

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ

РАЗРАБОТКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ НА ОСНОВЕ СКВАЛЕНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОРЯКОВ ТРАНСПОРТНОГО ФЛОТА КАЛИНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Е.В. Ульрих, профессор ФГБОУ ВО «Калининградский государственный технический университет», д-р техн. наук, elena.ulrikh@klgtu.ru

Д.Б. Подашев, профессор ФГБОУ ВО «Калининградский государственный технический университет», д-р техн. наук, dmitrij.podashev@klgtu.ru

Н.А. Фролова, профессор ФГБОУ ВО «Калининградский государственный технический университет», д-р техн. наук, nina.frolova@klgtu.ru

Рецензент: Н.Л. Шимановский, д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, профессор, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», shimannn@yandex.ru

В статье отмечается важность морского транспорта в обеспечении экономической и продовольственной безопасности Калининградской области, которая находится в непростом положении по причине международных санкций и сложных геополитических условий.

Авторами отмечается важность поддержания хорошего состояния здоровья моряков, испытывающих высокие физические и психологические нагрузки с учетом особенностей их профессиональной деятельности.

В статье обоснована целесообразность разработки биологически активных добавок на основе сквалена, полученного из люпина белого, который массово произрастает и доступен для культивирования на территории Калининградской области. Эти добавки будут способствовать профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и улучшению общего состояния здоровья моряков транспортного флота.

Ключевые слова: транспортный флот, профессиональные заболевания, биологически активные добавки, сердечно-сосудистые заболевания, люпин узколистный, люпин белый, рецептура, сквален, минеральные вещества, липидная фракция.

DEVELOPMENT OF A BIOLOGICALLY ACTIVE ADDITIVE BASED ON SQUALENE FOR THE PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN SEAFARERS OF THE TRANSPORT FLEET OF KALININGRAD REGION: PROBLEMS AND PERSPECTIVES

E.V. Ulrich, Professor, Kaliningrad State Technical University, Ph. D., elena.ulrikh@klgtu.ru

D.B. Podashev, Professor, Kaliningrad State Technical University, Ph. D., dmitrij.podashev@klgtu.ru

N.A. Frolova, Professor, Kaliningrad State Technical University, Ph. D., nina.frolova@klgtu.ru

The article highlights the importance of maritime transport for ensuring economic and food security in the Kaliningrad region, which is facing challenges due to international sanctions and complex geopolitical conditions. The authors emphasize the need to maintain good health among

seafarers who experience high physical and psychological loads associated with their professional activities. It justifies the development of biologically active additives based on squalene derived from white lupin, a plant that grows extensively and can be cultivated within the Kaliningrad region. These supplements will contribute to preventing cardiovascular diseases and improving overall health of transportation fleet seafarers.

Keywords: transport fleet, occupational diseases, dietary supplements, cardiovascular diseases, narrow-leaved lupine, white lupine, formulation, squalene, minerals, lipid fraction.

Калининградская область занимает уникальное географическое положение среди всех регионов Российской Федерации. Она располагается на юго-восточном побережье Балтийского моря. Ее территория полностью окружена сухопутными границами иностранных государств и омывается международными морскими водами, что создает условия, которые принципиально отличаются от тех, в которых находятся другие регионы Российской Федерации. Таким образом, данное обстоятельство требует особого внимания к обеспечению транспортной доступности, экономической и продовольственной безопасности региона [1].

В свете сложной международной военно-политической ситуации и усиливающихся проблем, связанных с санкциями недружественных стран, значимость морского транспорта для доставки товаров в Калининградскую область существенно увеличилась. В настоящее время, благодаря наличию 27 специализированных транспортных судов, обеспечивается регулярное транспортное сообщение с регионом, что позволяет поддерживать его экономическую стабильность и бесперебойные поставки важных грузов и продовольствия для местных предприятий и населения. Количество грузов, доставленных в Калининградскую область морским транспортом за август 2022 года, приведено на рис. 1.

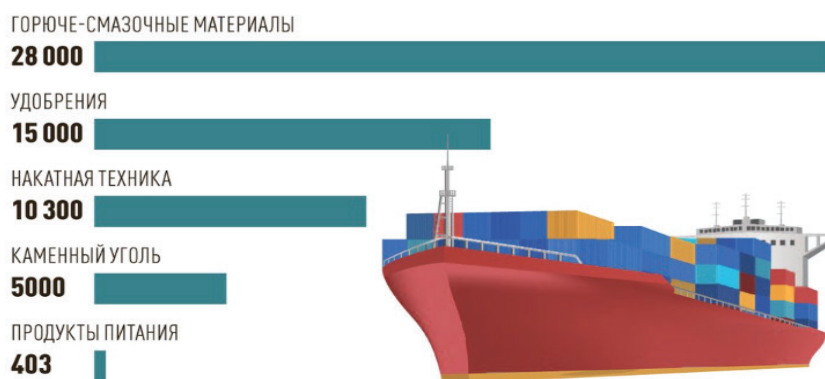


Рис. 1. Количество грузов, доставленных в Калининградскую область по линии Усть-Луга — Балтийск в августе 2022 года, тонн

В первом квартале 2024 года объем поставок грузов в Калининградскую область и из нее морским транспортом достиг уже 952,3 тыс. тонн.

Ожидается, что дальнейший ввод в эксплуатацию нового флота позволит значительно увеличить пропускную способность маршрутов, связывающих Калининградскую область с остальными регионами страны, что будет способствовать не только росту объемов грузоперевозок в Калининградскую область, но и повышению общей транспортной безопасности.

Нельзя не отметить, что успешная работа флота невозможна без решения ряда ключевых вопросов. Во-первых, необходимо привлекать в отрасль новые квалифицированные кадры,

способные эффективно не только управлять судами, но и обеспечивать безопасность транспортных процессов. Во-вторых, необходимо поддержание высокой степени профессиональной подготовки и физического состояния экипажей судов, поскольку именно здоровье и работоспособность моряков становятся залогом надежности и эффективности всей логистической системы.

Таким образом, развитие инфраструктуры и совершенствование кадрового потенциала остаются важнейшими направлениями для обеспечения устойчивого развития транспортной системы Калининградской области и повышения ее экономической независимости.

Особенности профессиональных заболеваний моряков и способы их профилактики

Специфические аспекты работы моряков, включающие ненормированную рабочую нагрузку, ограниченное время, доступное для отдыха и некомфортные условия жизни в рейсах, создают среду, способствующую развитию различных патологических состояний, начиная от незначительных функциональных расстройств до серьезных хронических заболеваний [2]. Важную роль играют также нерегулярные выходные дни, непредсказуемый график работы и постоянное воздействие высоких физических и эмоциональных нагрузок, связанных с выполнением обязанностей на службе [3, 4].

Многочисленные исследования неоднократно подтверждали высокую распространенность сердечно-сосудистых патологий среди моряков [2, 3, 4, 5, 6]. Это явление часто связывается с регулярными стрессовыми ситуациями и повышенным уровнем нервно-психологического напряжения, характерными для профессиональной деятельности на море.

Морская медицина уделяет особое внимание вопросам изучения физиологии и психологии моряков, поскольку понимание процессов адаптации и управления стрессом является ключевым аспектом поддержания их здоровья и трудоспособности [7, 8]. Условия труда на морском транспорте характеризуются множественными негативными факторами, такими как изолированность от общества, отсутствие полноценного сна и возможности восстановления сил, что постепенно ослабляет защитные механизмы организма и приводит к ухудшению общего состояния здоровья [9, 10, 11].

Изучение способов минимизации влияния этих неблагоприятных факторов становится приоритетной задачей современной медицины, стремящейся улучшить качество жизни и повысить уровень безопасности на рабочих местах в условиях морского транспорта.

Кроме того, установлено, что среди обследованных моряков 89,7 % выкуривают ежедневно от 5 до 20 сигарет, а 76,9 % периодически употребляют алкоголь [3]. При этом регулярно физической культурой и спортом занимается лишь 35,5 %. Известно, что вредные привычки, такие как курение и употребление алкоголя сами по себе оказывают значительное негативное воздействие на организм, способствуя повышению артериального давления, нарушению обмена веществ, что повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [12, 13]. Недостаточная физическая активность усугубляет эти риски, приводя к снижению выносливости организма и замедлению метаболизма. Также, согласно результатам опроса [3], у 79,5 % респондентов родственники страдали заболеваниями сердечно-сосудистой системы, что само по себе является дополнительным наследственным фактором риска, на который невозможно повлиять.

В работе [3] отмечено, что лишь 28,2 % участников исследования не предъявляли жалоб на состояние своего здоровья, тогда как остальные отмечали проявления астено-невротического характера. Астенические расстройства, такие как повышенная утомляемость, раздражительность и снижение концентрации внимания, часто встречаются у людей, подверженных длительным физическим и эмоциональным нагрузкам, что характерно для профессии моряка.

Анализ электрокардиограмм показал, что у 28,2 % обследованных выявлены изменения, свидетельствующие о нарушении процессов реполяризации миокарда, а у 28,2 % обнаружены проблемы с проводимостью сердечного импульса, включая неполную блокаду правой

ножки пучка Гиса (выявлены у 12,8%). Очаговая внутрижелудочковая блокада имеется у 15,4%. Эти изменения могут быть связаны с нарушениями кровообращения, электролитного баланса или структурными изменениями в тканях сердца. Такие отклонения требуют внимательного наблюдения и коррекции, поскольку они могут прогрессировать и привести к серьезным осложнениям, таким как инсульт и инфаркт миокарда.

Синусовая аритмия по данным исследования [3] была диагностирована у 10,3 % моряков, причем она часто имела дыхательную природу и могла сочетаться с симптомами нейроциркулярной астении. У 2 % выявлена синусовая тахикардия, а у 5 % — брадикардия. Миграция водителя ритма наблюдалась у 7,7 %, что может быть связано с высоким тонусом блуждающего нерва у молодых людей. Экстрасистолы встречались редко: наджелудочковые были обнаружены у 2,6 % обследованных, желудочковых зарегистрировано не было. Повышение активности левого желудочка наблюдалось у 25,6 %, а синдром ранней реполяризации желудочков — у 7,7 %.

Полученные в работе [3] данные свидетельствуют о наличии функциональных нарушений в работе сердца, которые могут быть вызваны как внешними факторами, такими как курение и стрессы, так и внутренними процессами, связанными с наследственностью и образом жизни. Исследования [5] показали, что состояние моряков с хроническими заболеваниями сердца ухудшается ближе к концу рейса.

Важно учитывать, что рацион питания моряков характеризуется недостатком необходимых биологически активных компонентов наряду с избытком углеводов и жиров. Правильное питание играет ключевую роль в поддержании здоровья [14]. Нарушения в питании в совокупности с психоэмоциональным напряжением приводят к развитию гипертонии и других сердечно-сосудистых патологий, которые становятся одной из главных причин преждевременной смерти. Таким образом, создание биологически активных добавок на основе натуральных антиоксидантов, специально разработанных для предотвращения болезней сердца у работников морского транспорта, представляет собой важную научную и практическую задачу, направленную на улучшение качества жизни и повышение продолжительности активной трудовой деятельности моряков.

Разработка персонифицированных биологически активных добавок для профилактики профессиональных заболеваний моряков

Правильное питание играет важную роль в поддержании здоровья и профилактике широкого спектра заболеваний [15]. Оно оказывает влияние на общее состояние организма, способствует укреплению иммунитета и предотвращает развитие многих хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, таких как гипертония, атеросклероз и другие. Важнейшими аспектами питания являются сбалансированность рациона, разнообразие продуктов и достаточное потребление витаминов и минералов. Благодаря этому питание служит основой для поддержания здорового образа жизни и повышения качества жизни.

Современные исследования и разработки направлены на создание новых видов биологически активных добавок, которые помогают улучшить самочувствие и предотвратить различные заболевания. Одним из ключевых направлений является разработка добавок на основе натуральных ингредиентов, таких как сухие экстракты растений, порошки из лекарственных трав и плодов, а также экстракты корней. Например, популярны такие компоненты, как клевер, боярышник и корни одуванчика, которые обладают широким спектром лечебных свойств [16, 17, 18].

Одним из перспективных направлений развития медицины является персонализация биологически активных добавок. Эта тенденция предполагает учет индивидуальных особенностей каждого пациента, таких как возраст, пол, генетические предрасположенности и образ жизни. Персонализированные подходы позволяют создать препараты, максимально соот-

ветствующие потребностям конкретного человека, что значительно повышает эффективность лечения и профилактики заболеваний.

В настоящее время большое внимание ученых привлекает сквален. Это химическое соединение, представляющее собой ненасыщенный углеводород с шестью двойными связями, принадлежащий к группе тритерпеноидов [19]. Это вещество содержится в коже человека (до 12–14 %), что облегчает его усвоение организмом. Исследование свойств сквалена показало, что он обладает уникальными характеристиками, такими как способность служить предшественником витамина А и принимать участие в синтезе холестерина, превращающегося в 7-дегидрохолестерин, который под действием солнечных лучей трансформируется в витамин D, оказывая защитное воздействие на организм.

Кроме того, способность сквалена высвобождать кислород из воды делает его потенциально важным компонентом в борьбе с опухолевыми заболеваниями, поскольку он способен усиливать иммунный ответ и улучшать сопротивляемость организма к инфекциям и другим патогенам [19, 20]. Эти свойства делают сквален ценным соединением для разработки эффективных терапевтических препаратов.

Исторически основным источником сквалена являлась печень глубоководной акулы [19, 21, 22], однако высокая стоимость и ограниченность ресурсов сделали этот метод производства крайне дорогим и неэффективным. Современные методы биотехнологии позволили найти новые пути получения сквалена, включая ферментацию непатогенными дрожжами [22, 23] и биосинтез с использованием микроорганизмов [24]. Альтернативным источником сквалена стали растительные масла, среди которых особое место занимает масло семян амаранта, содержащее высокий уровень сквалена и других ценных биологически активных веществ [25, 26].

В России активно ведутся научные работы по созданию и внедрению продуктов, содержащих сквален. В настоящее время разработаны и запатентованы препараты на основе сквалена для профилактики и лечения заболеваний печени, а также для восстановления после обморожений [27, 28, 29]. Эти достижения свидетельствуют о высоком уровне научных исследований и технологических возможностей страны в области здравоохранения.

Учеными Кубанского государственного технологического университета [30] разработана новая биологически активная добавка под названием «Сквален-Лецитин». Она состоит из обжаренной муки из семян амаранта и фосфолипидной добавки «Витол» в соотношении 50:50 %. Этот продукт предназначен для поддержки здоровья сердечно-сосудистой системы, укрепления иммунитета и профилактики различных заболеваний.

Таким образом, применение сквалена в составе биологически активных добавок демонстрирует большие возможности для профилактики и лечения различных заболеваний, делая его одним из наиболее многообещающих направлений в развитии современной медицины.

Северо-Западный регион Российской Федерации – это малоизученная область выращивания амаранта: короткий вегетационный период, затяжная весна и возвратные заморозки являются лимитирующими факторами [31].

В то же время следует отметить, что одними из перспективных культур, произрастающих на территории Калининградской области в большом количестве, являются *Lupinus angustifolius* L и *Lupinus albus* L (рис. 2).

Люпин белый (*Lupinus albus* L) является старейшим известным бобовым в истории. В настоящее время интерес производителей продуктов питания к белому люпину снова возрос. Он выделяется среди других видов люпина высокой семенной и белковой продуктивностью, способностью формировать урожай практически без внесения азотных удобрений. Люпины считаются замечательным пищевым источником биологически ценных компонентов, которые могут положительно влиять на многие физиологические и метаболические процессы. Фенольные соединения, присутствующие в семенах бобовых, представлены фенольными кислотами, флавоноидами и конденсированными дубильными веществами.

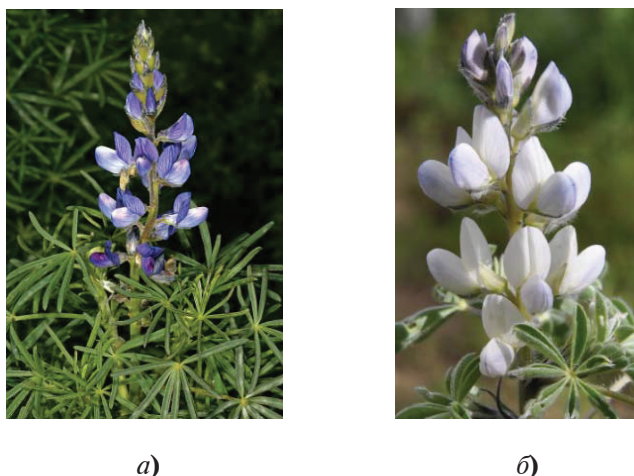


Рис. 2. Люпин узколистный *Lupinus angustifolius* L (а)
и люпин белый *Lupinus albus* L (б)

Учеными Калининградского государственного технического университета [32] исследован химический состав семян данных растений. Установлено, что в семенах люпинов обоих видов обнаружено множество биологически активных веществ, таких как витамины, флавоноиды, полиненасыщенные жирные кислоты, сквален. Отечественные и зарубежные ученые признают, что люпин и продукты его переработки — это перспективное сырье для создания пищевых продуктов функционального назначения [32–37]. Однако в настоящее время пищевые добавки с использованием продуктов переработки люпина ограничены в количестве его применения в соответствии с нормами предельно допустимых концентраций (ПДК) алкалоидов в пищевых продуктах. По международным нормам содержание алкалоидов в продуктах питания может составлять 200 мг/кг (0,02 %), в ряде стран за рубежом — не более 0,02 % к массе семян, в России — не более 0,04 % к массе семян. Поэтому в перерабатывающей промышленности при включении пищевых добавок в виде люпинового сырья используют малоалкалоидные сорта возделываемых видов люпина. Разрабатываются технологические методы и приемы по снижению содержания алкалоидов в люпиновом сырье [33–36].

Существует ряд исследований, направленных на изучение содержания отдельных фенольных кислот (4-гидроксibenзойной, кофейной, транс-р-кумаровой, транс-феруловой кислоты, мирицетина), которое было определено в семенах всех исследованных сортов белого люпина. Авторы [38] отмечают, что белок люпина потенциально может быть воспалительным агентом с положительным влиянием на метаболизм, усвоение питательных веществ и иммунитет. Семена белого люпина содержат от 33 до 47 % белка, 16,2 % клетчатки, 5,95 % масла, 5,82 % сахара и, в отличие от злаков, низкое содержание крахмала (5–12 %), богаты тиамином (3,9 мг/кг), рибофлавином (2,3 мг/кг), ниацином (39 мг/кг), скваленом (119,6 мг/кг). Люпин выделяется по содержанию минеральных веществ, ненасыщенных жирных кислот, водо- и жирорастворимых биологически активных веществ. В составе макроэлементов преобладают калий, фосфор и кальций, в составе микроэлементов — марганец, железо, цинк и медь. В зерне люпина не обнаружены токсичные элементы (свинец, мышьяк, кадмий, ртуть), количество которых ограничивается и в других зернобобовых культурах, предназначенных для употребления в пищу. Семена белого люпина имеют низкое содержание натрия (0,17 г/кг), с другой стороны, они являются хорошим источником макроэлементов К, Р, Са и Mg (11,0; 5,2; 2,4 и 1,3 г/кг соответственно) и микроэлементов Mn, Fe, Zn и Cu (252, 39, 43 и 8 мг/кг соответственно). Витаминный состав семян люпина представлен пантотеновой

кислотой, рибофлавином, тиамин, ниацином, β -каротином. Таким образом, из легко возобновляемых растительных ресурсов высокое содержание сквалена было обнаружено именно в семенах люпина белого.

Этот факт может послужить основой для создания биологически активных добавок на основе сквалена, полученного из люпина белого.

Влияние биологически активной добавки на основе сквалена на сердечно-сосудистую систему человека

Исследование Чап и др. [39] показало, что добавление 2 % сквалена к рациону значительно снижает уровни холестерина, триглицеридов и свободных жирных кислот в плазме и сердечной ткани, уменьшая отложение жира в сердце. Предполагается, что причина этого заключается в том, что, с одной стороны, сквален обладает липофильностью и может синтезировать стабильные комплексы через фосфолипидные бислои и связываться с жирными кислотами, стабилизируя клеточные и субклеточные слои, тем самым улучшая антиоксидантную способность сердечно-сосудистых клеток человека. С другой стороны, сквален может ускорять транспорт холестерина, триглицеридов и свободных жирных кислот в плазму и сердце, способствуя липидному обмену [39]. Кроме того, сквален может регулировать синтез холестерина, ингибируя уровни ключевого фермента ГМГ-КоА-редуктазы в пути синтеза холестерина посредством регуляции по принципу отрицательной обратной связи, что аналогично механизму действия статинов [40]. Из этого следует, что сквален играет важную роль в улучшении гомеостаза внутренней и внешней среды сердечно-сосудистой системы, регуляции синтеза холестерина и поддержании сердечно-сосудистого здоровья человека.

Как результат комплекса проведенных исследований, дальнейшая работа направлена на разработку рецептуры и препаративной формы функциональных продуктов питания на основе индивидуального соединения — сквалена, выделенного из липидной фракции собранных образцов люпина белого, произрастающего в Калининградской области и используемого для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний моряков транспортного флота.

Активные формы кислорода (АФК) могут влиять на апоптоз и иммунную систему, а также усиливать воспалительную реакцию. Поэтому считается, что АФК вызывают множество заболеваний и являются основным фактором старения [41]. Дисбаланс между продукцией АФК и противодействующей антиоксидантной системой позволяет АФК взаимодействовать с белками, липидами и ДНК и вызывать их повреждение. Этот дисбаланс называется окислительным стрессом. Воспаление и окислительный стресс являются взаимозависимыми механизмами. Более того, окислительный стресс может провоцировать воспалительные реакции, которые могут дополнительно усиливать окислительный стресс [41].

В литературе довольно много также сведений о сквалене как об антиоксиданте [42]. Это не вызывает сомнений, т.к. многие антиоксиданты являются тритерпенами. Хорошо известные антиоксиданты, такие как витамины Е и А, бета-каротин или сами являются терпенами, или содержат изопреновые группировки, характерные для терпенов. Возможно, что способность семян люпина белого, богатых скваленом, сохранять высокую всхожесть в течение десятков лет, обусловлена именно его экстраординарными антиоксидантными свойствами. Вероятность проявления свойств антигипоксанта и антиоксиданта одним и тем же соединением объясняется, по-видимому, тем, что в условиях гипоксического стресса он выполняет роль антигипоксанта, а при окислительном стрессе — антиоксиданта.

Высокие антиоксидантные свойства сквалена напрямую влияют на профилактику заболеваний сердечно-сосудистой системы [43] организма человека. Для доказательства влияния на антиоксидантный стресс, а, следовательно, на риск проявления сердечно-сосудистых заболеваний людей с дефицитом БАВ и частыми физическими нагрузками (как у моряков транспортного флота), необходимо исследовать антиоксидантную активность (АОА) сквалена. Процесс разработки биологически активной добавки к пище (БАД) на основе сквалена из бобов люпина включает подтвержденную биологическую активность — антиоксидантную.

Антиоксидантная активность является интегральным показателем, который зависит от содержания в исследуемых пробах соединений различного химического строения. Существуют различные методы определения АОА биологических объектов. Наибольшее распространение среди спектрофотометрических методов получили способы, основанные на взаимодействии антиоксидантов с радикалами (например, с радикалами 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (DPPH) и 2,2-азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоновой кислоты) (ABTS)), а также на определении восстанавливающей способности при их взаимодействии с комплексами Fe (III) с различными фотометрическими реагентами, например, трипиридилтриазином.

В настоящей работе АОА изучаемых образцов определяли тремя методами:

- по способности улавливать свободные радикалы DPPH (2,2-дифенил-1-пикрилгидразила);
- по способности улавливать свободные радикалы ABTS (2,2-азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоновой кислоты);
- по восстанавливающей силе при взаимодействии с комплексом Fe (III)-2,4,6-трипиридил-s-триазин (FRAP) согласно с некоторыми модификациями.

Для определения АОА по DPPH, смесь реагентов инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 30 мин. Уменьшение оптической плотности по сравнению с контролем регистрировали. При определении антиоксидантной активности по методу DPPH 20 мкл изучаемые образцы или стандартный раствор смешивали с 300 мкл свежеприготовленного 0,1 мМ раствора 2,2- при 515 нм.

При определении антиоксидантной активности по методу ABTS предварительно готовили раствор ABTS-радикала. ABTS-радикал генерировали смешиванием аликвот 7,0 мМ раствора ABTS и 2,45 мМ раствора персульфата калия. Раствор выдерживали в течение 16 часов в темном месте при комнатной температуре. Для проведения реакции к 300 мкл подготовленного раствора катион-радикала ABTS^{•+} добавляли 20 мкл изучаемые образцы или стандарт. Оптическую плотность измеряли при 734 нм после инкубации смеси в течение 15 мин при 37 °С в темноте.

Для определения восстанавливающей силы изучаемых образцов сквалена использовали свежеприготовленный реактив FRAP, приготовленный смешиванием 10 частей 0,3 М ацетатного буфера (pH 3,6), одной части 10 мМ раствора 2,4,6-трипиридил-s-триазина в 40 мМ HCl и одной части водного 20 мМ раствора хлорида железа FeCl₃·6H₂O. Реакция запускалась смешиванием 300 мкл FRAP-реактива и 20 мкл исследуемого образца или раствора стандарта. Время реакции составляло 10 мин. при 37 °С в темноте. Увеличение оптической плотности по сравнению с контролем регистрировали при 593 нм.

При измерении АОА с использованием DPPH, ABTS и FRAP методов в качестве стандартного раствора использовали растворы Тролокса (6- гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновой кислоты) известной концентрации. Результаты анализов выражены в мМ эквивалентов Тролокса (ммоль эквивалентов Тролокса/л). Все спектрофотометрические измерения проводили с использованием микропланшетного ридера CLARIOstar (BMG Labtech, Германия). Для достоверности результатов эксперимент проводили в трех повторностях. За результат измерения принимали среднее значение. Результаты исследований антиоксидантной активности изучаемых образцов сквалена представлены в табл. 1.

Таблица 1

Антиоксидантная активность образцов (вторичных метаболитов)

Объект исследования	АОА, мкмоль экв. тролокса/г		
	DPPH	ABTS	FRAP
Сквален	99,61±1,81	149,86±1,49	88,44±0,57

Эмпирические данные, представленные в табл. 1, свидетельствуют о том, что изучаемые образцы сквалена из бобов люпина белого обладают значительным антиоксидантным потенциалом ($99,61 \pm 1,81$ мкмоль экв. тролокса/г по улавливанию радикалов DPPH, $149,86 \pm 1,49$ мкмоль экв. тролокса/г по ABTS и $88,44 \pm 0,57$ мкмоль экв. тролокса/г по улавливанию FRAP).

Результаты наших экспериментов подтверждаются и другими исследователями [44].

В исследовании [44] антиоксидантную активность сквалена *in vitro* определяли путем измерения его активности в отношении удаления радикалов DPPH. Результаты каждой экспериментальной группы существенно различались по сравнению с группой с 0 % содержанием сквалена. В диапазоне концентраций, использованных в эксперименте, активность сквалена в отношении удаления радикалов DPPH увеличивалась дозозависимо. Активность 1 % сквалена в отношении удаления радикалов DPPH была самой высокой (32 %). Результаты показали, что сквален обладает определенной способностью удалять свободные радикалы DPPH.

Исследование Senthilkumar и др. [455] показало, что, используя модель повреждения сердца у крыс, вызванного 150 мг циклофосамида, ежедневное кормление наименьшей дозой 0,4 мл сквалена может смягчить окислительное повреждение с самой высокой эффективностью. Сквален значительно улучшил функции ферментативной антиоксидантной системы и неферментативной антиоксидантной системы [46]. Кроме того, сквален эффективно защитил структуру клеток сердца и функцию эритроцитов [47]. В исследовании окислительного повреждения, вызванного алкоголем, сквален также показал хорошие антиоксидантные свойства, в основном отражающие их защиту от перекисного окисления липидов клеточной мембраны. Aguilera et al. [48] показали, что сквален может уменьшить вызванное алкоголем повреждение липидов и структуры сетчатки. Это объясняется способностью сквалена уменьшать потерю полиненасыщенных жирных кислот, поддерживать нормальную текучесть клеточной мембраны и защищать слой волокон зрительного нерва. Благодаря научно-исследовательским разработкам последних десятилетий, сосредоточенным на различных функциях сквалена, его антиоксидантный механизм был постепенно раскрыт. Исследования показали, что экзогенное добавление сквалена может значительно снизить содержание малонового диальдегида (МДА) и 8-изопростагландина (FG_2) у животных и повысить активность антиоксидантных ферментов [49]. Можно видеть, что сквален может поддерживать окислительно-восстановительный баланс у животных, удалять избыток O^{2-} из клеток и смягчать повреждения перекисного окисления липидов.

Заключение

По результатам проведенного анализа литературных источников получены следующие выводы:

Установлена ключевая роль морского транспорта в обеспечении экономической и продовольственной безопасности Калининградской области, что обеспечивает необходимость развития морской инфраструктуры, привлечения новых квалифицированных кадров и поддержания высокой степени работоспособности и хорошего уровня физической подготовки и здоровья экипажей судов.

Условия труда на морском транспорте характеризуются множественными негативными факторами, такими как большие физические нагрузки, изолированность от общества, ненормированное рабочее время, высокий уровень стресса, что постепенно ослабляет защитные механизмы организма и приводит к ряду профессиональных заболеваний.

Многочисленными результатами исследований подтверждена высокая распространенность сердечно-сосудистых патологий среди моряков, которые возникают как вследствие регулярного психоэмоционального напряжения, так и неправильного питания, которое характеризуется недостатком необходимых биологически активных компонентов наряду с избытком углеводов и жиров, что делает проблему разработки персонифицированных биологически активных добавок актуальной научной задачей.

Установлено, что применение сквалена в составе биологически активных добавок демонстрирует большие возможности для профилактики и лечения различных заболеваний, однако в настоящее время отсутствует полная информация о режимах экстракции сквалена совместно с липидным комплексом, не описан экстрагент, форма и свойства биологически активных добавок. Отсутствуют результаты доклинических испытаний биологически активных добавок на основе сквалена.

Не показано рациональное использование побочных продуктов производства масла люпина с целью создания готовых к употреблению биологически активных добавок и продуктов питания на основе сквалена (например, шрота). Отсутствуют технологические схемы получения и сбалансированные рецептуры биологически активных добавок к пище на основе сквалена, полученного из липидного комплекса широко распространенного и доступного на территории Калининградской области люпина белого.

Таким образом, целью дальнейших исследований является разработка технологии переработки растительного сырья (семян белого люпина), а также создание рецептуры и технологии производства уникальной биологически активной добавки на основе сквалена для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний моряков транспортного флота Калининградской области.

Наряду с существующими на сегодняшний день разработками, направленными на решение проблемы недостатка средств профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, использование люпина белого в качестве основного сырья, с учетом его широкой распространенности, позволит получить недорогой, но в то же время энергетически сбалансированный продукт, основным назначением которого является профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, а также антиоксидантная функция, направленная на связывание вредных свободных радикалов в организме человека.

Список литературы

1. Скрыпник В.П. Анализ современного состояния транспортного комплекса Калининградской области // Евразийский союз ученых. 2019. № 4–9(61). С. 70–74.
2. Состояние здоровья моряков по результатам предварительных и периодических медицинских осмотров. Сообщение второе: показатели заболеваемости моряков возрастных и стажевых групп / Б.В. Панов, С.В. Балабан, С.Г. Чебан [и др.] // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2013. № 4 (34). С. 047–056.
3. Донозологические состояния сердечно-сосудистой системы и их диагностика у военнослужащих плавсостава / Е.В. Бородулина, Е.В. Джамгарова, А.В. Чиколаев, Л.Н. Елисеева // Фундаментальные исследования. 2012. № 4–1. С. 25–29.
4. Леонов М.Г., Селифонова Ж.П., Писаренко Г.П. Патология сердечно-сосудистой системы у персонала судов торгового флота // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. 2017. № 129. С. 37–46.
5. Камалутдинов С.Р., Попов В.В., Иванова Т.Н. Признаки хронической сердечной недостаточности у моряков торгового флота во время длительных рейсов // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2012. Т. 46. № 3. С. 64–67.
6. Воробьева Н.А., Воробьева А.И., Кашеварова М.И. Металлопротеиназа-9 и тромбин как предикторы развития атеросклероза в условиях транзитного морского рейса в Арктике: проспективное исследование // Морская медицина. 2023. Т. 9. № 3. С. 74–83.
7. Рымина Т.Н., Пятых Е.В. Особенности воздействия стресса на работников плавсостава в условиях работы в море // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014. Т. 58. № 4. С. 103–105.
8. Кубасов Р.В., Лупачев В.В., Бойко И.М. и др. Проблемы стресса и адаптации в морской медицине // Морская медицина. 2015. Т. 1. № 3. С. 13–18.
9. Верведа А.Б., Сосюкин А.Е., Иванченко А.В. и др. Состояние и перспективы психофизиологического обеспечения в единой системе медицинского обслуживания плавсостава морских и речных судов // Медицина экстремальных ситуаций. 2016. № 4. С. 63–75.

10. Казакевич Е.В., Архиповский В.Л., Доронин И.А. Медицинские осмотры плавсостава Северного бассейна: результаты, анализ, проблемы // Медицина экстремальных ситуаций. 2018. Т. 20. № 2. С. 172–179.
11. Зайцев В.И., Виноградов С.А. Некоторые теоретические и практические аспекты изучения условий труда на флоте // Здоровье населения и среда обитания. 2014. № 2 (251). С. 13–15.
12. Анзоров В.А., Морякина С.В. Влияние курения табака на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы мужчин // Справочник врача общей практики. 2022. № 11. С. 17–26.
13. Лобжанидзе Б.Д., Луговская А.Ю. Вредные привычки и их влияние на состояние сердечно-сосудистой системы // Приоритетные научные направления: от теории к практике. 2014. № 14. С. 57–63.
14. Тимченко Т.Н., Ботнарюк М.В. Обеспечение сбалансированного питания на борту морского судна как мера защиты здоровья членов экипажа // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2024. № 32 (1). С. 68–74.
15. Саликова С.П., Гриневич В.Б., Власов А.А. Современные аспекты питания при хронической сердечной недостаточности // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. № 12 (196). С. 62–73.
16. Патент № 2163134 С1 Российская Федерация, МПК А61К 36/734, А23L 1/03, А61К 36/288. Биологически активная добавка к пище для профилактики заболеваний и оздоровления сердечно-сосудистой системы: № 99119420/14: заявл. 03.09.1999: опубл. 20.02.2001 / Л.А. Прокопьева, Ю.В. Гавинский, Л.Г. Калачикова, О.Е. Некрасова; заявитель Закрытое акционерное общество «Эвалар».
17. Патент № 2312674 С2 Российская Федерация, МПК А61К 36/87, А61К 9/20, А61К 31/4415. Биологически активная добавка «Витабс Кардио» для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: № 2005141388/15: заявл. 28.12.2005: опубл. 20.12.2007 / Ю.А. Кошелев, Г.И. Костюченко, А.С. Залесов.
18. Патент № 2243781 С1 Российская Федерация, МПК А61К 36/734, А61К 9/20, А61К 9/48. биологически активная добавка для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: № 2003116567/15: заявл. 03.06.2003: опубл. 10.01.2005 / Л.А. Прокопьева, Л.И. Прохорова; заявитель Закрытое акционерное общество «Эвалар».
19. Музалевская Е.Н., Николаевский В.А., Бузлама А.В. [и др.] Сквален: физиологические и фармакологические свойства // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78. № 6. С. 30–36.
20. A unique multidrug nanomedicine made of squalenoyl-gemcitabine and alkyl-lysophospholipid edelfosine / Rodríguez-Nogales C., Blanco-Prieto M.J., Sebastián V. [et al.] // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2019. Vol. 144. P. 165–173.
21. Патент № 2182480 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/01, А61Р 35/00. Противоопухолевый препарат и способ его получения: № 2001113007/14: заявл. 16.05.2001: опубл. 20.05.2002 / А.П. Хохлов, А.Н. Доценко.
22. Squalene-Natural resources and applications / I. Popa, N. Elena Bbeanu, O. Popa, S. Ni // Farmacia. 2014. Vol. 62. No. 5. P. 840–862.
23. Fox C.B. Squalene emulsions for parenteral vaccine and drug delivery // Molecules. 2009. Vol. 14. No. 9. P. 3286–3312.
24. Microbial genetic engineering approach to replace shark livering for squalene / A. Patel, U. Rova, P. Christakopoulos [et al.] // Trends in Biotechnology. 2022. DOI: 10.1016/j.tibtech.2022.03.008.
25. Srivastava S., Sreerama Y.N., Dharmaraj U. Effect of processing on squalene content of grain amaranth fractions // Journal of Cereal Science. 2021. Vol. 100. P. 103218.
26. Obtaining biologically active substances from *Amaranthus caudatus* L. seeds in one technological cycle / I.M. Korabel, L.V. Panchak, V.O. Antonyuk, A.R. Zyn // Biomedical Chromatography. 2022. DOI: 10.1002/bmc.5386.
27. Патент № 2214264 С1 Российская Федерация, МПК А61К 36/21, А61К 131/00, А61Р 9/10. Лечебный препарат «Амафор-250»: № 2002118860/14: заявл. 17.07.2002: опубл. 20.10.2003 / А.Е. Медведев; заявитель Общество с ограниченной ответственностью «АМАФОР».

28. Влияние диетотерапии с использованием подсолнечного масла и масла амаранта на показатели иммунной реактивности у больных сахарным диабетом типа 2 / А.П. Волынкина, С.Н. Кулакова, Л.А. Мирошниченко, В.И. Золоедов // Вопросы питания. 2009. Т. 78. № 4. С. 30–37.
29. Патент № 2526172 С2 Российская Федерация, МПК А61К 36/21, А61К 31/355, А61К 31/23. Лечебное средство профилактики и лечения хронических заболеваний печени: № 2012104748/15: заявл. 10.02.2012; опубл. 20.08.2014 / В.А. Николаевский, В.И. Золоедов, Н.В. Лобеева [и др.]; заявитель Общество с ограниченной ответственностью «Русская Олива» (ООО «Русская Олива»).
30. Лобода А.В., Никонович С.Н., Тимофеев Т.И. Разработка оптимальной рецептуры пищевой БАД «Сквален-Лецитин» // Известия высших учебных заведений. Пищевая технология. 2010. № 4 (316). С. 53–55.
31. Потенциал коллекции амаранта ВИР в свете мировых тенденций использования и селекции / Д.В. Соколова, А.Е. Соловьева, А.М. Зарецкий, Т.В. Шеленга // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2024. Т. 28, № 7. С. 731–743.
32. Агафонова С.В., Рыков А.И. Химический состав семян растений *Lupinus angustifolius* L. и *Lupinus albus* L. Калининградской области // Химия растительного сырья. 2021. № 3. С. 135–142.
33. Рущая В.И., Тимошенко Е.С. Алкалоиды люпина и способы снижения их содержания (обзор) // Известия Нижневолжского агроуниверситетского комплекса: Наука и высшее профессиональное образование. 2023. № 3 (71). С. 573–584.
34. Khan M.K., Karnpanit W., Nasar-Abbas S.M. Phytochemical composition and bioactivities of lupin: a review // Food Science Technology. 2015. № 50. P. 2004–2012.
35. *Lupinus mutabilis*: Composition, Uses, Toxicology, and Debittering / F.E. Carvajal Larenas [et al.] // Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2016. Vol. 56. № 9. P. 1454–1487.
36. Severe lupin bean intoxication: an anticholinergic toxidrome / P.Y. Ozkaya [et al.] // Pediatric Emergency Medicine Journal. 2021. № 8 (2). P. 108–111.
37. Тимошенко Е.С., Яговенко Г.Л., Рущая В.И. Использование люпиновой муки в производстве продуктов питания // Многофункциональное адаптивное кормопроизводство: Сборник научных трудов, Ярославль, 04–06 мая 2022 года. Том Выпуск 27 (75). Москва: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская академия кадрового обеспечения агропромышленного комплекса», 2022. С. 169–175.
38. Пищевая ценность белого люпина и перспективы его использования в производстве продуктов питания из растительного сырья / Е.В. Зубова, Т.В. Залетова, Г.И. Капитанова [и др.] // Аграрная наука. 2023. № 4. С. 137–144.
39. Effectiveness and safety of low-dose pravastatin and squalene, alone and in combination, in elderly patients with hypercholesterolemia / P. Chan [et al.] // J Clin Pharmacol. 1996. Vol. 36. P. 422–427. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1996.tb05029.x.
40. Squalene as novel food factor / H.N. Bhilwade [et al.] // Curr Pharm Biotechnol. 2010. Vol. 11. P. 875–880. DOI: 10.2174/138920110793262088.
41. Oxidative Stress in Autoimmune Diseases: An Under Dealt Malice / S. Ramani [et al.] // Curr. Protein Pept. Sci. 2020. Vol. 21. P. 611–621.
42. Hydrogen-rich water reduces inflammatory responses and prevents apoptosis of peripheral blood cells in healthy adults: A randomized, double-blind, controlled trial / S. Minju // Sci. Rep. 2020. Vol. 10. P. 12130.
43. The Efficacy of Squalene in Cardiovascular Disease Risk-A Systematic Review / N.I. Ibrahim // Nutrients. 2020. Vol. 12. P. 414. DOI: 10.3390/nu12020414.
44. Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties of Squalene in Copper Sulfate-Induced Inflammation in Zebrafish (*Danio rerio*) / P. Zhang [et al.] // Int. J. Mol. Sci. 2023. Vol. 24. P. 8518. DOI: 10.3390/ijms24108518.
45. Effect of squalene on cyclophosphamide-induced toxicity / S. Senthilkumar [et al.] // Clin Chim Acta. 2006. Vol. 364. P. 335–342. DOI: 10.1016/j.cca.2005.07.032.
46. Dietary supplementation of squalene increases the growth performance of early-weaned piglets by improving gut microbiota, intestinal barrier, and blood antioxidant capacity / Y. Gao [et al.] // Front Vet Sci. 2022. Vol. 9. P. 995548. DOI: 10.3389/fvets.2022.995548.

47. Ibrahim N., Naina M.I. Interdependence of anti-inflammatory and antioxidant properties of squalene-implication for cardiovascular health // *Life* (Basel). 2021. Vol. 11. P. 103. DOI: 10.3390/life11020103.
48. The protective role of squalene in alcohol damage in the Chick embryo retina / Y. Aguilera [et al.] // *Exp Eye Res.* 2005. Vol. 80. P. 535–543. DOI: 10.1016/j.exer.2004.11.003.
49. Dietary squalene increases high density lipoprotein-cholesterol and Paraoxonase 1 and decreases oxidative stress in mice / C. Gabás-Rivera [et al.] // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. P. e104224. DOI: 10.1371/journal.pone.0104224.

References

1. Skrypnik V.P. (2019) *Analiz sovremennogo sostoyaniya transportnogo kompleksa Kaliningradskoy oblasti* [Analysis of current state of transport infrastructure in Kaliningrad Region] *Yevraziyskiy soyuz uchenykh* [Eurasian Union of Scientists]. No. 4-9(61). P. 70–74.
2. Panov B.V., Balaban S.V., Cheban S.G. et al. (2013) *Sostoyaniye zdorov'ya moryakov po rezul'tatam predvaritel'nykh i periodicheskikh meditsinskikh osmotrov. Soobshcheniye vtoroye: pokazateli zabolevayemosti moryakov voznrastnykh i stazhevnykh grupp* [Health condition of sailors according to preliminary and periodic medical check-ups: Part two-health indices of age and service groups] *Aktual'nye problemy transportnoy meditsiny* [Current Problems of Transportation Medicine]. No. 4(34). P. 047–056.
3. Borodulina E.V., Dzhamgarova E.V., Chikolaev A.V., Eliseeva L.N. (2012) *Donozologicheskiye sostoyaniya serdechno-sosudistoy sistemy i ikh diagnostika u voyennosluzhashchikh plavkostava* [Pre-disease states of the cardiovascular system and their diagnosis in military personnel serving at sea] *Fundamental'nyye issledovaniya* [Fundamental Research]. No. 4-1. P. 25–29.
4. Leonov M.G., Selifonova Zh.P., Pisarenko G.P. (2017) *Patologiya serdechno-sosudistoy sistemy u personala sudov torgovogo flota* [Pathology of the cardiovascular system in crew members of commercial ships] *Politematicheskij setevoy ehlektronnyj nauchnyy zhurnal Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta* [Polythematic Network Electronic Scientific Journal of Kuban State Agrarian University]. No. 129. P. 37–46.
5. Kamalutdinov S.R., Popov V.V., Ivanova T.N. (2012) *Priznaki hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u moryakov torgovogo flota vo vremya dlitel'nykh reysov* [Signs of chronic heart failure in merchant marines during long voyages] *Aviakosmicheskaya i jekologicheskaya medicina* [Aviation and Space Environmental Medicine]. Vol. 46. No. 3. P. 64–67.
6. Vorobyeva N.A., Vorobyeva A.I., Kashevarova M.I. (2023) *Metalloproteaza-9 i trombin kak prediktory razvitiya ateroskleroza v usloviyakh transshirotnogo morskogo reysa v Arktike: prospektivnoe issledovanie* [Matrix metalloproteinase-9 and thrombin as predictors of atherosclerosis development under transmeridian marine voyage conditions in the Arctic: prospective study] *Morskaya medicina* [Maritime Medicine]. Vol. 9. No. 3. P. 74–83.
7. Rymyna T.N., Pyatyrova E.V. (2014) *Osobennosti vozdeystviya stressa na rabotnikov plavkostava v usloviyakh raboty v more* [Features of stress impact on seamen working at sea] *Zdorov'e. Medicinskaya ekologiya. Nauka* [Health. Medical Ecology. Science]. Vol. 58. No. 4. P. 103–105.
8. Kubasov R.V., Lupachev V.V., Boiko I.M. et al. (2015) *Problemy stressa i adaptacii v morskoj medicine* [Problems of Stress and Adaptation in Maritime Medicine] *Morskaya medicina* [Maritime Medicine]. Vol. 1. No. 3, P. 13–18.
9. Verveda A.B., Sosyukin A.E., Ivanchenko A.V. et al. (2016) *Sostoyanie i perspektivy psihofiziologicheskogo obespecheniya v edinoj sisteme meditsinskogo obslyzhivaniya plavkostava morskikh i rechnykh sudov* [State and Prospects of Psychophysiological Support in the Unified System of Medical Service for Seamen of Sea and River Ships] *Medicina ehkstremaal'nykh situatsij* [Emergency Situation Medicine]. No. 4. P. 63–75.
10. Kazakevich E.V., Arkhipovskiy V.L., Doronin I.A. (2018) *Meditsinskie osmotry plavkostava Severnogo bassejna: rezultaty, analiz, problemy* [Medical examinations of the Northern Basin's seamen: results, analysis, problems] *Medicina ehkstremaal'nykh situatsij* [Emergency Situation Medicine]. Vol. 20. No. 2. P. 172–179.
11. Zaytsev V.I., Vinogradov S.A. (2014) *Nekotorye teoreticheskie i prakticheskie aspekty izucheniya usloviy truda na flote* [Some theoretical and practical aspects of studying work conditions on board vessels] *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya* [Population Health and Environment Habitat]. No. 2 (251). P. 13–15.

12. Anzorov V.A., Moryakina S.V. (2022) *Vliyanie kureniya tabaka na funktsional'noye sostoyaniye serdechno-sosudistoy sistemy muzhchin* [Effect of tobacco smoking on functional state of cardiovascular system in men] *Spravochnik vracha obshchei praktiki* [General Practitioner's Handbook]. No. 11. P. 17–26.
13. Lobzhanidze B.D., Lugovskaya A.Yu. (2014) *Vrednyye privyчки i ikh vliyanie na sostoyaniye serdechno-sosudistoy sistemy* [Harmful habits and their influence on cardiovascular system condition] *Prioritetnye nauchnye napravleniya: ot teorii k praktike* [Priority scientific directions: From theory to practice]. No. 14, P. 57–63.
14. Timchenko T.N., Botnaryuk M.V. (2024) *Obespechenie sbalansirovannogo pitaniya na bortu morskogo sudna kak mera zashchity zdorov'ya chlenov ehkipazha* [Ensuring balanced nutrition aboard a ship as a measure of protecting crew's health] *Problemy social'noj gigieny, zdavoookhraneniya i istorii mediciny* [Problems of Social Hygiene, Healthcare and History of Medicine]. No. 32 (1). P. 68–74.
15. Salikova S.P., Grinevich V.B., Vlasov A.A. (2021) *Sovremennyye aspekty pitaniya pri khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti* [Modern aspects of nutrition in chronic heart failure] *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology]. No. 12(196). P. 62–73.
16. Patent No. 2163134 C1 Rossiyskaya Federatsiya, MPK A61K 36/734, A23L 1/03, A61K 36/288. *Biologicheskii aktivnaya dobavka k pishche dlya profilaktiki zabolevaniy i ozdorovleniya serdechno-sosudistoy sistemy*: No. 99119420/14: *zayavl.* 03.09.1999: *opubl.* 20.02.2001. L.A. Prokop'yeva, Yu.V. Gavinskiy, L.G. Kalachikova, O.E. Nekrasova; *zayavitel' Zakrytoye aktsionernoye obshchestvo «Evalar»* [Patent No. 2163134 C1 Russian Federation, IPC A61K 36/734, A23L 1/03, A61K 36/288. Biologically Active Food Additive for Prevention of Diseases and Cardiovascular System Improvement: Application No. 99119420/14: filed September 3, 1999: published February 20, 2001. L.A. Prokopieva, Yu.V. Gavinskiy, L.G. Kalachikova, O.E. Nekrasova; applicant Closed Joint Stock Company «Evalar»].
17. Patent No. 2312674 C2 Rossiyskaya Federatsiya, MPK A61K 36/87, A61K 9/20, A61K 31/4415. *Biologicheskii aktivnaya dobavka «Vitabs Kardio» dlya profilaktiki serdechno-sosudistyykh zabolevaniy*: No. 2005141388/15: *zayavl.* 28.12.2005: *opubl.* 20.12.2007. Yu.A. Koshelev, G.I. Kostyuchenko, A.S. Zalesov [Patent No. 2312674 C2 Russian Federation, IPC A61K 36/87, A61K 9/20, A61K 31/4415. Biologically Active Additive «Vitabs Cardio» for Prevention of Cardiovascular Diseases: Application No. 2005141388/15: filed December 28, 2005: published December 20, 2007. Yu.A. Koshelev, G.I. Kostyuchenko, A.S. Zalesov].
18. Patent No. 2243781 C1 Rossiyskaya Federatsiya, MPK A61K 36/734, A61K 9/20, A61K 9/48. *biologicheskii aktivnaya dobavka dlya profilaktiki serdechno-sosudistyykh zabolevaniy*: No. 2003116567/15: *zayavl.* 03.06.2003: *opubl.* 10.01.2005. L.A. Prokop'yeva, L.I. Prokhorova; *zayavitel' Zakrytoye aktsionernoye obshchestvo «Evalar»* [Patent No. 2243781 C1 Russian Federation, IPC A61K 36/734, A61K 9/20, A61K 9/48. Biologically Active Additive for Prevention of Cardiovascular Diseases: Application No. 2003116567/15: filed June 3, 2003: published January 10, 2005. L.A. Prokopieva, L.I. Prokhorova; applicant Closed Joint Stock Company «Evalar»].
19. Muzalevskaya E.N., Nikolaevsky V.A., Buzlama A.V. et al. (2015) *Skvalen: fiziologicheskie i farmakologicheskie svoystva* [Squalene: Physiological and Pharmacological Properties] *Jeksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and Clinical Pharmacology]. Vol. 78. No. 6., P. 30–36.
20. Rodríguez-Nogales C., Blanco-Prieto M.J., Sebastián V. [et al.] (2019) A unique multidrug nanomedicine made of squalenoyl-gemcitabine and alkyl-lysophospholipid edelfosine. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Vol. 144, P. 165–173.
21. Patent No. 2182480 C1 Rossiyskaya Federatsiya, MPK A61K 31/01, A61P 35/00. *Protivopukholevyy preparat i sposob yego polucheniya*: No. 2001113007/14: *zayavl.* 16.05.2001: *opubl.* 20.05.2002. A.P. Khokhlov, A.N. Dotsenko [Patent No. 2182480 C1 Russian Federation, IPC A61K 31/01, A61P 35/00. Antitumor drug and method of its preparation: Application No. 2001113007/14: filed May 16, 2001: published May 20, 2002. A.P. Khokhlov, A.N. Dokhtsenko].
22. Popa I., Elena Bbeanu N., Popa O., Ni S. (2014) Squalene-Natural resources and applications. *Farmacia*. Vol. 62. No. 5. P. 840–862.
23. Fox C.B. (2009). Squalene emulsions for parenteral vaccine and drug delivery. *Molecules*. Vol. 14. No. 9. P. 3286–3312.
24. Patel A., Rova U., Christakopoulos P. [et al.] (2022) Microbial genetic engineering approach to replace shark livering for squalene. *Trends in Biotechnology*, DOI: 10.1016/j.tibtech.2022.03.008.

25. Srivastava S., Sreerama Y.N., Dharmaraj U. (2021) Effect of processing on squalene content of grain amaranth fractions. *Journal of Cereal Science*. Vol. 100. P. 103218.

26. Korabel I.M., Panchak L.V., Antonyuk V.O. et al. (2022) Obtaining biologically active substances from *Amaranthus caudatus* L. seeds in one technological cycle. *Biomedical Chromatography*, DOI: 10.1002/bmc.5386.

27. Patent No. 2214264 C1 Rossiyskaya Federatsiya, MPK A61K 36/21, A61K 131/00, A61P 9/10. *Lechebnyy preparat «Amafor-250»*: No. 2002118860/14: *zayavl. 17.07.2002: opubl. 20.10.2003. A.E. Medvedev; zayavitel' Obshchestvo s ogranichennoy otvetstvennost'yu «AMAFOR»* [Patent No. 2214264 C1 Russian Federation, IPC A61K 36/21, A61K 131/00, A61P 9/10. Therapeutic Drug “Amafor-250”: Application No. 2002118860/14: filed July 17, 2002: published October 20, 2003. A.E. Medvedev. Applicant Limited Liability Company «AMAFOR»].

28. Volynkina A.P., Kulakova S.N., Miroshnichenko L.A., Zoloedov V.I. (2009) *Vliyaniye dietoterapii s ispol'zovaniem podsolnechnogo masla i masla amaranta na pokazateli immunnogo reaktivnogo otziva u bol'nykh sakharnym diabetom tipa 2* [Effect of diet therapy using sunflower oil and amaranth oil on immune response indicators in patients with type 2 diabetes] *Voprosy pitaniya* [Nutrition Issues]. Vol. 78. No. 4. P. 30–37.

29. Patent No. 2526172 C2 Rossiyskaya Federatsiya, MPK A61K 36/21, A61K 31/355, A61K 31/23. *Lechebnoye sredstvo profilaktiki i lecheniya khronicheskikh zabolevaniy pecheni*: No. 2012104748/15: *zayavl. 10.02.2012: opubl. 20.08.2014. V.A. Nikolayevskiy, V.I. Zoloyedov, N.V. Lobeyeva [i dr.]; zayavitel' Obshchestvo s ogranichennoy otvetstvennost'yu «Russkaya Oliva» (OOO «Russkaya Oliva»)* [Patent No. 2526172 C2 Russian Federation, IPC A61K 36/21, A61K 31/355, A61K 31/23. Preventive and Therapeutic Agent for Chronic Liver Diseases: Application No. 2012104748/15: filed February 10, 2012: published August 20, 2014 / V.A. Nikolaevskiy, V.I. Zoloyedov, N.V. Lobeyeva et al.; Applicant Limited Liability Company «Russian Olive» (LLC «Russian Olive»)].

30. Loboda A.V., Nikonovich S.N., Timofeenko T.I. (2010) *Razrabotka optimal'noj retseptury pischevoj BAD «Skvalen-Lezitin»* [Development of an Optimal Recipe for Food Supplement «Squalene-Lecithin»] *Izvestiya vyssih uchebnykh zavedenij. Pishchevaya tekhnologiya* [News of Higher Educational Institutions. Food Technology]. No. 4 (316). P. 53–55.

31. Sokolova D.V., Solovyeva A.E., Zaretsky A.M., Shelenga T.V. (2024) *Potentsial kolleksii amaranta VIR v svete mirovikh tendentsii ispol'zovaniya i seleksii* [Potential of VIR Amaranth Collection in Light of Global Trends in Utilization and Breeding] *Vavilovskiy zhurnal genetiki i seleksii* [Vavilov Journal of Genetics and Breeding]. Vol. 28. No. 7. P. 731–743.

32. Agafonova S.V., Rykov A.I. (2021) *Khimicheskiy sostav semyan rasteniy Lupinus angustifolius L. i Lupinus albus L. Kaliningradskoy oblasti* [Chemical composition of seeds of plants *Lupinus angustifolius* L. and *Lupinus albus* L. of Kaliningrad Region] *Khimiya rastitel'nogo syr'ya* [Chemistry of Plant Raw Materials]. No. 3. P. 135–142.

33. Rutsкая V.I., Tikhonenko E.S. (2023) *Alkaloidy lyupina i sposoby snizheniya ikh soderzhaniya (obzor)* [Alkaloids of lupins and methods for reducing their content (review)] *Izvestiya Nizhnevolzhskogo agrouniversitetskogo kompleksa: Nauka i vysshee professional'noe obrazovanie* [Bulletin of Lower Volga Basin Agricultural University Complex: Science and Higher Professional Education]. No. 3(71). P. 573–584.

34. Khan M.K., Karnpanit W., Nasar-Abbas S.M. (2015) Phytochemical composition and bioactivities of lupin: a review. *Food Science Technology*. No. 50. P. 2004–2012.

35. Carvajal Larenas F.E. et al. (2016) *Lupinus mutabilis*: Composition, uses, toxicology, and debittering. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. Vol. 56. No. 9. P. 1454–1487.

36. Ozkaya P.Y. et al. (2021) Severe lupin bean intoxication: An anticholinergic toxidrome. *Pediatric Emergency Medicine Journal*. No. 8(2). P. 108–111.

37. Tikhonenko E.S., Yagovenko G.L., Rutsкая V.I. (2022) *Ispol'zovaniye lyupinovoy muki v proizvodstve produktov pitaniya* [Use of lupine flour in food production] *Mnogofunktsional'noe adaptivnoe kormoproizvodstvo: Sb. nauch. tr. Yaroslavl', April 4–6, 2022. Vol. Iss. 27(75), Federal'noe gosudarstvennoe byudzhetnoe obrazovatel'noe uchrezhdenie dopolnitel'nogo professional'nogo obrazovaniya «Rossiyskaya akademiya kadrovogo obespecheniya agropromyshlennogo kompleksa»* [Multifunctional adaptive fodder production: Collection of scientific papers, Yaroslavl, May 04–06, 2022. Issue 27 (75). Federal State Budgetary Educational Institution

of Additional Professional Education «Russian Academy of Personnel Support for the Agro-Industrial Complex»]. Moscow.

38. Zubova E.B., Zaletova T.V., Kapitanova G.I. et al. (2023) *Pishchevaya tsennost' belogo lyupina i perspektivy yego ispol'zovaniya v proizvodstve produktov pitaniya iz rastitel'nogo syr'ya* [Agrarnaya nauka. Nutritional value of white lupin and prospects for its use in food products made from vegetable raw materials] *Agrarnaya nauka* [Agrarian Science]. No. 4. P. 137–144.

39. Chan P. et al. (1996) Effectiveness and safety of low-dose pravastatin and squalene, alone and in combination, in elderly patients with hypercholesterolemia. *J Clin Pharmacol*. Vol. 36. P. 422–427. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1996.tb05029.

40. Bhilwade H.N. et al. (2010) Squalene as novel food factor. *Curr Pharm Biotechnol*. Vol. 11. P 875–880. DOI: 10.2174/138920110793262088.

41. Ramani S. et al. (2020) Oxidative Stress in Autoimmune Diseases: An Under Dealt Malice. *Curr. Protein Pept. Sci*. Vol. 21. P. 611–621.

42. Minju S. et al. (2020). Hydrogen-rich water reduces inflammatory responses and prevents apoptosis of peripheral blood cells in healthy adults: A randomized, double-blind, controlled trial. *Sci. Rep*. Vol. 10. P. 12130.

43. Ibrahim N.I. et al. (2020) The Efficacy of Squalene in Cardiovascular Disease Risk-A Systematic Review. *Nutrients*. Vol. 12. P. 414. DOI: 10.3390/nu12020414.

44. Zhang P. et al. (2023) Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties of Squalene in Copper Sulfate-Induced Inflammation in Zebrafish (*Danio rerio*). *Int. J. Mol. Sci*. Vol. 24. P. 8518. DOI: 10.3390/ijms24108518.

45. Senthilkumar S. et al. (2006) Effect of squalene on cyclophosphamide-induced toxicity. *Clin Chim Acta*. Vol. 364. P. 335–342. DOI: 10.1016/j.cca.2005.07.032.

46. Gao Y. et al. (2022) Dietary supplementation of squalene increases the growth performance of early-weaned piglets by improving gut microbiota, intestinal barrier, and blood antioxidant capacity. *Front Vet Sci*. Vol. 9. P. 995548. DOI: 10.3389/fvets.2022.995548.

47. Ibrahim N., Naina M.I. (2021) Interdependence of anti-inflammatory and antioxidant properties of squalene-implication for cardiovascular health. *Life (Basel)*. Vol. 11. P. 103. DOI: 10.3390/life11020103.

48. Aguilera Y. et al. (2005) The protective role of squalene in alcohol damage in the Chick embryo retina. *Exp Eye Res*. Vol. 80. P. 535–543. DOI: 10.1016/j.exer.2004.11.003.

49. Gabás-Rivera C. et al. (2014) Dietary squalene increases high density lipoprotein-cholesterol and Paraoxonase 1 and decreases oxidative stress in mice. *PLoS One*. Vol. 9. P. e104224. DOI: 10.1371/journal.pone.0104224.