

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044933**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.10.12

(21) Номер заявки
202100137

(22) Дата подачи заявки
2021.04.07

(51) Int. Cl. *A23L 33/10* (2016.01)
A23L 33/125 (2016.01)
A61K 36/23 (2006.01)
A61K 36/88 (2006.01)
A61K 31/716 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

(54) ПИЩЕВАЯ ДОБАВКА С ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ

(43) 2022.10.31

(96) 2021/EA/0019 (BY) 2021.04.07

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**УЧЕБНО-НАУЧНО-
ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ
РЕСПУБЛИКАНСКОЕ УНИТАРНОЕ
ПРЕДПРИЯТИЕ "УНИТЕХПРОМ
БГУ" (BY)**

(72) Изобретатель:
**Мадзиевская Татьяна Афанасьевна,
Надольник Лилия Ивановна,
Бычковский Павел Михайлович,
Романовец Юлия Николаевна (BY)**

(56) МАДЗИЕВСКАЯ Т. и др. Добавки функционального назначения для производства диабетических хлебобулочных изделий. НАУКА И ИННОВАЦИИ, 2016, №9(163), с. 33-35 с. 33 третья колонка последний абзац, с. 34 третья колонка первый полный абзац

НАПРЕЕНКО В. и др. Продукты с пониженным содержанием соли. НАУКА И ИННОВАЦИИ, 2020, №9(211), с. 8-13 с. 9 первая-вторая колонка, табл. 1

ЛУКЬЯНЧУК В.Д. и др. Бета-глюканы как основа создания средств иммуномодулирующего действия. УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 2011, №5(85), с. 92-93
реферат
BY-C1-20309

(57) Изобретение относится к пищевым добавкам на основе натурального растительного сырья. Предложенная пищевая добавка содержит порошок семян аниса, порошок корня имбиря и β-глюканы при следующем соотношении компонентов, мас. %: порошок семян аниса - 20-60; порошок корня имбиря - 30-70; β-глюканы - остальное, обладает мягким иммуномодулирующим действием при воздействии на организм неблагоприятных факторов среды (хронический стресс, старение).

B1

044933

**044933
B1**

Изобретение относится пищевым добавкам, а именно к пищевым добавкам, обладающим иммуномодулирующим действием, предназначенным для реализации населению и для промышленного применения при производстве продукции для диетического и профилактического питания.

Обогащение продуктов питания натуральными пищевыми ингредиентами растительного происхождения, содержащими витамины, макро- и микроэлементы в легкоусвояемой форме, имеет важное значение для решения проблем сбалансированности питания. Требуется разработка продуктов и рационов питания для повышения резистентности организма в зонах с повышенным содержанием вредных и опасных для здоровья соединений, с высоким уровнем стресса, а также в областях с природной недостаточностью жизненно важных веществ.

Необходимость данной разработки вызвана высоким уровнем стресса в современной жизни и потребностью в функциональных продуктах питания для поддержания здоровья человека при воздействии на организм неблагоприятных факторов среды, повышения резистентности организма в условиях, в частности, хронического стресса.

В настоящее время широко используются различные пищевые добавки на основе растительного сырья, которыми обогащают хлеб, сыр, мясные изделия [1, 2].

Известна обладающая иммуностимулирующей активностью биологически активная композиция на основе экстрактов растительных компонентов для использования, в частности, в пищевой промышленности [3]. Недостатком данной композиции является необходимость использования экстракции при ее приготовлении.

Известна фармацевтическая композиция, содержащая экстракт из наземных частей овса, который содержит глюканы, обладающая иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью. Указывается на возможность использования глюканов овса в качестве пищевой добавки [4].

Известна пищевая добавка, содержащая растительное сырье, включающее β -глюканы, зеленый чай, лимонную кислоту и каустическую соду при указанном соотношении компонентов. Добавка повышает иммунный статус и устойчивость к заболеваниям [5]. Однако, хотя указывается на возможность ее использования в качестве пищевой добавки, предназначенной для потребления человеком, разрабатывалась она для животных и птицы с целью снижения пищевого стресса в условиях интенсивного выращивания.

Известна композиция ингредиентов для биологически активной добавки к пище, содержащая пищевые органические кислоты, дубильные вещества, растворимые пищевые волокна, флавоноиды, алкалоиды, арбутин и эфирные масла в указанном соотношении. В качестве источника пищевых органических кислот, дубильных веществ, каротина, флавоноидов и эфирных масел используется растительное сырье, которое, среди прочего, включает корень имбиря [6]. К недостаткам данной композиции можно отнести, например, многокомпонентность состава.

Наиболее близкой к заявленной пищевой добавке является пищевая добавка, содержащая измельченную околоплодную оболочку кедрового ореха и вкусо-ароматическую добавку, в качестве которой содержит, в числе других, порошок семян аниса [7]. Данная добавка обладает широким спектром действия, однако указанный эффект повышения иммунитета не подтверждается материалами заявки.

Техническая задача, на решение которой направлено заявляемое изобретение, состоит в получении пищевой добавки, обладающей иммуномодулирующим действием при хронических стрессорных состояниях.

Технический результат, достигаемый в результате осуществления заявляемого изобретения, состоит в расширении арсенала функциональных пищевых добавок на основе натуральных ингредиентов для поддержания здоровья человека, получении пищевой добавки, обладающей положительным влиянием на иммунный статус организма, в частности, при неблагоприятных экологических условиях, в период стрессорных ситуаций, сезонных ОРЗ и ОРВИ.

Поставленная задача решается пищевой добавкой, обладающей иммуномодулирующими свойствами, содержащей порошок семян аниса, порошок корня имбиря и β -глюканы, при следующем соотношении компонентов, мас. %:

порошок семян аниса	20 – 60
порошок корня имбиря	30– 70
β -глюканы	остальное.

Основу пищевой добавки составляют имбирь и анис.

Имбирь оказывает выраженное противовоспалительное, антиоксидантное, обезболивающее, кардиозащитное, антигипергликемическое, гиполипидемическое действие [8, 9], что представляет интерес в поддержании иммунного и антиоксидантного статуса в условиях воздействия на организм неблагоприятных факторов среды и окажет помощь в борьбе с отрицательным влиянием стресса на организм.

Анис обладает противовоспалительными, тонизирующими свойствами, обладает мягким антидепрессантным действием, улучшает умственную активность [10, 11], что важно при стрессе. Кроме того, он оптимизирует функцию антиоксидантной системы и снижает интенсивность перекисного окисления липидов [12].

Иммуномодулирующие свойства β -глюканов достаточно хорошо изучены. Показано, что эффекты

β -глюканов проявляются активацией макрофагов, стимуляцией продукции фактора некроза опухоли, который активирует моноцитарную систему иммунитета, повышением концентрации иммуноглобулина А [13].

Предлагаемая комбинация порошков корня имбиря, семян аниса и β -глюканов за счет комплексного воздействия компонентов и оптимального указанного в формуле изобретения их соотношения позволила получить пищевую добавку с хорошими иммуномодулирующими свойствами, не используя многокомпонентный состав и громоздкий способ получения. Выход за пределы указанного количественного соотношения не обеспечивает достижение оптимального баланса пищевой и профилактической ценности.

Заявляемая пищевая добавка представляет собой комплексную фитокомпозицию, содержащую порошок корня имбиря, порошок семян аниса и β -глюканы, которая стимулирует фагоцитарную и метаболическую активность нейтрофилов, значительно повышает процент сегментоядерных нейтрофилов (с/я нейтрофилы) в лейкоцитарной формуле при введении животным на фоне стресса хронической гипокинезии (ограничения подвижности) и ожогового стресса.

Выявлены иммуномодулирующие свойства заявленной композиции при стрессе длительной гипокинезии, характеризующейся метаболическими нарушениями, а также комбинированном стрессе (ожоговый стресс+гипокинезия).

Заявленную пищевую добавку получают следующим образом. Высушенные корень имбиря и семена аниса измельчают в мельнице до размера частиц не более 1 мм. Далее производят перемешивание порошка корня имбиря, порошка семян аниса и порошка β -глюканов при указанном в формуле изобретения соотношении в смесителе для получения однородной смеси. После перемешивания порошков в течение 30 мин получают смесь серо-бежевого цвета с пряным запахом, свойственным входящим в ее состав ингредиентам.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1.

Готовят смесь сухих промолотых растительных компонентов, содержащую 30 кг корня имбиря и 60 кг семян аниса. К полученной смеси добавляют 10 кг порошка β -глюканов овса и перемешивают в смесителе 30 мин до получения сыпучей однородной массы.

Полученная таким образом пищевая добавка имеет хорошую сыпучесть, обладает серо-бежевым цветом, пряным ароматом.

Пример 2.

Готовят смесь сухих промолотых растительных компонентов, содержащую 70 кг корня имбиря и 25 кг семян аниса. К полученной смеси добавляют 5 кг порошка β -глюканов овса и перемешивают в смесителе 30 мин до получения сыпучей однородной массы.

Полученная таким образом пищевая добавка имеет хорошую сыпучесть, обладает серо-бежевым цветом, пряным ароматом.

Пример 3.

Готовят смесь сухих промолотых растительных компонентов, содержащую 50 кг корня имбиря и 40 кг семян аниса. К полученной смеси добавляют 10 кг порошка β -глюканов овса и перемешивают в смесителе 30 мин до получения сыпучей однородной массы.

Полученная таким образом пищевая добавка имеет хорошую сыпучесть, обладает серо-бежевым цветом, пряным ароматом.

Исследования активности заявленной пищевой добавки проводились на половозрелых самках и самцах крыс на трех экспериментальных моделях: хронической гипокинезии (28 суток и 10 суток) и комбинированного стресса (ожог+гипокинезия).

Гипокинезию (ограничение подвижности) моделировали помещением опытных животных в клетки малых размеров. Животные групп (ожог+гипокинезия) были помещены в клетки площадью 150 см², а животные опытных групп (хроническая гипокинезия) - в клетки площадью 200 см².

Животные контрольной группы находились в стандартных клетках по 3 особи в одной клетке площадью 2400 см² (соответственно на одно животное 800 см²).

Моделирование ожога проведено по методике, разработанной в Институте биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси [14].

Для иммунологических исследований использовали гепаринизированную венозную кровь животных, где оценивали фагоцитарную и метаболическую активность нейтрофилов [15, 16, 17]. Для оценки метаболической активности нейтрофилов использовали гистохимический тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) фагоцитами [17].

Заявленная пищевая добавка вводилась ежедневно интрагастрально в виде водной суспензии, которую приготавливали непосредственно перед введением (40 мг в 1 мл горячей воды) и вводили 2 мл суспензии в расчете на 200 г массы животного (суточная доза 400 мг/кг), или растворяли 10 мг пищевой добавки в 1 мл воды и вводили 2 мл полученной суспензии в расчете на 200 г массы животного (суточная доза 100 мг/кг).

Исследования проводились на следующих группах животных: контрольная группа, которая не подвергалась стрессовым ситуациям и не получала пищевую добавку (интактный контроль); группа, которая находилась в условиях гипокинезии и получала 2 мл воды в расчете на 200 г массы животного (гипокинезия +H₂O); и группы, которые находились в стрессовой ситуации и получали пищевую добавку в виде водной суспензии в количестве 2 мл суспензии в расчете на 200 г массы животного (опытные группы).

Пример 4.

Влияние пищевой добавки, содержащей 50 мас.% порошка корня имбиря, 40 мас.% порошка семян аниса и 10 мас.% β-глюканов, на иммунологические и гематологические показатели крови при хроническом стрессе - гипокинезии.

В экспериментальном исследовании на модели хронической гипокинезии (28 суток) у крыс показано, что пищевая добавка в дозе 400 мг/кг оказывает положительный эффект на метаболическую активность нейтрофилов, сниженную при гипокинезии, повышая её до нормальных значений (на 39,3%), о чем свидетельствует показатель спонтанный НСТ-тест (табл. 1). Генерация бактерицидных факторов при этом повышалась, фагоцитарная активность была на высоком уровне, о чем свидетельствует показатель фагоцитарного индекса (ФИ) (84,33±3,89%). Количество нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, было на высоком уровне (60-80%).

Таблица 1

Влияние пищевой добавки на иммунологические и гематологические показатели крови крыс в модели хронической гипокинезии, M±m, (n=5-6)

Показатель	Интактный контроль	Гипокинезия +H ₂ O	Гипокинезия + добавка
ФИ, %	69,25±4,23	83,50±3,89	84,33±3,89
НСТ, %	19,50±1,94	12,20±0,80#	17,00±4,07
СН50	55,67±2,73	58,45±0,0	58,45±3,05
С/я нейтрофилы, %	18,00±4,85	23,50±4,11	24,40±1,43
Эозинофилы, %	3,50±1,04	2,00	2,60±0,51
Моноциты, %	5,50±1,66	6,83±0,91	7,40±0,87
Лимфоциты, %	73,00±3,39	68,83±3,48	65,60±1,94

Примечание: # - статистическая значимость показателей между группами интактный контроль и гипокинезия +H₂O; 0,1>p>0,05; СН50 - гемолитическая активность комплемента.

Пример 5.

Влияние пищевой добавки, содержащей 60 мас.% порошка корня имбиря, 30 мас.% порошка семян аниса и 10 мас.% β-глюканов, на гематологические показатели крови при гипокинезии у старых самцов и молодых самок крыс.

Введение возрастным самцам (возраст 17 месяцев) в течение 10 дней водной суспензии пищевой добавки в дозе 100 мг/кг (табл. 2) повышало концентрацию лейкоцитов на 44,9% и оказывало влияние на перераспределение клеток в лейкоцитарной формуле - выявлено повышение процента с/я нейтрофилов (на 80,3%; 0,1>p>0,05) и снижение содержания лимфоцитов (на 26,7%). Полученные данные свидетельствуют об иммуностимулирующих свойствах пищевой добавки в дозе 100 мг/кг. При введении пищевой добавки в дозе 400 мг/кг её иммуномодулирующие свойства у возрастных самцов проявлялись менее заметно - процентное содержание с/я нейтрофилов в крови повысилось на 60,5% (табл. 2).

Таблица 2

Влияние пищевой добавки на гематологические показатели крови возрастных крыс-самцов в модели хронической гипокинезии, M±m, (n=3)

Показатель	Гипокинезия+H ₂ O	Гипокинезия + добавка, 100 мг/кг	Гипокинезия + добавка, 400 мг/кг
СОЭ, мм/ч	2,00	2,00	2,00
НГВ, г/л	148,33±2,19	144,67±3,18	140,67±2,60
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	18,33±5,29	26,57±5,15	16,43±1,32
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	511,00±77,18	669,00±41,68	695,67±20,90#
С/я нейтрофилы, %	23,67±2,96	42,67±6,17#	38,00±1,53
П/я нейтрофилы, %	2,00±1,00	—	—
Эозинофилы, %	5,67±2,73	1,00	3,00±1,15
Моноциты, %	5,67±2,33	2,67±1,20	4,00±1,15
Лимфоциты, %	63,67±8,45	46,67±2,73	55,00±1,53

Примечание: # - статистическая значимость между показателями опытных групп группой гипокинезия+ H₂O; 0,1>p>0,05; п/я нейтрофилы - палочкоядерные нейтрофилы.

Пример 6.

Гематологические показатели крови при гипокинезии у молодых самок крыс через 48 ч после отмены введения пищевой добавки.

После отмены введения пищевой добавки, содержащей 60 мас.% порошка корня имбиря, 30 мас.% порошка семян аниса и 10 мас.% β-глюканов, у самок крыс на фоне гипокинезии выявленные иммуностимулирующие эффекты практически нормализовались (табл. 3). Через 48 ч после 10-кратного введения

пищевой добавки в дозе 100 мг/кг нормализовалось процентное соотношение с/я нейтрофилов и лимфоцитов. Эффекты дозы 400 мг/кг и через 48 ч сохранялись - повышение процента с/я нейтрофилов - на 40,96%, ($p=0,06$), но содержание лимфоцитов нормализовалось.

Таблица 3

Влияние пищевой добавки на гематологические показатели крови молодых самок-крыс в модели гипокинезии, $M \pm m$, ($n=5$)

Показатель	Гипокинезия+ H ₂ O	Гипокинезия + добавка, 100 мг/кг	Гипокинезия + добавка, 400 мг/кг
СО ₂ , мм/ч	1,40±0,24	1,80±0,37	1,60±0,24
HGB, г/л	127,40±2,44	123,20±3,99	131,60±2,94
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,88±0,64	10,22±1,06	10,60±1,37
С/я нейтрофилы, %	16,60±1,08	21,20±2,244	23,40±2,09#
П/я нейтрофилы, %	0,80±0,80	1,60±0,40	0,40±0,24
Эозинофилы, %	3,00±1,14	2,00±0,84	3,80±1,16
Моноциты, %	3,60±0,93	5,00±1,45	2,20±0,37
Лимфоциты, %	74,40±3,23	69,60±3,60	70,20±2,48

Примечание: # - статистическая значимость показателей опытных групп по сравнению с группой гипокинезия+H₂O; $0,1 > p > 0,05$.

Пример 7.

Влияние пищевой добавки на иммунологические и гематологические показатели крови при комбинированном стрессе (ожог и гипокинезия).

При интрагастральном введении на протяжении 21 суток водной суспензии пищевой добавки, содержащей 50 мас.% порошка корня имбиря, 40 мас.% порошка семян аниса и 10 мас.% β-глюканов, в дозе 400 мг/кг крысам с ожоговыми ранами отмечались изменения фагоцитарной активности нейтрофилов (табл. 4). Выявлено повышение показателя фагоцитарный индекс (на 23,05%; $p < 0,05$), который характеризует количество нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе. Метаболическая активность была на уровне группы "ожоговая рана", но уровень формазан-положительных нейтрофилов был в пределах референтных значений.

Таблица 4

Влияние пищевой добавки на иммунологические и гематологические показатели крови самцов крыс в модели комбинированного стресса (ожог и гипокинезия), $M \pm m$, ($n=5-6$)

Показатель	Интактный контроль	Ожог+ГК	Ожог+ГК+ добавка
ФИ, %;	73,80±5,61	61,20±2,33	75,60±3,60 [†]
НСТ, %	19,50±1,94	13,67±4,04	9,80±3,88
СН50	55,67±2,73	47,32±4,66	58,43±2,64
С/я нейтрофилы, %	18,00±4,85	45,71±5,29#	49,40±4,68*
Эозинофилы, %	3,50±1,04	1,33±0,21	2,33±0,88
Моноциты, %	5,50±1,66	4,14±0,51	6,80±0,73
Лимфоциты, %	73,00±3,39	48,43±5,53	41,60±4,59*

Примечание: * - ($p < 0,05$); # - $0,1 > p > 0,05$ статистическая значимость показателей опытных групп по сравнению с группой интактный контроль; [†] - $p < 0,05$ между группами "ожог+ГК+добавка" и "ожог+ГК", где ГК - гипокинезия в течение 28 суток; СН50 - гемолитическая активность комплемента.

Проведенные исследования свидетельствуют, что заявленная пищевая добавка обладает иммуномодулирующим действием, которое проявляется при хронической гипокинезии у молодых самцов (28 суток) и старых самцов (10 суток), а также при комбинированном стрессе (ожог+гипокинезия) стимулирующей фагоцитарно-метаболических процессов нейтрофилов, кислород-зависимых бактерицидных свойств клеток с иммуномодуляцией фагоцитарной активности клеток. Введение пищевой добавки вызывает перераспределение клеток в лейкоцитарной формуле, проявляющееся повышением процента с/я нейтрофилов и снижением процента лимфоцитов у половозрелых и возрастных самцов крыс. Через 48 ч после отмены введения пищевой добавки повышенный уровень с/я нейтрофилов и сниженный уровень лимфоцитов практически нормализовались.

Можно рекомендовать применение заявленной пищевой добавки в дозах от 100 до 400 мг/кг.

Пищевая добавка может применяться также при выращивании молодняка сельскохозяйственных животных (цыплята-бройлеры, телята, поросята-отъемыши) для оптимизации иммунного статуса, повышения выживаемости и снижения употребления антибактериальных средств.

Литература.

1. Спиричев В.Б. Обогащение пищевых продуктов микронутриентами: научные подходы и практические решения / В.Б. Спиричев, Л.Н. Шатнюк, В.М. Позняковский // Пищевая промышленность. – 2003. – №3. – С.10-16.

2. Тарасова В.В. Применение физиологически функциональных ингредиентов в производстве хлебобулочных изделий / В.В. Тарасова // Пищевая промышленность. – 2014. – №3 – С.34-41.
3. BY 22609 C1, 2019.
4. RU 2517346 C2, 2014.
5. RU 2674626 C1, 2018.
6. RU 2141769 C1, 1999.
7. RU 2353105 C1, 2009.
8. Nicoll R, Henein M.Y. Ginger (*Zingiberofficinale* Roscoe): a hot remedy for cardiovascular disease? // *Int J Cardiol.* – 2009. – Vol. 131 – P.408–409.
9. Preventive and protective properties of *zingiberofficinale* (ginger) in diabetes mellitus, diabetic complications, and associated lipid and other metabolic disorders: a brief review. *Evid Based Complement Altern Med.* / Y. Li, V.H. Tran, C.C. Duke, B.D. Roufogalis // 2012; 2012:516870.
10. Effectiveness of Anise Oil for Treatment of Mild to Moderate Depression in Patients With Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Active and Placebo-Controlled Clinical Trial. / Mosaffa-Jahromi M, Tamaddon A-M, Afsharypuor S, et al. // *J Evid Based Complementary Altern Med.* – 2017. – Vol. 22, №1. – P.41– 46.
11. The influence of essential oil of aniseed (*Pimpinellaanisum*, L.) on drug effects on the central nervous system./ Isidora Samojlik, Vesna Mijatović, Stojan Petković, Biljana Škrbić, Biljana Božin. // *Fitoterapia* – 2012. – Vol. 83, Issue 8, P.1466-1473.
12. Review of Pharmacological Properties and Chemical Constituents of *Pimpinellaanisum* / A. Shojaii, M.A. Fard // *ISRN Pharm.* – 2012; 2012:510795.
13. Бета-глюканы как основа создания средств иммуномодулирующего действия / В.Д. Лукьянчук, Е.М. Мищенко, М.Н. Бабенко. // *Укр. Мед. Часопис* – 2011. – Т. 85, №5 – С.92–93.
14. Уплыў кверцэтына і яго камбінацыі з дэжстрынам на загойванне апекавых ран у лабараторных пацукоў / А.А. Бакунович и др. // *Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі.* – 2019. – Т. 16, №4. – С. 410–423.
15. Клиническая иммунология и аллергология: учебное пособие / С.А. Ляликов, Н.М.Тихон. – Минск: Вышэйшая школа, 2015. – 366 с.
16. Клиническая иммунопатология. Руководство/ Д.К. Новиков, П.Д. Новиков. – М. Мед. лит., 2009.– 288 с.
17. «Метод комплексной оценки вне- и внутриклеточных факторов бактерицидности нейтрофилов» инструкция по применению / И.А. Новикова, В.В Железко. – Гомель, 2014. – 25 с.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Фитокомпозиция, повышающая фагоцитарную и метаболическую активность нейтрофилов на фоне стресса хронической гипокинезии и/или ожогового стресса, содержащая порошок семян аниса, порошок корня имбиря и β-глюканы при следующем соотношении компонентов, мас. %:

- порошок семян аниса - 20-60;
- порошок корня имбиря - 30-70;
- β-глюканы - остальное.

