

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202391197** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2023.07.10**

(22) Дата подачи заявки  
**2021.11.16**

(51) Int. Cl. *A61K 8/67* (2006.01)  
*A61K 31/353* (2006.01)  
*A61K 31/51* (2006.01)  
*A61K 36/00* (2006.01)  
*A23L 29/00* (2016.01)  
*A61P 39/06* (2006.01)

---

(54) **КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ОРГАНИЗМЕ И ПОДДЕРЖАНИЯ ФУНКЦИЙ ПЕЧЕНИ**

---

(31) **2020137655**

(32) **2020.11.17**

(33) **RU**

(86) **PCT/RU2021/000507**

(87) **WO 2022/108479 2022.05.27**

(71) Заявитель:

**ДИКОВСКИЙ АЛЕКСАНДР  
ВЛАДИМИРОВИЧ (RU)**

(72) Изобретатель:

**Никитина Анна Александровна,  
Пряхина Екатерина Сергеевна,  
Сергеев Артемий Александрович,  
Толмачёв Сергей Александрович,  
Щанкина Вера Геннадьевна (RU)**

(74) Представитель:

**Квашнин В.П. (RU)**

---

(57) Изобретение относится к композиции, созданной на основе природного лигноцеллюлозного комплекса, источника пищевых волокон, проявляющего антиоксидантные и адсорбционные свойства и дигидромирицетина или кверцетин при совместном применении за счет разнонаправленного действия. Данная комбинация для снижения окислительного стресса и его индукторов в крови и в органах, а также поддержания детоксикационной функции печени и ее восстановления, содержит дигидромирицетин или кверцетин в количестве от 5 до 1000 мг и лигнин гидролизный в количестве от 50 до 5000 мг. Технический результат: комбинация обладает неожиданным синергетическим эффектом, направленным для снижения окислительного стресса и его индукторов, проявляющееся в снижении уровня малонового диальдегида и ацетальдегида в крови и в органах, а также в благоприятном влиянии на функции печени.

---

**A1**

**202391197**

**202391197**

**A1**

## **КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ОРГАНИЗМЕ И ПОДДЕРЖАНИЯ ФУНКЦИЙ ПЕЧЕНИ**

### **Описание**

Изобретение относится к области медицины и касается комбинации, пригодной для снижения окислительного стресса и его индукторов в организме человека, а именно в крови и в органах, а также поддержания детоксикационной функции печени и ее восстановления, содержащей дигидромирицетин или кверцетин и лигнин гидролизный в фармацевтически эффективных количествах, обеспечивающих терапевтически эффективную суточную дозу композиции.

Комбинация применяется для поддержания детоксикационной функции печени и ее восстановления, в том числе при алкогольном и/или лекарственном отравлении. Снижение окислительного стресса и его индукторов в крови обусловлено снижением уровней малонового диальдегида и ацетальдегида в крови и в органах человека.

Таким образом, настоящее изобретение относится также к применению указанной композиции для профилактики и снижения интенсивности заболеваний и состояний, связанных с повышением уровней малонового диальдегида (МДА) и/или ацетальдегида (АА) в крови. Повышение уровней МДА и АА характерно для таких заболеваний, как сахарный диабет, онкологические и инфекционные заболевания, инсульты, ишемическая болезнь сердца, заболевания почек, печени, поджелудочной железы. Композиция может применяться для поддержания детоксикационной функции печени и ее восстановления, в том числе при алкогольном и лекарственном отравлении. Снижение окислительного стресса и поддержание детоксикационной функции печени и ее восстановление происходит за счет снижения индукторов окислительного стресса в крови.

Одним из вариантов выполнения изобретения является биологически активная добавка к пище, содержащая указанную комбинацию и вспомогательные вещества. Еще одним из вариантов выполнения изобретения является продукт для эффективного лечебного и профилактического диетического питания, содержащий указанную композицию и приемлемые добавки, а также его применение для снижения

окислительного стресса и его индукторов в крови и в органах, а также поддержания детоксикационной функции печени и ее восстановления.

## **УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

Известен патент РФ 2279278 С2, 10.07.2006, который раскрывает деинтоксикационные средства на основе гидролизного лигнина и лактозы для применения при острых отравлениях лекарственными препаратами и алкоголем. В частности известный препарат применяют при экзогенных и эндогенных интоксикациях различного происхождения.

Из патента РФ 2310463 С1, 20.11.2007 известно применение гепатопротекторного пробиотика, содержащего экстракт растений и бактерии на носителе, например выбранного из гидролизного лигнина для защиты печени при окислительном стрессе. Пробиотик, обладающий гепатопротекторным действием, и препараты, на его основе нормализуют функции и обменные процессы печени, способствуют нормализации биоценоза желудочно-кишечного тракта.

Патентная заявка CN 103355713 А, 23.10.2013 (реферат) относится к быстрорастворимому напитку, способному устранять действие алкоголя и питать желудок, содержащему дигидромирицетин наряду с другими компонентами таким как томатный сок, экстракт корня кудзу, дайджин, витамин В, лимонная кислота, ксилит, аспартам и вода в определенной пропорции. Напиток, способный снижать действие алкоголя и питать желудок, может быть использован для уменьшения вызванных ацетальдегидом повреждений печени, головного мозга и центральной нервной системы, устранения головной боли, кожной аллергии и ощущения длительного дискомфорта после алкогольной интоксикации.

Известные из уровня техники композиции не решали задачи, связанной со снижением уровня окислительного стресса и его индукторов в крови, в органах человека и поддержания детоксикационной функций печени.

Влияние окислительного стресса на здоровье человека, а также на развитие патологических состояний находит все больше подтверждений в клинической практике. В связи с этим маркеры окислительного стресса и некоторые индукторы окислительного стресса, а также маркеры, характеризующие антиоксидантную емкость

крови человека, становятся диагностическими и прогностическими показателями в клинической практике.

Малоновый диальдегид (МДА) является общепризнанным маркером окислительного стресса и перекисного окисления липидов (ПОЛ) в организме. МДА способен взаимодействовать с ДНК, белками, липопротеинами и фосфолипидами, нарушая их нормальную активность. МДА используется как прогностический показатель при ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркте миокарда (ИМ), стенокардии. Помимо этих заболеваний повышение уровней МДА характерно для некоторых инфекционных заболеваний, сахарного диабета (СД), заболеваний почек, тяжелых форм псориаза, рассеянного склероза, онкологических заболеваний, панкреатитов, инсультов и т.д.

Воздействие внешних токсикантов, в том числе алкоголя, некоторых лекарственных препаратов, а также микробных агентов и их токсинов, приводит к повышению уровня МДА.

Инфекционные заболевания, в том числе ВИЧ, кишечные токсикоинфекции, часто сопровождаются повышением уровня МДА [Камбачокова З.А., 2005, [10.3109/00365548809032453](#)]. Повышением уровня МДА сопровождаются также хронические гепатиты.

Прием алкоголя также способствует повышению МДА в крови, что свидетельствует, что прием этанола вызывает значимый окислительный стресс в организме человека.

Острые и хронические неинфекционные заболевания часто сопровождаются повышением уровня МДА. Повышенный уровень МДА (+50 - + 216%) был выявлен у пациентов с хроническим панкреатитом в период обострения средней степени тяжести (Меринова, Козлова, Колесниченко и др., 2013).

Четкая зависимость между повышением уровня МДА в крови и развитием ожирения, гиперлипидемии и гиперхолестеринемии и уровнем МДА в крови была продемонстрирована в ряде клинических исследований. Доказано, что окислительный стресс является дополнительным патогенетическим фактором, усугубляющим течение дислипидемических состояний, в том числе обнаружена прямая корреляция между уровнем МДА и атеросклеротическим индексом.

Повышенные уровни МДА характерны для сахарного диабета, и повышаются на фоне дислипидемии и развития диабетических почечных осложнений.

Выявлена взаимосвязь повышения уровней МДА с различными сердечнососудистыми заболеваниями. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью выявлено существенное увеличение уровня МДА в крови ( $2,65 \pm 1,03$  ммоль/л) в сравнении со здоровыми людьми того же возраста ( $1,45 \pm 0,77$  ммоль/л). Зависимость уровня МДА от тяжести течения хронической сердечной недостаточности показана в клинических исследованиях. Прогностическая значимость уровня МДА для прогноза выживаемости пациентов при тяжелом инфаркте мозговой артерии была показана в клинических исследованиях и установили, что значения МДА  $>2,27$  нмоль/мл напрямую коррелирует с 30-дневной смертностью пациентов.

Высокие уровни МДА зафиксированы у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), в том числе находящихся на диализе ( $3,98 \pm 0,6$  нмоль/мл). При этом было обнаружено, что процедура диализа способствует повышению уровня МДА в крови, в особенности, если для диализа используются целлюлозные мембраны. В другом исследовании с пациентами с ХПН 4 и 5 стадий было показано, что уровень МДА в крови является наиболее существенным прогностическим показателем для развития метаболического синдрома, который существенно повышает тяжесть течения ХПН и снижает эффективность лечения.

Высокие уровни МДА обнаружены у пациентов с циррозом печени. Показана корреляция уровня МДА с нарушениями работы нервной системы.

У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени обнаружены высокие уровни МДА –  $3,5 \pm 0,6$  мкм/л,  $2,36 - 6,18$  нг/мл),  $3,03 \pm 0,23$  нмоль/мл.

Повышение уровня МДА наблюдается также у пожилых людей, что свидетельствует о снижении защитных сил организма в отношении окислительного стресса и повышении риска развития возрастных заболеваний.

Ацетальдегид (АА) - токсикант, основной продукт метаболизма этанола в организме человека и животных, один из мощных индукторов окислительного стресса в организме человека. Образуется в реакции расщепления этанола, осуществляемой с помощью фермента алкогольдегидрогеназы. АА накапливается в печени, слюне, желудочном соке, содержимом толстого кишечника. Помимо собственных клеток организма после употребления алкоголя ацетальдегид могут продуцировать микроорганизмы, заселяющие кишечник и ротовую полость, причем микроорганизмы образуют АА без поступления экзогенного этанола. Кроме того, прием некоторых препаратов, в первую очередь блокаторов протонной помпы способствует продукции АА, создавая более благоприятные условия для развития некоторых видов бактерий,

способных синтезировать АА как побочный продукт метаболизма. АА обладает выраженной пролиферативной и мутагенной активностью и онкогенным и токсическим действием, является индуктором окислительного стресса. Концентрация АА также существенно повышена у курильщиков, т.к. АА является одним из компонентов табачного дыма.

Клинически доказано, что накопление АА является одним из факторов поражения печени, в частности при алкогольных поражениях печени. АА активирует синтез коллагена, экспрессию генов, кодирующих синтез проколлагена, фибронектина, факторов роста, что приводит к развитию фиброзных патологических изменений в структуре печени, возникающих преимущественно на фоне регулярного употребления алкоголя.

В многочисленных исследованиях показано, что увеличение концентрации АА прямо или опосредованно способствует повышению риска развития рака кишечника, рака верхних отделов желудочно-кишечного тракта, рака глотки и ротовой полости.

В экспериментах на крысах также было доказано, что острые травмы печени также сопровождаются существенным повышением уровня АА.

Таким образом, задачей настоящего изобретения являлось создание новой композиции для снижения окислительного стресса, уровня индукторов окислительного стресса в крови, в органах человека и поддержания функций печени, содержащей комбинацию лигнина и дигидромирицетина или кверцетина, обладающей высокой стабильностью, без ограничения использования по отношению ко всем возрастным и специфическим группам пациентов, благодаря синергетическому воздействию эффективных количеств активных компонентов композиции. Композиция может применяться в виде пероральной дозированной лекарственной формы, а также может входить в состав биологически активной добавки к пище, а также в состав продуктов лечебного или профилактического диетического питания, а также продуктов питания (пищи).

Одним из компонентов, входящих в состав заявленной композиции является лигнин, в частности лигнин гидролизный, представляющий собой природный полимер, входящий в состав клеток растений, проявляющий свои уникальные адсорбционные и антиоксидантные свойства.

В качестве одного из вариантов выполнения изобретения гидролизный лигнин может представлять собой природный лигноцеллюлозный комплекс, содержащий до 99 масс.% лигнина и от 1 масс.% целлюлозы.

Свойства лигнина обусловлены наличием развитой пористой структуры с преобладанием пор радиусом более 50 нм (до 90 % от общего порометрического объема). При этом эффективные радиусы пор в препарате находятся в интервале 100-1000 нм, что характеризует лигнин как макропористый сорбент. Многообразие полярных и неполярных функциональных групп повышает сорбционную активность лигнина. Пористая структура и функциональные группировки обуславливают способность лигнина к сорбции гидрофильных и гидрофобных соединений, а также микроорганизмов, задействуя механизмы хемосорбции, адсорбции, абсорбции [Н.А. Беляков. Энтеросорбция. 1991]. Для лигнина и препаратов на его основе также показана способность к сорбции органических молекул, имеющих белковую и липополисахаридную природу, что позволяет использовать его для сорбции микробных токсинов и токсических субстанций эндогенного происхождения, молекул средней массы, аллергенов и ксенобиотиков [Leskinen T. et al. Adsorption of Proteins on Colloidal Lignin Particles for Advanced Biomaterials. // *Biomacromolecules*. 2017. Vol. 18, № 9. p. 2767–2776], [Смирнова О.И. Фармакологические свойства энтероката. Санкт-Петербургская гос. академии ветеринарной медицины, 2007],[Решетников В.И. Оценка адсорбционной способности энтеросорбентов и их лекарственных форм // *Химико-терапевтический журнал*. 2003. Vol. 37, № 5. P. 28–32].

Другим активным компонентом комбинации является дигидромирицетин или кверцетин.

Дигидромирицетин (ДГМ) - дигидрофлавоноид растительного происхождения. Основными его источниками являются *Ampelopsis grossedentata*, *Hovenia dulcis*, *Myrica rubra*, рододендроны и некоторые другие растения. Включение ДГМ и родственных ему соединений (например, кверцетин) обосновано его противовоспалительной, антиоксидантной, гепатопротекторной активностью. Для ДГМ также показана противораковая и терапевтическая активность в отношении астмы, депрессии и похмелья [Xiang D. et al. Gastrointestinal stability of dihydromyricetin, myricetin, and myricitrin: an in vitro investigation // *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2017. Vol. 68, № 6. P. 704–711.].

Антиоксидантная активность ДГМ была протестирована в эксперименте на клетках линии HUVES, окислительный стресс моделировали с помощью перекиси водорода. Предварительная обработка клеток ДГМ (37,5 - 300 мкмоль) способствовала существенному снижению продукции реактивных форм кислорода, снижению концентрации МДА, снижению апоптоза на 14,83, 11,1 и 9,12% в зависимости от дозы. Был изучен молекулярный механизм действия ДГМ, и установлено, что его

антиоксидантная активность связана с модуляцией митохондриальной активности (активация каспазы-9 и каспазы-3, высвобождение цитохрома C, ингибирование p53 и PARP) [Hou X. et al. Dihydromyricetin protects endothelial cells from hydrogen peroxide-induced oxidative stress damage by regulating mitochondrial pathways // *Life Sci.* 2015. Vol. 130. P. 38–46.].

Повышение активности супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы является другим важным механизмом антиоксидантного действия ДГМ [Hou X. et al. Dihydromyricetin protects endothelial cells from hydrogen peroxide-induced oxidative stress damage by regulating mitochondrial pathways // *Life Sci.* 2015. Vol. 130. P. 38–46.]. В экспериментах на мышах с индуцированным сахарным диабетом установили, что ДГМ способствует улучшению памяти и обучаемости у мышей, а также снижению признаков тревоги и нервозности в сравнении с группой патологии без ДГМ. Вероятным механизмом действия ДГМ помимо снижения симптомов окислительного стресса являлась индукция экспрессии нейротрофического фактора головного мозга, обеспечивающего выживаемость нейронов и формирование новых синапсов [Hou X. et al. Dihydromyricetin protects endothelial cells from hydrogen peroxide-induced oxidative stress damage by regulating mitochondrial pathways // *Life Sci.* 2015. Vol. 130. P. 38–46.].

Противопохмельное действие ДГМ связано с ингибированием взаимодействия этанола с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты в нервной системе [Liang J., Olsen R.W. Alcohol use disorders and current pharmacological therapies: the role of GABA<sub>A</sub> receptors // *Acta Pharmacol. Sin.* 2014. Vol. 35, № 8. P. 981–993], что способствует сохранению нормальных когнитивных функций, в том числе снижение раздражительности, склонности к депрессии и т.д.

ДГМ обладает противовоспалительной активностью, доказанной в ряде исследований на животных и человеке. [Chen S. et al. Dihydromyricetin improves glucose and lipid metabolism and exerts anti-inflammatory effects in nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial // *Pharmacol. Res.* 2015. Vol. 99. P. 74–81.; Chu J. et al. Dihydromyricetin relieves rheumatoid arthritis symptoms and suppresses expression of pro-inflammatory cytokines via the activation of Nrf2 pathway in rheumatoid arthritis model // *Int. Immunopharmacol.* 2018. Vol. 59. P. 174–180.; Ren Z. et al. Dihydromyricetin exerts a rapid antidepressant-like effect in association with enhancement of BDNF expression and inhibition of neuroinflammation // *Psychopharmacology (Berl)*. 2018. Vol. 235, № 1. P. 233–244]. Прием ДГМ способствовал снижению перекисного окисления липидов, что, в



свою очередь, снижало нагрузку на печень [Ren Z. et al. Dihydromyricetin exerts a rapid antidepressant-like effect in association with enhancement of BDNF expression and inhibition of neuroinflammation // Psychopharmacology (Berl). 2018. Vol. 235, № 1. P. 233–244.].

Поставленная задача решалась за счет качественного и количественного состава компонентов, представляющих собой гидролизный лигнин и дигидромирицетин или кверцетин в заявленных эффективных количествах.

## **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Изобретение относится к композиции, созданной на основе природного лигноцеллюлозного комплекса, источника пищевых волокон, проявляющего антиоксидантные и адсорбционные свойства, и дигидромирицетина или кверцетина при совместном применении за счет разнонаправленного действия. Заявленная композиция обладает неожиданным синергетическим эффектом, направленным на снижение индукторов окислительного стресса, проявляющимся в снижении уровня малонового диальдегида и ацетальдегида в крови и в органах человека, а также в благоприятном влиянии на функции печени.

Задачей настоящего изобретения являлось создание новой композиции для снижения окислительного стресса и его индукторов в крови и в органах, а также поддержания функций печени, содержащей композицию лигноцеллюлозного комплекса и дигидромирицетин или кверцетин, обладающей высокой стабильностью, без ограничения использования по отношению ко всем возрастным и специфическим группам пациентов, благодаря синергетическому воздействию активных компонентов композиции, в качестве пероральной дозированной лекарственной формы, в качестве биологически активной добавки к пище, в качестве продукта лечебного или профилактического диетического питания, а также в качестве продукта питания (пищи).

Одним из вариантов осуществления изобретения, раскрытом в настоящем описании, является пероральная дозированная лекарственная форма виде таблеток, порошка, геля или суспензии и иных лекарственных форм, содержащих лигноцеллюлозный комплекс и дигидромирицетин или кверцетин.

Другим вариантом осуществления данного изобретения, раскрытым в настоящем описании, является биологически активная добавка, применяемая для снижения окислительного стресса и его индукторов в крови и в органах, а также

поддержания функций печени, содержащая лигноцеллюлозный комплекс и дигидромирицетин или кверцетин.

Еще одним вариантом изобретения является продукт для лечебного и профилактического диетического питания, применяемый для снижения окислительного стресса и его индукторов в крови и в органах, а также поддержания функций печени, содержащий лигноцеллюлозный комплекс и дигидромирицетин или кверцетин.

Еще одним вариантом осуществления заявленного изобретения является вышеуказанная комбинация, дополнительно содержащая глицин, тиамин. Глицин может представлять собой производные и/или фармацевтически приемлемые соли глицина, в количестве от 50 мг до 1000 мг, а тиамин представляет собой производные тиамина, например, бенфотиамин, и/или фармацевтически приемлемые соли в количестве 1 мг до 500 мг.

Компоненты в составе композиции обладают различными механизмами действия, в том числе в отношении антиоксидантного, противовоспалительного, гепатопротективного действия, что в совокупности неожиданно привело к обеспечению возможности эффективно корректировать наблюдаемые нарушения, в том числе повышение уровней МДА, АА, уровней печеночных ферментов, провоспалительных факторов, снижение активности антиоксидантной системы, повреждение структуры ткани печени, провоцирующее снижение функций (очаги некрозов, фиброзов).

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к композиции в виде пероральной дозированной формы для снижения окислительного стресса и его индукторов в крови и в органах человека, а также поддержания функций печени, которая содержит лигнин гидролизный, в количестве от 50 до 5000 мг и дигидромирицетин или кверцетин в количестве от 5 до 1000 мг, что соответствует эффективным суточным дозировкам. Наиболее предпочтительным вариантом осуществления изобретения является то, что масса указанной композиции обеспечивает эффективную дозировку лигнина гидролизного от 4000 до 5000 мг в сутки и дигидромирицетин или кверцетин от 900 до 1000 мг в сутки.

Далее изобретение относится к применению указанной композиции в виде пероральной дозированной лекарственной формы в эффективных количествах для комплексного поддержания детоксикационной функции печени и ее восстановления.

Одним из вариантов выполнения изобретения также является биологически активная добавка к пище, содержащая указанную композицию и различные приемлемые добавки. При этом масса композиции обеспечивает дозировку от 50 до

5000 мг в сутки лигнина гидролизного и от 5 до 1000 мг дигидромирицетина или кверцетина.

Далее изобретение относится к применению биологически активной добавки для комплексного поддержания детоксикационной функции печени и ее восстановления.

Еще одним из вариантов выполнения изобретения является продукт для эффективного лечебного и профилактического диетического питания, содержащий указанную композицию и приемлемые добавки.

Изобретение также относится к применению продукта для лечебного и профилактического диетического питания, содержащего указанную композицию в эффективных количествах для лечения и приемлемые добавки для комплексного поддержания детоксикационной функции печени и ее восстановления. При этом масса композиции обеспечивает дозировку от 50 до 5000 мг в сутки лигнина гидролизного и от 5 до 1000 мг дигидромирицетина или кверцетина. Наиболее предпочтительным вариантом осуществления изобретения является то, что масса указанной композиции обеспечивает эффективную дозировку лигнина гидролизного от 4000 до 5000 мг в сутки и дигидромирицетин или кверцетин от 900 до 1000 мг в сутки.

Неожиданно было обнаружено, что вышеуказанная композиция способствует сохранению функциональной активности печени за счет протективного действия в отношении патологических, в том числе некротических изменений в структуре печени, за счет реализации комплексного разнонаправленного защитного действия, а именно путем снижения окислительного стресса и перекисного окисления липидов, снижения воздействия цитокинов воспаления и токсических агентов.

Использование вышеуказанной комбинации оказывает модулирующее действие, в том числе на метаболизм алкоголя, снижая негативное воздействие этанола и продуктов его метаболизма на организм, в том числе на состояние печени и нервной системы, а также общее клиническое состояние, физическую активность и когнитивные функции. Реализация защитного действия в первую очередь связана с подавлением негативного действия окислительного стресса и снижением уровня индукторов окислительного стресса в организме, а также снижением негативного воздействия ацетальдегида и других продуктов разложения этанола на функции печени.

При этом, в исследованиях на животных обнаружено, что добавление в композицию дигидромирицетина или кверцетина, способствует повышению антиокислительной ёмкости крови экспериментальных животных и снижению общего воспаления в тканях печени. ДГМ реализует свой механизм действия за счет

повышения активности ферментов антиоксидантной системы - супероксиддисмутазы, каталазы и глутатион-пероксидазы, снижения уровня МДА и выработки реактивных форм кислорода, а также ингибирования выработки провоспалительных факторов (TNF $\alpha$ , провоспалительные цитокины). ДГМ способствует активизации работы ферментов системы метаболизма этанола, что обеспечивает более быструю трансформацию спирта и ацетальдегида, снижая тем самым продолжительность неблагоприятного воздействия этих веществ на клетки и органы организма.

Включение лигноцеллюлозного комплекса позволяет адсорбировать потребляемый жир и желчные кислоты, находящиеся в кишечнике, предотвращая их всасывание в кровоток. Кроме того, благодаря проявляемому антиоксидантному действию лигноцеллюлозный комплекс, очевидным образом снижает перекисное окисление липидов в клетках кишечника, что приводит к уменьшению проницаемости кишечной стенки для бактериальных липополисахаридов и токсинов, которые индуцируют воспалительные реакции печени. Прямое адсорбционное действие лигнина способствует снижению токсической нагрузки на печень.

Таким образом, **технический результат** заявленной композиции, предназначенной для снижения окислительного стресса и уровня его индукторов в крови, также направленной на поддержание функций печени, заключается в достижении неожиданного синергетического эффекта, получаемого за счет реализации механизма одновременного воздействия дигидромирицетина или кверцетина на функции печени и кишечника в заявленных эффективных количествах в совокупности с выраженной адсорбционной и антиоксидантной активностью гидролизного лигнина в виде лигноцеллюлозного комплекса в заявленных эффективных количествах.

Снижение окислительного стресса и его индукторов проявляется соответственно в снижении уровня малонового диальдегида и ацетальдегида в крови и в органах, а также в благоприятном влиянии на функции печени.

Используемая комбинация вышеприведенных компонентов в эффективных количествах позволяет применять ее для снижения гепатотоксичности в результате интоксикации лекарственными препаратами или алкогольной интоксикации.

## ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

### Пример 1

Данный пример иллюстрирует получение композиции, содержащей лигнин и ДГМ или кверцетин.

Для получения композиции осуществляли следующие процедуры:

- 1) измельчение лигнина - проводили с использованием мельницы с размером ячеек сетки 0,8 мм.
- 2) просеивание субстанций - для удаления посторонних включений и комков осуществляли просеивание субстанций с использованием вибросита с величиной ячейки 0,32 мм. Каждый компонент просеивали отдельно. Просеянное сырье повторно взвешивали. Количество отсева не должно превышать 6% масс.
- 3) получение композиций - проводили расчет количества активных ингредиентов, в том числе: лигнин гидролизный в количестве, позволяющем обеспечить дозировку лигнина от 50 до 5000 мг/сутки, ДГМ в количестве, позволяющем обеспечить дозировку ДГМ от 5 до 1000 мг/сутки, кверцетин в количестве, позволяющем обеспечить дозировку кверцетина от 5 до 1000 мг/сутки. Осуществляли взвешивание сырья. Сырье порционно загружали в смеситель, полученную массу перемешивали в течение 20 минут при скорости вращения смесителя 15-20 оборотов в минуту до равномерного распределения компонентов. Полученную композицию фасовали в герметичную тару из непрозрачного стекла или пластика, наносили маркировку с указанием соотношения активных компонентов, даты выработки и условий хранения. Для проведения дальнейших исследований были получены образцы весом 500 г: 1) композиция 1 - 416,667 г лигнина и 83,333 г ДГМ, что эквивалентно дозировке лигнин, 5000 мг + ДГМ, 1000 мг; 2) композиция 2 - 446,439 г лигнина и 53,571 г ДГМ, что эквивалентно дозировке лигнин, 2500 мг + ДГМ, 300 мг; 3) композиция 3 - 471,698 г лигнина и 28,302 г ДГМ, что эквивалентно дозировке лигнин, 500 мг + ДГМ, 30 мг; 4) композиция 4 - 471,675 г лигнина и 28,325 г ДГМ, что эквивалентно дозировке лигнин, 250 мг + ДГМ, 15 мг; 5) композиция 5 - 454,545 г лигнина и 45,455 г ДГМ, что эквивалентно дозировке лигнин, 50 мг + ДГМ, 5 мг; 6) композиция 6 - 416,667 г лигнина и 83,333 г кверцетина, что эквивалентно дозировке лигнин, 5000 мг + кверцетин, 1000 мг; 7) композиция 7 - 446,439 г лигнина и 53,571 г кверцетина, что эквивалентно дозировке лигнин, 2500 мг + кверцетин, 300 мг; 8) композиция 8 - 471,698 г лигнина и 28,302 г

кверцетина, что эквивалентно дозировке лигнин, 500 мг + кверцетин, 30 мг; 9) композиция 9 - 471,675 г лигнина и 28,325 г кверцетина, что эквивалентно дозировке лигнин, 250 мг + кверцетин, 15 мг; 10) композиция 10 - 454,545 г лигнина и 45,455 г кверцетина, что эквивалентно дозировке лигнин, 50 мг + кверцетин, 5 мг.

## Пример 2

Пример иллюстрирует получение комбинаций лигнина и ДГМ/кверцетина с добавлением вспомогательных компонентов глицина и тиамин.

Для получения композиций лигнина, ДГМ, глицина и тиамин, а также композиций лигнин, кверцетин, глицин и тиамин осуществляли следующие процедуры:

1) измельчение лигнина и глицин - проводили с использованием мельницы с размером ячеек сетки 0,8 мм.

2) просеивание субстанций - для удаления посторонних включений и комков осуществляли просеивание субстанций с использованием вибросита с величиной ячейки 0,32 мм. Каждый компонент просеивали отдельно. Просеянное сырье повторно взвешивали. Количество отсева не должно превышать 6% масс.

3) получение композиций - проводили расчет количества активных ингредиентов, в том числе: лигнин гидролизный в количестве, позволяющем обеспечить дозировку лигнина от 50 до 5000 мг/сутки, ДГМ в количестве, позволяющем обеспечить дозировку ДГМ от 5 до 1000 мг/сутки, кверцетин в количестве, позволяющем обеспечить дозировку кверцетина от 5 до 1000 мг/сутки, глицин в количестве, позволяющем обеспечить дозировку глицин от 50 до 1000 мг/сутки, тиамин в количестве, позволяющем обеспечить дозировку глицин от 1 до 500 мг/сутки. Осуществляли взвешивание сырья. Сырье порционно загружали в смеситель, полученную массу перемешивали в течение 20 минут при скорости вращения смесителя 15-20 оборотов в минуту до равномерного распределения компонентов. Полученную композицию фасовали в герметичную тару из непрозрачного стекла или пластика, наносили маркировку с указанием соотношения активных компонентов, даты выработки и условий хранения. Для проведения дальнейших исследований были получены образцы весом 500 г:

1) композиция 11- 384,615 г лигнина, 76,923 г ДГМ и 38,462 г тиамин, что эквивалентно дозировке лигнин, 5000 мг + ДГМ, 1000 мг + тиамин, 500 мг;

2) композиция 12 – 384,615 г лигнина, 76,923 г кверцетина и 38,462 г тиамин, что эквивалентно дозировке лигнин, 5000 мг + кверцетин, 1000 мг + тиамин, 500 мг;

- 3) композиция 13 - 438,596 г лигнина, 52,632 г ДГМ и 8,772 г тиамин, что эквивалентно дозировке лигнин, 2500 мг + ДГМ, 300 мг + тиамин, 50 мг;
- 4) композиция 14 - 438,596 г лигнина, 52,632 г кверцетина и 8,772 г тиамин, что эквивалентно дозировке лигнин, 2500 мг + кверцетин, 300 мг + тиамин, 50 мг;
- 5) композиция 15 - 467,254 г лигнина, 28,035 г ДГМ и 4,673 г тиамин, что эквивалентно дозировке лигнин, 500 мг + ДГМ, 30 мг + тиамин, 5 мг;
- 6) композиция 16 - 467,254 г лигнина, 28,035 г кверцетина и 4,673 г тиамин, что эквивалентно дозировке лигнин, 500 мг + кверцетин, 30 мг + тиамин, 5 мг;
- 7) композиция 17 - 468,150 г лигнина, 28,089 г ДГМ и 3,745 г тиамин, что эквивалентно дозировке лигнин, 250 мг + ДГМ, 15 мг + тиамин, 2 мг;
- 8) композиция 18 - 468,150 г лигнина, 28,089 г кверцетина и 3,745 г тиамин, что эквивалентно дозировке лигнин, 250 мг + кверцетин, 15 мг + тиамин, 2 мг;
- 9) композиция 19 - 446,425 г лигнина, 44,643 г ДГМ и 8,929 г тиамин, что эквивалентно дозировке лигнин, 50 мг + ДГМ, 5 мг + тиамин, 1 мг;
- 10) композиция 20 - 446,425 г лигнина, 44,643 г кверцетина и 8,929 г тиамин, что эквивалентно дозировке лигнин, 50 мг + кверцетин, 15 мг + тиамин, 1 мг;
- 11) композиция 21 - 357,143 г лигнина, 71,429 г ДГМ и 71,429 г глицина, что эквивалентно дозировке лигнин, 5000 мг + ДГМ, 1000 мг + глицин, 1000 мг;
- 12) композиция 22 - 357,143 г лигнина, 71,429 г кверцетина и 71,429 г глицина, что эквивалентно дозировке лигнин, 5000 мг + кверцетин, 1000 мг + глицин, 1000 мг;
- 13) композиция 23 - 378,788 г лигнина, 45,455 г ДГМ и 75,757 г глицина, что эквивалентно дозировке лигнин, 2500 мг + ДГМ, 300 мг + глицин, 500 мг;
- 14) композиция 24 - 378,788 г лигнина, 45,455 г кверцетина и 75,757 г глицина, что эквивалентно дозировке лигнин, 2500 мг + кверцетин, 300 мг + глицин, 500 мг;
- 15) композиция 25 - 320,500 г лигнина, 19,231 г ДГМ и 160,259 г глицина, что эквивалентно дозировке лигнин, 500 мг + ДГМ, 30 мг + глицин, 250 мг;
- 16) композиция 26 - 320,500 г лигнина, 19,231 г кверцетина и 160,250 г глицина, что эквивалентно дозировке лигнин, 500 мг + кверцетин, 30 мг + глицин, 259 мг;
- 17) композиция 27 - 333,333 г лигнина, 66,667 г ДГМ, 33,333 г тиамин и 66,667 г глицина, что эквивалентно дозировке лигнин, 5000 мг + ДГМ, 1000 мг + тиамин, 500 мг + глицин, 1000 мг;
- 18) композиция 28 - 333,333 г лигнина, 66,667 г кверцетина, 33,333 г тиамин и 66,667 г глицина, что эквивалентно дозировке лигнин, 5000 мг + кверцетин, 1000 мг + тиамин, 500 мг + глицин, 1000 мг;

- 19) композиция 29 - 373,134 г лигнина, 44,776 г ДГМ, 7,463 г тиамин и 74,627 г глицина, что эквивалентно дозировке лигнин, 2500 мг + ДГМ, 300 мг + тиамин, 50 мг + глицин, 500 мг;
- 20) композиция 30 - 373,134 г лигнина, 44,776 г кверцетина, 7,463 г тиамин и 74,627 г глицина, что эквивалентно дозировке лигнин, 2500 мг + кверцетин, 300 мг + тиамин, 50 мг + глицин, 500 мг;
- 21) композиция 31 - 318,450 г лигнина, 19,107 г ДГМ, 3,185 г тиамин и 159,225 г глицина, что эквивалентно дозировке лигнин, 500 мг + ДГМ, 30 мг + тиамин, 5 мг + глицин, 250 мг;
- 22) композиция 32 - 318,450 г лигнина, 19,107 г кверцетина, 3,185 г тиамин и 159,225 г глицина, что эквивалентно дозировке лигнин, 500 мг + кверцетин, 30 мг + тиамин, 5 мг + глицин, 250 мг;
- 23) композиция 33 - 340,575 г лигнина, 20,435 г ДГМ, 2,725 г тиамин и 136,230 г глицина, что эквивалентно дозировке лигнин, 250 мг + ДГМ, 15 мг + тиамин, 2 мг + глицин, 100 мг;
- 24) композиция 34 - 340,575 г лигнина, 20,435 г кверцетина, 2,725 г тиамин и 136,230 г глицина, что эквивалентно дозировке лигнин, 250 мг + кверцетин, 15 мг + тиамин, 2 мг + глицин, 100 мг;
- 25) композиция 35 - 235,845 г лигнина, 23,585 г ДГМ, 4,717 г тиамин и 235,845 г глицина, что эквивалентно дозировке лигнин, 50 мг + ДГМ, 5 мг + тиамин, 1 мг + глицин, 50 мг;
- 26) композиция 36 - 235,845 г лигнина, 23,585 г кверцетина, 4,717 г тиамин и 235,845 г глицина, что эквивалентно дозировке лигнин, 50 мг + кверцетин, 5 мг + тиамин, 1 мг + глицин, 50 мг.

### **Пример 3**

Данный пример иллюстрирует исследование заявленной композиции в отношении лекарственной гепатотоксичности.

Многие широко используемые лекарственные средства проявляют токсические свойства в отношении печени, в том числе известный анальгетический и жаропонижающий препарат парацетомол. Передозировка парацетомолом вызывает острую гепатотоксичность, в том числе с образованием очагов некрозов.



Методика: Исследование проводили на аутбредных крысах, самцах, вес животных составлял 250 – 270 г. В исследовании участвовало 11 групп животных по 6 животных в каждой группе: группа 1 – контроль патологии, группа 2 – лигнин, 5000 мг + ДГМ, 1000 мг, группа 3 - лигнин, 2500 мг + ДГМ, 300 мг, группа 4 - лигнин, 500 мг + ДГМ, 30 мг, группа 5 лигнин, 5000 мг + ДГМ, 1000 мг + глицин, 1000 мг, группа 6 - лигнин, 5000 мг + ДГМ, 1000 мг + тиамин, 500 мг, группа 7 - лигнин, 5000 мг + ДГМ, 1000 мг + тиамин, 500 мг + глицин, 1000 мг, группа 8 - лигнин, 250 мг + ДГМ, 15 мг + тиамин, 2 мг + глицин, 100 мг, группа 9 - лигнин, 50 мг + ДГМ, 5 мг, группа 10 - лигнин, 50 мг + ДГМ, 5 мг + тиамин, 1 мг + глицин, 50 мг, группа 11 - лигнин, 5000 мг + кверцетин, 1000 мг. Дозировки указаны согласно нормам для человека, при расчете доз был произведен перерасчет с учетом веса и метаболического коэффициента для экспериментальных животных. Перед началом эксперимента животных были лишены доступа к пище на 12 часов. Парацетомол вводили в виде суспензии в 1%-ном растворе крахмала внутрижелудочно с помощью зонда. Дозировка парацетомола составляла 2 г/кг веса. Через 1 час после введения парацетомола осуществляли введение исследуемых комбинаций также в виде суспензий в растворе крахмала. Через 2 часа после введения исследуемых субстанций животные получали стандартный корм. Наблюдение продолжали в течение 24 часов, после чего животные были эвтаназированы. В ходе исследования у животных определяли уровень АЛТ, АСТ, билирубина, МДА и TNF $\alpha$  в крови, а также проводили гистологическое исследование печени в конце исследования. Степень поражения печени оценивали, суммируя количество и размер очагов некротических изменений и очагов воспаления, при проведении микроскопического анализа, используя балловую систему оценки.

Результаты: передозировка парацетомолом приводила к существенным функциональным изменениям в печени: повышению уровня АЛТ, АСТ и билирубина, существенному окислительному стрессу, что приводило к увеличению уровня МДА в крови, повышению уровня провоспалительного цитокина TNF $\alpha$ , а также возникновению очагов некроза в тканях печени (Табл. 1, среднее значение $\pm$ стандартное отклонение). Все исследуемые комбинации способствовали сохранению функций печени, что выражалось в снижении выраженности патологических изменений тканей печени (рассчитывали в баллах), а также снижении уровня ферментов печени (АЛТ и АСТ) и билирубина. На фоне применения исследуемых комбинаций отмечали снижение интенсивности окислительного стресса, вызываемого передозировкой парацетомолом, что проявлялось в снижении уровня малонового диальдегида.

Существенное снижение уровня провоспалительного цитокина TNF $\alpha$ , наблюдавшееся на фоне применения комбинаций, позволяет заключить их противовоспалительную активность, что также имеет большое значения для поддержания нормального функционирования печени и борьбы организма с окислительным стрессом. Наиболее выраженное благоприятное воздействие оказывало применение комбинации лигнин, 5000 мг + ДГМ, 1000 мг и комбинации лигнин, 5000 мг + кверцетин, 1000 мг. Введение в состав комбинации ЛГ и ДГМ глицина и/или тиамин, и, в особенности, их смеси способствовало усилению протективного действия комбинации. Полученные данные свидетельствуют, что именно использование комбинации лигнина в дозе 5000 мг и ДГМ (кверцетин) в дозе 1000 мг позволяет достичь наиболее выраженного противотоксического воздействия парацетомола в отношении печени, что позволяет сохранить функции печени.

**Таблица 1** - Данные биохимического и гистологического анализа до начала исследования (на примере группы контроля) и после нагрузки парацетамолом (2 г/кг)

Группы	АЛТ, ед./л	АСТ, ед./л	Билирубин, мг/дл	МДА, нмоль/мг	Поражение печени, баллы	Уровень TNF $\alpha$ , пг/мл
Контроль (до начала исследования)	53,18±6,36*	87,82±7,81*	0,194±0,009*	1,46±0,23*	0*	34,60±2,60*
Контроль (в конце исследования)	193,98±12,25 <sup>#</sup>	265,43±12,73 <sup>#</sup>	0,246±0,005 <sup>#</sup>	3,33±0,23 <sup>#</sup>	17,33±3,39 <sup>#</sup>	170,42±10,33 <sup>#</sup>
лигнин, 5000 мг + ДГМ, 1000 мг	66,47±4,12* <sup>#</sup>	105,28±5,09* <sup>#</sup>	0,170±0,006* <sup>#</sup>	1,79±0,17* <sup>#</sup>	8,67±2,07* <sup>#</sup>	65,29±7,23*
лигнин, 2500 мг + ДГМ, 300 мг	92,12±5,27* <sup>#</sup>	152,92±6,13* <sup>#</sup>	0,228±0,003* <sup>#</sup>	2,35±0,08* <sup>#</sup>	11,33±3,01* <sup>#</sup>	95,87±7,03*
лигнин, 500 мг + ДГМ, 30 мг	112,65±6,03* <sup>#</sup>	186,70±8,08* <sup>#</sup>	0,215±0,004* <sup>#</sup>	2,78±0,16* <sup>#</sup>	14,17±4,58 <sup>#</sup>	113,33±6,07*
лигнин, 5000 мг + ДГМ, 1000 мг + глицин, 1000 мг	61,65±3,33*	101,05±9,75*	0,164±0,004* <sup>#</sup>	1,63±0,12*	8,83±1,94* <sup>#</sup>	62,61±4,82*
лигнин, 5000 мг + ДГМ, 1000 мг + тиамин, 500 мг	61,85±5,51*	99,93±6,02*	0,161±0,006* <sup>#</sup>	1,62±0,16*	8,33±1,37* <sup>#</sup>	60,53±6,92*
лигнин, 5000 мг + ДГМ, 1000 мг + тиамин, 500 мг + глицин, 1000 мг	59,98±4,37*	94,27±5,21*	0,154±0,004* <sup>#</sup>	1,57±0,14*	7,68±2,01* <sup>#</sup>	57,16±4,36*
лигнин, 250 мг + ДГМ, 15 мг + тиамин, 2 мг + глицин, 100 мг	146,17±12,25* <sup>#</sup>	209,47±9,95* <sup>#</sup>	0,231±0,005* <sup>#</sup>	2,94±0,18* <sup>#</sup>	14,92±3,71 <sup>#</sup>	124,56±6,20*
лигнин, 50 мг + ДГМ, 5 мг	186,11±8,13 <sup>#</sup>	247,02±10,24 <sup>#</sup>	0,234±0,006 <sup>#</sup>	3,20 ±0,13 <sup>#</sup>	16,72±2,30 <sup>#</sup>	159,34±6,23*
лигнин, 50 мг + ДГМ, 5 мг + тиамин, 1 мг + глицин, 50 мг	183,54±10,18 <sup>#</sup>	241,93±14,87 <sup>#</sup>	0,239±0,008 <sup>#</sup>	3,15±0,21 <sup>#</sup>	16,09±2,98 <sup>#</sup>	157,12±5,36*
лигнин, 5000 мг + кверцетин, 1000 мг	67,32±3,25* <sup>#</sup>	107,27±5,11* <sup>#</sup>	0,178±0,007* <sup>#</sup>	1,92±0,16* <sup>#</sup>	9,17±1,94* <sup>#</sup>	65,52±7,80*

\*p<0,05 в сравнении с группой контроля в конце исследования

#  $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля до начала исследования

#### Пример 4

Данный пример иллюстрирует исследование заявленной композиции в отношении алкогольной интоксикации организма человека.

В описании приведены различные заболевания и состояния, характеризующиеся повышенными уровнями МДА и АА в крови. Наиболее хорошо отработанной моделью для воссоздания подобных состояний являются модели с однократным или многократным введением алкоголя лабораторным животным, преимущественно крысам. В связи с надежностью алкогольных моделей именно такая модель была выбрана для подтверждения способности исследуемых комбинаций снижать уровни МДА и АА в крови при их повышении вследствие различных причин. Исследование проводили на самцах крыс линии Вистар весом 200 – 220 г. В исследовании участвовали 11 групп животных по 10 крыс в каждой группе: группа 1 – контроль патологии, группа 2 – лигнин, 5000 мг + ДГМ, 1000 мг, группа 3 - лигнин, 2500 мг + ДГМ, 300 мг, группа 4 - лигнин, 500 мг + ДГМ, 30 мг, группа 5 - лигнин, 5000 мг + ДГМ, 1000 мг + глицин, 1000 мг, группа 6 - лигнин, 5000 мг + ДГМ, 1000 мг + тиамин, 500 мг, группа 7 - группа 7 - лигнин, 5000 мг + ДГМ, 1000 мг + тиамин, 500 мг + глицин, 1000 мг, группа 8 - лигнин, 250 мг + ДГМ, 15 мг + тиамин, 2 мг + глицин, 100 мг, группа 9 - лигнин, 50 мг + ДГМ, 5 мг, группа 10 - лигнин, 50 мг + ДГМ, 5 мг + тиамин, 1 мг + глицин, 50 мг, группа 11 - лигнин, 5000 мг + кверцетин, 1000 мг. Дозировки указаны согласно нормам для человека, при расчете доз был произведен перерасчет с учетом веса и метаболического коэффициента для экспериментальных животных. Исследуемые субстанции и их смеси вводили внутривентрикулярно с помощью зонда в виде суспензий, приготовленных в 1%-ном растворе крахмала, за 30 минут до введения этанола. Введение раствора этанола крысам осуществляли внутривентрикулярно с помощью зонда, исходя из дозировки 12 мл 40%-ного раствора этанола на 1 кг веса. Раствор этанола вводили дробно в 4 приема с интервалом в 1 час между введениями. Индивидуальный объем вводимого раствора рассчитывали в соответствии с массой тела животного, измеренной непосредственно перед введением. Отбор крови для изучения анализируемых параметров (уровень этанола, АА и МДА, а также уровень антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы (СОД) в крови) проводили перед началом исследования, затем через 1 час после последнего введения этанола и через 8 часов после последнего введения этанола. Результаты эксперимента представлены в таблице 2.

**Таблица 2** - Содержание этанола, малонового диальдегида (МДА), ацетальдегида (АА) и супероксиддисмутазы (СОД) в крови крыс, получивших выбранные субстанции за 30 минут до введения 40%-го раствора этанола

Группы	Уровень этанола, мг/мл			Уровень МДА, нМ			Уровень АА, мкМ			Уровень СОД, ед./мг	
	0 ч	1 ч	8 ч	0 ч	1 ч	8 ч	0 ч	1 ч	8 ч	0 ч	8 ч
Контроль	0	6,79±0,25 <sup>#</sup>	0,03±0,00	7,36±0,41	12,08±0,37 <sup>#</sup>	9,33±0,26	71,37±2,21	120,52±5,05	79,49±2,26	25,55±2,70	8,52±0,84 <sup>#</sup>
лигнин, 5000 мг + ДГМ, 1000 мг	0	4,68±0,25 <sup>#*</sup>	0,02±0,00	7,22±0,38	3,74±0,09 <sup>#*</sup>	5,12±0,13 <sup>#*</sup>	72,53±2,21	83,93±3,30*	69,67±2,73	24,91±3,01	22,62±1,59*
лигнин, 2500 мг + ДГМ, 300 мг	0	5,37±0,19 <sup>#*</sup>	0,03±0,00	6,95±0,24	4,31±0,11 <sup>#*</sup>	6,02±0,25*	71,23±2,58	102,36±2,63 <sup>#</sup>	68,30±2,91	25,01±3,10	17,18±0,94*
лигнин, 500 мг + ДГМ, 30 мг	0	5,83±0,34 <sup>#*</sup>	0,03±0,00	7,03±0,15	8,96±0,68 <sup>#*</sup>	6,23±0,55	78,15±2,43	116,89±5,52 <sup>#</sup>	80,5±3,37	25,26±3,18	12,49±0,87*
лигнин, 5000 мг + ДГМ, 1000 мг + глицин, 1000 мг	0	4,44±0,24 <sup>#</sup>	0,02±0,00	7,40±0,22	3,95±0,28 <sup>#*</sup>	4,75±0,28 <sup>#*</sup>	73,23±1,35	80,79±1,71*	69,24±1,46	25,68±3,32	23,17±1,19*
лигнин, 5000 мг + ДГМ, 1000 мг + тиамин, 500 мг	0	4,47±0,20 <sup>#</sup>	0,02±0,00	7,07±0,34	3,99±0,30 <sup>#*</sup>	4,60±0,27 <sup>#*</sup>	72,30±2,43	79,07±1,58*	69,63±2,23	25,02±3,11	24,00±1,16*

лигнин, 5000 мг + ДГМ, 1000 мг + тиамин, 500 мг + глицин, 1000 мг	0	4,17±0,19 <sup>#</sup>	0,02±0,00	7,28±0,27	3,65±0,23 <sup>#*</sup>	4,60±0,27 <sup>#*</sup>	74,62±2,07	75,89±2,36*	70,51±1,94	25,32±3,17	25,62±2,04*
лигнин, 250 мг + ДГМ, 15 мг + тиамин, 2 мг + глицин, 100 мг	0	6,02±0,21 <sup>#*</sup>	0,02±0,00	6,96±0,22	9,34±0,42 <sup>#*</sup>	6,86±0,39*	71,89±2,17	118,07±4,36 <sup>#</sup>	78,45±3,08	25,07±3,44	15,87±1,14*
лигнин, 50 мг + ДГМ, 5 мг	0	6,53±0,12 <sup>#</sup>	0,03±0,00	7,20±0,25	11,02±0,38 <sup>#*</sup>	8,43±0,26 <sup>#*</sup>	74,67±2,71	119,63±4,56 <sup>#</sup>	79,91±2,09	24,95±3,15	9,93±0,78 <sup>#</sup>
лигнин, 50 мг + ДГМ, 5 мг + тиамин, 1 мг + глицин, 50 мг	0	6,49±0,17 <sup>#</sup>	0,03±0,00	7,21±0,30	10,68±0,54 <sup>#*</sup>	8,21±0,30 <sup>#*</sup>	75,11±3,01	119,45±4,97 <sup>#</sup>	79,92±2,19	24,89±3,26	10,54±0,92 <sup>#</sup>
лигнин, 5000 мг + кверцетин, 1000 мг	0	4,80±0,15 <sup>#*</sup>	0,02±0,00	7,14±0,24	4,45±0,15 <sup>#*</sup>	5,44±0,16 <sup>#*</sup>	74,72±1,73	87,66±1,64*	71,95±2,31	24,97±3,09	21,92±1,30*

\* -  $p < 0,05$  по отношению к группе Контроль в этой же точке времени (непараметрический тест Манна-Уитни), # -  $p < 0,05$  по отношению к значению до введения этанола в той же группе (непараметрический тест Уилкоксона).

Из таблицы 2 следует, что все исследуемые комбинации оказывают влияние на уровень этанола в крови через 1 час после последнего введения, а также способствуют снижению окислительного стресса и перекисного окисления липидов после введения этанола (через 1 и через 8 часов после последнего введения). Исследуемые комбинации способствовали снижению уровня МДА во всех группах. Уровень СОД существенно снизился на фоне введения этанола в контрольной группе. Однако уровень фермента в группах, получавших исследуемые комбинации, был достоверно выше, чем в контрольной группе, что свидетельствует о более активной антиоксидантной защите в организме животных. Использование комбинаций позволило добиться достоверного снижения уровня одного из ключевых индукторов окислительного стресса и повреждения печени на фоне приема этанола – ацетальдегида. Наиболее выраженный эффект наблюдали при введении комбинации лигнин, 5000 мг + ДГМ, 1000 мг, при использовании в качестве дополнительных компонентов тиамин и/или глицин, а также при введении комбинации лигнин, 5000 мг + кверцетин, 1000 мг. Полученные результаты свидетельствуют о сравнимой эффективности комбинаций лигнин, 5000 мг + ДГМ, 1000 мг и лигнин, 5000 мг + кверцетин, 1000 мг.

Благоприятное действие тиамина связано с его способностью активизировать различные ветви антиоксидантной системы организма, а также активизировать многие биохимические процессы, что способствует ускоренной элиминации этанола и продуктов его распада из организма.

Благоприятное действие глицина связано с его способностью взаимодействовать с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты в нервной системе, что снижает чувствительность ЦНС к воздействию этанола. Кроме того, глицин обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, снижает чувствительность гепатоцитов и клеток Купфера к воздействию эндотоксинов, а также снижает их способность к синтезу провоспалительных цитокинов.

### **Пример 5**

Получение готовых форм пищевой добавки и продукта питания.

Следует отметить, что вышеприведенные исследования на композиции, содержащей лигнин, дигидромирицетин или кверцетин проводились с использованием готовых форм, содержащих вспомогательные компоненты, которые в свою очередь применялись для снижения окислительного стресса и уровня индукторов



окислительного стресса в крови и в органах, а также для комплексного поддержания детоксикационной функции печени и ее восстановления.

Как вариант выполнения изобретения на основе раскрываемой композиции лигнина и дигидромирицетина или кверцетина, биологически активная добавка к пище или продукта для лечебного и профилактического диетического питания в виде таблеток, для создания которых использовали вспомогательные вещества из ряда: стабилизаторы, наполнители, антислеживающие и связующие агенты: гемицеллюлоза, гуаровая камедь, камедь акации, гуммиарабик, камедь рожкового дерева, крахмалы, в том числе эфиры крахмалов и крахмалы модифицированные, декстрины, пектины, лецитины, полидекстрозы, целлюлоза, в том числе целлюлозы модифицированные, кроскармелоза, поливинилпирролидон, диоксид кремния, силикаты магния, алюмосиликаты магния, карбонат кальция, лактозы моногидрат; разрыхлители: повидон и его модификации, крахмалы, в том числе модифицированные, целлюлоза, в том числе модифицированная; регуляторы кислотности: уксусная кислота и ее соли, аскорбиновая кислота и ее соли, лимонная кислота и ее соли, молочная кислота и ее соли, яблочная кислота и ее соли, винная кислота и ее соли; вещества, способствующие скольжению: тальк, крахмал, в том числе модифицированный, кремния диоксид, макрогол, стеариновая кислота и ее соли; красители: куркумин, антоцианы, кармин, бетанин, капсорубин; подсластители: аспартам, ацесульфам калия, полиолы, компоненты стевии, сукралоза, глицирризиновая кислота и ее соли; антиокислители: аскорбиновая кислота и ее соли, лимонная кислота и ее соли, токоферолы, винная кислота и ее соли; консерванты: сорбиновая кислота и ее соли, бензойная кислота и ее соли, уксусная кислота и ее соли, пропионовая кислота и ее соли; глазирователи: воск (пчелиный, свечной, микрокристаллический, полиэтиленовый), шеллак. Выбранные вспомогательные вещества использовали в количествах, обеспечивающих их технологические свойства и характеристики, необходимые для готовой формы.

Еще одним вариантом изобретения на основе раскрываемой композиции лигнина и дигидромирицетина или кверцетина биологически активная добавка к пище или продукта питания в виде порошка, для создания которых использовали следующие вспомогательные вещества: стабилизаторы, наполнители, антислеживающие агенты: гемицеллюлоза, крахмалы, в том числе эфиры крахмалов и крахмалы модифицированные, декстрины, пектины, лецитины, полидекстрозы, целлюлоза, в том числе целлюлозы модифицированные, кроскармелоза, поливинилпирролидон, диоксид

кремния, силикаты магния, карбонат кальция, лактозы моногидрат; регуляторы кислотности: уксусная кислота и ее соли, аскорбиновая кислота и ее соли, лимонная кислота и ее соли, молочная кислота и ее соли, яблочная кислота и ее соли, винная кислота и ее соли, соляная кислота, перекись водорода; красители: куркумин, антоцианы, кармин, бетанин, танины, капсорубин; подсластители: аспартам, ацесульфам калия, полиолы, компоненты стевии, сукралоза, глицирризиновая кислота и ее соли; вещества, способствующие скольжению: тальк, крахмал, в том числе модифицированный, кремния диоксид, макрогол, стеариновая кислота и ее соли; антиокислители: аскорбиновая кислота и ее соли, лимонная кислота и ее соли, токоферолы, винная кислота и ее соли; консерванты: сорбиновая кислота и ее соли, бензойная кислота и ее соли, уксусная кислота и ее соли, пропионовая кислота и ее соли; коммерчески доступные ароматизаторы. Выбранные вспомогательные вещества использовали в количествах, обеспечивающих их технологические свойства и характеристики, необходимые для готовой формы.

Еще одним вариантом выполнения изобретения на основе раскрываемой композиции лигнина и дигидромирицетина или кверцетина является биологически активная добавка к пище или продукт питания в виде батончика, конфеты или снека, которая была создана с использованием вспомогательных веществ из ряда: наполнители (основа) - пюре из свежих или сушеных фруктов и овощей, паста из свежих или сушеных фруктов и овощей, мюсли, кукурузные, рисовые и злаковые хлопья, кукурузные, рисовые и злаковые экструдированные шарики, изолят соевого белка, концентрат молочного белка, сахарные сиропы, в том числе глюкозо-фруктозный сироп, сахарно-молочный сироп, плодово-ягодный сироп, жир животного и растительного происхождения; вкусоароматические добавки: ароматизаторы, разрешенные к использованию в продуктах питания, свежие и сушеные ягоды, фрукты и овощи, кокосовая стружка, орехи и семена, мед, какао-порошок, шоколад, соль, пряности, лимонная кислота и ее соли; антиокислители: аскорбиновая кислота и ее соли, лимонная кислота и ее соли, токоферолы, винная кислота и ее соли. Выбранные вспомогательные вещества использовали в количествах, обеспечивающих их технологические свойства и характеристики, необходимые для готовой формы.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинация для снижения окислительного стресса и его индукторов в крови и органах, содержащая дигидромирицетин или кверцетин в количестве от 5 до 1000 мг и лигнин гидролизный в количестве от 50 мг до 5000 мг.
2. Комбинация по п.1, отличающаяся тем, что предпочтительное содержание дигидромирицетина или кверцетина находится в количестве от 50 до 1000 мг и лигнина гидролизного в количестве от 500 мг до 5000 мг.
3. Комбинация по п.1, отличающаяся тем, что дополнительно содержит глицин, тиамин.
4. Комбинация по п.3, отличающаяся тем, что глицин представляет собой производные и/или фармацевтически приемлемые соли глицина, в количестве от 50 мг до 1000 мг.
5. Комбинация по п.3, отличающаяся тем, что тиамин представляет собой производные тиамина, например, бенфотиамин, и/или фармацевтически приемлемые соли в количестве 1 мг до 500 мг.
6. Комбинация по одному из п.п. 1-5, отличающаяся тем, что представляет собой перорально дозируемую форму, а именно порошок, таблетки, капсулы, суспензии.
7. Применение комбинации по одному из п.п.1-6 для комплексного поддержания детоксикационной функции печени и ее восстановления.
8. Биологически активная добавка к пище, содержащая комбинацию по п.1 и вспомогательные вещества.
9. Биологически активная добавка по п.8, отличающаяся тем, что выполнена в виде порошка, таблетки, капсулы, батончика, сэнка.
10. Применение биологически активной добавки по одному из п.п. 8-9 для комплексного поддержания детоксикационной функции печени и ее восстановления.
11. Продукт для лечебного и профилактического диетического питания, содержащий комбинацию по п. 1 и вспомогательные вещества.
12. Продукт по п.11 отличающийся тем, что выполнен в виде порошка, таблетки, капсулы, батончика, сэнка.
13. Применение продукта по одному из п.п. 11-12 для комплексного поддержания детоксикационной функции печени и ее восстановления.