

*На правах рукописи*

Одинец Алексей Глебович

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В БИОТЕХНОЛОГИИ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ  
ПРОДУКТОВ ДЛЯ ДИЕТИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ ИЗ БУРЫХ МОРСКИХ  
ВОДОРОСЛЕЙ

03.01.06 – Биотехнология  
(в том числе бионанотехнологии)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Москва – 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки государственном научном центре РФ Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва.

**Научные руководители:**

Член-корреспондент РАН, доктор  
медицинских наук

**Орлов Олег Игоревич**

Доктор медицинских наук, профессор

**Ильин Вячеслав Константинович**

**Официальные оппоненты:**

Доктор биологических наук, профессор  
главный научный сотрудник кафедры  
гидробиологии биологического факультета  
МГУ имени М.В. Ломоносова

**Хромов Виктор Михайлович**

Доктор медицинских наук, профессор  
кафедры медицинской биохимии,  
клинической лабораторной диагностики и  
фармации Института живых систем Северо-  
Кавказского федерального университета

**Алиева Елена Васильевна**

**Ведущая организация:**

Государственное научное учреждение Научно-исследовательский институт детского питания  
Российской академии сельскохозяйственных наук

Защита состоится «\_\_\_» марта 2015 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета  
Д 501.001.21 при Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова  
по адресу: 119234, Москва, Ленинские горы, дом 1, МГУ, корп. 12, Биологический  
факультет, ауд. М-1.

Тел.: 8(495)939-54-83, эл.почта: npiskunkova@rambler.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке МГУ и на сайте биологического  
факультета МГУ <http://www.bio.msu.ru/>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

**Н.Ф. Пискункова**

## 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### 1.1. Актуальность темы исследования

Бурые морские водоросли являются ценнейшим сырьем для различных отраслей экономики, в первую очередь, таких как пищевая и медицинская промышленность. Морские водоросли - наиболее "урожайные" растения моря, создающие до 150 тонн зеленой массы с гектара в год. Их запасы в Мировом океане исчисляются сотнями миллионов тонн. В настоящее время известно об использовании бурых водорослей человеком в самых различных целях: непосредственное употребление в пищу, использование в качестве корма сельскохозяйственным животным, внесение в почву в виде удобрений для повышения плодородия, производства гидроколлоидов и биологически активных веществ, широкое применение в медицине. Своим названием они обязаны присутствующему в них пигменту фукоксантину. В древнем Китае морскую капусту применяли для лечения нарывов и злокачественных опухолей. Индия давно знала о водорослях как эффективном средстве в борьбе с некоторыми заболеваниями желез внутренней секреции. Основными странами, развивающими добычу и переработку водорослей являются не только государства Восточно-Азиатского региона - Китай, Япония, Южная Корея, Филиппины, но и Норвегия, Великобритания, Франция, США, Германия, Чили. В морях нашей страны произрастает около 900 видов водорослей, из которых на долю бурых приходится 30 %.

Виды бурых морских водорослей *Fucus* и *Laminaria* имеют близкий химический состав. Оба вида богаты минеральными солями и микроэлементами, но *Fucus vesiculosus* содержит больше железа, ванадия, циркония, ниобия, молибдена, кобальта, магния, кальция в нем в 35 раз выше содержания марганца.

В остальном, химический состав *Fucus vesiculosus* сходен с видами бурых водорослей *Laminaria japonica* и *Laminaria saccharina*.

Существенно, что все вышеназванные элементы находятся в органических соединениях и поэтому лучше усваиваются организмом. Для бурых водорослей характерно содержание полимеров маннуроновой и гиалууроновой кислот, ламинарана, маннита. Углеводы водорослей обладают не только технологическими, коммерческими свойствами, но и являются биологически активными веществами. Так, альгиновая кислота и ее соли широко используются в различных отраслях хозяйства, пищевой и текстильной промышленности, медицине. Но, на сегодня, заслуживает внимания основная особенность полисахаридов водорослей - способность выводить из организма токсические вещества, соли тяжелых металлов, радионуклиды. Основным структурным полисахаридом бурых морских водорослей является альгиновая кислота. Это сополимер  $\beta$ -D маннуроновой и гулууроновой

кислот, не способный расщепляться и всасываться в желудочно-кишечном тракте человека. Эта особенность снижает биодоступность биологически-активных веществ. Очень важным свойством альгинатов (кальция и натрия) является их способность задерживать всасывание радиоактивного стронция в кишечнике, предотвращая таким образом его накопление в организме. Исследования по сорбционной активности альгиновой кислоты показывают, что металлы по сорбируемости на этом веществе можно расположить в ряд:  $Pb > Si > Ba > Sr > Ca > Co > Mn, Zn, Fe$ . Альгиновые гели используют как средства для иммобилизации клеток бактерий и дрожжей.

## **1.2. Степень разработанности темы**

Бурые морские водоросли содержат фармакологически активные природные соединения, которые привлекают исследователей всего мира. Широко изучены соотношения структура-функция для альгинатов и фукоидана. Исследования доказали противовоспалительное, антикоагулянтное и антиагрегантное, противоопухолевое, антирадиационное, иммуномодулирующее и противомикробное действие альгиновой кислоты и ее солей. Благодаря этому альгинаты получили применение в разных областях медицины, особенно в гастроэнтерологии.

Изучению механизмов действия фукоидана бурых морских водорослей посвящено большое количество исследований по всему миру. Для фукоидана доказан широкий спектр биологических эффектов: антикоагулянтный, противовирусный, антиоксидантный, гиполипидемический и противовоспалительный, противоопухолевый. Согласно опубликованным научным данным, фукоидан, как и альгинаты, эффективен для лечения больных с патологией желудочно-кишечного тракта.

Разработаны разные способы экстракции из водорослей биологически активных веществ, в том числе из *Fucus evanescens* и *Laminaria japonica*. Изучена биотехнология получения альгината кальция, в том числе с применением энзимов, а также влияние способов консервации на его свойства.

Структура клеточной стенки водорослей имеет ряд особенностей, поэтому является затруднительным получение биологически активных веществ при употреблении водорослей в рационе. Однако традиционные технологии переработки приводят к деградации витаминов и некоторых полисахаридов, в первую очередь фукоидана.

Требуется разработка новой биотехнологии получения фармакологически активных веществ из бурых морских водорослей для создания продуктов с дальнейшим использованием в качестве лечебно-профилактического питания.

### **1.3. Цель и задачи исследования**

**1.4.** Цель работы - разработка биотехнологии получения новых продуктов из бурых морских водорослей для диетического (лечебного и профилактического) питания, сохраняющих основные нутриенты: полисахариды, антиоксиданты и естественную микрофлору.

Решались следующие задачи исследования:

1. Обосновать и разработать аппаратно-технологическую схему, позволяющую создавать продукты для диетического (лечебно-профилактического) питания из бурых морских водорослей без использования консервантов, антиокислителей, стабилизаторов, ультразвуковой обработки и промышленных ферментов.

2. Разработать способ деструкции клеточной стенки при переработке бурых морских водорослей *Fucus evanescens* и *Laminaria japonica* с сохранением термолабильных нутриентов: сульфатированных полисахаридов (фукоидан), антиоксидантов и витаминов.

3. Создать технологические способы производства, сохраняющие нативную микрофлору продукта, и изучить возможность её использования в качестве фактора консервации.

4. Исследовать состав сульфатированных полисахаридов в конечном продукте.

5. Оценить радиопротекторную и пробиотическую активность продукта.

6. Изучить антиоксидантную активность сырья и конечного продукта.

7. Исследовать механизмы антивирусной активности фукоидана.

### **1.4. Научная новизна исследования**

Разработана научная концепция биотехнологии получения продуктов для диетического питания из бурых морских водорослей: Фукус исчезающий (*Fucus evanescens*) и Ламинария японская (*Laminaria japonica*).

Впервые получены продукты для диетического (лечебного и профилактического) питания с высоким содержанием биологически значимых нутриентов без использования физиологически несовместимых веществ и соединений, а также без обработки ультразвуком и использования промышленных ферментов.

Впервые в мире получено изображение взаимодействия фукоидана с вирусом гриппа H5N1. Изучены свойства и стабильность полученного комплекса, что позволяет объяснить механизм антивирусной активности фукоидана.

Проведена оценка суммарной антиоксидантной активности полученных продуктов для диетического (лечебного и профилактического) питания, а также исходного сырья.

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии изучен фракционный состав исходного сырья и продуктов для диетического (лечебного и профилактического) питания.

Изучено содержание фукоидана в исходном сырье и продуктах для диетического (лечебного и профилактического) питания. Впервые в мире произведена визуализация методом сканирующей зондовой микроскопии сульфатированного полисахарида фукоидана. Изучена конфигурация и получена функция распределения по массе.

Проведена оценка содержания хлорофиллов и родственных им соединений в продуктах для диетического (лечебного и профилактического) питания на основе бурых морских водорослей

### **1.5. Теоретическая и практическая значимость исследования**

Теоретическая значимость работы определяется подобранными технологическими параметрами, позволяющими получать из бурых морских водорослей Фукус исчезающий (*Fucus evanescens*) и Ламинария японская (*Laminaria japonica*) продукты для диетического (лечебного и профилактического) питания с сохранением основных нутриентов, ценнейших полисахаридов и природной микрофлоры.

Практическая значимость работы заключается в обоснованном применении продуктов для диетического (лечебного и профилактического) питания, обладающих антиоксидантной, антивирусной, радиопротекторной и пробиотической активностью, эффективных в комплексном лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта.

### **1.6. Методология и методы исследования**

Методология соответствует общепринятой схеме поиска биотехнологий при производстве продуктов диетического питания.

### **1.7. Основные положения, выносимые на защиту**

1. Разработаны новые методы и способы получения продуктов из бурых морских водорослей Фукус исчезающий (*Fucus evanescens*) и Ламинария японская (*Laminaria japonica*) для диетического (лечебного и профилактического) питания.

2. Созданные новые технологии производства из бурых морских водорослей продуктов для диетического (лечебного и профилактического) питания обеспечивают сохранение нутриентов, ценнейших полисахаридов и естественной микрофлоры.

3. Подтверждена радиопротекторная и пробиотическая активность предложенных продуктов.

### **1.8. Степень достоверности и апробация результатов**

Работа выполнена с применением современных методов биотехнологии, клеточной и молекулярной биологии, в сотрудничестве с ФГБУН Государственный научный центр РФ «Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва, Московский государственный университет, Институт биоорганической химии им. Шемякина и Овчинникова, клиническая база Российского научного центра восстановительной медицины и курортологии Росздрава,

Центр материнства и детства г. Хабаровск, Центр гастроэнтерологии Клинической университетской больницы им. Паула Страдыня (г. Рига), Латвийский Центр Морской Медицины (г. Рига). Полученные результаты подтверждены многочисленными экспериментами и обработаны с использованием современных методов статистического анализа.

Материалы исследования, основные результаты и положения диссертации доложены и обсуждены на следующих научных конференциях и симпозиумах: 8й всероссийской научно-практической конференции "Боевой стресс. Медико-психологическая реабилитация лиц опасных профессий" 2008 г.; конференции "Косметическое сырьё. Безопасность и эффективность" 2009 г.; Всероссийском форуме "Здравница 2008" и "Здравница 2005"; Международном конгрессе: «Актуальные проблемы восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии», г. Москва, 2005 г.; Всероссийском форуме "Здоровье нации - основа процветания России" 2008 г.; 7-м международном конгрессе "Биотехнология: состояние и перспективы развития" 2009 г.; Международном профессиональном форуме «DAILY BEAUTY» Москва, 14-16 декабря 2008 г.; 8-й международной конференции "Биоантиоксидант" (Москва, 2010 г.); Международном российско-французском симпозиуме, проведенном Обществом врачей восстановительной медицины, Карнак (Бретань) 2011г.; 8-й международной форум-выставке «РосБиоТех» конференции «Функциональные продукты питания и их роль в обеспечении рационального и сбалансированного питания населения России», Москва, Экспоцентр, 28 октября 2014 г.

По материалам диссертации получено 10 патентов РФ на изобретения и полезные модели. Работа награждена золотой медалью им. И.М. Сеченова за лучшую научную работу Учёным советом Московской Медицинской Академии им. И.М. Сеченова.

Результаты диссертационной работы внедрены в производство. Получены патенты и зарегистрированы ТУ "Водоросли бурые гомогенизированные для диетического (лечебного и профилактического) питания", "Водоросли бурые гомогенизированные со спирулиной и микроэлементами для диетического (лечебного и профилактического) питания". Применение продуктов для диетического (лечебного и профилактического) питания зарегистрировано в качестве новой медицинской технологии в учреждениях амбулаторного и стационарного типа, изданы методические рекомендации для врачей. Продукты зарегистрированы и поставляются, после проведения независимых лабораторных и клинических испытаний, на территорию Европейского союза, Украины. Получено разрешение на поставку в США.

Применение геля из бурых морских водорослей в комплексной терапии заболеваний зарегистрировано в качестве новой медицинской технологии.

### **1.9. Личный вклад автора**

Заключается в формулировании проблемы, постановке цели и задач исследования, выборе методологии для решения поставленных задач, планировании и проведении всех экспериментальных исследований в лабораторных и производственных условиях, теоретико-аналитической интерпретации результатов, разработке методических рекомендаций и осуществлении их промышленной апробации. Основные идеи работы, её тема, цель и задачи разрабатывались автором на основании его многолетних исследований

Автору принадлежит аргументация выбора исследования и разработка биотехнологии продуктов из бурых морских водорослей Фукус исчезающий (*Fucus evanescens*) и Ламинария японская (*Laminaria japonica*) для диетического (лечебного и профилактического) питания с сохранением основных нутриентов и природной микрофлоры; принципа сохранения основных нутриентов: сульфатированных полисахаридов (фукоидан), антиоксидантов и витаминов природной микрофлоры; способа концентрирования водных растворов биологически активных веществ; способа получения адаптогена со свойствами сорбента; способа повышения эффективности растительных препаратов; способ получения биологически активного препарата на основе морского растительного сырья; способа производства биологически активных продуктов из бурых водорослей; разработанное аппаратное обеспечение получения продукта для диетического (лечебного и профилактического) питания; обоснование результатов клинических наблюдений.

### **1.10. Публикации**

Основные положения диссертационной работы опубликованы в 35 научных работах, в том числе в 9 статьях и изданиях по перечню, рекомендованному ВАК Минобрнауки России для публикации материалов кандидатских диссертаций. Остальные работы опубликованы в виде 3 коллективных монографий и публикациях в отечественных и зарубежных изданиях.

### **1.11. Объем и структура диссертации**

Текст диссертации изложен на 133 страницах компьютерного текста и включает введение, 4 главы (Биотехнология бурых морских водорослей и её место в комплексной терапии заболеваний человека, Описание материалов и методов исследования, Результаты работы и их обсуждение, Клинические наблюдения), выводы, практические рекомендации, список литературы и список работ, опубликованных по теме диссертации. Работа проиллюстрирована 11 таблицами, 14 рисунками, 29 фотографиями. Список литературы включает 97 отечественных и 78 зарубежных источников.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**



**Во введении** представлена актуальность работы, сформулированы ее цель и задачи, научная новизна и практическая значимость.

### **Глава 1. Биотехнология бурых морских водорослей и её место в комплексной терапии заболеваний человека**

В литературном обзоре представлены предыдущие исследования по теме работы (Подкорытова А.В., Суховеева М.В. и др.), проведен аналитический обзор литературы, касающийся биотехнологии при производстве продуктов из бурых морских водорослей. Основной акцент сделан на биотехнологии получения препаратов.

Традиционно бурые водоросли используют для производства альгинатов – полисахаридов, извлекаемых из бурых водорослей, широко применяемых в медицине (в качестве антацида) и как пищевые добавки (загустители), но это направление не является главным в их переработке. Бурые водоросли широко используются в качестве пищевых продуктов и источника биологически активных веществ. В настоящее время получение отдельных биологически активных веществ из водорослей переходит на промышленную основу в связи с целесообразностью их широкого использования для профилактики лечения многих заболеваний (Подкорытова А.В., Суховеева М.В. и др.).

В таблице 1 перечислены виды бурых водорослей в зависимости от условий их произрастания и содержания альгината (альгиновой кислоты) - важнейшего компонента, определяющего сорбирующие свойства токсинов, солей тяжелых металлов и радионуклидов (Кизеветтер И.В., Суховеева М.В., Шмелькова Л.П., 1981).

**Таблица 1**

**Содержание альгиновой кислоты в бурых водорослях  
(Кизеветтер И.В., Суховеева М.В., Шмелькова Л.П., 1981.; Суховеева М.В.,  
Подкорытова А.В. 2006.)**

Вид бурых водорослей	Содержание альгиновой кислоты, % на сухое вещество
<i>Laminaria saccharina</i>	11,8-32,8
<i>Laminaria gurjianovae</i>	15,8 - 30,7
<i>Laminaria angustata</i>	27,9 - 28,1
<i>Laminaria bongardiana</i>	11,8 - 36,6
<i>Laminaria digitata</i>	22,6 - 38,1
<i>Laminaria japonica</i>	27,2 - 33,8
<i>Laminaria cichorioides</i>	27,2 - 33,8
<i>Costauia costata</i>	21,2 - 25,8

Как видно из таблицы, в сухом веществе *Laminaria japonica* содержится преобладающее количество альгиновой кислоты (от 22,6 до 38,1%) в зависимости от района и стадии развития водорослей.

Из бурых водорослей, кроме альгинатов, получают еще ряд биологически активных компонентов – маннит, ламинаран, фукоидан, йодсодержащие комплексы, минеральные концентраты, концентраты аминокислот или их самостоятельные препараты, например, глутаминовую кислоту. Доказано, что альгиновая кислота и ее соли избирательно связывают стронций как в модельных экспериментах, так и в организме человека и, следовательно, являются эффективным радиозащитным средством, не нарушающим кальциевый обмен в организме человека. Альгинат натрия обладает гемостатическими (способность останавливать кровотечение) и обволакивающими свойствами, что играет положительную роль в лечении таких заболеваний, как гастрит и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Ламинария японская является основным промысловым видом Приморья. Химический состав бурых водорослей представлен: 5-15% белка, 70% углеводов, 1-3% липидов, 20-25% сухого веса. Бурые водоросли в среднем содержат 20-35 % минеральных веществ, в состав которых входят все жизненно необходимые макро- и микроэлементы: калий, магний, кальций, натрий, железо, молибден, марганец, медь, цинк.

**Таблица 2**

**Общий химический состав и количественная характеристика бурых морских водорослей(Кизеветтер И.В., Суховеева М.В., Шмелькова Л.П.,1981; Суховеева М.В., Подкорытова А.В., 2006)**

Наименование веществ	содержание в % на сухое вещество	
	Ламинарии	Фукусы
Альгиновая кислота	15,0-32,6	9,1 - 28,0
Азотистые вещества	6,8 - 15,5	4,6-5,9
Водорослевый крахмал (ламинаран)	8,5 -19,6	до 8,5
Целлюлоза (альгулеза)	5,7-6,2	5,7 - 7,4
Манит	3,7-28,9	до 2,5
Пентозаны	6,5-10,6	20,5-29,0
Растворимые в эфире вещества	0,3-1,6	0,5-2,2

Азотистые вещества представлены 17 аминокислотами, среди которых 7 незаменимых. Свободные аминокислоты, и особенно глутаминовая кислота, содержание которой достигает 50 % от суммы свободных аминокислот, формируют вкусовые качества съедобных бурых водорослей, а также выполняют определенные физиологические функции в растениях, участвуя в развитии репродуктивных органов (Подкорытова А.В., Шмелькова Л.П.,1983). В процессе обработки ламинарии японской происходит освобождение альгиновой кислоты, которая и определяет основные свойства геля из бурых морских

водорослей. Альгинаты, удельный вес которых составляет 35% среди компонентов геля из бурых морских водорослей, обладая уникальной сорбирующей способностью, в т.ч. способностью связывать тяжелые металлы, токсические и радиоактивные вещества, образуя с ними сложные комплексы. Вследствие того, что альгинаты в кишечнике не перевариваются и не всасываются, а выводятся с калом, то вещества, связанные с ними, свободно выводятся из организма. Поэтому гель из бурых морских водорослей может применяться для ускоренного выведения из организма различных токсических вещества, таких как свинец, ртуть, кобальт, этанол, а также радиоактивных элементов, производных урана. Это касается не только токсинов, которые проникают в организм человека с пищей и водой, но и других токсических веществ, попадающих в просвет кишечника из органов, тканей, крови.

Морские водоросли аккумулируют из морской воды целый ряд витаминов (А, С, D, В1 В2, В3, В6, В12, К, РР, фолиевую и пантотеновую кислоты), что представлено в Таблице 3.

**Таблица 3**

**Содержание витаминов в бурых морских водорослях (в % сухого остатка)**

Витамин	Содержание, %	Витамин	Содержание, %
Тиамин (В1)	0,47-0,68	Липоевая кислота	0,06
Рибофлавин (В2)	0,3-0,6	Биотин (Н)	0,03
Пантатеновая кислота (В3)	0,9	Никотинамидниацин (РР или В5)	3,7-5,6
Пиридоксин (В6)	0,3-3	Аскорбиновая кислота (С)	3-362
Фолиевая кислота (В9)	0,06	Каротин (витамин А)	0,24-0,27
Цианокобаламин (В12)	0,3-7,6	Витамин D	0,009-0,01
а-Токоферол (Е)	4,4-5,9	Холин	2,4-62
Инозитол	6-119		

Особую значимость для населения всех возрастных групп, имеет разработка новых пищевых технологий которые в малых объемах обеспечивают физиологическую норму и потребность человека необходимых микро- и макроэлементах, витаминах, аминокислотах, других биологически активных веществах и введение их в рацион питания.

Одной из дополнительных возможностей лечения могло бы стать диетическое питание. Диетическое питание определено как питание, которое, благодаря специфическому составу или особому производственному процессу, предусмотрено для приёма лицам, у

которых нарушен обмен веществ, или лицам, которые, находясь в особом физиологическом состоянии, должны принимать под контролем отдельные питательные вещества.

Гомогенизированный гель из бурых морских водорослей является продуктом, адекватным для решения проблем оптимизации питания. Это натуральный продукт, вырабатывается из дальневосточных морских водорослей, главным образом из *Laminaria Japonica*, в своем составе, в необходимых для организма человека дозах: микро- и макроэлементы (йод, кальций, цинк, магний, железо, селен и т.д.); витамины, биологически активные вещества, полисахариды - фукоидан, ламинарины, альгиновые кислоты. В углеводах бурых морских водорослей из класса *Sargassum*, и фукус (*Fucus vesiculosus*) обнаружены три вышеупомянутых типа полисахарида, микро- и макроэлементы, а также витамины (А, К, Е), жирные кислоты и аминокислоты, микроэлементы. Гель из бурых морских водорослей из *Laminaria japonica* - пищевой продукт, который получен путем сложного низкотемпературного гидролиза.

Высокотемпературные методы изоляции биологически активных веществ из бурых морских водорослей (микро- и макроэлементы, витамины, полисахариды) - неприемлемы поскольку они приводят к разрушению термолабильных нутриентов и в первую очередь, фукоидана.

## **Глава 2. Описание материалов и методов исследования**

### **Материалы и методы исследования**

Аппаратное обеспечение технологического процесса: Универсальная микроэмульсионная установка УМУ-1000 (Завод нестандартного технологического оборудования. г. Щёлково). Микроскопия и контроль деструкции клеток: Исследовательский микроскоп Биомед-6ПР ЛЮМ2. Измерение концентрации сульфатированных полисахаридов и других нутриентов: Спектрофотометр СФ-56 (производство: ЛОМО, Россия). Измерение содержания микро- и ультрамикроэлементов: ИСП-АЭС спектрометр Optima 2000 DV (Perkin Elmer, США). Визуализация полисахаридов: SolverP-47 bio фирмы «НТ-МДТ» (Россия), АСМ- изображения в прерывисто-контактном режиме, с использованием сверхострых кантиллеров высокого разрешения производства «Нанотюнинг».

Определение антиоксидантной активности: Измерения проводились на анализаторе антиоксидантной активности «ЦветЯуза-01-АА» с помощью амперометрического метода детектирования, основанного на измерении электрического тока, возникающего при окислении исследуемого вещества (или смеси веществ) на поверхности рабочего электрода при определенном потенциале.

Определение содержания основных нутриентов осуществлялась на системе высокоэффективной жидкостной хроматографии Цвет-Яуза-04

Облучение образцов на РХМ-γ-20 установки Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева. Доза облучения составила от 0,18 кГр до 22 кГр. Дозиметрия проведена ферросульфатным методом с использованием дозиметра Фрикке, мощность дозы равна  $0.13 \pm 0.01$  Гр/с.

Анализ пигментов проведен методом экстракции в водном растворе с последующим УФ-спектроскопическим анализом.

Фукозу определяли экстрагированием дистиллированной водой на водяной бане, с последующей обработкой ацетатом свинца и гидроокисью бария. Образующийся осадок разбавляли серной кислотой с последующим упариванием. Галактозу и ксилозу определяли по общепринятой методике.

Альгиновую кислоту определяли последовательной обработкой "Водоросли бурые гомогенизированные" дистиллированной водой (размачивание, набухание), с последующей обработкой формалином и едким натром. Образующийся экстракт обрабатывали соляной кислотой. Полученную взвесь альгиновой кислоты определяли количественно.

### **Глава 3. Результаты работы и их обсуждение**

#### **Разработка биотехнологии получения бурых морских водорослей при производстве продуктов для диетического (лечебно-профилактического) питания.**

Предложенная биотехнология базируется на результатах исследования основных свойств фукоидана, т.к. этот полисахарид является важной составной частью исходного материала и обладает противовирусным действием. Для реализации в производственных условиях новой технологии в работе разработаны способы, получившие патентное подтверждение: способ концентрирования биологически активных веществ и создана оригинальная установка для его реализации; способ производства адаптогена со свойствами сорбента на основе бурых морских водорослей; способ повышения эффективности растительных препаратов; способ производства биологически активного препарата на основе морского растительного сырья; способ производства биологически активных продуктов из бурых морских водорослей. С целью повышения эффективности производства и качества продукта разработано и внедрено оригинальное аппаратное обеспечение.

Проведено исследование состава и основных свойств полученного продукта, в том числе его дисперсионные, антиоксидантные, противовирусные. Особое значение при этом имеет сохранность ценных биологически активных веществ и нутриентов, к которым относится в том числе полисахарид фукоидан, порфирины, хлорофилл, йод. Предлагаемая

технология не предполагает использования потенциально опасных соединений, ультразвуковой обработки, высоких температур и коммерческих ферментов, поскольку данные факторы, хотя и повсеместно распространены в промышленном производстве, могут снизить лечебно-профилактический эффект предлагаемых продуктов и повысить их аллергенность.

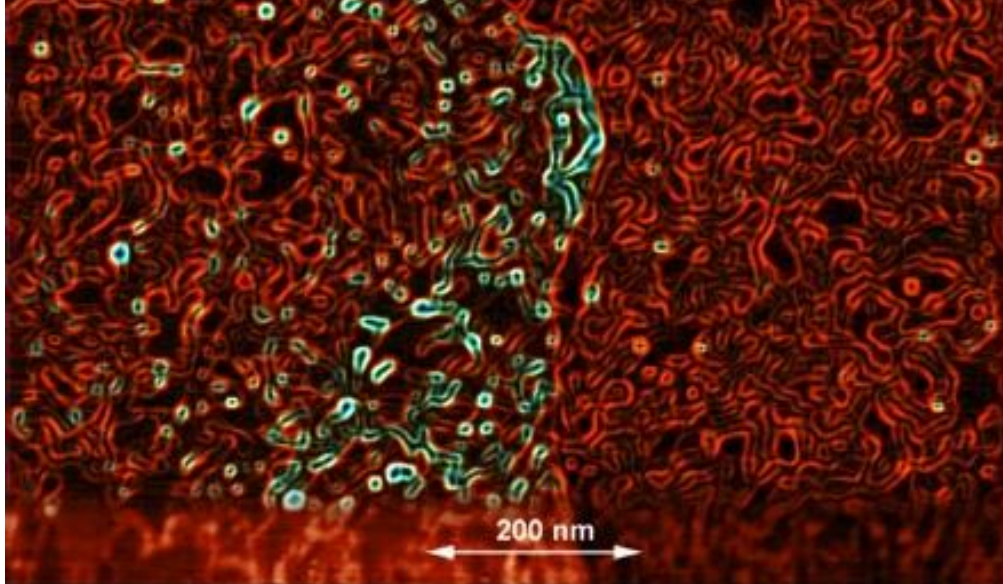
Для решения поставленной задачи изучено содержание в исходном сырье и конечном продукте фукоидана, и проведена оценка функции распределения по массе, конфигурации и выявлен механизм его противовирусной активности.

Согласно проведенным исследованиям состава образца продукта «Водоросли бурые гомогенизированные (ламинария) для диетического (лечебного и профилактического) питания» ТУ 9284-008-58673502-04, изготовленного из морских водорослей рода *Laminaria*, с использованием совокупности аналитических методов анализа (экстракция водного раствора с последующим осаждением  $\text{HCl}$ , высокоэффективная хроматография и УФ-спектроскопия) был установлен качественный и количественный состав содержащихся в нем хлорофиллов, продуктов их биологической деградации, а также определено количество содержащейся в нем альгиновой кислоты. Согласно проведенным исследованиям состава образца препарата "Водоросли бурые гомогенизированные (ламинария и фукус) для диетического (лечебного и профилактического) питания", изготовленного из морских водорослей рода *Laminaria*, с использованием совокупности аналитических методов анализа был установлен качественный и количественный состав содержащихся в нем хлорофиллов, продуктов их биологической деградации, а также определено количество содержащейся в нем альгиновой кислоты.

Исходный образец препарата «Водоросли бурые гомогенизированные» является желеобразной неоднородной массой бурого цвета со специфическим запахом. Содержание воды в образце составляет 83 %. Содержание альгиновой кислоты в образце составляет 20 % ( $201,4 \pm 3,9$  г/кг сырого веса образца).

Важнейшим аспектом является изучение взаимодействия вирусных частиц с фукоиданом, но этот процесс ранее не изучался (фотография 27).

Целью данной части работы было изучение взаимодействия фукоидана с поверхностью вирусных частиц, имеющих липопротеиновую оболочку. Для выявления такого взаимодействия очень хорошо подходит метод АСМ, так как именно он дает информацию о микрорельефе поверхности и позволяет измерить не только длину, но и высоту наблюдаемых объектов.



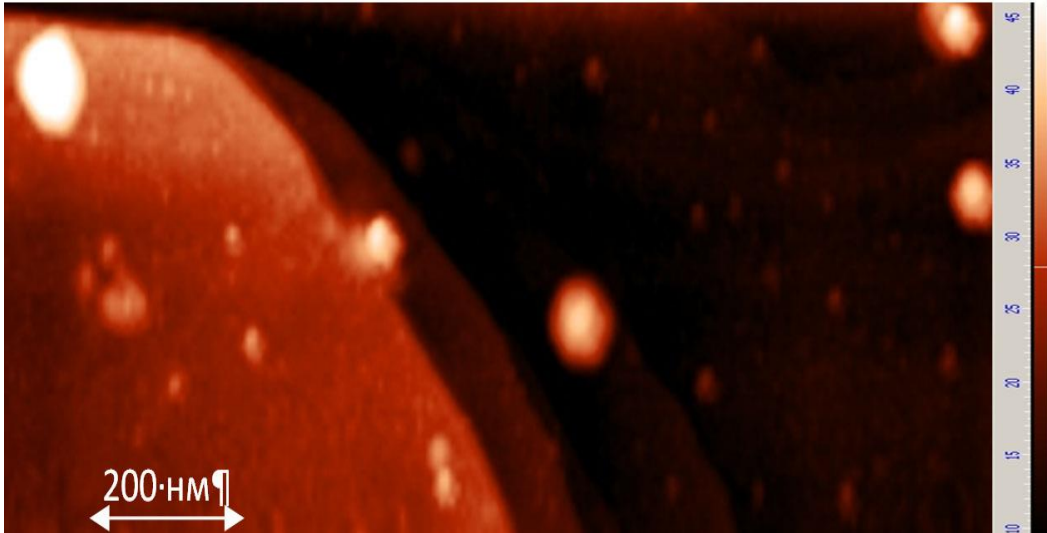
Фотография 27.  
АСМ изображение фукоидана

В данном эксперименте проводились АСМ-измерения высоты вирусных частиц до и после обработки их водными растворами фукоиданов (концентрация 1 и 100 нг/мл соответственно). Вирусные частицы в растворе фукоиданов наносились на подложку и высушивались. В случае наличия такого взаимодействия и «налипания» молекул фукоидана на липопротеиновую оболочку вирусной частицы, ее высота должна была увеличиваться, что можно измерить с помощью АСМ. Для получения статистически достоверных результатов было получено несколько десятков АСМ-изображений как препаратов вирусных частиц, так и препаратов, обработанных раствором фукоидана. Были измерены высоты вирусных частиц (до 200 частиц в каждом случае). На фотографии 28 представлены АСМ-изображения вирусных частиц, после взаимодействия с молекулами фукоидана.

Синим цветом выделено распределение высот вируса гриппа до взаимодействия с фукоиданом (среднее значение высоты – 40 нм). Красным – обозначено распределение комплексов вирусных частиц с фукоиданом в концентрации 1 нг\мл. (среднее значение высоты – 45 нм). Зеленым – при концентрации фукоидана 0.1 мкг\мл (среднее значение высоты – 53 нм). Можно видеть, что средний размер вирусных частиц после обработки их фукоиданами значительно изменяется. При обработке фукоиданами в небольшой концентрации (0,1 мкг/мл средняя высота частиц увеличивается с 40 до 45 нм).

При увеличении концентрации раствора до 1 мкг/мл средняя высота частиц достигает 50 нм. (фотография 29). Эти данные могут свидетельствовать о наличии взаимодействия между положительно заряженными группами липопротеинов вирусной оболочки и отрицательно заряженными сульфатными группами фукоиданов.

Мы не можем на основании этих данных судить о специфичности взаимодействия фукоиданов с поверхностью вирусных частиц. Ранее было показано, что фукоиданы препятствуют именно проникновению вируса в клетку и не оказывают действия на процессы синтеза вирусных белков.



Фотография 28. АСМ-изображения вирусных частиц

Предполагалось, что это происходит за счет возникающей ионной связи отрицательно заряженных групп сульфатированных фукоиданов с противоположно заряженными компонентами клеточной мембраны. Данные о специфичности этого взаимодействия практически нет.

О том, что увеличение высоты вирусных частиц после обработки их раствором водным раствором фукоидана объясняется «налипанием» на вирусную частицу именно молекул фукоидана, можно судить только по подтвержденной предварительными исследованиями с помощью АСМ чистотой полученного препарата фукоидана.

Таким образом, в наших экспериментах показано, что существует взаимодействие фукоиданов непосредственно с вирусными частицами и, возможно именно оно ответственно за противовирусные свойства этих соединений. Противовирусный эффект этих соединений может быть обусловлен инкапсулированием вирусных частиц и их дезактивации вследствие этого.

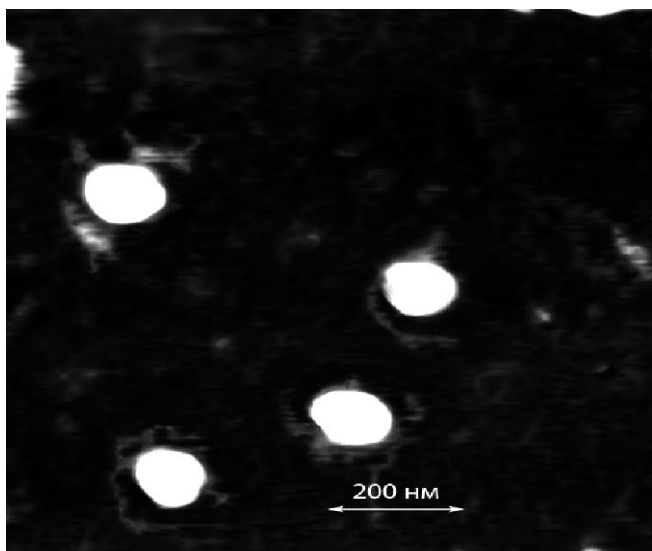
По литературным данным известно (Ефимов А.А. ,2007; А.А. Pascal, L. Caron, B. Rousseau, K. Larouge, J. – С., 1998), что в ламинарии находятся хлорофиллы а, с1,с2 и каротиноиды фукоксантин, виолаксантин, β-каротин.

На фотографии 29 представлено СЗМ изображение вирусов гриппа после обработки фукоиданом и отмывки. Видна адгезия молекул фукоидана на поверхности вируса.

Хлорофиллу принадлежат полосы поглощения 457, 588, 633 и 668 нм, кроме того, полоса 611нм, вероятно, относится к колебательному обертону полосы 668 нм; каротиноидам принадлежат полосы электронных переходов при 466, 510, 548 нм.



Известно, что под действием стрессовых факторов (радиация, физические, химические, биологические воздействия окружающей среды и др.) образуются свободные радикалы и их



токсичные продукты, способные вызывать повреждения функционально-важных молекул.

**Фотография 29. СЗМ Изображение вирусов гриппа после обработки фукоиданом и отмывки. Видна адгезия молекул фукоидана на поверхности вируса**

В химии высоких энергий в качестве модели окислительного стресса применяют воздействие ионизирующего излучения на системы. Применение

метода радиационно-химического моделирования реакций позволит изучить радиолиз экстрактов бурых водорослей и прогнозировать их антиоксидантные свойства, данный метод не требует больших затрат времени, денег, в отличие от биологических испытаний (мыши, кролики и др.).

Исследование по влиянию дозы ионизирующего излучения на экстракты морепродуктов в ацетоне проведено в интервале доз от 0.5 кГр до 10 кГр в аэрированных условиях. Спектры оптического поглощения сняты через 5-10 минут после достижения растворами заданной дозы.

На рисунке 6 представлены исходные спектры оптического поглощения экстракта водорослей в ацетоне. При длине оптического пути  $l=1$  мм зарегистрирована полоса в ультрафиолетовой области, которая отнесена к активным пигментам, по видимому, каротиноидам.

А, отн.ед.

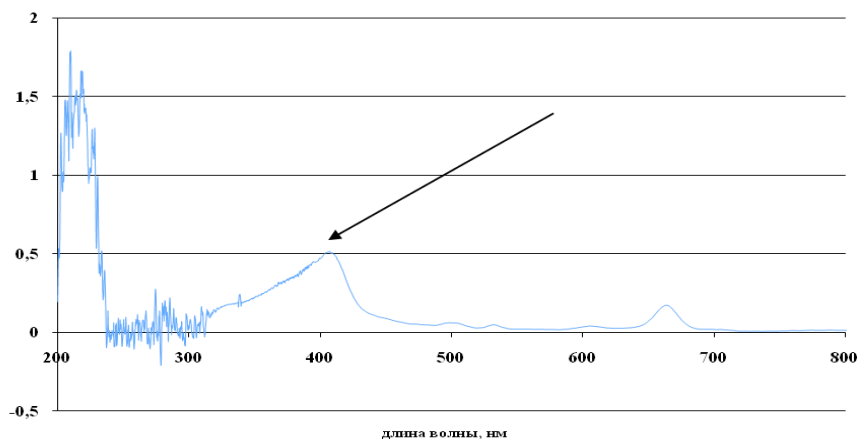


Рисунок 6. Исходный экстракт водорослей в ацетоне относительно ацетона. Длина оптического пути 1 мм.

Далее на рисунке 7 для более детальной картины в видимой части спектра были сняты спектры при длине оптического пути 10мм. На спектре оптического поглощения зарегистрированы максимумы полос поглощения в видимой области спектра. Выделены следующие явные максимумы: 410 нм, 504 нм, 537 нм, 611 нм, 668 нм.

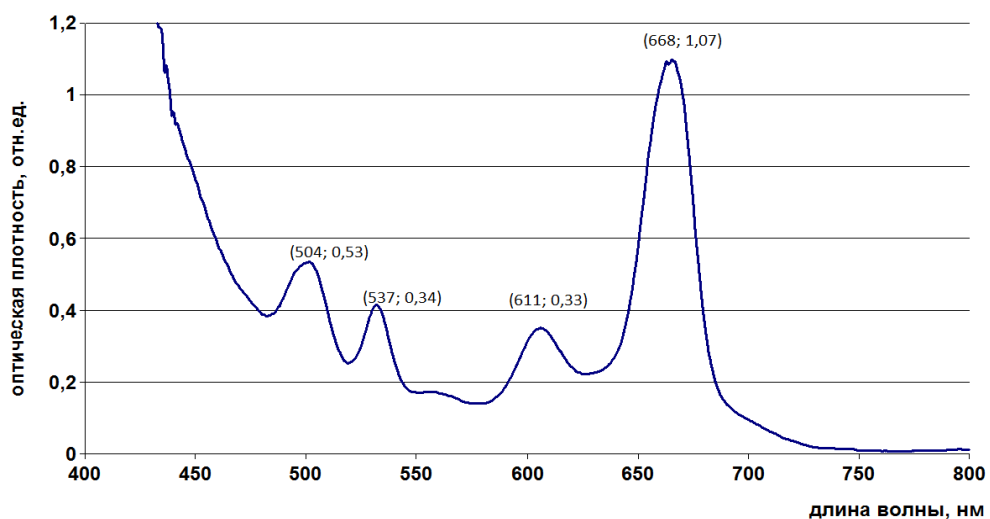


Рисунок 7. Исходный экстракт водорослей в ацетоне относительно ацетона. Длина оптического пути 10 мм.

На рисунке 8 представлены изменения спектров оптического поглощения аэрированных экстрактов водорослей в ацетоне в зависимости от дозы. Интенсивность полос поглощения

аэрированных растворов в ацетоне оказалась различной. На рисунке 9 представлено изменение оптической плотности водорослей в ацетоне в аэрированных условиях от дозы при следующих длинах волн: 668 нм, 504 нм, 611 нм, 537 нм.

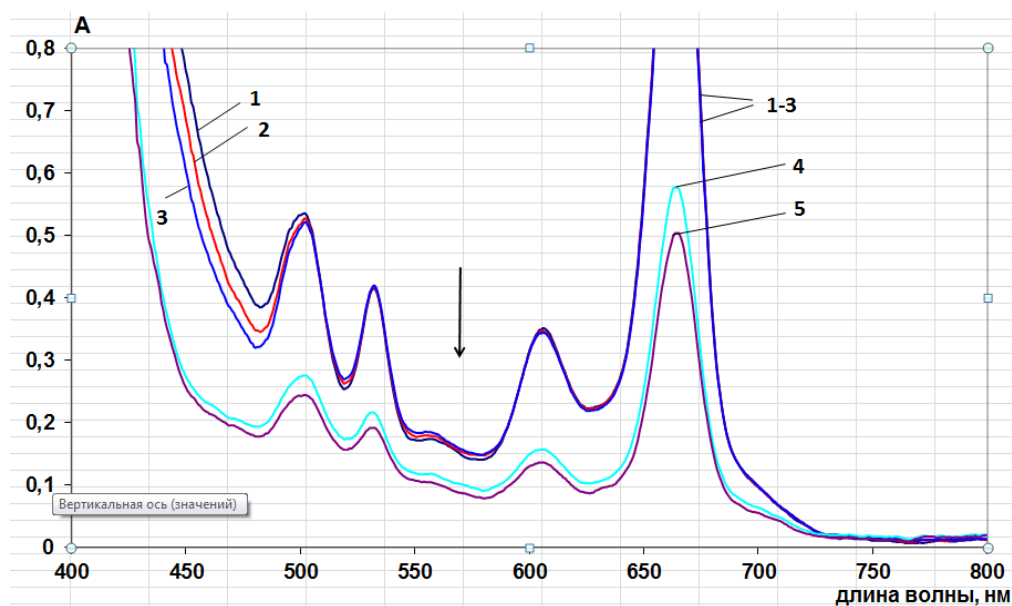


Рис. 8. Изменения спектров оптического поглощения аэрированных экстрактов водорослей в ацетоне в зависимости от

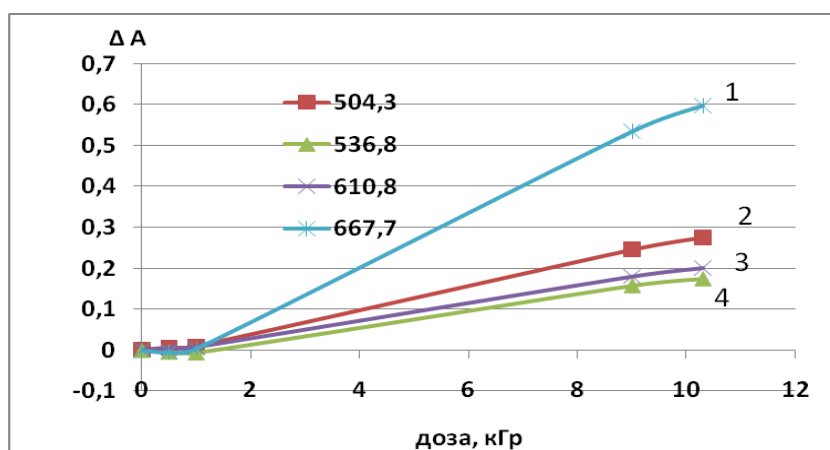


Рисунок 9. Изменение оптической плотности водорослей в ацетоне в аэрированных условиях от дозы при следующих длинах волн (нм): 1- 668, 2 – 504, 3 – 611, 4 – 537.

В ацетоне пигменты оказались радиационно-устойчивы к действию излучения до дозы 1 кгГр, после чего наблюдаем резкое увеличение радиационной чувствительности, особенно при длине волны 667,7 нм, которая как раньше было сказано принадлежит к хлорофиллу, а именно хлорофиллу а. Исходя из структуры хлорофилла а, приведенного на рис. 5, можно сделать предположение, что его разрушение происходит за счет восстановительных радикалов, которые образуются только после полного исчерпания растворенного кислорода, что и обуславливает наличие индукционного периода.

После восстановления (или присоединения по двойным связям) происходит изменение конформации молекулы, в результате чего она утрачивает возможность удерживать центральный ион магния и таким образом происходит разрушение хромофорного центра. Разрушение каротиноидов происходит восстановительными радикалами хлорофилла (полоса электронного поглощения 510нм). Для подтверждения этих выводов необходимо произвести облучение экстрактов при условиях насыщения инертным газом (аргоном) и при условиях насыщения закисью азота. Кроме того, было бы целесообразным разделить хлорофилл и каротиноиды для изучения их радиационных превращений в индивидуальном состоянии, а так же изучить их взаимное влияние для возможного усиления антирадикальной активности экстрактов.

Исследование радиационной устойчивости гелей, полученных из бурых водорослей

В работе проведено изучение распределение частиц экстракта морепродуктов в виде геля на приборе *Analysette 22 NanoTec*. Было показано, что воздействие ионизирующего излучения дозой 30 кГр не привело к значительным изменениям в распределении по размерам частиц геля, что представлено на рисунке 10. .Поскольку различия в спектрах до и после не наблюдается, таким образом, можно предположить, что основные структурные полисахариды не являются радиочувствительными при изученных диапазонах. Таким образом, дезагрегации частиц геля не выявлено.

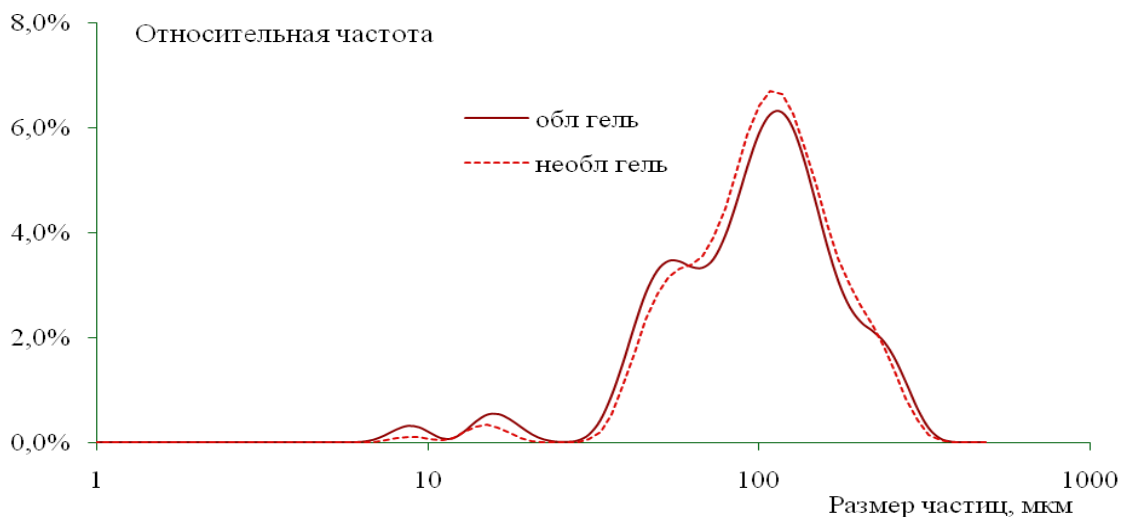


Рисунок 10. Распределение частиц по размерам.

Для проведения спектрофотометрических исследований по радиационной устойчивости экстракт морепродуктов в виде геля центрифугировали 8000 оборотов 30 минут. Измерения проведено относительно дистиллированной воды, длина оптического пути 10 мм.

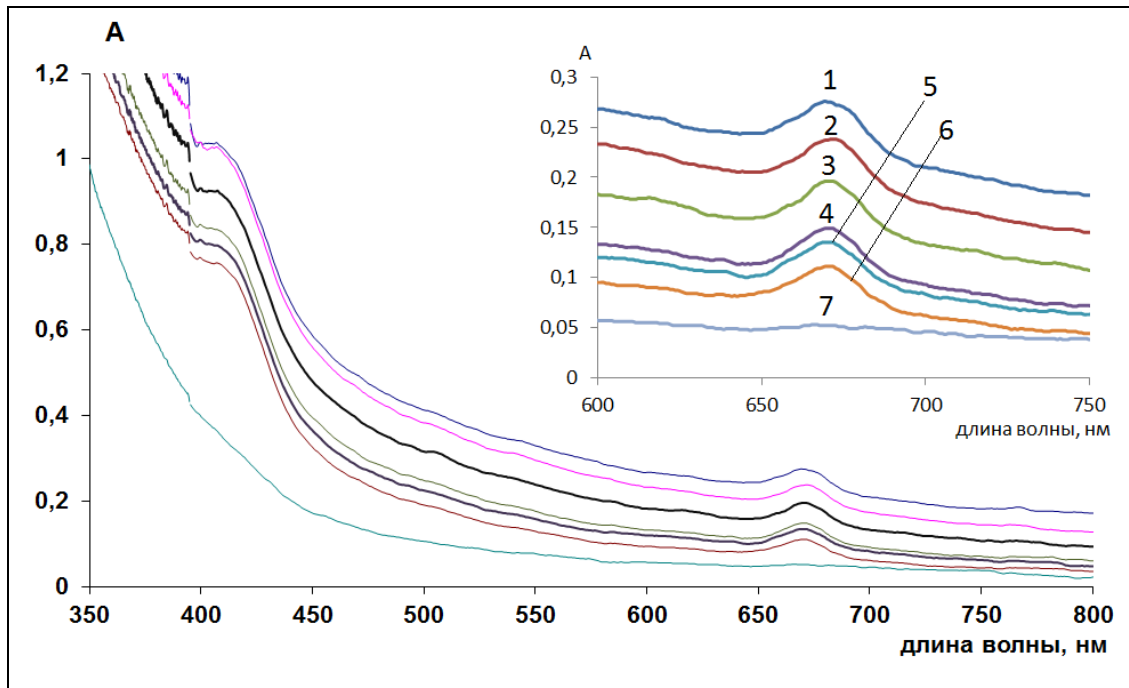


Рисунок 11. Изменения спектров оптического поглощения экстрактов бурых водорослей в виде геля в зависимости от дозы (кГр): 1 – исходный; 2 – 0.18; 3 – 0.38; 4 – 0.57; 5 – 0.76; 6 – 0.95; 7 – 22

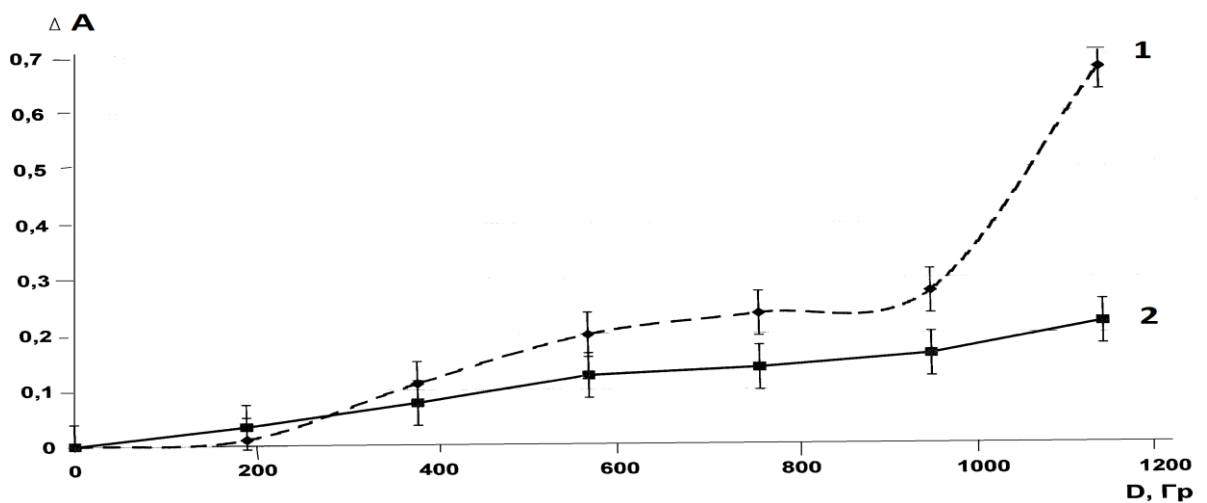


Рисунок 12. Изменение оптической плотности экстрактов в виде геля, полученных из бурых водорослей, в зависимости от дозы при следующих длинах волн (нм): 1 – 410; 2 – 672,6.

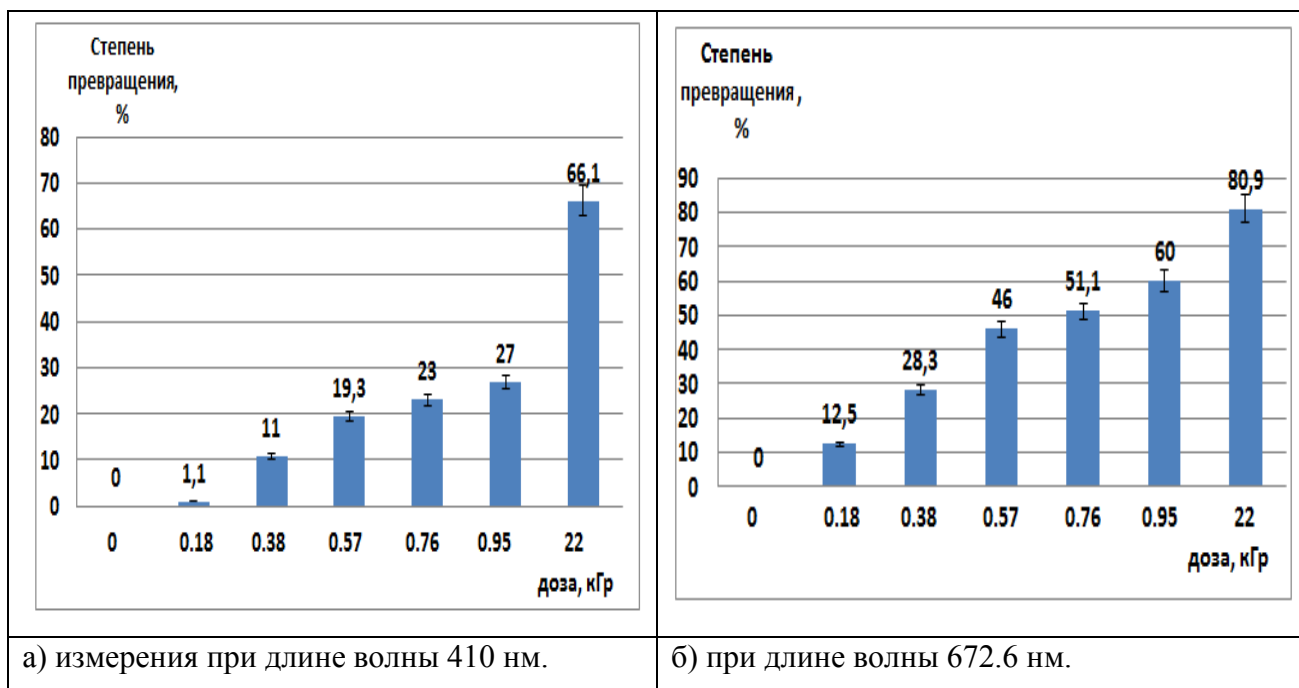


Рисунок 13. Степени превращения экстрактов из геля, полученного из бурых водорослей, от дозы облучения.

Из диаграмм следует, что экстракты чувствительны к действию ионизирующего излучения. Степени превращения рассчитаны из изменения значений оптических плотностей при длинах волн, равных 410 нм и 672.6 нм, соответственно. Надо отметить, что при воздействии ионизирующего излучения дозой 0.18 кГр степени превращения равны 1,1 % (410 нм) и 12,5 % (672,6 нм). Полоса поглощения при 410 нм более радиационно устойчива, приблизительно в 10 раз. При дальнейшем влиянии радиации на систему степени превращения отличаются приблизительно в 2 раза, при 672,6 нм полоса более радиационно-чувствительна.

Важную роль для реализации поставленной задачи имеет способ концентрирования биологически активных веществ и создана оригинальная установка для его реализации (Патент РФ №2323036). Способ включает подачу первичного раствора в мембранный блок для разделения на очищенный фильтрат и обогащенный растворенными веществами концентрат, который в качестве целевого продукта возвращают в накопительную емкость, что обеспечивает сгущения водных растворов и может быть использовано для концентрации аминокислот.

Создан адаптоген со свойствами сорбента на основе бурых морских водорослей (Патент РФ №2225219), при котором последовательно выполняют предварительную деструкцию и гидролиз, а также добавляют водный раствор соли поливалентного металла пищевой кислоты, что позволяет получать адаптоген со свойствами сорбента в виде стабильного ферментного комплекса с улучшенными органолептическими показателями, способностью к

повышению сопротивляемости организма при экстремальных воздействиях и к очищению ЖКТ от шлаков и патогенных грибов и микроорганизмов.

Для повышения эффективности растительных препаратов (Патент РФ №2199335), предложен способ при котором осуществляют гидролиз препаратов в щелочной среде со значением pH 8-14 при температуре в пределах от 10 до 100°C, а также подвергают препараты электролизу постоянным током в процессе или после завершения гидролиза, при необходимости проводят корректировку pH методом нейтрализации, в результате уменьшается средняя молекулярная масса до оптимальной величины и происходит расщепление полимеров до олиго- и мономеров, не загрязненных посторонними веществами и способных проникнуть через кожный покров или через стенки пищеварительного тракта и послужить в качестве питательных, лечебных, строительных и биологически активных веществ при болезненных состояниях кожных покровов, сниженной пищеварительной активности, нарушениях кислотного баланса и бактериального состава желудочно-кишечного тракта больного человека.

Немаловажным является разработанный биологически активный препарат на основе морского растительного сырья (Патент РФ №2283124), полученный этим способом препарат имеет оптимально сбалансированное содержание и усвоение йода, содержащегося в бурых водорослях, и селена обеспечивающееся наличием спирулины, обогащенной органической формой селена и обладает пролонгированным действием и расширенным диапазоном лечебно-профилактических (функциональных) возможностей включая антиоксидантное и иммуномодулирующее действие, улучшенными органолептическими характеристиками и минимальными противопоказаниями.

Разработан способ производства биологически активных продуктов из бурых морских водорослей (Патент РФ №2343724) этот эффективный и недорогой способ производства гомогенизированных бурых водорослей в виде биологически активного препарата широкого спектра действия, является предпосылкой реализации биотехнологии. Способ позволяет минимизировать потери биологически активных веществ и получить препарат в виде стабильного комплекса с повышенным содержанием биологически активных легкоусвояемых веществ с молекулярной массой от 70 Да до 100 кДа: олиго- и моносахаридов (главным образом маннита), аминокислот и пептидов, нуклеотидов и микроэлементов в виде биогенных соединений, преимущественно с белками и пептидами, увеличенным сроком хранения, повышенной биологической доступностью и усвояемостью йода, пролонгированным действием и с расширенным диапазоном лечебно-профилактических (функциональных) возможностей включая повышение сопротивляемости организма при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и

эндокринной систем, а также антиоксидантное и иммуномодулирующее действие, с улучшенными органолептическими характеристиками и минимальной вероятностью побочных явлений.

Реализация осуществлена на базе разработанного автором аппаратного обеспечения предлагаемой технологии. Роторно-пульсационный аппарат (Патент на полезную модель №2090253) эта модель аппарата повышает эффективность при переработке бурых водорослей и другого сырья морского происхождения с уменьшением воздействия передаваемых через фланец на насос колебаний привода, обеспечении необходимой подачи насоса, повышении надежности и к.п.д., при снижении до допустимого значения уровня звука и обеспечении безопасности работы обслуживающего персонала.

#### Глава 4. Клинические наблюдения

Представлены некоторые клинические наблюдения 46 пациентов. Проанализированы данные 45 больных (один пациент не явился на повторное обследование). Из них 26 (57,8%) женщины и 19 (42,2%) мужчины в возрасте от 23 до 73 лет. 63,4% пациентов было моложе 55 лет. Половина пациентов (50,0%) использовали только одну упаковку геля. После 8-10-дневного приёма продукта для диетического (лечебного и профилактического) питания из бурых морских водорослей 33 пациента (**76,8%**) отметили полное исчезновение симптомов или улучшение состояния, не отметили улучшения или ухудшение симптомов – 10 (23,2%).

Более подробно оценив ситуацию после «короткого» курса и прекращения приёма продукта для диетического (лечебного и профилактического) питания из бурых морских водорослей, т.е., учитывая пациентов, которые принимали его дольше, полученные результаты объединены в таблице 11 и отображены на рисунке 14.

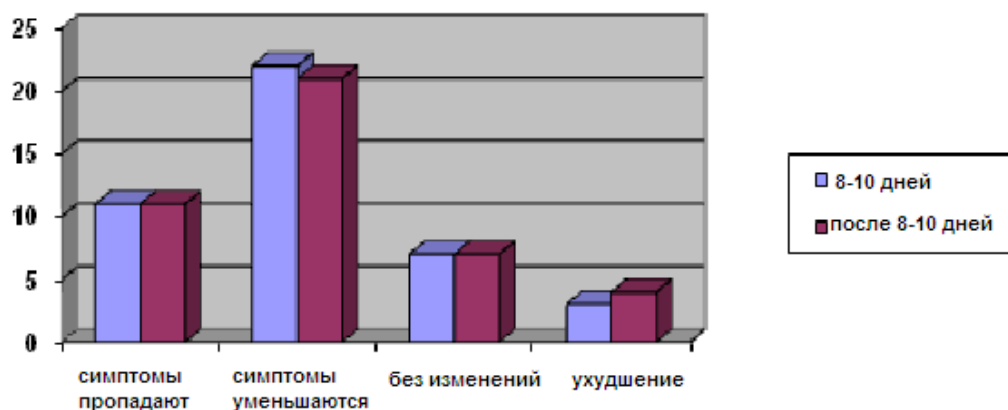
**Таблица 11.**

**Оценка воздействия продукта по общей субъективной самооценке 43 пациентов (Признак 72 и 74) после 8-10 дневного курса и всего в процентах (%).**

Оценка	Полное исчезновение симптомов (%)	Частичное улучшение (%)	Без улучшения (%)	Ухудшение (%)
Длительность курса и доза				
8-10 дней 500г	25,6 N=11	51,2 N=22	16,3 N=7	6,9 N=3
> 8-10 дней 1000 г и >	25,6 N=11	48,8 N=21	16,3 N=7	9,3 N=4

\* - число пациентов





**Рисунок 14.**  
**Оценка воздействия продукта по общей субъективной самооценке 43 пациентов после 8-10 дневного курса и всего в процентах (%)**

У пациентов с нормальным уровнем лейкоцитов крови, без снижения массы тела, при отсутствии сахарного диабета в анамнезе присутствует тенденция ( $p=0.07$ ) отказаться от дальнейшего приёма продукта после 8-10 – дневного курса. Изучена динамика в группе пациентов, отметивших улучшение ( $n=33$ ) и в группе без субъективного улучшения ( $n=10$ ). Улучшение не наблюдалось у пациентов, у которых отсутствовал в анамнезе сахарный диабет ( $p=0,02$ ), с нормальным уровнем лейкоцитов в крови ( $p=0,05$ ), без уменьшения массы тела ( $p=0,03$ ) и отсутствием боли в эпигастральной области ( $p=0,03$ ), т.е., у «более здоровых» пациентов.

### Выводы

1. Представлена аппаратно-технологическая схема, позволяющая создавать продукты для диетического (лечебно-профилактического) питания из бурых морских водорослей без использования консервантов, антиокислителей, стабилизаторов, ультразвуковой обработки и промышленных ферментов. Данная схема является концептуальной основой в биотехнологии бурых морских водорослей при производстве продуктов для диетического (лечебного и профилактического) питания. Патент 2323600 Способ производства геля из бурых водорослей для диетического и профилактического питания / Одинец А.Г. - Гос. реестр изобретений РФ 25.04.2006, срок действия 25.05.2026 г. Патент 2343724 Способ производства биологически активных продуктов из бурых водорослей / Одинец А.Г. - Гос. реестр изобретений РФ 08.05.07, срок действия 08.05.2027 г.
2. Разработан способ деструкции клеточной стенки при переработке бурых морских водорослей с сохранением термолабильных нутриентов: сульфатированных полисахаридов (фукоидан), антиоксидантов и витаминов.

3. Разработаны технологические способы производства, сохраняющие нативную микрофлору продукта и показана возможность использования её в качестве фактора консервации. Гарантийный срок хранения продукта при 0...+4<sup>0</sup>С 6 месяцев при содержании КМАФА 10<sup>3</sup> -10<sup>5</sup>.
4. Исследован состав сульфатированных полисахаридов в конечном продукте. Доказана сохранность в готовом продукте до 90% фукоидана относительного исходного сырья.
5. Доказана радиопротекторная и пробиотическая активность полученных продуктов. Дезагрегации частиц геля не выявлено при воздействии ионизирующего излучения в дозе до 30кГр. Показано, что препарат на основе бурых морских водорослей может использоваться в комплексе средств лечебного питания при коррекции дисбактериоза.
6. Изучена антиоксидантная активность сырья и продукта.
7. Изучен механизм противовирусной активности фукоидана на примере взаимодействия с вирусом гриппа H5N1. Доказана непосредственная необратимая адгезия фукоидана на поверхности вирусных частиц.
8. Проведены клинические наблюдения эффективности предложенного препарата. После 8-10-дневного приёма продукта для диетического (лечебного и профилактического) питания из бурых морских водорослей 33 пациента (76,8%) отметили полное исчезновение симптомов или улучшение состояния, не отметили улучшения или ухудшение симптомов – 10 больных (23,2%).

### **Практические рекомендации**

Гомогенизированный гель из бурых морских водорослей рекомендуется (Одобрено НИИ Питания РАМН Экспертное заключение № 72/э-2163и-04 от 15.07.2004 г. Регистрационное удостоверение № 77.99.11.4.У.2184.9.04. от 01.09.2004 г. СЭЗ №77.99.11.004.Т.001550.08.04 от 31.08.2004 г.) использовать внутрь: 100-150 мг в сутки на 2-3 приема за 30 минут до еды, в течение 1-2 месяцев. Наружно в виде аппликаций на область суставов, поверхность варикозных вен, 2-3 раза в день в чистом виде или в комбинации с другими мазями (предварительно смешав их в соотношении 1:10), курс лечения 1-2 месяца. Гомогенизированный гель из бурых морских водорослей в значительной степени ликвидирует возникшие нарушения и создает оптимальные условия для жизнедеятельности клеток и органов человека. При этом существенно увеличивается сопротивляемость организма болезням и эффективность лечения лекарственными средствами или другими биологически активными веществами.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Список научных публикаций в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ

- 1 Одинец А.Г., Орлов О.И., Ильин В.К., Ревина А.А., Антропова И.Г., Фенин А.А., Татарина Л.В., Прокофьев А.С. Радиопротекторные и антиоксидантные свойства геля из бурых морских водорослей. Вестник восстановительной медицины; 2015; №5: 161-174.
- 2 Одинец А.Г., Орлов О.И., Ильин В.К., Ревина А.А., Антропова И.Г., Фенин А.А., Татарина Л.В., Прокофьев А.С. Современный подход к созданию новых здоровьесберегающих технологий. Физиотерапевт; 2015; №6: 72-75.
- 3 Бобровницкий И.П., Сергеев В.Н., Нагорнев С.Н., Михайлов В.И., Яковлев М.Ю., Лебедев В.Б., Одинец А.Г. Диагностический алгоритм исследования и перспективы нутритивно-метаболической коррекции. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии; 2013; № 3: 44-57.
- 4 Сергеев В.Н., Бобровницкий И.П., Михайлов В.И., Щербова З.Р., Одинец А.Г., Ревенко В.И. Обоснование состава нутритивно-метаболических средств в реабилитационно-профилактических программах. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии; 2013; № 4: 83-94.
- 5 Одинец А.Г., Щербова З.Р., Тарасов А.В., Беличенко О.И. Дифференцированный подход к использованию нутритивно-метаболических средств при хроническом гастродуодените и язвенной болезни 12-перстной кишки на реабилитационном этапе (часть 1). Терапевт; 2013; № 5: 31-40.
- 6 Одинец А.Г., Щербова З.Р., Тарасов А.В., Беличенко О.И. Дифференцированный подход к использованию нутритивно-метаболических средств при хроническом гастродуодените и язвенной болезни 12-перстной кишки на реабилитационном этапе (часть 2). Терапевт; 2013; № 7:50-57.
- 7 Одинец А.Г., Щербова З.Р., Тарасов А.В., Беличенко О.И. Дифференцированный подход к использованию нутритивно-метаболических средств при хроническом гастродуодените и язвенной болезни 12-перстной кишки на реабилитационном этапе (часть 3). Терапевт; 2013; № 8: 16-24.
- 8 Бобровницкий И.П., Одинец А.Г., Сергеев В.Н. Обоснование использования натуральных продуктов в реабилитационных и профилактических программах при различных заболеваниях. Терапевт; 2009; № 5: 40-45.
- 9 Михайлов В.И., Одинец А.Г., Маховская Т.Г. Методологические основы антиоксидантной защиты населения от влияния вредных для здоровья экологических и производственных факторов. Справочник врача общей практики; 2009; № 4:43-53.

### Монографии

- 10 Разумов А.Н., Вялков А.И., Козлов В.К., Бобровницкий И.П., Михайлов В.И., Подкорытова А.В., Одинец А.Г., Супрун С.В., Тулупов А.М. Морские водоросли в восстановительной медицине, комплексной терапии заболеваний с нарушением метаболизма. – М.: МДВ, 2008. - 156 с.
- 11 Разумов А.Н., Бобровницкий И.П., Михайлов В.И., Мостовой С.М., Одинец А.Г., Подкорытова А.В., Хромов В.М., Кудрявцев О.Н. Использование стевиозида и биогеля из морских водорослей в комплексном лечении заболеваний сердца, сосудов, гипертонии и диабета. - М.: «НПО Сумма Технологий», 2005. - 270 с.
- 12 Разумов А.Н., Бобровницкий И.П., Михайлов В.И., Мостовой С.М., Одинец А.Г., Подкорытова А.В. Влияние геля из бурых морских водорослей на иммунитет, функцию внутренних органов. Технология изготовления, использования для диетического и лечебно-профилактического питания. - М.: «Медицина для всех», 2004.- 239 с.

### Патенты на изобретения и полезные модели

- 13 Патент 2199335 Российская Федерация СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ/ Одинец А.Г.; заявл. 2001134282/14, 21.12.2001; опубл. 27.02.2003
- 14 Патент 2225219 Способ производства адоптогена со свойствами сорбента/Одинец А.Г. - Гос.реестр изобретений РФ 18.03.03, срок действия 18.03.2023 г.
- 15 Патент 2246314 Способ производства препарата для фотодинамической терапии/Одинец А.Г. - Гос.реестр изобретений РФ 20.03.03, срок действия 18.03.2023 г.
- 16 Патент 2255747 Российская Федерация СПОСОБ ПРОИЗВОДСТВА АДАПТОГЕНА/ Одинец А.Г.; заявл. 2003123738/15, 31.07.2003; опубл. 10.07.2005
- 17 Патент 2283124 Российская Федерация БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЙ ПРЕПАРАТ НА ОСНОВЕ МОРСКОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ/ Одинец А.Г.; Мазо В.К.; Кудрявцев О. Н.; заявл. 2005109964/15, 06.04.2005; опубл. 10.09.2006
- 18 Патент 2317092 Способ оздоровления организма/Одинец А.Г. - Гос.реестр изобретений РФ 20.02.08, срок действия 11.06.2026 г.

- 19 Патент 2323036 Российская Федерация СПОСОБ КОНЦЕНТРИРОВАНИЯ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВИ УСТАНОВКА ДЛЯ ЕГО РЕАЛИЗАЦИИ/ Одинец А.Г.; заявл. 2006121054/15, 15.06.2006; опубл. 27.04.2008
- 20 Патент 2323600 Способ производства геля из бурых водорослей для диетического и профилактического питания/Одинец А.Г.- Гос.реестр изобретений РФ 25.04.2006, срок действия 25.05.2026 г.
- 21 Патент 2343724 Способ производства биологически активных продуктов из бурых водорослей/Одинец А.Г.- Гос.реестр изобретений РФ 08.05.07, срок действия 08.05.2027 г.
- 22 Патент на полезную модель 55302 Российская Федерация РОТОРНО-ПУЛЬСАЦИОННЫЙ АППАРАТ/ Одинец А.Г.; заявл. 2006114088/22, 26.04.2006; опубл. 10.08.2006