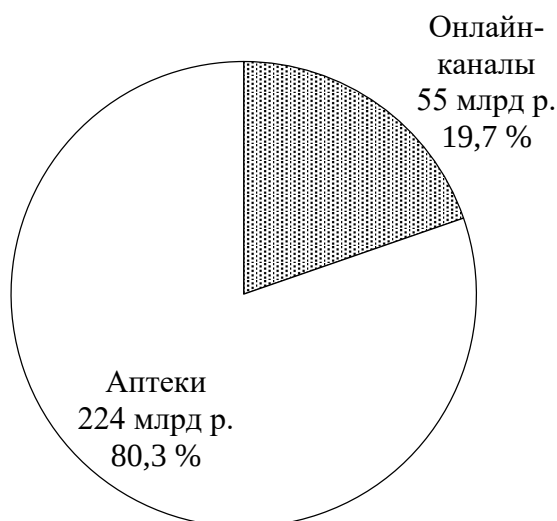


Рисунок 3 – Структура продаж БАД по каналам реализации в России в 2025 г.

В натуральном выражении за тот же период в оборот введено 894 млн упаковок, реализовано конечному потребителю – 596 млн [2]. До внедрения маркировки объем рынка оценивался сторонними экспертами в 102 млрд р. [137], что характеризует масштаб погрешности выборочных методов оценки. Аптека остается основ-

ным каналом покупки: по отраслевым оценкам, около 71 % потребителей (по данным опросных исследований) выбирают ее, поскольку доверяют консультации фармацевта больше, чем описанию товара в карточке интернет-магазина [37]. Онлайн-канал при этом растет быстрее, и доля покупок без участия специалиста увеличивается.

Динамика рынка различается в стоимостном и натуральном выражении. По итогам 2025 г. аптечные продажи БАД в рублях увеличились на 23,9 % и достигли 182,5 млрд р., тогда как в упаковках объем сократился на 0,4 %, до 409,2 млн (рисунок 4) [114].

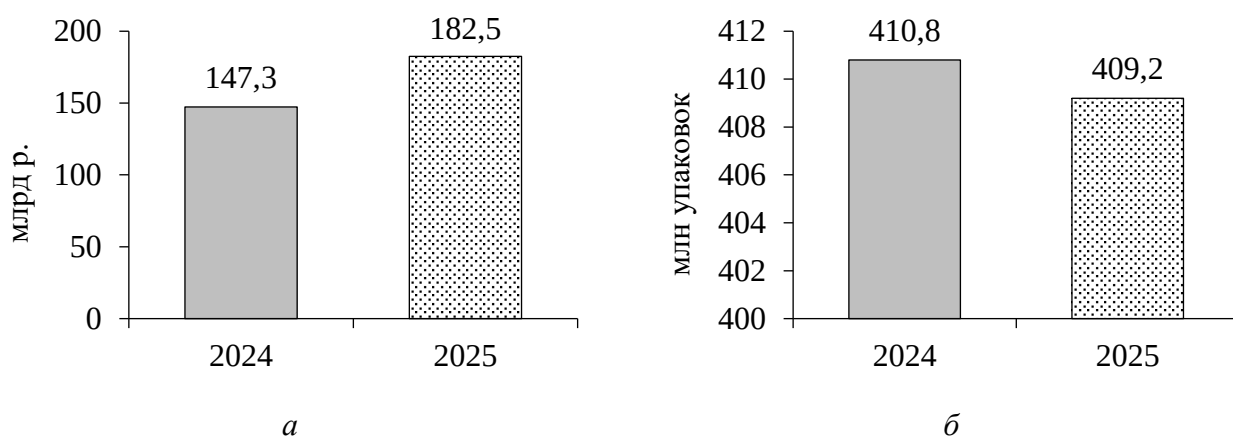


Рисунок 4 – Динамика аптечного рынка БАД России в стоимостном (а) и натуральном выражении (б)

Средневзвешенная цена упаковки в декабре 2025 г. составила 470,7 р. Таким образом, прирост стоимостного объема обеспечен динамикой цен при стагнации числа покупок.

Используемые в работе оценки получены из источников с несовпадающим охватом учета – системы маркировки, розничного аудита, отраслевой аналитики и аналитических обзоров рынка [3; 5; 10; 71; 95; 100], а также международных исследований потребительского сектора [164], в связи с чем прямое сопоставление их показателей некорректно. Система маркировки фиксирует движение товара по всем каналам реализации, включая точки продаж, не охваченные панелью розничного аудита, и разграничивает стадии товародвижения: производство (более

740 млн упаковок), ввод в оборот (894 млн упаковок) и розничные продажи (596 млн упаковок) за 2025 г. [2; 137]. Данные розничного аудита относятся только к аптечному сегменту и формируются по репрезентативной выборке аптечных организаций: 182,5 млрд р. и 409,2 млн упаковок за 2025 г. [114]. Показатели отраслевой аналитики по объемам выпуска (436 млн упаковок в 2024 г. [4]) рассчитаны по иной методике товарного учета и с данными системы маркировки не сопоставимы: расхождение обусловлено различиями в определении учетной единицы продукции и в охвате круга производителей. Таким же образом расходятся и оценки доли отечественной продукции: по данным системы маркировки – 84 % [125], 85,1 % в упаковках и 68,8 % в рублях по аптечному сегменту [114]. В настоящей работе показатели каждого источника используются изолированно: по системе маркировки характеризуются канальная структура рынка и совокупный объем легального оборота, по данным розничного аудита – динамика, брендовая и ценовая структура аптечного сегмента, по данным отраслевой аналитики – внутренне сопоставимый ряд объемов выпуска.

Расширяется и собственная производственная база отрасли. Выпуск БАД в России в 2024 г. вырос на 6 %, с 411 до 436 млн упаковок (рисунок 5) [4]. Параллельно с выпуском продукции под собственными марками развивается контрактное производство. Собственные торговые марки на рынок выводят аптечные сети, продуктовый ретейл и косметические компании, а услуги контрактного производства предоставляют 13 из 15 крупнейших отечественных предприятий отрасли [11; 119]. Разработанные в рамках диссертационного исследования биокомплексы выпускаются на производственной базе ООО «Артлайф» (г. Томск) – предприятия полного цикла, сертифицированного по международным стандартам и располагающего собственной лабораторией входного контроля сырья.

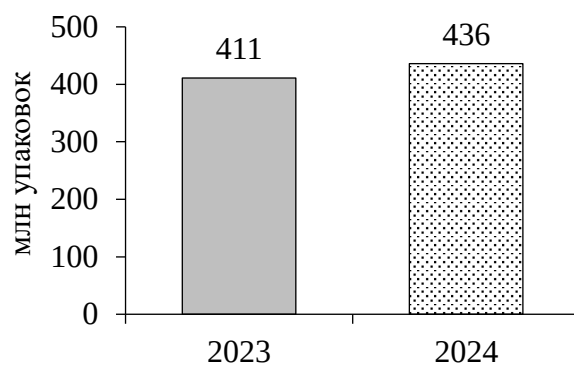


Рисунок 5 – Производство БАД в России в натуральном выражении

Соотношение отечественной и импортной продукции смещается в пользу российских производителей. В декабре 2025 г. на них приходилось 85,1 % аптечных продаж в упаковках и 68,8 % в рублевом эквиваленте; за год эти доли выросли на 2 п. п. в натуральном выражении и на 3,1 п. п. в стоимостном (рисунок 6) [114]. Разрыв между натуральной и стоимостной долей обусловлен разницей цен: упаковка отечественной добавки стоила в среднем 380 р., импортной – 985 р. Доля отечественных производителей в выручке, таким образом, отстает от их доли в физическом объеме продаж, что указывает на незанятую нишу отечественной продукции верхнего ценового диапазона.

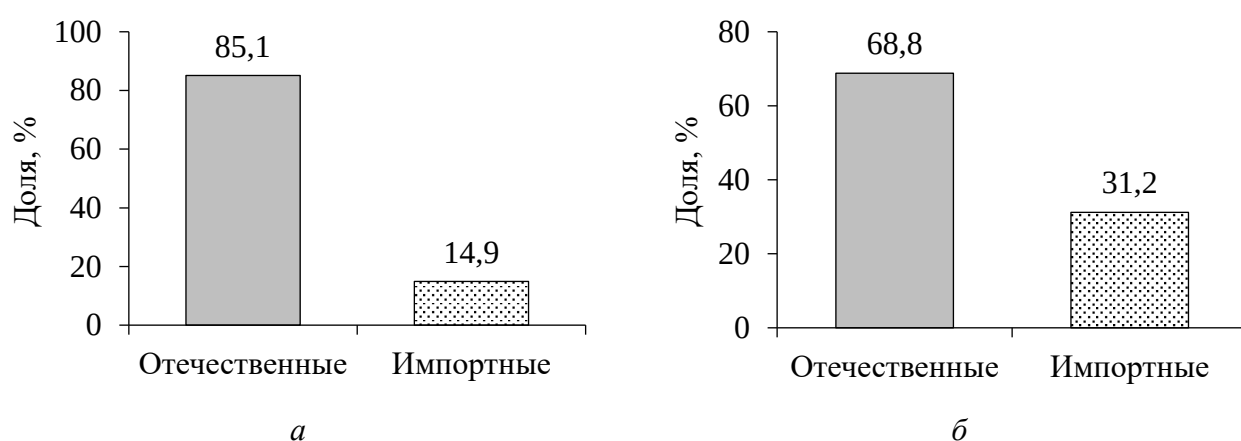


Рисунок 6 – Соотношение продаж отечественных и импортных БАД на аптечном рынке России (декабрь 2025 г.) в натуральном (а) и стоимостном выражении (б)

Конкурентная среда характеризуется сосуществованием крупных национальных компаний и премиальных зарубежных брендов. В декабре 2025 г. аптеки реализовали 2,9 тыс. брендов БАД от 1 тыс. производителей [114]. Лидирует «Эвалар» с долей 13,8 % в стоимостном выражении, за ним следуют «Квадрат-С» (9,1 %) и Solgar (5,9 %); суммарно первая десятка производителей занимает 48,3 % рынка (рисунок 7).

Приведенные доли рассчитаны по аптечному каналу и не учитывают производителей, реализующих продукцию через собственные дистрибьюторские сети. Более половины стоимостного объема рынка формируется за пределами первой десятки.

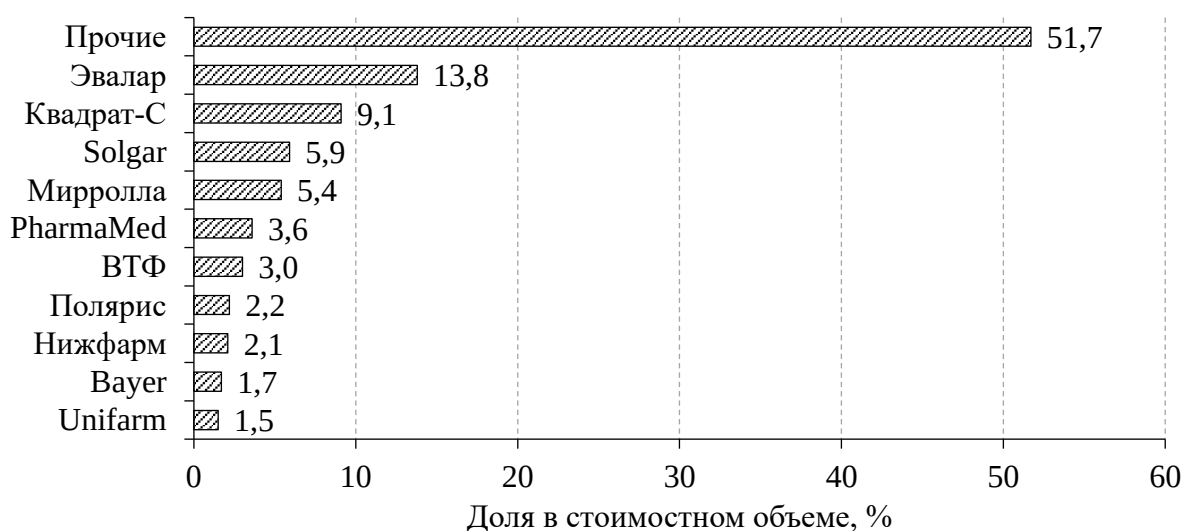
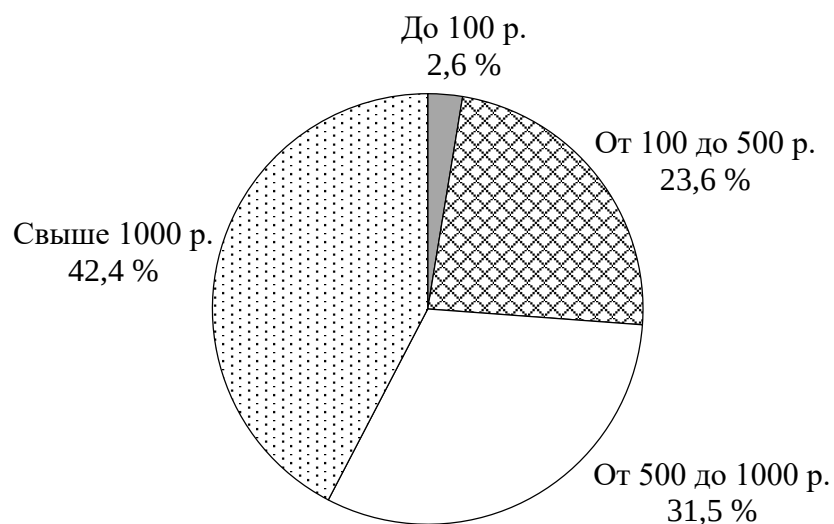


Рисунок 7 – Распределение долей крупнейших производителей на аптечном рынке БАД России (декабрь 2025 г.)

Ценовая структура рынка сместилась вверх. В декабре 2025 г. на добавки дороже 1000 р. за упаковку пришлось 42,4 % стоимостного объема аптечных продаж, на диапазон 500–1000 р. – 31,5 %, на 100–500 р. – 23,6 %, на продукцию дешевле 100 р. – 2,6 % [114] (рисунок 8).



Примечание – Сумма долей составляет 100,1 % вследствие округления исходных данных.

Рисунок 8 – Структура аптечных продаж БАД по ценовым сегментам (декабрь 2025 г.)

За год доля верхней категории выросла на 3 п. п. при сокращении долей остальных трех; средневзвешенная цена упаковки в верхнем сегменте составила

1736 р. против 48 р. в нижнем, практически исчезнувшем с аптечной полки. Смещение продаж в верхние ценовые категории происходит одновременно с сокращением рынка в натуральном выражении. Это переключение спроса на более дорогую продукцию, а не общий инфляционный сдвиг шкалы цен.

Выбор функциональных направлений разработки определялся распространенностью соответствующих нарушений среди населения. Неалкогольная жировая болезнь печени занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваний внутренних органов в России: согласно исследованию DIREG 2, ее распространенность среди амбулаторных пациентов выросла с 27 % в 2007 г. до 37,3 % в 2015 г. [38]. Не менее актуальны когнитивные нарушения, особенно в старших возрастных группах: по данным эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ, включившего 3545 чел. старше 65 лет в 11 регионах России, когнитивные нарушения выявлены у 60,8 % обследованных, из них выраженные нарушения – у 19,9 % [58]. Коррекция когнитивных функций у лиц старших возрастных групп является целевым направлением действия разработанного биокомплекса на основе полипренолов для профилактики и коррекции обменных нарушений нервной системы.

Результаты проведенного анализа определили рамку дальнейшей разработки. Рост рынка обеспечивается преимущественно ценой при стагнации натурального объема продаж, нижний ценовой сегмент вытесняется, а решение о покупке все чаще принимается без участия специалиста. В этих условиях конкурентное преимущество нового продукта определяется не ценовым позиционированием, а составом, качеством сырья и возможностью подтвердить заявленный эффект клиническими данными. Поэтому направлениями разработки выбраны функциональные группы с высокой распространенностью нарушений, сырье направленного действия – основой рецептур.

Заключение по главе 1

В первой главе рассмотрены биологическая роль полипrenoлов, источники сырья, технологии получения и применение в специализированных пищевых продуктах.

Дефицит долихоллов, возникающий при повреждении клеточных мембран и усиленном выведении, нарушает структуру клеток и функции тканей и регистрируется при ряде патологических состояний [157; 187]. Экзогенные полипrenoлы способны этот дефицит восполнять.

В клинических исследованиях полипrenoлы сравнивались с известными гепатопротекторами («Гептрал», «Эссенциале форте Н», «Легалон») и по критерию эффективности им не уступали [15; 46]. Именно поэтому они выделились в самостоятельный класс гепатопротекторов. Развитие направления сталкивается с двумя взаимосвязанными задачами: поиск источников сырья с высокой степенью очистки и технологии, сохраняющие активность и биодоступность действующих веществ.

Однако востребованность продукта определяется не только обоснованностью рецептуры, но и структурой рынка, каналами сбыта и поведением конечного потребителя. Анализ российского рынка биологически активных добавок показал, что рынок растет за счет цены, а не объема.

По итогам 2025 г. аптечные продажи в рублях увеличились на 23,9 % и достигли 182,5 млрд р., тогда как в упаковках – сократились на 0,4 %, до 409,2 млн р. (рисунок 4) [114]. Ценовая структура сместилась вверх: в декабре 2025 г. на добавки дороже 1 000 р. за упаковку пришлось 42,4 % стоимостного объема, тогда как нижний ценовой сегмент практически исчез с аптечной полки (см. рисунок 8) [114]. Основным каналом продаж остается аптека – 224 из 279 млрд р. совокупного розничного объема, или 80,3 % (см. рисунок 3) [125]. Онлайн-канал при этом растет быстрее, и решение о покупке все чаще принимается без участия специалиста.

В аптечном сегменте отечественные производители удерживают 85,1 % продаж в упаковках и 68,8 % в стоимостном выражении; за год эти доли выросли на

2 и 3,1 п. п. соответственно (см. рисунок 6) [114]. Рынок сконцентрирован в верхней части: первая десятка производителей во главе с «Эваларом» (13,8 %) занимает 48,3 % стоимостного объема, однако более половины формируется за ее пределами (см. рисунок 7) [114]. Конкурентное преимущество дают состав, качество сырья и возможность подтвердить заявленный эффект клиническими данными.

Выбор функциональных направлений разработки – гепатопротекторного и когнитивного – определялся распространенностью соответствующих нарушений: доля неалкогольной жировой болезни печени среди амбулаторных пациентов выросла с 27 % до 37,3 % (DIREG 2) [38], когнитивные нарушения выявлены у 60,8 % лиц старше 65 лет (ЭВКАЛИПТ) [58].

Разработка новых специализированных продуктов на основе полипrenoлов и их комбинаций с другими биологически активными веществами остается актуальным направлением. Такие продукты способны поддержать здоровье и качество жизни населения, что и определило цель и задачи диссертационной работы.

2 Организация эксперимента, объекты и методы исследования

2.1 Общая схема работы

Диссертационная работа выполнена в семь этапов, схема которых представлена на рисунке 9: от анализа научных трудов и патентных решений до разработки нормативно-технической документации, промышленной апробации и внедрения. Каждый этап отвечает отдельной задаче исследования. Экспериментальные работы выполнены автором самостоятельно в период 2015–2026 гг. Основная экспериментальная часть сосредоточена на базе Южно-Уральского государственного университета (НИУ) (г. Челябинск), научно-производственного объединения «Артлайф» (г. Томск) и Уральского государственного экономического университета (г. Екатеринбург). Физиологическое действие и клиническую эффективность разработанных БАД изучали совместно с профильными учреждениями: Сибирским государственным медицинским университетом, Центральной научно-исследовательской лабораторией Кемеровского государственного медицинского университета, а также на базе клинических отделений городских клинических больниц № 2 и № 3 г. Томска.

Схема проведения исследований представлена на рисунке 9 и состоит из следующих этапов.

На первом этапе проведен анализ научных трудов и патентных решений, что позволило сформировать теоретический базис, аргументировать научную новизну и определить вектор дальнейшего исследования.

Второй этап посвящен формированию инструментальной базы. Дано описание исследуемого сырья с позиции биоресурсного потенциала. В качестве аналитического обеспечения выбраны современные инструментальные методы – ВЭЖХ, газовая хроматография и спектрофотометрические методы, идентификация биологически активных веществ в объектах исследования [73].



Рисунок 9 – Схема проведения исследования

Третий этап направлен на изучение состава сырья и практическое обоснование целесообразности разработки СПП с различными функциональными свойствами. Выполнен анализ рынка БАД, содержащих полипrenoлы, изучены потребительские предпочтения, проведена сравнительная характеристика и оценка функциональной направленности представленных на рынке продуктов.

Четвертый этап – компонентный профиль биокomплексов направленного действия для поддержки нервной системы и гепатобилиарного тракта. Методами

математического моделирования спроектированы рецептуры, в которых компоненты усиливают друг друга и сбалансированы по нутриентному составу. Технологии производства разработаны и аппаратурно оформлены. Определен диапазон параметров процесса, которые подлежат регламентированию.

На пятом этапе проведена экспертиза качества и безопасности полученных форм БАД. Экспериментально подтверждены органолептические профили, гигиенические и токсикологические характеристики. Обоснованы сроки и режимы хранения.

На шестом этапе проведены рандомизированные клинические испытания на репрезентативных группах пациентов с алиментарно-зависимыми заболеваниями. Показана эффективность БАД при дисциркуляторной энцефалопатии и остром алкогольном гепатите. Рассмотрены механизмы такого действия.

Завершающий этап был связан с практической имплементацией результатов. Подготовлен и утвержден пакет технической документации: технические условия ТУ 10.89.19-360-12424308-19 и технологическая инструкция ТИ-360, технические условия ТУ 10.89.19-336-12424308-20 и технологическая инструкция ТИ-336. Технологические решения прошли успешную апробацию в условиях промышленного регламента ООО «Артлайф» (в строгом соответствии с принципами ISO 9001, 22000 и GMP), что подтверждено свидетельствами о государственной регистрации и выпуском партий готовой продукции.

2.2 Объекты и методы исследования

Объектами исследования служили:

– композиции сырья и функциональных ингредиентов для получения СПП направленного действия;

– опытные и промышленные образцы СПП в форме мягких желатиновых капсул: для нормализации функций нервной системы и для профилактики алкогольных поражений печени;

– репрезентативные выборки потребителей и специалистов (384 респондента – жителя мегаполисов Екатеринбурга и Челябинска, заинтересованные в коррекции рациона); группы пациентов с алиментарно-зависимыми патологиями для клинической апробации.

Методология подбора рецептурных компонентов базировалась на системном подходе, учитывающем комплексную оценку биохимических, фармакологических и физико-химических свойств ингредиентов. Ключевым критерием выбора выступал синергизм действующих веществ, обеспечивающий заданную функциональную направленность добавок.

Оптимизацию количественных соотношений проводили методами многофакторного планирования эксперимента: однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) применяли для оценки значимости влияния факторов, критерий Краскела – Уоллиса – для попарного сравнения рецептур, функцию желательности – для агрегирования частных откликов в обобщенный показатель *D*.

Все используемые в работе сырьевые компоненты и вспомогательные материалы прошли процедуру обязательной сертификации и допущены уполномоченными органами к применению в пищевой промышленности [34; 66]. Объекты исследования соответствуют требованиям ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» [67], а также «Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)» [34]. Качественные характеристики сырья и его безопасность подтверждены соответствующими паспортами качества, декларациями о соответствии и сертификатами анализа фирм-производителей.

В таблице 1 систематизирован перечень ингредиентов, вошедших в состав БАД, предназначенных для немедикаментозной коррекции метаболических нарушений в работе центральной нервной системы и профилактики алкогольных поражений печени.

Таблица 1 – Характеристика активных компонентов разработанных БАД

Наименование сырья, содержание основного вещества	Поставщик, производитель БАД		Свойство и назначение
	для коррекции обменных нарушений нервной системы	для профилактики и лечения заболеваний печени	
Смесь полипrenoлов (75 %)	ООО «Солагифт», Россия	—	Субстрат для долихолфосфатного цикла; нормализует гликопротеиновый обмен в нейронах, способствует восстановлению синаптической передачи. Степень очистки 75 % обеспечивает наличие сопутствующих терпеноидов, потенциально усиливающих суммарный нейропротекторный эффект
Смесь полипrenoлов (98 %)	—	ООО «Солагифт», Россия	Высокоочищенный субстрат для биосинтеза долихоллов в гепатоцитах; активирует репаративные процессы в мембранах эндоплазматического ретикулума печени. Высокая степень очистки (98 %) минимизирует балластную нагрузку на орган-мишень при курсовом применении
Соевый фосфатидилсерин	ООО «Солагифт», Россия	—	Мембранный фосфолипид нейронов; участвует в поддержании текучести клеточных мембран и проведении нервного импульса
Фосфатидная кислота		—	Промежуточный метаболит биосинтеза фосфолипидов; участвует в регуляции пролиферации и выживания гепатоцитов
Фосфолипиды		—	Структурная основа клеточных мембран гепатоцитов; обеспечивают восстановление целостности мембран при повреждении
Глицин	АВС, Германия	—	Аминокислота, центральный нейромедиатор тормозного типа; обладает нейропротекторным и антистрессовым действием
Токоферола ацетат (98 %)	ЗАО «НФК», Россия		Антиоксидант липидной фракции; предотвращает перекисное окисление полиненасыщенных жирных кислот в составе клеточных мембран
Силимарин (экстракт расторопши) (80 %)	—	ООО «Аксон Импекс», Россия	Группа флаволигнанов с выраженным антифибротическим и детоксикационным эффектом
Лецитин жидкий (62 %)	—	ООО «Вилд», Россия	Структурный компонент печеночной ткани; нормализует липидный обмен и вязкость желчи

Для реализации задачи по созданию средств для нутритивной поддержки печени и профилактики заболеваний центральной нервной системы применяли набор вспомогательных веществ и компонентов оболочки, представленный в таблице 2.

Таблица 2 – Вспомогательные вещества и оболочка капсулы (для обоих комплексов)

Наименование сырья / торговое название, содержание вспомогательного вещества	Поставщик, производитель	Свойство и назначение
Масло подсолнечное рафинированное	Россия	Липофильная среда-носитель; обеспечивает равномерное распределение активных веществ в объеме
Аэросил (пирогенный диоксид кремния)	ООО «Силика» (Россия)	Тиксотропный агент; используется для придания суспензии стабильной структуры и предотвращения расслоения фаз
Гриндокс	ООО «Зеленая поляна» (Россия)	Технологическая добавка для предотвращения прогоркания жирового концентрата
Желатин	ООО «Трау-Беларусь» (или Gelita, Германия)	Основной структурообразователь оболочки; обеспечивает формирование прочной, термически стабильной и биодоступной матрицы
Глицерин	АВС (Германия)	Пластификатор оболочки; обеспечивает эластичность и влагоудерживающую способность желатиновой массы
Сорбитол	ООО «Торговый дом Сигма» (Франция/Россия)	Пластификатор оболочки; обеспечивает гибкость капсулы и предотвращает ее деформацию
Титана диоксид	ООО «Центрохим» (Россия)	Интенсивно белый пигмент-опалесцент; используется в качестве эффективного глушителя (опакизатора)
Медный комплекс хлорофиллина	ООО «Биокол», Россия	Пищевой краситель E141; обеспечивает светозащитные свойства оболочки капсулы
Вода очищенная	Россия	Растворитель и гидратирующий агент; обеспечивает формирование гомогенной желатиновой массы и необходимую эластичность капсул

Методы испытаний. Использованные методы сгруппированы в три блока по решаемым задачам.

Маркетингово-аналитический блок. Для идентификации портрета современного потребителя и изучения его отношения к нутритивной коррекции рациона в условиях мегаполиса (Екатеринбург и Челябинск) было проведено анкетирование.

Формирование репрезентативной выборки осуществлялось на принципах стратифицированного (типологического) отбора. Общий объем выборочной совокупности составил 384 респондента (распределение по половому признаку: 146 мужчин и 238 женщин). Расчет минимально необходимого объема выборки производился по математической модели:

$$n = \frac{z^2 \cdot p \cdot (1 - p)}{e^2}, \quad (1)$$

где z – квантиль нормального распределения (для уровня доверительной вероятности 95 % принят равным 1,96); p – ожидаемая вариабельность признака (принята за 0,5 для обеспечения максимальной мощности теста); e – статистическая погрешность (принята на уровне 0,05).

Для контроля адекватности полученных данных и оценки предельной ошибки использовали формулу

$$e = \frac{\sqrt{p \cdot (1 - p)}}{n}. \quad (2)$$

Опрос проводили в период с середины июля по декабрь 2024 г. Сбор первичной информации осуществляли при условии строгого соблюдения этических норм и получения информированного согласия субъектов исследования. Дизайн анкет разработан в соответствии с общепринятыми подходами к проведению социологических опросов потребителей.

Технологическо-физико-химический блок. Органолептическую оценку ингредиентов и целевых объектов проводили балльно-иерархическим методом. Оценивали морфологические признаки (внешний вид), колористические характеристики, текстуру (консистенцию) и специфический ароматический профиль.

Массовую долю влаги определяли гравиметрически на экспресс-анализаторе HB43 S (Mettler-Toledo, Швейцария) согласно ОФС.1.2.1.0010 [26; 75].

Перекисное число устанавливали по ГОСТ Р 51487-99 [33].

Кислотное число определяли алкалометрическим титрованием по ГОСТ 31933-2012 [31]. Подлинность оптически активных компонентов подтверждали поляризметрически согласно ОФС.1.2.1.0018 [76]. Идентификацию функциональных групп проводили методом спектрометрии в инфракрасной области согласно ОФС.1.2.1.1.0002.15 [77].

Исследовали реологические характеристики. Динамическую вязкость соевого лецитина измеряли на ротационном вискозиметре Brookfield LVDV-II+Pro (США) в соответствии с ГОСТ 32052-2013 [32].

Жирнокислотный состав анализировали методом газовой хроматографии на приборе Agilent (США) с пламенно-ионизационным детектированием.

Проводили анализ вспомогательных веществ. Аэросил оценивали на соответствие ГОСТ 14922-77 [23]. Идентификацию оксидов железа и диоксида титана выполняли методами качественного химического анализа и согласно протоколам USP и European Pharmacopoeia. Оценка чистоты глицерина и сорбитола включала определение показателя преломления, наличия восстанавливающих сахаров и тяжелых металлов. Желатин исследовался на прочность студня (число Блюма) и динамическую вязкость для обеспечения технологичности процесса капсулирования [25].

Проводили микробиологический мониторинг. Контроль санитарно-гигиенического состояния (КМАФАнМ, БГКП, отсутствие *Salmonella*, *S. aureus*, дрожжей и плесневых грибов) осуществляли в соответствии с регламентом ТР ТС 021/2011 и другими стандартами [21; 22; 29; 30; 67].

Оценивали радионуклидную безопасность. Для этого устанавливали содержание цезия-137 и стронция-90 в растительном сырье на спектрометрическом комплексе МКС-01А «Мультирад» [99].

Количественное определение полипренолов выполняли методом обращенно-фазовой ВЭЖХ с детектированием при 205 нм на колонке YMC-Pack Polyamine II в растительном сырье в изократическом режиме [49; 92]. Пробоподготовка включала экстракцию смесью гексан – изопропанол (99:1) в ультразвуковом поле с последующей фильтрацией. В капсулированной композиции для печени силимарин (в пересчете на силибинин) и полипренолы определяли методом обращенно-фазовой ВЭЖХ с диодно-матричным детектированием; условия приведены в параграфе 3.5.

Клинико-нутрициологический блок. Оценку психоэмоционального статуса и качества жизни проводили с использованием Ноттингемского профиля здоровья (Nottingham Health Profile) по шести доменам.

Контролируемые показатели качества готовых продуктов систематизированы в таблице 3.

Таблица 3 – Нормируемые показатели качества разработанных продуктов

Показатель	Метод
БАД на основе полипrenoлов для профилактики и лечения заболеваний печени	
Внешний вид	Визуальный
Цвет содержимого капсулы	Визуальный
Вкус, запах	Органолептический метод
Средняя масса содержимого капсулы	ОФС.1.4.2.0009.15
Средняя масса капсулы с содержимым	ОФС.1.4.2.0009.15
Витамин Е в 1 капсуле	МУ 08-47/385.01.00143-2013.2017
Ацетононерастворимые вещества (фосфолипиды) в 1 капсуле	Гравиметрический метод
Содержание флаволигнанов (в пересчете на силибинин) в 1 капсуле	Методы анализа минорных биологически активных веществ пищи
Содержание полипrenoлов в 1 капсуле	Методика определения полипrenoлов в БАД методом ВЭЖХ [92]
Свинец	ГОСТ 30178-96
Мышьяк	ГОСТ 31707-2012
Кадмий	ГОСТ 30178-96
Железо (в содержимом капсулы)	Р 4.1.1672-03
Патогенные, в том числе сальмонеллы, в 10 г	ГОСТ 31659-2012
Ртуть	ГОСТ Р 53183-2008
БАД на основе полипrenoлов для коррекции обменных нарушений нервной системы	
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
Ацетононерастворимые вещества (фосфатидилсерин и фосфатидная кислота) в 1 капсуле	Гравиметрический метод
Содержание полипrenoлов в 1 капсуле	Методика определения полипrenoлов в БАД методом ВЭЖХ [92]

3 Разработка рецептур и технологии производства биокомплексов на основе полипренолов с использованием математических инструментов

3.1 Исследование потребительских предпочтений и рыночного потенциала специализированных биокомплексов

Рынок биологически активных добавок в России растет преимущественно за счет цены при одновременном ужесточении требований к качеству продукции [13; 47; 74; 101; 106]. Производство специализированной продукции для здорового питания выделилось в самостоятельное направление пищевой отрасли [96; 98], а стратегические ориентиры отечественной нутрициологии сформулированы в обзорных работах [90].

Для оценки спроса на специализированные биокомплексы с середины июля по декабрь 2024 г. проведено маркетинговое исследование среди потребителей Челябинска и Екатеринбурга. Первичную информацию собирали методами анкетирования и интервьюирования. Выборку формировали на принципах стратифицированного отбора. Объем рассчитан по формуле (1) и составил 384 респондента – 146 мужчин и 238 женщин, т. е. 38 % и 62 % соответственно. Возраст участников – от 18 до 56 лет и старше. В выборку вошли товароведы-эксперты, диетологи, врачи (включая специалистов с научной степенью и клиническим опытом), лингвисты, медработники, а также студенты товароведных и медицинских специальностей вузов и техникумов указанных городов.

Анкета (приложение А) содержала 17 вопросов. Они охватывали частоту приема БАД, цели использования (поддержка иммунитета, энергии, когнитивных функций и др.), места покупки (аптека, маркетплейс, супермаркет и др.) и главный фактор выбора (эффективность, безопасность, цена, рекомендации врачей, известность бренда, реклама).

Отдельный блок касался доверия к отечественным или зарубежным брендам, покупаемых торговых марок, предпочитаемой формы выпуска, готовности платить больше за натуральный состав, приемлемой стоимости упаковки, самооценки здоровья и роли БАД в профилактике заболеваний.

Респонденты, принявшие участие в анкетировании, отметили, что БАД можно приобрести на маркетплейсах, в специализированном магазине или аптечной сети. Участники опроса в возрасте от 18 до 40 лет обходятся без помощи продавца-консультанта или фармацевта, а покупатели от 40 лет предпочитают сервисные услуги, в частности консультации специалиста.

Потребители БАД в России формируют разнородную группу, с разными социальными и возрастными слоями населения. БАД покупают не так часто, предпочитают дорогие и качественные, употребляют для укрепления здоровья, профилактики и комплексного лечения имеющихся заболеваний.

Анализ данных, собранных в результате анкетирования потребителей, позволил выявить, что основными точками покупки БАД являются аптеки и маркетплейсы (рисунок 10).

Значимым результатом стало выявление доли реальных и потенциальных потребителей БАД. Как показал опрос, 52 % респондентов употребляют биологически активные добавки, тогда как 48 % никогда их не использовали (рисунок 11).



Рисунок 10 – Предпочитаемые точки покупки биологически активных добавок

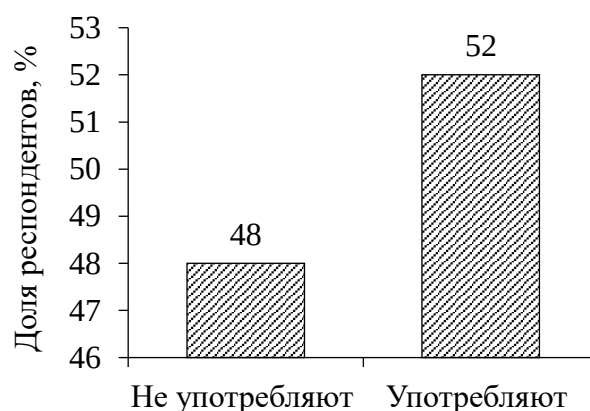


Рисунок 11 – Распределение респондентов по употреблению биологически активных добавок

Основными причинами отказа от покупки были названы скептическое отношение к эффективности БАД, опасения относительно их безопасности, а также недостаток достоверной информации.

На принятие решения о покупке БАД влияет несколько факторов. Ключевые факторы, влияющие на принятие решения о покупке, ранжированы респондентами следующим образом: эффективность продукции (35 %), безопасность для здоровья (30 %), цена (18 %), рекомендации врачей (10 %), известность торговой марки (5 %). Меньшую значимость имеют прочие факторы, в том числе реклама в СМИ (2 %) (рисунок 12).



Рисунок 12 – Факторы, влияющие на приобретение биологически активных добавок

Изучена самооценка здоровья потребителей БАД (рисунок 13).

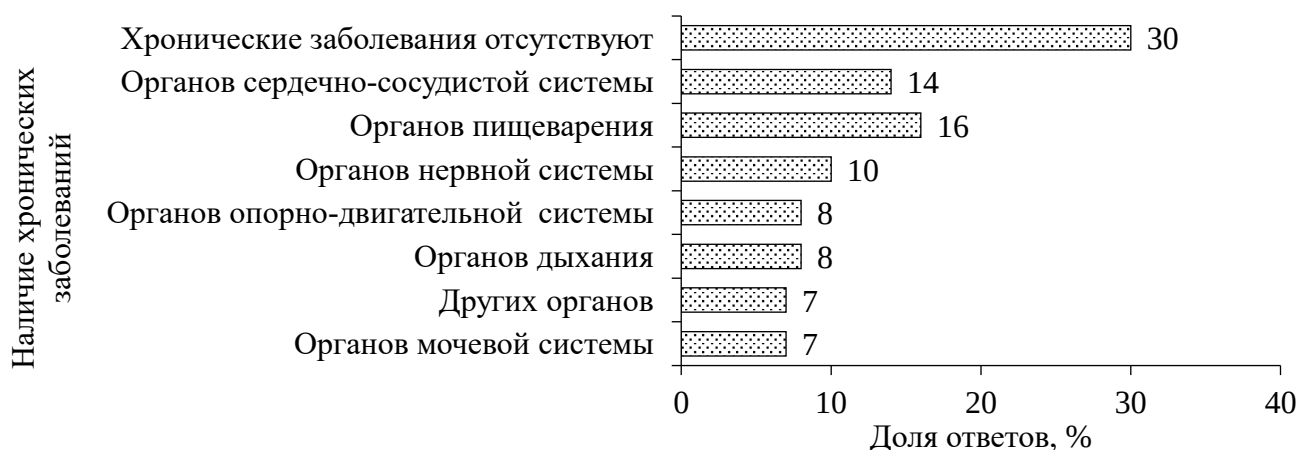


Рисунок 13 – Оценка потребителями своего здоровья

Не имеют хронических заболеваний 30 % потребителей БАД, 14 % отмечают заболевания сердечно-сосудистой системы, 16 % – заболевания системы пищеварения.

В рамках исследования определяли предпочтения потребителей относительно форм выпуска БАД, что отражено на рисунке 14. Наиболее востребованными остаются традиционные формы – капсулы (59 %) и таблетки (20 %), что объясняется удобством их применения и длительным сроком хранения.

Важным аспектом стала оценка доверия к брендам. Распределение предпочтений между отечественными и зарубежными производителями показано на рисунке 15.

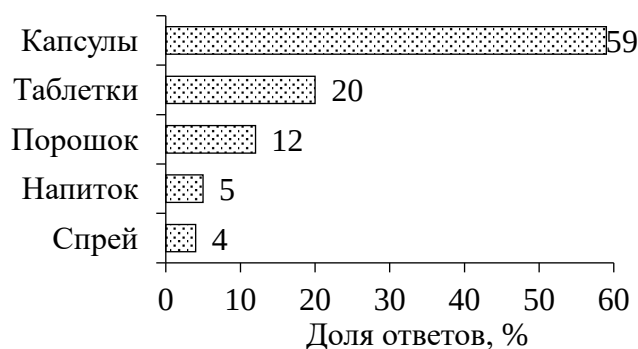


Рисунок 14 – Предпочитаемые формы выпуска биологически активных добавок

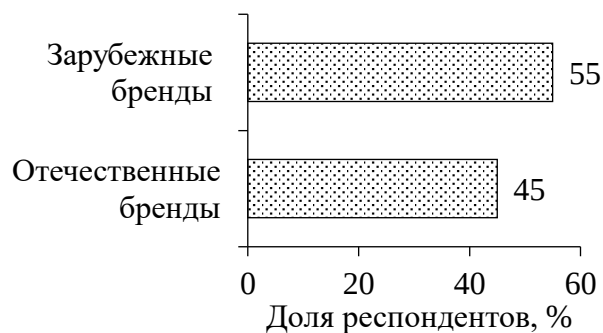


Рисунок 15 – Доверие потребителей к отечественным и зарубежным брендам биологически активных добавок

Также исследовалась готовность потребителей платить больше за БАД с натуральным составом (рисунок 16). Этот фактор становится одним из ключевых трендов, особенно в среднем и премиальном сегментах.

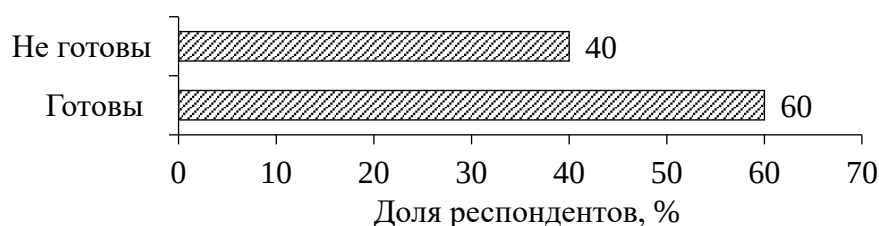


Рисунок 16 – Готовность потребителей платить больше за натуральный состав биологически активной добавки

Ценовая чувствительность опрошенных отражена в предпочтениях по ценовым сегментам (рисунок 17). Наиболее приемлемой ценой за упаковочную единицу потребители считают цену от 500 до 1000 р. и от 1000 до 2000 р. соответственно. При этом 7 % готовы приобретать БАД стоимостью до 500 р. и лишь 4 % предпочитают БАД по цене выше 4000 р. за упаковку, предполагая, что такая продукция имеет высокое качество, достаточный объем и оказывает более эффективное действие. Добавки в ценовом диапазоне от 2000 до 3000 р. (22 %) реализуются, как правило, в пеллетированной и капсулированной форме.

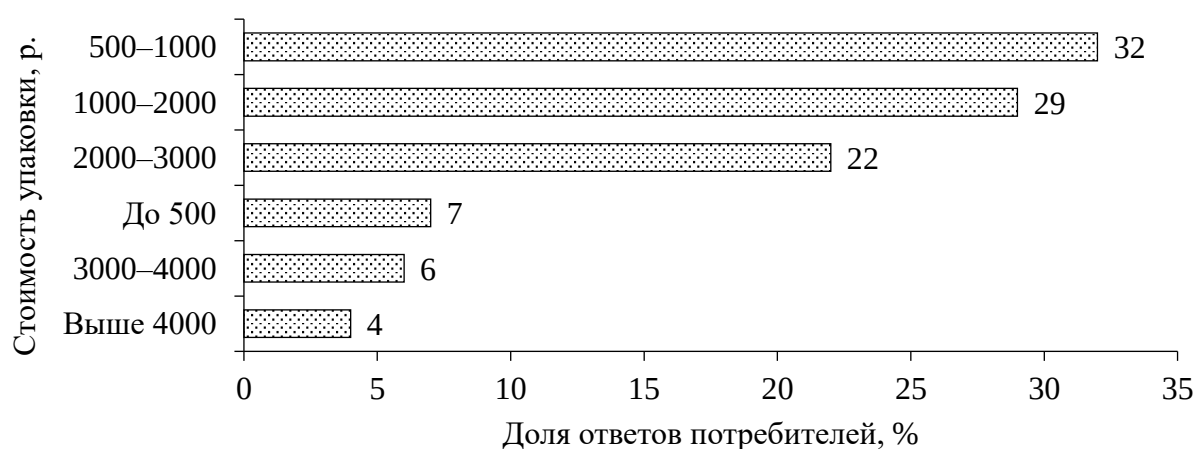


Рисунок 17 – Ценовые сегменты биологически активных добавок, приемлемые для потребителей

В целом наибольшая доля респондентов ориентируется на средний ценовой диапазон, что соответствует рыночным тенденциям, выявленным ранее.

После анализа полученных данных составлен возрастной портрет потребителя специализированной продукции в форме БАД (рисунок 18).

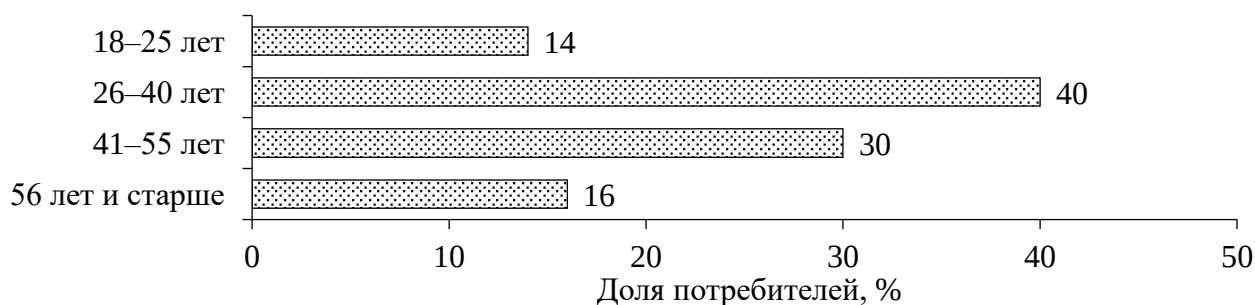


Рисунок 18 – Возрастной портрет потребителя биологически активных добавок

Основными потребителями исследуемой продукции являются люди в возрасте от 26 до 40 лет и 41–55 лет – эти группы в совокупности составляют больше половины покупателей БАД (40 % и 30 %). Это активные работающие граждане, которые заботятся о своем здоровье, имеют стабильный доход и могут составить целевую группу потенциальных потребителей.

Распределение респондентов по уровню доходов представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Уровень доходов покупателей биологически активных добавок

Уровень дохода на одного члена семьи	Доля потребителей, %
Низкий (менее 30 тыс. р.)	20
Средний (от 30 до 70 тыс. р.)	45
Выше среднего (от 70 до 120 тыс. р.)	25
Высокий (свыше 120 тыс. р.)	10

Средний уровень дохода от 30 до 70 тыс. р. указали 45 % потребителей, это наибольшая доля. Доход выше среднего, от 70 до 120 тыс. р., назвали 25 %; высокий, свыше 120 тыс. р., – 10 %. Оставшиеся 20 % отнесли себя к группе с доходом менее 30 тыс. р.

Полученные данные позволяют определить целевую аудиторию разрабатываемых специализированных продуктов: возраст 26–55 лет, доход средний и выше среднего.

Результаты опроса определяют облик целевого потребителя и требования к разрабатываемому продукту: это потребитель 26–55 лет со средним доходом, выбирающая добавку прежде всего по доказанной эффективности и безопасности, а не по бренду или рекламе. Она готова доплатить за натуральный состав (60 % потребителей БАД, см. рисунок 16), ориентируется на ценовые сегменты 500–1000 р. (32 %) и 1000–2000 р. (29 %) и покупает в аптеке либо на маркетплейсе.

Отсюда следуют требования к разработке: капсулированная форма как наиболее востребованная (59 %, см. рисунок 14), натуральное происхождение действующих веществ, документально подтвержденная эффективность и безопасность – именно эти два критерия респонденты поставили на первые места (35 % и 30 %, см. рисунок 17).

см. рисунок 12), тогда как известность бренда и реклама набрали 5 % и 2 %, розничная цена в пределах среднего сегмента.

Результаты оценки рыночного потенциала продуктов на основе полипренолов опубликованы ранее [183].

3.2 Подбор и обоснование рационального компонентного состава биокомплекса для коррекции обменных нарушений нервной системы

За всю историю человечества потребность в пище не потеряла своего значения, однако способы ее обеспечения существенно менялись. Новые технологические, экономические и социальные уклады сформировали новые виды продовольственной продукции, определяя образ жизни и питания современного человека (особенно в городах и мегаполисах), ориентированного на потребление рафинированной пищи, бедной витаминами, минералами, другими эссенциальными нутриентами. Фактор питания и сбалансированность рациона по основным пищевым веществам и энергии напрямую влияют на характер жизнедеятельности человека, его здоровье и работоспособность. В связи с этим перед пищевой индустрией стоят задачи расширения ассортимента и создания безопасных, высокотехнологичных продуктов здорового питания, в том числе биологически активных добавок, удовлетворяющих потребительские предпочтения. Роль и значение этого вектора нутрициологии определены совместной декларацией Правительства России с ООН и ВОЗ [41; 70; 110].

Для отраслей пищевой и перерабатывающей промышленности процесс нововведений, связанный с разработкой и внедрением в производство инновационных продуктов здорового питания, является не только неотъемлемой частью профессиональной деятельности, но и стратегическим параметром развития предприятия [96].

Проведем подбор и представим обоснование рационального компонентного состава биоккомплексов в форме БАД.

Состав БАД для коррекции обменных нарушений нервной системы сформирован по принципу синергетического взаимодействия: каждый компонент усиливает действие остальных, итоговый эффект превышает сумму индивидуальных свойств [1; 56; 61]. Функциональное назначение компонентов (смеси полипренолов (75 %), соевого фосфатидилсерина, фосфатидной кислоты, комплекса фосфолипидов, глицина и токоферола ацетата) систематизировано в таблице 5.

Синергетический эффект обеспечен следующими механизмами:

- субстратное восстановление структурных компонентов нейрональных мембран: полипренолы (не менее 5,0 мг в капсуле) обеспечивают гликозилирование мембранных белков, фосфатидилсерин и фосфолипиды регенерируют липидный бислой, фосфатидная кислота активирует mTOR-зависимый синтез белков, необходимых для сборки мембран [129]. Суммарное содержание фосфатидилсерина и фосфатидной кислоты в капсуле не менее 14,5 мг;

- функциональная поддержка нейромедиаторных систем: глицин (6,66–10,00 % массы содержимого капсулы, таблица 14) модулирует баланс торможения и возбуждения через GlyR и NMDA-рецепторы, фосфатидилсерин нормализует чувствительность рецепторов, холиновый компонент фосфолипидов служит предшественником ацетилхолина [81];

- антиоксидантная защита: токоферол (3,75 мг витамина Е в капсуле) предохраняет полиненасыщенные жирные кислоты всех фосфолипидных компонентов от перекисного окисления, глицин обеспечивает синтез глутатиона [53; 188; 203].

Синергия компонентов играет важную роль: без антиоксидантной защиты вновь синтезированные мембранные структуры окисляются, что снижает эффект от введения прочих компонентов. Поэтому компоненты вводят одновременно, в составе единого БАД [102]. Экспериментальное подтверждение синергизма приведено в параграфе 4.1.

Таблица 5 – Функциональный синергизм компонентов БАД для коррекции обменных нарушений нервной системы [81; 129; 160; 213; 214]

Компонент	Роль в рецептуре	Усиливается действием...	Усиливает действие...	Итоговый синергетический эффект
Смесь полипrenoлов 75 %	Восстановление долихол-фосфатного цикла и N-гликозилирования белков нейрональных мембран [81; 160; 202; 213]	– токоферол: защита долихолфосфатов от окислительной деградации [53]	– фосфатидилсерин: гликозилированные белки-транспортёры обеспечивают доставку фосфатидилсерина к нейрональной мембране	Субстратная основа для восстановления гликопротеинового компонента мембран нейронов и глии
Соевый фосфатидилсерин	Активация протеинкиназы С. Поддержка Na ⁺ /K ⁺ -АТФазы. Модуляция NMDA-рецепторов. Снижение выброса кортизола при стрессе [189; 175]	– полипrenoлы: восстановление мембранных белков-рецепторов для фосфатидилсерина; – фосфатидная кислота: активация mTOR-пути стимулирует синтез белков, необходимых для встраивания фосфатидилсерина [175]	– фосфатидная кислота: оптимизация липидного микроокружения для реализации сигнальной функции фосфатидной кислоты; – глицин: улучшенная текучесть мембран повышает чувствительность GlyR-рецепторов	Восстановление синаптической пластичности и стресс-протекция через нормализацию оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» [189]
Фосфатидная кислота	Активация mTORC1. Стимуляция синтеза белка и роста нейритов. Предшественник всех мембранных фосфолипидов [155]	– фосфатидилсерин: создание оптимального липидного микроокружения для сборки mTOR-комплекса; – токоферол: защита от окисления полиненасыщенных жирных кислот в составе фосфатидной кислоты	– фосфатидилсерин + фосфолипиды: продукт mTOR-зависимого синтеза – белки-переносчики фосфолипидов и ферменты их встраивания в мембрану	Анаболический сигнал для репарации нейрональных мембран и синаптических контактов

Продолжение таблицы 5

Компонент	Роль в рецептуре	Усиливается действием...	Усиливает действие...	Итоговый синергетический эффект
Фосфолипиды (комплекс)	Структурный «ремонтный» материал для мембран. Донор холина для синтеза ацетилхолина. Источник полиненасыщенных жирных кислот [165]	– фосфатидная кислота: mTOR-зависимая активация ферментов встраивания фосфолипидов [155]; – токоферол: защита полиненасыщенных жирных кислот от перекисного окисления	– полипренолы + фосфатидилсерин: создание структурного каркаса, в который встраиваются фосфолипиды	Закрытие дефицита структурных липидов нейрональных мембран
Глицин	Тормозной нейромедиатор (GlyR). Коагонист NMDA-рецепторов. Предшественник глутатиона [81; 188]	– фосфатидилсерин: сохранение текучести мембран – условие для нормальной работы GlyR и NMDA-рецепторов	– фосфатидилсерин + фосфатидная кислота: сбалансированная модуляция NMDA-рецепторов (глицин предотвращает эксайтотоксичность, фосфатидилсерин поддерживает физиологическую активацию)	Нормализация баланса «торможение – возбуждение» в ЦНС и антиоксидантная защита нейронов
Токоферола ацетат (98 %)	Главный жирорастворимый антиоксидант мембран. Защита полиненасыщенных жирных кислот фосфолипидов и полипренолов от окисления [203]	– лецитин и фосфолипиды: фиксация токоферола в липидном бислое вблизи защищаемых полиненасыщенных жирных кислот	– все компоненты, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты (фосфолипиды, фосфатидилсерин, фосфатидная кислота, полипренолы)	Сохранение структурной целостности всех компонентов рецептуры и мембран-мишеней
Примечание – Механизмы взаимного усиления компонентов приведены по данным литературы. Экспериментальная проверка в рамках настоящей работы выполнена по интегральным показателям качества готовой формы и клинической динамике.				

Итогом стала многокомпонентная БАД на основе полипренолов. Рецептуру и оптимизацию количественного состава проводили методами математического моделирования. Критериями оптимизации (выходными параметрами модели) приняты: распадаемость капсулы, время высушивания и внешний вид готовых капсул [56; 130]. От этих показателей зависит, будет ли продукт стабилен по физическим свойствам, воспроизводим по качеству от серии к серии и приемлем для потребителя.

Активные компоненты и их соотношения подбирали по результатам математической оптимизации и с учетом биохимических и фармакологических свойств каждого вещества (см. таблицу 5).

Количественные соотношения отрабатывали на модельных образцах (таблица 6) [56; 61]. Содержание каждого компонента в них последовательно возрастало. Требовалось сохранить распадаемость капсулы, время высушивания и внешний вид готовой формы и при этом не потерять биологическую активность компонентов. Факторы изготовления описаны в таблице 8. Экспериментальные данные по рецептурам А–D и итоговая рецептура приведены в таблицах 9 и 14.

Шкалу желательности строили в диапазоне от нуля до единицы: желательность отдельного свойства обозначена d , обобщенная по группе свойств обозначена D , значение $d = 0$ соответствует полностью неприемлемому уровню свойства, значение $d = 1$ соответствует наилучшему. Базовые значения взяты из нормативных требований и опытных данных. Интервалы шкалы приведены в таблице 7: 0,8–1,0 (отлично), 0,6–0,8 (хорошо), 0,3–0,6 (удовлетворительно), 0,0–0,3 (неудовлетворительно).

Имея несколько откликов, преобразованных в шкалу, можно рассчитать обобщенную функцию желательности, как среднее геометрическое желательности отдельных свойств. При этом если хотя бы одно из свойств полностью не удовлетворяет требованиям спецификации, обобщенная функция желательности D должна быть равна нулю, независимо от уровня остальных откликов.

Таблица 6 – Качественное и количественное содержание рецептурных ингредиентов в модельных образцах специализированного продукта

Наименование	Номер образца															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Масса содержимого капсулы, %																
Смесь полипренолов (75 %)	0,50	0,60	0,70	0,80	0,89	1,00	1,11	1,23	1,34	1,44	1,55	1,65	1,74	1,89	1,95	2,00
Соевый фосфатидилсерин	0,50	0,62	0,74	0,85	0,96	1,08	1,20	1,32	1,45	1,57	1,70	1,82	2,00	2,15	2,30	2,50
Фосфатидная кислота	0,50	0,62	0,74	0,85	0,96	1,08	1,20	1,32	1,45	1,57	1,70	1,82	2,00	2,15	2,30	2,50
Фосфолипиды	1,80	2,28	2,74	3,20	3,66	4,12	4,58	5,04	5,50	6,00	6,50	7,00	7,70	8,50	9,20	10,00
Глицин	3,30	4,17	5,00	5,82	6,66	7,49	8,33	9,16	10,00	10,84	11,67	12,50	13,34	14,00	14,50	15,00
Токоферола ацетат (98 %)	0,20	0,32	0,38	0,44	0,5	0,56	0,62	0,68	0,75	0,80	0,87	0,93	0,99	1,05	1,10	1,20
Наполнитель, %																
Масло подсолнечное рафинированное	–	–	–	–	84,69	82,78	80,86	78,94	76,99	–	–	–	–	–	–	–
Аэросил	–	–	–	–	1,6	1,8	2,0	2,2	2,4	–	–	–	–	–	–	–
Гриндокс	–	–	–	–	0,08	0,09	0,1	0,11	0,12	–	–	–	–	–	–	–
Каолин	92,00	89,95	88,00	86,50	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Олеат натрия	1,00	1,20	1,30	1,40	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Крахмал	0,2	0,24	0,4	0,14	–	–	–	–	–	75,00	73,10	71,10	–	–	–	–
Микрокристаллическая целлюлоза	–	–	–	–	–	–	–	–	–	2,50	2,60	2,80	–	–	–	–
ПЭГ-400	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,28	0,31	0,38	–	–	–	–
Лактоза	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	69,20	67,24	65,29	63,00
Тальк	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	3,00	3,00	3,20	3,50
Магния стеарат	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,03	0,02	0,16	0,30
Масса желатиновой капсулы, %																
Желатин	51,80	52,80	54,80	57,80	59,80	59,80	59,80	59,80	59,80	55,60	51,10	46,60	41,90	37,40	32,90	28,50
Глицерин	3,00	7,00	10,00	12,00	15,00	20,00	25,00	30,00	35,00	40,00	45,00	50,00	55,00	60,00	65,00	70,00
Сорбитол	45,00	40,00	35,00	30,00	25,00	20,00	15,00	10,00	5,00	4,00	3,50	3,00	2,50	2,00	1,50	1,00
Медный комплекс хлорофиллина	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,20	0,20	0,20	0,30	0,30	0,30	0,20
Титана диоксид	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,20	0,20	0,20	0,30	0,30	0,30	0,30

Таблица 7 – Стандартные оценки по шкале желательности

Значение по шкале желательности	Значение отклика
0,8–1,0	Отлично
0,6–0,8	Хорошо
0,3–0,6	Удовлетворительно
0,0–0,3	Неудовлетворительно

В качестве откликов (критериев) оптимизации выбрали следующие параметры: «Распадаемость», «Время высушивания» и «Внешний вид капсул».

Для проверки значимости выбранных факторов (таблица 8) по плану эксперимента было проведено 16 опытов. Полученные значения представлены в таблице 9.

Таблица 8 – Описание факторов, влияющих на процесс изготовления разрабатываемого продукта

Наполнитель с антиокислительным и влагосвязывающим свойством (A)	Наполнитель со скользящим свойством (B)	Наполнитель со смазывающим свойством (C)
Гриндокс	Каолин	Олеат натрия
Крахмал	Аэросил	ПЭГ-400
Микрокристаллическая целлюлоза	Крахмал	Масло подсолнечное рафинированное
Лактоза	Тальк	Магния стеарат

Были присвоены наименования четырем типам рецептур: А, В, С и D.

Для последующего количественного анализа была выполнена трансформация качественной оценки внешнего вида капсул в числовые значения на основе стандартных оценок шкалы желательности (последний столбец таблицы 9).

В таблице 10 приведены описательные статистики параметров «Распадаемость, мин», «Время высушивания, ч», «Внешний вид капсул» для каждого типа рецептуры.

Таблица 9 – Экспериментальные данные для определения оптимального состава специализированного продукта

Номер опыта	Тип рецептуры	Критерий оптимизации			Шкала желательности D
		Распадаемость, мин	Время высушивания, ч	Внешний вид капсул	
1	A	1	12	Заметное протекание наполнителя	0
2	A	3	18		0
3	A	2	24		0
4	A	4	30		0
5	B	6	36	Изменение формы	0,80
6	B	5	42		0,88
7	B	8	48	Отсутствие дефектов оболочки	0,89
8	B	7	60		0,87
9	B	9	72		0,85
10	C	10	96	Дефекты оболочки в виде трещин и вмятин	0,65
11	C	12	120		0,61
12	C	11	144		0,55
13	D	15	168	Слипание капсул	0
14	D	13	180		0
15	D	16	192		0
16	D	16	216		0

Таблица 10 – Описательные статистики переменных исследования

Рецепт	Среднее	Медиана	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум
Распадаемость, мин					
A	2,50	2,50	1,29	1	4
B	7,00	7,00	1,58	5	9
C	11,00	11,00	1,00	10	12
D	15,00	15,50	1,41	13	16
Время высушивания, ч					
A	21,00	21,00	7,75	12	30
B	51,60	48,00	14,45	36	72
C	120,00	120,00	24,00	96	144
D	189,00	186,00	20,49	168	216

Продолжение таблицы 10

Рецепт	Среднее	Медиана	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум
Внешний вид					
A	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
B	0,86	0,87	0,04	0,80	0,89
C	0,60	0,61	0,05	0,55	0,65
D	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

На рисунке 19 приведены изображения статистических рядов параметров исследования.

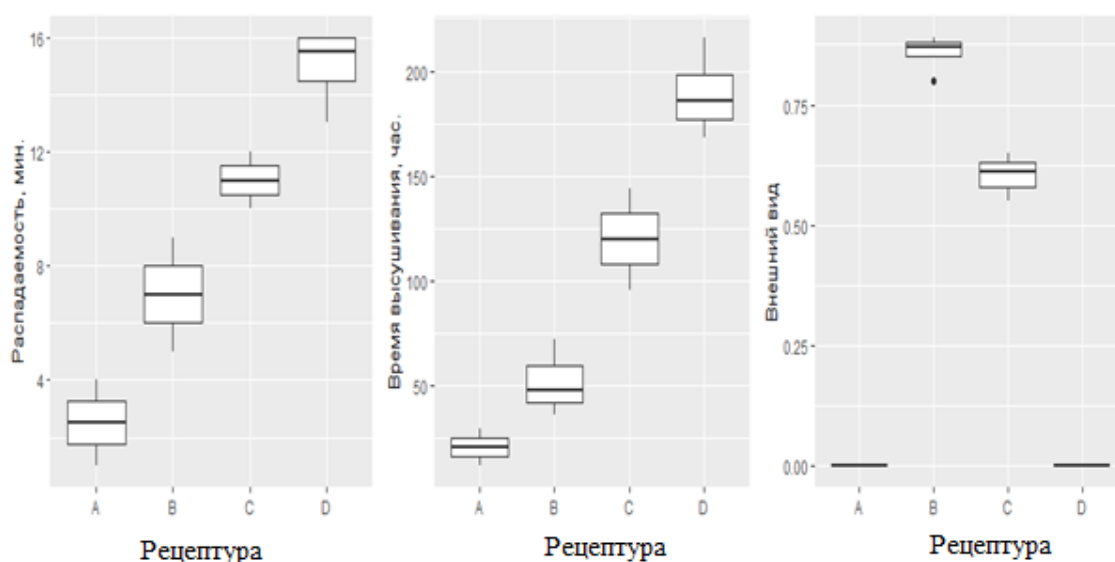


Рисунок 19 – Диаграммы размаха параметров исследования

Для оценки значимости влияния рецептурных факторов на показатели качества применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). В основе метода лежит разделение общей вариативности данных на компоненты: вариативность, связанную с влиянием независимой переменной (фактора), и вариативность, вызванную случайными факторами (ошибками). Используя эти оценки, ANOVA позволяет проверить гипотезу о равенстве средних значений в различных группах.

Для выбора критерия сравнения средних значений в независимых выборках необходимо проверить, подчиняются ли распределения выборок нормальному закону. В данном исследовании проверка осуществлялась с использованием теста

Колмогорова – Смирнова. В результате проверки установлено, что для переменных «Распадаемость, мин» и «Время высушивания, ч» p -значение превышает 0,20, т. е. оснований отвергнуть гипотезу о нормальности распределения нет. Вместе с тем при объеме групп 3–5 наблюдений тест Колмогорова – Смирнова не обладает достаточной мощностью и не может служить обоснованием параметрического критерия. Кроме того, отклик «Внешний вид капсул» получен переводом качественной оценки в баллы шкалы желательности и является порядковой переменной, для которой предпосылки дисперсионного анализа неприменимы. С учетом изложенного для попарного сравнения рецептур использовали ранговый аналог однофакторного дисперсионного анализа – критерий Краскела – Уоллиса, не требующий допущений о виде распределения.

Затем были проведены попарные сравнения групповых средних переменных исследования для выявления различий между средними значениями. На основе результатов этих сравнений было определено, какая группа данных имеет статистически значимые различия со всеми остальными группами или только с некоторыми из них.

Приведем результаты проверки гипотезы о равенстве средних при попарном сравнении параметров варианта В рецептуры с параметрами других рецептур (таблицы 11–13).

Результаты попарного сравнения рецептур по параметру «Распадаемость, мин» приведены в таблице 11.

Таблица 11 – Результаты попарного сравнения рецептур по параметру «Распадаемость, мин» с применением критерия Краскела – Уоллиса

Сравниваемая пара рецептур	Статистика критерия	Стандартная ошибка	Стандартная статистика критерия	p -значение
В–А	–4,500	3,191	–1,410	0,159
В–С	–4,000	3,474	–1,151	0,250
В–D	–7,500	3,191	–2,350	0,019

В результате проверки гипотезы о равенстве средних с использованием критерия Краскела – Уоллиса для попарного сравнения рецептуры В с рецептурами

А, С и D по параметру «Распадаемость, мин» были получены следующие результаты:

– для пар В–А и В–С значение p -критерия оказалось больше критического уровня значимости ($p > 0,05$), поэтому нет оснований отвергнуть гипотезу об отсутствии различий в средней распадемости между составами разрабатываемого специализированного продукта;

– для пары В–D значение p -критерия составило 0,019, что меньше критического уровня значимости ($p < 0,05$). Следовательно, есть основания сделать вывод о наличии статистически значимых различий в средней распадемости между рецептурами (составами) В и D.

Таким образом, распадемость капсулы, произведенной по рецептуре В (медиана 7 мин), статистически не отличается от распадемости капсул, изготовленных по рецептурам А и С (2,5 и 11 мин соответственно), и при этом статистически значимо меньше, чем у капсулы по рецептуре D (медиана 15,5 мин).

Результаты попарного сравнения рецептов по параметру «Время высушивания, ч» приведены в таблице 12.

Таблица 12 – Результаты попарного сравнения рецептов по параметру «Время высушивания, ч» с применением критерия Краскела – Уоллиса

Сравниваемая пара рецептов	Статистика критерия	Стандартная ошибка	Стандартная статистика критерия	p -значение
В–А	–4,500	3,194	–1,409	0,159
В–С	–4,000	3,477	–1,150	0,250
В–D	–7,500	3,194	–2,348	0,019

В результате проведения попарного сравнения средних значений времени высушивания капсул, изготовленных по рецептуре В, с капсулами, изготовленными по рецептам А, С, D, по критерию Краскела – Уоллиса были получены данные, которые позволяют сделать следующие выводы:

– для пар В–А и В–С p -значение оказалось больше критического уровня значимости ($p > 0,05$), поэтому нет оснований отвергнуть гипотезу об отсутствии различий в среднем времени высушивания капсул между этими рецептурами;

– для пары В–D p -значение составило 0,019, что меньше критического уровня значимости ($p < 0,05$). Следовательно, есть основания сделать вывод о наличии статистически значимых различий в среднем времени высушивания капсул между рецептурами В и D.

Из представленных данных следует, что капсулы, изготовленные по рецептуре В, имеют статистически значимое отличие по времени высушивания от капсул, изготовленных по рецептуре D; медиана времени высушивания составляет 48,0 и 186,0 ч соответственно. При этом капсулы, изготовленные по рецептурам А и С (медиана времени – 21,0 и 120,0 ч соответственно), значимых различий по данному параметру с капсулами рецептуры В не имеют.

Результаты попарного сравнения рецептов по параметру «Внешний вид капсул» приведены в таблице 13.

Таблица 13 – Результаты попарного сравнения рецептов по параметру «Внешний вид капсул» с применением критерия Краскела – Уоллиса

Сравниваемая пара рецептов	Статистика критерия	Стандартная ошибка	Стандартная статистика критерия	p -значение
В–А	9,500	2,990	3,177	0,002
В–С	4,000	3,255	1,229	0,219
В–D	9,500	2,990	3,177	0,002

По результатам попарного сравнения оценок внешнего вида капсул, изготовленных по рецептуре В, с капсулами, изготовленными по рецептурам А, С и D, статистически значимые различия установлены для пар В–А и В–D ($p = 0,002$). Различия с рецептурой С значимости не достигло ($p = 0,219$). Внешний вид капсул, изготовленных по рецептуре В (медиана оценки 0,87), превосходит показатели рецептов А и D, где медиана равна нулю, и выше медианы рецептуры С, равной 0,61.

По распадаемости и времени высушивания рецептура В значимо отличается только от рецептуры D ($p = 0,019$). С рецептурами А и С различия недостоверны: $p = 0,159$ и $p = 0,250$ соответственно (см. таблицы 11, 12). При объеме групп от 3 до 5 опытов мощность попарных сравнений недостаточна.

Поэтому выбор состава проводили по обобщенному показателю желательности D, объединяющему распадаемость, время высушивания и внешний вид капсул. Рецептуры А и D исключены по критическим дефектам. Протекание наполнителя у А и слипание капсул у D обращают желательность в ноль независимо от прочих показателей (см. таблицу 9). У рецептуры С сохранялись трещины и вмятины оболочки, желательность составила 0,55–0,65, время высушивания в среднем составляло 120 ч. У рецептуры В трещин и вмятин не отмечено, в части опытов наблюдалось изменение формы капсул. Желательность В составила 0,80–0,89, среднее время высушивания 51,6 ч (см. таблицы 9, 10). Оптимальным признан состав по рецептуре В (таблица 14).

Таблица 14 – Рецепт БД на основе полипrenoлов для коррекции обменных нарушений нервной системы [129]

Компонент	Содержание, мас%	
	в 1 капсуле	в 5 капсулах
Активные действующие вещества		
Смесь полипrenoлов (75 %)	0,89–1,34	22,25–33,50
Соевый фосфатидилсерин	0,96–1,45	24,00–36,25
Фосфатидная кислота	0,96–1,45	24,00–36,25
Фосфолипиды	3,66–5,50	91,50–137,50
Глицин	6,66–10,00	166,50–250,00
Токоферола ацетат (98 %)	0,50–0,75	12,50–18,75
Вспомогательные компоненты (носители, наполнители)		
Масло подсолнечное рафинированное	76,99–84,69	1924,75–2117,25
Аэросил	1,60–2,40	40,00–60,00
Гриндокс	0,08–0,12	2,00–3,00
Компоненты оболочки капсул		
Желатин	59,80	842,50–903,40
Глицерин	20–35	364,00–481,40
Сорбитол	5,00–20,00	72,50–290,00
Медный комплекс хлорофиллина	0,10–0,20	1,45–2,90
Титана диоксид	0,10–0,20	1,45–2,90
Вода очищенная	До 100 %	129,00–184,20
Цвет оболочки капсулы	Зеленый	
Вкус и запах содержимого капсулы	Специфический	

3.3 Технология производства и определение регламентируемых показателей качества биокомплекса для коррекции обменных нарушений нервной системы

Регулируемые технологические параметры производства, наряду с рецептурным составом, являются фактором формирования качественных характеристик разрабатываемого продукта.

Разработана инновационная технология производства новой капсулированной формы биологически активной добавки на основе полипренолов, установлены регламентируемые показатели пищевой ценности, определяющие функциональные свойства специализированного продукта.

Технологический процесс включает следующие основные стадии производства (рисунок 20).

Производство организовано по участкам: подготовки, смешения и дозирования сырья; приготовления раствора желатина; изготовления мягких желатиновых капсул; сортировки мягких желатиновых капсул; фасовки. Используемое оборудование: молотковая мельница ММ-10, вибросито SGS-30, реактор-гомогенизатор, смеситель Melter MGP, емкости для хранения раствора желатина, капсульная машина SGM 1010, сушильные тоннели, стол сортировочный, конвейер, весы электронные.

– Подготовка воды очищенной. Вода очищенная, соответствующая требованиям ФС.2.2.0020.18, подается в сборник-накопитель. Контролируют электропроводность и рН воды. При необходимости воду подогревают до температуры $(70 \pm 5)^\circ\text{C}$ и передают на последующие стадии.

– Приготовление желатиновой массы. В смеситель загружают расчетное количество воды очищенной и глицерина. Включают мешалку, перемешивают до однородной смеси, вносят консерванты и пигменты. Постепенно загружают желатин медицинский, оставляют для набухания на 30–40 мин. После набухания включают обогрев рубашки и мешалку. Процесс ведут при температуре рубашки реактора 85°C и скорости вращения мешалки 35 об/мин в течение 2,5 ч до полного растворения желатина и получения однородной прозрачной массы.

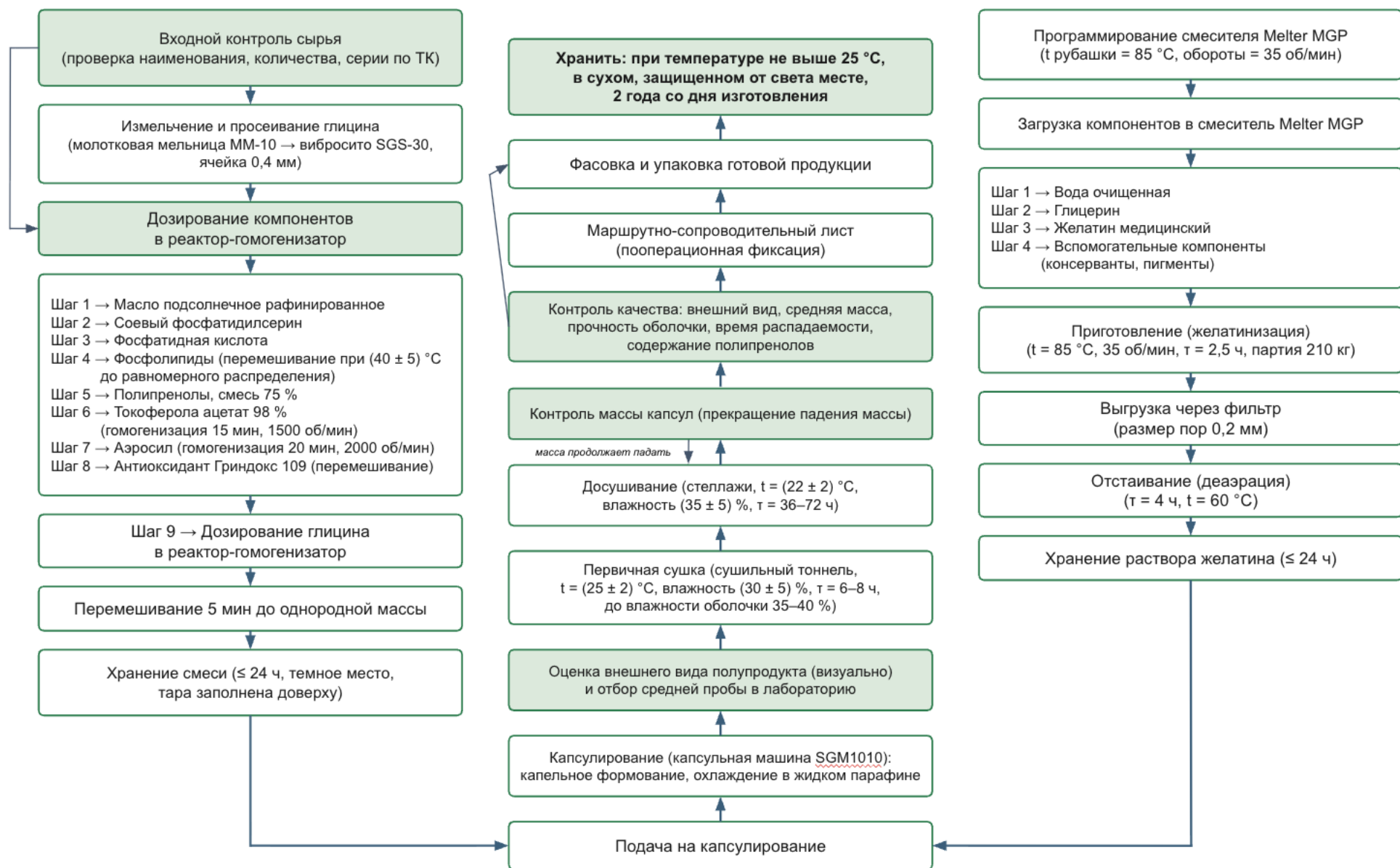


Рисунок 20 – Технологическая схема производства биоконплекса на основе природных полипенолов для коррекции обменных нарушений нервной системы

– Деаэрация желатиновой массы. Раствор желатина переводят в вакуум-смеситель и выдерживают 4 ч при 60 °С и остаточном давлении 0,05–0,08 МПа. За это время из вязкой массы выходит воздух, который иначе остался бы пузырьками в оболочке капсулы. Процесс заканчивают, когда на поверхности массы перестает появляться пена.

– Приготовление инкапсулируемой эмульсии. Эмульсию готовят в реактор-гомогенизаторе при щадящих технологических режимах [132]. Компоненты вносят в строго установленной последовательности. Порядок внесения обеспечивает равномерное распределение микродоз полипренолов в общей матрице БАД и гомогенность системы.

– Загрузка масляной основы. В реактор-гомогенизатор загружают расчетное количество масла подсолнечного рафинированного.

– Введение компонентов эмульгирующей системы. В масло вносят соевый фосфатидилсерин, фосфатидную кислоту и фосфолипиды. Каждый компонент перемешивают при температуре (40 ± 5) °С до равномерного распределения и только после этого вносят следующий.

– Введение активных субстанций. Добавляют смесь полипренолов (75 %), затем токоферола ацетат (98 %), гомогенизируют 15 мин при 1500 об/мин до однородной эмульсии.

– Введение стабилизатора. Вносят аэросил (кремния диоксид коллоидный), перемешивают и гомогенизируют 20 мин при 2000 об/мин до получения стабильной суспензии.

– Введение антиоксиданта. Добавляют Гриндокс 109, перемешивают.

– Введение глицина. Глицин измельчают на молотковой мельнице ММ-10, просеивают через вибросито SGS-30 с размером ячеек 0,4 мм и загружают в реактор. Массу перемешивают 5 мин до однородного состояния, пригодного для капсулирования. Готовую смесь хранят не более 24 ч в темном месте. Тара должна быть полностью заполнена, без доступа кислорода воздуха.

– Инкапсулирование. Эмульсию и желатиновую массу подают в капсульную машину SGM 1010. Капсулы формуют капельным методом, охлаждают в жидком парафине, отделяют от охлаждающей жидкости и передают на первичную сушку.

– Первичная сушка. Капсулы раскладывают на сетчатые поддоны и сушат в сушильном тоннеле 6–8 ч при температуре $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и относительной влажности $(30 \pm 5) \%$. Остаточная влажность оболочки 35–40 %.

– Досушивание капсул. Капсулы выдерживают на стеллажах в помещении с контролируемой средой при температуре $(22 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и относительной влажности $(35 \pm 5) \%$. Досушивание длится 36–72 ч, в зависимости от размера капсул.

– Контроль качества. У высушенных капсул определяют внешний вид, среднюю массу, прочность оболочки, время распадаемости и содержание полипренолов. При соответствии показателей требованиям нормативной документации капсулы передают на стадию фасовки и упаковки.

Каждую стадию процесса инженер-технолог фиксирует в маршрутно-сопроводительном листе. Отбор проб и производственный контроль выполняют в соответствии с документированной процедурой ДП 8.2.4-01 «Производственный контроль», действующей в системе менеджмента качества предприятия.

Далее проводили исследования по определению регламентируемых показателей качества и пищевой ценности. С этой целью дана органолептическая оценка, изучены критерии безопасности и пищевая ценность в процессе производства и хранения. Разработанный биокомплекс хранили в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше $25 ^\circ\text{C}$, в течение 27 мес. Показатели безопасности включали определение патогенных микроорганизмов, в том числе сальмонелл; токсичных элементов – свинца, мышьяка, кадмия, ртути, железа, меди; пестицидов – ГХЦГ (сумма изомеров), ДДТ и его метаболитов, гептахлора, алдрина [27], согласно требованиям ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» [67] (БАД на основе растительных масел, липидов животного и растительного происхождения). Указанная группа микроорганизмов в 10 г продукта не обнаружена. Не отмечено каких-либо изменений, характеризующих другие показатели безопасности по истечении указанного срока хранения. Полученные результаты санитарно-

гигиенических и санитарно-биологических исследований позволили установить регламентируемый срок хранения – 2 года при вышеназванных условиях и необходимым «запасе прочности» 3 мес. Регламентируемые показатели качества закреплены в ТУ 10.89.19-360-12424308-19 (приложение В). Соответствие установленным показателям подтверждено испытаниями промышленной серии: удостоверение качества № Э0000011215 от 13.05.2019, серия 20.

Установленные регламентируемые показатели пищевой ценности специализированного продукта характеризуют его функциональные свойства.

В таблице 15 представлены органолептические показатели и пищевая ценность испытываемого продукта.

Таблица 15 – Регламентируемые показатели качества биокомплекса

Показатель	Характеристика
Внешний вид	Мягкие желатиновые капсулы
Цвет содержимого капсулы	От желтого до оранжевого, допускается осадок внутри капсулы
Вкус и запах содержимого капсулы	Специфический
Средняя масса капсулы, мг	790 (711–869)
Содержание витамина Е в 1 капсуле, мг	3,75 (2,6–4,9)
Содержание полипренолов в 1 капсуле, мг	Не менее 5,0
Содержание ацетононерастворимых веществ (фосфатидилсерина и фосфатидной кислоты) в 1 капсуле, мг	Не менее 14,5

Оригинальность и новизна рецептурного состава подтверждена патентом РФ № 2667647 от 22.05.2017 (приложение Б) [81].

3.4 Подбор и обоснование рационального компонентного состава биоконплекса для профилактики и лечения заболеваний печени

Стеатогепатит, фиброз и токсические поражения печени встречаются все чаще. Только распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди амбулаторных пациентов в России выросла с 27 % до 37,3 % [38; 48], и нутрициологическая поддержка печени превратилась в самостоятельную задачу [93; 136]. От средств такой поддержки ждут высокой биодоступности, способности стабилизировать мембраны и стимулировать регенерацию гепатоцитов [7; 53; 130; 142]. Этим требованиям мы и подчиняли подбор состава. В биоконплекс гепатопротекторного действия вошли смесь полипренолов, силимарин, лецитин и токоферола ацетат. Компоненты выбирали так, чтобы они усиливали друг друга: совместно они защищают паренхиму печени от токсинов и свободных радикалов и восстанавливают целостность клеточных мембран.

Принципы построения синергетической рецептуры сохранены, однако адаптированы к особенностям метаболизма гепатоцита. В таблице 16 представлены функциональные связи между компонентами. Состав подобран так, чтобы одновременно решались три задачи: восполнение структурного дефицита мембран, активация ферментных систем детоксикации и антиоксидантная защита.

Перекрестное усиление компонентов идет на трех уровнях [80; 130]. Структурный: полипренолы восстанавливают гликопротеиновый каркас мембран, лецитин восполняет дефицит фосфатидилхолина в липидном бислое [165], а гликозилированные белки-транспортёры замыкают эти два процесса друг на друга. Мембранопротекторный: токоферол прерывает цепное окисление в липидной фазе, силибин восстанавливает пул глутатиона, который регенерирует окисленный токоферол. Совместное действие этих компонентов формирует сопряженную антиоксидантную систему.

Таблица 16 – Функциональный синергизм компонентов БАД для коррекции обменных нарушений печени [41; 80; 102; 130; 202; 208]

Компонент	Роль в рецептуре	Усиливается действием...	Усиливает действие...	Итоговый синергетический эффект
Смесь полипренолов 98 %	Восстановление долихол-фосфатного цикла в мембранах эндоплазматического ретикулума гепатоцитов. Обеспечение N-гликозилирования мембранных белков-транспортёров желчных кислот (BSEP, NTCP) и рецепторов липопротеинов (LDL-R) [53; 80]	<ul style="list-style-type: none"> – токоферол: защита долихол-фосфатов мембран ЭПР от окислительной деградации; – лецитин: восстановление текучести мембран за счет встраивания фосфатидилхолина, ускорение латеральной диффузии долихолфосфатов к активным центрам гликозилтрансфераз [53] 	<ul style="list-style-type: none"> – лецитин: направленный транспорт экзогенного фосфатидилхолина гликозилированными белками-транспортёрами (флиппазы, BSEP) к месту встраивания в плазматическую мембрану гепатоцита; – силимарин: стабилизация мембранных рецепторов за счет гликозилирования, опосредующих антиоксидантный и противовоспалительный эффект силибина 	Формирование субстратной базы для структурного восстановления гликопротеинового компонента мембран гепатоцитов, нарушенного при стеатозе и токсическом гепатите
Силимарин (экстракт расторопши, 80 %)	Ингибирует перекисное окисление липидов, стабилизирует мембраны гепатоцитов, снижает активность 5-липоксигеназы и тем самым подавляет синтез лейкотриенов. Стимулирует РНК-полимеразу I, усиливая синтез рибосомальной РНК и белка в гепатоцитах [141; 156]	<ul style="list-style-type: none"> – токоферол: нейтрализация пероксильных радикалов в липидной фазе и снижение общей окислительной нагрузки на гепатоцит; расход силибина на прямое антиоксидантное действие уменьшается, его пул сохраняется для регуляторных функций; – лецитин: гидрофобная фиксация молекул силибина в липидном бислое, повышение его локальной концентрации вблизи молекулярных мишеней 	<ul style="list-style-type: none"> – полипренолы: усиление экспрессии ферментов гликозилирования за счет стимуляции рибосомального синтеза белка; без этих ферментов эффект полипренолов не реализуется; – лецитин: снижение воспалительной нагрузки на мембраны, в которые встроены фосфатидилхолин, за счет подавления силибином 5-липоксигеназы; – токоферол: регенерация окисленного токоферола до активной формы эндогенным глутатионом, пул которого восстанавливает силибин [156; 203] 	Обеспечение этиотропной гепатопротекции на уровне ядерной регуляции синтеза белка и противовоспалительного компонента защиты [156]

Продолжение таблицы 16

Компонент	Роль в рецептуре	Усиливается действием...	Усиливает действие...	Итоговый синергетический эффект
Лецитин жидкий (62 %)	Восполнение дефицита фосфатидилхолина в поврежденных участках мембран гепатоцитов. Восстановление текучести липидного бислоя, активности мембраносвязанных ферментов (цитохром P450, флиппазы) и барьерной функции [165]	<ul style="list-style-type: none"> – полипренолы: N-гликозилирование мембранных белков гепатоцита, стабилизирующее встроенный фосфатидилхолин в составе мембраны [53; 202]; – токоферол: прямая химическая защита ПНЖК лецитина от перекисного окисления в месте встраивания; – силимарин: ингибирование фосфолипазы A₂; ферментативный гидролиз экзогенного фосфатидилхолина до лизоформ снижается, доля интактных молекул растет 	<ul style="list-style-type: none"> – полипренолы: ускорение латеральной диффузии долихолфосфатов в плоскости ЭПР за счет восстановленной текучести мембран; – силимарин: формирование стабилизированной фосфатидилхолином мембранной матрицы для встраивания молекул силибина; – токоферол: облегчение встраивания токоферола в мембрану с ориентацией хроманового кольца к водной фазе 	Закрытие структурного дефицита липидного компонента мембран, составляющего основу патогенеза стеатоза и токсического повреждения печени
Токоферола ацетат (98 %)	Прерывание цепных реакций перекисного окисления липидов путем инактивации пероксильных радикалов. Химическая защита полиненасыщенных жирных кислот в составе рецептуры при технологической обработке и хранении [53]	<ul style="list-style-type: none"> – лецитин: пространственная фиксация токоферола в мембране; хромановое кольцо располагается у границы раздела липид – вода, в непосредственной близости от полиненасыщенных жирных кислот фосфатидилхолина, что повышает эффективность антиоксидантного действия; – силимарин: восстановление пула глутатиона, участвующего в регенерации окисленного токоферола (токоферил-радикала) до α-токоферола 	<ul style="list-style-type: none"> – полипренолы: защита пула долихолфосфатов в мембранах ЭПР от окислительного повреждения; – лецитин: прямая защита линолевой и линоленовой кислот в составе фосфатидилхолина от окислительной деструкции; – силимарин: снижение потока пероксильных радикалов в мембране, благодаря которому силибин меньше расходуется на прямое антиоксидантное действие и сохраняется в концентрации, достаточной для стимуляции РНК-полимеразы I 	Обеспечение сохранности полипренолов, лецитина и силимарина от окислительной дегградации при хранении и <i>in vivo</i> . Предотвращение повторного окислительного повреждения восстановленных мембран гепатоцитов
Примечание – Механизмы взаимного усиления компонентов приведены по данным литературы. Экспериментальная проверка в рамках настоящей работы выполнена по интегральным показателям качества готовой формы и клинической динамике.				

Регуляторный уровень обеспечивает силимарин – активируя РНК-полимеразу I [156], он усиливает синтез белка, в том числе экспрессию ферментов, которые задействуют полипренолы (гликозилтрансферазы) и лецитин (флиппазы). Клинически этот механизм проявляется в динамике АлАТ и ГГТП (см. параграф 4.1, таблицу 26).

Силимарин не дублирует антиоксидантную функцию токоферола, а дополняет ее на уровне регуляции синтеза белка и регенерации эндогенных антиоксидантных систем, что обосновывает совместное введение данных компонентов [193; 156; 203]. Экспериментальное подтверждение синергетических эффектов приведено в параграфе 4.2.

Количественное соотношение ингредиентов БАД определяли на основе вышеизложенного и по аналогии с первым продуктом (см. параграф 3.2) с применением однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), рангового критерия Краскела – Уоллиса и функции желательности Харрингтона. Математическая обработка данных позволила определить оптимальные границы содержания компонентов, обеспечивающие максимальную сохранность действующих веществ в течение срока годности (таблица 17).

Таблица 17 – Рецептúra биокомплекса на основе полипренолов для профилактики и лечения заболеваний печени [80; 130]

Наименование компонентов	Содержание, мас%	
	в 1 капсуле	в 5 капсулах
Активные действующие вещества		
Смесь полипренолов (98 %)	0,89–1,34	4,45–6,70
Силимарин (экстракт расторопши) (80 %)	2,50–3,75	12,50–18,75
Лецитин жидкий (62 %)	22,23–33,30	111,15–166,50
Токоферола ацетат (98 %)	1,02–1,54	5,10–7,70
Вспомогательные компоненты (носители, наполнители)		
Масло подсолнечное рафинированное	57,55–70,84	2877,5–3542,0
Аэросил	2,40	12,00
Гриндокс	0,12	0,60

Продолжение таблицы 17

Наименование компонентов	Содержание, мас%	
	в 1 капсуле	в 5 капсулах
Компоненты оболочки капсул		
Желатин	59,80	299,00
Глицерин	35,00	175,00
Сорбитол	5,00	25,00
Медный комплекс хлорофиллина	0,10	0,50
Титана диоксид	0,10	0,50
Вода очищенная	До 100 %	
Цвет оболочки капсулы	Зеленый	
Вкус и запах содержимого капсулы	Специфический	

В составе БАД присутствуют в оптимальных дозировках три основных действующих вещества: полипренолы, силимарин и эссенциальные фосфолипиды. Наиболее важным из них является смесь полипренолов, которую получают из хвои пихты сибирской, ели, других хвойных деревьев [51; 206].

Как упоминалось в параграфе 1.1, в результате изопреноидного обмена в организме человека образуются три главных метаболита:

- дигоксин – эндогенный ингибитор мембранной Na^+/K^+ -АТФазы;
- убихинон – мембранный антиоксидант и вещество, способствующее прохождению электронов через мембрану и улавливанию свободных радикалов;
- долихол – важное вещество в N-гликозилировании белков.

Метаболиты изопреноидного обмена играют в организме человека важную роль. В клинической практике нарушения метаболизма этого пути наблюдаются довольно часто при различных нейродегенеративных заболеваниях. Полный перечень состояний, сопровождающихся сбоем этого пути, приведен в параграфе 1.1.

Пренолы являются растительным аналогом эндогенного транспортного липида – долихола, который обеспечивает реакции гликозилирования в долихолфосфатном цикле во время синтеза гликопротеидов. Они представляют собой продукты изопреноидного пути, наряду с эндогенным дигоксином и убихиноном. Долихолы участвуют в процессе фосфорилирования. Фосфаты долихолов являются

наиболее физиологически активными регуляторами и мембраноактивными участниками транспорта гидрофильных частиц через клеточную мембрану, располагаются внутри фосфолипидного бислоя клеточных мембран и определяют текучесть, стабильность и проницаемость мембран. Предполагается, что они взаимодействуют с витамином Е, образуя эффективную цепь по перемещению свободных радикалов. Сбои в работе этой цепи влекут за собой молекулярно-деструктивные процессы в патогенезе многих заболеваний, в первую очередь печени. При различных острых и хронических заболеваниях, протекающих с повреждением клеточных мембран при дефиците долихола и недостаточности долихолфосфатного цикла, заместительный эффект полипренолов способствует поддержанию иммунного статуса клетки, обеспечивая восстановление, стабильность мембран и белковых молекул в мембране, а также синтез молекул белка. Долихолы модифицируют текучесть и проницаемость мембран, участвуют в регенерации, дифференциации и пролиферации клеток. Кроме того, долихолы незаменимы в синтезе таких гликопротеинов, как мембранные гликоконъюгаты, рецепторы, гормоны, иммуноглобулины и др. Долихолфосфатный цикл является необходимым метаболическим звеном в процессах регенерации, дифференциации и пролиферации клеток [138; 151; 161; 214].

Исходя из биологической роли долихолов, можно предположить следующие механизмы участия полипренолов [7; 102; 112]:

- мембранопротективный – в процессах регенерации поврежденных клеточных мембран печени, обеспечении реакции гликозилирования в долихолфосфатном цикле во время синтеза гликопротеинов;
- иммуномодулирующий – в биосинтезе гликопротеинов, поддержании иммунного статуса клетки, транспорте иммуноглобулинов, участии в индукции интерферонов, генерации нейтрофилов и активировании макрофагов ретикулоэндотелиальной системы;
- гипополипидемический – снижение уровня холестерина за счет активации транспорта долихола из эндоплазматического ретикулума в лизосомы;

– антиоксидантный – поглощение образующихся в мембране перекисных липидов, улучшение энергетического обмена клетки, участие в окислительном фосфорилировании, активация функции митохондрий.

В экспериментальных исследованиях изучена гепатопротекторная активность полипrenoлов на модели токсического поражения печени, индуцированного дихлорэтаном или ацетаминофеном у крыс. Установлено, что терапия полипrenoлами значительно улучшала функциональное и морфологическое состояние печени у лабораторных животных, подвергнутых воздействию гепатотоксических агентов.

Оригинальность и новизна рецептурного состава подтверждена патентом РФ № 2667646 от 20.04.2017 (приложение Б) [80].

3.5 Технология производства и определение регламентируемых показателей качества биокомплекса для профилактики и лечения заболеваний печени

В параграфе приведены результаты подбора технологических режимов для капсулированного биокомплекса гепатопротекторного действия и описана технология его производства; основные данные опубликованы в работе [57]. Биокомплекс выпускали на тех же участках и на том же оборудовании, что и биокомплекс для коррекции обменных нарушений нервной системы (параграф 3.3). Отличия касаются прежде всего приготовления липидного ядра. Оно содержит полипrenoлы, силимарин, лецитин, токоферола ацетат и масло-носитель (параграф 3.4), причем силимарин и полипrenoлы термолабильны. Поэтому от температуры и продолжительности операций зависит, какая часть действующих веществ сохранится в готовой капсуле.

Нужно было найти режимы, при которых эти вещества сохраняются и капсулы отвечают установленным показателям качества. Для варьирования выбрали параметры, от которых в первую очередь зависит результат на проблемных стадиях

процесса: долю лецитина в липидной фракции жидкого ядра (X_1 , 15–35 %), концентрацию аэросила (X_2 , 0,5–3,0 %) и температуру гомогенизации липидной основы (X_3 , 40–60 °C). От лецитина зависит, насколько хорошо эмульгируется смесь и, следовательно, насколько плотно смыкается шов там, где оболочка соприкасается с ядром. Аэросил загущает суспензию и не дает частицам силимарина оседать. Температура определяет, сохранятся ли термолабильные компоненты. Действующий регламент ограничивает ее 40 °C; чтобы оценить влияние температуры количественно, диапазон расширили до 60 °C. Взаимодействие липидных компонентов с мембранными структурами и их роль в устойчивости дисперсных систем рассмотрены в обзоре [174].

Качество капсул оценивали по частным желательностям: герметичности шва (d_1), механической устойчивости оболочки (d_2) и сенсорной оценке (d_3). Обобщенный критерий D вычисляли как их среднее геометрическое: $D = (d_1 \times d_2 \times d_3)^{1/3}$. Факторы меняли по одному, остальные держали на фиксированном уровне (примечание к таблице 18). На каждом уровне готовили по три параллельных образца, всего 48. Данные обработаны однофакторным дисперсионным анализом (ANOVA) в среде Statistica 10.0 и сведены в таблицу 18. Влияние каждого фактора на D оказалось высоко значимым ($p < 0,001$).

Таблица 18 – Зависимость частных и обобщенной желательностей от уровня варьируемых факторов ($M \pm SD$, $n = 3$ для каждого уровня)

Фактор	Уровень	d_1 (герметичность)	d_2 (механическая устойчивость)	d_3 (сенсорная оценка)	D
X_1 (лецитин, %)	15	$0,78 \pm 0,03$	$0,81 \pm 0,02$	$0,65 \pm 0,04$	$0,74 \pm 0,02$
	20	$0,92 \pm 0,02$	$0,88 \pm 0,03$	$0,78 \pm 0,03$	$0,86 \pm 0,02$
	25	$0,96 \pm 0,01$	$0,93 \pm 0,02$	$0,85 \pm 0,03$	$0,91 \pm 0,01$
	30	$0,94 \pm 0,02$	$0,91 \pm 0,02$	$0,88 \pm 0,02$	$0,91 \pm 0,01$
	35	$0,89 \pm 0,03$	$0,84 \pm 0,03$	$0,90 \pm 0,02$	$0,88 \pm 0,02$
X_2 (аэросил, %)	0,5	$0,68 \pm 0,04$	$0,65 \pm 0,03$	$0,90 \pm 0,02$	$0,71 \pm 0,03$
	1,0	$0,72 \pm 0,04$	$0,68 \pm 0,03$	$0,91 \pm 0,02$	$0,77 \pm 0,03$
	1,5	$0,88 \pm 0,02$	$0,82 \pm 0,02$	$0,90 \pm 0,02$	$0,87 \pm 0,01$
	2,0	$0,93 \pm 0,02$	$0,92 \pm 0,02$	$0,77 \pm 0,04$	$0,87 \pm 0,02$
	2,5	$0,95 \pm 0,01$	$0,91 \pm 0,02$	$0,86 \pm 0,03$	$0,91 \pm 0,01$
	3,0	$0,90 \pm 0,02$	$0,93 \pm 0,01$	$0,60 \pm 0,05$	$0,80 \pm 0,03$

Продолжение таблицы 18

Фактор	Уровень	d_1 (герметичность)	d_2 (механическая устойчивость)	d_3 (сенсорная оценка)	D
X_3 (температура, °C)	40	$0,96 \pm 0,01$	$0,95 \pm 0,01$	$0,81 \pm 0,03$	$0,91 \pm 0,01$
	45	$0,95 \pm 0,01$	$0,94 \pm 0,02$	$0,86 \pm 0,02$	$0,92 \pm 0,01$
	50	$0,92 \pm 0,02$	$0,90 \pm 0,02$	$0,90 \pm 0,02$	$0,91 \pm 0,01$
	55	$0,87 \pm 0,03$	$0,84 \pm 0,03$	$0,92 \pm 0,02$	$0,88 \pm 0,02$
	60	$0,79 \pm 0,04$	$0,75 \pm 0,04$	$0,93 \pm 0,01$	$0,82 \pm 0,03$
Примечание – Для каждого фактора значения приведены при фиксации двух других на среднем уровне ($X_1 = 15 \%$, $X_2 = 1,0 \%$, $X_3 = 50 \text{ }^\circ\text{C}$).					

Лецитин вводили в количестве от 15 % до 35 %. До 25 % шов становился плотнее (d_1 возрастал с 0,78 до 0,96): фосфолипиды снижают натяжение на границе масла и желатина, и ядро лучше смачивает оболочку. При 30 % прочность оболочки начинала снижаться, при 35 % значение d_2 составило 0,84. Мы объясняем это тем, что избыток лецитина чрезмерно размягчает прилегающий к ядру слой желатина. Аэросил в количестве 2,0 % загущал суспензию, и частицы силимарина не оседали; органолептическая оценка ядра на этом уровне снизилась до 0,77 (при 1,5 % и 2,5 % она составила 0,90 и 0,86). Нагрев выше 55 °C ухудшал герметичность шва, при 60 °C d_1 опустился до 0,79. По-видимому, горячее ядро частично денатурирует желатин в месте контакта. Именно поэтому регламент ограничивает температуру гомогенизации.

При доле лецитина от 22 % до 33 % смесь хорошо эмульгировалась и не расслаивалась при длительном хранении, что принципиально для промышленного выпуска. Аэросил в диапазоне 2,0–2,5 % давал D не ниже 0,87. Рабочей концентрацией выбрали 2,4 %. Органолептика ядра при этом несколько меняется. Такая концентрация делает суспензию достаточно вязкой, чтобы силимарин не оседал даже при увеличенных загрузках реактора, и доза действующих веществ в каждой капсуле остается точной.

Наибольшие значения D (0,91–0,92) получены при 22–33 % лецитина, 2,0–2,5 % аэросила и 42–48 °C. Все частные показатели в этой области были не ниже 0,85; исключение составила сенсорная оценка при 2,0 % аэросила (0,77). Для

опытно-промышленного выпуска приняли содержание лецитина 22,3–33,3 %, аэро-сила 2,4 % и температуру гомогенизации липидной основы 42–48 °С. Эта температура относится к первой ступени, когда полипренолов и силимарина в смеси еще нет; их вводят после охлаждения (таблица 20).

Содержание силимарина и полипренолов измеряли обращенно-фазовой ВЭЖХ (хроматограф Agilent 1260, диодно-матричный детектор; колонка Zorbax SB-C18, 4,6 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза ацетонитрил / 0,1 % фосфорная кислота, 45:55; скорость потока 1,0 мл/мин; детектирование при 288 нм для силибинина и 210 нм для полипренолов). Данные по стадиям сведены в таблицу 19.

Таблица 19 – Сохранность нативной структуры ключевых БАВ по этапам технологического процесса ($M \pm SD$, $n = 5$)

Контрольная точка	Силимарин (в пересчете на силибинин), %	Полипренолы, %	Температура смеси, °С	Время до герметизации, мин
Исходное сырье	100,0 ± 0,3	100,0 ± 0,2	—	—
Полупродукт после внесения силимарина	97,7 ± 0,6	98,5 ± 0,5	29,3 ± 1,1	7,8 ± 1,2
Готовая капсула после сушки	95,4 ± 0,9	97,1 ± 0,7	30,1 ± 0,8	Не контролируется
Контроль без охлаждения липидной основы (60 °С)	72,4 ± 2,8*	83,6 ± 2,2*	58,5 ± 1,7	11,6 ± 1,5
Примечание – * $p < 0,01$ относительно основного режима (парный t -критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони).				

По сравнению с сырьем в готовых капсулах осталось 95,4 % силимарина и 97,1 % полипренолов, то есть потери составили 4,6 % и 2,9 %. Такие различия статистически незначимы ($p = 0,12$ и $p = 0,28$) и не выходят за пределы точности метода. Без охлаждения липидной основы капсулы теряли 27,6 % силимарина и 16,4 % полипренолов, и именно эта разница оправдывает ступенчатый режим.

Температуру снижают по ступеням, и каждый компонент вводят, когда смесь остынет до безопасного для него уровня. Силимарин как самый термолабильный компонент вносят последним (таблица 20). На второй и третьей ступенях температуру контролировали погружной термопарой с погрешностью ±0,1 °С. Контакт

массы с воздухом от введения силимарина до запечатывания в оболочку длился не более 10 мин.

Таблица 20 – Трехступенчатый температурный режим приготовления липидного ядра

Степень	Операция	Температура, °С	Продолжительность, мин
1	Плавление масла-носителя, введение гриндокса, лецитина и токоферола ацетата, диспергирование аэросила	45–48	3
2	Охлаждение липидной основы, внесение полипренолов, перемешивание магнитной мешалкой	32–35	2
3	Доведение температуры смеси, введение экстракта силимарина, гомогенизация	28–32	Не более 5
Примечание – Приготовление 40 % раствора желатина в водно-глицериновой смеси ведут отдельно при 60–65 °С с последующей вакуумной деаэрацией.			

Технологическая схема (рисунок 21) построена на оптимальных параметрах из таблицы 18 и ступенчатом режиме охлаждения из таблицы 20. Схема начинается с входного контроля сырья. Сырье принимают со склада вместе с документами и на участке сверяют наименование, количество, номер серии, срок годности и соответствие спецификации (технологический контроль, ТК).

Сухие компоненты (силимарин, желатин, консерванты, пигменты) взвешивают по загрузочной рецептуре. Силимарин дополнительно просеивают через вибросито SGS-30 с ячейкой 0,4 мм: так разрушаются крупные агломераты и выравнивается гранулометрический состав, без чего вещество не распределится по объему суспензии равномерно.

Жидкие субстанции (вода очищенная, глицерин, масло подсолнечное рафинированное дезодорированное по ГОСТ 1129-2013, токоферол, полипренолы, Гриндокс, лецитин) подвергают визуальному контролю: оценивают прозрачность, отсутствие осадка и посторонних включений. При обнаружении осадка или включений субстанцию фильтруют через фильтр с размером пор 200 мкм непосредственно перед подачей в реактор, а факт и результат фильтрации регистрируют в операционном листе.

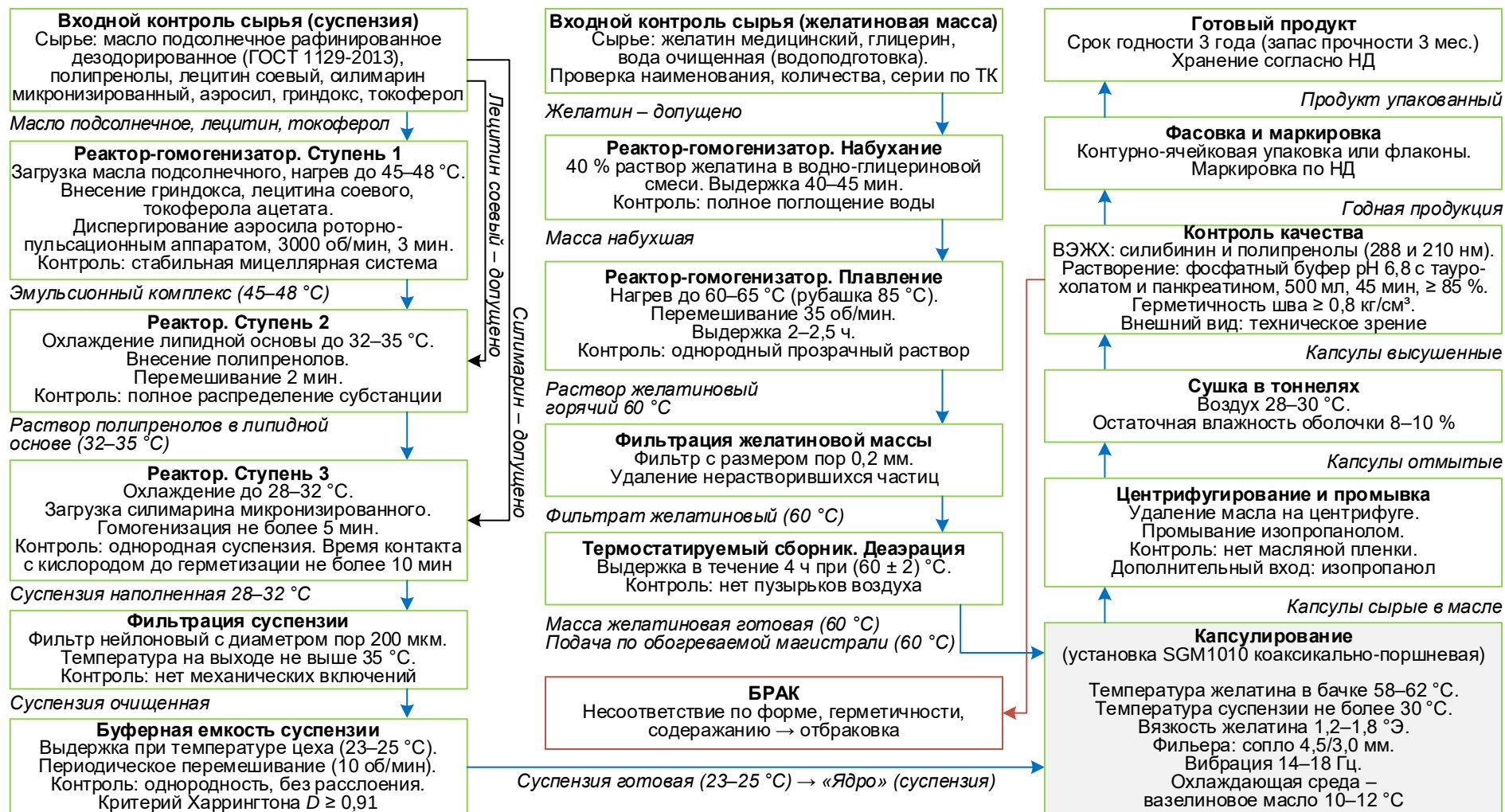


Рисунок 21 – Технологическая схема производства БАД для профилактики и лечения заболеваний печени

Далее по технологической схеме следует приготовление желатиновой массы. Приготовление желатиновой массы осуществляют в смесителе-плавителе (мельтере) MGP с программируемым циклом.

Последовательность загрузки (шаги 1–4):

- вода очищенная;
- глицерин;
- желатин;
- вспомогательные компоненты (консерванты, пигменты) в соответствии с рецептурой.

Перемешивание ведут при температуре рубашки реактора 85 °С и скорости вращения мешалки 35 об/мин. Массу выдерживают при постоянном перемешивании до полного растворения желатина и получения однородного вязкого раствора без комков. Контроль осуществляют визуально и по времени растворения, установленному при валидации (ориентировочно 2–2,5 ч). Фактическая температура продукта при этом поддерживается в интервале 60–65 °С. Концентрация желатина в водно-глицериновой смеси составляет 40 %.

По окончании растворения массу фильтруют через фильтр с размером пор 0,2 мм и передают в термостатируемую емкость для вакуумной деаэрации. Деаэрацию проводят при температуре 60 °С в течение 4 ч для удаления пузырьков воздуха. Готовый раствор желатиновой массы допускается хранить в термостатируемой емкости при той же температуре не более 24 ч до подачи на капсулирование.

Суспензию наполнения готовят в реакторе-гомогенизаторе – с высокоскоростной мешалкой, охлаждающей рубашкой и датчиком температуры продукта.

Компоненты загружают в следующем порядке:

- часть масла подсолнечного рафинированного (масло-носитель);
- Гриндокс (антиоксидант);
- лецитин (эмульгатор);
- токоферол (витамин Е);
- полипrenoлы;
- силимарин (предварительно просеянный).

Затем вносят оставшееся масло-носитель и гомогенизируют не более 5 мин. Температура продукта при этом не должна превышать 40 °С: когда она приближается к этой границе, в рубашку подают хладагент. Граница взята из действующего регламента и рассчитана на суспензию, в которой уже есть термолабильные компоненты. Для силимарина условие жестче, его вводят при 28–32 °С (см. таблицу 20). Интервал 42–48 °С, найденный при оптимизации, относится только к липидной основе до внесения полипренолов и силимарина.

Каждую партию суспензии сразу после гомогенизации проверяют на оседание: 10 мл выдерживают 10 мин в градуированном цилиндре, осадка быть не должно. Суспензию перекачивают в промежуточную емкость с тихходной мешалкой и хранят при постоянном перемешивании и температуре не выше 25 °С; срок хранения до капсулирования не более 3 сут.

Капсулы формируют на установке SGM 1010 капельной экструзией. Суспензия и желатиновая масса через коаксиальное сопло поступают в жидкое вазелиновое масло с температурой 10–12 °С; наполнение дозирует поршень с обратной связью по массе. Номинальная масса содержимого 600 мг, допустимые пределы 540–660 мг, допуск настройки ± 10 %. Каждые 30 мин работы линии выборку капсул взвешивают и записывают среднюю массу содержимого, при выходе за пределы дозирующий узел перенастраивают. Среднюю пробу полупродукта отбирают и дефектные капсулы (по форме, шву, подтекам) отбраковывают по утвержденной процедуре.

Капсулы центрифугируют, чтобы удалить охлаждающее масло, промывают изопропанолом и сушат в тоннелях воздухом при 28–30 °С до влажности оболочки 8–10 %. О конце сушки судят по массе: если за 2 ч средняя масса капсул изменилась не более чем на 0,5 %, сушку прекращают.

Высушенные капсулы проверяют по всей спецификации, в том числе по внешнему виду, средней массе содержимого, содержанию действующих веществ и микробиологической чистоте. Осадок внутри капсулы допускается, если при легком встряхивании он полностью расходуется. Капсулы с плотным сгустком, который не расходуется, бракуют.

Заданное содержание действующих веществ в капсуле сохраняется [1; 80]; высвобождаются они в тонком кишечнике, откуда активные субстанции поступают в организм равномерно. У капсулы есть и другие достоинства: малый объем дозы, точное дозирование и сохранность компонентов, выраженная функциональная направленность, удобство хранения, перевозки и приема.

В завершение оценивали качество готовых капсул. Тест «растворение» проводили на аппарате ERWEKA DT 720 (лопастная мешалка, 100 об/мин, $(37,0 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$). Среду подбирали по условиям тонкого кишечника, где всасываются эссенциальные фосфолипиды: 500 мл фосфатного буфера pH 6,8 с 1,0 % натрия таурохолата, который растворяет гидрофобные БАВ, и 0,5 % свиного панкреатина, ферментативно расщепляющего фосфолипидную матрицу. Пробы на хроматографию отбирали через 15; 30 и 45 мин (таблица 21).

Таблица 21 – Кинетика высвобождения силибинина и полипренолов в среду, моделирующую тонкокишечное пищеварение ($M \pm SD$, $n = 6$)

Время, мин	Высвобождение, %	
	силибинина	полипренолов
15	$58,1 \pm 4,0$	$43,5 \pm 3,7$
30	$78,6 \pm 3,2$	$68,9 \pm 4,1$
45	$88,3 \pm 2,5$	$79,2 \pm 3,4$

За 45 мин высвободилось $(88,3 \pm 2,5) \%$ силибинина, больше порога 85 %, по которому форму относят к быстро высвобождающимся. Повторяемость профиля мы связываем с лецитином, который помогает растворению в среде с таурохолатом и панкреатином, и с контролем оседания суспензии в ходе производства. По этим данным видно, что рецептура и технологические приемы действуют согласованно. Гепатопротекторные свойства флавоноидов рассмотрены в обзоре [153].

Показатели безопасности определены на трех сериях продукта. КМАФАнМ составило не более $1 \cdot 10^3$ КОЕ/г; бактерии группы кишечной палочки, *S. aureus* и *Salmonella* в 10 г продукта не обнаружены. Содержание свинца составило менее 0,03 мг/кг, кадмия – менее 0,01 мг/кг. Полученные значения соответствуют требованиям ТР ТС 021/2011 к специализированной пищевой продукции.

Далее проводили исследования по определению регламентируемых показателей качества, сроков и режимов хранения. Исследованы органолептические, физико-химические, санитарно-гигиенические, санитарно-токсикологические показатели качества и безопасности в процессе производства и хранения. Продукт хранили в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С, в течение 39 мес. Установлены регламентируемые показатели качества (таблица 22), сроки и режимы реализации – 3 года при вышеуказанных условиях с необходимым «запасом прочности» 3 мес.

Таблица 22 – Регламентируемые показатели качества БАД для профилактики и лечения заболеваний печени

Наименование показателя	Характеристика
Внешний вид	Мягкие желатиновые капсулы
Цвет содержимого капсулы	От светло-коричневого до коричневого, допустим осадок внутри капсулы
Вкус и запах содержимого капсулы	Специфический (вкус маслянистый, горьковатый, с переходящим сладковатым послевкусием, без привкуса; запах смолисто-хвойный, с легким жирным оттенком, без посторонних запахов)
Средняя масса содержимого капсулы, мг	600 (от 540 до 660)
Средняя масса капсулы, мг	790 (от 711 до 869)
Содержание витамина Е в 1 капсуле, мг	7,5 (от 5,25 до 9,75)
Содержание фосфолипидов в 1 капсуле, мг	Не менее 100
Содержание флаволигнанов (в пересчете на силибинин) в 1 капсуле, мг	Не менее 15
Сумма полипrenoлов в 1 капсуле, мг	Не менее 5,0

Регламентируемые показатели качества закреплены в ТУ 10.89.19-336-12424308-20 (приложение В). Соответствие установленным показателям подтверждено испытаниями промышленной серии. Содержание полипrenoлов определяли по аттестованной методике МЗ1.

Новизна рецептурной формулы подтверждена патентом РФ № 2667646 [80], параметры производства щадящие, продукт прошел апробацию.

4 Практическая реализация результатов исследования, подтвержденная оценкой эффективности и функциональной направленности разработанных биоконплексов на основе полипренолов

4.1 Оценка эффективности и функциональной направленности БАД для профилактики заболеваний, связанных с нарушением нервной системы

Дисциркуляторная энцефалопатия сосудистого генеза – одно из самых частых неврологических расстройств в пожилом возрасте [58]. В ее основе лежит хроническая недостаточность мозгового кровообращения, вызванная атеросклерозом, артериальной гипертензией или их сочетанием. Заболевание имеет прогрессирующее течение. В структуре клинических проявлений преобладают цефалгический и вестибулоатактический синдромы, вегетативная дисфункция и астеническая симптоматика: головные боли, головокружение, снижение памяти и концентрации внимания, шум в ушах, шаткость при ходьбе [128]. Морфологическая основа – стеноз магистральных артерий головы, сдвиг реологических свойств крови, эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс.

Базисная терапия – гипотензивная, гиполипидемическая, сосудистая. К ней все чаще добавляют средства, корректирующие метаболизм нейронов и защищающие клеточные мембраны [81; 118; 129; 210]. Здесь полипренолы – структурные аналоги эндогенных долиолов, без которых не работают ни клеточные мембраны, ни многие метаболические пути.

Иммунотропные эффекты полипренолов и их фосфорилированных производных описаны в экспериментальных и клинических работах [35; 94; 104; 113; 185]. Ниже оценен биоконплекс нейропротекторного действия в комплексном ле-

чении дисциркуляторной энцефалопатии I–II стадий: эффективность, функциональная направленность, механизмы действия.

Клинические испытания организованы как проспективное сравнительное рандомизированное исследование. В нем участвовали 60 пациентов с установленным диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии сосудистого генеза I–II стадий. Пациентов рандомизировали на две равные группы. Диагноз верифицировался невропатологом на основании данных анамнеза, физикального обследования, результатов лабораторно-инструментальных методов (включая электроэнцефалографию – ЭЭГ и реоэнцефалографию – РЕГ) и психологического тестирования, направленного на оценку когнитивных функций и качества жизни.

Все пациенты были разделены на две сопоставимые группы:

– основная группа (ДЭ-ОН): 30 пациентов, которые на фоне стандартной комплексной терапии (статины, гипотензивные, сосудистые и ноотропные препараты в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России) получали биокомплекс нейропротекторного действия по схеме: 1 капсула 2 раза в сутки в течение 30 дней;

– группа контроля: 30 пациентов с аналогичной патологией, получавшие только стандартную комплексную терапию без добавления исследуемого биокомплекса.

Средний возраст участников составил $(59,3 \pm 6,8)$ года. На момент включения в исследование у пациентов наиболее часто регистрировались цефалгический (диффузные головные боли давящего или пульсирующего характера), вестибуло-атактический (системное и несистемное головокружение, неустойчивость при ходьбе) и астенический (быстрая утомляемость, снижение работоспособности и настроения) синдромы, а также признаки вегетативной дисфункции.

Исследование проводилось на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Кемеровской государственной медицинской академии (в настоящее время – Кемеровский государственный медицинский университет) и дневного стационара Городской клинической больницы № 2. Все процедуры выполнялись в строгом соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Все-

мирной медицинской ассоциации (в действующей редакции), правилами Надлежащей клинической практики (ICH GCP) и требованиями российского законодательства. Каждый участник подписал добровольное информированное согласие.

Эффективность оценивали по пяти группам критериев:

- динамика субъективных жалоб и неврологического статуса.
- когнитивные функции: кратковременную память и концентрацию внимания оценивали методикой заучивания 10 слов (по А. Р. Лурия), скорость переключения внимания – соответствующим тестом;
- объективные данные инструментальных исследований (ЭЭГ, РЭГ);
- качество жизни по Ноттингемскому профилю здоровья: энергичность, сон, болевые ощущения, эмоциональное состояние, сон, социальная изоляция, физическая активность;
- переносимость терапии и регистрацию нежелательных явлений.

Данные обрабатывали параметрическими методами, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

В основной группе улучшения носили более комплексный характер (таблица 23). По клинической симптоматике различия между группами статистической значимости не достигли.

Таблица 23 – Динамика клинической симптоматики у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадий после 30-дневного курса лечения

Клинические проявления	Группа контроля ($n = 30$)		Группа ДЭ-ОН ($n = 30$)	
	Количество, чел.	Доля, %	Количество, чел.	Доля, %
Улучшение общего состояния и самочувствия	30	100	30	100
Уменьшение и регресс головной боли	30	100	30	100
Улучшение процессов запоминания и воспроизведения	28	93	30	100
Повышение инициативы	27	90	30	100
Повышение внимания и сосредоточенности	30	100	30	100
Уменьшение нарушений в эмоционально-волевой сфере	28	93	30	100
Улучшение мышечного тонуса	27	90	30	100

Продолжение таблицы 23

Клинические проявления	Группа контроля (n = 30)		Группа ДЭ-ОН (n = 30)	
	Количество, чел.	Доля, %	Количество, чел.	Доля, %
Снижение гипертензионного синдрома	28	93	30	100
Положительная динамика на ЭЭГ	29	97	30	100
Положительная динамика на РЭГ	29	97	30	100

По всем показателям таблицы 23 в группе ДЭ-ОН улучшение наступило у каждого пациента. В контрольной группе доля таких пациентов по памяти, инициативе, эмоционально-волевой сфере, мышечному тону, гипертензионному синдрому, ЭЭГ и РЭГ составила от 90 % до 97 %.

Влияние на когнитивные функции. До лечения объем кратковременной памяти у всех пациентов был снижен, внимание быстро истощалось, и кривая заучивания имела зигзагообразную форму. После курса у пациентов группы ДЭ-ОН объем памяти достоверно вырос уже при первом предъявлении слов ($p < 0,05$). С каждым следующим предъявлением они воспроизводили больше слов, и после 3–4 попыток большинство называли все 10. Кривая заучивания стала плавно восходящей. Мы расцениваем это как признак того, что запоминание стало устойчивее и меньше истощается. У пациентов контрольной группы память тоже улучшилась, в первых предъявлениях прирост был меньше.

Сходным образом изменилось внимание. Задание на переключение внимания до лечения выполняли в среднем за 61,1 с, после курса в группе ДЭ-ОН за 40,6 с, в контрольной группе за 43,5 с ($p < 0,05$). Пациенты основной группы к тому же удерживали внимание на протяжении всего задания.

Качество жизни пациентов. По Ноттингемскому профилю здоровья после лечения улучшились все показатели, в группе ДЭ-ОН сдвиг был больше (таблица 24).

В группе ДЭ-ОН баллы снизились сильнее по энергичности, болевым ощущениям, эмоциональному состоянию и физической активности. Именно они формируют клиническую картину дисциркуляторной энцефалопатии.

Таблица 24 – Показатели качества жизни (Ноттингемский профиль здоровья) у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадий до и после лечения, балл ($M \pm m$)

Показатель	До лечения ($n = 60$)	Группа контроля ($n = 30$)	Группа ДЭ-ОН ($n = 30$)
Энергичность	$62,3 \pm 0,7$	$47,4 \pm 0,5^*$	$33,1 \pm 0,6^{**}$
Болевые ощущения	$98,4 \pm 1,9$	$69,2 \pm 0,7^*$	$51,3 \pm 0,9^{**}$
Эмоциональное состояние	$52,1 \pm 1,1$	$42,1 \pm 1,2^*$	$31,5 \pm 1,2^{**}$
Сон	$73,2 \pm 1,3$	$53,7 \pm 0,9^*$	$44,7 \pm 0,8^*$
Социальная изоляция	$43,2 \pm 1,1$	$31,4 \pm 1,1^*$	$26,2 \pm 0,9^*$
Физическая активность	$72,6 \pm 0,9$	$45,8 \pm 1,0^*$	$37,4 \pm 0,8^{**}$
Общая сумма баллов	$401,8 \pm 4,1$	$289,9 \pm 3,7^*$	$224,4 \pm 3,7^{**}$
<p>Примечания</p> <p>* Различия достоверны по сравнению с исходными показателями до лечения ($p < 0,05$).</p> <p>** Различия между основной и контрольной группами статистически значимы ($p < 0,05$).</p> <p>Снижение балла указывает на улучшение состояния.</p>			

Нежелательных явлений за весь курс приема не зарегистрировано – ни со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем, ни со стороны органов пищеварения и кожных покровов. Биоконплекс сочетался со стандартной лекарственной терапией без ограничений. Это допускает длительный прием, в том числе у пожилых пациентов в условиях полипрагмазии.

Эффективность обеспечивает не отдельный компонент, а их сочетание. Полипrenoлы пихты сибирской, фосфатидилсерин, фосфолипиды и глицин действуют на разные звенья патогенеза дисциркуляторной энцефалопатии.

Основная мишень – мембранный обмен. При цереброваскулярной недостаточности повреждается липидный бислой мембран нейронов и эндотелия сосудов, нарушаются функции мембранных ферментов и рецепторов и ионный транспорт, снижается энергетический статус клетки. Полипrenoлы – структурные аналоги долихолов, а дефицит долихола возникает как раз при повреждении мембран и нарушении долихолфосфатного цикла. Полипrenoлы замещают его и восстанавливают метаболические процессы. Долихол необходим для N-гликозилирования белков, без которого не синтезируются гликопротеины: факторы роста, рецепторы, транс-

портные белки. Клиническая значимость долихолового обмена подтверждается описанием наследственных нарушений этого пути [187].

Фосфатидилсерин – собственный компонент клеточных мембран. Он восстанавливает нейрональную пластичность и синаптическую передачу, обладает антиоксидантными свойствами и снижает уровень кортизола, избыток которого ухудшает когнитивные функции. Клиническая эффективность соевого фосфатидилсерина в отношении когнитивных показателей подтверждена у лиц пожилого возраста [189].

Суммарно это нейропротекция сразу по нескольким направлениям: структура и функция клеточных мембран, микроциркуляция и метаболизм головного мозга, нейротрансмиссия, оксидативный стресс. Подтверждали через динамику клинической симптоматики и результаты психологического тестирования.

Полученные данные обосновывают эффективность и безопасность биокомплекса нейропротекторного действия при дисциркуляторной энцефалопатии I–II стадий: качество жизни в основной группе улучшилось статистически значимо по сравнению с контрольной по четырем из шести доменов Ноттингемского профиля здоровья и по суммарному баллу.

Биокомплекс рекомендуется принимать по одной капсуле дважды в день, курс – месяц. Назначение – профилактика и лечение заболеваний нервной системы, компенсация недостатка физической активности, снижение уровня стресса и нивелирование негативного влияния окружающей среды.

Механизм действия представлен в таблице 25. В его основе иммуномодулирующие, антиоксидантные, гиполипидемические и мембранопротекторные свойства компонентов; основанием послужили анализ неврологического статуса пациентов, оценка качества их жизни и изучение состава биокомплекса. Фосфатидилсерин влияет на нейротрансмиттеры и стимулирует регенерацию нейроцитов. Подавление окислительного стресса вместе с улучшением кровоснабжения мозга замедляет развитие ишемии.

Таблица 25 – Механизм действия БАД в профилактике заболеваний, связанных с нарушением нервной системы

Направление воздействия	Механизм действия
Иммуномодулирующее	Интенсификация синтеза гликопротеинов и транслокации иммуноглобулинов; стимуляция фагоцитарной активности макрофагов и миелопоэза (генерации нейтрофилов) для стабилизации иммунного гомеостаза
Антиоксидантное	Ингибирование процессов липопероксидации; оптимизация митохондриальной функции и сопряжение окислительного фосфорилирования для минимизации оксидативного стресса в нейронах
Мембранопротекторное	Репарация архитектоники плазматических мембран; каталитическое регулирование процессов посттрансляционной модификации белков (гликозилирования) в рамках долихолфосфатного цикла
Метаболическая регуляция липидного профиля	Модуляция вектора транспорта долихола из эндоплазматической сети в лизосомальный аппарат; опосредованная депрессия синтеза эндогенного холестерина

Лецитин и другие фосфолипиды улучшают работу головного мозга и сердечно-сосудистой системы. Глицин выступает тормозным нейромедиатором центральной нервной системы, чем обусловлено его успокаивающее действие и положительное влияние на качество сна.

Композиция действует на организм комплексно и стабилизирует центральную и церебральную гемодинамику. Биоконкомплекс нейропротекторного действия для коррекции нарушений при заболеваниях нервной системы защищен патентом РФ № 2667647 (приложение Б).

4.2 Оценка эффективности и функциональной направленности биоконкомплекса для профилактики и комплексного лечения заболеваний печени

Острый алкогольный гепатит – диффузное воспалительное поражение печеночной ткани, которое развивается из-за токсического действия этанола и его метаболитов. В прогрессировании алкогольной болезни печени это узловый этап: за

ним следуют фиброз и цирроз. Терапия решает несколько задач: подавление избыточного иммунного ответа, снижение оксидативного стресса, коррекцию метаболических нарушений. Применяют глюкокортикостероиды, пентоксифиллин и гепатопротекторы. Коррекция гепатотоксических состояний средствами метаболического действия описана в клинической практике [78] и на экспериментальных моделях поражения печени [111]. Усилить стандартное лечение могут специализированные пищевые продукты и биологически активные добавки. Одно из таких средств – биокомплекс на основе полипренолов [80; 130], разработанный для коррекции нарушений функций печени и желчевыводящей системы.

Клиническую эффективность и функциональную направленность биокомплекса оценивали в открытом сравнительном исследовании. В него вошли 60 пациентов с острым алкогольным гепатитом, средний возраст ($38,7 \pm 9,3$) года. Все получали стандартную комплексную терапию по действующим клиническим рекомендациям: противовоспалительные средства, пентоксифиллин, базовые гепатопротекторы («Гептрал», «Гепта-Мерц», «Урсосан»).

Пациентов рандомизировали на две группы:

- основная группа (ОГ, $n = 30$): стандартная терапия плюс биокомплекс гепатопротекторного действия по схеме 1 капсула 2 раза в сутки, 30 дней;
- группа контроля ($n = 30$) – только стандартная терапия.

Диагноз ставили по совокупности данных. Анамнез: длительное употребление алкоголя, запойное употребление перед госпитализацией. Физикальное обследование: гепатомегалия, желтуха. Также использовались лабораторно-инструментальные методы. Динамику оценивали через месяц после начала лечения – по жалобам и ключевым биохимическим маркерам печеночного повреждения и холестаза. Данные обрабатывали параметрическими методами, различия считали значимыми при $p < 0,05$. Исследование отвечало этическим нормам Хельсинкской декларации, правилам GCP и требованиям российского законодательства; все пациенты подписали информированное согласие.

За 30 дней терапии основные клинические симптомы ослабли в обеих группах. В основной группе, где к стандартной схеме добавляли биокомплекс гепато-

протекторного действия, улучшение по субъективным показателям было заметнее: общая слабость, интенсивность желтухи, расстройства сна.

Наиболее заметное отличие наблюдаемых групп в биохимии крови. По данным таблицы 26, с биокомплексом в схеме лечения ниже оказались маркеры цитолиза (АлАТ, АсАТ), холестаза (общий билирубин, ГГТП) и общий холестерин.

Таблица 26 – Динамика лабораторных показателей у пациентов с острым алкогольным гепатитом после 30 дней лечения ($M \pm m$) [80]

Показатель	До лечения ($n = 60$)	Группа контроля ($n = 30$)	Основная группа ($n = 30$)
Общий билирубин, мкмоль/л	$432,4 \pm 24,5$	$56,3 \pm 6,5^*$	$49,6 \pm 7,2^*$
АлАТ, МЕ/л	$154,3 \pm 18,7$	$47,3 \pm 8,2^*$	$45,6 \pm 5,2^*$
АсАТ, МЕ/л	$204 \pm 15,7$	$63,4 \pm 4,9^*$	$48,9 \pm 6,2^*$
ГГТП, МЕ/л	$608,8 \pm 23,5$	$365,4 \pm 31,2^*$	$298,6 \pm 25,4^*$
Общий холестерин, ммоль/л	$7,5 \pm 0,5$	$5,8 \pm 0,7^*$	$5,4 \pm 0,5^*$
Примечание – * Различия достоверны по сравнению с исходными значениями до лечения ($p < 0,05$).			

Такая динамика отвечает полифункциональному механизму действия биокомплекса гепатопротекторного действия, основанному на связке трех компонентов – полипренолы, силимарин и фосфолипиды. Гепатопротекторное действие полипренолов подтверждено в эксперименте на модели тетрахлорметанового поражения печени [149; 215]. Механизм является комплексным и затрагивает ключевые звенья патогенеза алкогольного поражения печени (таблица 27).

Таблица 27 – Основные механизмы действия биокомплекса гепатопротекторного действия и их эффекты

Направление действия	Ключевые механизмы и эффекты
Антиоксидантный	Связывание продуктов перекисного окисления липидов. Активация работы митохондрий. Укрепление структур клеточных оболочек
Противовоспалительный	Снижение активности фермента липоксигеназы. Стабилизация тучных клеток. Уменьшение синтеза медиаторов воспаления (лейкотриенов)

Продолжение таблицы 27

Направление действия	Ключевые механизмы и эффекты
Иммуномодулирующий	Стимуляция образования гликопротеинов. Поддержка иммунной функции клеток. Активация выработки нейтрофилов и повышение активности макрофагов
Антигепатотоксический	Снижение интенсивности метаболической трансформации токсичных веществ. Влияние на барьерные свойства оболочек клеток и их митохондрий
Антифибротический	Подавление активности ключевого транскрипционного фактора NF-κB и ряда протеинкиназ. Торможение активации и уменьшение скорости размножения звездчатых клеток печени
Регенерация ткани печени	Активация фермента ДНК-зависимой РНК-полимеразы I. Усиление синтеза рибосомальной РНК. Стимуляция процессов образования функциональных рибосом

Направления действия, перечисленные в таблице 27, распределены между компонентами. Перекисное окисление липидов в мембранах гепатоцитов и их митохондрий тормозят полипrenoлы и силимарин; силимарин, кроме того, активирует РНК-полимеразу I, и в гепатоцитах усиливается синтез рибосомальной РНК и белка, необходимый для их восстановления. Противовоспалительный и антифибротический эффекты мы связываем с подавлением NF-κB и синтеза лейкотриенов и с торможением активации звездчатых клеток печени. Участием полипренолов в синтезе гликопротеинов объясняется иммуномодулирующее действие. С гиполлипидемическим действием комплекса согласуется снижение общего холестерина в основной группе до 5,4 ммоль/л (см. таблицу 26).

Нежелательных явлений за весь период наблюдения не зарегистрировано, биокомплекс хорошо переносился пациентами.

Результаты клинического исследования и свойства компонентов характеризуют функциональную направленность биокомплекса. Компоненты подобраны так, чтобы их механизмы дополняли друг друга и затрагивали разные звенья патогенеза заболеваний печени. При добавлении к стандартной терапии острого алкогольного гепатита субъективные симптомы ослабевали заметнее, и к концу курса средние значения общего билирубина, АлАТ, АсАТ, ГГТП и общего холестерина в основной группе были ниже, чем в контроле. Хорошая переносимость допускает

длительные курсы приема. Биокomплекс выпускают на предприятии, сертифицированном по GMP, ISO 9001 и ISO 22000, и его характеристики воспроизводятся от серии к серии.

Биокomплекс гепатопротекторного действия целесообразно включать в комплексную терапию острого алкогольного гепатита как дополнительное средство. Полифункциональность его действия основана на синергизме полипренолов, силимарина и фосфолипидов. Указанный синергизм обеспечивает антиоксидантное, противовоспалительное, антифибротическое, иммуномодулирующее и регенеративное действие в отношении печени.

Рекомендуемая схема применения:

— для лечения острого алкогольного гепатита и других острых и хронических заболеваний печени: по 1 капсуле 2 раза в день в течение 1–3 мес. в составе комплексной терапии;

— для профилактики повреждений печени при ожирении, приеме гепатотоксичных препаратов, воздействии алкоголя и других неблагоприятных факторов: профилактические курсы по 1 капсуле 2 раза в день продолжительностью 1–3 мес., 2–3 раза в год.

Биокomплекс гепатопротекторного действия – безопасное и обоснованное средство поддержки гепатобилиарной системы. Его можно включать в схемы профилактики и комплексного лечения алкогольного гепатита и других поражений печени.

Заключение

1. Выявлено, что 52 % респондентов употребляют БАД; приоритетными факторами выбора являются доказанная эффективность (35 %) и безопасность для здоровья (30 %). С учетом распространенности когнитивных нарушений и заболеваний печени определены направления разработки СПП нейро- и гепатопротекторного действия на основе растительных полиизопреноидов.

2. Методами математического моделирования (ANOVA, критерий Краскела – Уоллиса, функция желательности) теоретически обоснованы и экспериментально подтверждены оптимальные рецептурные соотношения компонентов. Установлено, что для композиций полипренолов с фосфатидилсерином и глицином (нейрокомплекс) и с силимарином и лецитином (гепатопродукт) наибольшие значения обобщенного показателя желательности D обеспечивают соответственно рецептура В и оптимальная область значений доли лецитина, концентрации аэросила и температуры гомогенизации; на ее основе для выпуска приняты лецитин 22,3–33,3 %, аэросил 2,4 % и температура 42–48 °С. Выбранные составы позволяют реализовать механизм нутритивной поддержки долихолфосфатного цикла и регенерации клеточных мембран.

3. Разработаны инновационные технологии инкапсулированных СПП, основанные на прецизионном соблюдении порядка внесения компонентов и температурных режимов: не выше 85 °С на рубашке реактора при температуре желатиновой массы 60–65 °С. Для БАД «Олеопрен Нейро Плюс» обоснованы режимы гомогенизации (15 мин при 1500 об/мин, 20 мин при 2000 об/мин), первичной сушки (6–8 ч) и досушивания (36–72 ч), обеспечивающие агрегативную устойчивость системы «полипренолы – фосфолипиды – липидная основа». Для БАД «Олеопрен Гепат Плюс» обоснованы параметры высокоскоростной гомогенизации (не более 5 мин при температуре суспензии не выше 40 °С; липидную основу до внесения термолабильных компонентов гомогенизируют при 42–48 °С) и сушки воздухом при 28–30 °С до остаточной влажности оболочки 8–10 %. Совокупность режимов

предотвращает термическую и окислительную деструкцию термолабильных полиизопреноидов.

4. Сформирован комплекс регламентируемых показателей качества и безопасности в соответствии с требованиями ТР ТС 021/2011 и 022/2011. Установлены идентификационные критерии содержания действующих веществ в одной капсуле. Для БАД «Олеопрен Нейро Плюс», мг: полипренолы – не менее 5,0; витамин Е – 2,6–4,9; ацетононерастворимые вещества (фосфатидилсерин и фосфатидная кислота) – не менее 14,5. Для БАД «Олеопрен Гепат Плюс», мг: полипренолы – не менее 5,0; витамин Е – 5,25–9,75; фосфолипиды – не менее 100; флаволигнаны в пересчете на силибинин – не менее 15. В ходе мониторинга в процессе хранения (27 мес. для БАД «Олеопрен Нейро Плюс» и 39 мес. для БАД «Олеопрен Гепат Плюс») подтверждена стабильность нутриентного профиля и микробиологическая чистота продуктов. С учетом нормативного коэффициента резерва установлены гарантированные сроки хранения: 2 года для БАД «Олеопрен Нейро Плюс» и 3 года для БАД «Олеопрен Гепат Плюс», в обоих случаях с «запасом прочности» 3 мес.

5. Результаты клинических исследований подтвердили функциональные свойства и эффективность разработанных СПП:

– нейропротекторное действие: у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией отмечено улучшение когнитивных функций (сокращение времени переключения внимания сократилось в 1,5 раза) и качества жизни, суммарный балл по Ноттингемскому профилю (снижение суммарного балла с 401,8 до 224,4);

– гепатопротекторное действие: при остром алкогольном гепатите включение БАД в комплексную терапию сопровождалось снижением активности АлАТ в 3,4 раза (в контроле – в 3,3 раза), АсАТ в 4,2 раза (в контроле – в 3,2 раза) и ГГТП в 2,0 раза (в контроле – в 1,7 раза); к концу курса средние значения общего билирубина, АлАТ, АсАТ, ГГТП и общего холестерина в основной группе были ниже, чем в контроле.

Терапевтический эффект реализуется за счет комплексного мембранопротекторного, антиоксидантного и регенераторного влияния на клетки-мишени. Рассмотрены механизмы такого действия.

Список литературы

1. Австриевских, А. Н. Натуральные испытания нового вида биологически активной добавки с направленными функциональными свойствами / А. Н. Австриевских, В. М. Позняковский, Е. Ю. Титоренко [и др.] // Пищевая промышленность. – 2026. – № 4. – С. 134–138. – DOI 10.52653/PPI.2026.4.4.024. – EDN RMZSHU.
2. Александр Жестков: «Требования к производству БАД приближаются к фармацевтическим стандартам»: [интервью] // GxP News. – 2026. – URL: <https://gxpnews.net/2026/07/aleksandr-zhestkov-trebovaniya-k-proizvodstvu-bad-priblizhayutsya-k-farmaczevticheskim-standartam/> (дата обращения: 11.03.2026).
3. Анализ рынка биологически активных добавок (БАДов) к пище в России в 2021–2025 гг., прогноз на 2026–2030 гг. / BusinesStat. – URL: <https://businesstat.ru/catalog/id78473/> (дата обращения: 15.12.2024).
4. Анализ рынка биологически активных добавок (БАДов) к пище в России в 2020–2024 гг., прогноз на 2025–2029 гг. / РБК. – URL: <https://marketing.rbc.ru/research/45769/> (дата обращения: 20.01.2025).
5. Анализ рынка биологических активных добавок (БАД) в России : аналитический отчет / Discovery Research Group. – URL: https://drgroup.ru/components/com_jshopping/files/demo_products/Demo.2075.PDF (дата обращения: 15.02.2025).
6. Антипина, А. А. Подходы к получению, очистке и стандартизации полипренолов / А. А. Антипина, В. Ю. Балабаньян // Фармация. – 2021. – Т. 70, № 6. – С. 15–19. – DOI 10.29296/25419218-2021-06-03. – EDN KTKYJA.
7. Антипина, А. А. Полипренолы как оригинальный класс природных соединений, обладающих широким спектром фармакологической активности / А. А. Антипина, В. С. Попов, В. Ю. Балабаньян // Фармация. – 2021. – Т. 70, № 5. – С. 15–21. – DOI 10.29296/25419218-2021-05-02. – EDN BVBE GW.
8. Антипина, А. А. Сравнительная характеристика количественного содержания полипренолов в субстанциях, полученных из *Ginkgo biloba* L. и *Picea abies* L. / А. А. Антипина, Н. С. Попов, М. С. Баранов [и др.] // Вопросы биологической, ме-

дицинской и фармацевтической химии. – 2024. – Т. 27, № 8. – С. 13–21. – DOI 10.29296/25877313-2024-08-02. – EDN EEBDXF.

9. Аскарлов, И. Р. Изучение биологической активности пищевой добавки «ASJAL» / И. Р. Аскарлов, Б. А. Джалилов, У. М. Турдалиев // *Universum: химия и биология*. – 2025. – № 4-2 (130). – С. 10–13. – EDN HUSICI.

10. БАД: обзор рынка и прогноз конкурентной среды / *New Retail*. – URL: https://new-retail.ru/marketing/bad_obzor_rynka_i_prognoz_konkurentnoy_sredy9495/ (дата обращения: 25.01.2026).

11. БАДы и бренды: как потребитель переходит на российское биодобавки / *РБК*. – URL: <https://www.rbc.ru/industries/news/651fc16d9a7947638644566b> (дата обращения: 25.12.2024).

12. Биохимия : учебник / под ред. Е. С. Северина. – 5-е изд., испр. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 768 с. – ISBN 978-5-9704-5461-9.

13. Бобизода, Г. М. Анализ биологически активных добавок, содержащих растительные экстракты / Г. М. Бобизода, Н. Г. Бобиев, О. Г. Бобиев // *Вестник Технологического университета Таджикистана*. – 2025. – № 1 (60). – С. 13–21. – EDN ZELRDN.

14. Буркова, В. Н. Химический состав и фармакологическая активность водного экстракта пихты сибирской (*Abies sibirica* L.) / В. Н. Буркова, В. П. Сергун, А. А. Иванов // *Химия растительного сырья*. – 2022. – № 2. – С. 19–34. – DOI 10.14258/jcprm.20220210469. – EDN WSTQYN.

15. Вайс, Е. В. Влияние полипренолов 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, № 4. – С. 26–29. – EDN SZXFDZ.

16. Валеев, К. В. Обзор исследований в области извлечения биологически активных веществ из хвойных пород древесины / К. В. Валеев, Д. Ф. Зиятдинова, Р. Г. Сафин // *Бюллетень Ассоциации ЛЕСТЕХ*. – 2025. – № 1 (19). – С. 36–41. – EDN TJUZAL.

17. Веселовский, В. В. Синтез полипрениловых моноэфиров 1,2,4,5-бензолтетракарбонной (пиромеллитовой) кислоты / В. В. Веселовский // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2025. – Т. 74, № 9. – С. 2929–2932. – EDN TKLYQZ.

18. Волошанин, И. О. Исследование химического состава малолетучих компонентов углекислотного экстракта пихты сибирской / И. О. Волошанин, Т. Н. Матвеева, А. М. Захаркива, В. В. Хасанов // Вестник Томского государственного университета. Химия. – 2024. – № 36. – С. 169–180. – DOI 10.17223/24135542/36/12. – EDN GCMDHM.

19. Вышлов, Е. В. Полипренолсодержащий препарат у пациентов с острым коронарным синдромом: результаты исследования «Polincor» / Е. В. Вышлов, Е. И. Цой, В. Б. Трусов [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – № S1. – С. 204.

20. Вышлов, Е. В. Полипренолы при остром коронарном синдроме: результаты исследования Polyncor / Е. В. Вышлов, Е. И. Цой, Е. В. Лебедева, В. В. Рябов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2021. – Т. 84, № 8. – С. 13–17. – DOI 10.30906/0869-2092-2021-84-8-13-17. – EDN YRSSBZ.

21. ГОСТ 10444.12-2013. Микробиология пищевых продуктов и кормов для животных. Методы выявления и подсчета количества дрожжей и плесневых грибов. – Москва : Стандартинформ, 2014. – 9 с.

22. ГОСТ 10444.15-94. Продукты пищевые. Методы определения количества мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов : межгосударственный стандарт. – М. : Стандартинформ, 2010. – 3 с.

23. ГОСТ 14922-77. Аэросил. Технические условия : государственный стандарт Союза ССР. – М. : Изд-во стандартов, 1997. – 32 с.

24. ГОСТ 15113.3-77. Концентраты пищевые. Методы определения органолептических показателей, готовности концентратов к употреблению и оценки дисперсности суспензии : межгосударственный стандарт. – М., 2001. – С. 16–17.

25. ГОСТ 23058-89. Желатин – сырье для медицинской промышленности. Технические условия : государственный стандарт Союза ССР. – М. : Изд-во стандартов, 1989. – 21 с.

26. ГОСТ 24027.2-80. Сырье лекарственное растительное. Методы определения влажности, содержания золы, экстрактивных и дубильных веществ, эфирного масла : межгосударственный стандарт // Лекарственное растительное сырье, ч. 2: Корни, плоды, сырье. – М. : Изд-во стандартов, 1999. – С. 119–126.

27. ГОСТ 30349-96. Плоды, овощи, продукты их переработки. Методы определения остаточных количеств хлорорганических пестицидов : межгосударственный стандарт. – М. : Стандартиформ, 2008. – 12 с.

28. ГОСТ 30418-96. Масла растительные. Метод определения жирнокислотного состава : межгосударственный стандарт // Масла растительные. Методы анализа : сб. ГОСТов. – М. : Изд-во стандартов, 2001. – С. 111–116.

29. ГОСТ 31659-2012. Продукты пищевые. Метод выявления бактерий рода *Salmonella* : межгосударственный стандарт. – М. : Стандартиформ, 2014. – 19 с.

30. ГОСТ 31747-2012. Продукты пищевые. Методы выявления и определения количества бактерий группы кишечных палочек (колиформных бактерий) : государственный стандарт Рос. Федерации. – М. : Изд-во стандартов, 2013. – 15 с.

31. ГОСТ 31933-2012. Масла растительные. Метод определения кислотного числа : государственный стандарт Рос. Федерации. – М. : Стандартиформ, 2008. – 6 с.

32. ГОСТ 32052-2013. Добавки пищевые. Лецитины E322. Общие технические условия : межгосударственный стандарт. – М. : Стандартиформ, 2013. – 27 с.

33. ГОСТ Р 51487-99. Масла растительные и жиры животные. Метод определения перекисного числа : государственный стандарт Рос. Федерации. – М. : Стандартиформ, 2008. – 6 с.

34. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору. – URL: https://eec.eaeunion.org/comission/departement/depsanmer/regulation/P2_299.php (дата обращения: 20.01.2026).

35. Ершов, Ф. И. Сочетание традиционной терапии генитального герпеса с иммунотерапией: опыт использования отечественных иммунотерапевтических препаратов / Ф. И. Ершов, А. В. Пронин, А. В. Санин, А. Н. Наровлянский // Успехи

современной биологии. – 2020. – Т. 140, № 3. – С. 263–277. – DOI 10.31857/S0042132420030047. – EDN TUQLHX.

36. Жестков, А. В. Биологически активные добавки к пище: вчера, сегодня, завтра / А. В. Жестков, С. В. Орлова, Е. А. Никитина, А. С. Ельтищев // Медицинский алфавит. – 2022. – № 16. – С. 13–15. – DOI 10.336678/2078-5631-2022-16-13-16. – EDN UCUOZC.

37. Жестков: БАДы в России постоянно покупают только 30 % граждан / GxP News. – URL: <https://gxpnews.net/2026/02/bady-na-regulyarnoj-osnove-pokupayut-30-rossiyan/> (дата обращения: 25.03.2026).

38. Ивашкин, В. Т. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина, И. В. Маев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – Т. 25, № 6. – С. 31–41. – EDN VOXFQR.

39. Исригова, Т. А. Разработка технологии производства здоровых продуктов питания / Т. А. Исригова, М. М. Салманов, С. С. Исригов [и др.] // Известия Дагестанского ГАУ. – 2024. – № 4 (24). – С. 298–304. – DOI 10.52671/26867591_2024_4_298. – EDN LWGVXW.

40. Казахмедов, Р. Э. Технологические модели получения экологически безопасного растительного сырья с повышенным содержанием биологически активных веществ для производства функциональных продуктов питания и биологически активных добавок / Р. Э. Казахмедов, Т. Г. Причко, Н. В. Дрофичева, С. Б. Саидова // Вестник КрасГАУ. – 2024. – № 9 (210). – С. 221–228. – DOI 10.36718/1819-4036-2024-9-221-228. – EDN WJWERQ.

41. Кочнева, Е. В. Значение полипrenoлов в клинической и экспериментальной практике / Е. В. Кочнева, Д. В. Махароблишвили, Ю. Е. Кольцова // Вопросы диетологии. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 35–43. – DOI 10.20953/2224-5448-2020-2-35-43. – EDN ZGTCNF.

42. Кужанов, А. А. Сравнительная оценка фармакологической активности хвойного провитаминного концентрата и экстракта *Serenoa repens* (*Sabal serrula-*

tum) на модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы, индуцированной тестостероном у крыс / А. А. Кужанов, Я. Г. Муразов, А. О. Нюганен [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2021. – Т. 14, № 4. – С. 10–19. – DOI 10.29188/2222-8543-2021-14-4-10-19. – EDN GHNZGX.

43. Кузнецова, Н. Н. Улучшение межполушарного взаимодействия препаратом полипrenoлов и ноотропами в модели вызванных зрительных потенциалов у кроликов / Н. Н. Кузнецова, П. Д. Шабанов // Психофармакология и биологическая наркология. – 2024. – Т. 15, № 4. – С. 261–268. – DOI 10.17816/phbn635860. – EDN GCGFWY.

44. Кукина, Т. П. Биоактивные компоненты древесной зелени облепихи *Hippophae rhamnoides* L. / Т. П. Кукина, Д. Н. Щербаков, К. В. Генъш [и др.] // Химия растительного сырья. – 2016. – № 1. – С. 37–42. – DOI 10.14258/jcprm.2016011100.

45. Куркин, В. А. Метаболиты лекарственных растений как биологически активные соединения / В. А. Куркин // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 15–22. – EDN VRXVZR.

46. Лаптева, Е. Н. Полипrenoлы в клинической практике / Е. Н. Лаптева, В. С. Султанов, Ю. Р. Попова, Е. Е. Атлас // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2018. – № 2. – С. 7–14. – EDN XQXDHN.

47. Лукьяненко, М. В. Тенденции в разработке пищевых добавок и биологически активных добавок к пище / М. В. Лукьяненко, Л. В. Донченко, А. А. Васильев [и др.] // Вестник Воронежского государственного университета инженерных технологий. – 2025. – Т. 87, № 4 (106). – С. 165–172. – DOI 10.20914/2310-1202-2025-4-165-172. – EDN XCRZFO.

48. Максимов, М. Л. Неалкогольная жировая болезнь печени: диетотерапия и фармакотерапия / М. Л. Максимов, В. А. Дударева, В. О. Вовк [и др.] // Терапевт. – 2025. – № 3 (213). – С. 37–61. – DOI 10.33920/MED-12-2503-05. – EDN FKBJZL.

49. Мащенко, П. С. Разработка условий анализа полипrenoлов из пихты сибирской (*Abies sibirica* Ledeb.) / П. С. Мащенко, Т. Л. Малкова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, № S6. – С. 171. – EDN MMTBOX.

50. Мезенова, О. Я. Современная пищевая биотехнология: основные проблемы и вызовы / О. Я. Мезенова // Вестник Международной академии холода. – 2023. – № 1. – С. 35–46. – DOI 10.17586/1606-4313-2023-22-1-35-46. – EDN EDGUMY.

51. Мельникова, М. В. Профилактические эффекты полипренолов из хвои пихты сибирской при воздействии неблагоприятных факторов / М. В. Мельникова, Е. Б. Шустов, Е. А. Золотоверхая [и др.] // Биомедицина. – 2024. – Т. 20, № 3. – С. 89–93. – DOI 10.33647/2074-5982-20-3-89-93. – EDN WNTLRS.

52. Миксон, Д. С. Полярные спирты нейтральных веществ древесной зелени лиственницы сибирской и европейской / Д. С. Миксон, В. И. Рошин // Химия растительного сырья. – 2024. – № 4. – С. 190–197. – DOI 10.14258/jcprm.20240414218. – EDN DBIQWU.

53. Михайлова, Е. А. Полипренолы и долихолы как важный компонент антиоксидантной защиты фосфолипидных мембран. Обзор данных современной научной литературы / Е. А. Михайлова, Д. В. Локошко, Е. М. Большакова // Современная российская наука: актуальные вопросы, достижения и инновации : сб. ст. II Всерос. науч.-практ. конф. (Пенза, 7 мая 2021 г.). – Пенза : Наука и просвещение, 2021. – С. 97–101. – EDN CWDZDL.

54. Мукашева, Ф. Т. Полипренолы из эндемичного растения таволгоцвета Шренка (*Spiraeanthus schrenkianus* Maxim.) / Ф. Т. Мукашева, А. Д. Ибраева, Г. А. Атажанова, С. М. Адекенов // Биологические особенности лекарственных и ароматических растений и их роль в медицине : сб. науч. тр. Междунар. науч.-практ. конф., посвященной 85-летию ВИЛАР (Москва, 23–25 июня 2016 г.). – Москва : Щербинская типография, 2016. – С. 507–508. – EDN WEGWTL.

55. Муразов, Я. Г. Оценка химиопрофилактического потенциала полипренолов из хвои *Picea abies* L. и *Pinus sylvestris* L. на модели канцерогенеза предстательной железы у самцов крыс Wistar / Я. Г. Муразов, А. О. Нюганен, А. С. Артемьева // Вопросы питания. – 2021. – Т. 90, № 3 (535). – С. 104–115. – DOI 10.33029/0042-8833-2021-90-3-104-115. – EDN UCFRAQ.

56. Мухаметова, Ю. Р. Моделирование и разработка инновационной формы БАД с заданными функциональными свойствами / Ю. Р. Мухаметова, М. М. Шамова, Б. Тохириён [и др.] // Пищевая промышленность. – 2024. – № 12. – С. 67–73. – DOI 10.52653/PPI.2024.12.12.013. – EDN CHAPAL.

57. Мухаметова, Ю. Р. Оптимизация состава и технологии капсулированной композиции для коррекции заболеваний печени с контролем сохранности биологически активных веществ / Ю. Р. Мухаметова, Б. Тохириён // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Пищевые и биотехнологии. – 2026. – Т. 14, № 3. – С. 77–84. – DOI 10.14529/food260308. – EDN POBNIN.

58. Мхитарян, Э. А. Распространенность когнитивных нарушений и их ассоциация с социально-экономическими, демографическими и антропометрическими факторами и гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ / Э. А. Мхитарян, Н. М. Воробьева, О. Н. Ткачева [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14, № 3. – С. 44–53. – DOI 10.14412/2074-2711-2022-3-44-53. – EDN KDZBVG.

59. Николаева, Т. Н. Иммунокорригирующие эффекты натрия полипренилфосфата при иммунном ответе, вызванного белками *CagA Helicobacter pylori* в эксперименте / Т. Н. Николаева, В. В. Козлов, Е. А. Григорьева [и др.] // Журнал экспериментальной и клинической гастроэнтерологии. – 2022. – № 11 (207). – С. 183–190. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-183-190. – EDN OQOGCN.

60. Никонова, Н. Н. Влияние технологических параметров на образование эмульсионного экстракта древесной зелени сосны обыкновенной / Н. Н. Никонова, Ф. В. Легкий, Т. В. Хуршайнен, А. В. Кучин // Химия растительного сырья. – 2023. – № 2. – С. 319–325. – DOI 10.14258/jcprm.20230212176. – EDN HVKGGW.

61. Никонова, Н. Н. Математическое планирование эксперимента для оптимизации выделения экстрактивных веществ из древесной зелени *Pinus sylvestris* / Н. Н. Никонова, Т. В. Хуршайнен, А. В. Кучин // Известия Санкт-Петербургской лесотехнической академии. – 2021. – № 235. – С. 221–237. – DOI 10.21266/2079-4304.2021.235.221-237. – EDN XVSKEM.

62. Никонова, Н. Н. Нейтральные компоненты эмульсионного экстракта из древесной зелени сосны / Н. Н. Никонова, Т. В. Хуршкайнен, А. В. Кучин // Бутлеровские сообщения. – 2021. – Т. 68, № 12. – С. 128–136. – DOI 10.37952/ROI-jbc-01/21-68-12-128. – EDN HIFKXQ.

63. Никонова, Н. Н. Технология выделения биологически активных веществ из хвойной древесной зелени водным раствором щелочи / Н. Н. Никонова, Т. В. Хуршкайнен, А. В. Кучин // Перспективные направления физико-химической биологии и биотехнологии : сб. Тез. XXXII Зимней молодеж. науч. шк. (Москва, 10–13 февраля 2020 г.). – Москва : ИБХ РАН, 2020. – С. 137. – EDN ZRQZVS.

64. Нициевская, К. Н. Роль хвои как биологически активного вещества растительного происхождения в производстве пищевых продуктов (патентный обзор) / К. Н. Нициевская, Е. В. Бородай // Инновации и продовольственная безопасность. – 2022. – № 3 (37). – С. 36–43. – DOI 10.31677/2311-0651-2022-37-3-36-43. – EDN JFMAGD.

65. Носкова, А. Г. Выделение и идентификация полипренолов из остатков переработки хвойного сырья / А. Г. Носкова, Т. Н. Матвеева, В. В. Хасанов, Ю. Г. Слизов // XXII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии : сб. тез. докл. (Федеральная территория «Сириус», 7–12 октября 2024 г.) : в 7 т. – Сочи : Адмирал Принт, 2024. – Т. 7. – С. 166. – EDN NGLVSI.

66. О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в том числе диетического, лечебного и диетического профилактического питания : технический регламент ТС 027/2012 : утвержден решением Совета Евразийской экономической комиссии от 5 июня 2012 г. № 34.

67. О безопасности пищевой продукции : технический регламент Таможенного союза ТР ТС 021/2011 : утвержден решением Комиссии Таможенного союза от 9 декабря 2011 г. № 880.

68. Об утверждении Доктрины продовольственной безопасности Российской Федерации : указ Президента России от 21 января 2020 г. № 20.

69. Об утверждении Правил маркировки биологически активных добавок к пище средствами идентификации и особенностях внедрения государственной ин-

формационной системы мониторинга за оборотом товаров, подлежащих обязательной маркировке средствами идентификации, в отношении биологически активных добавок к пище : постановление Правительства Рос. Федерации от 31 мая 2023 г. № 886. – URL: <http://government.ru/docs/all/147922/> (дата обращения: 16.01.2026).

70. Об утверждении Стратегии повышения качества пищевой продукции в Российской Федерации до 2030 г. : распоряжение Правительства России от 29 июня 2016 г. № 1364-р.

71. Обзор российского рынка БАДов в 2023 г. / АК «Деловой профиль». – URL: <https://delprof.ru/press-center/company-news/obzor-rossiyskogo-rynka-badov-v-2023-godu/> (дата обращения: 14.02.2025).

72. Определение безопасности и эффективности биологически активных добавок к пище : методические указания МУК 2.3.2.721-98. – Москва : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Минздрава России, 1999. – 87 с.

73. Орлова, А. А. Использование подходов метаболомики в анализе лекарственных растений и фитопрепаратов (обзор) / А. А. Орлова, Й. Стругар, О. Ю. Штарк [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 97–105. – DOI 10.33380/2305-2066-2021-10-1-97-105. – EDN TOSDIQ.

74. Орлова, С. В. Оптимизация питания и роль БАД к пище в коррекции рациона современного человека / С. В. Орлова, Е. А. Никитина // Медицинский алфавит. – 2022. – № 16. – С. 8–12. – DOI 10.336678/2078-5631-2022-16-8-12. – EDN WMTTZZ.

75. ОФС 1.2.1.0010. Потеря в массе при высушивании // Государственная фармакопея РФ, XIV изд. – URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia-projects/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/poterya-v-masse-pri-vysushivanii/> (дата обращения: 01.09.2025).

76. ОФС.1.2.1.0018. Поляриметрия // Государственная фармакопея РФ, изд. XIV, т. 1. – URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-14/1/1-2/1-2-1/polyarimetriya/> (дата обращения: 31.01.2026).

77. ОФС.1.2.1.1.0002.15. Спектрометрия в инфракрасной области // Государственная фармакопея РФ, изд. XIV, т. 1. – URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/>

pharmacopoeia/izdanie-14/1/1-2/1-2-1/1-2-1-1/spektrometriya-v-infrakrasnoy-oblasti/ (дата обращения: 31.01.2026).

78. Павлова, М. В. Эффективность терапии гепатотоксических реакций, возникших при лечении больных противотуберкулезными препаратами / М. В. Павлова, Н. Н. Свистушкина, В. Б. Трусов [и др.] // Медицинский альянс. – 2025. – Т. 13, № 2. – С. 17–22. – DOI 10.36422/23076348-2025-13-2-17-22. – EDN NXSEVD.

79. Патент № 2238291 Российская Федерация, МПК C09F 1/00, C11B 1/10, C11B 11/00. Способ переработки растительного сырья : № 2003117227/04 : заявл. 06.06.2003 : опубл. 20.10.2004 / В. И. Рошин, В. С. Султанов. – EDN UJWOWN

80. Патент № 2667646 Российская Федерация, МПК A61K 31/355, A61K 31/685, A61K 31/765. Композиция для коррекции нарушений при заболевании печени : № 2017113846 : заявл. 20.04.2017 : опубл. 21.09.2018 / А. Н. Австриевских, А. А. Вековцев, М. М. Шамова, В. М. Позняковский, Ю. Р. Мухаметова. – EDN ZEBBCX.

81. Патент № 2667647 Российская Федерация, МПК A61K 31/00, A61K 31/355, A61K 31/685. Композиция для коррекции нарушений при заболеваниях нервной системы : № 2017117819 : заявл. 22.05.2017 : опубл. 21.09.2018 / А. Н. Австриевских, А. А. Вековцев, М. М. Шамова, В. М. Позняковский, Ю. Р. Мухаметова. – EDN MWBBMX.

82. Патент № 2708234 Российская Федерация, МПК C07C 29/00, C07C 33/02. Способ получения полипренолов из нейтральных экстрактивных веществ древесной зелени хвойных пород : № 2019107858 : заявл. 19.03.2019 : опубл. 05.12.2019 / В. С. Султанов. – EDN YWJEKE.

83. Патент № 2767680 Российская Федерация, МПК A61K 36/15, B01D 3/40, A61P 17/18. Способ получения антиоксидантного концентрата с онкопротекторным, иммуностропным и адсорбирующим действием : № 2021112015 : заявл. 26.04.2021 : опубл. 18.03.2022 / В. В. Колесник. – EDN CZKCUJ.

84. Патент № 2790667 Российская Федерация, МПК A01C 1/06. Способ стимуляции скорости роста сеянцев сосны обыкновенной : № 2022110583 : заявл.

19.04.2022 : опубл. 28.02.2023 / Т. В. Хуршкайнен, А. В. Кучин, С. К. Стеценко [и др.]. – EDN DLLEWG.

85. Патент № 2812565 Российская Федерация, МПК А61К 36/15, В01D 11/02. Способ переработки растительного сырья : № 2023103731 : заявл. 20.02.2023 : опубл. 30.01.2024 / А. И. Шамсуллин, Н. М. Шигапов, П. А. Заикин [и др.]. – EDN PDPBSZ.

86. Патент № 2814488 Российская Федерация, МПК С11D 13/04, В01D 11/04. Способ выделения нейтральных веществ из листовенного сульфатного мыла : № 2023113551 : заявл. 24.05.2023 : опубл. 29.02.2024 / Д. Н. Ведерников, В. В. Шеломенцев, Е. А. Ульянова. – EDN WQCHZQ.

87. Патент № 2815032 Российская Федерация, МПК А61К 36/15, В01D 11/02, С08В 37/06. Способ комплексной переработки древесной зелени хвойных пород : № 2023126000 : заявл. 11.10.2023 : опубл. 11.03.2024 / Т. В. Хуршкайнен, Н. Н. Скрипова, А. В. Кучин. – EDN PLWNLQ.

88. Пищевая продукция в части ее маркировки : технический регламент Таможенного союза ТР ТС 022/2011 (с изменениями на 14 сентября 2018 г.).

89. Подзорова, Г. А. Доказательство эффективности и функциональной направленности биологически активной добавки «ОлеопренНейро» в натуральных наблюдениях / Г. А. Подзорова, А. А. Вековцев, А. Ю. Казьмина, В. М. Позняковский // Техника и технология пищевых производств. – 2015. – № 3 (38). – С. 116–120. – EDN UKQTNL.

90. Позняковский, В. М. Вызовы и стратегические мегатренды современной нутрициологии / В. М. Позняковский // Индустрия питания. – 2024. – Т. 9, № 2. – С. 5–12. – DOI 10.29141/2500-1922-2024-9-2-1. – EDN CBXCZW.

91. Полозюк, О. Н. Сравнительная эффективность схем лечения парвовирусного энтерита у собак / О. Н. Полозюк, А. А. Сергеев, Н. Б. Долман и К. А. Кузирова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2024. – № 2 (140). – Номер статьи: 70. – DOI 10.23670/IRJ.2024.140.17. – EDN LAAXFL.

92. Попов, Н. С. Разработка и валидация методики количественного определения полипренолов с применением высокоэффективной жидкостной хроматогра-

фии и масс-спектрометрии / Н. С. Попов, А. А. Антипина, С. В. Савинцев, В. Ю. Ба-
лабаньян // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2024. – Т. 13, № 2.
– С. 133–141. – DOI 10.33380/2305-2066-2024-13-2-1638. – EDN FAGCKK.

93. Пронин, А. В. Иммунобиологическая эффективность натрия полипренил-
фосфата при метаболическом синдроме / А. В. Пронин, С. Б. Чекнев, Т. Н. Никола-
ева [и др.] // Медицинская иммунология. – 2024. – Т. 26, № 5. – С. 1061–1070. – DOI
10.15789/1563-0625-IEO-16729. – EDN WDEWFT.

94. Пронин, А. В. Полипренилфосфаты как адъюванты, поляризующие им-
мунный ответ в сторону Th1 / А. В. Пронин, С. В. Ожерелков, А. В. Деева [и др.] //
Инфекция и иммунитет. – 2012. – Т. 2, № 3. – С. 645–650. – EDN PCCUEB.

95. Пронузо, Д. О. Анализ состояния и тенденций развития отечественного
рынка биологически активных добавок и спортивного питания / Д. О. Пронузо //
Журнал монетарной экономики и менеджмента. – 2025. – № 9. – С. 275–287. – DOI
10.26118/2782-4586.2025.57.77.015. – EDN LMZYHR.

96. Пронузо, Д. О. Организация производства инновационной продукции для
здорового питания: подходы и перспективы / Д. О. Пронузо // Региональная и от-
раслевая экономика. – 2026. – № 2. – С. 87–95. – DOI 10.47576/2949-1916.
2026.2.2.010. – EDN TEVYYN.

97. Просеков, А. Ю. Биоактивность вторичных метаболитов, выделенных из
растений, культивируемых *in vitro* / А. Ю. Просеков, И. С. Милентьева, А. И. Ло-
сева. – Кемерово : КемГУ, 2023. – 211 с. – ISBN 978-5-8353-3010-2. – EDN
LYZAUW.

98. Пузыня, Т. А. Использование биотехнологий для производства экологи-
чески чистых продуктов питания / Т. А. Пузыня // Биоэкономика и экобиополи-
тика. – 2016. – № 1 (2). – С. 151–155. – EDN WMJALP.

99. Радиационный контроль. Стронций-90 и цезий-137. Пищевые продукты.
Отбор проб, анализ и гигиеническая оценка : методические указания МУК
2.6.1.1194-03 / Минздрав России. – Москва, 2003. – 30 с.

100. Российский рынок биологически активных добавок к пище: итоги 2021 г., прогноз до 2025 г. / NeoAnalytics. – URL: <https://www.neoanalytics.ru/rossiisskii-rynok-bad-2022-1/> (дата обращения: 14.07.2024).

101. Рынок БАД в России, анализ развития: исследование и прогноз до 2033 г. / ROIF Expert. – URL: <https://roif-expert.ru/food/ingredienty/rynok-bad.html> (дата обращения: 25.05.2025).

102. Сабурова, Д. А. Медицинское применение лигнинов и полипrenoлов / Д. А. Сабурова, М. М. Алимов, Е. А. Якушина [и др.] // Forcipe. – 2022. – Т. 5, № S3. – С. 850–851. – EDN KJKBVH.

103. Савойская, С. Л. Применение Фоспренила при хронической коронавирусной инфекции кошек, осложненной токсоплазмозом / С. Л. Савойская, А. В. Санин, И. В. Огородникова [и др.] // Российский ветеринарный журнал. – 2022. – № 3–4. – С. 19–25. – DOI 10.32416/2500-4379-2022-3-4-19-25. – EDN GXJEQQ.

104. Савченко, А. А. Особенности фагоцитарной и хемилюминесцентной активности нейтрофилов при воздействии полипrenoлов *in vitro* / А. А. Савченко, В. Д. Беленюк, И. И. Гвоздев, А. Г. Борисов // Цитокины и воспаление. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 47–53. – DOI 10.17816/CI2023231-7. – EDN JAXGFU.

105. Санин, А. В. Фосфорилированные полипrenoлы как универсальные агенты 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. – EDN RKWPWE.

106. Сетко, А. Г. Совершенствование оценки соответствия биологически активных добавок к пище установленным требованиям качества и безопасности (обзор литературы) / А. Г. Сетко, О. В. Багрянцева, В. В. Бессонов, О. Н. Юскина // Гигиена и санитария. – 2025. – Т. 104, № 7. – С. 914–918. – DOI 10.47470/0016-9900-2025-104-7-914-918. – EDN JDDPBI.

107. Соболева, С. В. Изучение биоиндикационной способности сосны обыкновенной (*Pinus sylvestris*) в условиях светлохвойной тайги / С. В. Соболева, В. М. Воронин, И. С. Почкутов // Хвойные бореальной зоны. – 2018. – Т. 36, № 1. – С. 108–114. – EDN UPVVBQ.

108. Тимохина, А. С. Культуры растительных клеток как платформа для контролируемого получения биологически активных вторичных метаболитов и оценка их биологической активности *in vitro* / А. С. Тимохина, И. А. Лупанова, А. А. Варшавер // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2026. – Т. 29, № 5. – С. 53–64. – DOI 10.29296/25877313-2026-05-06. – EDN FVWIMR.

109. Тимохина, А. С. Современные методы изучения венторопной активности лекарственных средств / А. С. Тимохина, И. А. Лупанова, А. А. Варшавер, М. В. Волочко // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2025. – Т. 28, № 5. – С. 3–13. – DOI 10.29296/25877313-2025-05-01. – EDN STTWWW.

110. Тохириён, Б. Растительные компоненты в здоровом питании: наука и применение / Б. Тохириён, Г. Г. Черенцова. – Курск : Университетская книга, 2025. – 234 с. – ISBN 978-5-00261-698-5.

111. Трашков, А. П. Биохимический профиль крыс с неалкогольной жировой болезнью печени различной степени тяжести и его коррекция препаратом Ремаксол / А. П. Трашков, Т. В. Брус, А. Г. Васильев [и др.] // Педиатр. – 2017. – Т. 8, № 4. – С. 78–85. – DOI 10.17816/PED8478-85. – EDN ZDMAUJ.

112. Турсунова, Н. В. Растительные полипренолы как перспективный класс соединений, стимулирующих регенераторные процессы / Н. В. Турсунова, М. Г. Клиникова, Ю. В. Торнуев, Е. Л. Лушникова // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 4. – URL: <https://www.science-education.ru/article/view?id=28977> (дата обращения: 03.09.2025). – DOI 10.17513/spno.28977. – EDN DUFTQV.

113. Тюнякин, М. С. Возможности применения полипренолов в иммуноактивной терапии / М. С. Тюнякин // International journal of advanced studies in medicine and biomedical sciences. – 2022. – № 2. – С. 3–9.

114. Фармацевтический рынок России. Декабрь 2025 г / DSM Group. – URL: https://dsm.ru/upload/medialibrary/a0c/kdpr53rlvmmpj1sotn5jfxcyq5o93j7z/december_2025_pharmacy_analysis.pdf (дата обращения: 04.02.2026).

115. Федорова, А. М. Изучение нейропротекторной активности экстракта корневой культуры *in vitro* женьшеня настоящего *Panax ginseng* С. А. Мей) / А. М. Федорова, И. С. Милентьева, А. И. Лосева, Л. А. Проскурякова // Междисциплинарные подходы в биологии, медицине и науках о Земле: теоретические и прикладные аспекты : материалы симпозиума XVIII (L) Междунар. науч. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых, приуроченной к 50-летию КемГУ (Кемерово, 26 апреля 2023 г.), вып. 24. – Кемерово : КемГУ, 2023. – С. 397–399. – EDN THTNYJ.

116. Фельдман, Д. А. Полипrenoлы, содержащиеся в хвое и гинкго билоба / Д. А. Фельдман // Медицина и фармация: прошлое, настоящее, будущее : сб. науч. материалов III Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (20 апреля 2022 г.). – Орехово-Зуево : ГГТУ, 2022. – С. 153–155.

117. Филатова, О. В. Влияние фитокомпозиции с ноотропными свойствами на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы человека / О. В. Филатова, Д. Д. Мамышев, Е. И. Ромашко [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, № 3. – С. 73–80. – DOI 10.20969/VSKM.2025.18(3).73-80. – EDN KFOKNV.

118. Филатова, О. В. Изучение нейротропной активности фитокомпозиции «Меморис» / О. В. Филатова, Р. И. Халимов, Е. В. Паравина [и др.] // Acta biomedica scientifica. – 2025. – Т. 10, № 3. – С. 226–234. – DOI 10.29413/ABS.2025-10.3.24. – EDN ZYJIMZ.

119. Фокус на здоровье: почему и как трансформируется рынок БАД в России / Sber Pro. – URL: <https://sber.pro/publication/fokus-na-zdorove-pochemu-i-kak-transformiruetsya-rinok-bad-v-rossii/> (дата обращения: 20.12.2025).

120. Хрянин, А. А. Биологически активные добавки и лекарственные средства – тенденции сближения в законодательстве и на практике (междисциплинарная дискуссия) / А. А. Хрянин, М. В. Радченко // РМЖ. Мать и дитя. – 2025. – Т. 8, № 1. – С. 43–50. – DOI 10.32364/2618-8430-2025-8-1-7. – EDN KQRYZC.

121. Хуршайнен, Т. В. Биологически активная добавка из пихты / Т. В. Хуршайнен, Н. Н. Скрипова, А. В. Кучин // Питание и биотехнологии для

здоровьесбережения населения Арктической зоны Российской Федерации : сб. ст. IX Науч.-практ. конф. с междунар. участием (Якутск, 1–3 декабря 2025 г.). – Якутск : СВФУ, 2025. – С. 538–542. – EDN HBXAIR.

122. Хуршайнен, Т. В. Исследование биоцидных свойств экстрактивных веществ древесной зелени хвойных / Т. В. Хуршайнен, Н. Н. Никонова, Я. И. Назарова [и др.] // Химия растительного сырья. – 2025. – № 1. – С. 127–138. – DOI 10.14258/jcprm.20250115053. – EDN OFYSRO.

123. Хуршайнен, Т. В. Химический состав отходов переработки хвойного сырья / Т. В. Хуршайнен, В. И. Терентьев, Н. Н. Скрипова [и др.] // Химия растительного сырья. – 2019. – № 1. – С. 233–239. – DOI 10.14258/jcprm.2019014264. – EDN ZACFLF.

124. Цой, Е. И. Применение полипренолов в составе гипополипидемической терапии при остром коронарном синдроме / Е. И. Цой // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – Т. 6, № S4. – С. 45. – EDN ZTVBXF.

125. ЦРПТ: отечественные производители доминируют на рынке БАДов / New Retail. – URL: https://new-retail.ru/novosti/retail/tsrpt_otchestvennyye_proizvoditeli_dominiruyut_na_rynke_badov/ (дата обращения: 14.03.2026).

126. Чукичева, И. Ю. Природные регуляторы роста растений из хвойного сырья / И. Ю. Чукичева, Т. В. Хуршайнен, А. В. Кучин // Инноватика и экспертиза: научные труды. – 2018. – № 3 (24). – С. 93–99. – EDN VOENGQ.

127. Шамова, М. М. Инновационная формула биологически активной добавки 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. – EDN BLRNAJ.

128. 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. – EDN XXDEMT.

129. 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. – EDN YNFIGD.

130. 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 [и др.] // АПК России. – 2017. – Т. 24, № 5. – С. 1247–1253. – EDN ZXVRIP.

131. Шамова, М. М. Теоретические аспекты и практическая реализация технологии системных биокомплексов на основе полипrenoлов : дис. ... д-ра техн. наук : 4.3.3, 4.3.5 / Шамова Мария Михайловна. – Кемерово, 2025. – 372 с.

132. 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. – EDN YAEVBR.

133. 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. – EDN XMUDSL.

134. 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 10.33647/2074-5982-16-3-125-129. – EDN UUUQMV.

135. Юсупова, С. М. Полипrenoлы листьев *Vitis vinifera* S.: выделение и изучение ранозаживляющей активности / С. М. Юсупова, Е. В. Вайс, У. Т. Зокирова [и др.] // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2019. – № 4. – С. 26–28. – EDN BVBEKIM.

136. Яковенко, М. С. Коррекция метаболического синдрома у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и нарушениями пищевого поведения

/ М. С. Яковенко // Лечащий врач. – 2020. – № 2. – С. 23–27. – DOI 10.26295/OS.2020.57.42.006. – EDN PABRCQ.

137. «Честный знак» впервые точно оценил рынок БАД: 279 млрд рублей розничных продаж // Честный знак : официальный сайт национальной системы цифровой маркировки. – 30.01.2026. – URL: <https://chestnyyznak.pf/info/news/chestnyy-znak-vpervye-tochno-otsenil-rynok-bad-279-mlrd-rublei-roznichnykh-prodazh/> (дата обращения: 20.02.2026).

138. Abe, T. Identification and functional analysis of a new type of Z,E-mixed prenyl reductase from mycobacteria / T. Abe, M. Hakamata, A. Nishiyama [et al.] // The FEBS Journal. – 2022. – Vol. 289, № 16. – P. 4981–4997. – DOI 10.1111/febs.16412.

139. 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 // Scientific reports. – 2021. – Vol. 11. – Art. 7461. – DOI 10.1038/s41598-021-86393-x.

140. Ali, K. Evolution, classification, structure, and functional diversification of steroid 5 α -reductase family in eukaryotes / K. Ali, W. Li, G. Wu // Heliyon. – 2024. – Vol. 10, № 14. – Art. e34322. – DOI 10.1016/j.heliyon.2024.e34322.

141. Bahmani, M. *Silybum marianum*: beyond hepatoprotection / M. Bahmani, H. Shirzad, S. Rafieian, M. Rafieian-Kopaei // Journal of evidence-based complementary & alternative medicine. – 2015. – Vol. 20, № 4. – P. 292–301. – DOI 10.1177/2156587215571116.

142. Balakina, A. Food minor bioactive compounds of polyphenolic and polyprenolic nature are promising agents for the prevention and therapy of non-alcoholic fatty liver disease / A. Balakina, Yu. Sidorova, N. Petrov, V. Shipelin // Molecules. – 2025. – Vol. 30, № 18. – Art. 3791. – DOI 10.3390/molecules30183791. – EDN SZUALM.

143. Basyuni, M. Diversity of polyisoprenoids in ten Okinawan mangroves / M. Basyuni, H. Sagami, S. Baba [et al.] // Dendrobiology. – 2016. – Vol. 75. – P. 167–175. – DOI 10.12657/denbio.075.016.

144. Basyuni, M. Polyprenol and dolichol content in the seed tissues of *Elaeis guineensis* Jacq. from commercial seeds / M. Basyuni, R. Hayati, A. R. Tia [et al.] // System-

atic reviews in pharmacy. – 2020. – Vol. 11, № 7. – P. 89–97. – DOI 10.31838/srp.2020.7.15. – EDN QQYNRI.

145. Bechler, Z. From isoprene units to polyprenols and dolichols: 70 years of polyisoprenoid biosynthesis research / Z. Bechler, L. Surmacz // Cell Biochemistry and Biophysics. – 2026. – P. 1–26. – DOI 10.1007/s12013-026-02112-1.

146. Bisht, A. S. A review on *Ginkgo biloba* L., *Ginkgoaceae*: a living fossil plant / A. S. Bisht, B. Lal // European journal of medicinal plants. – 2026. – Vol. 37, № 1. – P. 14–29. – DOI 10.9734/ejmp/2026/v37i111319.

147. Boateng, I. D. Ginkgols and bilobols in *Ginkgo biloba* L. A review of their extraction and bioactivities / I. D. Boateng // Phytotherapy research. – 2023. – Vol. 37, № 8. – P. 3211–3223. – DOI 10.1002/ptr.7877.

148. 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 chemistry. – 2023. – Vol. 418. – Art. 136006. – DOI 10.1016/j.foodchem.2023.136006.

149. Boateng, I. D. Potentialities of *Ginkgo* extract on toxicants, toxins, and radiation: a critical review / I. D. Boateng // Food & Function. – 2022. – Vol. 13, № 15. – P. 7960–7983. – DOI 10.1039/D2FO01298G.

150. Boateng, I. D. Separation and purification of polyprenols from *Ginkgo biloba* leaves by silver ion anchored on imidazole-based ionic liquid functionalized mesoporous MCM-41 sorbent / I. D. Boateng, X. M. Yang, H. Yin [et al.] // Food chemistry. – 2024. – Vol. 450. – Art. 139284. – DOI 10.1016/j.foodchem.2024.139284.

151. Boilevin, J. M. Synthesis of lipid-linked oligosaccharides (LLOs) and their phosphonate analogues as probes to study protein glycosylation enzymes / J. M. Boilevin, J. L. Reymond // Synthesis. – 2018. – Vol. 50, № 14. – P. 2631–2654. – DOI 10.1055/s-0037-1609735. – EDN YILNIL.

152. Burgos, J. Dolichol: a naturally-occurring C100 isoprenoid alcohol / J. Burgos, F. W. Hemming, J. F. Pennock, R. A. Morton // The biochemical journal. – 1963. – Vol. 88, № 3. – P. 470–482.

153. Chakraborty, G. S. Flavonoids: a potent substance in anti-ulcer and hepato-protective agents / G. S. Chakraborty, P. Patel, S. Sharma [et al.] // Journal of natural remedies. – 2022. – Vol. 22, № 4. – P. 493–502. – DOI 10.18311/jnr/2022/31331.
154. Essentials of glycobiology / eds. A. Varki, R. D. Cummings, J. D. Esko [et al.]. – 4th ed. – Cold Spring Harbor : Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2022. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK579918/> (дата обращения: 22.09.2026).
155. Fang, Y. Phosphatidic acid-mediated mitogenic activation of mTOR signaling / Y. Fang, M. Vilella-Bach, R. Bachmann [et al.] // Science. – 2001. – Vol. 294, № 5548. – P. 1942–1945. – DOI 10.1126/science.1066015.
156. Fraschini, F. Pharmacology of silymarin / F. Fraschini, G. Demartini, D. Esposti // Clinical drug investigation. – 2002. – Vol. 22, № 1. – P. 51–65. – DOI 10.2165/00044011-200222010-00007.
157. Freeman, D. J. Analysis of dolichol in human tissues by high pressure liquid chromatography / D. J. Freeman, C. A. Rupa, K. K. Carroll // Lipids. – 1980. – Vol. 15. – P. 191–193. – DOI 10.1007/BF02540968.
158. Gamal, S. Ginkgo biloba: a review on its phytoconstituents and pharmacological activities / S. Gamal, N. Ibrahim, A. Ashour, I. M. Ayoub // Archives of pharmaceutical sciences Ain Shams University. – 2025. – Vol. 9, № 1. – P. 152–176. – DOI 10.21608/aps.2024.331723.1202.
159. Gao, X. Research on the medicinal chemistry and pharmacology of *Taxus × media* / X. Gao, N. Zhang, W. Xie // International journal of molecular sciences. – 2024. – Vol. 25, № 11. – Art. 5756. – DOI 10.3390/ijms25115756.
160. Garapati, K. N-glycoproteomic and proteomic alterations in SRD5A3-deficient fibroblasts / K. Garapati, W. Ranatunga, N. Joshi [et al.] // Glycobiology. – 2024. – Vol. 34, № 11. – Art. cwae076. – DOI 10.1093/glycob/cwae076.
161. Gawarecka, K. cis-prenyltransferase 3 and α/β -hydrolase are new determinants of dolichol accumulation in *Arabidopsis* / K. Gawarecka, J. Siwinska, J. Poznanski [et al.] // Plant, Cell & Environment. – 2022. – Vol. 45, № 2. – P. 479–495. – DOI 10.1111/pce.14223.

162. Gawrys, O. Polyprenol-based lipofecting agents for *in vivo* delivery of therapeutic DNA to treat hypertensive rats / O. Gawrys, M. Rak, I. Baranowska [et al.] // Biochemical genetics. – 2021. – Vol. 59, № 1. – P. 62–82. – DOI 10.1007/s10528-020-09992-9.

163. Gladchuk, A. S. A new approach for analysis of polyprenols by a combination of thin-film chemical deposition and matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry / A. S. Gladchuk, K. A. Krasnov, O. A. Keltsieva [et al.] // Rapid communications in mass spectrometry. – 2021. – Vol. 35, № 21. – Art. e9185. – DOI 10.1002/rcm.9185. – EDN KOWSGT.

164. Global wellness economy: country rankings (data for 2019–2024) / Global Wellness Institute. – URL: <https://globalwellnessinstitute.org/industry-research/2026-the-global-wellness-economy-country-rankings/> (дата обращения: 25.04.2024).

165. Gundermann, K. J. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases / K. J. Gundermann, A. Kuenker, E. Kuntz, M. Drozdziak // Pharmacological reports. – 2011. – Vol. 63, № 3. – P. 643–659. – DOI 10.1016/S1734-1140(11)70576-X.

166. Gutkowska, M. Medium-chain-length polyprenol (C45–C55) formation in chloroplasts of Arabidopsis is brassinosteroid-dependent / M. Gutkowska, D. Buszewicz, M. Zajbt-Łucznińska [et al.] // Journal of plant physiology. – 2023. – Vol. 291. – Art. 154126. – DOI 10.1016/j.jplph.2023.154126.

167. Gutkowska, M. Mysterious giants in the world of lipids: long linear isoprenoid functions in plant physiology and reproduction / M. Gutkowska, E. Swieżewska, J. Szewińska [et al.] // Journal of experimental botany. – 2025. – Vol. 77, № 11. – P. 3323–3345. – DOI 10.1093/jxb/erf481.

168. Hanaoka, K. The revised three-step detour pathway in dolichol biosynthesis is evolutionarily conserved in budding yeast / K. Hanaoka, K. Matsunaga, S. Shimizu [et al.] // Proceedings of the National academy of sciences. – 2026. – Vol. 123, № 22. – DOI 10.1073/pnas.2613147123.

169. Hoffmann, R. Long-chain polyprenols promote spore wall formation in *Saccharomyces cerevisiae* / R. Hoffmann, K. Grabińska, Z. Guan [et al.] // *Genetics*. – 2017. – Vol. 207, № 4. – P. 1371–1386. – DOI 10.1534/genetics.117.300322.

170. Jansone, B. Spruce needle polyprenols protect against atorvastatin-induced muscle weakness and do not influence central nervous system functions in rats / B. Jansone, Z. Dzirkale, K. Jekabsons [et al.] // *Proceedings of the Latvian academy of sciences. Section B: Natural, exact, and applied sciences*. – 2016. – Vol. 70, № 1. – P. 13–20. – DOI 10.1515/prolas-2016-0003. – EDN WTWCBN.

171. Jatwani, S. Nature's cure: harnessing the therapeutic power of secondary metabolites in medicine / S. Jatwani, D. Khare // *Secondary metabolites and their applications in various diseases*. – Hershey : IGI Global, 2025. – P. 325–380. – DOI 10.4018/979-8-3693-9112-9.ch010.

172. Kale, D. Simple, rapid, and sensitive quantification of dolichyl phosphates using phosphate methylation and reverse-phase liquid chromatography-high resolution mass spectrometry / D. Kale, F. Kikul, P. Phapale [et al.] // *bioRxiv*. – URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.09.14.504994v1.full.pdf> (дата обращения: 03.09.2025). – DOI 10.1101/2022.09.14.504994.

173. Kamal, M. S. Isolation and characterization of polyprenols from *Litsea monopetala* (Roxb.) Pers. / M. S. Kamal, S. Ashrafi, S. Sultana [et al.] // *Dhaka university journal of pharmaceutical sciences*. – 2024. – Vol. 23, № 1. – P. 63–68. – DOI 10.3329/dujps.v23i1.74095.

174. Karonen, M. Insights into polyphenol–lipid interactions: chemical methods, molecular aspects and their effects on membrane structures / M. Karonen // *Plants*. – 2022. – Vol. 11, № 14. – Art. 1809. – DOI 10.3390/plants11141809.

175. Kim, H. Y. Phosphatidylserine in the brain: metabolism and function / H. Y. Kim, B. X. Huang, A. A. Spector // *Progress in lipid research*. – 2014. – Vol. 56. – P. 1–18. – DOI 10.1016/j.plipres.2014.06.002.

176. Klavins, L. Strategy of coniferous needle biorefinery into value-added products to implement circular bioeconomy concepts in forestry side stream utilization

/ L. Klavins, K. Almonaitytė, A. Šalaševičienė [et al.] // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28, № 20. – Art. 7085. – DOI 10.3390/molecules28207085.

177. Kruk, J. Synthesis of natural polyprenols for the production of biological prenylquinones and tocochromanols / J. Kruk, R. Szymańska // *RSC Advances*. – 2023. – Vol. 13, № 33. – P. 23122–23129. – DOI 10.1039/d3ra02872k.

178. Lestari, N. I. Polyisoprenoid distribution in stems and leaves of *Pinus merkusii* strains / N. I. Lestari, R. Amelia, M. Basyuni // *Science and technology Indonesia*. – 2021. – Vol. 6, № 4. – P. 242–246. – DOI 10.26554/sti.2021.6.4.242-246. – EDN MEDGBQ.

179. Lipko, A. Divergent contribution of the MVA and MEP pathways to the formation of polyprenols and dolichols in *Arabidopsis* / A. Lipko, C. Pączkowski, L. Perez-Fons [et al.] // *Biochemical journal*. – 2023. – Vol. 480, № 8. – P. 495–520. – DOI 10.1042/BCJ20220578.

180. Ma, Y. Characterization and engineering of a novel *cis*-prenyltransferase from the edible red alga *Porphyra umbilicalis* for polyprenol biosynthesis / Y. Ma, P. Wang, S. Du [et al.] // *Journal of agricultural and food chemistry*. – 2026. – Vol. 74, № 20. – P. 15895–15909. – DOI 10.1021/acs.jafc.6c02391.

181. Malík, M. Nootropic herbs, shrubs, and trees as potential cognitive enhancers / M. Malík, P. Tlustoš // *Plants (Basel)*. – 2023. – Vol. 12, № 6. – Art. 1364. – DOI 10.3390/plants12061364.

182. Mandal, D. *Coccinia grandis* a potential herb in traditional use and recent established biological activities with new prospectives – a review / D. Mandal, S. Majumder, D. J. Shah [et al.] // *Tropical journal of pharmaceutical and life sciences*. – 2025. – Vol. 12, № 3. – P. 17–25. – DOI 10.61280/tjpls.v12i3.183.

183. Mukhametova, Y. Supplements with polyprenols: assessment of the Russian market potential / Y. Mukhametova, B. Tokhiriyon, V. Poznyakovsky [et al.] // *International journal of pharmaceutical research and allied sciences*. – 2023. – Vol. 12, № 2-2023. – P. 128–132.

184. Pambudi, D. B. Pharmacological activity of mangrove plant bioactive compounds against cancer cell changes: a systematic review / D. B. Pambudi // *Proceedings*

of the 4th International Conference Current Breakthrough in Pharmacy (ICB-Pharma 2022). – Amsterdam : Atlantis Press, 2022. – P. 283–292. – DOI 10.2991/978-94-6463-050-3_24.

185. Poznyakovskiy, V. M. Polysystem bioregulator based on the polyprenols / V. M. Poznyakovskiy, M. M. Shamova, A. N. Avstriyevskikh, E. V. Vyalykh // *Индустрия питания*. – 2022. – Т. 7, № 1. – С. 33–38. – DOI 10.29141/2500-1922-2022-7-1-4. – EDN XJQMFP.

186. Rao, A. Unraveling the multiplicity of geranylgeranyl reductases in *Archaea*: potential roles in saturation of terpenoids / A. Rao, A. J. M. Driessen // *Extremophiles*. – 2024. – Vol. 28, № 1. – Art. 14. – DOI 10.1007/s00792-023-01330-2.

187. Rao, S. R. Perspectives on retinal dolichol metabolism, and visual deficits in dolichol metabolism-associated inherited disorders / S. R. Rao, S. J. Pittler, S. J. Fliesler // *Retinal degenerative diseases XIX : conference proceedings*. – Cham : Springer, 2023. – P. 449–456. – DOI 10.1007/978-3-031-27681-1_66.

188. Razak, M. A. Multifarious beneficial effect of nonessential amino acid, glycine: a review / M. A. Razak, P. S. Begum, B. Viswanath, S. Rajagopal // *Oxidative medicine and cellular longevity*. – 2017. – Vol. 2017. – Art. 1716701. – DOI 10.1155/2017/1716701.

189. Richter, Y. The effect of soybean-derived phosphatidylserine on cognitive performance in elderly with subjective memory complaints: a pilot study / Y. Richter, Y. Herzog, Y. Lifshitz [et al.] // *Clinical interventions in aging*. – 2013. – Vol. 8. – P. 557–563. – DOI 10.2147/CIA.S40348.

190. Roney, I. J. Two broadly conserved families of polyprenyl-phosphate transporters / I. J. Roney, D. Z. Rudner // *Nature*. – 2023. – Vol. 613. – P. 729–734. – DOI 10.1038/s41586-022-05587-z.

191. Rubens, J. Natural polyprenols effects on the immune system – a mini review and own results / J. Rubens, Y. Kh. Marakhouski, V. Roshchin // *Biomedical journal of scientific and technical research*. – 2024. – Vol. 58, № 4. – P. 50697–50707. – DOI 10.26717/BJSTR.2024.58.009192.

192. Rubens, J. Polyprenols new nanoemulsion formulation: dual platform for par-
enteral and diagnostic applications / J. Rubens, Y. Kh. Marakhouski, V. Bartkevics
[et al.] // *Medicine and clinical science*. – 2025. – Vol. 7, № 3. – URL: [https://sciencex-
cel.com/article/polyprenols-new-nanoemulsion-formulation-dual-platform-for-paren-
teral-and-diagnostic-applications](https://sciencex-
cel.com/article/polyprenols-new-nanoemulsion-formulation-dual-platform-for-paren-
teral-and-diagnostic-applications) (дата обращения: 03.09.2025). – DOI 10.33425/2690-
5191.1151. – EDN FUOOZU.

193. Rudrapal, M. Dietary polyphenols: review on chemistry/sources, bioavailabil-
ity/metabolism, antioxidant effects, and their role in disease management / M. Rudrapal,
G. Rakshit, R. P. Singh [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. – 2024. – Vol. 13, № 4. – Art. 429.
– DOI 10.3390/antiox13040429.

194. Sanin, A. V. Phosphorilated polyprenols as universal agents of viral reproduc-
tion suppression / A. V. Sanin, A. V. Pronin, A. N. Narovlyanskiy [et al.] // *Biology bul-
letin reviews*. – 2022. – Vol. 12, № 6. – P. 609–624.

195. Sergun, V. P. Biotechnological impact of biocomplexes on erythrocyte gluta-
thione function / V. P. Sergun, D. D. Ageenko, V. M. Poznyakovsky [et al.] // *Journal of
biochemical technology*. – 2025. – Vol. 16, № 3. – P. 92–96.

196. Shamova, M. M. 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 sciences*. – 2024. – Vol. 6,
№ 6. – P. 9311–9317. – DOI 10.48047/AFJBS.6.6.2024.9311-9317. – EDN ZUMVQH.

197. Shataer, D. An up-to-date review on the classification, pharmacology, and
production of terpenes and terpenoids / D. Shataer, Y. Chang, M. Obul [et al.] // *Current
organic chemistry*. – 2025. – Vol. 29, № 19. – P. 1508–1522. – DOI 10.2174/
0113852728373242250319054222.

198. Singh, S. Exploring *Ginkgo biloba*: pharmacology, clinical trials, and future
prospects / S. Singh, S. Saxena, N. R. Sahoo [et al.] // *Current functional foods*. – 2026.
– Vol. 4, № 2. – Art. E26668629358377.

199. Sknepnek, A. Natural solutions for diabetes: the therapeutic potential of plants
and mushrooms / A. Sknepnek, D. Miletić, A. Stupar [et al.] // *Frontiers in nutrition*. –
2025. – Vol. 12. – Art. 1511049. – DOI 10.3389/fnut.2025.1511049. – EDN JKKGXY.

200. Sumardi, S. Potential of polyisoprenoid of mangroves as antimicrobial and anticancer: a bibliometric analysis / S. Sumardi, M. Masfria, M. Basyuni, A. W. Septama // Science and technology Indonesia. – 2022. – Vol. 7, № 1. – P. 22–28. – DOI 10.26554/sti.2022.7.1.22-28.

201. Suslov, N. I. Research on the influence of Siberian fir polyprenols on learning and memory of mice with an experimental model of Alzheimer's disease / N. I. Suslov, Yu. S. Fedorova, M. L. Korobov // Research results in pharmacology. – 2024. – Vol. 10, № 3. – P. 11–15. – DOI 10.18413/npharmacology.10.489. – EDN UHOCKG.

202. Swiezewska, E. Polyisoprenoids: structure, biosynthesis and function / E. Swiezewska, W. Danikiewicz // Progress in lipid research. – 2005. – Vol. 44, № 4. – P. 235–258. – DOI 10.1016/j.plipres.2005.05.002.

203. Traber, M. G. Vitamin E, antioxidant and nothing more / M. G. Traber, J. Atkinson // Free radical biology and medicine. – 2007. – Vol. 43, № 1. – P. 4–15. – DOI 10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.024.

204. Tripathi, A. K. Advances in the extraction of polyphenols using natural deep eutectic solvents: a comprehensive review / A. K. Tripathi, K. J. Suthar // Chemical papers. – 2025. – Vol. 79. – P. 3563–3585. – DOI 10.1007/s11696-025-04039-y.

205. Van Gelder, K. A central role for polyprenol reductase in plant dolichol biosynthesis / K. Van Gelder, L. K. A. Virta, J. Easlick [et al.] // Plant science. – 2021. – Vol. 303. – Art. 110773. – DOI 10.1016/j.plantsci.2020.110773. – EDN JQWXSXN.

206. Vanaga, I. Identification of *Abies sibirica* L. polyprenols and characterisation of polyprenol-containing liposomes / I. Vanaga, J. Gubernator, I. Nakurte [et al.] // Molecules. – 2020. – Vol. 25, № 8. – Art. 1801. – DOI 10.3390/molecules25081801. – EDN CODITB.

207. Verdaguer, I. B. Isoprenoid alcohol utilization by malaria parasites / I. B. Verdaguer, R. A. C. Sussmann, V. F. Santiago [et al.] // Frontiers in chemistry. – 2022. – Vol. 10. – Art. 1035548. – DOI 10.3389/fchem.2022.1035548.

208. Verdaguer, I. B. Prenols and prenoic acids in metabolism, disease, and aging / I. B. Verdaguer, A. Hernández, S. Torres [et al.] // Journal of lipid research. – 2026. – Vol. 67, № 3. – P. 1–8. – DOI 10.1016/j.jlr.2026.101009.

209. Verdaguer, I. B. The biomedical importance of the missing pathway for farnesol and geranylgeraniol salvage / I. B. Verdaguer, M. Crispim, A. Hernández, A. M. Katzin // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27, № 24. – Art. 8691.

210. 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* (Dordrecht). – 2014. – Vol. 36, № 4. – Art. 9676. – DOI 10.1007/s11357-014-9676-6.

211. Wang, S. Biosynthesis of sterols, carotenoids, and polyprenols / S. Wang, Q. Cui, X. Song // *Fungal lipid biochemistry* / ed. Y. Song. – Amsterdam : Bentham Science Publishers, 2023. – P. 277–308. – DOI 10.2174/9789815123012123010014.

212. Weremczuk, A. Functional and biosynthetic investigation of polyisoprenoids in roses leaves / A. Weremczuk, K. Steczkiewicz, B. Boachon [et al.] // *Planta*. – 2026. – Vol. 263, № 2. – Art. 54. – DOI 10.1007/s00425-026-04924-0.

213. Wilson, M. P. A pseudoautosomal glycosylation disorder prompts the revision of dolichol biosynthesis / M. P. Wilson, T. Kentache, C. R. Althoff [et al.] // *Cell*. – 2024. – Vol. 187, № 14. – P. 3585–3601. – DOI 10.1016/j.cell.2024.04.041.

214. Wilson, M. P. Dolichol biosynthesis in yeast traces the expanded reaction pathway of higher eukaryotes / M. P. Wilson, T. Kentache, C. R. Althoff [et al.]. // *bioRxiv*. – URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.64898/2026.04.22.720056v1> (дата обращения: 03.05.2026). – DOI 10.64898/2026.04.22.720056.

215. Yang, L. Hepatoprotective effects of polyprenols 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, № 6. – P. 834–840. – DOI 10.1016/j.fitote.2011.04.009.

216. Yuan, H. Preparation of polyprenol/poly (β -amino ester)/galactose targeted micelle carrier for enhancing cancer therapy / H. Yuan, C. Zhang, P. Zhou [et al.] // *Arabian journal of chemistry*. – 2023. – Vol. 16, № 5. – Art. 104679.

217. Yuan, H. Tannic acid-stabilized *Ginkgo biloba* L. polyprenol nanoemulsion: Preparation, mechanism, bacterial therapy insights / H. Yuan, C. Zhang, Y. Wang [et al.] // *Industrial crops and products*. – 2025. – Vol. 225. – Art. 120563. – DOI 10.1016/j.indcrop.2025.120563.

218. Zakirova, R. P. Lipids, lipophilic components of halophytes of the flora of Uzbekistan and their biological activity / R. P. Zakirova, N. K. Khidyrova, S. D. Gusakova // Russian journal of plant physiology. – 2024. – Vol. 71, № 4. – Art. 129. – DOI 10.1134/S102144372460689X.

219. Zhang, C. Synthesis, light-controlled antibacterial and anti-tumor activities of *Ginkgo biloba* leaves polyprenols-based polypyridine metal complexes / C. Zhang, H. Yuan, H. Shen [et al.] // Heliyon. – 2024. – Vol. 10, № 16. – Art. e35479.

220. Zhang, C. W. The construction of a green and efficient system for the separation of polyprenols from *Ginkgo biloba* leaves / C. W. Zhang, M. F. Li, Z. W. Qi [et al.] // Process biochemistry. – 2021. – Vol. 100. – P. 252–259. – DOI 10.1016/j.procbio.2020.10.013. – EDN QGQZFI.

221. Zhang, Q. Synthesis and biological activity of polyprenols / Q. Zhang, L. Huang, C. Zhang [et al.] // Fitoterapia. – 2015. – Vol. 106. – P. 184–193. – DOI 10.1016/j.fitote.2015.09.008. – EDN VELKAD.

222. Zheng, G. Y. Medicinal value and development of polyprenols from pine needles / G. Y. Zheng, L. L. Yan, H. Xie // Chinese journal of new drugs. – 2019. – Vol. 28, № 5. – P. 608–615. – EDN CORUTX.

223. Zokirova, U. T. Oxidation of polyprenols in *Vitis vinifera* L. leaves / U. T. Zokirova, N. M. Mamatkulova, N. K. Khidyrova, F. E. Saitkulov // Austrian journal of technical and natural sciences. – 2025. – № 3–4. – P. 87–90. – DOI 10.29013/AJT-25-3.4-87-90.

Приложение А
(справочное)
Анкета-опросник

Уважаемый участник опроса!

Просим Вас принять участие в маркетинговом исследовании, направленном на изучение потребительских предпочтений и отношения жителей Челябинска и Екатеринбурга к специализированным продуктам в форме биологически активных добавок (БАД). Опрос анонимный, все данные будут использованы только в обобщенном виде. Заполняя анкету, Вы даете согласие на использование Ваших ответов в научных целях.

Общие сведения (для всех участников)

1. Укажите Ваш возраст:

- ☐ 18–25 лет
- ☐ 26–40 лет
- ☐ 41–55 лет
- ☐ 56 лет и старше

2. Ваш пол:

- ☐ мужской
- ☐ женский

3. Укажите средний месячный доход на одного члена Вашей семьи:

- ☐ Менее 30 000 рублей
- ☐ 30 000–70 000 рублей
- ☐ 70 000–120 000 рублей
- ☐ Свыше 120 000 рублей

4. Ваша сфера деятельности:

- ☐ товаровед, эксперт

- ☐ врач, диетолог
- ☐ медицинский работник
- ☐ лингвист
- ☐ студент товароведной или медицинской специальности
- ☐ другое (укажите): _____

5. Употребляете ли Вы специализированные продукты в форме БАД?

- ☐ да, употребляю (перейдите к вопросу 7)
- ☐ нет, никогда не употреблял(а)

6. Для ответивших «Нет»: что является основной причиной отказа от употребления БАД? (Можно отметить не более двух причин)

- ☐ скептическое отношение к эффективности
- ☐ опасения относительно безопасности
- ☐ недостаток достоверной информации о продуктах
- ☐ другое (укажите): _____

Благодарим Вас за участие!

Следующие вопросы адресованы только тем, кто употребляет БАД.

7. Как часто Вы принимаете БАД?

- ☐ ежедневно, на регулярной основе (курсами)
- ☐ один-два раза в неделю
- ☐ один-два раза в месяц
- ☐ несколько раз в год, эпизодически

8. С какими основными целями Вы употребляете БАД? (Можно отметить несколько вариантов)

- ☐ поддержка иммунитета
- ☐ восполнение энергии, борьба с усталостью
- ☐ поддержка когнитивных функций (память, внимание)
- ☐ профилактика заболеваний
- ☐ другое (укажите): _____

9. Где Вы чаще всего приобретаете БАД?

- ☐ в аптеке
- ☐ на маркетплейсах (Ozon, Wildberries и др.)
- ☐ в супермаркете
- ☐ в специализированном магазине

10. Какой фактор является для Вас главным при выборе БАД? (Один вариант)

- ☐ эффективность
- ☐ безопасность для здоровья
- ☐ цена
- ☐ советы и рекомендации врачей
- ☐ известность бренда
- ☐ другое, в том числе реклама в СМИ (укажите): _____

11. Брендам какого производителя Вы доверяете в большей степени?

- ☐ отечественным
- ☐ зарубежным

12. Какие торговые марки БАД Вы покупали за последний год? (Можно отметить несколько вариантов или вписать свой)

- ☐ Эвалар
- ☐ Solgar
- ☐ Now Foods
- ☐ Другое (укажите): _____

13. Какую форму выпуска БАД Вы предпочитаете?

- ☐ капсулы
- ☐ таблетки
- ☐ порошок
- ☐ напиток
- ☐ спрей

14. Готовы ли Вы платить больше за БАД с натуральным составом?

- ☐ да
- ☐ нет

15. Какая стоимость одной упаковки БАД (месячный курс) является для Вас приемлемой?

- ☐ до 500 рублей
- ☐ 500–1 000 рублей
- ☐ 1 000–2 000 рублей
- ☐ 2 000–3 000 рублей
- ☐ 3 000–4 000 рублей
- ☐ Выше 4 000 рублей

16. Оцените свое здоровье: имеются ли у Вас хронические заболевания? (Отметьте основное)

- ☐ хронических заболеваний нет
- ☐ заболевания сердечно-сосудистой системы
- ☐ заболевания органов пищеварения
- ☐ заболевания нервной системы
- ☐ заболевания опорно-двигательной системы
- ☐ заболевания органов дыхания
- ☐ заболевания мочевой системы
- ☐ заболевания других органов

17. Как Вы оцениваете роль БАД в профилактике заболеваний и поддержании здоровья?

- ☐ считаю БАД важным и эффективным инструментом профилактики
- ☐ считаю, что в некоторых случаях БАД могут быть полезны
- ☐ считаю БАД малоэффективными, но допускаю их применение
- ☐ считаю БАД бесполезными для профилактики

Благодарим за Ваши искренние ответы и уделенное время!

Приложение Б

(справочное)

Объекты интеллектуальной собственности



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2667646

Композиция для коррекции нарушений при заболеваниях
печениПатентообладатель: *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. Излиев

Приложение В

(справочное)

Разработанная нормативно-техническая документация

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕГИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
СТАНДАРТИЗАЦИИ, МЕТРОЛОГИИ И ИСПЫТАНИЙ В
КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ - КУЗБАССЕ»
(ФБУ «КУЗБАССКИЙ ЦСМ»)**

ОКПД 2 10.89.19.210

Группа Н 91
(ОКС 67.220.20)**УВЕРЖДАЮ**

Начальник отдела технического
регулирующего, стандартизации и
сертификации ФБУ «Кузбасский ЦСМ»
_____ Н.Б. Трофимова
«___» _____ 20__ г.

**БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА****«Олеопрен Нейро Плюс» / «(Oleopren Neuro Plus)»****Технические условия****ТУ 10.89.19-360-12424308-19**

(с изменениями и дополнениями)

Дата введения в действие – 2019-03-25

РАЗРАБОТАНО

Соискатель
_____ Ю.Р. Мухаметова
Заместитель генерального директора
ООО «Артлайф» по науке и
производству, к.т.т.
_____ А.А. Вековцев

Кемерово 2019

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕГИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
СТАНДАРТИЗАЦИИ, МЕТРОЛОГИИ И ИСПЫТАНИЙ В
КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ - КУЗБАССЕ»
(ФБУ «КУЗБАССКИЙ ЦСМ»)**



УТВЕРЖДАЮ

Начальник отдела технического
регулирования, стандартизации и
сертификации ФБУ «Кузбасский ЦСМ»
_____ Н.Б. Трофимова
_____ 20__ г.

**ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ИНСТРУКЦИЯ
на производство
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ
«Олеопрен Нейро Плюс» / «(Oleopren Neuro Plus)»
(с изменениями и дополнениями)**

Дата введения в действие – 2019-03-25

РАЗРАБОТАНО

Соискатель
_____ Ю.Р. Мухаметова
Заместитель генерального директора
ООО «Артлайф» по науке и
производству, к.т.т.

_____ А.А. Вековцев

Кемерово 2019

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕГИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
СТАНДАРТИЗАЦИИ, МЕТРОЛОГИИ И ИСПЫТАНИЙ В
КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ - КУЗБАССЕ»
(ФБУ «КУЗБАССКИЙ ЦСМ»)**

ОКПД 2 10.89.19.210

Группа Н 91
(ОКС 67.220.20)**УВЕРЖДАЮ**

Начальник отдела технического
регулирования, стандартизации и
сертификации ФБУ «Кузбасский ЦСМ»
_____ Н.Б. Трофимова
«___» _____ 20__ г.



**БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА
«Олеопрен Гепат Плюс» / «(Oleopren Gepat Plus)»**

Технические условия

ТУ 10.89.19-336-12424308-20

(с изменениями и дополнениями)

Дата введения в действие – 2020-01-22

РАЗРАБОТАНО

Соискатель

_____ Ю.Р. Мухаметова
Заместитель генерального директора
ООО «Артлайф» по науке и
производству, к.т.т.

_____ А.А. Вековцев

Кемерово 2020

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕГИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
СТАНДАРТИЗАЦИИ, МЕТРОЛОГИИ И ИСПЫТАНИЙ В
КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ - КУЗБАССЕ»
(ФБУ «КУЗБАССКИЙ ЦСМ»)**

УТВЕРЖДАЮ

Начальник отдела технического
регулирования, стандартизации и
сертификации ФБУ «Кузбасский ЦСМ»



« » Н.Б. Трофимова
20__ г.

**ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ИНСТРУКЦИЯ
на производство
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ
«Олеопрен Гепя Плюс» / «(Oleopren Gera Plus)»
(с изменениями и дополнениями)**

Дата введения в действие – 2020-01-22

РАЗРАБОТАНО

Соискатель

Ю.Р. Мухаметова
Заместитель генерального директора
ООО «Артлайф» по науке и
производству, к.т.т.

А.А. Вековцев

Кемерово 2020

Приложение Г

(справочное)

Акт совместных исследований



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. № от «__» ____ 20__ г

АКТ

**выполнения совместных работ по разработке специализированных продуктов на
основе природных полипренолов**

Настоящим актом удостоверяем, что соискателем учёной степени кандидата наук Мухаметовой Юлией Рамилевной на базе компании ООО «Артлайф» проводились исследования по разработке, апробации и оценке эффективности специализированных продуктов – биологически активных добавок: «Олеопрен Нейро Плюс» (для профилактики и коррекции обменных нарушений нервной системы) и «Олеопрен Гепат Плюс» (для профилактики и комплексной терапии заболеваний печени).

Научно обоснованы рецептуры, установлены регулируемые технологические параметры производства, регламентируемые показатели качества, в том числе пищевой ценности, сроки и режимы хранения.

На базе аккредитованных медицинских учреждений выполнены совместные исследования эффективности и функциональной направленности разработанных продуктов.

Утверждена техническая документация, проведена апробация на производственных площадках компании, разработанные рецептуры и технология приняты к внедрению в серийное производство.

Результаты работы имеют важное значение в практической реализации государственной программы по расширению производства отечественных продуктов специализированного назначения с заданными функциональными свойствами, направленными на профилактику и комплексное лечение распространенных заболеваний.

Заместитель директора по науке и производству ООО «Артлайф»,
кандидат технических наук

А.А. Вековцев



Приложение Д

(справочное)

Документы о внедрении результатов исследования



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Уральский государственный экономический университет»
(УрГЭУ)

СПРАВКА

02 сентября 2026 г.№ 3/0209

г. Екатеринбург

О внедрении результатов диссертационного исследования Мухаметовой Юлии Рамилевны на тему «Разработка специализированных пищевых продуктов на основе природных полипренолов» в учебный процесс ФГБОУ ВО «Уральский государственный экономический университет»

Настоящая справка дана Мухаметовой Юлии Рамилевне в том, что основные научно-методические положения, содержащиеся в диссертационном исследовании «Разработка специализированных пищевых продуктов на основе природных полипренолов», представленном на соискание ученой степени кандидата технических наук по научной специальности 4.3.3 «Пищевые системы», нашли применение в учебном процессе ФГБОУ ВО «Уральский государственный экономический университет» при подготовке бакалавров в рамках основных образовательных программ 19.03.04 «Технология продукции и организация общественного питания» (профиль «Организация и управление предприятиями в сфере индустрии питания») по дисциплинам «Технология и организация специальных видов питания» и «Контроль качества продукции общественного питания».

Проректор по учебно-методической
работе и качеству образования

Д.А. Карх