



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **100709** (13) **C2**  
(51) МПК (2013.01)

**A23L 1/30** (2006.01) **A61K 31/51** (2006.01)  
**A23L 1/302** (2006.01) **A61K 31/519** (2006.01)  
**A23L 1/304** (2006.01) **A61K 33/06** (2006.01)  
**A61K 31/07** (2006.01) **A61K 33/26** (2006.01)  
**A61K 31/201** (2006.01) **A61K 33/30** (2006.01)  
**A61K 31/355** (2006.01) **A61K 36/03** (2006.01)  
**A61K 31/375** (2006.01) **A61P 3/00**  
**A61K 31/455** (2006.01) **A61P 9/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2010 05580</b>	<b>Ель Кочаірі Ільхем (МА/СН),</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>16.10.2008</b>	<b>Прадерван Сільвен (СН),</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>25.01.2013</b>	<b>Парізо Жіль Дідьє (FR/СН)</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>07118598.7</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ЕКСІХОЛ СА,</b> Route de l'Ile-au-Bois 1A, CH-1870 Monthey, Switzerland (CH)
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>16.10.2007</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Дубинський Михайло Ілліч, реєстр. №70</b>
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>EP</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 0009141 A, 24.02.2000. WO 2005095427 A, 13.10.2005. JP 08000219 A, 09.01.1996. JP 2002275088 A, 25.09.2002. WO 9948386 A, 30.09.1999. Mie-Youn Choi et al: "The effects of hot water soluble polysaccharides from lentinus edodes on lipid metabolism in the rats fed yellow butter" Journal of the Korean society of food science and nutrition, Vol. 29, no. 2, 2000, abstract. JP 62061925 A, 18.03.1987. JP 2001010947 A, 19.0.2001. Mori-hara Naoaki et al: "Aged garlic extract ameliorates physical fatigue" Biological & Pharmaceutical bulletin, Vol. 29, no. 5, (2006-05), abstract. UA 200600160 A, 15.02.2006.
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>25.07.2011, Бюл.№ 14</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.01.2013, Бюл.№ 2</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>РСТ/IB2008/002815, 16.10.2008</b>	
<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Буржуа-Люган Марі Франсуаза Івонн (FR),</b> <b>Валі Вальтер (СН),</b>		

**(54) КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ РЕГУЛЮВАННЯ МЕТАБОЛІЗМУ ЛІПІДІВ****(57) Реферат:**

Композиція для регулювання метаболізму ліпідів у людини та тварин, яка включає принаймні дві рослинні олії, які вибрані з-поміж рапсової олії, оливкової олії, олії виноградних кісточок та олії енотери, позитивно заряджені мінерали, які вибрані з-поміж натрію, магнію, кальцію,

UA 100709 C2

метали, які вибрані з-поміж цинку та заліза, дріжджі або екстракти дріжджів роду *Saccharomyces cerevisiae* збагачені селеном, екстракт грибів або гриба шиїтаке (міцелій), принаймні два рослинні екстракти, які вибрані з-поміж екстракту критмуму морського, екстракту часнику, екстракту виноградної лози, принаймні один вітамін, який вибраний з-поміж вітаміну А, В<sub>1</sub>, В<sub>9</sub>, С, Е, F та РР, тваринний жир та кокосову олію (*Cocos nucifera*), принаймні одну водорість, яка вибрана з-поміж *Palmaria palmata* (червона водорість), *Chondrus crispus* (караген), *Fucus vesiculosus* (фукус пухирчастий), та фармацевтично та/або нутрицевтично прийнятний наповнювач.

### Галузь винаходу

Винахід належить до композиції для регулювання метаболізму ліпідів та способів, які можуть застосовуватись у харчовій промисловості, а також у нутрицевтичній та терапевтичній галузях. Зокрема, винахід охоплює харчові добавки або домішки, композицію, яка їх містить, та її застосування, зокрема, для відновлення метаболізму у суб'єкта, зокрема, у людини.

### Рівень техніки

Харчування відіграє ключову роль у підтриманні належного здоров'я або загального самопочуття суб'єктів. Зокрема, харчування дозволяє зміцнювати загальний стан здоров'я суб'єкта через зменшення стомлюваності, поліпшення пам'яті, через підвищення певних функцій, необхідних для життєздатності організму, зокрема, через стимулювання як загального метаболізму, так і метаболізму енергетичних сполук (ліпідів, цукрів, білків).

ФЕНОФІБРАТ® (EP0295637 WARNER LAMBERT) застосовують для зниження рівня у крові тригліцериду та холестерину, разом з дієтою. Він діє шляхом активації альфа-рецептора, активованого проліфератором перкисом (PPAR-альфа). Ця активація включає підвищення ліполізу та видалення атерогенних частинок, багатих на тригліцериди (LDL та VLDL) з плазми. Усе це веде до зниження рівня у крові тригліцериду та холестерину. Спостерігалися такі побічні ефекти, викликані ФЕНОФІБРАТОМ®: порушення травлення, болі у м'язах, підвищення рівня трансаміназ у крові, цефалгія (головні болі), діарея та шкірні алергії. ФЕНОФІБРАТ® є протипоказаним у разі наявності важкої печінкової або ниркової недостатності або алергії.

Фітостерини є природними сполуками, присутніми і рослинах, олійних рослинах та видобутих з них оліях, а також у хвойній олії. Фітостерини, які застосовують для зниження рівня холестерину, зазвичай видобувають з рослинних олій (сої, кукурудзи, соняшника та рапсу) і мають вигляд воскоподібних речовин з низькою розчинністю. Їх комбінують з жирними кислотами з метою досягнення належного включення та кращої абсорбції у їжу (маргарини, приправи до салатів і т. ін.). Через їхню щільну хімічну структуру, фітостерини блокують абсорбцію холестерину шляхом займання місць абсорбції у кишечнику. Хоча хімічний опис фітостеринів було здійснено ще у 1922 р., до сімдесятих років їхній сприятливий вплив на рівень холестерину серйозно не розглядався. Клінічні випробування, здійснені з середини сімдесятих років, демонструють, що фітостерини дозволяють знижувати рівень LDL-холестерину (холестерин ліпопротеїнів низької густини також називається легким холестерином) на 8%-12%. Споживання їжі, збагаченої фітостеринами або фітостериновими добавками, може знижувати рівень у крові каротиноїду ( $\beta$ -каротиноїди, лікопін). Цей ефект пояснюється зниженням абсорбції цих речовин у кишечник. Фітостерини є протипоказаними у випадках ситостеринемії та при певних ксантоматозах. Було доведено, що фітостерини є неефективними для тригліцеридів, і що їхня ефективність щодо LDL/холестерину є досить обмеженою.

Відомо, що поживні речовини, такі, як мікроелементи, рослинні продукти, незамінні елементи (амінокислоти) або вітаміни, можуть активувати або інгібувати певні функції організму, або можуть мати суто енергетично нейтральний вплив. Мікрохарчування, яке полягає у забезпеченні організму однією або кількома поживними речовинами у зниженій кількості, дозволяє частково розв'язувати проблеми, пов'язані з традиційним харчуванням під час режиму зниження ваги. Зменшена кількість дозволяє поживним речовинам безпосередньо асимілюватись у кінцевому реципієнті, яким є клітина. Харчування під час режиму зниження ваги цього не дозволяє. Але більш важливим є те, що мікрохарчування допомагає розв'язувати проблему насичення місць абсорбції. Таким чином, мікрохарчування не насичує місця кишкової абсорбції.

У патенті DE 19930221 A1 (MARCINOWSKI PETER) (01-11-2001) розкривається тип харчових продуктів з поліпшеною харчовою цінністю, до якого належать дріжджі, вітаміни, рослинні олії, зокрема, льняна олія, морські водорості та суміш мінералів. Дріжджі включають сліди металів та мінерали, а також вітаміни В-комплексу.

У документі DATABASE WPI Week 200316 Derwent Publications Ltd., London; YEAR 2003-160118 XP002477227 та JP 2002 291419 A (FANKERU KK) (10-08-2002) розкривається легка у виготовленні композиція у формі капсули, яка включає олію, вітамін В2, тіамін, вітамін В6, вітамін В12, фолієву кислоту, біотин, пантотенову кислоту, вітаміни Р, D, Е, F та К, каротиноїди, металовмісні дріжджі, аскорбінову кислоту та нікотинамід. Застосовувана олія може бути вибрана з-поміж перилової олії, арахісової олії, олії зародків пшениці, оливкової олії, олії виноградних кісточок, сафлорової олії, DHA, EPA та олії енотери.

У патенті RU-C1-2 159 564 (ORLOVA RAISSA PETROVNA ET AL.) (11-27-2000) розкривається композиція, яка включає дріжджі, рослинні олії та кілька активних інгредієнтів, якими є червона водорість, горіхи та/або мед, і підвищує стійкість до опромінення і має

стимулюючі властивості. Дріжджі включають сліди металів та мінерали, а також вітаміни В-комплексу.

У документі DATABASE FSTA [Online] INTERNATIONAL FOOD INFORMATION SERVICE (IFIS), FRANKFURT-MAIN, DE; KINSELLA J.E: "Grapeseed oil: a rich source of linoleic acid" XP002477226 Database accession no. 74-4-07-n0351, описується, що олія виноградних кісточок може застосовуватись як функціональний інгредієнт у харчових продуктах для зниження рівня холестерину у крові.

У патенті WO 00/09141 A (WAKUNAGA OF AMERICA CO LTD ET AL.) (02-24-2000) розкривається композиція, яка включає екстракт часнику, вітаміни B6 та B12 і фолієву кислоту для зниження рівня гомоцистеїну у крові. Таким чином, знижується ризик серцево-судинних захворювань, таких, як інфаркти міокарда. Конкретно описується, що композиції, які містять часник, знижують рівень холестерину у крові.

У патенті US 2002/172729 A1 (KENTON KALEVI JOHN ET AL.) (11-21-2002) описується фармацевтична композиція, яка включає аскорбінову кислоту, вітамін E, магній, амінокислоти, флавоноїди та лікопін як активні інгредієнти, для профілактики серцево-судинних захворювань, таких, як атеросклеротичні бляшки та деякі інфаркти міокарда. Може бути присутній часниковий порошок.

У патенті WO 2005/095427 A (TAKARA BIO INC ET AL) (10-13-2005) розкривається композиція, яка включає сульфат полісахариду, який походить із водоростей типу Fucus і має зменшену молекулярну масу, для профілактики або лікування тромбозів.

У публікації DATABASE WPI Week 199610 Derwent Publications Ltd., London; YEAR 1996-091609 XP002256701 - & JP 08 000219 A (NIPPON SYNTHETIC CHEM IND CO) (1996-01-09) описується композиція для запобігання утворенню холестерину та профілактики тромбозу судин головного мозку, яка включає природний полісахарид, такий, як карагенін, та риб'ячий жир, такий, як жир сардини або тунця, як активні інгредієнти.

У патенті JP 2002 275088 A (NAGAOKA HITOSHI) (09-25-2002) розкривається композиція, яка включає екстракт міцелію шіітаке для інгібування атеросклерозу (Cortinellus shiitake fungus).

У патенті WO 99/48386 A (STUECKLER FRANZ) (1999-09-30) описується харчова композиція на основі природних речовин, яка має профілактичний вплив на серцево-судинні хвороби. Вона містить лецитин, екстракт червоного винограду та ацетату токоферолу, а також лососевий жир, екстракт шіітаке, вітаміни В-комплексу (фолієву кислоту, вітаміни B1, B2, B6, B12, нікотинамід, пантотенол, біотин), екстракт часнику та аскорбінову кислоту. Матриком композиції можуть бути лікарські дріжджі або оливкова олія. Було виявлено, що (1) оливкова олія знижує рівень холестерину у крові завдяки високому вмістові в ній олеїнової кислоти; (2) екстракт часнику має захисний вплив проти атеросклерозу та утворення атеросклеротичних бляшок; (3) вітаміни В-комплексу знижують рівень у крові гомоцистеїну, а отже, можливість артеріосклерозу; (4) екстракт шіітаке зменшує утворення атеросклеротичних бляшок, знижуючи рівень холестерину у крові та ризик тромбозів; (5) риб'ячі жири знижують рівень у крові тригліцеридів та накопичення тромбоцитів.

Незважаючи на рішення, які пропонуються у джерелах відомого рівня техніки, не існує ефективною композиції, яка б не мала небажаних ефектів або побічних ефектів для організму і яка б водночас діяла для:

- зниження циркулюючих ліпідів
- запобігання утворенню атеросклеротичних бляшок
- профілактики стеатозу печінки
- контролювання ваги; запобігання ожирінню шляхом стабілізації маси жиру в організмі з обмеженням розміру адипоцитів
- підвищення окиснювального катаболізму ліпідів та утилізації кисню
- і поліпшення фізичної працездатності та витривалості.

Короткий опис винаходу

Цей винахід пропонує відповідь на потребу у створенні нової композиції, призначеної для регулювання метаболізму ліпідів у людини та тварин. Крім іншого, композиція згідно з винаходом допускає значний вплив на метаболізм жирів, водночас забезпечуючи особливо сприятливі результати щодо зниження загального рівня холестерину (до -18%), LDL-C (до -20%) та тригліцеридів (до -35%).

Більш конкретно цей винахід стосується композиції, призначеної для регулювання метаболізму ліпідів у людини та тварин. Ця композиція включає комбінацію:

- від 7 мкг до 700 мкг (на 100 г/100 мл) принаймні двох рослинних олій, вибраних з-поміж рапсової олії, оливкової олії, олії виноградних кісточок та олії енотери,
- від 10 мкг до 1000 мкг (на 100 г/100 мл) позитивно заряджених мінералів, вибраних з-поміж

натрію, магнію та кальцію,

- від 10 мкг до 1000 мкг (на 100 г/100 мл) металів, вибраних з-поміж цинку та заліза,

- від 7 мкг до 700 мкг (на 100 г/100 мл) дріжджів або екстрактів дріжджів, які походять із роду *Saccharomyces cerevisiae*, які характеризуються тим, що вищезгадані дріжджі або екстракти дріжджів є збагаченими селеном;

- від 7 мкг до 700 мкг (на 100 г/100 мл) екстрактів грибів або гриба шіітаке (міцелій),

- від 6 мкг до 600 мкг (на 100 г/100 мл) принаймні двох рослинних екстрактів з рослин, вибраних з-поміж критмуму морського, часнику та виноградної лози,

- від 8 мкг до 800 мкг (на 100 г/100 мл) принаймні одного вітаміну, вибраного з-поміж вітамінів A, B1, B9, C, E, F та PP,

- від 7 мкг до 700 мкг (на 100 г/100 мл) тваринної олії та кокосової олії (*Cocos nucifera*),

- від 6 мкг до 600 мкг (на 100 г/100 мл) принаймні однієї водорості, вибраної з-поміж *Palmaria palmata* (червона водорість), *Chondrus crispus* (караген) та *Fucus vesiculosus* (фукус пухирчастий),

а також фармацевтично і/або аліментарно прийнятний наповнювач.

Вищезгаданий наповнювач в оптимальному варіанті доповнює об'єм для забезпечення 100 мл композиції згідно з винаходом.

У представлених нижче Прикладах було продемонстровано, що композиція згідно з винаходом створює несподівані синергетичні ефекти, які є значно більшими, ніж ті, що забезпечуються взятими окремо інгредієнтами, і не створює несподіваних результатів, пов'язаних з описаною композицією.

Винахід також стосується застосування визначеної композиції для приготування харчової добавки.

Інша мета винаходу стосується способу контролювання метаболізму ліпідів у суб'єкта, включаючи введення, нанесення або внутрішнє приймання композиції, яка визначається у даній заявці.

Інша мета винаходу стосується способу зниження рівня тригліцеридів у суб'єкта, включаючи введення композиції, визначеної згідно з цим винаходом.

Інша мета винаходу стосується способу зниження рівня холестерину у суб'єкта, включаючи введення композиції згідно з винаходом.

Застосування вищезгаданої композиції для приготування медикаменту або харчового продукту, призначеного для регулювання метаболізму ліпідів у людини та тварин також є однією з цілей цього винаходу.

Зокрема, регулювання метаболізму ліпідів полягає у підтриманні та/або відновленні людського або тваринного організму шляхом відновлення балансу та рестимуляції загальних функцій вищезгаданого метаболізму, включаючи:

стимулювання споживання ліпідів організмом та/або

зниження рівня холестерину та/або тригліцериду у плазмі,

Медикамент або харчовий продукт згідно з винаходом може застосовуватися для лікування або профілактики метаболічного синдрому, утворення атеросклеротичних бляшок, стеатозу печінки та/або серцево-судинних хвороб.

Інші несподівані переваги композиції згідно з винаходом стануть зрозумілими по ознайомленню з детальним описом та прикладами варіантів втілення винаходу.

Короткий опис Фігур

Фігура 1: Динаміка рівня LDL у плазмі у мишей ob/ob

Фігура 2: Динаміка рівня LDL у плазмі у мишей ob/ob

Фігура 3: Кількість аортальних атеросклеротичних бляшок у самців мишей з нокаутом APOE (віком 12 місяців)

Фігура 4: Стеатоз печінки (залита у парафін тканина печінки, HE, збільшення 10x)

Фігура 5: Додавання у вазі у самців мишей OB/OB, які отримували раціон, багатий на жири (4-й тиждень порівняно з початком відліку часу)

Фігура 6a: Зміна маси у самців мишей з нокаутом LDLr

Фігура 6b: Зміна маси у самців мишей з нокаутом APOE (лікування розпочинали у 10-тижневу віці)

Фігура 6c: Відсоток жирової маси у самців мишей з нокаутом LDLr

Фігура 6d: Зміна жирової маси у самців мишей з нокаутом APOE (лікування розпочинали у 10-тижневу віці)

Фігура 6e: Епідидимальна біла жирова тканина у самців мишей з нокаутом LDLr (залита у парафін тканина, HE, збільшення 5x)

Фігура 6f: Середній розмір адипоцитів у самців мишей з нокаутом LDLr

Фігура 7a: Крива утилізації кисню у самців мишей OB/OB (0 тижнів)

Фігура 7b: Крива утилізації кисню у самців мишей OB/OB (4-й тиждень)

Фігура 7c: Різниця у площі під кривою (AUC) утилізації кисню у самців мишей OB/OB

5 Фігура 7d: Утилізації кисню через 3 місяці у самців мишей з нокаутом APOE (лікування розпочинали у 10-тижневому віці)

Фігура 7e: Утилізації кисню через 6 місяців у самців мишей з нокаутом APOE (лікування розпочинали у 10-тижневому віці)

Фігура 7f: Утилізації кисню через 9 місяців у самців мишей з нокаутом APOE (лікування розпочинали у 10-тижневому віці)

10 Фігура 7g: Різниця у площі під кривою (AUC) утилізації кисню у самців мишей з нокаутом APOE (лікування розпочинали у 10-тижневому віці)

Фігура 7h: Сукупна утилізація кисню у самців мишей з нокаутом LDLr

Фігура 8a: Вироблення теплоти через 3 місяці у самців мишей з нокаутом APOE (лікування розпочинали у 10-тижневому віці)

15 Фігура 8b: Вироблення теплоти через 6 місяців у самців мишей з нокаутом APOE (лікування розпочинали у 10-тижневому віці)

Фігура 8c: Вироблення теплоти через 9 місяців у самців мишей з нокаутом APOE (лікування розпочинали у 10-тижневому віці)

20 Фігура 8d: Різниця у площі під кривою (AUC) вироблення теплоти у самців мишей з нокаутом APOE (лікування розпочинали у 10-тижневому віці)

Фігура 8e: Сукупне вироблення теплоти у самців мишей з нокаутом LDLr

Фігура 9: Густина мітохондріальних крист в окиснювальних м'язах у мишей ob/ob після 4 тижнів лікування композицією згідно з винаходом порівняно з контролем.

25 Фігура 10: Тест примусового плавання у мишей ob/ob (з навантаженням, яке важило 7,5% від їхньої маси тіла)

Фігура 11a: Зміна рівня тригліцеридів у плазмі у самців мишей з нокаутом LDLr

Фігура 11b: Зміна рівня тригліцеридів у плазмі у самців мишей з нокаутом APOE (лікування розпочинали у 10-тижневому віці)

30 Фігура 12a: Рівень тригліцеридів у плазмі у самців мишей з нокаутом LDLr натщесерце (10 місяців лікування)

Фігура 12b: Рівень тригліцеридів у плазмі після приймання їжі у самців мишей з нокаутом LDLr (10 місяців лікування)

Фігура 13a: Зміна маси тіла у самців мишей з нокаутом PPAR $\alpha$  та LDLr

35 Фігура 13b: Рівень тригліцеридів у плазмі у самців мишей з нокаутом LDLr та PPAR $\alpha$  NOT натщесерце після 10 місяців лікування

Фігура 13c: сукупна утилізація кисню за 24 год у самців мишей з нокаутом LDLr та PPAR-альфа

40 Фігура 13d: сукупне вироблення теплоти за 24 год у самців мишей з нокаутом LDLr та PPAR-альфа

Фігура 14: Випробування трансактивації PPAR-альфа композицією згідно з винаходом у клітинах NIH3T3, трансфікованих 5UAS-LUC + Renilla + Gal4 або Gal4-альфа-LBD

Фігура 15: Гени, які контролюються PPAR альфа і надмірно експресуються у м'язах мишей ob/ob після одного місяця лікування

45 Фігура 16: Надмірно експресовані у м'язах гени у мишей ob/ob після одного місяця лікування, задіяні у нервово-м'язовій передачі, трофічності, синтезі білка та стисливості м'язів

Фігура 17A: Діаграма Венна, яка показує кількість генів, які зазнали впливу лікування композицією згідно з винаходом у печінці, скелетних м'язах та жировій тканині. Здійснювали порівняння між контрольними тваринами та тими, яких піддавали лікуванню композицією згідно з винаходом (n=7 на групу). Гени, які зазнавали диференційної експресії, мають на 10% нижчу ймовірність псевдопозитивності.

50 Фігура 17B: Аналіз впливу на скелетні м'язи композиції згідно з винаходом за групами генів. Групи генів, які демонструють трансдукцію сигналу та метаболічні шляхи, було відібрано експертами, і вони є наявними у базі даних "Molecular Signatures Database" (MSigDB). Шляхи, які є достатньою мірою збагаченими композицією згідно з винаходом, вказано у таблиці (P<0,01, показник псевдопозитивності <12%). Вказуються назва групи генів, як її названо у MsigDB, показник збагачення (позитивний = збагачення, негативний = збіднення) та показники ймовірності.

Детальний опис винаходу

60 Цей винахід стосується втілення композиції, придатної для застосування як домішки або харчової або поживної добавки і/або як нутрицевтичної та/або терапевтичної добавки, яка

демонструє властивості, які є особливо сприятливими для метаболізму ліпідів. Композиція згідно з винаходом може застосовуватись у галузі харчування людей або тварин, включаючи профілактичні заходи.

Несподівано було виявлено, що композиція згідно з винаходом дозволяє викликати одночасне й суттєве зниження загального холестерину (до -18%) та тригліцеридів (до -35%) у людини та середнє зниження рівня LDL (до -20%). Композиція згідно з винаходом, таким чином, має перевагу одночасного впливу на холестерин та тригліцериди і без будь-яких виявлених побічних ефектів. Ці властивості забезпечують можливість особливо сприятливого застосування композиції згідно з винаходом у галузі відновлення метаболізму ліпідів, наприклад, у суб'єктів, у яких існує наявність або ймовірність ураження метаболічним синдромом або іншими порушеннями, пов'язаними з дисрегуляцією метаболізму ліпідів.

Крім того, проведені дослідження показують, що вплив композиції згідно з винаходом є результатом механізму дії, який є сприятливим і відмінним від дії існуючих медикаментів або препаратів. Дійсно, вплив на регулювання метаболізму ліпідів є наслідком позитивного впливу (стимулюючого або відновлювального) на споживання холестерину, а не інгібуючого впливу на синтез або абсорбцію холестерину. Цей вплив на споживання холестерину виявляється, зокрема, на рівні скелетних м'язів.

Крім того, отримані дані свідчать, що дія композиції згідно з винаходом мобілізує менше метаболічних або генетичних шляхів порівняно з наявними медикаментами, такими, як фібрати. Таким чином, вона досягається шляхом модулювання експресії обмеженої кількості генів порівняно з медикаментами, які застосовують на даний час.

Композиція згідно з винаходом має конкретний склад та важливу біологічну дію, опосередковану особливо сприятливим механізмом.

Першою метою цього винаходу є забезпечення композиції, призначеної для регулювання метаболізму ліпідів у людини та тварин. Ця композиція включає комбінацію:

- від 7 мкг до 700 мкг (на 100 г/100 мл) принаймні двох рослинних олій, вибраних з-поміж рапсової олії, оливкової олії, олії виноградних кісточок та олії енотери,

- від 10 мкг до 1000 мкг (на 100 г/100 мл) позитивно заряджених мінералів, вибраних з-поміж натрію, магнію та кальцію,

- від 10 мкг до 1000 мкг (на 100 г/100 мл) металів, вибраних з-поміж цинку та заліза,

- від 7 мкг до 700 мкг (на 100 г/100 мл) дріжджів або екстрактів дріжджів, які походять із роду *Saccharomyces cerevisiae*, які характеризуються тим, що вищезгадані дріжджі або екстракти дріжджів є збагаченими селеном;

- від 7 мкг до 700 мкг (на 100 г/100 мл) екстрактів грибів або гриба шіітаке (міцелій),

- від 6 мкг до 600 мкг (на 100 г/100 мл) принаймні двох рослинних екстрактів з рослин, вибраних з-поміж критмуму морського, часнику та виноградної лози,

- від 8 мкг до 800 мкг (на 100 г/100 мл) принаймні одного вітаміну, вибраного з-поміж вітамінів A, B1, B9, C, E, F та PP,

- від 7 мкг до 700 мкг (на 100 г/100 мл) тваринної олії та кокосової олії (*Cocos nucifera*),

- від 6 мкг до 600 мкг (на 100 г/100 мл) принаймні однієї водорості, вибраної з-поміж *Palmaria palmata* (червона водорість), *Chondrus crispus* (караген) та *Fucus vesiculosus* (фукус пухирчастий),

а також фармацевтично та/або нутрицевтично прийняттого наповнювача.

В оптимальному варіанті композиція згідно з винаходом включає жир холодноводних риб (*Oleum Piscis mare fresca*), а також тваринний жир.

Згідно з оптимальним варіантом втілення, композиція згідно з винаходом містить принаймні два вітаміни, вибрані з-поміж вітамінів A, B1, B9, C, E, F та PP.

Більш конкретно композиція згідно з винаходом в оптимальному варіанті включає

- від 7 мкг до 700 мкг (на 100 г/100 мл) рапсової олії, оливкової олії, олії виноградних кісточок та олії енотери,

- від 10 мкг до 1000 мкг (на 100 г/100 мл) натрію, магнію та кальцію,

- від 10 мкг до 1000 мкг (на 100 г/100 мл) цинку та заліза,

- від 7 мкг до 700 мкг (на 100 г/100 мл) дріжджів або екстрактів дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*, збагачених селеном,

- від 7 мкг до 700 мкг (на 100 г/100 мл) міцелію або екстрактів міцелію шіітаке,

- від 6 мкг до 600 мкг (на 100 г/100 мл) критмуму морського, часнику та виноградної лози,

- від 8 мкг до 800 мкг (на 100 г/100 мл) вітамінів A, B1, B9, C, E, F та PP,

- від 7 мкг до 700 мкг (на 100 г/100 мл) жиру холодноводних риб та кокосової олії,

- від 6 мкг до 600 мкг (на 100 г/100 мл) *Palmaria palmata* (червона водорість), *Chondrus crispus* (караген) та *Fucus vesiculosus* (фукус пухирчастий).

В оптимальному варіанті композиція згідно з винаходом має включати наповнювачі або домішки, наприклад, воду, олію, лактозо-сахарозні або лактозо-крохмальні фруктоолігосахариди, сорбіт, дикальційфосфат.

До наповнювачів, які застосовують у харчових продуктах (як харчові добавки), належать: барвники, консерванти (сорбат калію, бензоат натрію), ароматизатори, антиоксиданти (каротиноїди, вітаміни С та Е, флавоноїди), емульгатори (лецитин, моно- та дигліцериди жирних кислот), стабілізатори та гелеутворювальні агенти (лецитин, лактат калію, агар агар, карагеніни, альгінат натрію), інтенсифікатори смакоароматичних якостей (солі глютамінової кислоти, інозинат натрію), підкислювачі (лимонна кислота, малат натрію), засоби проти злежування (стеарат магнію, діоксид кремнію), підсолоджувачі (сорбіт, сахарин натрію).

Композиція згідно з винаходом може бути упакована у різні способи, зокрема, як харчова добавка або домішка, призначена для додавання до всіх типів основних компонентів харчових продуктів та/або напоїв у твердій, рідкій, гелеподібній формі, у смужках, пастах, порошках, смолах і т. ін. Вона може бути упакована у вмістища будь-якого типу, такі, як пляшки, коробки, блістерні упаковки, колби, флакони і т. ін. Зазвичай вона призначається для перорального введення.

Крім того, композиція згідно з винаходом може застосовуватись як харчова добавка або домішка у комбінації з іншими продуктами, напоями, приправами і т. ін. Наприклад, композиція згідно з винаходом може бути включена до основних компонентів харчових продуктів та/або напоїв, таких, як маргарини, олії, порошкове молоко, молочні продукти (десертні вершки, йогурти і т. ін.), круп'яні палички, напої (мінеральна вода, плодові соки і т. ін.), солі, приправи, соуси і т. ін.

Заявники намагалися розробити композицію, придатну для застосування як харчового активного інгредієнта або харчової добавки або домішки, як нутрицевтика та/або медикаменту, з метою поліпшення стану суб'єктів. Більш конкретно заявники намагалися розробити композицію, яка має детоксифікуючу і антиоксидантну дію, для впливу на засвоєння циркулюючого холестерину та його видалення, для впливу на підвищення обігу ліпідів, для дії у якості стимулятора основного обміну речовин, який регулює спалювання енергетичних сполук та життєздатність клітин та організму і/або для впливу шляхом сприятливої трансформації поліненасичених жирних кислот, наприклад, на їхній протизапальний ефект.

Це дослідження було спрямоване, зокрема, на вдосконалення композиції, яка має властивості, що впливають на:

- детоксифікуючу функцію: стимулювання та регулювання клітин печінки, жовчного міхура та тонкої кишки. Ця функція полягає, насамперед, у запобіжній та регуляторній дії на метаболізм ліпідів. Вона дозволяє виводити токсини, видаляти відходи від продуктів харчування, від клітинної активності, від руйнування мікроорганізмів, від споживання медикаментів, від метаболізму жирів та від забруднення середовища,

- захист від вільних радикалів, який знижує окиснення LDL і нейтралізує активні похідні кисню,

- підвищення проникнення клітинних мембран,
- основний обмін речовин, який регулює одну частину спалювання енергетичних сполук та життєздатність клітин,
- регулювання метаболізму ліпідів.

Це дослідження дозволило здійснити відбір різних типів інгредієнтів і розробити та випробувати різні можливі комбінації цих інгредієнтів, а також зберігати композицію, таку, як визначено вище, яка включає:

- рослинні олії,
- мінерали,
- метали (мікроеlementи),
- дріжджі або екстракти дріжджів,
- гриби або екстракти грибів,
- морські водорості або їх екстракти,
- рослинні екстракти (рослини) та
- вітаміни.

Мікроеlementами є елементи таблиці Менделєєва, метали або металоїди, які містяться в організмі.

Рослини або рослинні екстракти зазвичай є рослинними продуктами, які мають фітотерапевтичну дію, яку також називають простою. До них належать рослини, дія яких є науково визнаною або є традиційно відомою.



Вітаміни можуть бути будь-якими речовинами, які виконують функцію вітамінів для організму.

До рослинних олій в оптимальному варіанті належать принаймні дві олії, вибрані з-поміж рапсової олії, оливкової олії, олії виноградних кісточок та олії енотери. В оптимальному варіанті композиція має включати принаймні три рослинні олії, у ще кращому варіанті вона включає

рапсову олію, оливкову олію, олію виноградних кісточок та олію енотери. 98% рапсової олії (*Oleum Brassica napus oleifera*) складаються з триестерів жирних кислот; решта 2% багатими на стерини та токоферолі (до яких належить вітамін Е). Вона являє собою олію, багату на альфа-лінолеву кислоту, омега-3 поліненасичені жирні кислоти, омега-6

мононенасичені жирні кислоти (з цікавим співвідношенням Омега 3:6, яке становить 1:2,5); і лише від 6 до 8% насичених жирних кислот. Оливкова олія (*Oleum Olea europea*) є олією, багатою на олеїнову кислоту: мононенасичені жирні кислоти (>75%), Омега 6 (8%); оливкова олія містить вітаміни А, Е та К. Співвідношення вітаміну Е/PUFA (поліненасичені жирні кислоти) є найвищим серед усіх олій.

Олія виноградних кісточок (*Vitis Oleum vinifera*) є олією зі збалансованими лінолевою кислотою (альфа-лінолева та бета-лінолева), олеїною, пальмітиною та стеариною кислотами. Понад 70% Омега-6. Сильно ненасичена: співвідношення поліненасичених / насичених > 5.

Олія енотери (*Oleum Oenothera biennis*) є олією Омега-6 зі збалансованими лінолевою кислотою, гамма-лінолевою кислотою і олеїновими та стеариновими кислотами.

В одному конкретному варіанті втілення композиція включає рапсову олію, оливкову олію, олію виноградних кісточок та олію енотери.

В оптимальному варіанті до мінералів належать один або кілька позитивно заряджених мінералів, в оптимальному варіанті вибраних з-поміж натрію, магнію та кальцію.

Натрій забезпечує можливість кислотно-основної регуляції та клітинного метаболізму в організмі.

Він відіграє визначальну роль у клітинній деполяризації, яка є суттєвою для імпульсного збудження та провідності (зокрема, нервово-м'язових та серцевих імпульсів), у підтриманні кислотно-лужного балансу, осмотичного тиску і у балансі між обміном рідини організму та іонним обміном.

Магній є суттєвим для балансу іонних каналів. Він діє як ферментний кофактор і модулює системи перенесення  $Na^+$  та  $K^+$  в усіх тканинах; він є фізіологічним регулятором кальцію у балансі клітинного обміну. Магній відіграє роль у створенні різних внутрішньоклітинних органел: він створює рибосоми, які виробляють білки, що підтримують вироблення енергії мітохондріями, оскільки вони є суттєвими для синтезу молекул АТФ. Це вироблення енергії є основою всіх механізмів життя клітин і загальної життєздатності організму. Магній є суттєвим для синтезу білків, які є фундаментальними для побудови клітин (деякі амінокислоти, ДНК та РНК).

Кальцій бере участь у багатьох ферментних реакціях. Він забезпечує можливість передачі інформації на клітинному рівні як вторинний месенджер, який викликає передачу нервових імпульсів, скорочення м'язів (шляхом утворення актинomioзину), стимуляцію секреторних клітин (гормонів, таких, як інсулін) та вивільнення нейротрансмітерів.

В одному конкретному варіанті втілення композиція включає натрій, магній та кальцій.

В оптимальному варіанті до металів мають належати один або кілька металів, вибраних з-поміж цинку або заліза.

Цинк бере участь в активності майже 200 ферментів (зокрема, таких ферментних систем, як оксидоредуктази, алкогольдегідрогеназа, цитохромредуктаза та SOD або супероксиддисмутаза). Ферменти, які є зв'язаними з цинком, мають суттєве значення для процесів обміну речовин: гліколізу, пентозного шляху, неоглюкогенезу, метаболізму ліпідів та жирних кислот.

Цинк є металевим активатором для більшості коферментів, необхідних для енергетичного обміну.

Цинк відіграє дуже важливу роль у кислотно-лужному балансі (карбоангідраза), для запалення, клітинної диференціації, і у ендогенному захисті від вільних радикалів.

Цинк є гормональним кофактором (гормон росту, щитовидна залоза, кора надниркової залози) і є суттєвим для транскрипції ланцюга ДНК (РНК-полімераза).

Цинк стабілізує клітинні мембрани і у разі зв'язування з тіольними групами вони, таким чином, запобігають їх реакції з залізом, таким чином, запобігаючи виробленню дуже нестійких вільних радикалів  $H_2O_2$ . Зокрема, він бере участь у метаболізмі вітаміну А (мобілізація на рівні печінки, утворення ретинолу).

Він стабілізує структури білків і відіграє роль в експресії генів.

Як компонент цитохромів, залізо є суттєвим для детоксикації та вироблення гормонів

щитовидної залози. Воно належить до активних сайтів білків (відомих як “залізовмісні білки”), які відіграють важливу роль в організмі: гемоглобін, міоглобін та цитохроми.

В одному конкретному варіанті втілення композиція включає цинк та залізо.

Дріжджами або екстрактами дріжджів в оптимальному варіанті є дріжджі роду *Saccharomyces* або екстракти цих дріжджів (наприклад, мембрана, везикула, білкові препарати і т. ін.). Ними, зокрема, є дріжджі (або екстракти) роду *Saccharomyces cerevisiae*. В одному конкретному варіанті втілення (екстракти) застосовують дріжджі, збагачені селеном, які мають протиокиснювальні властивості.

Наприклад, можуть застосовуватись інші дріжджі роду *Saccharomyces*, такі, як ті, що застосовуються:

- у сільському господарстві та харчовій промисловості – *saccharomyces boulardii*

- у спиртовому бродінні:

- saccharomyces cerevisiae* (“верхнє бродіння” для винограду, пива)

- saccharomyces uvarum* (“нижнє бродіння” для світлих типів пива)

- schizosaccharomyces pombe* (африканське пиво)

- aspergillus* (cake)

- або також *torulaspora delbrueckii* та *candida stellata* (первісно присутні у мусті): збільшення естерів та зниження утворення леткої кислоти.

До рослинних екстрактів в оптимальному варіанті належать один або кілька рослинних екстрактів. У ще кращому варіанті композиція включає, як рослинний екстракт, принаймні два рослинні екстракти, вибрані з-поміж критмуму морського, часнику та виноградної лози. У найкращому варіанті композиція включає критмум морський, часник та виноград.

Термін “рослинні екстракти” у контексті цього винаходу означає будь-який препарат, одержаний з усієї рослини або її частини. Вони можуть піддаватися розмелюванню, фільтруванню, можуть бути одержані з насіння, листя, стебел, кори і т. ін., або їх комбінацій. Екстракт може бути приготовлений традиційними способами. Як правило, екстракт включає рослинні клітини, які можуть бути або не бути інтактними.

Критмум морський (*Crithmum maritimum*) є дуже багатим на мінерали: цинк, залізо, магній, мідь та марганець, на вітаміни А, Е, В1 та В2. Він має детоксифікуючу дію.

Часник (*Allium sativum*) є багатим на вітамін С, цинк, марганець і знижує холестерин. Часник характеризується присутністю первісних сірчаних речовин (трисірчистий діаліл, аїолен Е) зі сприятливим впливом на текучість крові (знижує накопичення тромбоцитів) та рівень холестерину у крові (знижує синтез тригліцеридів): являє інтерес на серцево-судинному рівні.

Виноград або виноградна лоза (*Vitis vinifera*) є дуже багатими на вітаміни А та В і мінерали: марганець, калій, кальцій. Виноград дренує жовчний міхур та печінку. Він є дуже багатим на речовини, які борються з вільними радикалами.

Композиція згідно з винаходом включає принаймні одну водорість або екстракт водорості, вибраної з-поміж *Palmaria palmata* (червона водорість), *Chondrus crispus* (караген) та *Fucus vesiculosus* (фукус пухирчастий).

Червона водорість (*Palmaria palmata*) є дуже багатою на провітамін А, добре придатний для гормонального контролю, і є багатою на вітамін С для боротьби з вільними радикалами. Багата на незамінні амінокислоти.

Фукус пухирчастий (*Fucus vesiculosus*) є багатим на фукостерин: стерин, який має властивості щодо зниження ліпідів, такий, як рослинний бета-ситостерин. Він також є дуже багатим на йод та залізо.

Караген (ірландський мох – *Chondrus Crispus*) є багатим на жирні кислоти і має добрий баланс між омега-3 та омега-6 жирними кислотами, а також є багатим на ненасичені жирні кислоти, які дозволяють засвоювати холестерин. Він також є багатим на амінокислоти та мікроелементи (зокрема, йод, цинк та залізо); містить усі вітаміни.

В одному конкретному варіанті втілення композиція включає екстракти *Palmaria palmata* (червона водорість), *Chondrus crispus* (караген) та *Fucus vesiculosus* (фукус пухирчастий).

Композиція згідно з винаходом включає принаймні один гриб або екстракт гриба (міцелію) шіїтаке. Міцелій шіїтаке (*Lentinus edodes*) є дуже багатим на амінокислоти, мікроелементи та вітаміни. Він має властивості щодо зниження холестерину та проімунізуючі властивості.

В оптимальному варіанті до вітамінів належать один або кілька вітамінів, вибраних з-поміж вітамінів А, В1, В9, С, Е, F та РР.

В оптимальному варіанті втілення композиція включає принаймні два різні вітаміни, у ще кращому варіанті – принаймні три, чотири, п'ять або шість різних вітамінів, вибраних з-поміж вищезазначених вітамінів.

Вітамін А (ретинол) є естерифікованим всередині кишкової клітини, включеним до

хіломікронів, виводиться з лімфою, і надходить до системи загального кровообігу через лімфатичний канал. Вітамін А стабілізує клітинні мембрани, біосинтез та регуляцію стероїдних гормонів. Синтез деяких білків також залежить від вітаміну А.

Вітамін В1 (тіамін) забезпечує стерини та жирні кислоти для клітин у кислоті NADPH<sub>2</sub>, що має першочергове значення для синтезу ліпідів. Він є однією з суттєвих ланок у неоліпідогенезі.

Вітамін В9 (фолієва кислота) відіграє важливу роль у метаболізмі серину, який перетворюється на ацетил-кофермент А.

Вітамін С (аскорбінова кислота) відіграє важливу біохімічну роль на початкових стадіях метаболізму ліпідів разом з різними гідроксилазами. У присутності аскорбінової кислоти залежні від мікосомальних цитохромів Р450 гідроксилази діють як каталізатор у перетворенні холестерину на жовчні кислоти.

Вітамін Е (альфа-токоферол) супроводжує хіломікрони у лімфатичних каналах до досягнення системи загального кровообігу. У плазмі альфа-токоферол є зв'язаним з кількома категоріями ліпопротеїнів: з LDL, який містить від 40 до 60% токоферолів, і з HDL, який містить 34%. Його рівень є міцно пов'язаним з рівнем загальних ліпідів та холестерину. Він має протиокиснювальний вплив: буферування вільних радикалів. Він бере участь в утворенні та структурі фосфоліпідів мембрани і має стабілізуючий вплив на клітинні мембрани.

Вітамін F (лінолева кислота) є незамінною ненасиченою жирною кислотою для синтезу та захисту ліпідів.

Вітамін РР (ніацин) забезпечує ефект зниження холестерину (шляхом стимулювання білка ліпази або інгібування ліполізу, опосередкованого циклічним AMP у жировій тканині). Він також є ключовим агентом в енергетичному обміні у клітинах через його участь в усіх окисно-відновних явищах в організмі.

В одному конкретному варіанті втілення композиція включає вітамін А, вітамін В1, вітамін В9, вітамін С, вітамін Е, вітамін F та вітамін РР.

Крім того, в оптимальному варіанті втілення композиція згідно з винаходом також включає тваринний жир, зокрема, риба́чий жир, зокрема, жир холодноводних риб (*Oleum pisci mare fresca*). Цей жир є багатим на омега 3 жирну кислоту. Омега 3 жирні кислоти знижують рівень тригліцеридів у крові через зниження синтезу тригліцеридів у печінці, через зниження VLDL у крові та їх високий вміст тригліцеридів, що забезпечує можливість прискорення метаболізму. Омега-3 забезпечують добру текучість мембран.

Крім того, в одному варіанті втілення, якому віддають особливу перевагу, композиція згідно з винаходом також включає (*Cocos nucifera*). Копра є багатою на жирну кислоту і являє собою кишковий регулятор.

Таким чином, мета винаходу стосується композиції, яка включає рапсову олію, оливкову олію, виноградних кісточок, олію енотери, жир холодноводних риб, копру, натрій, магній, кальцій, цинк, залізо, (екстракт) дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*, в оптимальному варіанті – збагачених селеном, рослинні екстракти з критмуму морського, часнику, *Palmaria palmata* (червоної водорості), *Chondrus crispus* (карагін), *Fucus vesiculosus* (фукус пухирчастий), шіітаке (міцелій) та виноградної лози, вітамін А, вітамін В1, вітамін В9, вітамін С, вітамін Е, вітамін F та вітамін РР.

Залежно від групи інгредієнтів, визначається така їх оптимальна кількість:

- рослинні олії (рапсова олія, оливкова олія, олія виноградних кісточок, олія енотери): від 28 мкг до 280 мкг/100 г або 100 мл

- мікроелементи: мінерали (натрій, магній, кальцій) та метали (цинк та залізо): від 40 мкг до 400 мкг/100 г або 100 мл

- дріжджі *Saccharomyces cerevisiae* або екстракти дріжджів, в оптимальному варіанті – збагачені селеном: від 28 мкг до 280 мкг/100 г або 100 мл

- гриби або екстракти грибів (міцелій шіітаке): від 28 мкг до 280 мкг/100 г або 100 мл

- морські водорості або їх екстракти (*Palmaria palmata* (червона водорість), *Chondrus crispus* (караген) та *Fucus vesiculosus* (фукус пухирчастий): від 24 мкг до 240 мкг/100 г або 100 мл

- жир холодноводних риб та копра: від 28 мкг до 280 мкг/100 г або 100 мл

- рослинні екстракти (критмум морський, часник та виноград): від 28 мкг до 280 мкг/100 г або 100 мл

- вітаміни (А, В1, В9, С, Е, F та РР): від 32 мкг до 320 мкг/100 г або 100 мл.

Наприклад, композиція згідно з винаходом може бути приготовлена згідно зі способом, описаним у пункті А експериментальної частини або з застосуванням будь-якої іншої методики або технології, які є відомими спеціалістам у даній галузі або розробленими ними.

Винахід може бути втілений для будь-якого ссавця, зокрема, для людини, дорослої, літньої або дитини. Композиція згідно з винаходом не має відомих побічних ефектів і може вводиться

різними способами, які залежать від суб'єкта. Вона може застосовуватись як монотерапія або разом з іншими типами дієтотерапії або медичного лікування.

В ідеальному варіанті денна кількість композиції, яка має вводитися, прийматися всередину або наноситися на ділянки тіла суб'єкта, має становити від 4 до 40 мкг. Звичайно, ця кількість може коливатися, залежно від конкретного суб'єкта, його віку, статі, стану здоров'я та ін. Регулювання цієї кількості згідно з індивідуальними параметрами, які мають враховуватися, покладається на професійних медиків, дієтологів та інших спеціалістів.

Винахід також стосується застосування визначеної композиції для приготування харчової або поживної добавки.

Під "харчовою або поживною добавкою" слід розуміти таку, що відповідає Європейській директиві 2002/46/CE від 10 червня 2002 р. (доповнений Постановою ЄС 1925/2006 від 20 грудня 2006 р.) "продукти харчування, призначенням яких є доповнення нормального харчування, і які є концентрованими джерелами поживних речовин або інших речовин з харчовою або фізіологічною дією, окремо або у комбінації, які реалізуються на ринку у дозованих формі, зокрема, у формі капсул, пастилок, таблеток, пігулок та в інших подібних формах, а також у формі пакетів-саше або порошку, ампул з рідинами, пляшок для дозування крапель і в інших подібних формах для рідин та порошоків, призначених для приймання у виміряній невеликій одиничній кількості".

Вона включає, зокрема, але не виключно, вітаміни та мінерали, амінокислоти, незамінні жирні кислоти, волокна, різні рослини та рослинні екстракти.

Як було зазначено вище, композиція згідно з винаходом має сприятливі властивості для регулювання метаболізму ліпідів.

Одна мета винаходу, зокрема, стосується способу регулювання метаболізму ліпідів у суб'єктів, включаючи введення, нанесення або внутрішнє приймання композиції, визначеної згідно з цим винаходом.

Таким чином, композиція згідно з винаходом може застосовуватися для приготування медикаменту або харчового продукту, призначеного для регулювання метаболізму ліпідів у людини та тварин.

Зокрема, регулювання метаболізму ліпідів полягає у підтриманні та/або відновленні людського або тваринного організму шляхом відновлення балансу та рестимуляції загальних функцій вищезгаданого метаболізму, включаючи:

стимулювання споживання ліпідів організмом та/або

зниження рівня холестерину та/або тригліцериду у плазмі,

і, таким чином, композиція згідно з винаходом сприяє поверненню до стандартів здоров'я.

Медикамент або харчовий продукт згідно з винаходом також призначається для лікування або профілактики метаболічного синдрому, утворення атеросклеротичних бляшок, стеатозу печінки та/або серцево-судинних хвороб. Композиція згідно з винаходом є особливо ефективною для відновлення метаболізму ліпідів і, таким чином, є особливо придатною для пацієнтів, уражених метаболічним синдромом або підданих ризикові розвитку метаболічного синдрому. Термін "метаболічний синдром" означає низку метаболічних порушень, які сильно сприяють схильності пацієнта до розвитку серцево-судинних захворювань, включаючи атеросклероз та інсульту (CVA). Метаболічний синдром означає низку проблем, пов'язаних зі слабким обміном речовин в організмі, включаючи певні порушення, які характеризуються черевним ожирінням, підвищенням тригліцеридів та/або холестерину і/або артеріальною гіпертензією.

Більш конкретно у контексті оптимального варіанта втілення винаходу метаболічний синдром включає хвороби, пов'язані з контролем ваги, такі, як ожиріння, дієтою або стабілізацією маси тіла.

Метою цього винаходу також є здатність до стимулювання споживання ліпідів організмом через сприяння підвищенню окиснювального метаболізму та утилізації кисню. Зокрема, композиція, визначена у цьому винаході, сприяє належному використанню ліпідів м'язами.

Іншою метою цього винаходу є поліпшення витривалості суб'єкта через введення або внутрішнє приймання медикаменту або харчового продукту згідно з винаходом. На представлених нижче прикладах було доведено, що медикамент або харчовий продукт згідно з винаходом помітно підвищує рухливість м'язів через поліпшення трофічності та стисливості м'язів.

Несподівано було виявлено, що медикамент або харчовий продукт згідно з винаходом значною мірою сприяє зниженню холестерину у плазмі та/або рівня тригліцеридів (див. приклади).

Таким чином, винахід стосується застосування визначеної композиції для підтримання та

відновлення організму шляхом відновлення балансу та рестимуляції загальної функції метаболізму ліпідів.

Крім того, несподівано було виявлено, що медикамент або харчовий продукт згідно з винаходом дозволяє знижувати кишкову абсорбцію харчових ліпідів.

5 Композиція згідно з винаходом також може застосовуватися для харчування тварин або людей.

В оптимальному варіанті композиція згідно з винаходом також може застосовуватись у косметичі, зокрема, у догляді за шкірою та її відновленні.

10 Згідно з призначенням композиції, її остаточний склад може регулюватися професіоналами у даній галузі при дотриманні опису цього винаходу.

Таким чином, для сприяння детоксифікуючій дії перевага у композиції може віддаватися деяким інгредієнтам рослинного походження, таким, як часник та/або виноградна лоза, які поліпшують функцію міхура, а також грибам, таким, як міцелій шіітаке, які мають властивості детоксикації клітин печінки, а також вітамін B1, який зміцнює цикл Кребса.

15 Вітаміни A, E, C та виноградна лоза, багаті на OPC (протиокиснювальні олігомерні процанідини), мають властивості, спрямовані проти вільних радикалів, та протиокиснювальні властивості, які діють на всіх рівнях окиснення. *Palmaria palmata*, *Chondrus crispus* та *Fucus vesiculosus* є багатими на пігменти, які діють проти вільних радикалів, та протиокиснювальні пігменти.

20 Детоксикація та сполуки проти вільних радикалів дозволяють організмові знижувати рівень окиснених LDL та видаляти їх, нейтралізувати активні похідні кисню.

Для сприяння підвищенню проникності клітинних мембран бажаною є присутність:

- мікроелементів: кальцію, натрію, магнію, які дозволяють підвищувати засвоєння і поліпшувати видалення холестерину через регулювання іонних каналів; та/або  
25 - олії рапсу, виноградних кісточок та жиру холодноводних риб, поліненасичені жирні кислоти (PUFA) яких сприяють підвищенню текучості клітинних мембран, стимулюючи внутрішньо- та позаклітинний обмін холестерину.

Для стимулювання впливу на основний обмін речовин, що контролює частину спалювання енергетичних сполук та життєздатність клітин, перевагу віддають присутності таких компонентів:

30 - елементів для основної життєздатності клітин: натрію, магнію кальцію, заліза,  
- водоростей *Palmaria palmata* та *Fucus vesiculosus*, багатих на мікроелементи: йод бере участь у регулюванні спалювання енергетичних сполук у клітинах  
- і вітамінів A та PP.

Для стимулювання впливу на перетворення поліненасичених жирних кислот перевагу віддають присутності таких компонентів:

35 - олійного компонента вектора, який містить мононенасичені та поліненасичені жирні кислоти, які підтримують належний баланс вмісту омега-3/омега-6: оливкової олії, олії енотери, олії виноградних кісточок, рапсової олії;  
- цинку, заліза та дріжджів, збагачених селеном, для стимулювання елонгаз та десатураз.

40 Як описано вище, композиція згідно з винаходом активує споживання ліпідів м'язами і гарантує поліпшення тону м'язів та поліпшення загальної енергії. Вона також підтримує підвищення основного обміну речовин та контроль ваги.

Винахід більш детально описується на представлених нижче прикладах. Інші аспекти та переваги цього винаходу стануть зрозумілими по ознайомленню з цими прикладами, які слід розглядати як пояснювальні, але не обмежувальні.

45 Приклади

A) Спосіб виробництва:

Спосіб виробництва змодельовано на структурі формули композиції згідно з винаходом, архітектура якої відображає концепцію харчування, спрямовану на доставлення поживних речовин, необхідних або корисних для підсистем, які прямо або непрямо беруть участь у метаболізмі ліпідів.

Чотири основні підсистеми складають основу, на якій перелічено композицію та інгредієнти, з яких вона складається. Композиція відповідає кожній із цих підсистем (або модулів), які складають як такі, а потім комбінують з іншими модулями, які представляють ці підсистеми.

55 1- Аналіз концепції харчування: 4 модулі

- 1-й модуль:

детоксифікуюча функція: стимулювання та регулювання клітин печінки, жовчного міхура та тонкої кишки. Ця функція є першим запобіжним заходом та метаболічним регулюванням ліпідів та боротьба з вільними радикалами шляхом впливу на зниження окиснення LDL

60 - 2-й модуль:

підвищення проникності клітинних мембран

- 3-й модуль:

основний обмін речовин, який контролює одну частину спалювання енергетичних сполук та життєздатність клітин

5 - 4-й модуль:

регулювання метаболізму ліпідів.

2- Вміст кожного з елементів у композиції та обґрунтування присутності інгредієнтів:

- 1-й модуль: функція детоксифікації та боротьба з вільними радикалами:

сприяння на рівні рослин, водоростей та грибів: часник, виноградна лоза; міцелій шіітаке; водорості

сприяння вітамінному планові: вітаміни А, В1, С, Е.

Часник та міцелій шіітаке мають властивості детоксикації для клітин печінки; а також виноград, який поліпшує функцію міхура, та вітамін В1, який зміцнює цикл Кребса.

Вітаміни А, Е, С та виноградна лоза, багаті на ОРС, мають властивості боротьби з вільними радикалами та протиокиснювальні властивості, які діють на всіх рівнях окиснення. Морські водорості (*Palmaria palmata*, *Chondrus crispus* та *Fucus vesiculosus*) є багатими на пігменти, які діють проти вільних радикалів, та протиокиснювальні пігменти.

Детоксикація та захист від вільних радикалів дозволяють організмові знижувати рівень окиснених LDL і дозволяють їх видаляти.

20 - 2-й модуль: проникності клітинних мембран:

сприяння вітамінному планові: кальцій, натрій, магній

сприяння планові рослинних олій або тваринних жирів: олія рапсу, виноградних кісточок, копри та жир холодноводних риб.

Мікроелементи (кальцій, натрій, магній) дозволяють підвищувати засвоєння і поліпшувати видалення холестерину шляхом регулювання іонних каналів.

Олії (олії рапсу, виноградних кісточок та жиру холодноводних риб): PUFA сприяють підвищенню текучості клітинних мембран, полегшуючи внутрішньо- та позаклітинний обмін холестерину.

- 3-й модуль: основний обмін речовин:

сприяння вітамінному планові: кальцій, натрій, магній, залізо

сприяння планові водоростей: морські водорості (*Palmaria* та *Fucus*)

сприяння вітамінному планові: вітаміни А, РР.

Кальцій, натрій, магній, залізо є елементами основної життєздатності клітин.

Морські водорості (*Palmaria palmata*, *Fucus vesiculosus*) є багатими на мікроелементи (зокрема, йод), які сприяють регулюванню клітинного спалювання, а також вітаміни А та РР.

- 4-й модуль: метаболізм ліпідів:

сприяння вітамінному планові: цинк, залізо

сприяння планові рослинних олій та дріжджів: олії оливков, енотери, виноградних кісточок та рапсу; збагачені дріжджі.

Олійні компоненти вектора (олії оливков, енотери, виноградних кісточок, рапсу) містять мононенасичені та поліненасичені жирні кислоти, які підтримують належний баланс у вмісту омега-3/омега-6.

Цинк, залізо та дріжджі, збагачені селеном, сприяють стимулюванню елонгаз та десатураз.

Утримання та способи поводження з інгредієнтами:

Інгредієнти застосовують у сухій формі (порошок, мінеральні солі і т. ін.) або у рідкій формі (водно-спиртовій або водній) у таких категоріях: мінерали, рослинні екстракти та подібні речовини (гриби, водорості), вітаміни.

Залежно від вибраної галенової форми, з огляду на їх жиророзчинність або водорозчинність, речовини обробляють в емульсії олія/вода або вода/олія.

Для сухих форм послідовними шарами просочують носій різними розчинами, які відповідають кожному модулеві.

Для олійної форми 10% суміш 4-х олій (рапсу, оливков, виноградних кісточок, енотери) застосовують як основу для об'єднання поживних речовин, які складають продукт.

Кожен елемент (мікроелементи, рослинні або подібні компоненти, вітаміни) приготівляють окремо.

Розчин інгредієнтів приготівляють згідно зі способом послідовного додавання кожного інгредієнта з забезпеченням гомогенізації розчину на кожному етапі. Перед кожним новим додаванням розчин піддають динамізації.

Таким чином, складають кожен модуль, визначений згідно з концепцією харчування. Потім їх додають один за одним в однаковий спосіб з метою забезпечення кінцевого розчину.

Індивідуальні властивості інгредієнтів:

*Oleum Brassica napus oleifera* - рапсова олія

98% складають триестери жирних кислот; решта 2% є багатими на стерини та токоферолі (яким є вітамін Е).

5 98% складають триестери жирних кислот; 98% складаються з триестерів жирних кислот; 98% складаються з триестерів жирних кислот; 98% складають триестери жирних кислот. Багата на альфа-лінолеву кислоту, поліненасичені омега-3 жирні кислоти, на мононенасичені омега-6 жирні кислоти (з цікавим співвідношення омега-3:6, яке становить 1:2,5); і лише від 6 до 8% насичених жирних кислот.

10 *Oleum Olea europaea* - оливкова олія

Багата на олеїнову кислоту: мононенасичені жирні кислоти (>75%), Омега 6 (8%); оливкова олія містить вітаміни А, Е та К. Співвідношення вітаміну Е/PUFA (поліненасичені жирні кислоти) є найвищим серед усіх олій.

*Oleum Vitis vinifera* – олія виноградних кісточок

15 Збалансована лінолева кислота (альфа-лінолева та бета-лінолева), в олеїновій, пальмітиновій та стеариновій кислотах. Понад 70% омега-6. Сильно ненасичена: співвідношення поліненасиченої / насиченої > 5.

*Oleum Oenothera biennis* – олія енотери

20 Омега-6 збалансовано у лінолевій кислоті, гамма-лінолевій кислоті; в олеїновій та стеариновій кислотах.

*Oleum Pesci mare fresca* – жир холодноводних риб

Багатий на омега 3 жирну кислоту. Омега 3 жирні кислоти знижують рівень тригліцеридів у крові через зниження синтезу тригліцеридів печінкою, через зниження VLDL у крові та їх високий вміст тригліцеридів, що забезпечує можливість прискорення метаболізму.

25 Омега-3 забезпечують добру текучість мембран.

Натрій

Натрій забезпечує можливість кислотно-основної регуляції та клітинного метаболізму в організмі.

30 Натрій відіграє вирішальну роль у клітинній деполяризації, яка є початком збуджуваності та проведення імпульсів (зокрема, нервово-м'язових та серцевих), у підтриманні кислотно-лужного балансу, осмотичного тиску, у рівновазі рідини та іонних обмінах в організмі.

Магній

35 Магній є суттєвим для балансу іонних каналів. Він діє як ферментний кофактор і модулює системи перенесення  $Na^+$  та  $K^+$  в усіх тканинах; він є фізіологічним регулятором кальцію у балансі клітинного обміну.

Магній відіграє роль у створенні різних внутрішньоклітинних органел. Він створює рибосоми, які виробляють білки, підтримуючи вироблення енергії мітохондріями, оскільки вони є суттєвими для синтезу молекул АТФ. Це вироблення енергії є основою для всіх механізмів життя клітин та загальної життєздатності організму.

40 Магній є суттєвим для синтезу білків, які є фундаментальними для побудови клітин (деякі амінокислоти, ДНК та РНК).

Кальцій

Кальцій бере участь у багатьох ферментних реакціях.

45 Кальцій забезпечує можливість передачі інформації на клітинному рівні як вторинний месенджер, який викликає передачу нервового імпульсу, скорочення м'язів (через утворення актиноміозину), стимуляцію секреторних клітин (гормони, такі, як інсулін) та вивільнення нейротрансмітерів.

Баланс кальцію та магнію у внутрішньо- та позаклітинних рідинах є суттєвим для належного розподілу іонів.

50 Цинк

Цинк бере участь в активності майже 200 ферментів (зокрема, у таких ферментних системах, як оксидоредуктази, алкогольдегідрогеназа, цитохромредуктаза та SOD). Ферменти, які є зв'язаними з цинком, мають суттєве значення у таких метаболічних процесах, як гліколіз, пентозний шлях, неоглюкогенез, метаболізм ліпідів та жирних кислот.

55 Цинк є металевим активатором для більшості коферментів, необхідних для енергетичного обміну.

Цинк відіграє дуже важливу роль у кислотно-лужному балансі (карбоангідраза), у клітинній диференціації, в ендогенному захисті від вільних радикалів.

60 Цинк є гормональним кофактором (гормон росту, щитовидна залоза, кора надниркової залози) і є суттєвим для транскрипції ланцюга ДНК (РНК-полімерази).

Цинк стабілізує клітинні мембрани, і у разі з'єднання з тіольними групами вони, таким чином, запобігають їх реакції з залізо, таким чином, запобігаючи утворенню дуже нестійких вільних радикалів H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Зокрема, він бере участь у метаболізмі вітаміну А (мобілізація на рівні печінки, утворення ретинолу).

## 5 Залізо

Компонент цитохромів, залізо є суттєвим для детоксикація, воно є суттєвим для вироблення гормонів щитовидної залози.

Залізо є суттєвим мікроелементом, який зберігається в організмі у формі феритину та гемосидерину в кістковому мозку, печінці та селезінці.

10 Залізо відіграє першорядну роль у складі суттєвих для життя елементів. Воно належить до активних сайтів білків (відомих як "залізовмісні білки"), які відіграють важливу роль в організмі: гемоглобіну, міоглобіну та цитохромів.

*Saccharomycetes cerevisiae* - дріжджі (збагачені селеном)

Селеновий активний сайт глутатіонпероксидази має протіокиснювальні властивості.

15 *Cocos nucifera* – кокос

Багата на жирну кислоту. Кишковий регулятор.

*Crithmum maritimum* – критмум морський

Дуже багатий на мінерали: цинк, залізо, магній, мідь та марганець, на вітаміни А, Е, В1 та В2. Має детоксифікуючу дію.

20 *Allium sativum* – часник

Багатий на вітамін С, цинк та марганець: знижуюча холестерин дія.

Часник характеризується присутністю первісних сірчаних речовин (трисірчистий діаліл, аїолен Е) зі сприятливим впливом на текучість крові (знижує накопичення тромбоцитів) та рівень холестерину у крові (знижує синтез тригліцеридів): являє інтерес на серцево-судинному рівні.

25 *Palmaria palmata* - червона водорість

Дуже багата на провітамін А, сприятлива для гормонального контролю і є багатою на вітамін С для боротьби з вільними радикалами. Багата на незамінні амінокислоти.

*Fucus vesiculosus* – фукус пухирчастий

Багатий на фукостерин: стерин, який має властивості зниження ліпідів, таких, як рослинні бета-ситостерини.

30 Він містить:

- мікроелементи: дуже багатий на йод та залізо; селен, марганець, мідь, хром та цинк

- вітаміни: С, В1, В2, В6, В12

- активні інгредієнти: альгірати, фенольні сполуки.

35 *Chondrus Crispus* - караген (ірландський мох)

Багатий на жирні кислоти зі збалансованими омега-3 та омега-6, а також ненасичені жирні кислоти, які забезпечують засвоєння холестерину.

Багатий на амінокислоти, мікроелементи (зокрема, йод, цинк та залізо); містить усі вітаміни.

*Lentinus edodes* - шіїтаке (міцелій)

40 Міцелій шіїтаке є дуже багатим на амінокислоти, мікроелементи та вітаміни. Він має знижуючі холестерин та проімунізуючі властивості.

*Vitis vinifera* - виноградні кісточки (виноградна лоза)

Виноград є дуже багатим на вітаміни А, С та групи В, а також на мінеральні солі: марганець, калій, кальцій. Виноград дренує жовчний міхур та печінку. Він є дуже багатим на речовини, які борються з вільними радикалами.

45 Вітамін А (ретинол):

Ретинол є естерифікованим всередині кишкової клітини, включеним до хіломікрони, виводиться з лімфою і надходить до системи загального кровообігу через лімфатичний канал. Вітамін А стабілізує клітинні мембрани, біосинтез та регуляцію стероїдних гормонів. Синтез деяких білків залежить від вітаміну А.

50 Вітамін В1 (тіамін):

Вітамін В1 забезпечує клітини кислотою NADPH<sub>2</sub>, що має першорядне значення для синтезу ліпідів, стеринів та жирних кислот. Він є однією з суттєвих ланок у неоліпідогенезі.

Вітамін В9 (фолієва кислота):

55 Вітамін В9 відіграє важливу роль у метаболізмі серину, який перетворюється на ацетил-кофермент А.

Вітамін С (аскорбінова кислота):

Вітамін С відіграє важливу біохімічну роль на початкових стадіях метаболізму ліпідів разом з різними гідроксилазами. Ці залежні від мітосомальних цитохромів Р450 гідроксилази діють як каталізатор у перетворення холестерину на жовчні кислоти.

60



Вітамін Е (α-токоферол):

Альфа-токоферол супроводжує хіломікрони у лімфатичних каналах до досягнення системи загального кровообігу.

У плазмі альфа-токоферол є зв'язаним з кількома категоріями ліпопротеїнів: з LDL, який містить від 40 до 60% токоферолів, і з HDL, який містить 34%. Його рівень є тісно пов'язаним з рівнем загальних ліпідів та холестерину.

Він має протиокиснювальний вплив: буферування вільних радикалів. Він бере участь в утворенні та структурі фосфоліпідів мембрани і має стабілізуючий вплив на клітинні мембрани.

Вітамін F (лінолева кислота):

Лінолева кислота є ненасиченою жирною кислотою, незамінною для синтезу та захисту ліпідів.

Вітамін РР/В3 (ніацин):

Нікотинова кислота має гіполіпідемічну дію (шляхом стимулювання протеїнази або інгібування ліполізу, опосередкованого циклічним АМР у жировій тканині).

Він також є ключовим агентом в енергетичному обміні у клітинах через його участь в усіх окисно-відновних явищах в організмі.

Однак, як показано нижче у прикладах, виявилось, що композиція згідно з винаходом створює несподівані синергетичні ефекти, які є значно більшими, ніж ті, що забезпечуються взятими окремо інгредієнтами, які не створюють результатів, достатніх для розв'язання проблеми, визначеної згідно з винаходом.

В) Приготування композиції згідно з винаходом

Приклад 1: У рідкій формі

Композицію, яка складалася з нижчезазначених інгредієнтів, приготували у рідкій формі (напої, аерозолі...):

Для 100 г/100 мл цієї композиція згідно з винаходом міститься:

- від 7 мкг до 700 мкг рапсової олії, оливкової олії, олії виноградних кісточок, олії енотери,
- від 10 мкг до 1000 мкг натрію, магнію та кальцію,
- від 10 мкг до 1000 мкг цинку та заліза,
- від 7 мкг до 700 мкг дріжджів або екстракти дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*, збагачених селеном,
- від 7 мкг до 700 мкг шіїтаке (міцелій) [SIC],
- від 7 мкг до 600 мкг червоної водорості (*Palmaria palmata*), фукусу пухирчастого (*Fucus vesiculosus*) та карагену (*Chondrus crispus*),
- від 7 мкг до 700 мкг ритмуму морського, від 6 мкг до 600 мкг часнику та виноградної лози,
- від 8 мкг до 800 мкг вітамінів А, В1, В9, С, Е, F та РР,
- і від 7 мкг до 700 мкг жиру холодноводних риб та кокосової олії.

Комбіновані поживні мікроелементи	На рекомендовану денну дозу		На 100 мл	
Натрій	0,05 мкг	5 мкг	10 мкг	1000 мкг
Магній	0,05 мкг	5 мкг	10 мкг	1000 мкг
Calcarea	0,05 мкг	5 мкг	10 мкг	1000 мкг
Цинк	0,05 мкг	5 мкг	10 мкг	1000 мкг
Залізо	0,05 мкг	5 мкг	10 мкг	1000 мкг
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0,035 мкг	3,5 мкг	7 мкг	700 мкг
<i>Oleum Brassica napus oleifera</i>	0,035 мкг	3,5 мкг	7 мкг	700 мкг
<i>Oleum Olea europea</i>	0,035 мкг	3,5 мкг	7 мкг	700 мкг
<i>Oleum Vitis vinifera</i>	0,035 мкг	3,5 мкг	7 мкг	700 мкг
<i>Oleum Oenothera biennis</i>	0,035 мкг	3,5 мкг	7 мкг	700 мкг
<i>Oleum pisci mare fresca</i>	0,035 мкг	3,5 мкг	7 мкг	700 мкг
<i>Cocos nucifera</i>	0,035 мкг	3,5 мкг	7 мкг	700 мкг
<i>Vitis vinifera</i>	0,03 мкг	3 мкг	6 мкг	600 мкг
<i>Allium sativum</i>	0,03 мкг	3 мкг	6 мкг	600 мкг
<i>Crithmum maritimum</i>	0,035 мкг	3,5 мкг	7 мкг	700 мкг
<i>Fucus vesiculosus</i>	0,03 мкг	3 мкг	6 мкг	600 мкг
<i>Palmaria palmata</i>	0,03 мкг	3 мкг	6 мкг	600 мкг
<i>Chondrus crispus</i>	0,03 мкг	3 мкг	6 мкг	600 мкг
<i>Lentinus edodes</i>	0,035 мкг	3,5 мкг	7 мкг	700 мкг
Ретинол	0,04 мкг	4 мкг	8 мкг	800 мкг

Тіамін	0,04 мкг	4 мкг	8 мкг	800 мкг
Фолієва кислота	0,04 мкг	4 мкг	8 мкг	800 мкг
Аскорбінова кислота	0,04 мкг	4 мкг	8 мкг	800 мкг
Токоферол	0,04 мкг	4 мкг	8 мкг	800 мкг
Лінолева кислота	0,04 мкг	4 мкг	8 мкг	800 мкг
Нікотинамід	0,04 мкг	4 мкг	8 мкг	800 мкг
Загалом	1 мкг	100 мкг	0,2 мг	20 мг
Галенове середовище (Вода): QSP 100 мл				

#### Приклад 2: В олійній формі

Композицію, яка складається з інгредієнтів, згаданих у Прикладі 1, приготувляти в олійній формі або як жирний матеріал таким чином:

5

Комбіновані поживні мікроелементи	На рекомендовану денну дозу		На 100 мл	
Натрій	0,05 мкг	5 мкг	10 мкг	1000 мкг
Магній	0,05 мкг	5 мкг	10 мкг	1000 мкг
Calcarea	0,05 мкг	5 мкг	10 мкг	1000 мкг
Цинк	0,05 мкг	5 мкг	10 мкг	1000 мкг
Залізо	0,05 мкг	5 мкг	10 мкг	1000 мкг
Saccharomyces cerevisiae	0,035 мкг	3,5 мкг	7 мкг	700 мкг
Oleum Brassica napus oleifera	0,035 мкг	3,5 мкг	7 мкг	700 мкг
Oleum Olea europea	0,035 мкг	3,5 мкг	7 мкг	700 мкг
Oleum Vitis vinifera	0,035 мкг	3,5 мкг	7 мкг	700 мкг
Oleum Oenothera biennis	0,035 мкг	3,5 мкг	7 мкг	700 мкг
Oleum pisci mare fresca	0,035 мкг	3,5 мкг	7 мкг	700 мкг
Cocos nucifera	0,035 мкг	3,5 мкг	7 мкг	700 мкг
Vitis vinifera	0,03 мкг	3 мкг	6 мкг	600 мкг
Allium sativum	0,03 мкг	3 мкг	6 мкг	600 мкг
Crithmum maritimum	0,035 мкг	3,5 мкг	7 мкг	700 мкг
Fucus vesiculosus	0,03 мкг	3 мкг	6 мкг	600 мкг
Palmaria palmata	0,03 мкг	3 мкг	6 мкг	600 мкг
Chondrus crispus	0,03 мкг	3 мкг	6 мкг	600 мкг
Lentinus edodes	0,035 мкг	3,5 мкг	7 мкг	700 мкг
Ретинол	0,04 мкг	4 мкг	8 мкг	800 мкг
Тіамін	0,04 мкг	4 мкг	8 мкг	800 мкг
Фолієва кислота	0,04 мкг	4 мкг	8 мкг	800 мкг
Аскорбінова кислота	0,04 мкг	4 мкг	8 мкг	800 мкг
Токоферол	0,04 мкг	4 мкг	8 мкг	800 мкг
Лінолева кислота	0,04 мкг	4 мкг	8 мкг	800 мкг
Нікотинамід	0,04 мкг	4 мкг	8 мкг	800 мкг
Загалом	1 мкг	100 мкг	0,2 мг	20 мг
Галенове олійне середовище (включаючи 10% олійної суміші: олії рапсу, оливки, енотери, виноградних кісточок): QSP 100 мл				

#### Приклад 3: У формі капсул

Композицію, яка складається з інгредієнтів, згаданих у Прикладі 1, приготувляти у формі капсул або також у сухій формі (таблетки, капсули...):

10

Комбіновані поживні мікроелементи	На рекомендовану денну дозу		На 100 мл	
Натрій	0,05 мкг	5 мкг	10 мкг	1000 мкг
Магній	0,05 мкг	5 мкг	10 мкг	1000 мкг
Calcarea	0,05 мкг	5 мкг	10 мкг	1000 мкг
Цинк	0,05 мкг	5 мкг	10 мкг	1000 мкг
Залізо	0,05 мкг	5 мкг	10 мкг	1000 мкг
Saccharomyces cerevisiae	0,035 мкг	3,5 мкг	7 мкг	700 мкг
Oleum Brassica napus oleifera	0,035 мкг	3,5 мкг	7 мкг	700 мкг

Oleum Olea europea	0,035 мкг	3,5 мкг	7 мкг	700 мкг
Oleum Vitis vinifera	0,035 мкг	3,5 мкг	7 мкг	700 мкг
Oleum Oenothera biennis	0,035 мкг	3,5 мкг	7 мкг	700 мкг
Oleum pisci mare fresca	0,035 мкг	3,5 мкг	7 мкг	700 мкг
Cocos nucifera	0,035 мкг	3,5 мкг	7 мкг	700 мкг
Vitis vinifera	0,03 мкг	3 мкг	6 мкг	600 мкг
Allium sativum	0,03 мкг	3 мкг	6 мкг	600 мкг
Crithmum maritimum	0,035 мкг	3,5 мкг	7 мкг	700 мкг
Fucus vesiculosus	0,03 мкг	3 мкг	6 мкг	600 мкг
Palmaria palmata	0,03 мкг	3 мкг	6 мкг	600 мкг
Chondrus crispus	0,03 мкг	3 мкг	6 мкг	600 мкг
Lentinus edodes	0,035 мкг	3,5 мкг	7 мкг	700 мкг
Ретинол	0,04 мкг	4 мкг	8 мкг	800 мкг
Тіамін	0,04 мкг	4 мкг	8 мкг	800 мкг
Фолієва кислота	0,04 мкг	4 мкг	8 мкг	800 мкг
Аскорбінова кислота	0,04 мкг	4 мкг	8 мкг	800 мкг
Токоферол	0,04 мкг	4 мкг	8 мкг	800 мкг
Лінолева кислота	0,04 мкг	4 мкг	8 мкг	800 мкг
Нікотинамід	0,04 мкг	4 мкг	8 мкг	800 мкг
Загалом	1 мкг	100 мкг	0,2 мг	20 мг
Галенове середовище (сахароза-лактоза, сахароза-крохмаль, фруктоолігосахариди, сорбіт і т. ін.): QSP 100 г				

### С) Дослідження на тваринах

Приклад 4: Демонстрація ролі композиції згідно з винаходом у зниженні рівня LDL у плазмі.

Фігура 1 є графіком, який показує розбіжності рівня LDL у плазмі (у ммоль/л<sup>-1</sup>) у мишей, які не експресують ген лептину (вказуються нижче як миші ob/ob), які отримували стандартний раціон протягом 4 тижнів і були розділені на три групи: фенофібрат, який вводили шляхом примусового годування (F), композиція згідно з винаходом, включена до раціону (M), контроль (C). Р-значення представляє статистичний ступінь значущості, як показано на Фігурі 2.

У цих мишей з генетичним ожирінням віком 8 тижнів, які в цьому віці вже мали змішану гіперліпідемію, композиція згідно з винаходом викликає значне зниження (p=0,007) LDL-холестерину порівняно з контролем, тоді, як Фенофібрат був неефективним для зниження LDL плазми до цього рівня.

Приклад 5: Демонстрація ролі композиції згідно з винаходом у зниженні рівня тригліцеридів у плазмі.

Фігура 2 є графіком, який представляє розбіжності у рівні тригліцеридів у плазмі тригліцерид (у ммоль/л<sup>-1</sup>) таких самих мишей ob/ob, які отримували стандартний раціон протягом 4 тижнів і були розділені на три групи, як зазначено вище.

Зниження рівня тригліцеридів у плазмі (TG) у групі, яка отримувала композицію згідно з винаходом (мікрохарчування), було ідентичним зниженню у мишей, які приймали всередину Фенофібрат (активний медикамент, спрямований проти тригліцеридів). Різниця між групою, яка отримувала композицію згідно з винаходом, та контрольною групою є статистично значущою (p=0,0078).

Приклад 6: Демонстрація ролі композиції згідно з винаходом у запобіганні утворенню атеросклеротичних бляшок.

Фігура 3 показує кількість аортальних атеросклеротичних бляшок у 12-місячних мишей з нокаутом (ko) APOE, які піддавалися лікуванню з 3-тижневого віку, порівняно з тими, яких починали лікувати у 10-тижневому віці.

У мишей з нокаутом APOE, позбавлених гена аполіпопротеїну E, спонтанно розвиваються атеросклеротичні бляшки, і, таки чином, вони являють собою придатну тваринну модель для дослідження атеросклерозу у людини, зокрема, для випробування ефективності лікування для запобігання відкладенню жиру на стінках судин. Ці судинні атеросклеротичні бляшки блокують артерії і, таким чином, є джерелом серцево-судинних захворювань, включаючи інфаркт міокарда, коли блокуються коронарні артерії серця. Утворення атеросклеротичних бляшок є тривалим процесом, який прогресує протягом життя і починається у дуже молодому віці (атеросклеротичні стрії у людини можуть з'являтися вже у 10-річному віці).

Експеримент, результати якого показано на Фігурі 1, має на меті перевірку здатності композиції згідно з винаходом до зниження утворення атеросклеротичних бляшок при її

введенні у ранньому віці. Дві групи самців мишей з нокаутом APOE однакового віку отримували композицію згідно з винаходом, яку додавали до їжі, починаючи з 3-тижневого віку (відразу після припинення лактації) для першої групи, і починаючи з 10-тижневого віку (статевого визрівання) для другої групи. Дві групи мишей завжди отримували однакову кількість їжі, яка містила композицію згідно з винаходом, і їх умиротворяли у віці 12 місяців. Відразу після розтину було виявлено, що аорти мишей, яких піддавали лікуванню з 3-тижневого віку, містили меншу кількість бляшок, ніж виявляли в аортах мишей, яких починали лікувати пізніше (починаючи з 10-тижневого віку). Оскільки ця різниця є статистично значущою, таким чином, може бути підтверджена ефективність композиції згідно з винаходом у профілактиці атеросклерозу. (Статистичний поріг значущості становить для значення  $p < 0,05$ ).

Приклад 7: Демонстрація ролі композиції згідно з винаходом у профілактиці стеатозу печінки.

Фігура 4 показує гістологічний аспект печінки самців мишей з нокаутом LDLr після 10 місяців лікування композицією згідно з винаходом порівняно з контролем (плацебо / наповнювач).

Миші з нокаутом LDLr не мають гена рецептора LDL холестерину і мають схильність до накопичення жирів на рівні печінки. Ожиріння печінки або стеатоз печінки може розвинути у цироз, який може викликати подальші ускладнення, що призводять до печінкової недостатності (втрати фізіологічних функцій печінки, яка вимагає трансплантації печінки на кінцевій стадії) і/або розвиваються у злоякісний рак печінки. Можливість профілактики стеатозу печінки, таким чином, являє великий інтерес для охорони здоров'я.

Мета експерименту, результат якого представлено на Фігурі 4, полягає у тому, щоб перевірити, чи може безперервне введення композиції згідно з винаходом забезпечити довготермінове запобігання накопиченню жиру у печінці та розвитку стеатозу печінки.

Дві групи самців мишей з нокаутом LDLr отримували, починаючи з 9-тижневого віку, або композицію згідно з винаходом, яку додавали до їжі для першої групи, або плацебо, яке також додавали до їжі для другої групи. Ці дві групи мишей завжди отримували однакову кількість їжі, і їх умиротворяли після 10 місяців лікування. Відразу після розтину виявляли, що печінка мишей, яких піддавали лікуванню, не містить жодних відкладів жиру, і її гістологічний аспект був цілком нормальним, тоді, як печінка мишей, які отримували плацебо, накопичувала ліпіди у формі вакуоль, якими рясніла печінкова паренхіма. Зважаючи на цю явну різницю у гістологічному аспекті, таким чином, можна підтвердити ефективність композиції згідно з винаходом у профілактиці стеатозу печінки.

Приклад 8: Демонстрація ролі композиції згідно з винаходом у профілактиці ожиріння через обмеження додавання у вазі.

Фігура 5 показує додавання у вазі за 4 тижні у самців мишей OB/OB, які отримували збагачений раціон, який містив 35% жиру (стандартний раціон, який застосовували для попередніх та подальших експериментів, містив 4,5% жиру) і містив композицію згідно з винаходом, порівняно з плацебо.

Миші OB/OB мали спонтанну мутацію гена лептину, який контролює апетит і викликає насичення. Ці миші виробляють нефункціональний мутований ген лептину і, таким чином, ніколи не можуть задовольнити свою потребу в їжі. Це порушення харчової поведінки є першопричиною дедалі зростаючої тенденції до ожиріння і робить цих мишей придатною моделлю для дослідження ефективності лікування, спрямованого на контролювання маси тіла.

Якщо враховувати масштаби прогресування тенденції до ожиріння у світі та основні ускладнення для охорони здоров'я у серцево-судинному, респіраторному, гепатобіліарному, кістково-суглобному, репродуктивному та психологічному аспектах, лікування, здатне забезпечувати контроль додавання у вазі навіть при багатому на жири харчуванні являє значний інтерес для медицини.

Мета експерименту, результат якого показано на Фігурі 3, полягає у тому, щоб перевірити, чи може додавання композиції згідно з винаходом до багатого на жири раціону обмежити додавання у вазі, викликане такою їжею.

Починаючи з 9-тижневого віку, дві групи самців мишей OB/OB, які отримували або композицію згідно з винаходом, яку додавали до їжі для першої групи, або плацебо, яке також додавали до їжі для другої групи. Дві групи мишей завжди отримували однакову кількість їжі, і їх зважували перед лікуванням і після 1 місяця лікування. Різниця у масі між 4-м тижнем та початком відліку часу показувала зниження додавання у вазі у мишей, яких піддавали лікуванню, порівняно з контролем. Оскільки ця різниця є статистично значущою, таким чином, може бути підтверджена ефективність композиції згідно з винаходом у профілактиці ожиріння через обмеження додавання у вазі і через контролювання маси тіла.

Приклад 9: Демонстрація ролі композиції згідно з винаходом у профілактиці ожиріння через стабілізацію маси тіла.

Фігура 6 є багатокомпонентною і пояснює обмеження додавання у вазі у мишей з нокаутом LDLr та мишей з нокаутом APOE, а також стабілізацію маси тіла через обмеження розміру

5 адипоцитів (жирових клітин), викликане композицією згідно з винаходом, порівняно з контролем.

Обмеження додавання у вазі, яке пояснюється у Прикладі 8, підтверджувалося протягом тривалого терміну для двох інших ліній мишей, LDLr KB (Фігура 6a) та APOE KB (Фігура 6b), які

10 було згадано вище, і дозволяє підтвердити ефективність композиції згідно з винаходом у профілактиці ожиріння. Незважаючи на це, важливо було підтвердити, що обмеження додавання у вазі дійсно відбувається через стабілізацію жирової тканини.

Таким чином, мета експериментів, результати яких показано на Фігурах 6c, 6d, 6e та 6f,

полягає в тому, щоб задокументувати вплив композиції згідно з винаходом на масу тіла.

Дві групи самців мишей з нокаутом LDLr, які отримували, починаючи з 2-місячного віку, або

композицію згідно з винаходом, яку додавали до їжі, для першої групи, або плацебо, яке також

15 додавали до їжі, для другої групи. Те ж саме стосується експерименту з самцями мишей з нокаутом APOE. Дві експериментальні групи для кожної лінії мишей завжди отримували

однакову кількість їжі і досліджувалися за допомогою EchoMRI після 10 місяців лікування для

мишей з нокаутом LDLr і після 3, 6 та 9 місяців лікування для мишей з нокаутом APOE. Фігура 6c

показує, що маса тіла у мишей з нокаутом LDLr у групі, яка отримувала лікування, є нижчою, ніж

20 у контрольній групі, наприкінці лікування. Крім того, Фігура 6d показує беззаперечний вплив композиції згідно з винаходом на поступову зміну маси жиру протягом тривалого періоду.

Дійсно, Фігура 6d може легко підтвердити, що маса тіла залишається стійкою у підданих

лікуванню мишей з нокаутом APOE і збільшується у мишей, які не отримували лікування

(контроль). Оскільки ці розбіжності є статистично значущими, таким чином, може бути

25 підтверджена ефективність композиції згідно з винаходом у профілактиці ожиріння через стабілізацію маси тіла. Фігури 6e та 6f також підтверджують цей вплив, показуючи зменшення

жирових клітин (які складають жирову масу) на гістологічному рівні, а отже, менший вміст жиру,

у підданих лікуванню мишей з нокаутом LDLr порівняно з контролем (Фігура 6e). Фігура 6f

показує, що середній розмір жирових клітин у підданих лікуванню мишей з нокаутом LDLr є

30 значно нижчим, ніж у клітинах групи, яка не отримувала лікування (контроль). У даному разі різниця також є статистично значущою і дозволяє підтвердити, що композиція згідно з винаходом стабілізує масу жиру через обмеження накопичення жиру у жирових клітинах.

Приклад 10: Демонстрація ролі композиції згідно з винаходом у підвищенні утилізації кисню.

Фігура 7 є багатокомпонентною і пояснює підвищення утилізації кисню у мишей ob/ob (Фігури

35 7a, b та c), з нокаутом APOE (Фігури 7d, e, f та g) та нокаутом LDLr (Фігура 7h), викликане композицією згідно з винаходом, порівняно з контролем.

Використання організмом ліпідів як енергетичного субстрату включає їх окиснення і, таким

чином, утилізацію кисню. Згідно зі спостереженнями у Прикладі 6, у якому показано обмеження

зберігання жиру композицією згідно з винаходом, Фігура 7 показує, що ця композиція підвищує

40 утилізацію кисню, який використовується для окиснення ліпідів, які замість зберігання, таким чином, видаляються.

Дві групи самців мишей OB/OB отримували, починаючи з 2-місячного віку, або композицію

згідно з винаходом, яку додавали до їжі, для першої групи, або плацебо, яке також додавали до

їжі, для другої групи. Те ж саме стосувалося експерименту з самцями мишей з нокаутом LDLr та

45 з нокаутом APOE. Дві експериментальні групи для кожної лінії мишей завжди отримували однакову кількість їжі і залишались у калориметричній клітці перед лікуванням і після 1 місяця

лікування для мишей OB/OB, після 5 місяців лікування для мишей з нокаутом LDLr і після 3, 6 та

9 місяців лікування для мишей з нокаутом APOE. Фігура 7a показує криві утилізації кисню, які

записувалися протягом 24-годинного перебування мишей в окремих калориметричних клітках,

50 спеціально обладнаних для вимірювання цього параметра. Криві, представлені на цій Фігурі, записувалися до початку лікування композицією згідно з винаходом. Як показано на Фігурі 5a,

криві утилізації кисню для двох експериментальних груп до лікування збігаються. Після 1 місяця

лікування крива утилізації кисню у групі, яка отримувала лікування композицією згідно з

винаходом, зростає порівняно з кривою для контрольної групи, як показано на Фігурі 7b, і, таким

55 чином, виявляє підвищення утилізації кисню, викликане композицією згідно з винаходом. Це спостереження дуже добре пояснюється на Фігурі 7c, яка показує різницю площі під кривою

утилізації кисню у підданій лікуванню групі та у контрольній групі на початку відліку часу (до

лікування) і на 4-й тиждень (після 1 місяця лікування). Різниця площі під кривою між підданою

лікуванню та контрольною групами, таким чином, збільшувалась у 6 разів на користь руху вгору

60 до вершини кривої у підданій лікуванню групі порівняно з показником контрольної групи.

Це підвищення утилізації кисню, викликане композицією згідно з винаходом, підтверджувалося для двох інших ліній мишей з нокаутом APOE та нокаутом LDLr.

Так само, як Фігури 7a та b, Фігури 7d, e та f представляють криві утилізації кисню у групах мишей з нокаутом APOE, які складають контрольну групу та групу, яку піддавали лікуванню композицією згідно з винаходом, після 3 місяців (Фігура 5d), 6 місяців (Фігура 5e) та 9 місяців (Фігура 7f) лікування. На цих Фігурах можна побачити прогресуюче й незмінне зміщення вгору кривої утилізації кисню у підданій лікуванню групі порівняно з кривою контрольної групи протягом усіх цих місяців лікування. Так само, як і Фігура 7c, Фігура 7g ефективно показує це зміщення, яке систематично розширює розрив між площею під кривою утилізації кисню у підданій лікуванню групі та площею у контрольній групі, що, таким чином, збільшується втричі між 3-м та 6-м місяцями, потім у 8 разів до 9-го місяця. І нарешті, Фігура 7h показує, що для мишей з нокаутом LDLr композиція згідно з винаходом також підвищує утилізацію кисню. Дійсно, ця Фігура показує криві сукупного споживання кисню протягом 24 годин у групах підданих лікуванню та контрольних мишей. Крива у підданій лікуванню групі вказує, що утилізація кисню у цій групі є вищою, ніж у контрольній групі. Оскільки ця різниця є статистично значущою, таким чином, можна стверджувати, що композиція згідно з винаходом підвищує споживання кисню в організмі.

Приклад 11: Демонстрація ролі композиції згідно з винаходом у підвищенні окиснювального метаболізму.

Фігура 8 є багатокомпонентною і пояснює підвищення вироблення теплоти мишами з нокаутом APOE (Фігури 8a, b, c та d) та нокаутом LDLr (Фігура 8e), викликане композицією згідно з винаходом порівняно з контрольною групою.

Про підвищення окиснювального метаболізму свідчить підвищення як утилізації кисню, так і вироблення теплоти. Таким чином, через підвищення цих двох параметрів композиція згідно з винаходом явно підвищує окиснювальний метаболізм в організмі.

Дійсно, показники утворених кілокалорій, які були отримані одночасно і у тих самих тварин, що й вимірювання спожитого об'єму кисню, і тлумачаться на Фігурах 8 a, b, c та d, можуть бути змодельовані на показниках з Фігур 8 d, e, f та g, які показують прогресуюче й незмінне зміщення вгору кривої вироблення теплоти у підданій лікуванню групі порівняно з контрольною групою, протягом усіх 9 місяців лікування. Так само, як і Фігура 7g, Фігура 8d ефективно показує, що це зміщення систематично розширює розрив між площею під кривою вироблення теплоти у підданій лікуванню групі та показником контрольної групи, який, таким чином, збільшується більш, ніж у 4 рази між 3-м та 6-м місяцями, а потім у 13 разів до 9-го місяця.

Так само Фігура 8e показує, що для мишей з нокаутом LDLr композиція згідно з винаходом також підвищує вироблення ними теплоти. Дійсно, ця Фігура представляє криві сукупного вироблення теплоти протягом 24 годин у мишей підданої лікуванню та контрольної груп. Крива у підданій лікуванню групі вказує, що вироблення теплоти у цій групі є вищим, ніж у контрольній групі. Оскільки ця різниця є статистично значущою, таким чином, можна стверджувати, що композиція згідно з винаходом підвищує окиснювальний метаболізм через одночасне підвищення вироблення теплоти та споживання кисню в організмі (Приклад 7).

Приклад 12: Демонстрація ролі композиції згідно з винаходом у підвищенні біогенезу мітохондріальних піків, які є осередком окиснювального метаболізму.

Фігура 9 показує збільшення густини мітохондріальних піків у мишей ob/ob, викликане після 1 місяця лікування композицією згідно з винаходом порівняно з контролем.

Починаючи з 2-місячного віку, дві групи самців мишей OB/OB отримували або композицію згідно з винаходом, яку додавали до їжі, для першої групи, або плацебо, яке також додавали до їжі, для другої групи. Дві експериментальні групи завжди отримували однакову кількість їжі і піддавалися розтині після 1 місяця лікування з метою видобування камбалоподібного м'яза, який є окиснювальним м'язом, на рівні задніх кінцівок мишей, і для аналізу його ультраструктури під електронним мікроскопом.

Мітохондрії є центрами вироблення енергії, які живлять більшість клітин в організмі, і окиснення ліпідів відбувається на рівні мітохондріальних піків. Збільшення густини цих піків у підданій лікуванню (Фігура 9a), порівняно з контрольною (Фігура 9b), групі дозволяє стверджувати, що композиція згідно з винаходом підвищує окиснення ліпідів і, таким чином, їх споживання організмом.

Приклад 13: Демонстрація ролі композиції згідно з винаходом у підвищенні фізичної працездатності та витривалості.

Фігура 10 показує збільшення часу плавання мишей OB/OB після 1 місяця лікування композицією згідно з винаходом порівняно з контролем.

Починаючи з 2-місячного віку, дві групи самців мишей ОВ/ОВ отримували або композицію згідно з винаходом, яку додавали до їжі, для першої групи, або плацебо, яке також додавали до їжі, для другої групи. Дві експериментальні групи завжди отримували однакову кількість їжі. Мишей змушували здійснювати плавальні рухи через вагу (7,5% від їхньої маси тіла), прикріплену до їхніх задніх кінцівок, і час плавання за цих умов записували для кожної миші перед лікуванням і після 1 місяця лікування.

Збільшення часу плавання визнано як показник підвищення витривалості. Таким чином, як показано на Фігурі 10, було записано збільшення час плавання, а отже, витривалості у групі підданих лікуванню мишей на відміну від контрольної групи, у якій час плавання навіть зменшувався згідно з природною зміною фізичної працездатності, яка знижується з віком. Оскільки це збільшення є значущим, воно дозволяє стверджувати, що композиція згідно з винаходом підвищує витривалість та фізичну працездатність. Таким чином, ця композиція являє дуже значний інтерес з точки зору харчування для оптимізації атлетичної результативності, а також для поліпшення та підтримання фізичної підготовки.

Приклад 14: Демонстрація ролі композиції згідно з винаходом у стабілізації рівня тригліцеридів у плазмі.

Фігура 11 пояснює стабілізацію рівня тригліцеридів у плазмі у мишей з нокаутом LDLr та мишей з нокаутом APOE, викликану композицією згідно з винаходом, порівняно з контролем.

Стабілізація рівня тригліцеридів у плазмі протягом тривалого періоду є головною властивістю для боротьби проти метаболічного синдрому та серцево-судинних хвороб.

Таким чином, мета експериментів, результати яких показано на Фігурах 11a та 11b, полягала у тому, щоб перевірити, чи може гіполіпідемічна дія композиції згідно з винаходом підтримуватися протягом тривалого періоду.

Починаючи з 2-місячного віку, дві групи самців мишей з нокаутом LDLr отримували або композицію згідно з винаходом, яку додавали до їжі, для першої групи, або плацебо, яке також додавали до їжі, для другої групи. Те ж саме стосувалося експерименту з самцями мишей з нокаутом APOE. Дві експериментальні групи для кожної лінії мишей завжди отримували однакову кількість їжі, і у них брали зразки крові шляхом ретроорбітальної пункції перед початком лікування, а потім після 1 місяця, потім 2 місяців, а потім 10 місяців лікування у мишей з нокаутом LDLr (Фігура 11a) і після 3 та 9 місяців лікування для мишей з нокаутом APOE (Фігура 11b). Дві Фігури 11a та 11b показують однакову ефективність композиції згідно з винаходом у підтриманні стійкого рівня тригліцеридів у плазмі протягом тривалого періоду у мишей з нокаутом LDLr, а також у мишей з нокаутом APOE, тоді, як ці показники невіправно збільшуються у контрольних мишей. Оскільки ця різниця є статистично значущою, це дозволяє підтвердити гіполіпідемічну ефективність композиції згідно з винаходом протягом тривалого періоду, а отже, її роль у профілактиці метаболічного синдрому та серцево-судинних хвороб.

Приклад 15: Демонстрація ролі композиції згідно з винаходом у підтриманні стійкого рівня тригліцеридів у плазмі після приймання їжі.

Фігура 12 показує відсутність підвищення рівня тригліцеридів у плазмі після приймання їжі у мишей з нокаутом LDLr завдяки композиції згідно з винаходом порівняно з контролем.

Один з гіполіпідемічних механізмів полягає у зниженні кишкової абсорбції харчових тригліцеридів. Крім того, надлишок харчових тригліцеридів у плазмі після приймання їжі є головним і загальновизнаним чинником судинного ризику.

Таким чином, через запобігання підвищенню рівня тригліцеридів у плазмі після приймання їжі композиція згідно з винаходом не лише перешкоджає надлишкові ліпідів в організмі, але й захищає стінки судин, а отже, запобігає утворенню атеросклеротичних бляшок (див. Приклад 7).

Таким чином, мета експерименту, результати якого показано на Фігурах 12a та 12b, полягає у тому, щоб перевірити, чи зумовлюється гіполіпідемічна дія композиції згідно з винаходом обмеженням кишкової абсорбції харчових ліпідів.

Починаючи з 2-місячного віку, дві групи самців мишей з нокаутом LDLr отримували або композицію згідно з винаходом, яку додавали до їжі, для першої групи, або плацебо, яке також додавали до їжі, для другої групи. Дві експериментальні групи для кожної лінії мишей завжди отримували однакову кількість їжі, і у них брали зразки крові шляхом ретроорбітальної пункції після 10 місяців лікування, після 16 годин голодування (Фігура 12a), потім у відгодованому стані (Фігура 12b). Фігура 12a показує рівнозначний рівень тригліцеридів у плазмі натщесерце у двох експериментальних групах. З іншого боку, Фігура 12b показує інший рівень тригліцеридів у плазмі у відгодованому стані для двох експериментальних груп, зі значним підвищенням у контрольній групі, якого вдалося уникнути у групі, яка отримувала лікування композицією згідно з винаходом. Оскільки ця різниця є статистично дуже значущою, це дозволяє підтвердити ефективність композиції згідно з винаходом у підтриманні стійкої тригліцеридемії після

приймання їжі, а отже, її роль у профілактиці метаболічного синдрому та серцево-судинних хвороб.

Приклад 16: Демонстрація ролі композиції згідно з винаходом у підвищенні утилізації ліпідів у м'язах через активацію рецептора PPAR-альфа, який є основним чинником в окиснювальному катаболізмі ліпідів.

Фігура 13 показує зникнення впливу композиції згідно з винаходом у мишей з нокаутом LDLr без PPAR-альфа на масу тіла (Фігура 13a), а також на рівень тригліцеридів у плазмі (Фігура 13b), утилізацію кисню (Фігура 13c) та вироблення теплоти (Фігура 13d).

Застосування мишачої моделі з нокаутом (ko), тобто, мишей, позбавлених певного гена, було вибрано для дослідження функції гена та його значення для даного контролю. У конкретному випадку, показаному на Фігурі 13, застосування мишачої моделі з нокаутом PPAR-альфа дозволяє підтвердити важливість цього рецептора як посередника у метаболічному впливі композиції згідно з винаходом.

Дійсно, обмеження додавання у вазі, стабілізація рівня тригліцеридів у плазмі, а також підвищення окиснювального метаболізму (підвищення утилізації кисню у поєднанні з підвищенням вироблення теплоти), які спостерігалися у самців мишей з нокаутом LDLr, яких піддавали лікуванню протягом 10 місяців композицією згідно з винаходом, зникають відразу після деактивації гена PPAR-альфа у цій лінії мишей, позбавленої як LDLr, так і PPAR-альфа.

Таким чином, мета експерименту, результати якого показано на Фігурах 13a, b, c та d, полягає у підтвердженні залежності метаболічного впливу композиції згідно з винаходом від активації рецептора PPAR-альфа.

Починаючи з 2-місячного віку, дві групи мишей з нокаутом LDLr та ko-PPARальфа отримували або композицію згідно з винаходом, яку додавали до їжі, для першої групи, або плацебо, яке також додавали до їжі, для другої групи. Дві експериментальні групи завжди отримували однакову кількість їжі. Їх регулярно зважували протягом 10-місячного лікування, у них брали зразки крові шляхом ретроорбітальної пункції у відгодованому стані, і вони залишалися в окремих калориметричних клітках наприкінці лікування. Фігура 13 показує відсутність статистично значущої різниці між підданою лікуванню та контрольною групами в експерименті на мишах, позбавлених PPAR-альфа, а також у зміні маси тіла (Фігура 13a), у стабілізації рівня тригліцеридів у плазмі (Фігура 13b), утилізації кисню (Фігура 13c) та виробленні теплоти (Фігура 13d). Метаболічні ефекти, які раніше спостерігалися у самців мишей з нокаутом LDLr і які зникали у самців мишей з нокаутом LDLr та PPAR, дозволяють підтвердити першорядне значення PPAR-альфа в ефективності композиції згідно з винаходом, що, таким чином, дійсно є природним лігандом для цього рецептора. PPAR-альфа як головний чинник окиснювального катаболізму ліпідів, вплив композиції згідно з винаходом на масу тіла, рівень тригліцеридів та окиснювальний метаболізм, таким чином, можуть пояснюватися через пряму активацію PPAR-альфа композицією згідно з винаходом, як показано в Експерименті 14 (описується нижче).

Фігура 14 пояснює клітинну активація PPAR-альфа композицією згідно з винаходом з ефектом дози, який підтверджує цю активацію.

Випробування трансактивації є випробуванням, яке забезпечує певне підтвердження прямої активації даною речовиною фактора транскрипції. PPAR-альфа є ядерним рецептором, який, будучи активованим, контролює транскрипцію певної кількості генів.

Для здійснення цього випробування трансактивації клітини NIH3T3 (які зазвичай використовують для цього типу випробування) трансфікували плазмідною, яка містить ген люциферази, під контролем промотора (5xUAS), який може бути активований лише одним екзогенним фактором транскрипції (GAL4), який є трансфікованим у ті ж самі клітини, окремо або разом зі зв'язувальним доменом (GAL4-альфаLBD) лігандів PPAR-альфа. У ці ж самі клітини також вводять Renilla як контроль трансфекції, рівень експресії якого дозволяє стандартизувати рівень експресії люциферази.

Таким чином, для всіх культур клітин, трансфікованих люциферазою, Renilla та GAL4, була майже відсутня активація транскрипції люциферази після додавання композиції згідно з винаходом до культурального середовища, тоді, як у трансфікованих люциферазою, Renilla та GAL4-альфаLBD спостерігалася експресія люциферази, яка підвищувалася пропорційно збільшенню кількості композиції згідно з винаходом у культуральному середовищі. Таким чином, композиція згідно з винаходом безпосередньо активує PPAR-альфа, зв'язуючись з ліганд-зв'язувальним доменом і, таким чином, викликає експресію генів-мішеней цього ядерного рецептора та фактора транскрипції, як показано на Фігурі 15 (описується нижче).



Фігура 15 пояснює активацію PPAR-альфа композицією згідно з винаходом, що в результаті веде до підвищеної експресії усіх генів-мішеней, для яких транскрипція залежить від цієї активації.

Підвищена експресія генів-мішеней PPAR-альфа доводить його активацію у самців мишей OB/OB, підданих лікуванню композицією згідно з винаходом протягом 4 тижнів, порівняно з контролем.

Починаючи з 2-місячного віку, дві групи самців мишей OB/OB отримували або композицію згідно з винаходом, яку додавали до їжі, для першої групи, або плацебо, яке також додавали до їжі, для другої групи. Дві експериментальні групи завжди отримували однакову кількість їжі. Після одного місяця лікування мишей піддавали розтині і брали деякі зразки скелетних м'язів з метою аналізу їх профілів генетичної експресії, викликаних композицією згідно з винаходом у цій тканині.

Серед генів, індукованих композицією згідно з винаходом у м'язах, спостерігається підвищена експресія тих, у яких експресія залежить від активації PPAR альфа (Rakhshandehroo M, Sanderson LM, Matilainen M, Stienstra R, Carlberg C, de Groot PJ, Müller M, Kersten S. Comprehensive Analysis of PPARalpha-Dependent Regulation of Hepatic Lipid Metabolism by Expression Profiling. PPAR Res. 2007;2007:26839.). Усі ці гени беруть участь у збиранні жирних кислот у м'язах та їх окисненні на мітохондріальному, а також пероксисомальному рівні.

Таким чином, композиція згідно з винаходом викликає катаболізм ліпідів та їх утилізацію як енергетичного субстрату у м'язах. Це підвищення утилізації ліпідів м'язами відповідає підвищенню м'язової витривалості, як описано у Прикладі 8.

Дійсно, під час вправ на витривалість м'яз в оптимальному варіанті використовує ліпіди як енергетичний субстрат і, у свою чергу, підвищує утилізацію ліпідів м'язом, таким чином, зміцнюючи його. Іншими можливими поясненнями цього підвищення м'язової витривалості є підвищення м'язової трофічності та стисливості.

Фігура 16 пояснює підвищення експресії генів, які контролюють трофічність, нервово-м'язове з'єднання та м'язову стисливість, за допомогою композиції згідно з винаходом порівняно з контролем.

Для експерименту, результати якого показано на Фігурі 16, починаючи з 2-місячного віку, дві групи самців мишей OB/OB отримували або композицію згідно з винаходом, яку додавали до їжі, для першої групи, або плацебо, яке також додавали до їжі, для другої групи. Дві експериментальні групи завжди отримували однакову кількість їжі. Після одного місяця лікування мишей піддавали розтині і брали деякі зразки скелетних м'язів з метою аналізу їх профілів генетичної експресії, викликаних композицією згідно з винаходом у цій тканині.

Підвищення витривалості за допомогою композиції згідно з винаходом (див. Приклад 13) може пояснюватися кращою якістю м'язових волокон завдяки збагаченню експресії генів CCDC28B та CCDC98, які підтримують утворення твердого пучка м'язових волокон, що, таким чином, вимагає більше часу для розвитку мікропошкоджень, викликаних посиленням фізичним навантаженням. Одним з найбільш суттєвих генів для м'язової трофічності є HRAS, відсутність якого є джерелом дизморфічного синдрому Костелло, який характеризується тонкими сухожиллями та 15%-м ризиком раку м'язів. У тварин, яких піддавали лікуванню композицією згідно з винаходом, експресія генів HRAS збільшується більше, ніж у 5 разів, порівняно з контролем.

Ген PDIA6, експресія якого майже у 5 разів є більшою порівняно з контролем у тварин, які отримували композицію згідно з винаходом, сприяє синтезові нових м'язових білків, які дозволяють ефективно і швидко відновлювати м'язи після вищезгаданих мікропошкоджень. Підвищення витривалості також передбачає добру скорочувальну здатність. Таким чином, експресія ключових скорочувальних білків, таких, як ACTC1 та MYBPH, є більш, ніж у 5 разів вищою у тварин, підданих лікуванню композицією згідно з винаходом, порівняно з контролем. Добра скорочувальна здатність залежить від належного функціонування нервово-м'язового з'єднання. Логічно, що експресія таких генів, як PKP2 та ZNRF2, задіяних у передачі нервового імпульсу до м'яза, посилюється у підданих лікуванню тварин. Композиція згідно з винаходом, таким чином, виправдовує себе як додатковий засіб лікування від м'язової дистрофії, зокрема, її різновидів, які виникають через зниження нервово-м'язової передачі, або так само успішно при тривалій іммобілізації (у разі перелому) шляхом сприяння швидкому відновленню належної функціональності м'язів при втіленні реабілітаційних вправ.

Приклад 17: Геномні ефекти композиції згідно з винаходом

А. М'яз є головним об'єктом геномної дії композиції згідно з винаходом

Хід експерименту:

Мишей ob/ob годували протягом 4 тижнів стандартним раціоном, який містив або не містив

композицію згідно з винаходом. Рибонуклеїнову кислоту (РНК), яка містить інформацію, пов'язану з експресією генів, видобували з печінки, литково-камбалоподібного м'яза та епідидимальної білої жирової тканини. Ці РНК очищували, мітили і гібридизували з геномними чіпами миші 430.2.0 від Affymetrix. Статистичний аналіз даних здійснювали за допомогою R – мови статистичного комп'ютерного програмування (R Core, 2004, <http://www.R-project.org>). Дані стандартизували для кожної тканини окремо за допомогою RMA (Irizarry, R.A., et al., 2003), і гени, які регулюються композицією згідно з винаходом, розпізнавали шляхом лінійного моделювання за допомогою програми limma (Smyth, G.K. 2004). 2004).

Результати:

Фігура 17 А показує, що композиція згідно з винаходом діє здебільшого на м'язи. Регульовані гени вибирали таким чином, щоб отримати показник псевдопозитивності, нижчий за 10%. 386 генів диференційно експресуються у м'язах, але жоден у печінці або жировій тканині. Однак цей експеримент не дозволяє виключити інших органів-мішеней, які ще не було випробувано. І нарешті, це дослідження не може виключати, що композиція згідно з винаходом викликає структурну модифікацію РНК або модифікацію синтезу або структури білка у печінковій або жировій тканині, а також впливу на експресію малої кількості генів, яка могла б бути відсутня через брак енергії у статистичному випробуванні.

В. Композиція згідно з винаходом діє на гени, задіяні у метаболічній активності м'язів

Хід експерименту:

Випробування здійснювали для того, щоб визначити, чи зазнають гени, які належать до конкретного шляху метаболізму або трансдукції сигналу, систематичної підвищеної або недостатньої експресії після обробки композицією згідно з винаходом. Для цього здійснювали аналіз, відомий як "збагачений аналіз набору генів", подібний до того, який пропонували Mootha et al. (2003). Однак модифікацію було передбачено з метою забезпечення можливості розрахунку показників збагачення на основі статистики, розрахованої за допомогою програми limma. Значущість показників оцінювали шляхом випадкових перестановок зразків для визначення розподілу значень для нульової гіпотези. Групи генів, які представляють канонічні клітинні шляхи, надходили з бази даних молекулярних сигнатур "Molecular Signatures Database" (MSigDB, [www.broad.mit.edu/gsea/msigdb/](http://www.broad.mit.edu/gsea/msigdb/)).

Результати:

Збагачений аналіз набору генів вказує, що композиція згідно з винаходом викликає значну зміну 26 канонічних шляхів. Серед них зазнають впливу кілька метаболічних шляхів: метаболізм пірувату, цикл Кребса, окиснювальне фосфорилування, шляхи метаболізму жирних кислот за допомогою бутаноату, пропаноату та пантотенату, а також біосинтез ацетил-CoA (Фігура 17В). При цьому спостерігається загальне підвищення метаболічної здатності м'язових клітин у разі лікування композицією згідно з винаходом. Підвищення метаболічної активності мітохондрій створює окиснювальний стрес ("активні форми кисню", ROS), який пошкоджує клітину. Однак у мишей, яких піддавали лікуванню композицією згідно з винаходом, спостерігається підвищення кодування РНК супероксиддисмутази 2 та 3, які є основними регуляторами ROS і діють як каталізатор їхнього розпаду. Ці ферменти належать до "шляху тривалості життя". На деякі внутрішньоклітинні шляхи трансдукції сигналу також позитивно впливає композиція згідно з винаходом (шляхи біопептидів, Spry, Pyk2, Igf-1, Il-6, Egf, fMLP, p38 та GPCR). У разі синдрому резистентності до інсуліну відбувається протилежне, коли спостерігається брак цих шляхів трансдукції сигналу.

Бібліографія

Irizarry, R.A., et al. (2003). Exploration, Normalization, and Summaries of High Density Oligonucleotide Array Probe Level Data. *Biostatistics* 4:249-64.

Mootha VK, et al. (2003). PGC-1alpha-responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. *Nat Genet.* 34:267-73.

Smyth, G.K., 2004. Linear models and empirical Bayes methods for assessing differential expression in microarray experiments. *Stat. Appl. Genet. Mol. Biol.* 3: 3.

С) Попередні клінічні дослідження на людях

Ці дослідження здійснювали у групі дорослих людей, які відповідали таким критеріям:

- Як для чоловіків, так і для жінок вік повинен бути у межах від 18 до 80 років
- Після невдалої гігієнічної дієти протягом 3-місячного періоду
- Люди, які мають загальний рівень холестерину  $\geq 2,30$  г/л (6,05 ммоль/л), LDL-C  $\geq 1,50$  г/л (3,9 ммоль/л) та/або тригліцеридів  $\geq 1,50$  г/л (1,69 ммоль/л)
- Фізичні вправи та приймання харчових добавок повинні бути стійкими й незмінними протягом періоду дослідження
- Вживання їжі, яка знижує рівень холестерину; вівсяні висівки, соєві білки у кількості, більшій

за 10 г/день, повинні бути однаковими протягом принаймні 3 місяців до початку дослідження і не повинні змінюватися протягом періоду дослідження.

З дослідження виключаються такі люди:

- Ті, у яких встановлено тяжку спадкову гіперхолестеринемію.
- 5 - Ті, які проходять лікування з застосуванням гіполіпідемічного медикаменту: смол, фібратів, статинів, нікотинової кислоти, для яких вимагається 3-місячний період після закінчення вживання продукту.
- Ті, які приймають станолі, селективний інгібітор кишкової абсорбції холестерину, омега-3
- Вагітні жінки
- 10 - Ті, які страждають від ракової хвороби або не вважаються придатними для дотримання нутритивного втручання
- Ті, які страждають від діабету 1 типу (період дослідження є недостатнім для забезпечення контролю)
- Особи, молодші за 18 років.

15 Приклад 18: Метаболізм ліпідів через застосування композиції згідно з винаходом згідно з Прикладом 1

Нутритивне втручання є дослідженням, яке здійснюють протягом періоду випробування у 4 тижні у групі з 35 дорослих осіб (13 чоловіків та 22 жінки) з середнім віком 61,1 р., які на початку дослідження мали середній рівень холестерину 2,85 г/л (7,5 ммоль/л) і LDL-C – 2,02 г/л (5,25 ммоль/л). Цю групу дорослих людей розділяли на 2 підгрупи:

- Ізольована гіперхолестеринемія (75 випадків)
- Змішана гіперліпідемія (29 випадків).

Протягом періоду дослідження пацієнти не можуть змінювати свої старі харчові звички.

25 З першого дня дослідження композиція, одержана згідно з Прикладом 1, приймається раз на день (мінімум 2 столові ложки) при кожному прийманні їжі, разом із вказівками щодо її системного застосування в усіх кулінарних виробках (у приправах та смажених стравах).

Аналіз крові здійснюють на початку дослідження, а потім через 4, 8 та 12 тижнів (СТ, LDL-C, HDL, TG), а також здійснюють клінічний огляд (вага, зріст, кров'яний тиск) та контроль за дотриманням.

30 Отримані результати зведено нижче у Таблиці 1:

Таблица 1

Середнє зниження СТ – LDL-C – TG у 81% досліджених випадків	
Загальна кількість (104 дорослих людей)	Середнє зниження у СТ: 19% Середнє зниження у LDL-C: 24%
Ізольована гіперхолестеринемія (75 випадків)	Середнє зниження у СТ: 18,3% Середнє зниження у LDL-C: 24,8%
Змішана гіперліпідемія (29 випадків)	Середнє зниження у СТ: 19,5% Середнє зниження у LDL-C: 23,7% Середнє зниження у СТ: 35,5%

35 19% випадків з низькою реакцією або відсутністю реакції виявляються порушеннями щитовидної залози або діабетом. Незважаючи на це, продовження спостереження після 12 тижнів показує подальше поліпшення показників СТ та LDL-C у 30 % цих випадків.

Приклад 19: Метаболізм ліпідів у композиції згідно з винаходом за Прикладом 3

40 Критерії включення та виключення є ідентичними тим, що застосовувалися для попереднього дослідження. Нутритивне втручання є дослідженням, яке здійснюють протягом 4-тижневого періоду випробування у групі з 35 дорослих осіб (13 чоловіків і 22 жінки) з середнім віком 61,1 р., які на початку дослідження мали середній рівень холестерину 2,85 г/л (7,5 ммоль/л) і LDL-C – 2,02 г/л (5,25 ммоль/л). У перший день дослідження композиція, одержана згідно з Прикладом 3, приймається щоденно щоранку і щовечора окремо від їжі.

Заходи з клінічного та біологічного контролю (на початку дослідження і через 4 тижні) є ідентичними.

45 Отримані результати зведено нижче у Таблиці 2:

Таблиця 2

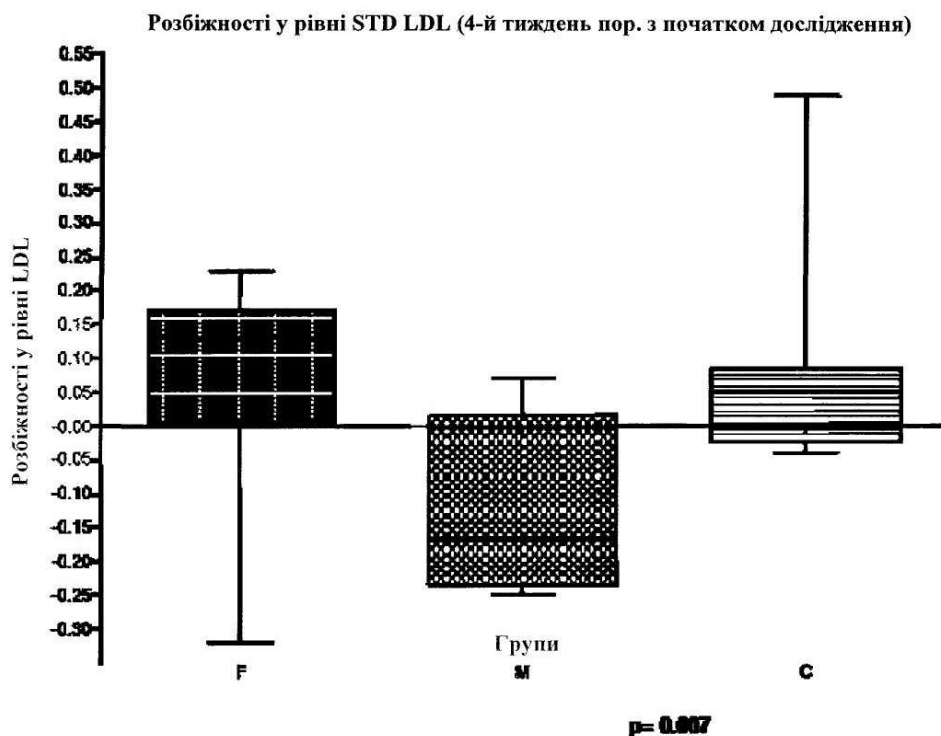
Середнє зниження у СТ – LDL-C – TG у 80% досліджених випадків	
Загальна кількість (35 дорослих людей)	Середнє зниження у СТ: 18,5% Середнє зниження у LDL-C: 24%
Ізольована гіперхолестеринемія (15 випадків)	Середнє зниження у СТ: 19,6% Середнє зниження у LDL-C: 24%
Змішана гіперліпідемія (13 випадків)	Середнє зниження у СТ: 17,3% Середнє зниження у СТ: 49%

- 5 20% випадків з низькою реакцією або відсутністю реакції виявляються порушеннями щитовидної залози, серцево-судинними або діабетичними порушеннями. Незважаючи на це, продовження спостереження після 4 тижнів показує подальше поліпшення показників СТ та LDL-C у 34 % цих випадків.

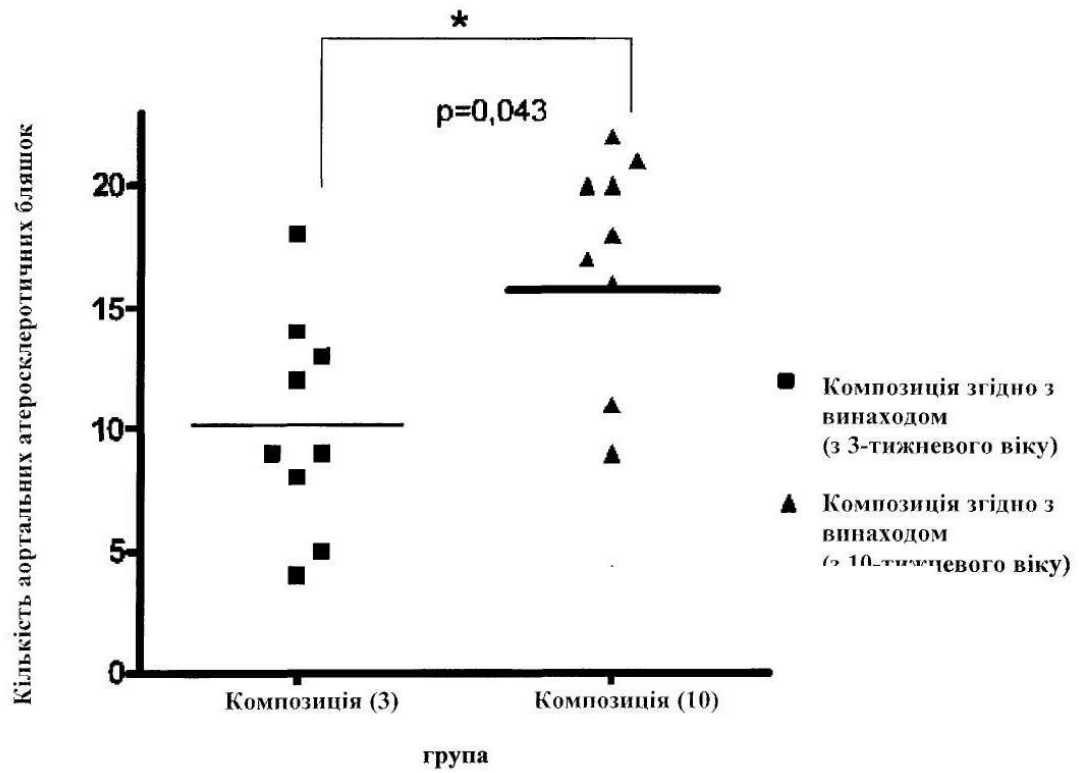
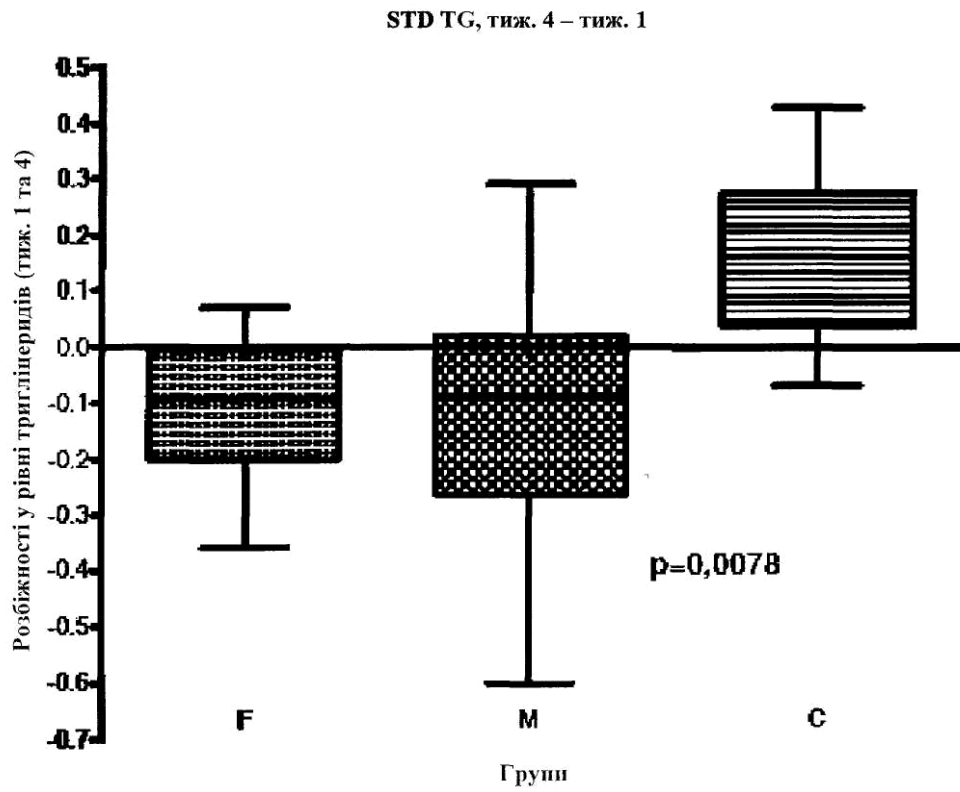
#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

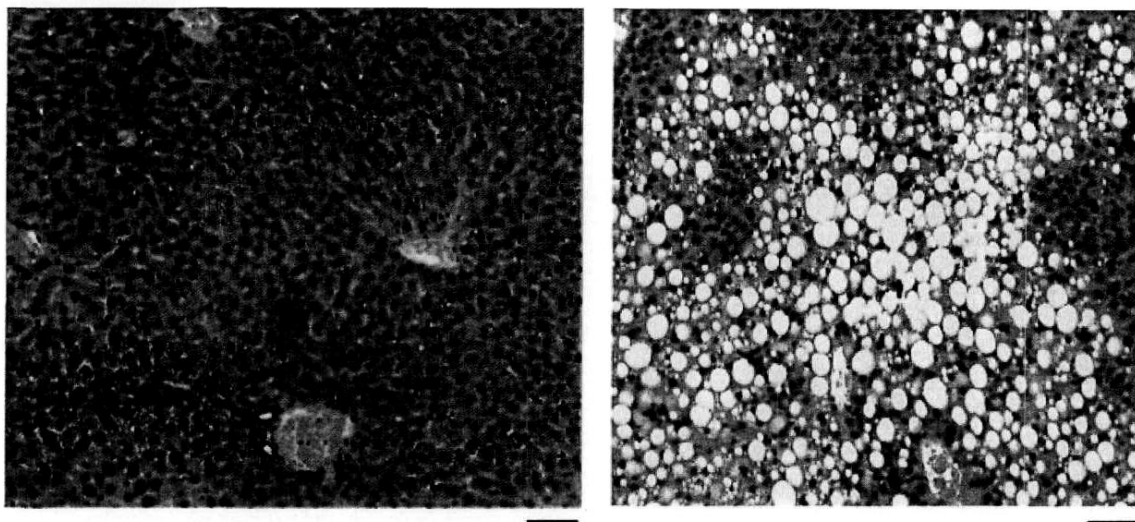
- 10 1. Композиція для регулювання метаболізму ліпідів у людини та тварин, яка характеризується тим, що включає на 100 г/100 мл:
- 15 від 7 мкг до 700 мкг принаймні двох рослинних олій, вибраних з-поміж рапсової олії, оливкової олії, олії виноградних кісточок та олії енотери,  
від 10 мкг до 1000 мкг позитивно заряджених мінералів, вибраних з-поміж натрію, магнію та кальцію,  
від 10 мкг до 1000 мкг металів, вибраних з-поміж цинку та заліза,  
від 7 мкг до 700 мкг дріжджів або екстрактів дріжджів роду *Saccharomyces cerevisiae*, які характеризуються тим, що є збагаченими селеном,  
від 7 мкг до 700 мкг екстрактів грибів або гриба шиїтаке (міцелій),  
20 від 6 мкг до 600 мкг принаймні двох рослинних екстрактів з рослин, вибраних з-поміж критмуму морського, часнику та виноградної лози,  
від 8 мкг до 800 мкг принаймні одного вітаміну, вибраного з-поміж вітамінів А, В<sub>1</sub>, В<sub>9</sub>, С, Е, F та РР,  
від 7 мкг до 700 мкг тваринного жиру та кокосової олії (*Cocos nucifera*),  
25 від 6 мкг до 600 мкг принаймні однієї водорості, вибраної з-поміж *Palmaria palmata* (червона водорість), *Chondrus crispus* (караген) та *Fucus vesiculosus* (фукус пухирчастий), та фармацевтично та/або нутрицевтично прийнятний наповнювач.
- 30 2. Композиція за п. 1, у якій тваринний жир складається з жиру холодноводних риб (*Oleum Piscis mare fresca*).
3. Композиція за п. 1 або 2, яка містить принаймні два вітаміни, вибрані з-поміж вітамінів А, В<sub>1</sub>, В<sub>9</sub>, С, Е, F та РР.
4. Композиція за будь-яким з пп. 1-3, що включає на 100 г/100 мл:  
від 7 мкг до 700 мкг рапсової олії, оливкової олії, олії виноградних кісточок та олії енотери,  
від 10 мкг до 1000 мкг натрію, магнію та кальцію,  
35 від 10 мкг до 1000 мкг цинку та заліза,  
від 7 мкг до 700 мкг дріжджів або екстрактів дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*, збагачених селеном,  
від 7 мкг до 700 мкг міцелію або екстрактів міцелію шиїтаке,  
від 6 мкг до 600 мкг критмуму морського, часнику та виноградної лози,  
40 від 8 мкг до 800 мкг вітамінів А, В<sub>1</sub>, В<sub>9</sub>, С, Е, F та РР,  
від 7 мкг до 700 мкг жиру холодноводних риб та кокосової олії,  
від 6 мкг до 600 мкг *Palmaria palmata* (червона водорість), *Chondrus crispus* (караген) та *Fucus vesiculosus* (фукус пухирчастий).
5. Композиція за будь-яким з пп. 1-4, яка додатково включає наповнювачі або домішки, такі як:  
45 підсолоджувачі, стабілізатори, консерванти, барвники, емульгатори або гелеутворювальні агенти, інтенсифікатори смакоароматичних якостей, підкислювачі та ароматизатори.
6. Композиція за будь-яким з пп. 1-5, яка виконана у твердій, рідкій, олійній або гелеподібній формі, у смужках, пастах, порошках або смолах.
7. Композиція за будь-яким з пп. 1-6, яка прийнятна для перорального введення.
- 50 8. Композиція за будь-яким з пп. 1-7, яка являє собою домішку або харчову добавку, призначену для додавання до всіх форм основних компонентів харчових продуктів та/або напоїв.

9. Композиція за будь-яким з пп. 1-8, яка являє собою медикамент.
10. Застосування композиції за будь-яким з пп. 1-9, при приготуванні медикаменту або харчового продукту для регулювання метаболізму ліпідів у людини та тварин.
11. Застосування за п. 10, у якому регулювання метаболізму ліпідів полягає у підтриманні та/або відновленні людського або тваринного організму шляхом відновлення балансу та рестимуляції загальних функцій вищезгаданого метаболізму, включаючи:
- 5 стимулювання споживання ліпідів організмом та/або зниження рівня холестерину та/або тригліцериду у плазмі.
12. Застосування за п. 10 або п. 11 для лікування або профілактики метаболічного синдрому, утворення атеросклеротичних бляшок, стеатозу печінки та/або серцево-судинних хвороб.
- 10 13. Застосування за п. 12, у якому метаболічний синдром включає хвороби, пов'язані з контролем ваги, такі як ожиріння, дотримання дієти або стабілізацію маси тіла.
14. Застосування за п. 11, у якому стимулювання споживання ліпідів організмом сприяє підвищенню окиснювального метаболізму та утилізації кисню.
- 15 15. Застосування за п. 14, у якому медикамент або харчовий продукт поліпшує витривалість.



ФІГ. 1

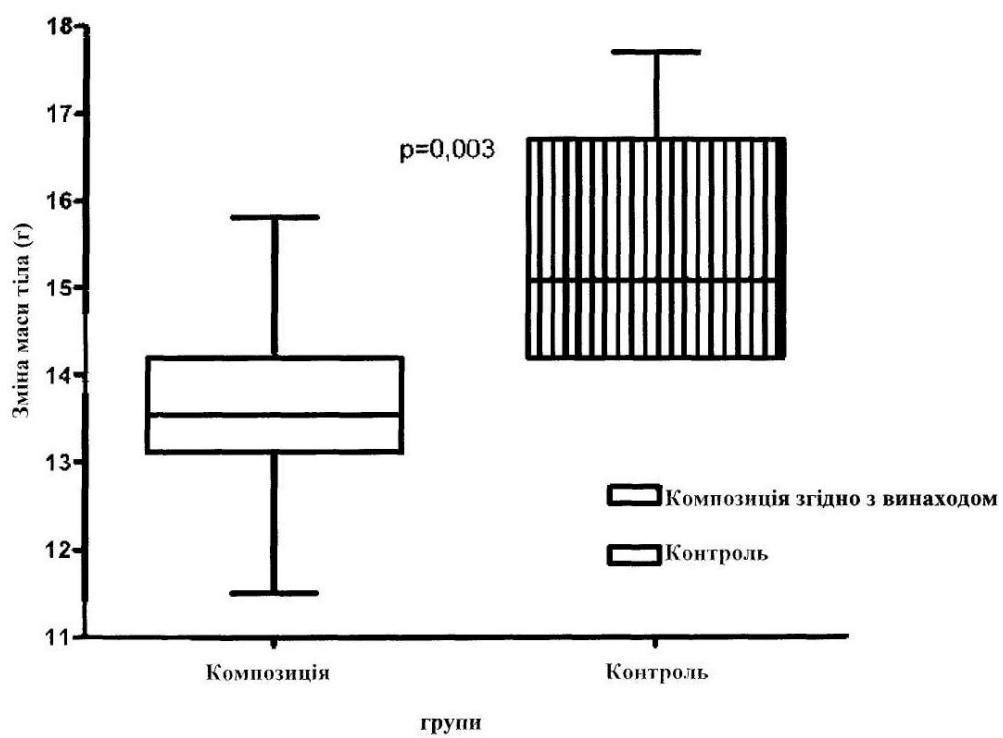




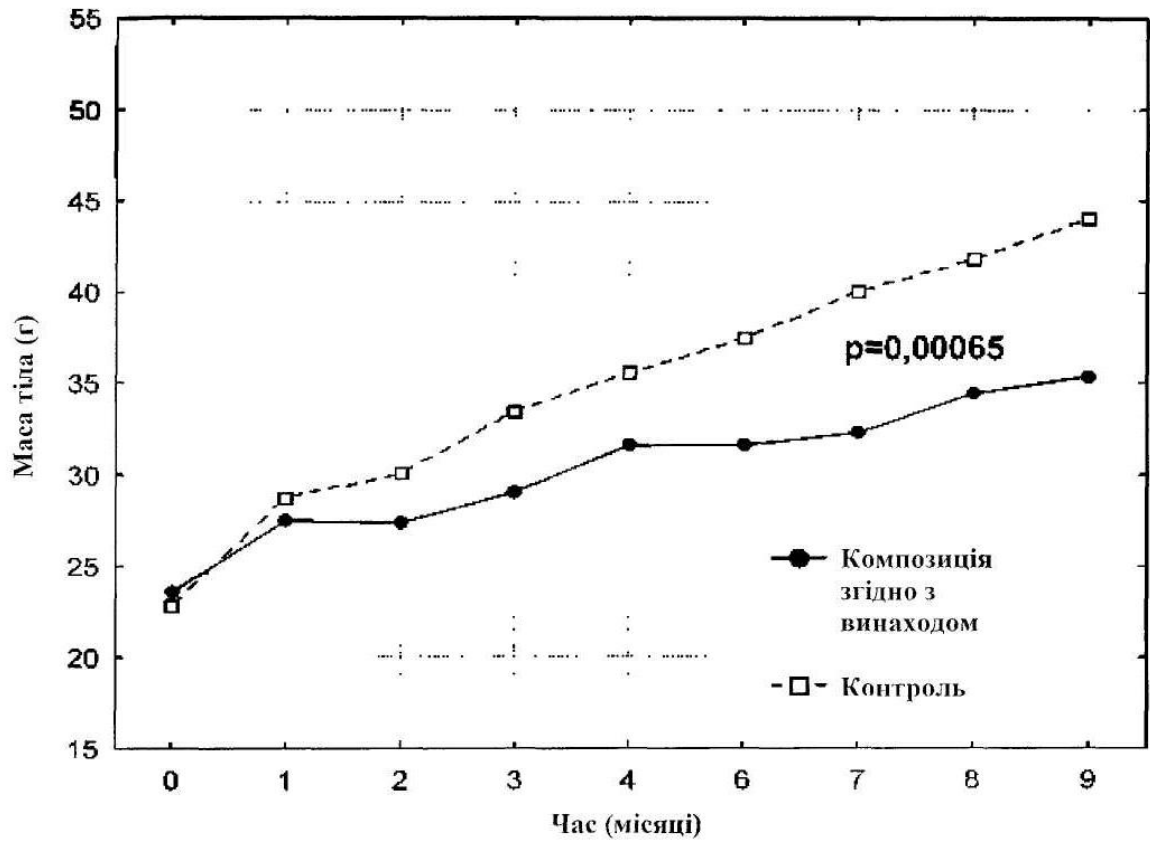
Композиція згідно з винаходом

Контроль

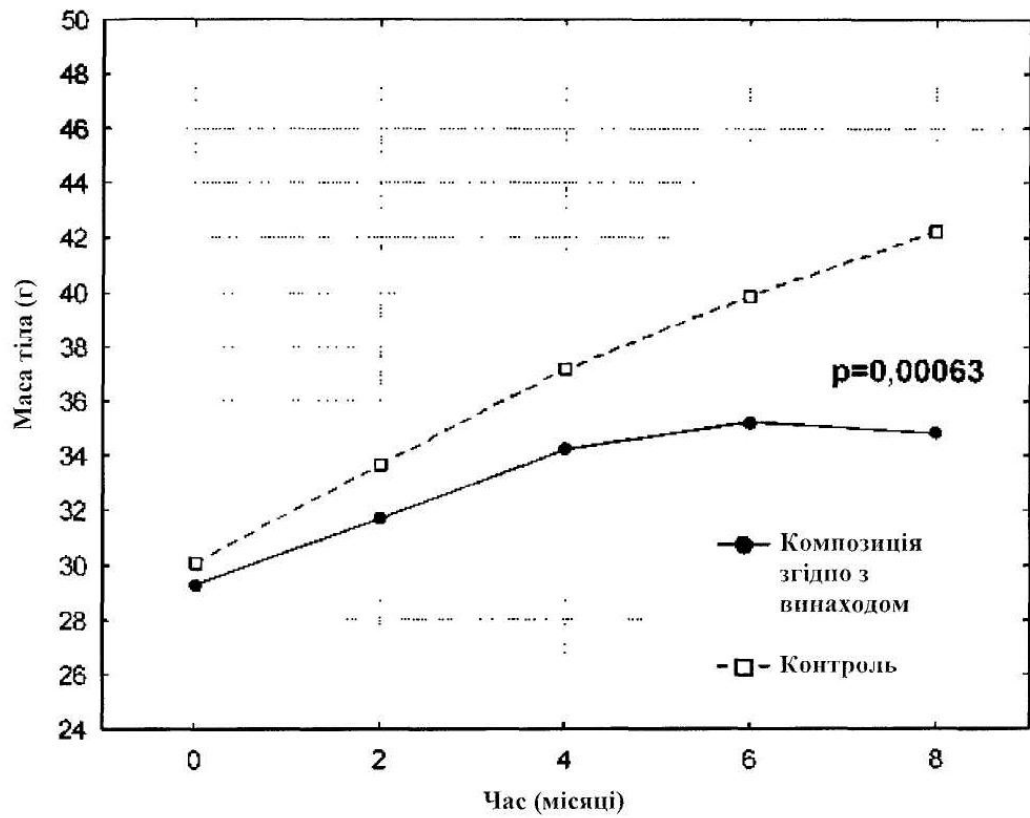
ФІГ. 4



ФІГ. 5

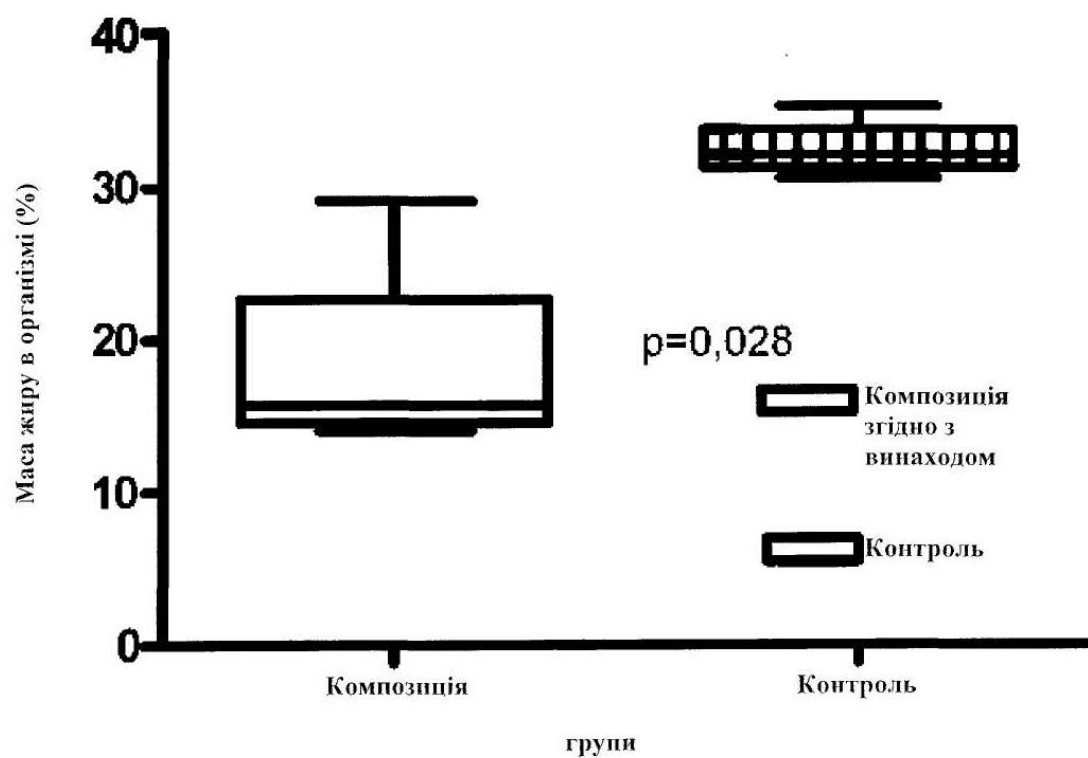


ФІГ. 6а

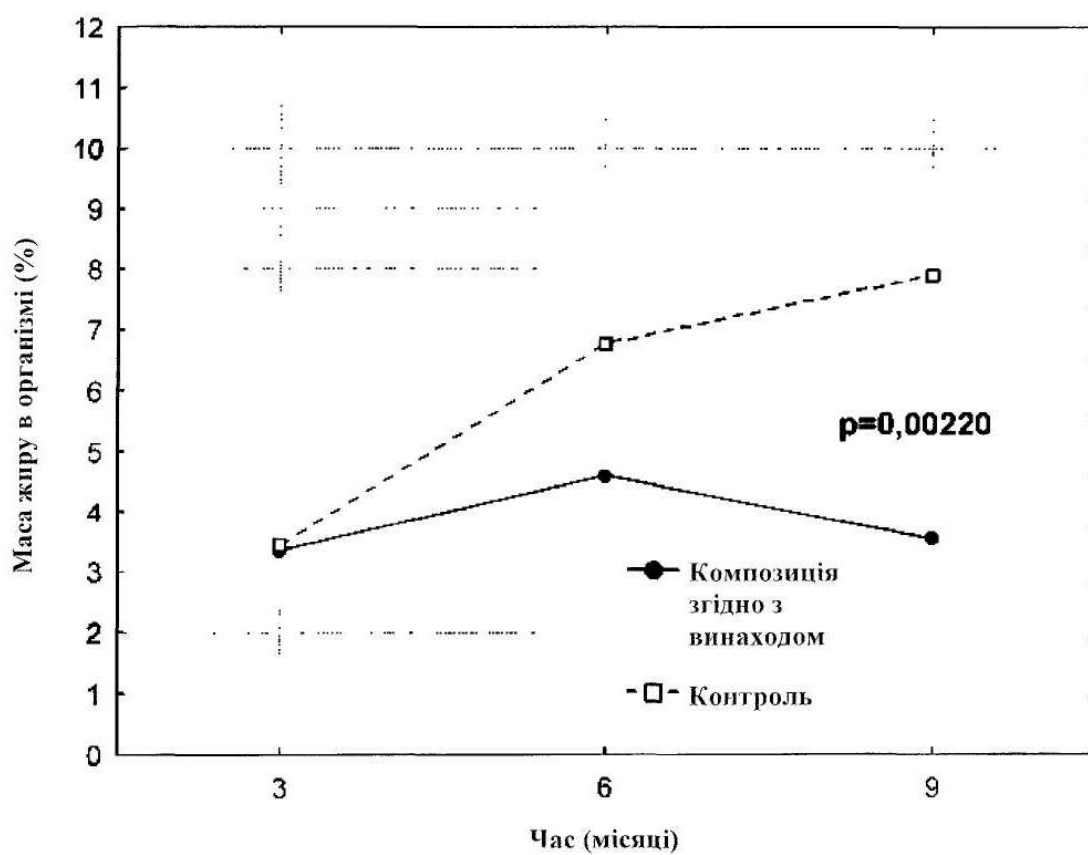


ФІГ. 6б

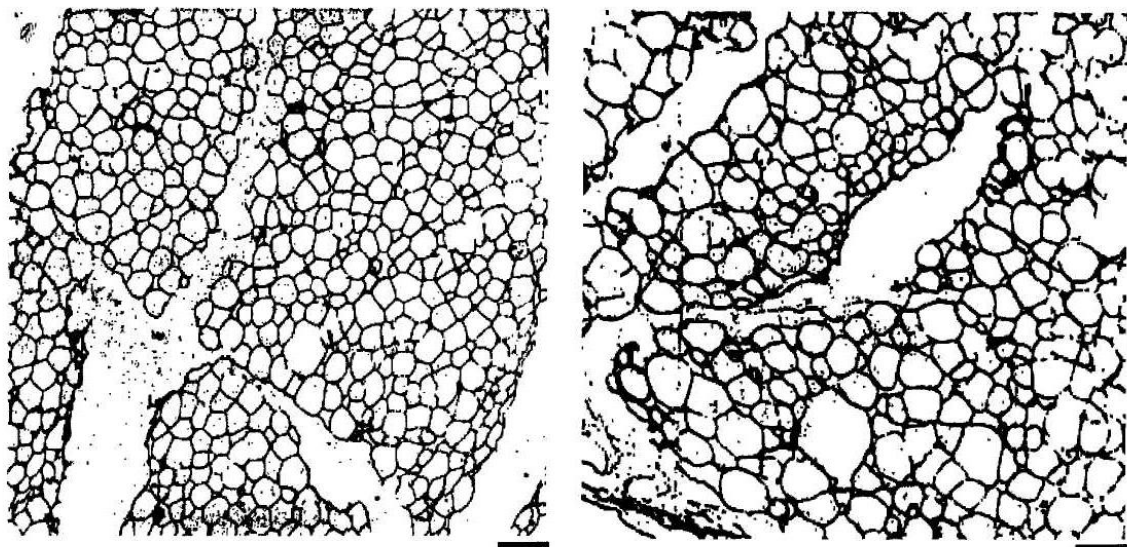




ФІГ. 6с



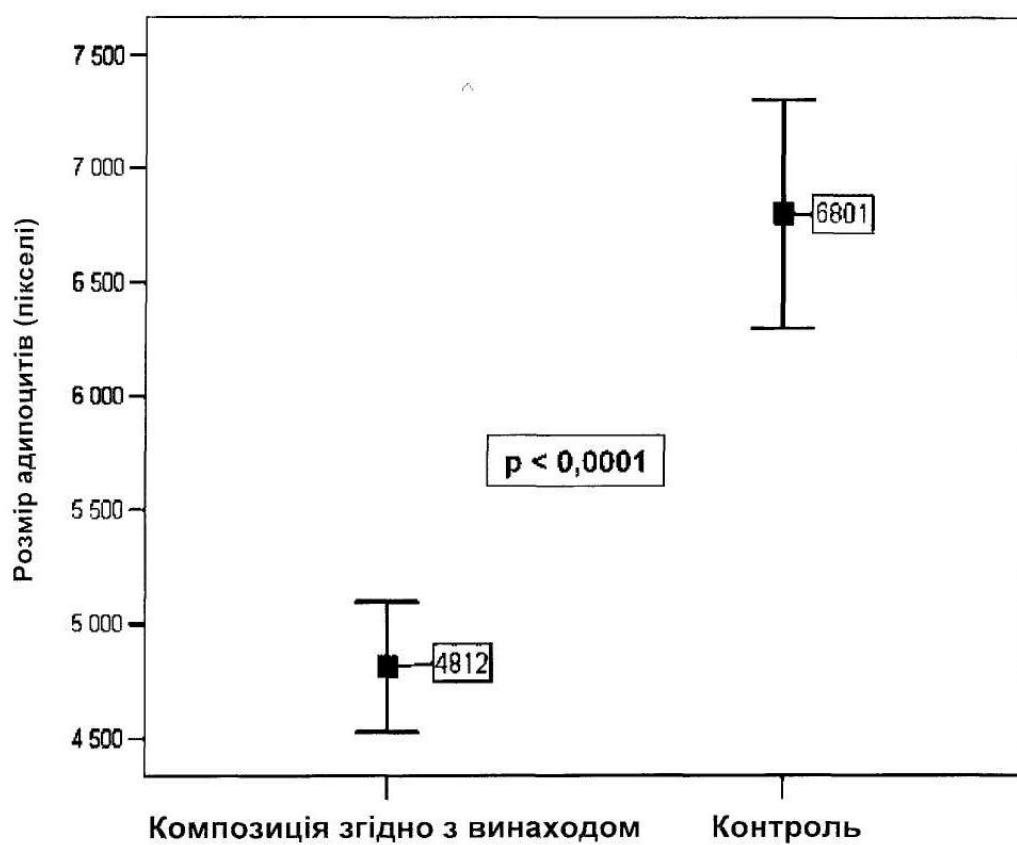
ФІГ. 6d



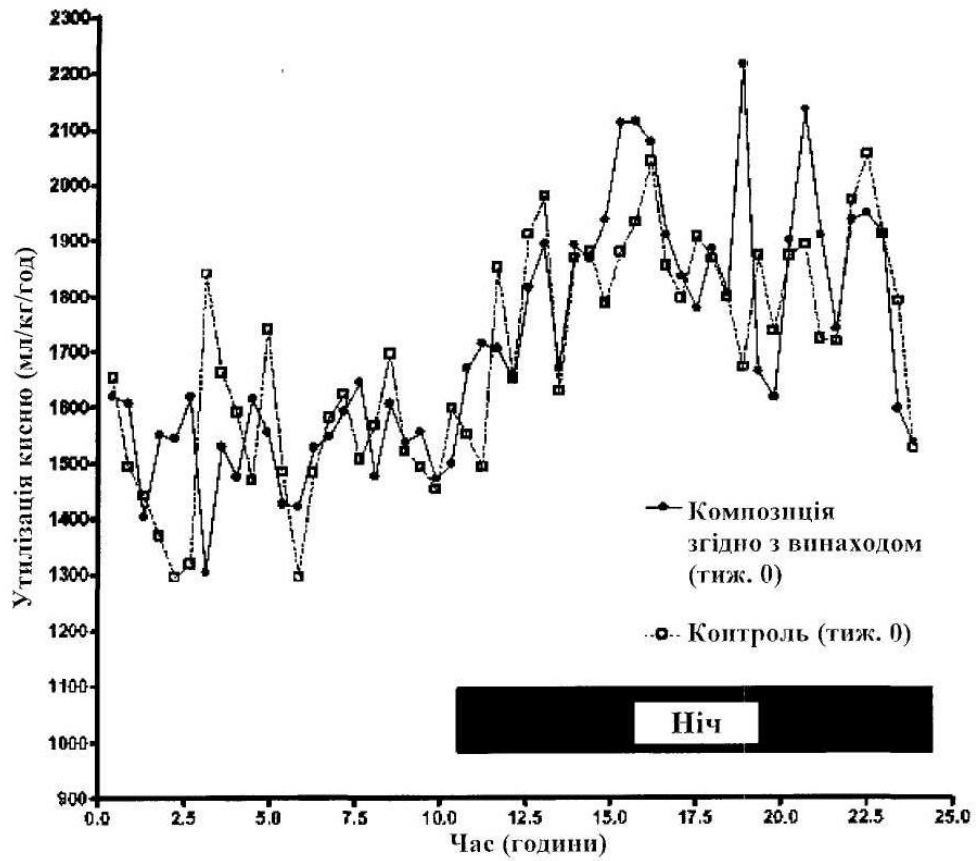
Композиція згідно з винаходом

Контроль

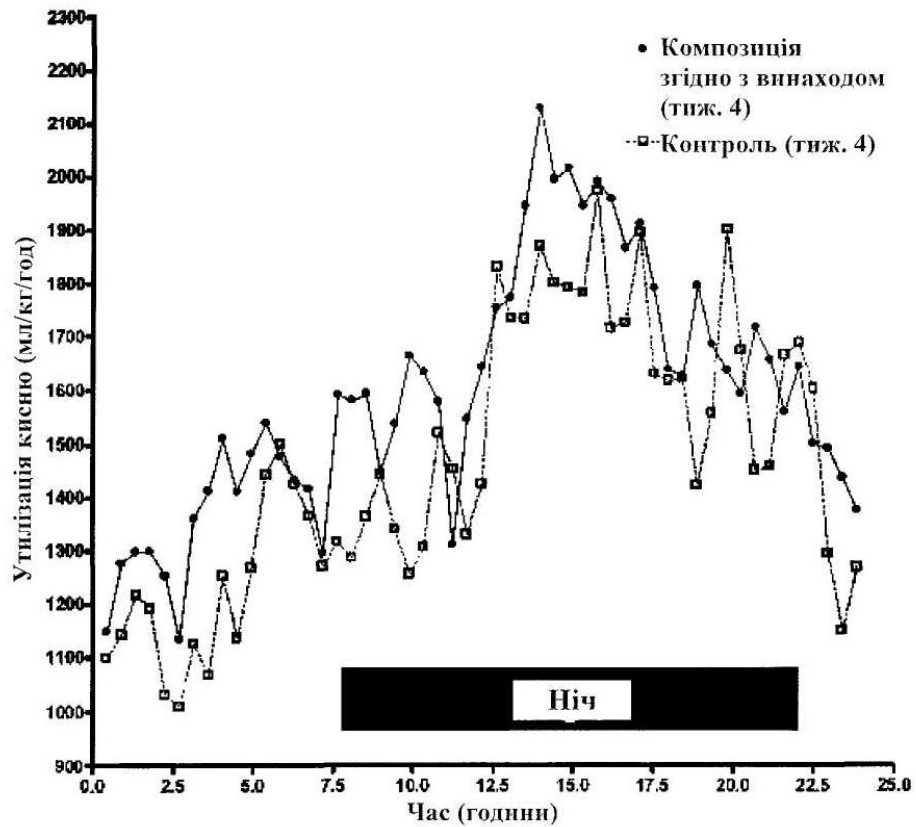
ФІГ. 6e



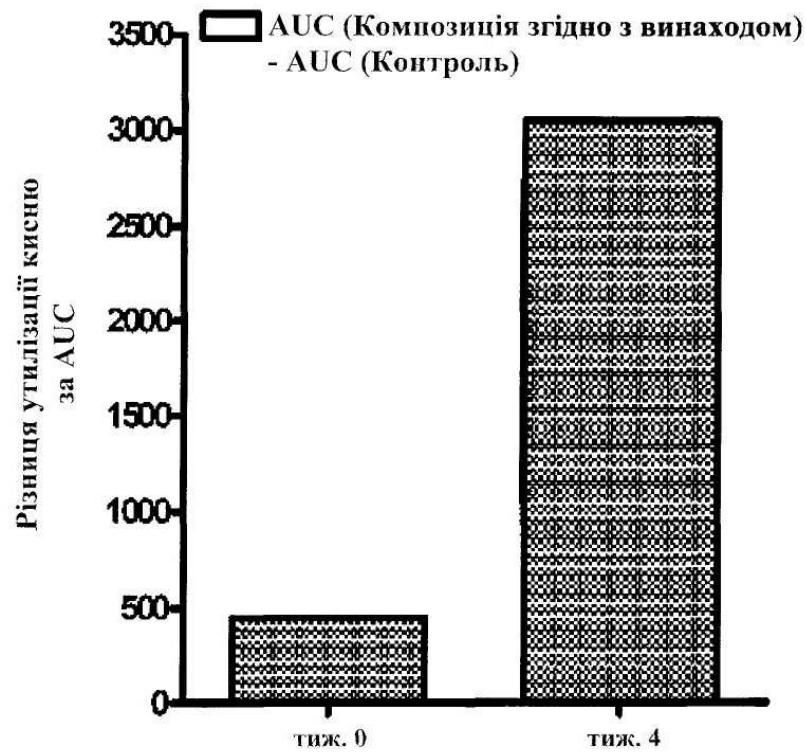
ФІГ. 6f



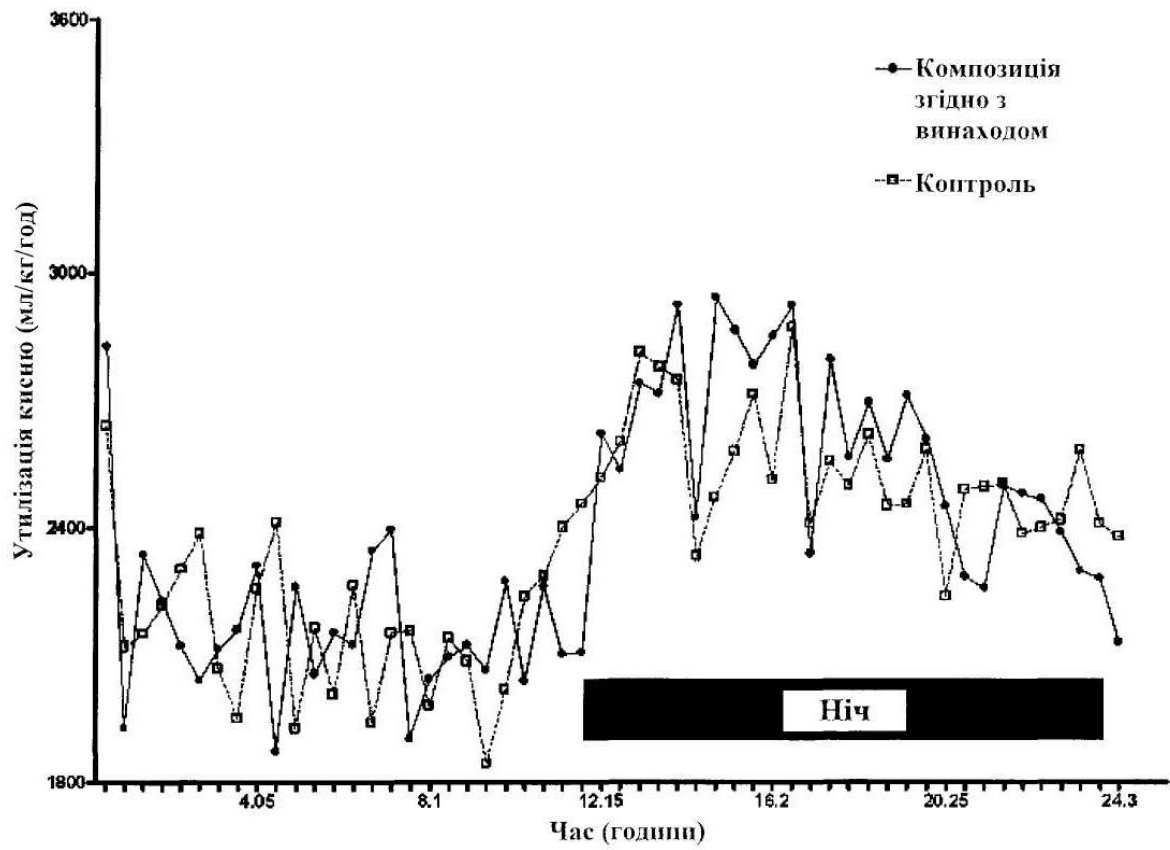
ФІГ. 7а



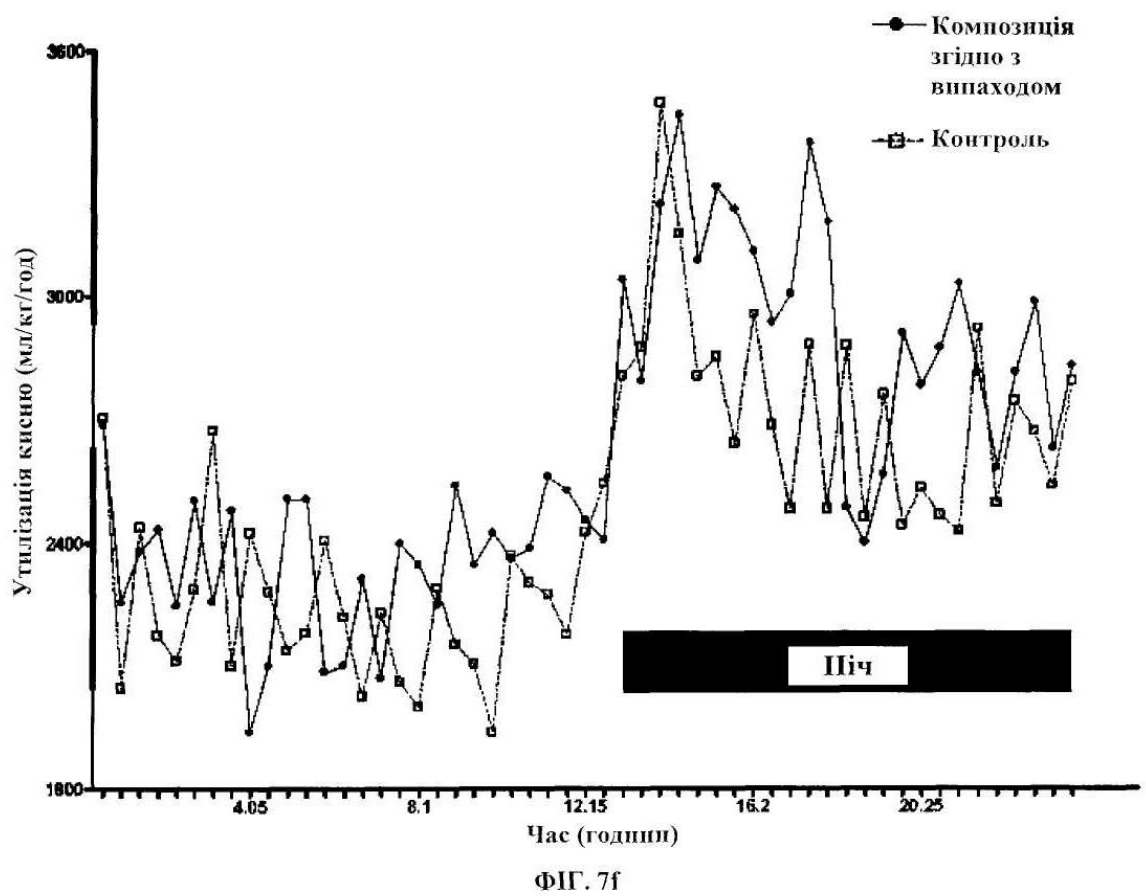
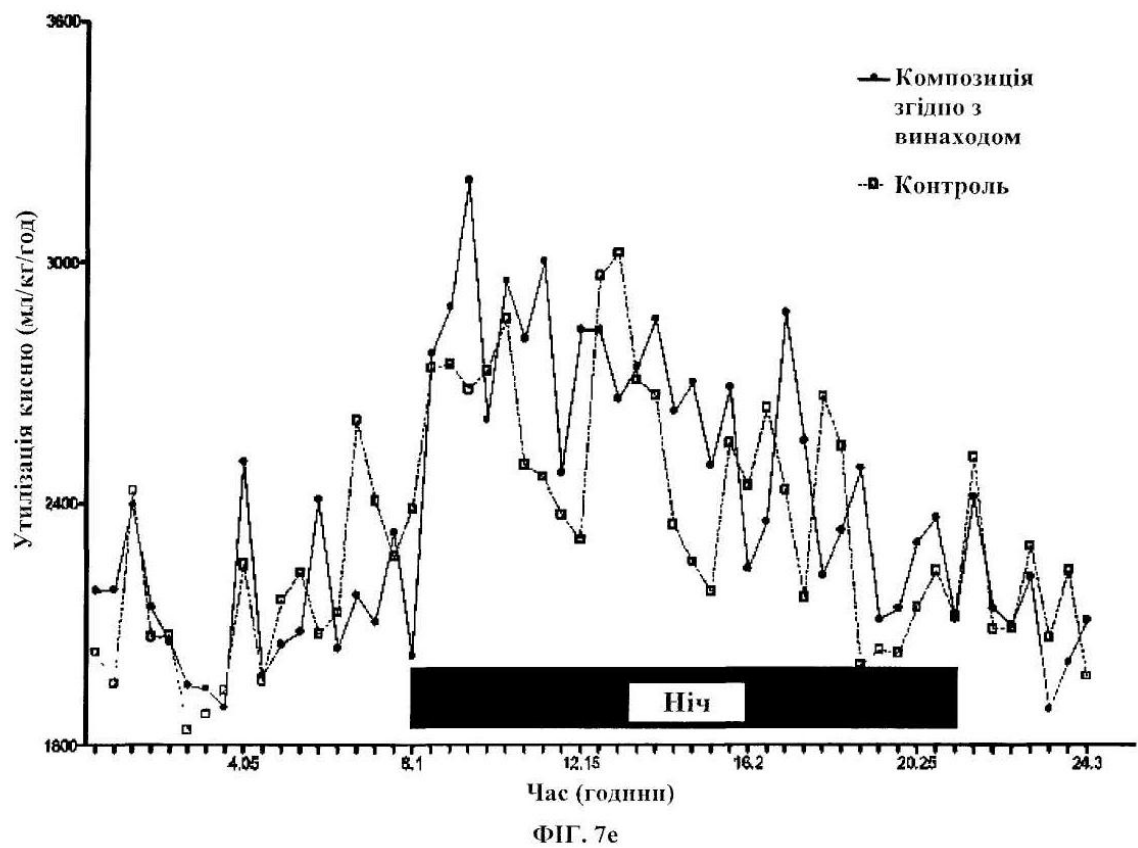
ФІГ. 7b

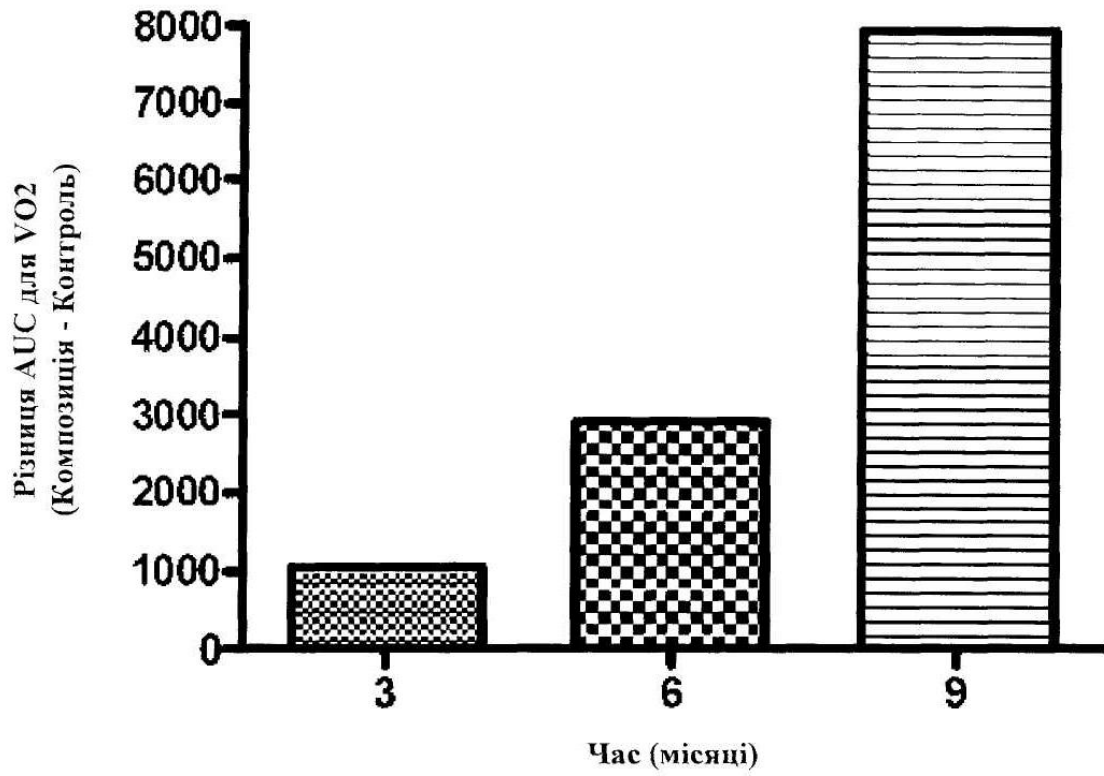


ФІГ. 7с

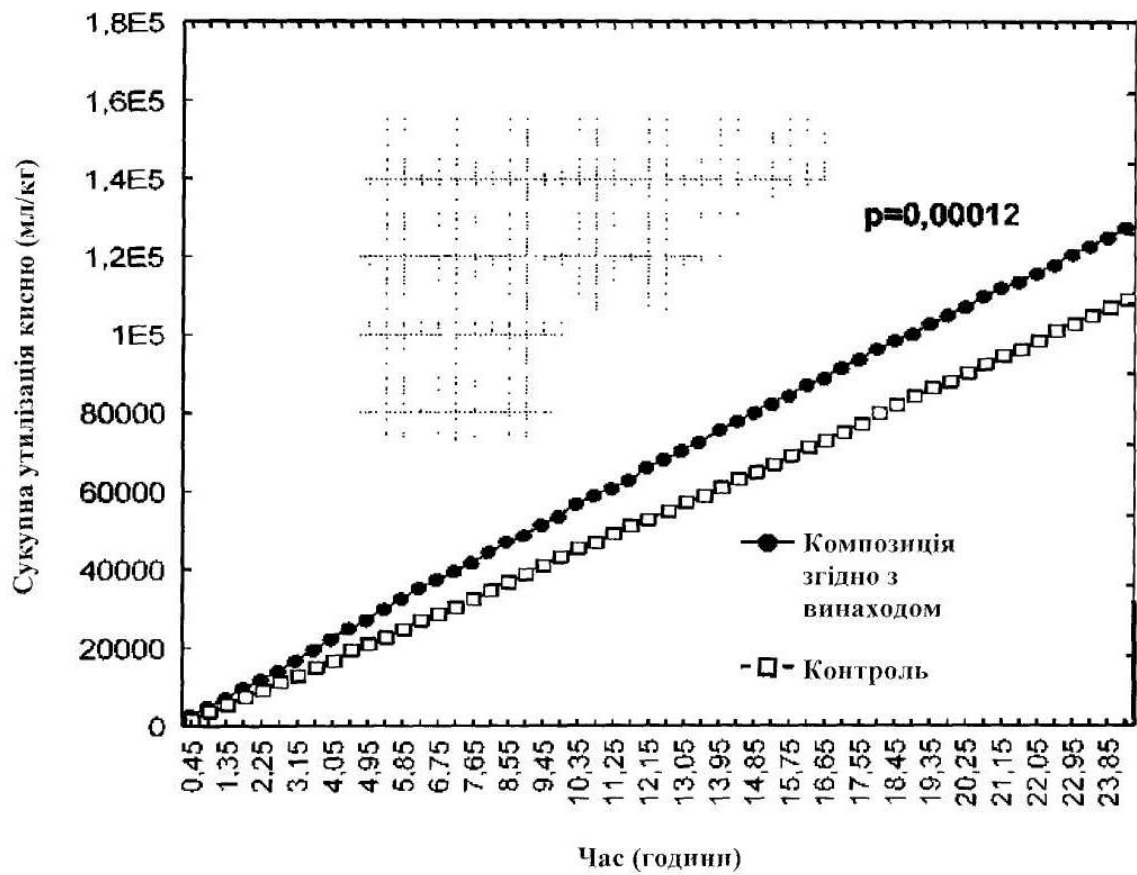


ФІГ. 7d

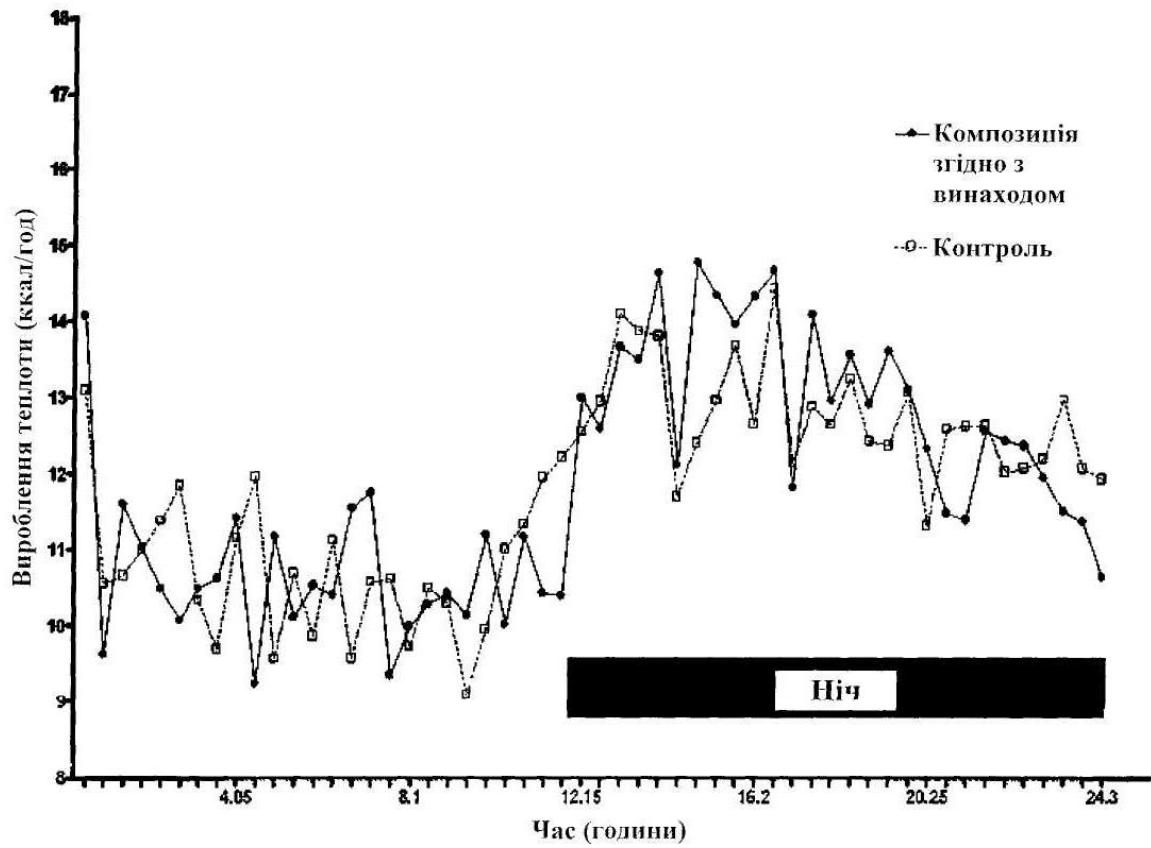




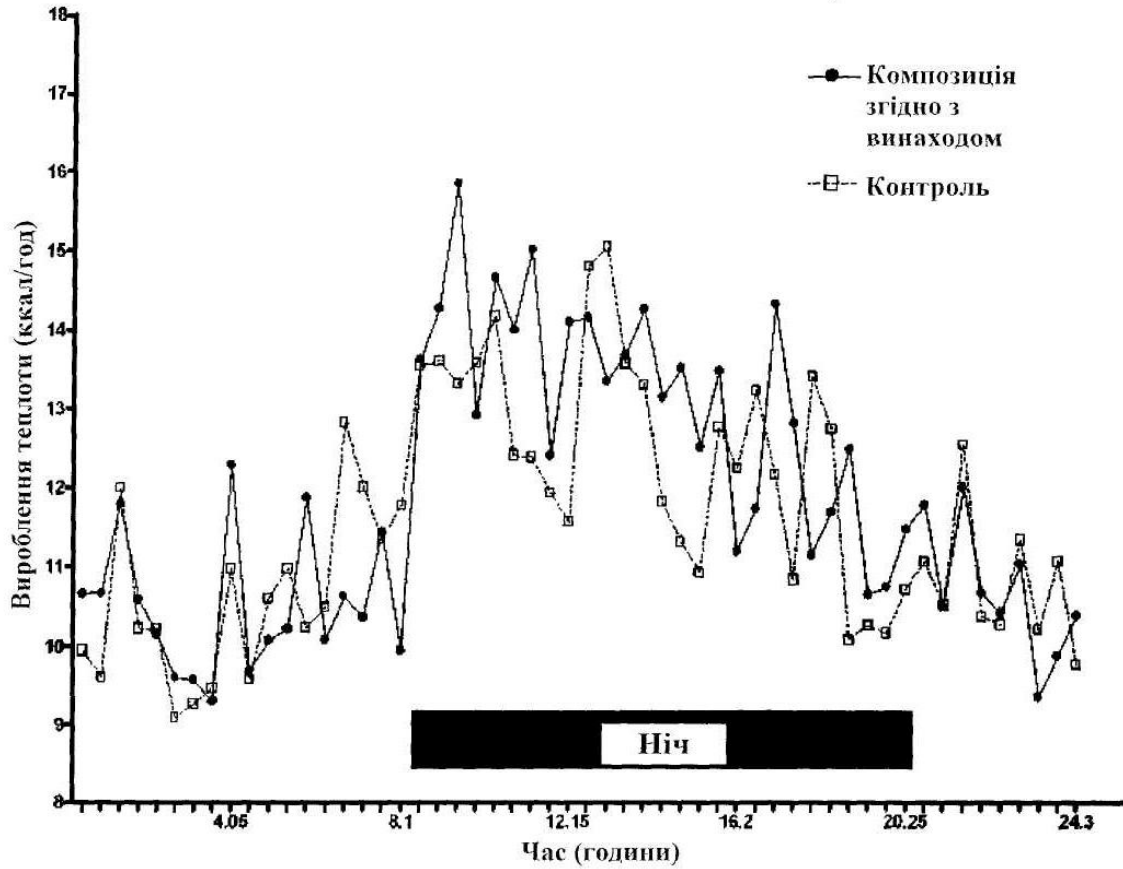
ФІГ. 7g



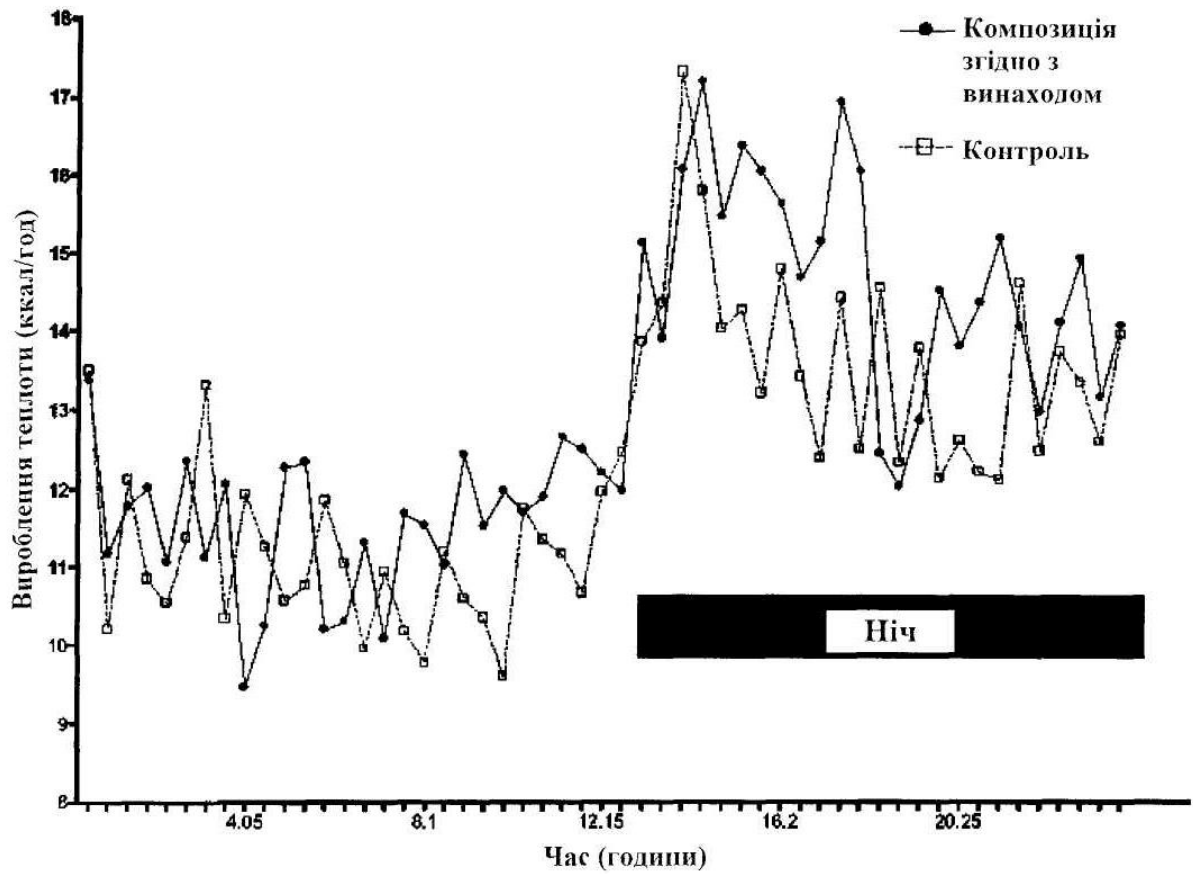
ФІГ. 7h



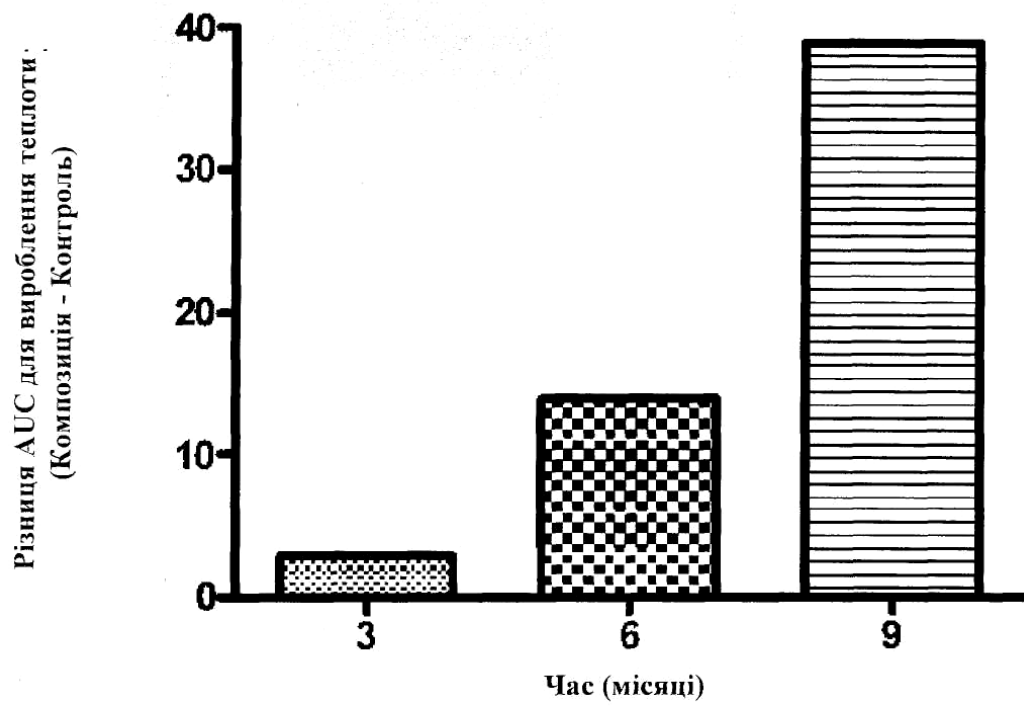
ФІГ. 8a



ФІГ. 8b

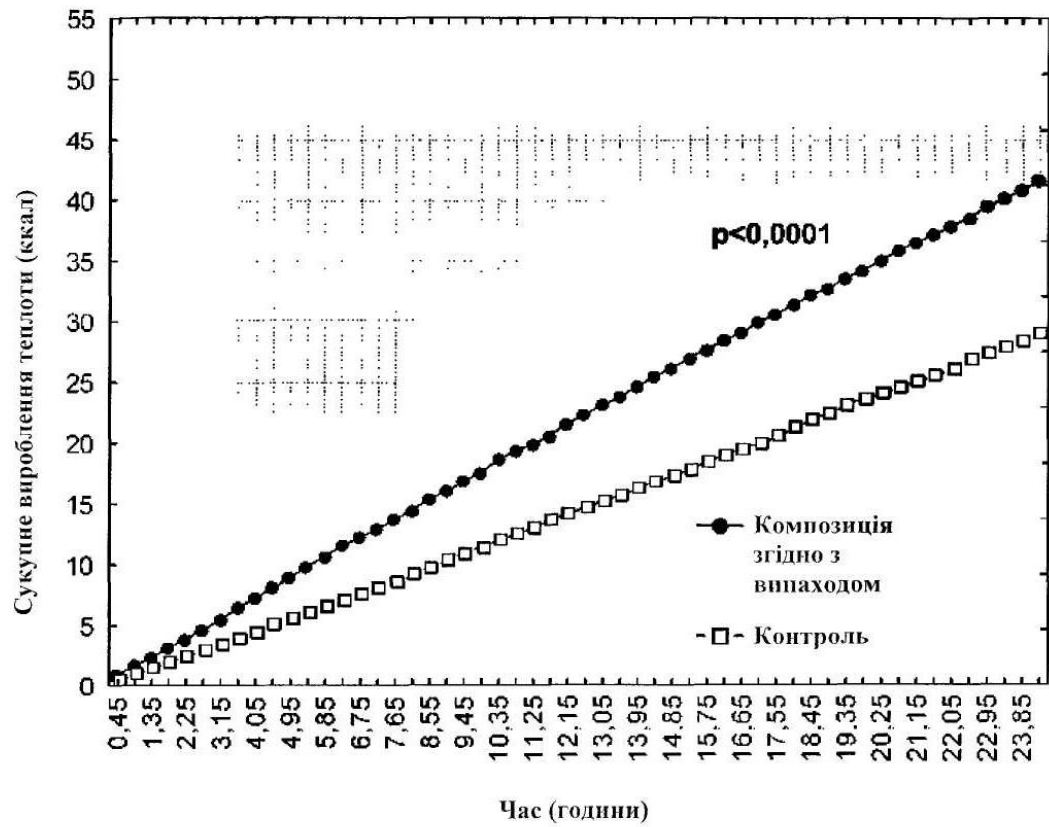


ФІГ. 8с



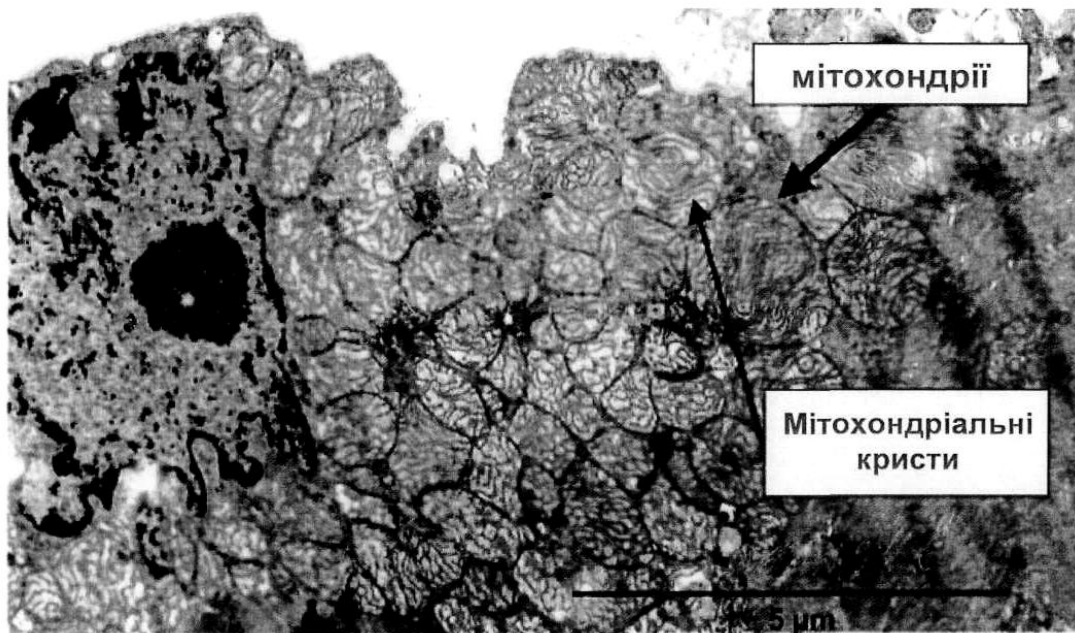
ФІГ. 8d





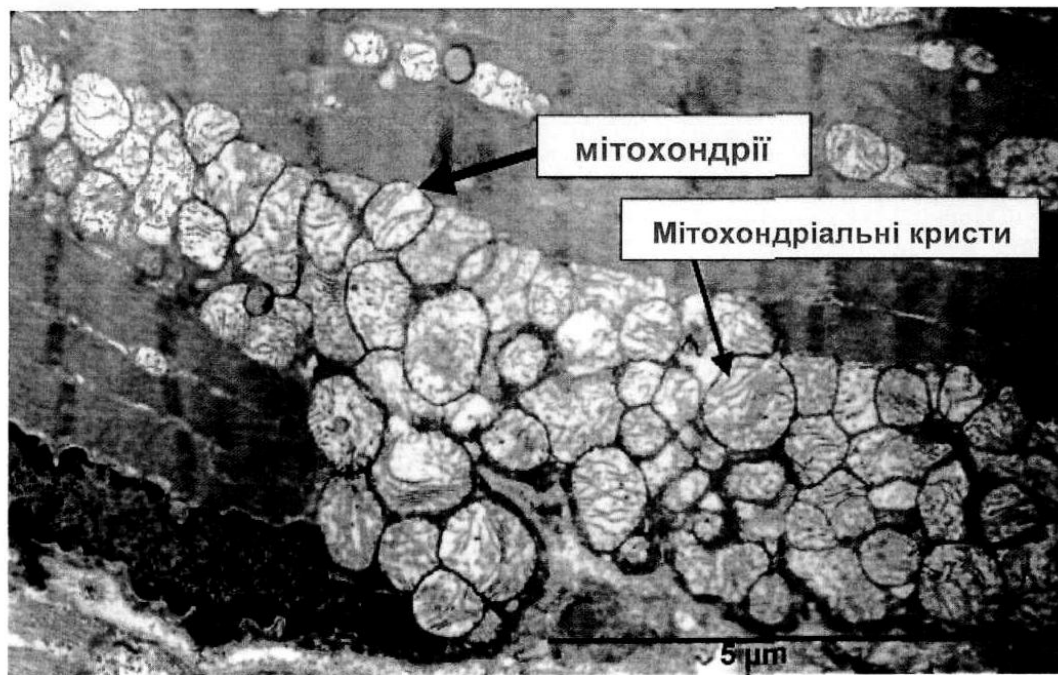
ФІГ. 8e

### Композиція згідно з винаходом

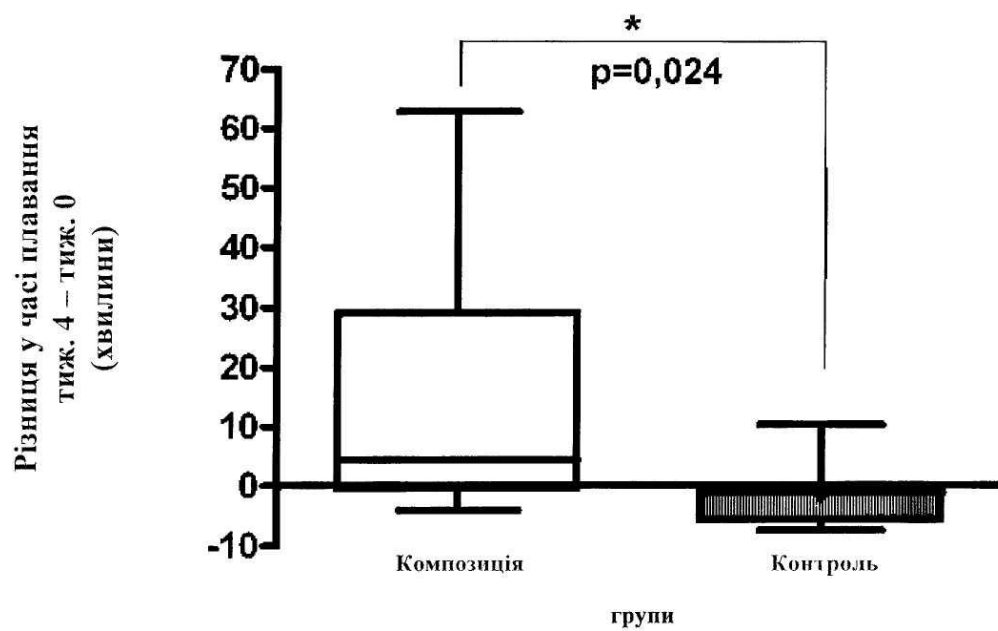


ФІГ. 9a

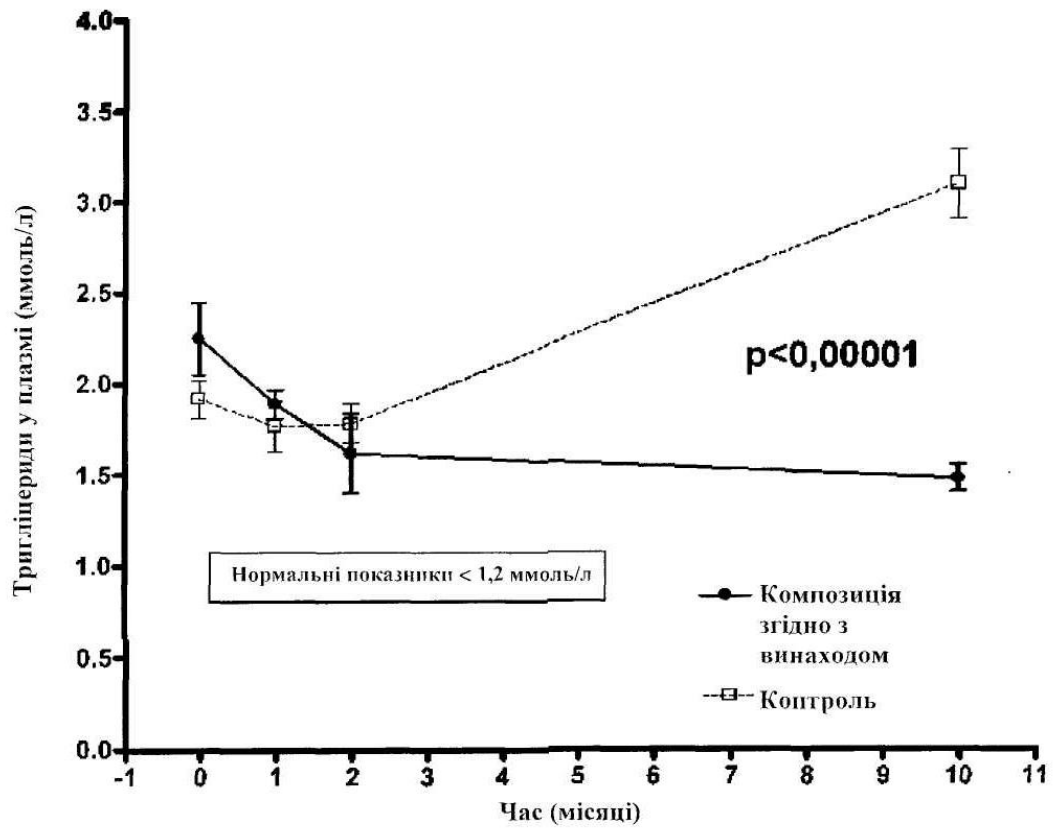
## Контроль



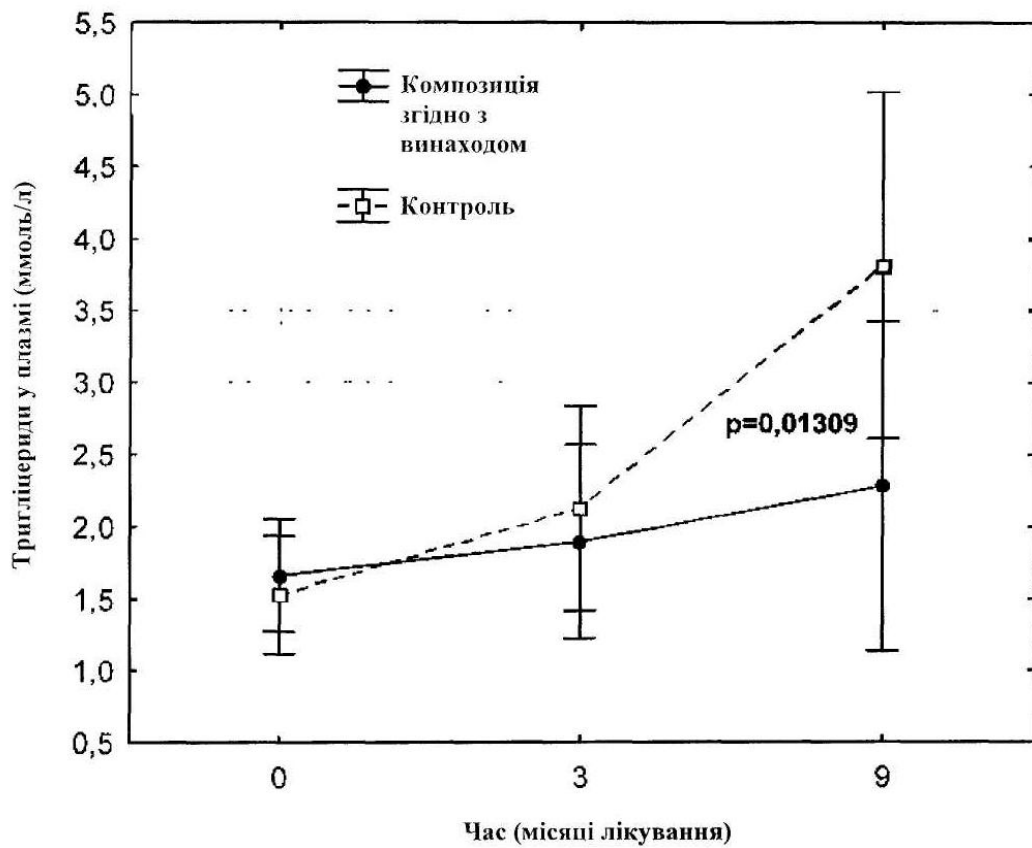
ФІГ. 9b



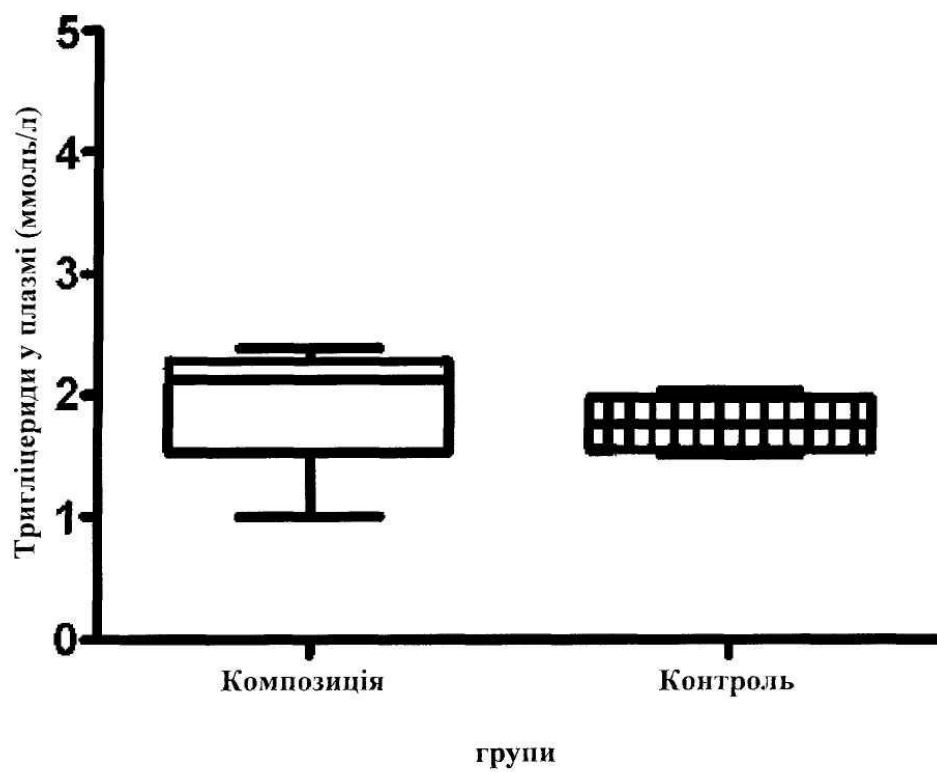
ФІГ. 10



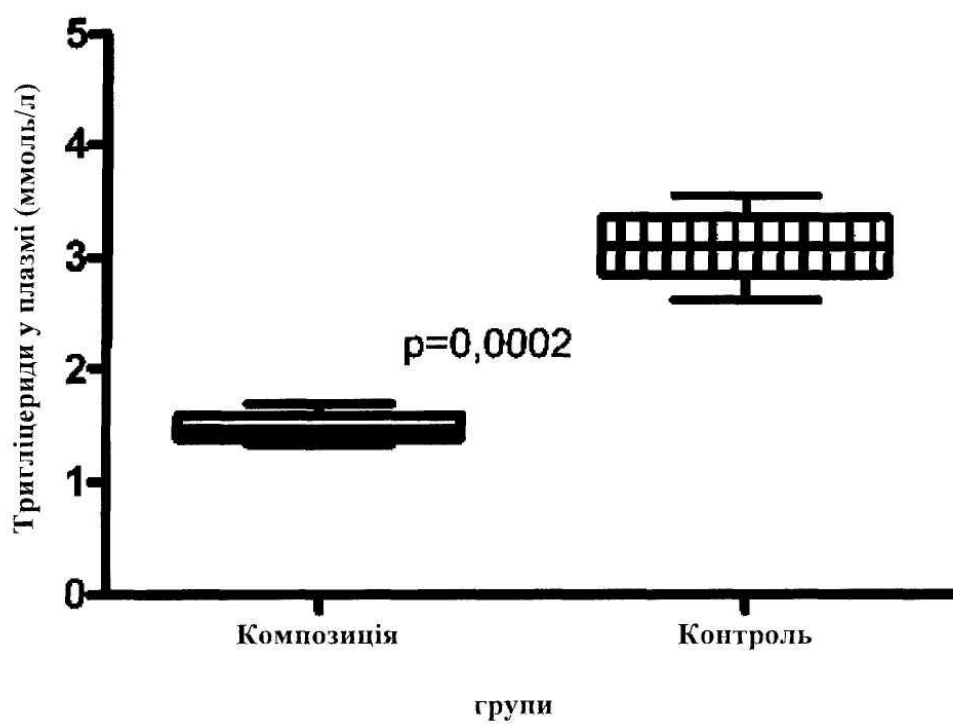
ФІГ. 11а



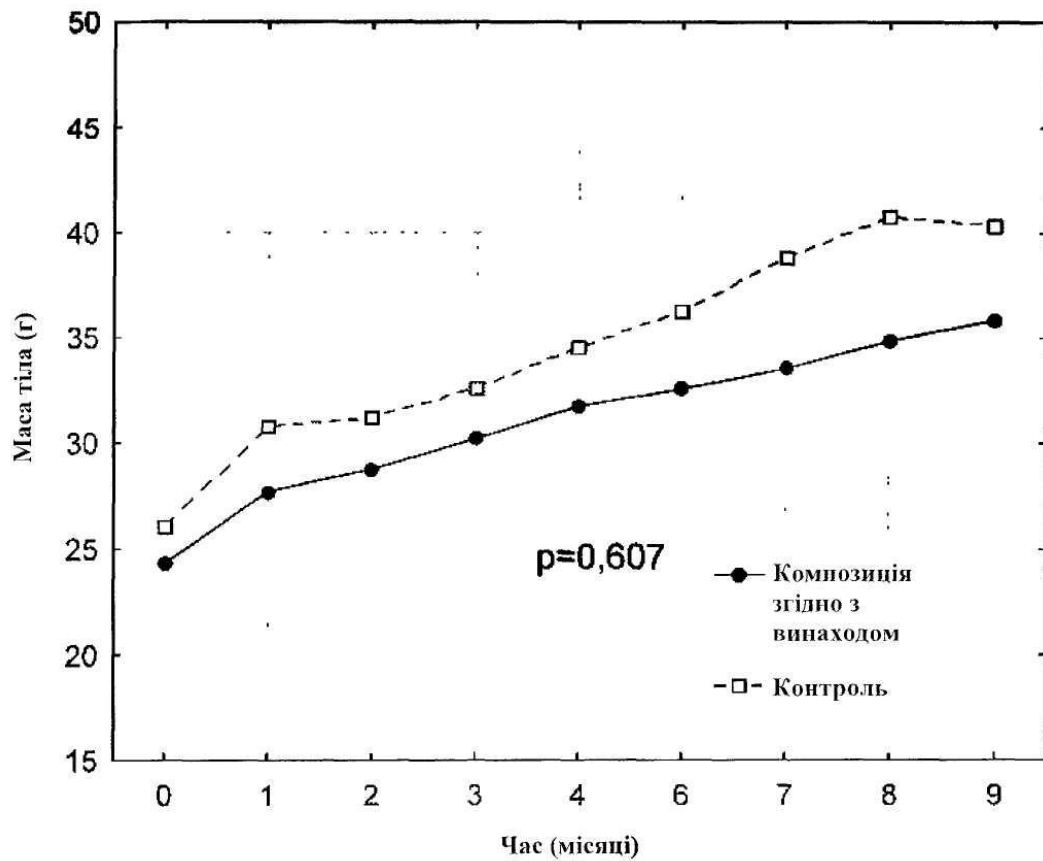
ФІГ. 11б



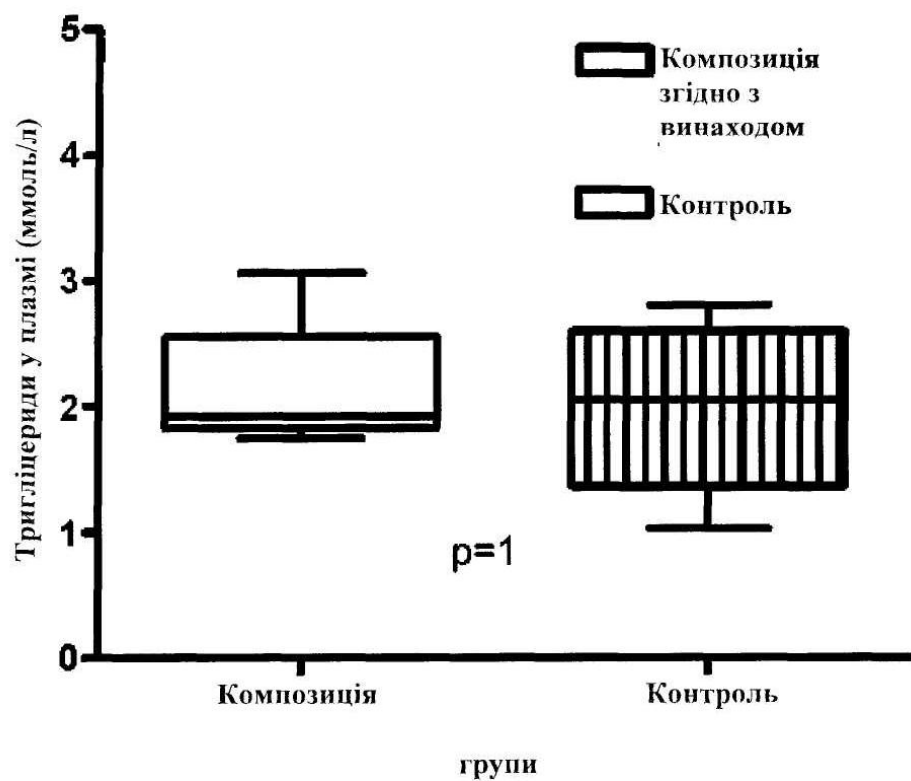
ФІГ. 12а



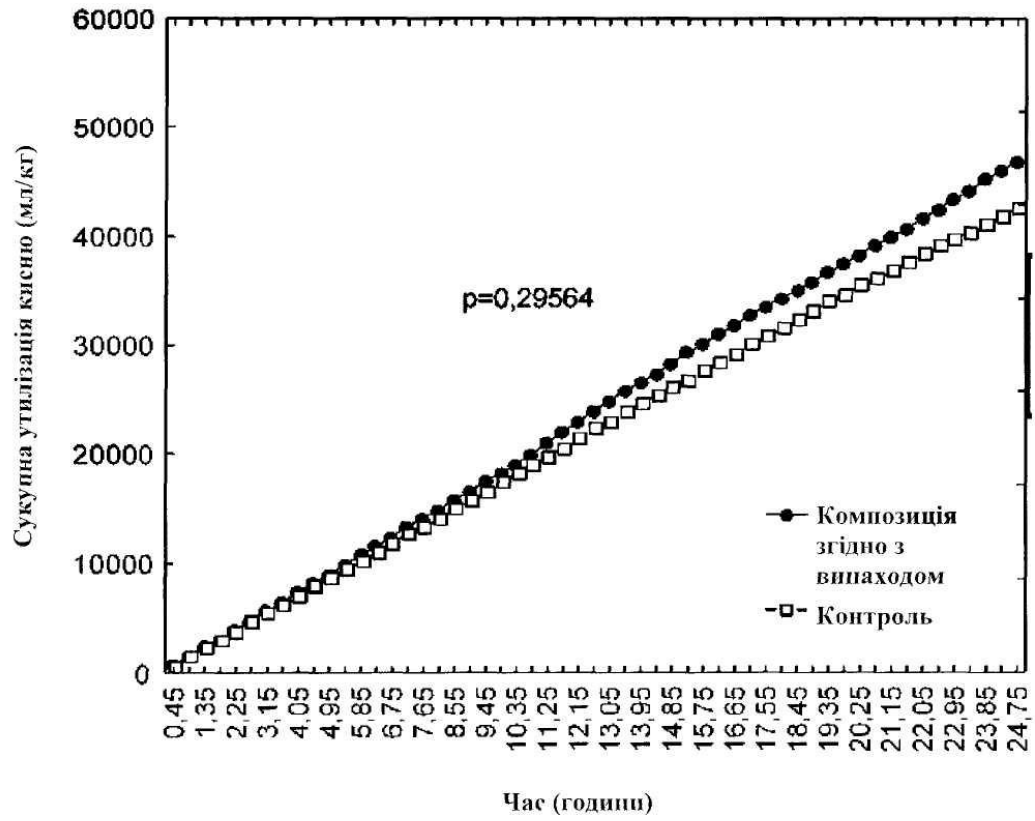
ФІГ. 12б



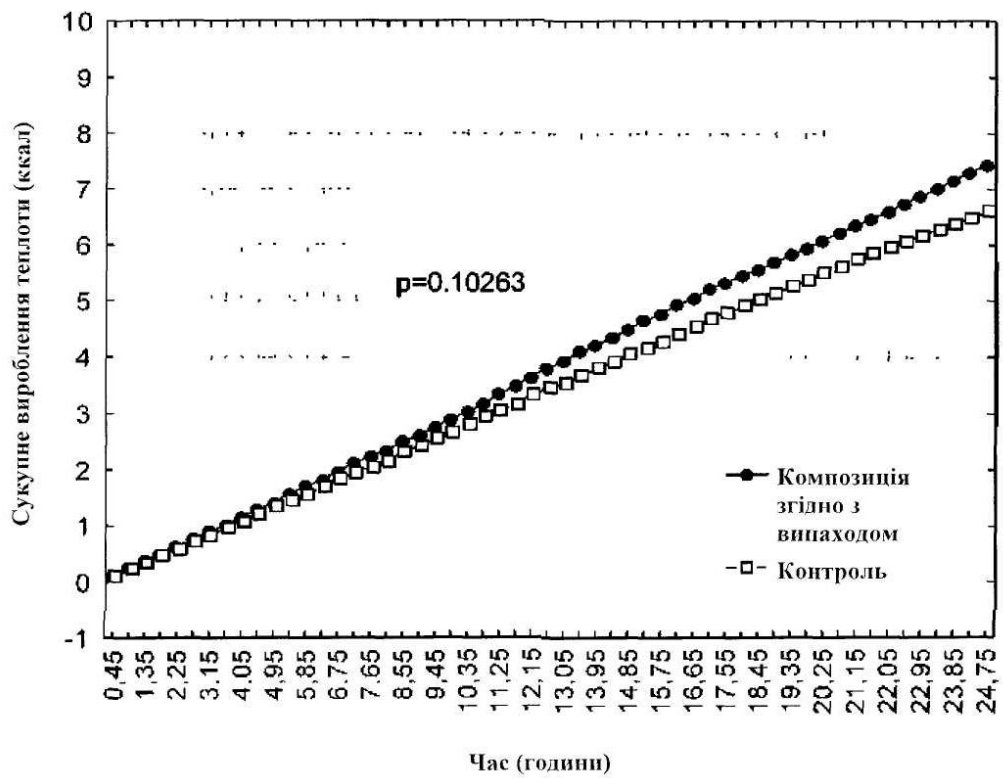
ФІГ. 13а



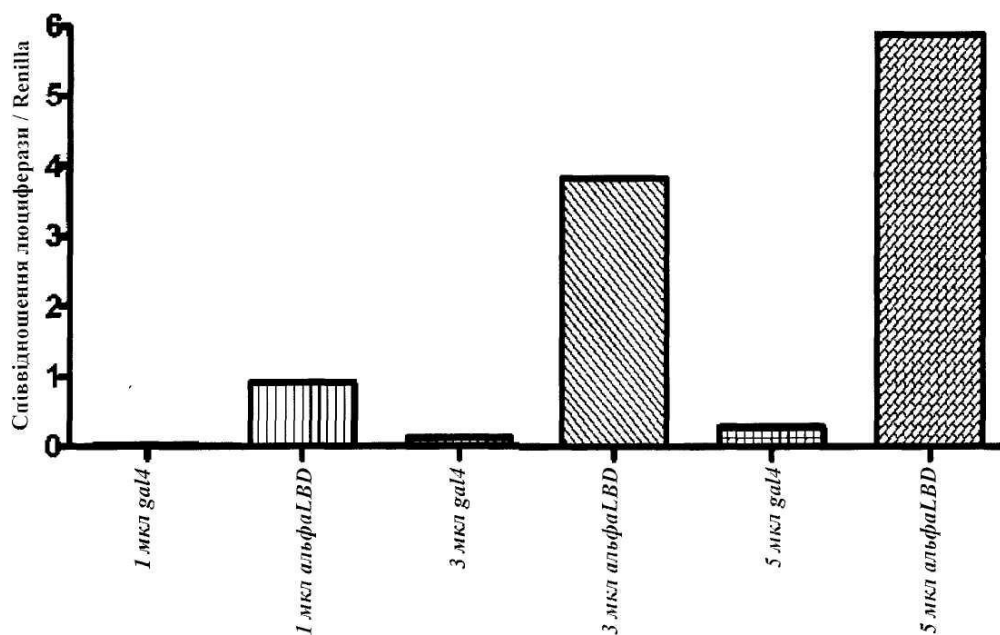
ФІГ. 13б



ФІГ. 13с



ФІГ. 13d



ФІГ. 14

**Гени-мішені PPAR-альфа, піддані підвищувальній регуляції у м'язах**  
 (\*збагачення композицією згідно з винаходом порівняно з контролем)

**Поглинання жирної кислоти**

<b>CEB1</b>	3,49614854	<b>ABCA1</b>	1,25607476
<b>LIPE</b>	3,2040358	<b>CD36</b>	2,95181319
<b>MGLL</b>	3,92655389		

**Мітохондріальне окиснення жирної кислоти**

<b>ACAA2</b>	2,00745053	<b>ACAT2</b>	2,50580403
<b>ACADM</b>	1,67161308	<b>HADH</b>	1,27745581
<b>ACADVL</b>	1,5188451	<b>HMGCS1</b>	2,84725028
<b>ACAD9</b>	2,94931806	<b>SLC25A1</b>	2,36925891
<b>DECR1</b>	2,42895757	<b>HIBCH</b>	2,52600452
<b>HADHB</b>	1,54951208		

**Пероксисомальне окиснення жирної кислоти**

<b>ABCD2</b>	3,31015463	<b>ACAA2</b>	2,00745053
<b>ACOX1</b>	1,48341923	<b>CYP4B1</b>	2,7877106
<b>EHHADH</b>	2,83032541	<b>ALDH1A2</b>	5,05235117
<b>ALDH3A2</b>	1,30356918	<b>ALDH9A1</b>	2,318474
<b>ALDH2</b>	2,16399101	<b>ALDH1A3</b>	1,62703052

ФІГ. 15

## Гени, які поліпшують трофічність м'язів

<b>HRAS</b>	5,32449125	<b>RASSF8</b>	2,24531139
<b>THY1</b>	6,22464916	<b>RASA1</b>	1,28172499
<b>RASD1</b>	2,38241099	<b>CFDP1</b>	3,96526134
<b>CCDC28B</b>	2,48449424	<b>GDF5</b>	1,41929071
<b>CCDC98</b>	3,2286061	<b>MYOG</b>	1,60633561
<b>TRIB2</b>	4,68603955	<b>TUBA3</b>	4,55468017

## Гени, які поліпшують нервово-м'язове з'єднання

<b>PKP2</b>	4,13750304	<b>ZNRF2</b>	1,82614626
-------------	------------	--------------	------------

## Гени, які поліпшують синтез білка м'язів

<b>PDIA6</b>	4,73241446
--------------	------------

## Гени, які поліпшують скорочуваність м'язів

<b>MYBPH</b>	5,01790252	<b>ACTC1</b>	5,76199977
<b>MYH3</b>	1,77686133		

(\*збагачення композицією згідно з винаходом порівняно з контролем)

ФІГ. 16

А



В

Назва шляху (MSigDB)	Показник	Імовірність
МЕТАБОЛІЗМ ПІРУВАТУ	1,16	0,0010
ШЛЯХ БІОПЕПТИДІВ	0,94	0,0014
ШЛЯХ SPRY	1,11	0,0014
ШЛЯХ PYK2	0,77	0,0021
ШЛЯХ ТРИВАЛОСТІ ЖИТТЯ	1,45	0,0022
ЦИКЛ ЦИТРАТУ_ЦИКЛ ТСА	1,43	0,0027
ШЛЯХ NFAT	0,64	0,0039
ШЛЯХ P38MAPK	0,90	0,0043
МЕТАБОЛІЗМ БУТАНОАТУ	1,06	0,0049
ШЛЯХ IGF1	1,03	0,0051
ШЛЯХ IL6	0,68	0,0051
ШЛЯХ MCSAPIN	0,74	0,0057
МЕТАБОЛІЗМ ПРОПАНОАТУ	1,14	0,0057
БІОСИНТЕЗ ПАНТОТЕНАТУ ТА COA	1,13	0,0061
МЕТАБОЛІЗМ ГІСТИДИНУ	1,29	0,0062
ОКИСНЮВАЛЬНЕ ФОСФОРИЛУВАННЯ	0,53	0,0073
ШЛЯХ СИГНАЛУ РЕЦЕПТОРА EGF	0,80	0,0074
ШЛЯХ FMLP	0,59	0,0075
ШЛЯХ EGF	0,75	0,0077
МИТОХОНДРІЇ	0,66	0,0077
РОЗПАД ВАЛІНУ, ЛЕЙЦИНУ ТА ІЗОЛЕЙЦИНУ	1,08	0,0060
БІОСИНТЕЗ УБІХІНОНУ	0,88	0,0082
МЕТАБОЛІЗМ АРГІНІНУ ТА ПРОЛІНУ	0,81	0,0087
ШЛЯХ HIF	1,18	0,0093
ШЛЯХ КЕРАМІДІВ	0,70	0,0095
ШЛЯХ GPCR	0,65	0,0096

ФІГ. 17

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601