

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991502 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.03.04

(22) Дата подачи заявки
2017.12.19

(51) Int. Cl. *A61K 31/198* (2006.01)
A23L 33/175 (2016.01)
A23L 33/18 (2016.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ АМИНОКИСЛОТ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

(31) 62/436,073; 62/443,205; 62/491,773;
62/545,322; 62/576,267

(32) 2016.12.19; 2017.01.06; 2017.04.28;
2017.08.14; 2017.10.24

(33) US

(86) PCT/US2017/067345

(87) WO 2018/118941 2018.06.28

(71) Заявитель:
ЭКССЕЛЛА ХЕЛТ ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Хэмилл Майкл, Афеян Раффи, Ли
Чунг-Вэй, Луитард Гарри, Берри
Дэвид (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном изобретении предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие структурные единицы на основе аминокислоты, а также пути их применения. Также раскрыты способы улучшения функции печени и лечения заболеваний печени, предусматривающие введение эффективного количества композиций субъекту, нуждающемуся в этом.



201991502

A1

A1

201991502

**КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ АМИНОКИСЛОТ И СПОСОБЫ
ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ**

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет по патентному документу США под серийным № 62/436073, поданному 19 декабря 2016 г., патентному документу США под серийным № 62/443205, поданному 6 января 2017 г., патентному документу США под серийным № 62/491773, поданному 28 апреля 2017 г., патентному документу США под серийным № 62/545322, поданному 14 августа 2017 г. и патентному документу США под серийным № 62/576267, поданному 24 октября 2017 г., содержание которых включено в данный документ посредством ссылки в их полном объеме.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) – это заболевание, характеризующееся жировыми отложениями в печени вследствие причин, отличных от алкоголя. NAFLD является наиболее распространенным заболеванием печени в развитых странах и поражает около 25% людей в Соединенных Штатах. Неалкогольный стеатогепатит (NASH) является наиболее тяжелой формой NAFLD, которая может привести к воспалению печени, фиброзу, циррозу печени, хронической печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциноме (HCC).

В настоящее время не существует одобренных средств терапии для лечения NASH или NAFLD. Соответственно, существует неудовлетворенная потребность в новых средствах лечения NAFLD и NASH.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

В данном документе раскрыта, по меньшей мере частично, композиция, включающая в себя по меньшей мере четыре различные структурные единицы на основе аминокислоты.

В некоторых вариантах осуществления композиция способна обеспечивать одно, два, три, четыре, пять или шесть или все из следующего:

- а) уменьшение или предотвращение фиброза печени;

- b) уменьшение или предотвращение повреждения печени;
- c) уменьшение или предотвращение воспаления гепатоцитов;
- d) улучшение, например, повышение толерантности к глюкозе;
- e) уменьшение или предотвращение стеатоза;
- f) уменьшение или предотвращение баллонирования гепатоцитов; или
- g) улучшение функции кишечника.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты лейцина (L), структурную единицу на основе аминокислоты аргинина (R), структурную единицу на основе аминокислоты глутамина (Q) и антиоксидант или поглотитель активных форм кислорода (ROS) (например, структурная единица на основе N-ацетилцистеина (NAC), например, NAC). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна структурная единица на основе аминокислоты не представлена в виде пептида, длина которого составляет более 20 аминокислотных остатков.

В некоторых вариантах осуществления:

(i) структурная единица на основе аминокислоты (например, по меньшей мере одна, две или три структурные единицы на основе аминокислоты) из (a) выбрана из таблицы 2; и/или

(ii) (A) одна из структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе аминокислоты Q или и та и другая присутствуют в большем количестве (вес.%), чем структурная единица на основе аминокислоты L, или (B) композиция дополнительно содержит структурную единицу на основе аминокислоты серина (S).

В любом из аспектов и вариантов осуществления, раскрытых в данном документе, вес. соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты R, L-глутамина или его соли и NAC или его соли составляет приблизительно 0,5-3: 0,5-4: 1-4: 0,1-2,5, например, вес. соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты R, L-глутамина или его соли и NAC или его соли составляет приблизительно 1: 1,5: 2: 0,15 или приблизительно 1: 1,5: 2: 0,3. В определенных вариантах

осуществления вес. соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты R, L-глутамина или его соли и NAC или его соли составляет приблизительно 1 +/- 15%: 1,5 +/- 15%: 2 +/- 15%: 0,15 +/- 15% или приблизительно 1 +/- 15%: 1,5 +/- 15%: 2 +/- 15%: 0,3 +/- 15%. В любом из вышеуказанных вариантов осуществления в данном абзаце вес. соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты R, L-глутамина или его соли и NAC или его соли составляет приблизительно 1: 0,75: 2: 0,15 или приблизительно 1: 0,75: 2: 0,3. В любом из вышеуказанных вариантов осуществления в данном абзаце вес. соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты R, L-глутамина или его соли и NAC или его соли составляет приблизительно 1 +/- 15%: 0,75 +/- 15%: 2 +/- 15%: 0,15 +/- 15% или приблизительно 1 +/- 15%: 0,75 +/- 15%: 2 +/- 15%: 0,3 +/- 15%.

В любом из аспектов и вариантов осуществления, раскрытых в данном документе, вес. соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I, структурной единицы на основе аминокислоты V, структурной единицы на основе аминокислоты R, L-глутамина или его соли и NAC или его соли составляет приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,5: 2: 0,15 или приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,5: 2: 0,3.

В любом из раскрытых в данном документе аспектов и вариантов осуществления композиция дополнительно содержит L-глицин или L-серин, или и тот и другой. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты I, структурную единицу на основе аминокислоты V, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин или его соль, NAC или его соль и L-глицин. В определенных вариантах осуществления композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты I, структурную единицу на основе аминокислоты V, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин или его соль, NAC или его соль и L-

серин. В определенных вариантах осуществления композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты I, структурную единицу на основе аминокислоты V, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин или его соль, NAC или его соль, L-глицин и L-серин. В любом из аспектов и вариантов осуществления, раскрытых в данном документе, вес. соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I, структурной единицы на основе аминокислоты V, структурной единицы на основе аминокислоты R, L-глутамин или его соли и NAC или его соли составляет приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,5: 2: 0,15 или приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,5: 2: 0,3. В любом из аспектов и вариантов осуществления, раскрытых в данном документе, вес. соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I, структурной единицы на основе аминокислоты V, структурной единицы на основе аминокислоты R, L-глутамин или его соли и NAC или его соли составляет приблизительно 1 +/- 15%: 0,5 +/- 15%: 0,5 +/- 15%: 1,5 +/- 15%: 2 +/- 15%: 0,15 +/- 15% или приблизительно 1 +/- 15%: 0,5 +/- 15%: 0,5 +/- 15%: 1,5 +/- 15%: 2 +/- 15%: 0,3 +/- 15%.

В любом из аспектов и вариантов осуществления, раскрытых в данном документе, композиция содержит от приблизительно 0,5 г до приблизительно 10 г структурной единицы на основе аминокислоты L, от приблизительно 0,25 г до приблизительно 5 г структурной единицы на основе аминокислоты I, от приблизительно 0,25 г до приблизительно 5 г структурной единицы на основе аминокислоты V, от приблизительно 0,5 г до приблизительно 20 г структурной единицы на основе аминокислоты R, от приблизительно 1 г до приблизительно 20 г L-глутамин или его соли и приблизительно от 0,1 г до приблизительно 5 г NAC или его соли, например, композиция содержит приблизительно 1 г структурной единицы на основе аминокислоты L, приблизительно 0,5 г структурной единицы на основе аминокислоты I, приблизительно 0,5 г структурной единицы на основе аминокислоты V, приблизительно 1,5 г структурной единицы на основе аминокислоты R, приблизительно 2 г

L-глутамина или его соли и приблизительно 0,15 г или приблизительно 0,3 г NAC или его соли. В определенных вариантах осуществления композиция содержит приблизительно 0,15 г NAC. В определенных вариантах осуществления композиция содержит приблизительно 0,3 г NAC. В вариантах осуществления композиция содержит приблизительно 4 г структурной единицы на основе аминокислоты L, приблизительно 2 г структурной единицы на основе аминокислоты I, приблизительно 1 г структурной единицы на основе аминокислоты V, приблизительно 3 г структурной единицы на основе аминокислоты R, приблизительно 4 г L-глутамина или его соли и приблизительно 0,9 г NAC или его соли.

В любом из аспектов и вариантов осуществления, раскрытых в данном документе, композиция содержит приблизительно 4 г структурной единицы на основе аминокислоты L, приблизительно 2 г структурной единицы на основе аминокислоты I, приблизительно 1 г структурной единицы на основе аминокислоты V, приблизительно 3 г структурной единицы на основе аминокислоты R, приблизительно 4 г L-глутамина или его соли, приблизительно 0,9 г NAC или его соли и приблизительно 6 г L-серина или его соли. В вариантах осуществления композиция содержит приблизительно 4 г структурной единицы на основе аминокислоты L, приблизительно 2 г структурной единицы на основе аминокислоты I, приблизительно 1 г структурной единицы на основе аминокислоты V, приблизительно 3 г структурной единицы на основе аминокислоты R, приблизительно 4 г L-глутамина или его соли, приблизительно 0,9 г NAC или его соли и приблизительно 6,67 г L-серина или его соли. В вариантах осуществления композиция содержит приблизительно 4 г структурной единицы на основе аминокислоты L, приблизительно 2 г структурной единицы на основе аминокислоты I, приблизительно 1 г структурной единицы на основе аминокислоты V, приблизительно 3 г структурной единицы на основе аминокислоты R, приблизительно 4 г L-глутамина или его соли, приблизительно 0,9 г NAC или его соли, приблизительно 9 г L-серина или его соли и приблизительно 9 г L-глицина или его соли. В вариантах осуществления композиция содержит приблизительно 4 г структурной единицы на основе аминокислоты L, приблизительно 2 г структурной единицы на основе

аминокислоты I, приблизительно 1 г структурной единицы на основе аминокислоты V, приблизительно 3 г структурной единицы на основе аминокислоты R, приблизительно 4 г L-глутамина или его соли, приблизительно 0,9 г NAC или его соли, приблизительно 3,33 г L-серина или его соли и приблизительно 3,33 г L-глицина или его соли.

В одном аспекте в настоящем изобретении представлена композиция, содержащая свободные аминокислоты, где аминокислоты включают аргинин, глутамин, N-ацетилцистеин и аминокислоту с разветвленной цепью, выбранную из одного, двух или всех из лейцина, изолейцина и валина.

В любом из раскрытых в данном документе аспектов и вариантов осуществления аминокислота с разветвленной цепью представляет собой лейцин, изолейцин и валин.

В любом из раскрытых в данном документе аспектов и вариантов осуществления вес. соотношение лейцина, изолейцина, валина, аргинина, глутамина, N-ацетилцистеина составляет 1: 0,5: 0,5: 1,5: 2: 0,15. В определенных вариантах осуществления вес. соотношение лейцина, изолейцина, валина, аргинина, глутамина, N-ацетилцистеина составляет 1 +/- 15%: 0,5 +/- 15%: 0,5 +/- 15%: 1,5 +/- 15%: 2 +/- 15%: 0,15 +/- 15%.

В любом из раскрытых в данном документе аспектов и вариантов осуществления общий вес (вес) аминокислот составляет от приблизительно 2 до приблизительно 60 г. В некоторых вариантах осуществления общий вес аминокислот составляет приблизительно 6 г, приблизительно 12 г, приблизительно 18 г, приблизительно 24 г или приблизительно 48 г.

В любом из раскрытых в данном документе аспектов и вариантов осуществления композиция содержит от приблизительно 0,5 г до приблизительно 10 г лейцина, от приблизительно 0,25 г до приблизительно 5 г изолейцина, от приблизительно 0,25 г до приблизительно 5 г валина, от приблизительно 1 г до приблизительно 20 г аргинина, от приблизительно 1 г до приблизительно 20 г глутамина и от приблизительно 0,1 г до приблизительно 5 г N-ацетилцистеина.

В любом из раскрытых в данном документе аспектов и

вариантов осуществления композиция содержит приблизительно 1 г лейцина, приблизительно 0,5 г изолейцина, приблизительно 0,5 г валина, приблизительно 1,5 г аргинина, приблизительно 2 г глутамина и приблизительно 0,15 г N-ацетилцистеина.

В любом из раскрытых в данном документе аспектов и вариантов осуществления композиция содержит приблизительно 2 г лейцина, приблизительно 1 г изолейцина, приблизительно 1 г валина, приблизительно 3,0 г аргинина, приблизительно 4 г глутамина и приблизительно 0,3 г N-ацетилцистеина.

В любом из раскрытых в данном документе аспектов и вариантов осуществления композиция содержит приблизительно 4 г лейцина, приблизительно 2 г изолейцина, приблизительно 2 г валина, приблизительно 6,0 г аргинина, приблизительно 8 г глутамина и приблизительно 0,6 г N-ацетилцистеина.

В любом из раскрытых в данном документе аспектов и вариантов осуществления аминокислоты включают в себя от приблизительно 10 вес. % до приблизительно 30 вес. % лейцина, от приблизительно 5 вес. % до приблизительно 15 вес. % изолейцина, от приблизительно 5 вес. % до приблизительно 15 вес. % валина, от приблизительно 15 вес. % до приблизительно 40 вес. % аргинина, от приблизительно 20 вес. % до приблизительно 50 вес. % глутамина и от приблизительно 1 вес. % до приблизительно 8 вес. % N-ацетилцистеина.

В любом из раскрытых в данном документе аспектов и вариантов осуществления аминокислоты включают в себя от приблизительно 16 вес. % до приблизительно 18 вес. % лейцина, от приблизительно 7 вес. % до приблизительно 9 вес. % изолейцина, от приблизительно 7 вес. % до приблизительно 9 вес. % валина, от приблизительно 28 вес. % до приблизительно 32 вес. % аргинина, от приблизительно 31 вес. % до приблизительно 34 вес. % глутамина и от приблизительно 1 вес. % до приблизительно 5 вес. % N-ацетилцистеина.

В любом из раскрытых в данном документе аспектов и вариантов осуществления аминокислоты включают в себя приблизительно 16,8 вес. % лейцина, приблизительно 8,4 вес. % изолейцина, приблизительно 8,4 вес. % валина, приблизительно

30,4 вес. % аргинина, приблизительно 33,6 вес. % глутамина и приблизительно 2,5 вес. % N-ацетилцистеина.

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе (где соотношения, обсуждаемые в (1) – (26) ниже, представляют собой весовые соотношения):

1) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты I составляет по меньшей мере 1,5:1 или по меньшей мере 1,75:1 и не более 2,5:1 или не более 3:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты I составляет приблизительно 2:1;

2) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты V составляет по меньшей мере 2:1, по меньшей мере 3:1, по меньшей мере 3,5:1, по меньшей мере 4:1 или по меньшей мере 5:1 и не более чем 6:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты V составляет приблизительно 4:1;

3) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет по меньшей мере 1:1 или по меньшей мере 3,5:3, по меньшей мере 4:3 или по меньшей мере 2:1 и не более 5:2, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет приблизительно 4:3;

4) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и L-глутамина или его соли составляет по меньшей мере 0,5:1 или по меньшей мере 0,75:1 и не более 1,5:1 или не более 2:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и L-глутамина или его соли составляет приблизительно 1:1;

5) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет по меньшей мере 2:1, по меньшей мере 3:1, по меньшей мере 3,5:1 или по меньшей мере 4:1 и не более 5 к 1 или не более 6:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет

приблизительно 4:1 (например, 4:0,9);

6) необязательно при этом соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты S или ее соли составляет более 1:3, более 1,5:3, приблизительно 2:3 или приблизительно 3:5 и не более 2,5:3 или 1:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 2:3, или соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 3:5; или

7) комбинация двух, трех, четырех, пяти или шести из (1)–(6).

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе:

8) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V составляет по меньшей мере 1:1, по меньшей мере 1,5:1 или по меньшей мере 2:1 и не более 2,5:1 или не более 3:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V составляет приблизительно 2:1;

9) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет более 1:3, более 1,5:3 или более 2:3 и не более 2,5:3 или не более 1:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет приблизительно 2:3;

10) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и L-глутамин или его соли составляет по меньшей мере 1:4, по меньшей мере 1:3 или по меньшей мере 1:2 и не более 1:1 или не более 2:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и L-глутамин или его соли составляет приблизительно 1:2;

11) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет по меньшей мере 1:1, по меньшей мере 1,5:1 или по меньшей мере 2:1 и не более 2,5:1 или не более 3:1, например, соотношение

структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет приблизительно 2:1 (например, 2:0,9);

12) необязательно при этом соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты S или ее соли составляет более 1:4, более 1,5:4, приблизительно 1:3 или приблизительно 3:10 и не более 1,5:3 или 2:3, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 1:3, или соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 3:10; или

13) комбинация двух, трех, четырех, пяти или шести из (8)–(12).

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе:

14) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет более 1:4, более 1,5:4 или более 1:3 и не более 1:2 или не более 1:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет приблизительно 1:3;

15) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и L-глутамина или его соли составляет более 1:5 или более 1,5:5, приблизительно 1:4 и не более 1,5:4 или не более 1:3, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и L-глутамина или его соли составляет приблизительно 1:4;

16) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет по меньшей мере 1:2, по меньшей мере 1,5:2 или по меньшей мере 1:1 и не более 1,5:1 или не более 2:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет приблизительно 1:1 (например, 1:0,9);

17) необязательно при этом соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе

аминокислоты S или ее соли составляет более 1:8, более 1:7, приблизительно 1:6 или приблизительно 3:20 и не более 1,5:6 или 1:3, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 1:6, или соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 3:20; или

18) комбинация двух, трех или четырех из (14)–(17).

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе:

19) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и L-глутамин или его соли составляет более 1:2 или более 1,25:2, или приблизительно 3:4 и не более 3,5:4 или не более 1:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и L-глутамин или его соли составляет приблизительно 3:4;

20) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет по меньшей мере 4:1, по меньшей мере 4:1,5 или по меньшей мере 3:1 и не более 3:1,5 или не более 3:2, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет приблизительно 3:1 (например, 3:0,9);

21) необязательно при этом соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе аминокислоты S или ее соли составляет более 1:4, более 1:3, приблизительно 1:2 или приблизительно 9:20 и не более 1,5:2 или 1:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 1:2, или соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 9:20; или

22) комбинация двух или трех из (19)–(21).

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе:

23) соотношение L-глутамин и структурной единицы на основе

NAC или его соли составляет по меньшей мере 5:1, по меньшей мере 5:1,5 или по меньшей мере 4:1 и не более 4:1,5 или не более 3:1, например, соотношение L-глутамина и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет приблизительно 4:1 (например, 4:0,9);

24) необязательно при этом соотношение L-глутамина и структурной единицы на основе аминокислоты S или ее соли составляет более 1:3, более 1,25:3, приблизительно 2:3 или приблизительно 3:5 и не более 2,5:3 или 1:1, например, соотношение L-глутамина и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 2:3, или соотношение L-глутамина и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 3:5; или

25) комбинация (23) и (24).

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе:

26) соотношение структурной единицы на основе NAC и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет более 1:8, более 1:7 или более 1:6 и не более 1:5 или не более 1,5:5, например, соотношение структурной единицы на основе NAC и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 1:6 (например, 0,9:6 или 2,7:20).

В одном варианте осуществления композиция удовлетворяет характеристикам (1)–(7), определенным выше.

В определенных вариантах осуществления композиция удовлетворяет характеристикам по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6 или 7 любых из характеристик (1)–(26), определенных выше.

В одном варианте осуществления соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, а также NAC или его солью составляет 12: 6: 3: 9: 12: 2,7.

В одном варианте осуществления соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в

комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, NAC или его солью и структурной единицей на основе аминокислоты S составляет 12: 6: 3: 9: 12: 2,7: 18.

В одном варианте осуществления соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, NAC или его солью и структурной единицей на основе аминокислоты S составляет 12: 6: 3: 9: 12: 2,7: 20.

В одном варианте осуществления соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, а также NAC или его солью составляет 12 +/- 15%: 6 +/- 15%: 3 +/- 15%: 9 +/- 15%: 12 +/- 15%: 2,7 +/- 15%.

В одном варианте осуществления соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, NAC или его солью и структурной единицей на основе аминокислоты S составляет 12 +/- 15%: 6 +/- 15%: 3 +/- 15%: 9 +/- 15%: 12 +/- 15%: 2,7 +/- 15%: 18 +/- 15%.

В определенных вариантах осуществления соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, NAC или его солью, структурной единицей на основе аминокислоты S и L-глицином составляет 12: 6: 3: 9: 12: 2,7: 9: 9. В определенных вариантах осуществления соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или

его солью, NAC или его солью, структурной единицей на основе аминокислоты S и L-глицином составляет 12: 6: 3: 9: 12: 2,7: 10: 10.

В определенных вариантах осуществления соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, NAC или его солью, структурной единицей на основе аминокислоты S и L-глицином составляет 12 +/- 15%: 6 +/- 15%: 3 +/- 15%: 9 +/- 15%: 12 +/- 15%: 2,7 +/- 15%: 9 +/- 15%: 9 +/- 15%. В определенных вариантах осуществления соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, NAC или его солью, структурной единицей на основе аминокислоты S и L-глицином составляет 12 +/- 15%: 6 +/- 15%: 3 +/- 15%: 9 +/- 15%: 12 +/- 15%: 2,7 +/- 15%: 10 +/- 15%: 10 +/- 15%.

В любом из раскрытых в данном документе аспектов и вариантов осуществления композиция дополнительно включает в себя одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В некоторых вариантах осуществления вспомогательные вещества выбраны из группы, состоящей из лимонной кислоты, лецитина, подсластителя, усилителя дисперсии, ароматизатора, средства, маскирующего горечь, и натурального или искусственного красителя.

В некоторых вариантах осуществления композиция находится в форме твердого вещества, порошка, раствора или геля.

В некоторых вариантах осуществления аминокислоты состоят из лейцина, изолейцина, валина, аргинина, глутамина и N-ацетилцистеина.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлена пищевая композиция, в том числе композиция согласно любому из вышеуказанных аспектов или вариантов осуществления, например,

где пищевая композиция выбрана из продукта лечебного питания, продукта функционального питания или добавки.

В некоторых вариантах осуществления пищевая композиция выбрана из продукта лечебного питания, продукта функционального питания или добавки.

В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется диабетом 2 типа и/или относительно высоким BMI.

В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется неалкогольной жировой болезнью печени (NAFLD).

В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется неалкогольной жировой печенью (NAFL).

В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется NAFLD детского возраста.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется стеатоз.

В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется неалкогольным стеатогепатитом (NASH).

В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется фиброз.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется цирроз.

В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется AFLD.

В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется ASH.

В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется гепатокарциномой, повышенным риском печеночной недостаточности или повышенным риском смерти.

В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется диабетом 2 типа.

В некоторых вариантах композиция способствует снижению веса у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления способа или пищевой композиции для применения композицию вводят в дозе от приблизительно 15 г/д. до приблизительно 90 г/д.

В некоторых вариантах осуществления способа или пищевой

композиции для применения композицию вводят в дозе приблизительно 18 г/д., приблизительно 24 г/д., приблизительно 36 г/д., приблизительно 54 г/д. или приблизительно 72 г/д.

В некоторых вариантах осуществления способа или пищевой композиции для применения композицию вводят один, два или три раза в день.

В некоторых вариантах осуществления способа или пищевой композиции для применения композицию вводят в дозе приблизительно 6 г, приблизительно 8 г, приблизительно 12 г, приблизительно 16 г, приблизительно 18 г или приблизительно 24 г три раза в день.

В одном варианте осуществления предусматривается пищевая добавка, пищевой состав, продукт функционального питания, продукт лечебного питания, продукт питания или напитков, содержащие композицию, описанную в данном документе. В другом варианте осуществления предусмотрены пищевая добавка, пищевой состав, продукт функционального питания, продукт лечебного питания, продукт питания или напитков, содержащие композицию, описанную в данном документе, для применения в контроле любого из заболеваний или нарушений, описанных в данном документе. Композицию, раскрытую в данном документе, можно применять для улучшения функции печени у субъекта с жировой болезнью печени, такой как неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD; например, NAFL или неалкогольный стеатогепатит (NASH)) или алкогольная жировая болезнь печени (AFLD; алкогольный стеатогепатит (ASH)). Таким образом, в данном документе раскрыт способ, предусматривающий режим введения дозы для лечения (например, подавления, снижения, уменьшения интенсивности или предупреждения) различных нарушений, заболеваний, связанных с печенью, или их симптомов с применением композиций на основе структурных единиц на основе аминокислоты. Композицию можно также применять в качестве пищевой композиции, например, продукта лечебного питания, продукта функционального питания или добавки.

В другом аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения одного или нескольких симптомов, выбранных из группы,

состоящей из уменьшения жирового обмена, апоптоза гепатоцитов, баллонирования гепатоцитов, воспаления жировой ткани, воспаления ткани печени, фиброза и окислительного стресса, при этом способ предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества композиции по любому из раскрытых в данном документе аспектов или вариантов осуществления.

В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется неалкогольной жировой болезнью печени (NAFLD).

В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется неалкогольной жировой печенью (NAFL).

В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется NAFLD детского возраста.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет стеатоз.

В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется неалкогольным стеатогепатитом (NASH).

В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется алкогольной жировой болезнью печени (AFLD).

В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется алкогольным стеатогепатитом (ASH).

В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется фиброзом.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется цирроз.

В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется одним, двумя или несколькими из следующего: гепатокарцинома, повышенный риск печеночной недостаточности или повышенный риск смерти.

В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется диабетом 2 типа.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества композиции по любому из аспектов или вариантов осуществления, раскрытых в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется NAFL.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется NAFLD детского возраста.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет стеатоз.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH), предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества композиции по любому из аспектов или вариантов осуществления, раскрытых в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется фиброзом.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения AFLD, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества композиции по любому из аспектов или вариантов осуществления, раскрытых в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется ASH.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения цирроза, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества композиции по любому из аспектов или вариантов осуществления, раскрытых в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется гепатокарциномой, повышенным риском печеночной недостаточности или повышенным риском смерти.

В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит к улучшению в отношении одного или нескольких метаболических симптомов у субъекта. В некоторых вариантах осуществления улучшение одного или нескольких метаболических симптомов выбрано из следующего: повышение метаболизма свободных жирных кислот и липидов, улучшение функции митохондрий, потемнение белой жировой ткани (WAT), уменьшение количества активных форм кислорода (ROS), повышение уровня глутатиона (GSH), уменьшение воспаления печени, уменьшение баллонирования гепатоцитов, улучшение барьерной функции кишечника, повышение секреции инсулина или улучшение толерантности к глюкозе.

В некоторых вариантах осуществления повышенный метаболизм жирных кислот и липидов имеет место в печени.

В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит в результате к улучшению одного или нескольких метаболических симптомов после периода лечения, составляющего 24 часа.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает в себя определение уровня одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти или более (например, всех) из следующего:

- a) аланинаминотрансферазы (ALT);
- b) аспартатаминотрансферазы (AST);
- c) адипонектина;
- d) N-концевого фрагмента коллагена типа III (proC3);
- e) расщепленных каспазой фрагментов кератина 18 (M30 и M65);
- f) IL-1 бета;
- g) С-реактивного белка;
- h) PIIINP;
- i) тканевого ингибитора металлопротеиназы (TIMP); например, TIMP1 или TIMP2;
- j) MCP-1;
- k) FGF-21;
- l) Colla1;
- m) Acta2;
- n) матричной металлопротеиназы (MMP), например, MMP-13, MMP-2, MMP-9, MT1-MMP, MMP-3 или MMP-10;
- o) ACOX1;
- p) IL-10; или
- q) NF- κ B.

В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит к улучшению одного или нескольких из a)–q) после периода лечения, составляющего 24 часа.

В некоторых вариантах осуществления композицию вводят до приема пищи.

В некоторых вариантах осуществления композицию вводят

одновременно с приемом пищи.

В некоторых вариантах осуществления композицию вводят после приема пищи.

В некоторых вариантах осуществления композицию вводят со вторым средством.

В некоторых вариантах осуществления второе средство выбрано из группы, состоящей из агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR), ингибитора стеароил-CoA-десатуразы, антагониста хемокинов CCR2 и CCR5, агониста PPAR-альфа и дельта, ингибитора каспазы, галектина-3, ингибитора ацетил-CoA-карбоксилазы или ингибитора котранспортера желчной кислоты/натрия подвздошной кишки. В другом аспекте настоящего изобретения обеспечивают способ поддержания или улучшения здоровья печени, предусматривающий введение субъекту эффективного количества любой из композиций, описанных в настоящем документе. В другом варианте осуществления предусмотрен способ обеспечения дополнительного питания или добавки субъекту, страдающему NAFLD (например, NASH или NAFL) или AFLD (например, ASH), предусматривающий введение субъекту эффективного количества композиции, описанной в данном документе. В еще одном варианте осуществления предусмотрен способ обеспечения питательной добавки, которая способствует контролю NAFLD (например, NASH или NAFL) или AFLD (например, ASH) у субъекта, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества композиции, описанной в данном документе.

Дополнительные признаки и варианты осуществления настоящего изобретения включают одно или несколько из следующего.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлена композиция, содержащая:

а) структурную единицу на основе аминокислоты L, выбранную из L-лейцина или его соли, или β -гидрокси- β -метилбутирата (HMB) или его соли, или комбинации L-лейцина или его соли и HMB или его соли;

б) структурную единицу на основе аминокислоты R, выбранную из L-аргинина или его соли, орнитина или его соли, или креатина или его соли, или комбинации двух или трех из L-аргинина или его

соли, орнитина или его соли, или креатина или его соли;

с) L-глутамин или его соль; а также

d) N-ацетилцистеин (NAC) или его соль.

В одном варианте осуществления L-лейцин предусмотрен в виде части дипептида, содержащего L-лейцин или его соль, или трипептида, содержащего L-лейцин или его соль.

В одном варианте осуществления L-аргинин предусмотрен в виде части дипептида, содержащего L-аргинин или его соль, или трипептида, содержащего L-аргинин или его соль.

В одном варианте осуществления L-глутамин предусмотрен в виде части дипептида, содержащего L-глутамин или его соль, или трипептида, содержащего L-глутамин или его соль.

В одном варианте осуществления NAC предусмотрен в виде части дипептида, содержащего NAC или его соль, или трипептида, содержащего NAC или его соль.

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе, один, два, три или четыре из метионина (M), триптофана (W), валина (V) или цистеина (C) отсутствуют или, в случае присутствия, присутствуют при весовом проценте композиции (вес. %), составляющем менее 10%. В некоторых вариантах осуществления общий вес. % (a)-(d) превышает общий вес. % любой другой структурной единицы на основе аминокислоты в композиции.

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе, одна, две, три или четыре аминокислоты в (a)-(d) предусмотрены в виде части дипептида или трипептида, например, в количестве, составляющем по меньшей мере 10 вес. % композиции. В определенных вариантах осуществления дипептид представляет собой гомодипептид или гетеродипептид любой из аминокислот в (a)-(d), например, одна, две, три или четыре из аминокислот (a)-(d) представляют собой гомодипептид или гетеродипептид. В определенных вариантах осуществления трипептид представляет собой гомотрипептид или гетеротрипептид любой из (a)-(d), например, одна, две, три или четыре из (a)-(d) представляют собой гомотрипептид или гетеротрипептид.

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе, (a) представляет собой структурную единицу на основе аминокислоты L, дипептид или его соль (например, дипептид L-лейцина или его соль). В некоторых вариантах осуществления (a) представляет собой гомодипептид. В некоторых вариантах осуществления (a) представляет собой гетеродипептид, например, Ala-Leu.

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе, (b) представляет собой дипептид L-аргинина или его соль. В некоторых вариантах осуществления (b) представляет собой гомодипептид. В некоторых вариантах осуществления (b) представляет собой гетеродипептид, например, Ala-Arg.

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе, (c) представляет собой дипептид L-глутамина или его соль. В некоторых вариантах осуществления (c) представляет собой гомодипептид, например, Gln-Gln. В некоторых вариантах осуществления (c) представляет собой гетеродипептид, например, Ala-Gln.

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе:

f) вес. % L-глутамина или его соли в композиции превышает вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R;

g) вес. % L-глутамина или его соли в композиции превышает вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L;

h) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R в композиции превышает вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L; или

i) комбинация двух или трех из (f)–(h).

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе, вес. % L-глутамина или его соли в композиции на по меньшей мере 5% превышает вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R, например, вес. % L-глутамина или его соли на по меньшей мере 10%, 15%, 20% или 25% превышает вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R.

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе, вес. % L-глутамина или его соли в композиции на по меньшей мере 20% превышает вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L, например, вес. % L-глутамина или его соли в композиции на по меньшей мере 25, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% превышает вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L.

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе, вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R в композиции на по меньшей мере 10% превышает вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L, например, вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R в композиции на по меньшей мере 15%, 20%, 25% или 30% превышает вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L.

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе:

j) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет по меньшей мере 1:4 или по меньшей мере 2:5 и не более 3:4, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет приблизительно 2:3;

k) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и L-глутамина или его соли составляет по меньшей мере 1:4 или по меньшей мере 1:3 и не более 3:4, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и L-глутамина или его соли составляет приблизительно 1:2;

l) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и L-глутамина или его соли составляет по меньшей мере 1:4 или по меньшей мере 1:2 и не более 6:7, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и L-глутамина или его соли составляет приблизительно 3:4; или

m) комбинация двух или трех из (j)–(l).

В одном варианте осуществления композиция удовлетворяет характеристикам (j)–(l), определенным выше.

В определенных вариантах осуществления композиция

удовлетворяет характеристикам по меньшей мере 2, 3 или 4 любых из характеристик (j)–(m), определенных выше.

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе, композиция дополнительно содержит одну из структурной единицы на основе аминокислоты изолейцина (I) и структурной единицы на основе аминокислоты валина (V) или и то и другое, например, присутствует как структурная единица на основе аминокислоты I, так и структурная единица на основе аминокислоты V.

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе:

n) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L в композиции превышает или равняется вес. % структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации;

o) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации в композиции превышает или равняется вес. % L-глутамина или его соли;

p) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации в композиции меньше вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R;

q) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R и L-глутамина или его соли в композиции превышает вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации; или

r) комбинация двух, трех или четырех из (n)–(q).

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе:

s) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R, L-глутамина или его соли и NAC или его соли составляет по меньшей мере 50% композиции или по меньшей мере 70% композиции, но не более 90% композиции;

t) вес. % NAC или его соли составляет по меньшей мере 1%

или по меньшей мере 2%, но не более 10% композиции;

u) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации составляет по меньшей мере 15% или по меньшей мере 20%, но не более 50% композиции;

v) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R, L-глутамина или его соли и NAC или его соли составляет по меньшей мере 40% или по меньшей мере 50%, но не более 80% композиции; или

w) комбинация двух, трех или четырех из (s)–(v).

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе:

x) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты I составляет по меньшей мере 1,5:1 или по меньшей мере 1,75:1 и не более 2,5 к 1 или не более 3:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты I составляет приблизительно 2:1;

y) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты V составляет по меньшей мере 1,5:1 или по меньшей мере 1,75:1 и не более 2,5 к 1 или не более 3:1, например, соотношение L и V составляет приблизительно 2:1;

z) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет более 1:3, более 1,5 к 3 и менее 3:3, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет приблизительно 2:3;

aa) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и L-глутамина или его соли составляет более 1:4, более 1,5:4 и менее 4:4 или менее 3:4, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и L-глутамина или его соли составляет приблизительно 1:2; или

bb) комбинация двух, трех или четырех из (x)–(aa).

В одном варианте осуществления композиция удовлетворяет

характеристикам (х)–(аа), определенным выше.

В определенных вариантах осуществления композиция удовлетворяет характеристикам по меньшей мере 2, 3, 4 или 5 любых из характеристик (х)–(bb), определенных выше.

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе:

сс) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V составляет по меньшей мере 0,5:1 или по меньшей мере 0,75:1 и не более 1,5 к 1 или не более 2:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты I составляет приблизительно 1:1;

dd) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет по меньшей мере 0,5:3 или по меньшей мере 0,75:3 и не более 2:3 или не более 1,5:3, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты I составляет приблизительно 1:3;

ее) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и L-глутамина или его соли составляет по меньшей мере 0,5:4 или по меньшей мере 0,75:4 и не более 3:4 или не более 2:4, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и L-глутамина или его соли составляет приблизительно 1:4; или

ff) комбинация двух или трех из (сс)–(ее).

В одном варианте осуществления композиция удовлетворяет характеристикам (сс)–(ее), определенным выше.

В определенных вариантах осуществления композиция удовлетворяет характеристикам по меньшей мере 2, 3 или 4 любых из характеристик (сс)–(ff), определенных выше.

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе:

gg) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты V составляет по меньшей мере 1,5:1 или по меньшей мере 1,75:1 и не более 2,5 к 1 или не более 3:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе

аминокислоты V составляет приблизительно 2:1;

hh) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет более 1:3 или более 1,5 к 3 и менее 3:3, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет приблизительно 2:3;

ii) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и L-глутамина или его соли составляет более 1:4 или более 1,5 к 4 и менее 4:4 или менее 3:4, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и L-глутамина или его соли составляет приблизительно 1:2; или

jj) комбинация двух или трех из (gg)-(ii).

В одном варианте осуществления композиция удовлетворяет характеристикам (gg)-(ii), определенным выше.

В определенных вариантах осуществления композиция удовлетворяет характеристикам по меньшей мере 2, 3 или 4 любых из характеристик (gg)-(jj), определенных выше.

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе:

kk) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и L-глутамина или его соли составляет по меньшей мере 0,5:4 или по меньшей мере 0,75:4 и не более 3:4 или не более 2:4, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и L-глутамина или его соли составляет приблизительно 1:4;

ll) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет по меньшей мере 0,5:3 или по меньшей мере 0,75:3 и не более 2:3 или не более 1,5:3, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет приблизительно 1:3;

mm) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью и NAC или его солью составляет по меньшей мере 1:4 или по меньшей мере 2:3 или не более 5:7 или не более 6:7, например,

соотношение составляет приблизительно 6:11; или

nn) комбинация двух или трех из (kk)–(mm).

В одном варианте осуществления композиция удовлетворяет характеристикам (kk)–(mm), определенным выше.

В определенных вариантах осуществления композиция удовлетворяет характеристикам по меньшей мере 2, 3 или 4 любых из характеристик (kk)–(nn), определенных выше.

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе, композиция дополнительно содержит структурную единицу на основе аминокислоты S.

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе:

1) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты I составляет по меньшей мере 1,5:1 или по меньшей мере 1,75:1 и не более 2,5:1 или не более 3:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты I составляет приблизительно 2:1;

2) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты V составляет по меньшей мере 2:1, по меньшей мере 3:1, по меньшей мере 3,5:1, по меньшей мере 4:1 или по меньшей мере 5:1 и не более чем 6:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты V составляет приблизительно 4:1;

3) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет по меньшей мере 1:1 или по меньшей мере 3,5:3, по меньшей мере 4:3 или по меньшей мере 2:1 и не более 5:2, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет приблизительно 4:3;

4) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и L-глутамина или его соли составляет по меньшей мере 0,5:1 или по меньшей мере 0,75:1 и не более 1,5 к 1 или не более 2:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты

L и L-глутамин или его соли составляет приблизительно 1:1;

5) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет по меньшей мере 2:1, по меньшей мере 3:1, по меньшей мере 3,5:1 или по меньшей мере 4:1 и не более 5:1 или не более 6:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет приблизительно 4:1 (например, 4:0,9);

6) необязательно при этом соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты S или ее соли составляет более 1:3, более 1,5:3, приблизительно 2:3 или приблизительно 3:5 и не более 2,5:3 или 1:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 2:3, или соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 3:5; или

7) комбинация двух, трех, четырех, пяти или шести из (1)–(6).

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе:

8) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V составляет по меньшей мере 1:1, по меньшей мере 1,5:1 или по меньшей мере 2:1 и не более 2,5:1 или не более 3:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V составляет приблизительно 2:1;

9) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет более 1:3, более 1,5:3 или более 2:3 и не более 2,5:3 или не более 1:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет приблизительно 2:3;

10) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и L-глутамин или его соли составляет по меньшей мере 1:4, по меньшей мере 1:3 или по меньшей мере 1:2 и не более 1:1 или не

более 2:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и L-глутамин или его соли составляет приблизительно 1:2;

11) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет по меньшей мере 1:1, по меньшей мере 1,5:1 или по меньшей мере 2:1 и не более 2,5:1 или не более 3:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет приблизительно 2:1 (например, 2:0,9);

12) необязательно при этом соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты S или ее соли составляет более 1:4, более 1,5:4, приблизительно 1:3 или приблизительно 3:10 и не более 1,5:3 или 2:3, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 1:3, или соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 3:10; или

13) комбинация двух, трех, четырех, пяти или шести из (8)–(12).

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе:

14) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет более 1:4, более 1,5:4 или более 1:3 и не более 1:2 или не более 1:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет приблизительно 1:3;

15) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и L-глутамин или его соли составляет более 1:5 или более 1,5:5, приблизительно 1:4 и не более 1,5:4 или не более 1:3, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и L-глутамин или его соли составляет приблизительно 1:4;

16) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет по

меньшей мере 1:2, по меньшей мере 1,5:2 или по меньшей мере 1:1 и не более 1,5:1 или не более 2:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет приблизительно 1:1 (например, 1:0,9);

17) необязательно при этом соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе аминокислоты S или ее соли составляет более 1:8, более 1:7, приблизительно 1:6 или приблизительно 3:20 и не более 1,5:6 или 1:3, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 1:6, или соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 3:20; или

18) комбинация двух, трех или четырех из (14)–(17).

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе:

19) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и L-глутамината или его соли составляет более 1:2 или более 1,25:2, или приблизительно 3:4 и не более 3,5:4 или не более 1:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и L-глутамината или его соли составляет приблизительно 3:4;

20) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет по меньшей мере 4:1, по меньшей мере 4:1,5 или по меньшей мере 3:1 и не более 3:1,5 или не более 3:2, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет приблизительно 3:1 (например, 3:0,9);

21) необязательно при этом соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе аминокислоты S или ее соли составляет более 1:4, более 1:3, приблизительно 1:2 или приблизительно 9:20 и не более 1,5:2 или 1:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе аминокислоты S

составляет приблизительно 1:2, или соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 9:20; или

22) комбинация двух или трех из (19)–(21).

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе:

23) соотношение L-глутамин и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет по меньшей мере 5:1, по меньшей мере 5:1,5 или по меньшей мере 4:1 и не более 4:1,5 или не более 3:1, например, соотношение L-глутамин и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет приблизительно 4:1 (например, 4:0,9);

24) необязательно при этом соотношение L-глутамин и структурной единицы на основе аминокислоты S или ее соли составляет более 1:3, более 1,25:3, приблизительно 2:3 или приблизительно 3:5 и не более 2,5:3 или 1:1, например, соотношение L-глутамин и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 2:3, или соотношение L-глутамин и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 3:5; или

25) комбинация (23) и (24).

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе:

26) соотношение структурной единицы на основе NAC и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет более 1:8, более 1:7 или более 1:6 и не более 1:5 или не более 1,5:5, например, соотношение структурной единицы на основе NAC и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 1:6 (например, 0,9:6 или 2,7:20).

В одном варианте осуществления композиция удовлетворяет характеристикам (1)–(7), определенным выше.

В определенных вариантах осуществления композиция удовлетворяет характеристикам по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6 или 7 любых из характеристик (1)–(26), определенных выше.

В одном варианте осуществления соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе

аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, а также NAC или его солью составляет 12: 6: 3: 9: 12: 2,7.

В одном варианте осуществления соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, NAC или его солью и структурной единицей на основе аминокислоты S составляет 12: 6: 3: 9: 12: 2,7: 18.

В одном варианте осуществления соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, NAC или его солью и структурной единицей на основе аминокислоты S составляет 12: 6: 3: 9: 12: 2,7: 20.

В одном варианте осуществления соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, а также NAC или его солью составляет 12 +/- 15%: 6 +/- 15%: 3 +/- 15%: 9 +/- 15%: 12 +/- 15%: 2,7 +/- 15%.

В одном варианте осуществления соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, NAC или его солью и структурной единицей на основе аминокислоты S составляет 12 +/- 15%: 6 +/- 15%: 3 +/- 15%: 9 +/- 15%: 12 +/- 15%: 2,7 +/- 15%: 18 +/- 15%.

В определенных вариантах осуществления соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе

аминокислоты R, L-глутамином или его солью, NAC или его солью, структурной единицей на основе аминокислоты S и L-глицином составляет 12: 6: 3: 9: 12: 2,7: 9: 9. В определенных вариантах осуществления соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, NAC или его солью, структурной единицей на основе аминокислоты S и L-глицином составляет 12: 6: 3: 9: 12: 2,7: 10: 10.

В определенных вариантах осуществления соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, NAC или его солью, структурной единицей на основе аминокислоты S и L-глицином составляет 12 +/- 15%: 6 +/- 15%: 3 +/- 15%: 9 +/- 15%: 12 +/- 15%: 2,7 +/- 15%: 9 +/- 15%: 9 +/- 15%. В определенных вариантах осуществления соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, NAC или его солью, структурной единицей на основе аминокислоты S и L-глицином составляет 12 +/- 15%: 6 +/- 15%: 3 +/- 15%: 9 +/- 15%: 12 +/- 15%: 2,7 +/- 15%: 10 +/- 15%: 10 +/- 15%.

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе:

oo) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L в композиции превышает вес. % NAC или его соли;

pp) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R в композиции превышает вес. % NAC или его соли;

qq) вес. % L-глутамин или его соли в композиции превышает вес. % NAC или его соли; или

rr) комбинация двух или трех из (oo)-(qq).

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций

или способов, раскрытых в данном документе, по меньшей мере одна из (a)–(d) представляет собой свободную аминокислоту, например, две, три или четыре из (a)–(d) представляют собой свободную аминокислоту, например, по меньшей мере 50 вес. % общего веса композиции составляет одна или несколько структурных единиц на основе аминокислоты в свободной форме.

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе, по меньшей мере одна из (a)–(d) представляет собой солевую форму, например, одна, две, три или четыре из (a)–(d) находятся в солевой форме, например, по меньшей мере 10 вес. % общего веса композиции составляет одна или несколько структурных единиц на основе аминокислоты в солевой форме.

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе, композиция способна обеспечивать одно, два, три, четыре, пять или все из следующего:

- a) уменьшение или предотвращение фиброза печени;
- b) уменьшение или предотвращение повреждения печени;
- c) уменьшение или предотвращение воспаления гепатоцитов;
- d) улучшение, например, повышение толерантности к глюкозе;
- e) уменьшение или предотвращение стеатоза;
- f) уменьшение или предотвращение баллонирования гепатоцитов; или
- g) улучшение функции кишечника.

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе, композиция дополнительно содержит L-глицин или L-серин, или и то и другое. В определенных вариантах осуществления композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты I, структурную единицу на основе аминокислоты V, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин или его соль, NAC или его соль и L-глицин. В определенных вариантах осуществления композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты I, структурную единицу на основе аминокислоты V, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-

глутамин или его соль, NAC или его соль и L-серин. В определенных вариантах осуществления композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты I, структурную единицу на основе аминокислоты V, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин или его соль, NAC или его соль, L-глицин и L-серин. В любом из аспектов и вариантов осуществления, раскрытых в данном документе, вес. соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I, структурной единицы на основе аминокислоты V, структурной единицы на основе аминокислоты R, L-глутамина или его соли и NAC или его соли составляет приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,5: 2: 0,15 или приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,5: 2: 0,3.

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе, вес. соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты R, L-глутамина или его соли и NAC или его соли составляет приблизительно 0,5-3: 0,5-4: 1-4: 0,1-2,5, например, вес. соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты R, L-глутамина или его соли и NAC или его соли составляет приблизительно 1: 1,5: 2: 0,15, приблизительно 1: 1,5: 2: 0,225, приблизительно 1: 1,5: 2: 0,3 или приблизительно 1: 1,5: 2: 0,5. В любом из вышеуказанных вариантов осуществления в данном абзаце вес. соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты R, L-глутамина или его соли и NAC или его соли составляет приблизительно 1: 0,75: 2: 0,15, приблизительно 1: 0,75: 2: 0,225, приблизительно 1: 0,75: 2: 0,3 или приблизительно 1: 0,75: 2: 0,5.

В некоторых вариантах осуществления вес. соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I, структурной единицы на основе аминокислоты V, структурной единицы на основе аминокислоты R, L-глутамина или его соли и NAC или его соли составляет приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,5: 2: 0,15, приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,5: 2: 0,225, приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,5: 2: 0,3 или

приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,5: 2: 0,5.

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе, композиция содержит от приблизительно 0,5 г до приблизительно 10 г структурной единицы на основе аминокислоты L, от приблизительно 0,25 г до приблизительно 5 г структурной единицы на основе аминокислоты I, от приблизительно 0,25 г до приблизительно 5 г структурной единицы на основе аминокислоты V, от приблизительно 0,5 г до приблизительно 20 г структурной единицы на основе аминокислоты R, от приблизительно 1 г до приблизительно 20 г L-глутамина или его соли и от приблизительно 0,1 г до приблизительно 5 г NAC или его соли, например, композиция содержит приблизительно 1 г структурной единицы на основе аминокислоты L, приблизительно 0,5 г структурной единицы на основе аминокислоты I, приблизительно 0,5 г структурной единицы на основе аминокислоты V, приблизительно 1,5 г структурной единицы на основе аминокислоты R, приблизительно 2 г L-глутамина или его соли и приблизительно 0,15 г, приблизительно 0,225 г, приблизительно 0,3 г или приблизительно 0,5 г NAC или его соли. В определенных вариантах осуществления композиция содержит приблизительно 0,15 г NAC. В определенных вариантах осуществления композиция содержит приблизительно 0,3 г NAC. В вариантах осуществления композиция содержит приблизительно 4 г структурной единицы на основе аминокислоты L, приблизительно 2 г структурной единицы на основе аминокислоты I, приблизительно 1 г структурной единицы на основе аминокислоты V, приблизительно 3 г структурной единицы на основе аминокислоты R, приблизительно 4 г L-глутамина или его соли и приблизительно 0,9 г NAC или его соли. В вариантах осуществления композиция содержит приблизительно 4 г структурной единицы на основе аминокислоты L, приблизительно 2 г структурной единицы на основе аминокислоты I, приблизительно 1 г структурной единицы на основе аминокислоты V, приблизительно 3 г структурной единицы на основе аминокислоты R, приблизительно 4 г L-глутамина или его соли, приблизительно 0,9 г NAC или его соли и приблизительно 6 г L-серина или его соли. В вариантах осуществления композиция содержит приблизительно 4 г структурной единицы на основе

аминокислоты L, приблизительно 2 г структурной единицы на основе аминокислоты I, приблизительно 1 г структурной единицы на основе аминокислоты V, приблизительно 3 г структурной единицы на основе аминокислоты R, приблизительно 4 г L-глутамина или его соли, приблизительно 0,9 г NAC или его соли и приблизительно 6,67 г L-серина или его соли. В вариантах осуществления композиция содержит приблизительно 4 г структурной единицы на основе аминокислоты L, приблизительно 2 г структурной единицы на основе аминокислоты I, приблизительно 1 г структурной единицы на основе аминокислоты V, приблизительно 3 г структурной единицы на основе аминокислоты R, приблизительно 4 г L-глутамина или его соли, приблизительно 0,9 г NAC или его соли, приблизительно 3 г L-серина или его соли и приблизительно 3 г L-глицина или его соли. В вариантах осуществления композиция содержит приблизительно 4 г структурной единицы на основе аминокислоты L, приблизительно 2 г структурной единицы на основе аминокислоты I, приблизительно 1 г структурной единицы на основе аминокислоты V, приблизительно 3 г структурной единицы на основе аминокислоты R, приблизительно 4 г L-глутамина или его соли, приблизительно 0,9 г NAC или его соли, приблизительно 3,33 г L-серина или его соли и приблизительно 3,33 г L-глицина или его соли.

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе, композиция содержит:

- a) L-лейцин или его соль;
- b) L-изолейцин или его соль;
- c) L-валин или его соль;
- d) L-аргинин или его соль;
- e) L-глутамин или его соль; а также
- f) NAC или его соль.

В одном варианте осуществления L-лейцин предусмотрен в виде части дипептида, содержащего L-лейцин или его соль, или трипептида, содержащего L-лейцин или его соль.

В одном варианте осуществления L-изолейцин предусмотрен в виде части дипептида, содержащего L-изолейцин или его соль, или трипептида, содержащего L-изолейцин или его соль.

В одном варианте осуществления L-валин предусмотрен в виде

части дипептида, содержащего L-валин или его соль, или трипептида, содержащего L-валин или его соль.

В одном варианте осуществления L-аргинин предусмотрен в виде части дипептида, содержащего L-аргинин или его соль, или трипептида, содержащего L-аргинин или его соль.

В одном варианте осуществления L-глутамин предусмотрен в виде части дипептида, содержащего L-глутамин или его соль, или трипептида, содержащего L-глутамин или его соль.

В одном варианте осуществления NAC предусмотрен в виде части дипептида, содержащего NAC или его соль, или трипептида, содержащего NAC или его соль.

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе, композиция содержит комбинацию из 4–20 различных структурных единиц на основе аминокислоты, например, комбинацию из 5–15 различных структурных единиц на основе аминокислоты.

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе, по меньшей мере две, три, четыре или более структурных единиц на основе аминокислоты не содержатся в пептиде, длина которого составляет более 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислотных остатков.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен способ улучшения функции печени, где способ предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества композиции, содержащей:

а) структурную единицу на основе аминокислоты L, выбранную из L-лейцина или его соли, или β -гидрокси- β -метилбутирата (HMB) или его соли, или комбинации L-лейцина или его соли и HMB или его соли;

б) структурную единицу на основе аминокислоты R, выбранную из L-аргинина или его соли, орнитина или его соли, или креатина или его соли, или комбинации двух или трех из L-аргинина или его соли, орнитина или его соли, или креатина или его соли;

с) L-глутамин или его соль; а также

д) N-ацетилцистеин (NAC) или его соль.

В одном варианте осуществления L-лейцин предусмотрен в виде части дипептида, содержащего L-лейцин или его соль, или трипептида, содержащего L-лейцин или его соль.

В одном варианте осуществления L-аргинин предусмотрен в виде части дипептида, содержащего L-аргинин или его соль, или трипептида, содержащего L-аргинин или его соль.

В одном варианте осуществления L-глутамин предусмотрен в виде части дипептида, содержащего L-глутамин или его соль, или трипептида, содержащего L-глутамин или его соль.

В одном варианте осуществления NAC предусмотрен в виде части дипептида, содержащего NAC или его соль, или трипептида, содержащего NAC или его соль.

В другом аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения одного или нескольких симптомов, выбранных из группы, состоящей из уменьшения жирового обмена, апоптоза гепатоцитов, баллонирования гепатоцитов, воспаления жировой ткани, воспаления ткани печени, фиброза, повреждения печени, стеатоза, толерантности к глюкозе и окислительного стресса, при этом способ предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества композиции, содержащей:

а) структурную единицу на основе аминокислоты L, выбранную из L-лейцина или его соли, или β -гидрокси- β -метилбутирата (HMB) или его соли, или комбинации L-лейцина или его соли и HMB или его соли;

б) структурную единицу на основе аминокислоты R, выбранную из L-аргинина или его соли, орнитина или его соли, или креатина или его соли, или комбинации двух или трех из L-аргинина или его соли, орнитина или его соли, или креатина или его соли;

с) L-глутамин или его соль; а также

д) N-ацетилцистеин (NAC) или его соль.

В одном варианте осуществления L-лейцин предусмотрен в виде части дипептида, содержащего L-лейцин или его соль, или трипептида, содержащего L-лейцин или его соль.

В одном варианте осуществления L-аргинин предусмотрен в виде части дипептида, содержащего L-аргинин или его соль, или трипептида, содержащего L-аргинин или его соль.

В одном варианте осуществления L-глутамин предусмотрен в виде части дипептида, содержащего L-глутамин или его соль, или трипептида, содержащего L-глутамин или его соль.

В одном варианте осуществления NAC предусмотрен в виде части дипептида, содержащего NAC или его соль, или трипептида, содержащего NAC или его соль.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен способ лечения жировой болезни печени, где способ предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества композиции, содержащей:

а) структурную единицу на основе аминокислоты L, выбранную из L-лейцина или его соли, или β -гидрокси- β -метилбутирата (HMB) или его соли, или комбинации L-лейцина или его соли и HMB или его соли;

б) структурную единицу на основе аминокислоты R, выбранную из L-аргинина или его соли, орнитина или его соли, или креатина или его соли, или комбинации двух или трех из L-аргинина или его соли, орнитина или его соли, или креатина или его соли;

с) L-глутамин или его соль; а также

д) N-ацетилцистеин (NAC) или его соль.

В одном варианте осуществления L-лейцин предусмотрен в виде части дипептида, содержащего L-лейцин или его соль, или трипептида, содержащего L-лейцин или его соль.

В одном варианте осуществления L-аргинин предусмотрен в виде части дипептида, содержащего L-аргинин или его соль, или трипептида, содержащего L-аргинин или его соль.

В одном варианте осуществления L-глутамин предусмотрен в виде части дипептида, содержащего L-глутамин или его соль, или трипептида, содержащего L-глутамин или его соль.

В одном варианте осуществления NAC предусмотрен в виде части дипептида, содержащего NAC или его соль, или трипептида, содержащего NAC или его соль.

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в настоящем документе, например, любого из способов, описанных в настоящем документе, у субъекта имеется заболевание или нарушение, выбранное из группы, состоящей из

неалкогольной жировой печени (NAFL), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольной жировой болезни печени (AFLD) и алкогольного стеатогепатита (ASH). В определенных вариантах осуществления у субъекта имеется NAFLD детского возраста.

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в данном документе, например, любого из способов, описанных в данном документе, у субъекта имеется высокий BMI, ожирение, проницаемость кишечника, дисбиоз кишечника или нарушение кишечной микробиоты.

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, описанных в настоящем документе, например, любого из способов, описанных в настоящем документе, субъект характеризуется циррозом, гепатокарциномой, повышенным риском печеночной недостаточности, повышенным риском смерти, метаболическим синдромом или диабетом 2 типа.

В некоторых вариантах осуществления любого из композиций или способов, раскрытых в настоящем документе, например, любого из способов, описанных в настоящем документе, субъект характеризуется повышенными уровнями воспалительных цитокинов по сравнению с нормальным субъектом, например, субъект характеризуется повышенными уровнями TNF α по сравнению с нормальным субъектом, например, при отсутствии одного или нескольких симптомов или при отсутствии жировой болезни печени.

В некоторых вариантах осуществления, например, любого из способов, описанных в настоящем документе, субъект характеризуется атрофией мышц или характеризуется пониженным соотношением мышечной ткани и жировой ткани по сравнению с нормальным субъектом, например, при отсутствии одного или нескольких симптомов или при отсутствии жировой болезни печени, например, субъект характеризуется атрофией мышц при отсутствии одного или обоих из фиброза или цирроза.

В некоторых вариантах осуществления, например, любого из способов, описанных в настоящем документе, субъект характеризуется наличием обратного транспорта липидов из жировой ткани в ткань печени.

В некоторых вариантах осуществления, например, любого из способов, описанных в данном документе, субъект подвергается лечению с помощью композиции, например, любой композиции, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления любого из аспектов, описанных в данном документе:

(i) структурная единица на основе аминокислоты (например, по меньшей мере одна, две или три структурные единицы на основе аминокислоты) из (a) выбрана из таблицы 2; и/или

(ii) одна из структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе аминокислоты Q или и та и другая присутствуют в большем количестве (вес. %), чем структурная единица на основе аминокислоты L.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1A-1B представлены графики, на которых показано влияние обработки с помощью композиции на основе аминокислот (композиция на основе аминокислот A-1) в отношении балла активности NAFLD, баллонирования и фиброза в мышинной модели STAM (фиг. 1A) и в мышинной модели FATZO (фиг. 1B).

На фиг. 2 представлена схема, на которой показаны метаболические симптомы у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (NAFLD), неалкогольным стеатогепатитом (NASH) и циррозом до введения композиции, содержащей структурные единицы на основе аминокислоты, описанные в данном документе (вверху), и улучшение у пациентов с NAFLD, NASH и циррозом после введения композиции (внизу).

На фиг. 3 схематически показаны схемы лечения для введения композиций на основе аминокислот мышам STAM и FATZO.

На фиг. 4A-4E представлена серия графиков и изображений, на которых показано влияние обработки мышей STAM и FATZO с помощью композиции на основе аминокислот в отношении балла активности NAFLD (NAS), стеатоза, воспаления и фиброза печени, определенных с помощью гистологии.

На фиг. 5A-5B представлены изображения, на которых показаны уровни ненасыщенных жирных кислот и ацилкарнитинов в печени у мышей STAM, обработанных с помощью композиции на основе аминокислот.

На фиг. 6 представлено изображение генной карты паттерна экспрессии генов печени после обработки с помощью композиции на основе аминокислот у мышей STAM, на котором показана активация ASCO1.

На фиг. 7A-7D представлены изображения генных карт паттерна экспрессии генов печени после обработки с помощью композиции на основе аминокислот у мышей STAM, на которых показаны активация регулятора противовоспалительного IL-10, расположенного выше по ходу пути (фиг. 7A); подавление провоспалительного NF- κ B (фиг. 7B), интерферонов, IL-1b и IL-2 (фиг. 7C) и супрессия сигнального пути TGF- β , опосредующего развитие фиброза.

На фиг. 8 представлена серия графиков, на которых показаны уровни белков MCP-1 и MIP-1, которые являются лигандами C-C-хемокиновых рецепторов типов 2 (CCR2) и 5 (CCR5), после обработки с помощью композиции на основе аминокислот.

На фиг. 9A-9L представлена серия изображений микроскопии, на которых показано накопление липидов в первичных гепатоцитах человека после обработки посредством контроля-носителя (фиг. 9A-9D), композиции на основе аминокислот LIVRQNAS (фиг. 9E-9H) или свободных жирных кислот и TNF α (FF+TNF; фиг. 9I-9L).

На фиг. 10 представлена серия изображений микроскопии, на которых показана гистология печени (окрашивание H&E или окрашивание сириусом красным в случае коллагеновых отложений) у мышей FATZO после введения указанных композиций на основе аминокислот.

На фиг. 11 представлена серия изображений микроскопии, на которых показана гистология печени у мышей FATZO после введения указанных композиций на основе аминокислот.

На фиг. 12 представлена серия графиков, на которых показаны баллы активности NAFLD (верхняя левая панель), окрашивание сириусом красным (верхняя правая панель), уровни стеатоза (нижняя левая панель), уровни воспаления (нижняя средняя панель) и баллонирования (нижняя правая панель), наблюдаемые в фиксированных тканях печени мышей FATZO после введения указанных композиций на основе аминокислот.

Подробное описание

Настоящее изобретение предусматривает, по меньшей мере частично, способы и композиции, содержащие по меньшей мере четыре различные структурные единицы на основе аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления композиция способна обеспечивать одно, два, три, четыре, пять или шесть или все из следующего:

- a) уменьшение или предотвращение фиброза печени;
- b) уменьшение или предотвращение повреждения печени;
- c) уменьшение или предотвращение воспаления гепатоцитов;
- d) улучшение, например, повышение толерантности к глюкозе;
- e) уменьшение или предотвращение стеатоза;
- f) уменьшение или предотвращение баллонирования гепатоцитов; или
- g) улучшение функции кишечника.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна структурная единица на основе аминокислоты в композициях не представлена в виде пептида, длина которого составляет более 20 аминокислотных остатков.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты лейцина (L), структурную единицу на основе аминокислоты аргинина (R), структурную единицу на основе аминокислоты глутамина (Q) и антиоксидант или поглотитель активных форм кислорода (ROS) (например, структурная единица на основе N-ацетилцистеина (NAC), например, NAC). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна структурная единица на основе аминокислоты не представляет собой пептид, длина которого составляет более 20 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления композиция способна улучшать барьерную функцию кишечника.

Композицию, описанную в данном документе, можно вводить субъекту для обеспечения благоприятного эффекта в отношении одного из улучшения функции печени или лечения (например, обращения, снижения, уменьшения интенсивности или предупреждения) заболевания печени (например, жировой болезни печени). Субъект, которого можно подвергать лечению с помощью композиции, включает субъекта с неалкогольной жировой болезнью

печени (NAFLD; например, детской NAFLD), такого как субъект с неалкогольным стеатогепатитом (NASH) или NAFL, или субъекта с алкогольной жировой болезнью печени (AFLD), такой как алкогольный стеатогепатит (ASH). В частности, субъект может характеризоваться одним, двумя или более (например, всем) из высокого BMI, ожирения, фиброза или цирроза. Субъект также может характеризоваться одним, двумя или более (например, всем) из проницаемости кишечника, дисбиоза кишечника или нарушения кишечной микробиоты.

Субъект может демонстрировать улучшение функции печени или заболевания печени (например, NAFLD (например, NASH или NAFL) или AFLD (например, ASH)) после введения композиции, содержащей структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC, например, NAC. Например, композицию на основе структурных единиц на основе аминокислоты можно вводить субъекту в течение периода лечения, составляющего, например, две недели, три недели, четыре недели, пять недель, шесть недель, семь недель, восемь недель, девять недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель или дольше, в дозе, составляющей от всего приблизительно 15 граммов в день до всего приблизительно 90 граммов в день (например, всего приблизительно 48 г в день или всего приблизительно 72 г в день).

Лечение с помощью композиции на основе структурных единиц на основе аминокислоты может привести к улучшению функции печени у субъекта, например, в отношении одного, двух, трех, четырех, пяти или более (например, всех) из повышения метаболизма свободных жирных кислот и липидов, улучшения функции митохондрий, потемнения белой жировой ткани (WAT), уменьшения содержания активных форм кислорода (ROS), повышения уровней глутатиона (GSH), уменьшения воспаления печени, улучшения барьерной функции кишечника, повышения секреции инсулина или улучшения в отношении толерантности к глюкозе.

В некоторых вариантах осуществления композиция

предназначена для применения в качестве лекарственного препарата для улучшения функции печени у субъекта (например, субъекта с заболеванием печени (например, NAFLD (например, NASH или NAFL) или AFLD (например, ASH))). В некоторых вариантах осуществления композиция на основе структурных единиц на основе аминокислоты предназначена для применения в качестве лекарственного препарата для лечения (например, обращения, уменьшения, улучшения или предотвращения) заболевания печени (например, NAFLD (например, NASH или NAFL) или AFLD (например, ASH)) у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления композиция предназначена для применения в изготовлении лекарственного препарата для улучшения функции печени у субъекта (например, субъекта с заболеванием печени (например, NAFLD (например, NASH или NAFL) или AFLD (например, ASH))). В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая структурные единицы на основе аминокислоты, предназначена для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения (например, обращения, уменьшения, улучшения или предотвращения) заболевания печени (например, NAFLD (например, NASH или NAFL) или AFLD (например, ASH)) у субъекта.

Кроме того, композиции можно применять в способах диетотерапии субъекта (например, субъекта без заболевания печени или с заболеванием печени (например, NAFLD (например, NASH или NAFL) или AFLD (например, ASH))).

В одном варианте осуществления предусмотрены пищевая добавка, пищевой состав, продукт функционального питания, продукт лечебного питания, продукт питания или напиток, содержащие композицию, описанную в данном документе. В другом варианте осуществления предусмотрены пищевая добавка, пищевой состав, продукт функционального питания, продукт лечебного питания, продукт питания или напиток, содержащие композицию, описанную в данном документе, для применения в контроле любого из заболеваний или нарушений, описанных в данном документе.

В одном варианте осуществления предусматривается способ поддержания или улучшения здоровья печени, предусматривающий введение субъекту эффективного количества композиции, описанной

в данном документе. В другом варианте осуществления предусматривается способ обеспечения дополнительного питания или добавки субъекту с заболеванием печени (например, NAFLD (например, NASH или NAFL) или AFLD (например, ASH)), предусматривающий введение субъекту эффективного количества композиции, описанной в данном документе. В еще одном другом варианте осуществления предусматривается способ обеспечения питательной добавки, которая способствует контролю заболевания печени (например, NAFLD (например, NASH или NAFL) или AFLD (например, ASH)), предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества композиции, описанной в данном документе.

Определения

Термины, используемые в формуле изобретения и описании, определены, как указано ниже, если не указано иное.

Следует отметить, что при использовании в описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают формы множественного числа, если в контексте явно не указано иное.

Используемый в данном документе термин "структурная единица на основе аминокислоты" относится к аминокислоте в одной из свободной формы или солевой формы, или как в той, так и другой, аминокислотному остатку пептида (например, дипептида, олигопептида или полипептида), производному аминокислоты, предшественнику аминокислоты или метаболиту аминокислоты.

Используемый в данном документе термин "структурная единица на основе аминокислоты XXX" относится к структурной единице на основе аминокислоты, которая, в случае свободной аминокислоты, содержит свободный XXX или XXX в солевой форме; в случае пептида относится к пептиду, содержащему остаток XXX; в случае производного относится к производному XXX; в случае предшественника относится к предшественнику XXX и в случае метаболита относится к метаболиту XXX. Например, если XXX представляет собой лейцин (L), то структурная единица на основе аминокислоты L относится к свободному L или L в форме соли, пептиду, содержащему остаток L, производному L, предшественнику

L или метаболиту L; если XXX представляет собой аргинин (R), то структурная единица на основе аминокислоты R относится к свободному R или R в форме соли, пептиду, содержащему остаток R, производному R, предшественнику R или метаболиту R; если XXX представляет собой глутамин (Q), то структурная единица на основе аминокислоты Q относится к свободному Q или Q в форме соли, пептиду, содержащему остаток Q, производному Q, предшественнику Q или метаболиту Q; и если XXX представляет собой N-ацетилцистеин (NAC), то структурная единица на основе аминокислоты NAC относится к свободному NAC или NAC в форме соли, пептиду, содержащему остаток NAC, производному NAC, предшественнику NAC или метаболиту NAC.

"Приблизительно" и "примерно" должно в общем означать приемлемую степень погрешности для количества, измеренного с учетом характера или точности измерений. Иллюстративные значения степени погрешности находятся в пределах 20 процентов (%), как правило, в пределах 10% и чаще всего в пределах 5% указанного значения или диапазона значений.

"Аминокислота" относится к органическому соединению, имеющему аминогруппу ($-\text{NH}_2$), группу карбоновой кислоты ($-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$) и боковую цепь, связанную посредством центрального атома углерода, и включает незаменимые и заменимые аминокислоты, а также природные и неприродные аминокислоты.

Протеогенные аминокислоты, показанные ниже, известны под трех- и однобуквенными аббревиатурами в дополнение к их полным названиям. В случае данной аминокислоты такие аббревиатуры применяют взаимозаменяемо в данном документе. Например, все из Leu, L или лейцина относятся к аминокислоте лейцин; все из Ile, I или изолейцина относятся к аминокислоте изолейцин; все из Val, V или валина относятся к аминокислоте валин; все из Arg, R или аргинина относятся к аминокислоте аргинин; и все из Gln, Q или глутамина относятся к аминокислоте глутамин.

Аналогичным образом, неприродное производное аминокислоты N-ацетилцистеин может быть упомянуто взаимозаменяемо как "NAC" или "N-ацетилцистеин".

Аминокислоты могут присутствовать как D- или L-изомеры.

Если не указано иное, аминокислоты, упоминаемые в данном документе, являются L-изомерами аминокислот.

Таблица 1. Названия и аббревиатуры аминокислот.

Аминокислота	Трехбуквенная	Однобуквенная
Аланин	Ala	A
Аргинин	Arg	R
Аспарагин	Asn	N
Аспарагиновая кислота	Asp	D
Цистеин	Cys	C
Глутаминовая кислота	Glu	E
Глутамин	Gln	Q
Глицин	Gly	G
Гистидин	His	H
Изолейцин	Ile	I
Лейцин	Leu	L
Лизин	Lys	K
Метионин	Met	M
Фенилаланин	Phe	F
Пролин	Pro	P
Серин	Ser	S
Треонин	Thr	T
Триптофан	Trp	W
Тирозин	Tyr	Y
Валин	Val	V

Термин "эффективное количество", используемый в данном документе, означает количество аминокислоты или фармацевтической композиции, которое соответственно достаточное для значительной и положительной модификации симптомов и/или состояний, подлежащих лечению (например, обеспечивает положительный клинический ответ). Эффективное количество активного ингредиента для применения в фармацевтической композиции будет варьироваться в зависимости от конкретного состояния, лечение которого осуществляют, тяжести состояния, продолжительности лечения, природы сопутствующей терапии, определенного применяемого

активного (активных) ингредиента (ингредиентов), определенных применяемых фармацевтически-приемлемых вспомогательного (вспомогательных) вещества (веществ) и/или носителя (носителей) и подобных факторов при осведомленности и компетентности лечащего врача.

"Фармацевтическая композиция", описанная в данном документе, содержит по меньшей мере одну аминокислоту и фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию применяют в качестве терапевтического средства, нутрицевтика, продукта лечебного питания или в качестве добавки.

Термин "фармацевтически приемлемый", используемый в данном документе, относится к аминокислотам, материалам, вспомогательным веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках медицинской точки зрения являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соизмеримых с разумным соотношением пользы/риска.

Композиция, состав или продукт являются "терапевтическими", если они обеспечивают благоприятный клинический эффект. Благоприятный клинический эффект может быть показан посредством снижения прогрессирования заболевания и/или облегчения одного или нескольких симптомов заболевания.

"Единичная доза" или "единичная дозировка", используемые в данном документе, означают количество или дозу медикамента, полученные в отдельной упаковке или контейнере для удобства, безопасности или контроля. "Единичная доза" или "единичная дозировка" содержат продукт, представляющий собой лекарственное средство, или продукты, представляющие собой лекарственное средство, в форме, в которой они представлены на рынке для применения, с конкретной смесью активных ингредиентов и неактивных компонентов (вспомогательных веществ), в определенной конфигурации (такой как, например, оболочка капсулы), и разделены на определенную дозу.

Используемые в данном документе термины "лечить",

"осуществление лечения" или "лечение" заболевания печени относятся, в одном варианте осуществления, к уменьшению интенсивности, например, NAFLD (например, NASH или NAFL) или AFLD (например, ASH), (т. е. замедлению, или прекращению, или снижению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" относятся к облегчению или уменьшению интенсивности по меньшей мере одного физического параметра, включающего те, которые могут не быть заметны пациенту. В еще одном варианте осуществления "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" относится к модуляции симптома заболевания печени (например, NAFLD (например, NASH или NAFL) или AFLD (например, ASH)) либо физически (например, стабилизация заметного симптома), либо физиологически, (например, стабилизация физического параметра), или и то и другое. В еще одном варианте осуществления "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" относится к предупреждению или замедлению возникновения, или развития, или прогрессирования заболевания печени (например, NAFLD (например, NASH или NAFL) или AFLD (например, ASH)).

Определение весового процента аминокислоты и соотношений аминокислот в композиции

Весовое соотношение определенной аминокислоты или определенных аминокислот в композиции или смеси аминокислот представляет собой соотношение по весу определенной аминокислоты или аминокислот в композиции или смеси по сравнению с общим весом присутствующих аминокислот в композиции или смеси. Данное значение рассчитывают путем деления веса определенной аминокислоты или определенных аминокислот в композиции или смеси на вес всех присутствующих аминокислот в композиции или смеси.

Композиции, содержащие структурные единицы на основе аминокислоты

Настоящее изобретение предусматривает композиции, например, фармацевтические композиции, содержащие структурные единицы на основе аминокислоты. Такие фармацевтические композиции состоят из структурных единиц на основе аминокислоты, включающих

аминокислоты в одной из свободной формы или солевой формы, или как в той, так и другой, аминокислотные остатки пептида (например, дипептид, олигопептид или полипептид), производные аминокислоты, предшественники аминокислоты или метаболиты аминокислоты. Например, композиция может содержать структурную единицу на основе аминокислоты лейцина (L), структурную единицу на основе аминокислоты аргинина (R), структурную единицу на основе аминокислоты глутамина (Q) и антиоксидант или поглотитель активных форм кислорода (ROS), например, структурную единицу на основе N-ацетилцистеина (NAC), например, NAC (таблица 2). В частности, по меньшей мере одна структурная единица на основе аминокислоты не представлена в виде пептида, длина которого составляет более 20 аминокислотных остатков.

Таблица 2. Структурные единицы на основе аминокислоты включают аминокислоты, предшественники, метаболиты и производные композиций, описанных в данном документе.

	Иллюстративная аминокислота	Предшественники	Метаболиты	Производные
L	L-Лейцин	Оксолейцин	НМВ (бета-гидрокси-бета-метилбутират); оксолейцин; изовалерил-CoA	D-Лейцин; N-ацетиллейцин
I	L-Изолейцин	2-Оксо-3-метилвалерат; треонин	2-Оксо-3-метилвалерат; метилбутирил-CoA	D-Изолейцин; N-ацетилизолейцин
V	L-Валин	2-Оксовалерат	Бутирил-CoA; 3-НIB-CoA; 3-НIB	D-Валин; N-ацетилвалин
R	L-Аргинин	Аргининосукцинат; цитруллин; аспартат; глутамат	Орнитин; цитруллин; агматин; Креатин	D-Аргинин; N-ацетиларгинин;

Q	L-Глутамин	Глутамат	Карбамоил-Р; глутамат	D-Глутамин; N-ацетилглутамин;
NAC	N-Ацетилцистеин	Серин; ацетилсерин; цистатионин;	Глутатион; цистатионин; гомоцистеин; метионин	D-Цистеин; L-цистеин; цистин; Цистеамин
S	L-серин	Фосфосерин, Р-гидроксипируват, L-глицин	Глицин, триптофан, ацетилсерин, цистатионин, фосфатидилсерин	

Предполагают, что альтернативы серину, который может представлять собой структурную единицу на основе аминокислоты S, включают, например, глицин, треонин или комбинацию серина и глицина (например, серина и глицина в соотношении 1:1).

В некоторых вариантах осуществления общий вес структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты R, структурной единицы на основе аминокислоты Q и поглотителя ROS, например, структурной единицы на основе NAC, например, NAC, превышает общий вес других структурных единиц на основе аминокислоты в композиции. В определенных вариантах осуществления два, три или более (например, все) из метионина (M), триптофана (W) или валина (V) могут отсутствовать в композиции на основе структурных единиц на основе аминокислоты, или, в случае присутствия, присутствуют при менее 2 весовых (вес.) %.

В некоторых вариантах осуществления одна из структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе аминокислоты Q или и та и другая присутствуют в большем количестве (вес. %), чем структурная единица на основе аминокислоты L. Структурная единица на основе аминокислоты R может присутствовать, например, в количестве, на по меньшей мере 2 вес. %, по меньшей мере 3 вес. %, по меньшей мере 4 вес. %, по

меньшей мере 5 вес. %, по меньшей мере 6 вес. %, по меньшей мере 7 вес. % или по меньшей мере 8 вес. % больше, чем структурная единица на основе аминокислоты L. Структурная единица на основе аминокислоты Q может присутствовать, например, в количестве, на по меньшей мере 2 вес. %, по меньшей мере 3 вес. %, по меньшей мере 4 вес. % или по меньшей мере 5 вес. % больше, чем структурная единица на основе аминокислоты L.

В некоторых вариантах осуществления структурная единица на основе аминокислоты L выбрана из группы, состоящей из предшественника, метаболита и производного. В определенных вариантах осуществления структурная единица на основе аминокислоты L выбрана из группы, состоящей из L-лейцина, β -гидрокси- β -метилбутирата (HMB), оксолейцина, изовалерил-CoA, D-лейцина и n-ацетиллейцина. В одном варианте осуществления структурная единица на основе аминокислоты L представляет собой L-лейцин. В другом варианте осуществления структурная единица на основе аминокислоты L представляет собой HMB.

В некоторых вариантах осуществления структурная единица на основе аминокислоты R выбрана из группы, состоящей из предшественника, метаболита и производного. В определенных вариантах осуществления структурная единица на основе аминокислоты R выбрана из группы, состоящей из L-аргинина, D-аргинина, орнитина, аргининосукцината, цитруллина, аспартата, глутамата, агматина и N-ацетиларгинина. В одном варианте осуществления структурная единица на основе аминокислоты R представляет собой L-аргинин. В одном варианте осуществления структурная единица на основе аминокислоты R представляет собой креатин. В другом варианте осуществления структурная единица на основе аминокислоты R представляет собой орнитин.

В некоторых вариантах осуществления структурная единица на основе аминокислоты Q выбрана из группы, состоящей из предшественника, метаболита и производного. В определенных вариантах осуществления структурная единица на основе аминокислоты Q выбрана из группы, состоящей из L-глутамина, глутамата, карбамоила-P, глутамата, D-глутамина и n-ацетилглутамина. В одном варианте осуществления структурная

единица на основе аминокислоты Q представляет собой L-глутамин.

В некоторых вариантах осуществления структурная единица на основе аминокислоты NAC выбрана из группы, состоящей из предшественника, метаболита и производного. В определенных вариантах осуществления структурная единица на основе аминокислоты NAC выбрана из группы, состоящей из NAC, серина, ацетилсерина, цистатионина, цистатионина, гомоцистеина, метионина, глутатиона, D-цистеина и L-цистеина. В одном варианте осуществления структурная единица на основе NAC представляет собой NAC. В одном варианте осуществления структурная единица на основе NAC представляет собой глутатион.

В различных вариантах осуществления композиция дополнительно содержит одну или две дополнительные структурные единицы на основе аминокислоты с разветвленной цепью (BCAA), например, одну из структурной единицы на основе аминокислоты изолейцина (I) и структурной единицы на основе аминокислоты валина (V) или и ту и другую. В некоторых вариантах осуществления присутствует как структурная единица на основе аминокислоты I, так и структурная единица на основе аминокислоты V. В определенных вариантах осуществления структурная единица на основе L присутствует в большем количестве (% по весу), чем одна из структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V или и та и другая (например, структурная единица на основе L присутствует в количестве, на по меньшей мере 10 вес. %, по меньшей мере 15 вес. %, по меньшей мере 20 вес. %, по меньшей мере 25 вес. %, по меньшей мере 30 вес. %, по меньшей мере 35 вес. %, по меньшей мере 40 вес. %, по меньшей мере 45 вес. % или по меньшей мере 50 вес. % большем, чем одна из структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V или и та и другая).

В некоторых вариантах осуществления структурная единица на основе аминокислоты I выбрана из группы, состоящей из соли, предшественника, метаболита и производного. В определенных вариантах осуществления структурная единица на основе аминокислоты I выбрана из группы, состоящей из L-изолейцина, 2-оксо-3-метилвалерата, треонина, 2-оксо-3-метилвалерата,

метилбутирил-СоА, D-изолейцина и N-ацетилизолейцина. В одном варианте осуществления структурная единица на основе аминокислоты I представляет собой L-изолейцин.

В некоторых вариантах осуществления структурная единица на основе аминокислоты V выбрана из группы, состоящей из предшественника, метаболита и производного. В определенных вариантах осуществления структурная единица на основе аминокислоты V выбрана из группы, состоящей из L-валина, 2-оксвалерата, изобутирил-СоА, 3-HIB-СоА, 3-HIB, D-валина и N-ацетилвалина. В одном варианте осуществления структурная единица на основе аминокислоты I представляет собой L-валин.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит L-лейцин или метаболит лейцина (например, HMB), L-аргинин или метаболит L-аргинина (например, креатин или орнитин), L-глутамин и NAC или метаболит NAC, например, глутатион. В одном варианте осуществления композиция содержит L-лейцин, L-аргинин, L-глутамин и NAC. В одном варианте осуществления композиция содержит HMB, креатин, L-глутамин и глутатион. В одном варианте осуществления композиция содержит HMB, орнитин, L-глутамин и глутатион. В одном варианте осуществления композиция содержит HMB, L-аргинин, L-глутамин и NAC. В одном варианте осуществления композиция содержит L-лейцин, креатин, L-глутамин и NAC. В одном варианте осуществления композиция содержит L-лейцин, орнитин, L-глутамин и NAC. В одном варианте осуществления композиция содержит L-лейцин, L-аргинин, L-глутамин и глутатион.

В некоторых вариантах осуществления весовое (вес.) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты R, структурной единицы на основе аминокислоты Q и структурной единицы на основе аминокислоты NAC составляет приблизительно 0,5-3: 0,5-4: 1-4: 0,1-2,5. В одном варианте осуществления вес. соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты R, структурной единицы на основе аминокислоты Q и структурной единицы на основе аминокислоты NAC составляет приблизительно 1: 1,5: 2: 0,15.

В некоторых вариантах осуществления вес. соотношение

структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты V, структурной единицы на основе аминокислоты R, структурной единицы на основе аминокислоты Q, структурной единицы на основе аминокислоты NAC составляет приблизительно 0,5-2: 0,1-1: 0,1-1: 0,5-3: 0,5-4: 0,1-0,5. В одном варианте осуществления вес. соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты V, структурной единицы на основе аминокислоты R, структурной единицы на основе аминокислоты Q, а также структурной единицы на основе аминокислоты NAC составляет приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,5: 2: 0,15.

В различных вариантах осуществления общий вес присутствующих аминокислот составляет от приблизительно 2 г до приблизительно 60 г. В определенных вариантах осуществления общий вес присутствующих аминокислот составляет приблизительно 6 г, приблизительно 12 г, приблизительно 18 г, приблизительно 24 г или приблизительно 48 г. В одном варианте осуществления общий вес присутствующих аминокислот составляет приблизительно 6 г. В одном варианте осуществления общий вес присутствующих аминокислот составляет приблизительно 12 г. В одном варианте осуществления общий вес присутствующих аминокислот составляет приблизительно 18 г. В одном варианте осуществления общий вес присутствующих аминокислот составляет приблизительно 24 г. В одном варианте осуществления общий вес присутствующих аминокислот составляет приблизительно 48 г.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от приблизительно 0,5 г до приблизительно 10 г структурной единицы на основе аминокислоты L, от приблизительно 0,25 г до приблизительно 5 г структурной единицы на основе аминокислоты I, от приблизительно 0,25 г до приблизительно 5 г структурной единицы на основе аминокислоты V, от приблизительно 1 г до приблизительно 20 г структурной единицы на основе аминокислоты R, от приблизительно 1 г до приблизительно 20 г структурной единицы на основе аминокислоты Q и от приблизительно 0,1 г до приблизительно 5 г структурной единицы на основе аминокислоты NAC. В одном варианте осуществления композиция содержит

приблизительно 1 г структурной единицы на основе аминокислоты L, приблизительно 0,5 г структурной единицы на основе аминокислоты I, приблизительно 0,5 г структурной единицы на основе аминокислоты V, приблизительно 1,5 г структурной единицы на основе аминокислоты R, приблизительно 2 г структурной единицы на основе аминокислоты Q и приблизительно 0,15 г структурной единицы на основе аминокислоты NAC. В одном варианте осуществления композиция содержит приблизительно 2 г структурной единицы на основе аминокислоты L, приблизительно 1 г структурной единицы на основе аминокислоты I, приблизительно 1 г структурной единицы на основе аминокислоты V, приблизительно 3 г структурной единицы на основе аминокислоты R, приблизительно 4 г структурной единицы на основе аминокислоты Q и приблизительно 0,3 г структурной единицы на основе аминокислоты NAC. В одном варианте осуществления композиция содержит приблизительно 4 г структурной единицы на основе аминокислоты L, приблизительно 2 г структурной единицы на основе аминокислоты I, приблизительно 2 г структурной единицы на основе аминокислоты V, приблизительно 6 г структурной единицы на основе аминокислоты R, приблизительно 8 г структурной единицы на основе аминокислоты Q и приблизительно 0,6 г структурной единицы на основе аминокислоты NAC.

В некоторых вариантах осуществления аминокислоты предусматривают от приблизительно 10 вес. % до приблизительно 30 вес. % лейцина, от приблизительно 5 вес. % до приблизительно 15 вес. % изолейцина, от приблизительно 5 вес. % до приблизительно 15 вес. % валина, от приблизительно 15 вес. % до приблизительно 40 вес. % аргинина, от приблизительно 20 вес. % до приблизительно 50 вес. % глутамина и от приблизительно 1 вес. % до приблизительно 8 вес. % n-ацетилцистеина. В определенных вариантах осуществления аминокислоты предусматривают от приблизительно 16 вес. % до приблизительно 18 вес. % лейцина, от приблизительно 7 вес. % до приблизительно 9 вес. % изолейцина, от приблизительно 7 вес. % до приблизительно 9 вес. % валина, от приблизительно 28 вес. % до приблизительно 32 вес. % аргинина, от приблизительно 31 вес. % до приблизительно 34 вес. % глутамина и от приблизительно 1 вес. % до приблизительно 5 вес. %

% n-ацетилцистеина. В одном варианте осуществления аминокислоты предусматривают приблизительно 16,8 вес. % лейцина, приблизительно 8,4 вес. % изолейцина, приблизительно 8,4 вес. % валина, приблизительно 30,4 вес. % аргинина, приблизительно 33,6 вес. % глутамина и приблизительно 2,5 вес. % n-ацетилцистеина.

В любом из вышеизложенных вариантов осуществления по меньшей мере одна структурная единица на основе аминокислоты представляет собой свободную аминокислоту, например, одна, две, три или более (например, все) структурных единиц на основе аминокислоты представляют собой свободную аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления структурная единица на основе аминокислоты L, структурная единица на основе аминокислоты R, структурная единица на основе аминокислоты Q и структурная единица на основе аминокислоты NAC представляют собой структурную единицу на основе свободной аминокислоты. В определенном варианте осуществления структурная единица на основе аминокислоты L, структурная единица на основе аминокислоты I, структурная единица на основе аминокислоты V, структурная единица на основе аминокислоты R, структурная единица на основе аминокислоты Q и структурная единица на основе аминокислоты NAC представляют собой свободную аминокислоту.

В любом из вышеизложенных вариантов осуществления по меньшей мере одна структурная единица на основе аминокислоты представлена в солевой форме, например, одна, две, три или более (например, все) структурных единиц на основе аминокислоты находятся в солевой форме. В некоторых вариантах осуществления, где структурная единица на основе аминокислоты L, структурная единица на основе аминокислоты R, структурная единица на основе аминокислоты Q и структурная единица на основе аминокислоты NAC находятся в солевой форме. В определенных вариантах осуществления структурная единица на основе аминокислоты L, структурная единица на основе аминокислоты I, структурная единица на основе аминокислоты V, структурная единица на основе аминокислоты R, структурная единица на основе аминокислоты Q и структурная единица на основе аминокислоты NAC находятся в солевой форме.

В любом из вышеизложенных вариантов осуществления композиция содержит комбинацию из 2–20 различных структурных единиц на основе аминокислоты, например, 5–15 различных структурных единиц на основе аминокислоты.

В некоторых вариантах осуществления структурная единица на основе NAC является более стабильной, чем цистеин. В определенных вариантах осуществления структурная единица на основе NAC не предусматривает цистеин.

В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит одно, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более (например, все) из серина, глицина, глутамина, HMB, аргинина, L-лейцина, цитруллина, глутамина, орнитина, L-цистеина, цистина или глутатиона.

В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит серин.

В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит глицин.

В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит карнитин.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит аргинин, глутамин, N-ацетилцистеин и аминокислоту с разветвленной цепью (BCAA), выбранную из одного, двух или всех из лейцина, изолейцина и валина.

В некоторых вариантах осуществления BCAA представляет собой лейцин.

В некоторых вариантах осуществления BCAA представляет собой изолейцин.

В некоторых вариантах осуществления BCAA представляет собой валин.

В некоторых вариантах осуществления BCAA представляет собой лейцин и изолейцин.

В некоторых вариантах осуществления BCAA представляет собой лейцин и валин.

В некоторых вариантах осуществления BCAA представляет собой изолейцин и валин.

В некоторых вариантах осуществления ВСАА представляет собой лейцин, изолейцин и валин.

Более конкретно, композиция может состоять из лейцина, изолейцина, валина, аргинина, глутамина и N-ацетилцистеина.

В некоторых вариантах осуществления аминокислоты лейцин, изолейцин, валин, аргинин, глутамин и N-ацетилцистеин присутствуют в весовом соотношении, составляющем приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,5: 2: 0,1-0,3. В некоторых вариантах осуществления аминокислоты лейцин, изолейцин, валин, аргинин, глутамин и N-ацетилцистеин присутствуют в весовом соотношении, составляющем приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,5: 2: 0,15. В некоторых вариантах осуществления аминокислоты лейцин, изолейцин, валин, аргинин, глутамин и N-ацетилцистеин присутствуют в весовом соотношении, составляющем приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,5: 2: 0,25.

В некоторых вариантах осуществления аминокислоты лейцин, изолейцин, валин, аргинин (например, аргинин-HCl), глутамин и N-ацетилцистеин присутствуют в весовом соотношении, составляющем приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,5-1,81: 2: 0,1-0,3. В некоторых вариантах осуществления аминокислоты лейцин, изолейцин, валин, аргинин (например, аргинин-HCl), глутамин и N-ацетилцистеин присутствуют в весовом соотношении, составляющем приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,5-1,81: 2: 0,15. В некоторых вариантах осуществления аминокислоты лейцин, изолейцин, валин, аргинин (например, аргинин-HCl), глутамин и N-ацетилцистеин присутствуют в весовом соотношении, составляющем приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,5-1,81: 2: 0,25.

В некоторых вариантах осуществления аминокислоты лейцин, изолейцин, валин, аргинин (например, аргинин-HCl), глутамин и N-ацетилцистеин присутствуют в весовом соотношении, составляющем приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,81: 2: 0,1-0,3. В некоторых вариантах осуществления аминокислоты лейцин, изолейцин, валин, аргинин (например, аргинин-HCl), глутамин и N-ацетилцистеин присутствуют в весовом соотношении, составляющем приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,81: 2: 0,15. В некоторых вариантах осуществления аминокислоты лейцин, изолейцин, валин, аргинин (например,

аргинин-HCl), глутамин и N-ацетилцистеин присутствуют в весовом соотношении, составляющем приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,81: 2: 0,25.

В некоторых вариантах осуществления аминокислоты лейцин, изолейцин, валин, аргинин-HCl, глутамин и N-ацетилцистеин присутствуют в весовом соотношении, составляющем приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,5: 2: 0,1-0,3. В некоторых вариантах осуществления аминокислоты лейцин, изолейцин, валин, аргинин-HCl, глутамин и N-ацетилцистеин присутствуют в весовом соотношении, составляющем приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,5: 2: 0,25. В некоторых вариантах осуществления аминокислоты лейцин, изолейцин, валин, аргинин-HCl, глутамин и N-ацетилцистеин присутствуют в весовом соотношении, составляющем 1: 0,5: 0,5: 1,5: 2: 0,15.

В некоторых вариантах осуществления аминокислоты лейцин, изолейцин, валин, аргинин-HCl, глутамин и N-ацетилцистеин присутствуют в весовом соотношении, составляющем приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,81: 2: 0,1-0,3. В некоторых вариантах осуществления аминокислоты лейцин, изолейцин, валин, аргинин-HCl, глутамин и N-ацетилцистеин присутствуют в весовом соотношении, составляющем приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,81: 2: 0,25. В некоторых вариантах осуществления аминокислоты лейцин, изолейцин, валин, аргинин-HCl, глутамин и N-ацетилцистеин присутствуют в весовом соотношении, составляющем 1: 0,5: 0,5: 1,81: 2: 0,15.

В некоторых вариантах осуществления аминокислоты лейцин, изолейцин, валин, аргинин, глутамин и N-ацетилцистеин присутствуют в весовом соотношении, составляющем приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,81: 2: 0,1-0,3. В некоторых вариантах осуществления аминокислоты лейцин, изолейцин, валин, аргинин, глутамин и N-ацетилцистеин присутствуют в весовом соотношении, составляющем приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,81: 2: 0,15. В некоторых вариантах осуществления аминокислоты лейцин, изолейцин, валин, аргинин, глутамин и N-ацетилцистеин присутствуют в весовом соотношении, составляющем приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,81: 2: 0,25.

В некоторых вариантах осуществления аминокислоты лейцин, изолейцин, валин, аргинин, глутамин и N-ацетилцистеин присутствуют в весовом соотношении, составляющем приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,5: 2: 0,1-0,3. В некоторых вариантах осуществления аминокислоты лейцин, изолейцин, валин, аргинин, глутамин и N-ацетилцистеин присутствуют в весовом соотношении, составляющем приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,5: 2: 0,25. В некоторых вариантах осуществления аминокислоты лейцин, изолейцин, валин, аргинин, глутамин и N-ацетилцистеин присутствуют в весовом соотношении, составляющем 1: 0,5: 0,5: 1,5: 2: 0,15.

В некоторых вариантах осуществления общий вес (вес) аминокислот составляет от приблизительно 2 г до приблизительно 60 г.

В некоторых вариантах осуществления общий вес присутствующих аминокислот составляет приблизительно 5 г, приблизительно 6 г, приблизительно 7 г, приблизительно 11 г, приблизительно 12 г, приблизительно 13 г, приблизительно 14 г, приблизительно 15 г, приблизительно 16 г, приблизительно 17 г, приблизительно 18 г, приблизительно 19 г, приблизительно 20 г, приблизительно 21 г, приблизительно 22 г, приблизительно 23 г, приблизительно 24 г, приблизительно 25 г, приблизительно 26 г, приблизительно 27 г, приблизительно 28 г, приблизительно 29 г, приблизительно 30 г, приблизительно 31 г, приблизительно 32 г, приблизительно 33 г, приблизительно 34 г, приблизительно 35 г, приблизительно 36 г, приблизительно 37 г, приблизительно 38 г, приблизительно 39 г, приблизительно 40 г, приблизительно 41 г, приблизительно 42 г, приблизительно 43 г, приблизительно 44 г, приблизительно 45 г, приблизительно 46 г, приблизительно 47 г, приблизительно 48 г, приблизительно 49 г или приблизительно 50 г.

В определенных вариантах осуществления общий вес аминокислот составляет приблизительно 6 г.

В определенных вариантах осуществления общий вес аминокислот составляет приблизительно 12 г.

В определенных вариантах осуществления общий вес

аминокислот составляет приблизительно 18 г.

В определенных вариантах осуществления общий вес аминокислот составляет приблизительно 24 г.

В определенных вариантах осуществления общий вес аминокислот составляет приблизительно 48 г.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от приблизительно 0,5 г до приблизительно 10 г лейцина, от приблизительно 0,25г до приблизительно 5 г изолейцина, от приблизительно 0,25 г до приблизительно 5 г валина, от приблизительно 1 г до приблизительно 20 г аргинина, от приблизительно 1 г до приблизительно 20 г глутамина и от приблизительно 0,1 г до приблизительно 5 г N-ацетилцистеина.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере 1 г лейцина, по меньшей мере 0,5 г изолейцина, по меньшей мере 0,5 г валина, по меньшей мере 1,5 г аргинина (или 1,81 г аргинина-HCl), по меньшей мере 2 г глутамина и по меньшей мере 0,15 г N-ацетилцистеина.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит приблизительно 1 г лейцина, приблизительно 0,5 г изолейцина, приблизительно 0,5 г валина, приблизительно 1,5 г аргинина (или 1,81 г аргинина-HCl), приблизительно 2 г глутамина и приблизительно 0,15 г N-ацетилцистеина.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере 2 г лейцина, по меньшей мере 1 г изолейцина, по меньшей мере 1 г валина, по меньшей мере 3,0 г аргинина (или 3,62 г аргинина-HCl), по меньшей мере 4 г глутамина и по меньшей мере 0,3 г N-ацетилцистеина.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит приблизительно 2 г лейцина, приблизительно 1 г изолейцина, приблизительно 1 г валина, приблизительно 3,0 г аргинина (или 3,62 г аргинина-HCl), приблизительно 4 г глутамина и приблизительно 0,3 г N-ацетилцистеина.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере 4 г лейцина, по меньшей мере 2 г изолейцина, по меньшей мере 2 г валина, по меньшей мере 6,0 г или аргинин (или 7,24 г аргинина-HCl), по меньшей мере 8 г глутамина и по меньшей

мере 0,6 г N-ацетилцистеина.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит приблизительно 4 г лейцина, приблизительно 2 г изолейцина, приблизительно 2 г валина, приблизительно 6,0 г или аргинина (или 7,24 г аргинина-HCl), приблизительно 8 г глутамина и приблизительно 0,6 г N-ацетилцистеина.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере 1,0 г лейцина, по меньшей мере 0,5 г изолейцина, по меньшей мере 0,5 г валина, по меньшей мере 1,5 г аргинина, по меньшей мере 2,0 г глутамина или по меньшей мере 0,15 г N-ацетилцистеина. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит приблизительно 1,0 г лейцина, приблизительно 0,5 г изолейцина, приблизительно 0,5 г валина, приблизительно 1,5 г аргинина, приблизительно 2,0 г глутамина или приблизительно 0,15 г N-ацетилцистеина.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере 1,0 г лейцина, по меньшей мере 0,5 г изолейцина, по меньшей мере 0,5 г валина, по меньшей мере 1,5 г аргинина, по меньшей мере 2,0 г глутамина и по меньшей мере 0,25 г N-ацетилцистеина. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит приблизительно 1,0 г лейцина, приблизительно 0,5 г изолейцина, приблизительно 0,5 г валина, приблизительно 1,5 г аргинина, приблизительно 2,0 г глутамина и приблизительно 0,25 г N-ацетилцистеина.

В некоторых вариантах осуществления аминокислоты композиции включают от приблизительно 10 вес. % до приблизительно 30 вес. % лейцина, от приблизительно 5 вес. % до приблизительно 15 вес. % изолейцина, от приблизительно 5 вес. % до приблизительно 15 вес. % валина, от приблизительно 15 вес. % до приблизительно 40 вес. % аргинина, от приблизительно 20 вес. % до приблизительно 50 вес. % глутамина и от приблизительно 1 вес. % до приблизительно 8 вес. % n-ацетилцистеина.

В некоторых вариантах осуществления аминокислоты композиции включают от приблизительно 16 вес. % до приблизительно 18 вес. % лейцина, от приблизительно 7 вес. % до приблизительно 9 вес. % изолейцина, от приблизительно 7 вес. % до приблизительно 9 вес. %

% валина, от приблизительно 28 вес. % до приблизительно 32 вес. % аргинина, от приблизительно 31 вес. % до приблизительно 34 вес. % глутамина и от приблизительно 1 вес. % до приблизительно 5 вес. % n-ацетилцистеина.

В некоторых вариантах осуществления аминокислоты композиции включают приблизительно 16,8 вес. % лейцина, приблизительно 8,4 вес. % изолейцина, приблизительно 8,4 вес. % валина, приблизительно 30,4 вес. % аргинина, приблизительно 33,6 вес. % глутамина и приблизительно 2,5 вес. % n-ацетилцистеина.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит одно или несколько вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из лимонной кислоты, лецитина, подсластителя, усилителя дисперсии, ароматизатора, средства, маскирующего горечь, и натурального или искусственного красителя.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит лимонную кислоту.

В некоторых вариантах осуществления композиция находится в форме твердого вещества, порошка, раствора или геля. В определенных вариантах осуществления композиция находится в форме порошка (например, в пакете).

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит один или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, где аминокислоты включают лейцин, аргинин, глутамин и N-ацетилцистеин. В аспекте настоящего изобретения предусмотрена композиция, содержащая свободные аминокислоты и одно или несколько фармацевтически приемлемых веществ, где аминокислоты состоят из лейцина, аргинина, глутамина и N-ацетилцистеина. В некоторых вариантах осуществления аминокислоты лейцин, аргинин, глутамин, N-ацетилцистеин и глицин присутствуют в весовом соотношении 1: 1,5: 2: 0,15. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере 1,0 г лейцина, по меньшей мере 1,5 г аргинина, по меньшей мере 2,0 г глутамина или по меньшей мере 0,15 г N-ацетилцистеина. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере 1,5 г аргинина и по меньшей мере 2,0 г глутамина. В некоторых вариантах осуществления аминокислоты лейцин, аргинин, глутамин и N-

ацетилцистеин присутствуют при весовом % каждого по сравнению с общим весом аминокислот, составляющем от 20,4 до 22,6%, от 30,6 до 33,9%, от 40,9 до 45,2% и от 3,1 до 3,4% соответственно. В некоторых вариантах осуществления аминокислоты лейцин, аргинин, глутамин и N-ацетилцистеин присутствуют при весовом % каждого по сравнению с общим весом аминокислот, составляющем 21,5%, 32,3%, 43,0% и 3,2% соответственно.

В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит агонист фарнезоидного X-рецептора (FXR), ингибитор стеароил-КоА-десатуразы, антагонист хемокинов CCR2 и CCR5, агонист PPAR альфа и дельта, ингибитор каспазы, ингибитор галектина-3, ингибитор ацетил-СоА-карбоксилазы или ингибитор котранспортера желчной кислоты/натрия подвздошной кишки. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит агонист FXR. В определенных вариантах осуществления агонист FXR представляет собой обетихоловую кислоту. В некоторых вариантах композиция дополнительно содержит одно или несколько из: LMB-763, LJN-452, эмрикасана и ценикривирока.

Иллюстративная композиция на основе аминокислот содержит лейцин, изолейцин, валин, аргинин-HCl, глутамин и N-ацетилцистеин в качестве своих структурных единиц на основе аминокислоты в вес. соотношении 1: 0,5: 0,5: 1,81: 2: 0,15 (таблица 3). Иллюстративная композиция на основе аминокислот содержит лейцин, изолейцин, валин, аргинин, глутамин и N-ацетилцистеин в качестве своих структурных единиц на основе аминокислоты в вес. соотношении 1: 0,5: 0,5: 1,5: 2: 0,15 (таблица 4).

Таблица 3. Иллюстративные аминокислотные компоненты композиции, содержащей аргинин-HCl.

Аминокислота	вес. соотношение	вес. %	г/пакет	г дозы №1	г дозы №2
Лейцин	1	16,78	1,00 г	2 г	4 г
Изолейцин	0,5	8,39	0,50 г	1 г	2 г
Валин	0,5	8,39	0,50 г	1 г	2 г
Аргинин-HCl	1,81	30,37	1,81 г	3,62 г	7,24 г

Глутамин	2	33,56	2,00 г	4 г	8 г
N-ацетилцистеин	0,15	2,52	0,15 г	0,3 г	0,6 г
<u>Общее содержание аминокислот</u>			<u>5,96 г</u>	<u>~12 г</u>	<u>~24 г</u>

Таблица 4. Иллюстративные аминокислотные компоненты композиции, содержащей аргинин.

Аминокислота	вес. соотношение	вес. %	г/пакет	г дозы №1	г дозы №2
Лейцин	1	17,70	1,00 г	2	4
Изолейцин	0,5	8,85	0,50 г	1	2
Валин	0,5	8,85	0,50 г	1	2
Аргинин	1,5	26,55	1,5 г	3	6
Глутамин	2	35,4	2,00 г	4	8
N-ацетилцистеин	0,15	2,65	0,15 г	0,3	0,6
<u>Общее содержание аминокислот</u>			<u>5,65 г</u>	<u>11,3 г</u>	<u>22,6 г</u>

Иллюстративная композиция на основе аминокислот содержит лейцин, изолейцин, валин, аргинин-HCl, глутамин и N-ацетилцистеин в качестве своих структурных единиц на основе аминокислоты в вес. соотношении 1: 0,5: 0,5: 0,905: 2: 0,15 (таблица 5). Иллюстративная композиция на основе аминокислот содержит лейцин, изолейцин, валин, аргинин, глутамин и N-ацетилцистеин в качестве своих структурных единиц на основе аминокислоты в вес. соотношении 1: 0,5: 0,5: 0,75: 2: 0,15 (таблица 6).

Таблица 5. Иллюстративные аминокислотные компоненты композиции, содержащей аргинин-HCl.

Аминокислота	вес. соотношение	вес. %	г/пакет	г дозы № 1	г дозы № 2
Лейцин	1	19,78	1,00 г	2 г	4 г
Изолейцин	0,5	9,89	0,50 г	1 г	2 г

Валин	0,5	9,89	0,50 г	1 г	2 г
Аргинин-HCl	0,905	17,90	0,905 г	1,81 г	3,62 г
Глутамин	2	39,56	2,00 г	4 г	8 г
N-ацетилцистеин	0,15	2,97	0,15 г	0,3 г	0,6 г
<u>Общее содержание</u> <u>аминокислот</u>			<u>5,06 г</u>	<u>~10 г</u>	<u>~20 г</u>

Таблица 6. Иллюстративные аминокислотные компоненты композиции, содержащей аргинин.

Аминокислота	вес. соотношение	вес. %	г/пакет	г дозы №1	г дозы №2
Лейцин	1	20,41	1,00 г	2	4
Изолейцин	0,5	10,20	0,50 г	1	2
Валин	0,5	10,20	0,50 г	1	2
Аргинин	0,75	15,31	0,75 г	1,5	3
Глутамин	2	40,82	2,00 г	4	8
N-ацетилцистеин	0,15	3,06	0,15 г	0,3	0,6
<u>Общее</u> <u>содержание</u> <u>аминокислот</u>			<u>4,9 г</u>	<u>9,8 г</u>	<u>19,6 г</u>

Иллюстративная композиция на основе аминокислот содержит лейцин, изолейцин, валин, аргинин-HCl, глутамин и N-ацетилцистеин в качестве своих структурных единиц на основе аминокислоты в вес. соотношении 1: 0,5: 0,25: 0,905: 1: 0,225 (таблица 7). Иллюстративная композиция на основе аминокислот содержит лейцин, изолейцин, валин, аргинин, глутамин и N-ацетилцистеин в качестве своих структурных единиц на основе аминокислоты в вес. соотношении 1: 0,5: 0,25: 0,75: 1: 0,225 (таблица 8).

Таблица 7. Иллюстративные аминокислотные компоненты композиции, содержащей аргинин-HCl.

Аминокислота	вес. соотношение	вес. %	г/пакет	г дозы №1	г дозы №2
Лейцин	1	25,77	1,00 г	2 г	4 г
Изолейцин	0,5	12,89	0,50 г	1 г	2 г
Валин	0,25	6,44	0,25 г	0,50 г	1 г

Аргинин-HCl	0,905	23,32	0,905 г	1,81 г	3,62 г
Глутамин	1	25,77	1,00 г	2 г	4 г
N-ацетилцистеин	0,225	5,80	0,225 г	0,45 г	0,9 г
<u>Общее</u> <u>содержание</u> <u>аминокислот</u>			<u>3,88 г</u>	<u>7,76 г</u>	<u>15,52 г</u>

Таблица 8. Иллюстративные аминокислотные компоненты композиции, содержащей аргинин.

Аминокислота	вес. соотношение	вес. %	г/пакет	г дозы №1	г дозы №2
Лейцин	1	26,85	1,00 г	2	4
Изолейцин	0,5	13,42	0,50 г	1	2
Валин	0,25	6,71	0,25 г	0,5	1
Аргинин	0,75	20,13	0,75 г	1,5	3
Глутамин	1	26,85	1,00 г	2	4
N-ацетилцистеин	0,225	6,04	0,225 г	0,45	0,9
<u>Общее</u> <u>содержание</u> <u>аминокислот</u>			<u>3,725 г</u>	<u>7,45 г</u>	<u>14,9 г</u>

Иллюстративная композиция на основе аминокислот содержит лейцин, изолейцин, валин, аргинин-HCl, глутамин, N-ацетилцистеин и серин в качестве своих структурных единиц на основе аминокислоты в вес. соотношении 1: 0,5: 0,25: 0,905: 1: 0,225: 0,667 (таблица 9). Иллюстративная композиция на основе аминокислот содержит лейцин, изолейцин, валин, аргинин, глутамин, N-ацетилцистеин и серин в качестве своих структурных единиц на основе аминокислоты в вес. соотношении 1: 0,5: 0,25: 0,75: 1: 0,225: 1,5 (таблица 10).

Таблица 9. Иллюстративные аминокислотные компоненты композиции, содержащей аргинин-HCl.

Аминокислота	вес. соотношен ие	вес. %	г/пакет	г дозы №1	г дозы №2
Лейцин	1	18,59	1,00 г	2 г	4 г

Изолейцин	0,5	9,29	0,50 г	1 г	2 г
Валин	0,25	4,65	0,25 г	0,50 г	1 г
Аргинин-HCl	0,905	16,82	0,905 г	1,81 г	3,62 г
Глутамин	1	18,59	1,00 г	2 г	4 г
N-ацетилцистеин	0,225	4,18	0,225 г	0,45 г	0,9 г
Серин	1,5	27,88	1,5	3	6
<u>Общее</u> <u>содержание</u> <u>аминокислот</u>			<u>5,38 г</u>	<u>10,76 г</u>	<u>21,52 г</u>

Таблица 10. Иллюстративные аминокислотные компоненты композиции, содержащей аргинин.

Аминокислота	вес. соотношение	вес. %	г/пакет	г дозы №1	г дозы №2
Лейцин	1	19,14	1,00 г	2	4
Изолейцин	0,5	9,57	0,50 г	1	2
Валин	0,25	4,78	0,25 г	0,5	1
Аргинин	0,75	14,35	0,75 г	1,5	3
Глутамин	1	19,14	1,00 г	2	4
N-ацетилцистеин	0,225	4,31	0,225 г	0,45	0,9
Серин	1,5	28,71	1,5	3	6
<u>Общее</u> <u>содержание</u> <u>аминокислот</u>			<u>5,225</u>	<u>10,45</u>	<u>20,9</u>

Иллюстративная композиция на основе аминокислот содержит лейцин, изолейцин, валин, аргинин-HCl, глутамин, N-ацетилцистеин и серин в качестве своих структурных единиц на основе аминокислоты в вес. соотношении 1: 0,5: 0,25: 0,905: 1: 0,225: 0,667 (таблица 11). Иллюстративная композиция на основе аминокислот содержит лейцин, изолейцин, валин, аргинин, глутамин, N-ацетилцистеин и серин в качестве своих структурных единиц на основе аминокислоты в вес. соотношении 1: 0,5: 0,25: 0,75: 1: 0,225: 1,667 (таблица 12).

Таблица 11. Иллюстративные аминокислотные компоненты

композиции, содержащей аргинин-HCl.

Аминокислота	вес. соотношение	вес. %	г/пакет	г дозы №1	г дозы №2
Лейцин	1	18,02	1,00 г	2 г	4 г
Изолейцин	0,5	9,01	0,50 г	1 г	2 г
Валин	0,25	4,50	0,25 г	0,50 г	1 г
Аргинин-HCl	0,905	16,31	0,905 г	1,81 г	3,62 г
Глутамин	1	18,02	1,00 г	2 г	4 г
N-ацетилцистеин	0,225	4,05	0,225 г	0,45 г	0,9 г
Серин	1,667	30,09	1,67 г	3,33 г	6,67 г
<u>Общее содержание аминокислот</u>			<u>5,55 г</u>	<u>11,09 г</u>	<u>22,19 г</u>

Таблица 12. Иллюстративные аминокислотные компоненты композиции, содержащей аргинин.

Аминокислота	вес. соотношение	вес. %	г/пакет	г дозы №1	г дозы №2
Лейцин	1	18,54	1,00 г	2	4
Изолейцин	0,5	9,27	0,50 г	1	2
Валин	0,25	4,64	0,25 г	0,5	1
Аргинин	0,75	13,91	0,75 г	1,5	3
Глутамин	1	18,54	1,00 г	2	4
N-ацетилцистеин	0,225	4,17	0,225 г	0,45	0,9
Серин	1,667	30,92	1,67 г	3,33 г	6,67 г
<u>Общее содержание аминокислот</u>			<u>5,395 г</u>	<u>10,78 г</u>	<u>21,57 г</u>

Настоящее изобретение также предусматривает композицию, содержащую по меньшей мере четыре различные структурные единицы на основе аминокислоты (например, четыре, пять, шесть или более различных структурных единиц на основе аминокислоты), где композиция способна обеспечивать одно, два, три, четыре, пять или все из следующего:

- а) одно из уменьшения или предотвращения одного или обоих

из фиброза или повреждения печени или и то и другое;

b) одно из уменьшения или предотвращения воспаления гепатоцитов или и то и другое;

c) улучшение, например, повышение толерантности к глюкозе;

d) одно из уменьшения или предотвращения стеатоза или и то и другое; или

e) одно из уменьшения или предотвращения баллонирования гепатоцитов или и то и другое;

при условии, что по меньшей мере одна структурная единица на основе аминокислоты не представлена в виде пептида, длина которого составляет более 20 аминокислотных остатков.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере четыре различные структурные единицы на основе аминокислоты (например, четыре, пять, шесть или более различных структурных единиц на основе аминокислоты), которая обеспечивает уменьшение или предотвращение одного или обоих из фиброза печени или повреждения печени. Например, уменьшение и/или подавление фиброза и/или повреждения печени может предусматривать включение снижения уровня одного или обоих из коллагена, например, коллагена типа I и III или α -актина гладких мышц (α SMA).

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере четыре различные структурные единицы на основе аминокислоты (например, четыре, пять, шесть или более различных структурных единиц на основе аминокислоты), которая обеспечивает уменьшение или предотвращение воспаления гепатоцитов. В некоторых вариантах осуществления уменьшение и/или подавление фиброза и/или повреждения печени включает в себя снижение уровня или активности одного, двух, трех, четырех или более (например, всех) из матричной металлопротеиназы (MMP) (например, MMP-13, MMP-2, MMP-9, MT1-MMP, MMP-3 или MMP-10), тканевого ингибитора металлопротеиназы (TIMP) (например, TIMP1), аспартаттрансаминазы (AST), аланинтрансаминазы (ALT) или N-концевого фрагмента коллагена типа III (proC3).

В некоторых вариантах осуществления уменьшение или предотвращение воспаления гепатоцитов включает в себя снижение уровня или активности одного, двух, трех, четырех, пяти, шести,

семи или более (например, всех) из NF- κ B, интерферонов, IL-1 β , IL-2, MCP-1, MIP-1, расщепленных каспазой фрагментов кератина 18 (например, одного или обоих из M30 или M65) или C-реактивного белка. В одном варианте осуществления уменьшение или предотвращение воспаления гепатоцитов включает в себя повышение уровня или активности IL-10.

В одном варианте осуществления улучшение, например, повышение толерантности к глюкозе, включает в себя повышение уровня или активности адипонектина. В одном варианте осуществления улучшение, например повышение толерантности к глюкозе, включает в себя понижение уровня или активности FGF-21.

В некоторых вариантах осуществления воспаление гепатоцитов включает в себя LPS-индуцированное воспаление гепатоцитов.

В некоторых вариантах осуществления композиция способна обеспечивать увеличение окисления жирных кислот, например, одно или оба из снижения уровней ненасыщенных жирных кислот или повышения уровней ацилкарнитина (например, в мышинной модели STAM или мышинной модели FAT20). В определенных вариантах осуществления снижение уровней ненасыщенных жирных кислот составляет по меньшей мере 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% уровня изменения, показанного в таблице 53, например, измеренного, как описано в примере 9. В некоторых вариантах осуществления повышение уровней ацилкарнитина составляет по меньшей мере 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% уровня изменения, показанного в таблице 53, например, измеренного, как описано в примере 9.

В определенных вариантах осуществления композиция способна обеспечивать уменьшение или обеспечивает уменьшение фиброза печени или повреждения печени на по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29% или 30%, как определено с применением анализа в отношении аланинтрансаминазы (ALT), например, анализа для обнаружения с использованием антител, например, ELISA, например, как описано в примере 4, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя).

В определенных вариантах осуществления композиция способна обеспечивать уменьшение или обеспечивает уменьшение фиброза печени или повреждения печени на по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29% или 30%, как определено с применением анализа в отношении аспартаттрансаминазы (AST), например, анализа для обнаружения с использованием антител, например, ELISA, например, как описано в примере 4, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя).

В определенных вариантах осуществления композиция способна обеспечивать снижение или обеспечивает снижение уровня аланинтрансаминазы (ALT) на по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29% или 30%, как определено с применением анализа в отношении ALT, например, анализа для обнаружения с использованием антител, например, ELISA, например, как описано в примере 4, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя).

В определенных вариантах осуществления композиция способна обеспечивать снижение или обеспечивает снижение уровня аспартаттрансаминазы (AST) на по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29% или 30%, как определено с применением анализа в отношении AST, например, анализа для обнаружения с использованием антител, например, ELISA, например, как описано в примере 4, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя).

В определенных вариантах осуществления композиция способна обеспечивать уменьшение или обеспечивает уменьшение фиброза печени или повреждения печени на по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29% или 30%, как определено с применением анализа в отношении гидроксипролина, например, анализа для обнаружения с использованием антител, например, ELISA, например, как описано в примере 4, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя).

В определенных вариантах осуществления композиция способна обеспечивать снижение или обеспечивает снижение уровней

гидроксипролина на по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29% или 30%, как определено с применением анализа в отношении гидроксипролина, например, анализа для обнаружения с использованием антител, например, ELISA, например, как описано в примере 4, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя).

В определенных вариантах осуществления композиция способна обеспечивать уменьшение или обеспечивает уменьшение фиброза печени или повреждения печени на по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90%, обнаруженное с применением клеток LX-2, например, с помощью уровней Colla1, Acta2 и/или TIMP2 в клетках LX-2, например, оцененных с применением способа амплификации нуклеиновых кислот, например, ПЦР или qRT-ПЦР, например, как описано в примере 7, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя; композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин; NAC; или композиции на основе аминокислот, содержащей L-аргинин, L-глутамин и NAC).

В определенных вариантах осуществления композиция способна обеспечивать снижение или обеспечивает снижение экспрессии одного или нескольких биомаркеров коллагена (например, Colla1, Acta2 и/или TIMP2) на по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90%, обнаруженное с применением клеток LX-2, например, с помощью уровней Colla1, Acta2 и/или TIMP2 в клетках LX-2, например, оцененных с применением способа амплификации нуклеиновых кислот, например, ПЦР или qRT-ПЦР, например, как описано в примере 7, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя; композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин; композиции на основе аминокислот, содержащей L-аргинин, L-глутамин и NAC; или NAC).

В некоторых вариантах осуществления композиция способна обеспечивать снижение или обеспечивает снижение экспрессии одного или нескольких биомаркеров коллагена (например, Colla1) на по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 20%, 30%, 40%, 45%, 50%,

55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90%, как определено с использованием первичных звездчатых клеток печени, например, уровней Colla1 в первичных звездчатых клетках печени, например, оцененных с помощью анализа с использованием антител, например, ELISA, например, как описано в примере 12, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя; композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин, композиции на основе аминокислот, содержащей L-аргинин, L-глутамин и NAC, композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин, L-аргинин и L-глутамин; валина; глутамина; аргинина; изолейцина; лейцина; или NAC).

В некоторых вариантах осуществления композиция способна обеспечивать повышение или обеспечивает повышение экспрессии одного или нескольких биомаркеров коллагена (например, проколлагена 1 α 1) на по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90%, как определено с использованием первичных звездчатых клеток печени, например, уровней проколлагена 1 α 1 в первичных звездчатых клетках печени, например, оцененных с помощью анализа с использованием антител, например, ELISA, например, как описано в примере 12, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя; композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин, композиции на основе аминокислот, содержащей L-аргинин, L-глутамин и NAC, композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин, L-аргинин и L-глутамин; валина; глутамина; аргинина; изолейцина; лейцина; или NAC).

В некоторых вариантах осуществления композиция способна обеспечивать уменьшение или обеспечивает уменьшение воспаления гепатоцитов на по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90%, как определено с использованием клеток HepG2, например, снижения активности, например, снижения TNF α -индуцированной активности NF- κ B в репортерном анализе в клетках HepG2, как описано в примере 8, например, относительно эталонной композиции

(например, контрольного носителя; композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин; композиции на основе аминокислот, содержащей L-аргинин, L-глутамин, и NAC; композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин, L-аргинин и L-глутамин; или NAC).

В некоторых вариантах осуществления композиция способна обеспечивать снижение или обеспечивает снижение $\text{TNF}\alpha$ -индуцированной активности NF- κB в клетках HepG2 на по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90%, как определено с использованием клеток HepG2, например, снижения активности, например, снижения $\text{TNF}\alpha$ -индуцированной активности NF- κB в репортерном анализе в клетках HepG2, как описано в примере 8, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя; композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин; композиции на основе аминокислот, содержащей L-аргинин, L-глутамин, и NAC; композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин, L-аргинин и L-глутамин; или NAC).

В некоторых вариантах осуществления композиция способна обеспечивать повышение или обеспечивает повышение толерантности к глюкозе, например, в мышечной модели STAM или в мышечной модели FATZO на по меньшей мере 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10%, как определено с применением анализа уровней глюкозы, например, в отношении глюкозооксидазы, например, с использованием глюкометра, например, как описано в примере 5, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя или положительного контроля, например, метформина).

В некоторых вариантах осуществления композиция способна обеспечивать повышение или обеспечивает повышение метаболизма глюкозы в крови, например, в мышечной модели STAM или в мышечной модели FATZO на по меньшей мере 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10%, как определено с применением анализа уровней глюкозы, например, в отношении глюкозооксидазы, например, с использованием глюкометра, например, как описано в примере 5,

например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя или положительного контроля, например, метформина).

В определенных вариантах осуществления композиция способна обеспечивать уменьшение или обеспечивает уменьшение стеатоза и/или воспаления на по меньшей мере 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10%, как определено с применением анализа MCP1/CCL2, например, в первичных гепатоцитах, например, с применением анализа для обнаружения с использованием антител, например, ELISA, например, как описано в примере 10, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя, композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин, композиции на основе аминокислот, содержащей L-аргинин, L-глутамин и NAC, композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин, L-аргинин и L-глутамин; валина; глутамина; аргинина; изолейцина; лейцина или NAC).

В некоторых вариантах осуществления композиция способна обеспечивать снижение или обеспечивает снижение уровней MCP1/CCL2 на по меньшей мере 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10%, как определено с применением анализа в отношении MCP1/CCL2, например, в первичных гепатоцитах, например, с применением анализа для обнаружения с использованием антител, например, ELISA, например, как описано в примере 10, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя, композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин, композиции на основе аминокислот, содержащей L-аргинин, L-глутамин и NAC, композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин L-валин, L-аргинин и L-глутамин; валина; глутамина; аргинина; изолейцина; лейцина или NAC). В некоторых вариантах осуществления композиция способна обеспечивать уменьшение или обеспечивает уменьшение воспалительного ответа TNF α на по меньшей мере 1% 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10%, как определено с применением анализа в отношении MCP1/CCL2 или анализа в отношении IL-6, например, в первичных звездчатых клетках печени, например, с применением

анализа для обнаружения с использованием антител, например, ELISA, например, как описано в примере 11, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя; композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин; композиции на основе аминокислот, содержащей L-аргинин, L-глутамин и NAC; композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин, L-аргинин и L-глутамин; валина; глутамина; аргинина; изолейцина; лейцина; или NAC).

В некоторых вариантах осуществления композиция способна обеспечивать снижение или обеспечивает снижение уровней MCP1/CCL2 и/или уровней IL-6 на по меньшей мере 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10%, как определено с применением анализа в отношении MCP1/CCL2 или анализа в отношении IL-6, например, в первичных звездчатых клетках печени, например, с применением анализа для обнаружения с использованием антител, например, ELISA, например как описано в примере 11, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя; композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин; композиции на основе аминокислот, содержащей L-аргинин, L-глутамин и NAC; композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин, L-аргинин и L-глутамин; валина; глутамина; аргинина; изолейцина; лейцина или NAC).

В любом из вышеуказанных вариантов осуществления эталонная композиция содержит одну структурную единицу на основе аминокислоты, например структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты I, структурную единицу на основе аминокислоты V, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q или структурную единицу на основе аминокислоты NAC, каждую из которых анализируют по отдельности, как свободную аминокислоту или как комбинацию структурных единиц на основе аминокислоты (например, структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V; структурной

единицы на основе аминокислоты R, структурной единицы на основе аминокислоты Q и структурной единицы на основе аминокислоты NAC; структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I, структурной единицы на основе аминокислоты V, структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе аминокислоты Q). В определенных вариантах осуществления эталонная композиция содержит носитель (например, PBS или солевой раствор).

В некоторых вариантах осуществления композиция, которая обеспечивает уменьшение и/или предотвращение фиброза печени и/или повреждения печени, содержит одну или несколько аминокислот с разветвленной цепью (BCAA), одну или несколько условно незаменимых аминокислот (CEAA) и антиоксидант или поглотитель активных форм кислорода (ROS).

В некоторых вариантах осуществления композиция, которая обеспечивает уменьшение и/или предотвращение воспаления гепатоцитов, содержит одну или несколько BCAA, одну или несколько CEAA и антиоксидант или поглотитель ROS.

В некоторых вариантах осуществления композиция, которая обеспечивает повышение толерантности к глюкозе, содержит одну или несколько BCAA, одну или несколько CEAA и антиоксидант или поглотитель ROS.

В некоторых вариантах осуществления композиция, которая обеспечивает уменьшение и/или предотвращение стеатоза, содержит одну или несколько BCAA, одну или несколько CEAA и антиоксидант или поглотитель ROS.

В некоторых вариантах осуществления композиция, которая обеспечивает уменьшение и/или предотвращение баллонирования гепатоцитов, содержит одну или несколько BCAA, одну или несколько CEAA и антиоксидант или поглотитель ROS.

В одном варианте осуществления BCAA предусматривает структурную единицу на основе аминокислоты L. В одном варианте осуществления BCAA предусматривают структурную единицу на основе аминокислоты L и структурную единицу на основе аминокислоты I. В одном варианте осуществления BCAA предусматривают структурную единицу на основе аминокислоты L и структурную единицу на основе

аминокислоты V. В одном варианте осуществления ВСАА предусматривают структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты V и структурную единицу на основе аминокислоты I. В одном варианте осуществления СЕАА предусматривает структурную единицу на основе аминокислоты R. В одном варианте осуществления СЕАА предусматривает структурную единицу на основе аминокислоты Q. В одном варианте осуществления СЕАА предусматривает структурную единицу на основе аминокислоты R и структурную единицу на основе аминокислоты Q. В одном варианте осуществления антиоксидант или поглотитель ROS предусматривает структурную единицу на основе NAC, например, NAC.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит а) структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты R и структурную единицу на основе аминокислоты Q; и b) антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC, например, NAC.

В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит структурную единицу на основе аминокислоты I или структурную единицу на основе аминокислоты V. В других вариантах осуществления композиция дополнительно содержит структурную единицу на основе аминокислоты I и структурную единицу на основе аминокислоты V.

Получение композиций на основе аминокислот

Аминокислоты, применяемые для получения композиций, могут быть агломерированы и/или инстантизированы для содействия диспергированию и/или солюбилизации.

Композиции на основе аминокислот по настоящему изобретению можно получать с использованием аминокислот и производных аминокислот из следующих источников или можно использовать другие источники: инстантизированную смесь FUSI-BCAA™ (L-лейцин, L-изолейцин и L-валин в весовом соотношении 2:1:1), инстантизированную FUSIL™ с L-лейцином, L-аргинином-HCl и L-глутамином можно получать от Ajinomoto Co., Inc; N-ацетилцистеин можно получать от Spectrum Chemical.

Для получения композиций на основе аминокислот по

настоящему изобретению могут применяться следующие общие стадии: исходные материалы (отдельные аминокислоты и вспомогательные вещества) могут быть смешаны в смешивающей установке с последующей проверкой однородности смеси и содержания аминокислот и наполнением смешанным порошком пакета в виде стика или другой стандартной лекарственной формы. Содержимое пакетов в виде стика или других стандартных лекарственных форм может быть диспергировано во время применения для перорального введения.

Составы

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в форме, подходящей для перорального применения (например, в виде таблеток, пастилок, твердых или мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или настоек, продуктов лечебного питания, нутрицевтиков), для местного применения (например, в виде кремов, мазей, гелей или водных или масляных растворов или суспензий), для введения посредством ингаляции (например, в виде тонкодисперсного порошка), для парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного, внутримышечного введения дозы или в виде суппозитория для ректального введения дозы).

Вспомогательные вещества

Композиция на основе аминокислот по настоящему изобретению может быть получена или составлена с одним или несколькими вспомогательными веществами. Неограничивающие примеры подходящих вспомогательных веществ включают вкусовую добавку, ароматизатор, буферное средство, консервант, стабилизатор, связующее вещество, средство для уплотнения, смазывающее вещество, усилитель диспергирования, средство для разрыхления, ароматизирующее вещество, подсластитель и красящее средство.

В некоторых вариантах осуществления вспомогательное вещество предусматривает буферное средство. Неограничивающие примеры подходящих буферных средств включают лимонную кислоту, цитрат натрия, карбонат магния, бикарбонат магния, карбонат кальция и бикарбонат кальция.

В некоторых вариантах осуществления вспомогательное

вещество предусматривает консервант. Неограничивающие примеры подходящих консервантов включают антиоксиданты, такие как альфа-токоферол и аскорбат, и противомикробные средства, такие как парабены, хлорбутанол и фенол.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит связующее вещество в качестве вспомогательного вещества. Неограничивающие примеры подходящих связующих веществ включают виды крахмала, виды прежелатинизированного крахмала, желатин, поливинилпирролидон, целлюлозу, метилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, полиакриламиды, поливинилоксоазолидон, поливиниловые спирты, спирт жирной C12-C18-кислоты, полиэтиленгликоль, полиолы, сахараиды, олигосахаридаиды и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит смазывающее вещество в качестве вспомогательного вещества. Неограничивающие примеры подходящих смазывающих веществ включают стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, гидрогенизированные растительные масла, стеротекс, полиоксиэтиленмоностеарат, тальк, полиэтиленгликоль, бензоат натрия, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния и легкое минеральное масло.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит усилитель диспергирования в качестве вспомогательного вещества. Неограничивающие примеры подходящих диспергирующих веществ включают крахмал, альгиновую кислоту, поливинилпирролидоны, гуаровую камедь, каолин, ксантановую камедь, бентонит, очищенную древесную целлюлозу, крахмалгликолят натрия, изоаморфный силикат и микрокристаллическую целлюлозу в качестве поверхностно-активных веществ, представляющих собой эмульгаторы с высоким HLB.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит разрыхлитель в качестве вспомогательного вещества. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой нешипучий разрыхлитель. Неограничивающие примеры подходящих нешипучих разрыхлителей включают виды крахмала, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, виды

прежелатинизированного и модифицированного крахмала на их основе, подсластители, глины, такие как бентонит, микрокристаллическую целлюлозу, альгинаты, крахмалгликолят натрия, камеди, такие как агар, гуар, камедь рожкового дерева, камедь карайи, пектин и трагакант. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой шипучий разрыхлитель. Неограничивающие примеры подходящих шипучих разрыхлителей включают бикарбонат натрия в комбинации с лимонной кислотой и бикарбонат натрия в комбинации с винной кислотой.

В некоторых вариантах осуществления вспомогательное вещество включает ароматизирующее вещество. Ароматизирующие вещества могут быть выбраны из синтетических ароматизированных масел и ароматизирующих душистых веществ; природных масел; экстрактов растений, листьев, цветов и фруктов и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления ароматизирующее вещество выбрано из коричных масел; масла грушанки; масел мяты; масла клевера; масла таволги; анисового масла; эвкалипта; ванили; цитрусового масла, такого как лимонное масло, апельсиновое масло, виноградного и грейпфрутового масла; и фруктовых эссенций, в том числе яблока, персика, груши, клубники, малины, вишни, сливы, ананаса и абрикоса.

В некоторых вариантах осуществления вспомогательное вещество предусматривает подсластитель. Неограничивающие примеры подходящих подсластителей включают глюкозу (кукурузную патоку), декстрозу, инвертный сахар, фруктозу и их смеси (в случае, если их не применяют в качестве носителя); сахарин и его различные соли, такие как натриевая соль; подсластители, представляющие собой дипептид, такие как аспартам; соединения на основе дигидрохалкона, глицирризин; посконник крапиволистный (стевиозид); хлорпроизводные сахарозы, такие как сукралоза; и сахароспирты, такие как сорбит, маннит, ксилит и т. п. Также предполагаются гидрогенизированные гидролизаты крахмала и синтетический подсластитель 3,6-дигидро-6-метил-1,2,3-оксатиазин-4-он-2,2-диоксид, в частности, его калиевая соль (ацесульфам-K) и натриевая и кальциевая соли.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит

красящее средство. Неограничивающие примеры подходящих красящих средств включают красители, разрешенные к применению в составе пищевых продуктов, лекарственных средств и косметических изделий (FD&C), красители, разрешенные к применению в составе лекарственных средств и косметических изделий (D&C), и красители, разрешенные к применению в составе лекарственных средств для наружного применения и косметических изделий (Ext. D&C). Красящие средства можно применять в виде красителей или соответствующих лаков на их основе.

Определенные вспомогательные вещества могут включать одно или несколько из лимонной кислоты, лецитина (например Alcolac F100), подсластителей (например, сукралоза, тонкодисперсная сукралоза NF, ацесульфам калия (например, Ace-K)), усилителя диспергирования (например, ксантановая камедь (например, Tisaxan Rapid-3)), отдушки (например, ванильный крем № 4306, нат. апельсин WONF №1326, лайм 865.0032U и лимон 862.2169U), маскирующие горечь средства (например, 936.2160U) и натуральные или искусственные красящие вещества (например, желтый 6 FD&C).

Способы лечения

Композицию, описанную в данном документе, можно вводить для улучшения функции печени, например, у пациента с заболеванием печени. Композицию, описанную в настоящем документе, также можно вводить для лечения (например, обращения, уменьшения, улучшения или предотвращения) нарушения, например, заболевания печени у субъекта. Настоящее изобретение предусматривает способы лечения заболевания печени, выбранного из жировой болезни печени (стеатогепатита), алкогольного стеатогепатита (ASH), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольной жировой печени (NAFL), неалкогольного стеатогепатита (NASH), фиброза печени и цирроза. В частности, эффективное количество композиции можно вводить (например, в соответствии с схемой введения дозы, описанной в настоящем документе) для лечения субъекта с неалкогольной жировой болезнью печени (NAFLD), неалкогольной жировой печенью (NAFL), неалкогольным стеатогепатитом (NASH) или циррозом.

Пациенты с заболеванием печени

В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется жировой болезнью печени, выбранной из NAFLD и AFLD. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется NAFLD детского возраста. В некоторых вариантах субъект с NAFLD характеризуется NASH или NAFL. В некоторых вариантах осуществления субъект с AFLD характеризуется ASH.

В определенных вариантах осуществления у субъекта проявляются симптомы проницаемости кишечника. В определенных вариантах осуществления у субъекта имеется дисбиоз кишечника. В определенных вариантах осуществления у субъекта имеется нарушение кишечной микробиоты. Субъект может характеризоваться повышенными уровнями воспалительных цитокинов, например, повышенным уровнем $\text{TNF}\alpha$, по сравнению с нормальным субъектом без жировой болезни печени.

В определенных вариантах осуществления субъект характеризуется мышечной атрофией, например, характеризуется пониженным соотношением мышечной ткани и жировой ткани, например, по сравнению с нормальным субъектом без жировой болезни печени. Например, у субъекта проявляется атрофия мышц при отсутствии фиброза и/или цирроза.

В определенных вариантах осуществления у субъекта наблюдается обратный транспорт липидов из жировой ткани в ткань печени.

В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется фиброзом. Субъект может характеризоваться циррозом. У субъекта также может быть метаболический синдром.

В определенных вариантах осуществления субъект характеризуется одним, двумя или несколькими из следующего: гепатокарциномы, повышенного риска печеночной недостаточности или повышенного риска смерти.

В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется диабетом 2 типа.

В некоторых вариантах осуществления субъект с заболеванием печени (например, NAFLD (например, NASH или NAFL) или AFLD (например, ASH)) представляет собой млекопитающее (например, человека). В некоторых вариантах осуществления у субъекта была

диагностирована NAFLD, NASH или цирроз. В некоторых вариантах осуществления субъект не получал предварительного лечения посредством композиции, описанной в данном документе (например, субъект является не подвергнутым воздействию субъектом). В некоторых вариантах осуществления субъект с NAFLD, NASH или циррозом печени характеризуется диабетом (например, диабетом 2 типа).

В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется NAFLD. В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется NAFL. В определенных вариантах осуществления у субъекта (например, ребенка или подростка) имеется NAFLD детского возраста. В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется стеатозом печени. В некоторых вариантах осуществления субъект с NAFLD детского возраста характеризуется стеатозом.

В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется неалкогольным стеатогепатитом (NAFL). В некоторых вариантах осуществления субъект с NASH характеризуется фиброзом.

В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется циррозом. В некоторых вариантах осуществления субъект с циррозом характеризуется фиброзом. В некоторых вариантах осуществления субъект с циррозом характеризуется гепатокарциномой. В некоторых вариантах осуществления субъект с циррозом имеет повышенный риск печеночной недостаточности. В некоторых вариантах осуществления субъект с циррозом характеризуется гепатокарциномой, повышенным риском печеночной недостаточности или повышенным риском смерти.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта проявляется симптом заболевания печени (например, NAFLD, NASH или цирроза), например, метаболический симптом, до введения композиции. В некоторых вариантах осуществления у субъекта проявляется метаболический симптом заболевания печени (например, NAFLD, NASH или цирроза), выбранный из одного, двух, трех, четырех, пяти, шести или более (например, всего) из уменьшения жирового обмена, апоптоза гепатоцитов, баллонирования гепатоцитов, воспаления жировой ткани, воспаления печеночной ткани, баллонирования гепатоцитов, окислительного стресса (например, активные формы

кислорода (ROS), снижение барьерной функции кишечника, снижение секреции инсулина или снижение толерантности к глюкозе (например, по сравнению со здоровым субъектом без заболевания печени).

В некоторых вариантах осуществления у субъекта проявляются модулированные (например, повышенные) уровни биомаркера перед введением композиции. В некоторых вариантах у субъекта проявляются модулированные уровни биомаркера, выбранного из одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти или более (например, всех) из ACOX1; IL-10; NF- κ B, интерферона, IL-2; глутатиона (GSH); аланинаминотрансферазы (ALT); аспартатаминотрансферазы (ACT); адипонектина; N-концевого фрагмента коллагена типа III (proC3); расщепленных каспазой 18 фрагментов кератина (M30 и M65); IL-1 β ; C-реактивного белка; PIIINP; TIMP1; MCP-1; или FGF-21 (например, по сравнению со здоровым субъектом без заболевания печени).

В некоторых вариантах осуществления у субъекта проявляются повышенные уровни ALT, например, по сравнению со здоровым субъектом без заболевания печени.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта проявляются повышенные уровни AST, например, по сравнению со здоровым субъектом без заболевания печени.

Улучшение в отношении симптомов заболевания печени

Композицию, описанную в данном документе, можно вводить с целью лечения (например, обращения, уменьшения, улучшения или предотвращения) субъекта (например, человека) с заболеванием печени, тем самым обеспечивая улучшение в отношении симптома заболевания печени у пациента. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят субъекту с NAFLD. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят субъекту с NAFL. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят субъекту с NASH. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят субъекту с циррозом печени.

В некоторых вариантах осуществления введение композиции (например, при схеме введения дозы, описанной в настоящем документе) приводит к улучшению в отношении одного или

нескольких симптомов NAFLD, например, метаболического симптома NAFLD, у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит к повышению метаболизма свободных жирных кислот и липидов у субъекта с NAFLD (например, у субъекта с NAFLD детского возраста). В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит к улучшению в отношении функции митохондрий у субъекта с NAFLD (например, у субъекта с NAFLD детского возраста). В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит к потемнению белой жировой ткани (WAT) у субъекта с NAFLD (например, у субъекта с NAFLD детского возраста).

В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит к уменьшению количества активных форм кислорода (ROS) у субъекта с NAFLD (например, у субъекта с NAFLD детского возраста). В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит к повышению уровней глутатиона (GSH) у субъекта с NAFLD (например, у субъекта с NAFLD детского возраста).

В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит к уменьшению воспаления печени у субъекта с NAFLD (например, у субъекта с NAFLD детского возраста). В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит к уменьшению баллонирования гепатоцитов у субъекта с NAFLD (например, у субъекта с NAFLD детского возраста).

В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит к улучшению в отношении барьерной функции у субъекта с NAFLD (например, у субъекта с NAFLD детского возраста).

В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит к увеличению секреции инсулина у субъекта с NAFLD (например, у субъекта с NAFLD детского возраста). В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит к улучшению в отношении толерантности к глюкозе у субъекта с NAFLD (например, у субъекта с NAFLD детского возраста).

В некоторых вариантах осуществления композиция обеспечивает уменьшение или подавление фиброза печени у субъекта с NAFLD

(например, у субъекта с NAFLD детского возраста). В некоторых вариантах осуществления композиция обеспечивает уменьшение или подавление фиброза печени у субъекта с NAFLD (например, у субъекта с NAFLD детского возраста).

В некоторых вариантах осуществления композиция обеспечивает уменьшение ожирения печени у субъекта с NAFLD (например, у субъекта с NAFLD детского возраста). В некоторых вариантах осуществления композиция обеспечивает снижение уровней ферментов печени (например, ALT или AST) в крови или плазме крови субъекта с NAFLD (например, субъекта с NAFLD детского возраста).

В некоторых вариантах осуществления введение композиции (например, при схеме введения дозы, описанной в настоящем документе), содержащей структурные единицы на основе аминокислоты, приводит к улучшению в отношении одного или нескольких симптомов NASH, например, метаболического симптома NASH, у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит к повышению метаболизма свободных жирных кислот и липидов у субъекта с NASH (например, у субъекта с NAFLD, фиброзом и диабетом 2 типа). В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит к улучшению в отношении функции митохондрий у субъекта с NASH. В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит к потемнению белой жировой ткани (WAT) у субъекта с NASH (например, у субъекта с NAFLD, фиброзом и диабетом 2 типа).

В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит к уменьшению количества активных форм кислорода (ROS) у субъекта с NASH (например, у субъекта с NAFLD, фиброзом и диабетом 2 типа). В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит к повышению уровней глутатиона (GSH) у субъекта с NASH (например, у субъекта с NAFLD, фиброзом и диабетом 2 типа).

В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит к уменьшению воспаления печени у субъекта с NASH (например, у субъекта с NAFLD, фиброзом и диабетом 2 типа). В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит к

уменьшению баллонирования гепатоцитов у субъекта с NASH (например, у субъекта с NAFLD, фиброзом и диабетом 2 типа).

В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит к улучшению в отношении барьерной функции кишечника у субъекта с NASH (например, у субъекта с NAFLD, фиброзом и диабетом 2 типа).

В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит к увеличению секреции инсулина у субъекта с NASH (например, у субъекта с NAFLD, фиброзом и диабетом 2 типа). В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит к улучшению в отношении толерантности к глюкозе у субъекта с NASH (например, у субъекта с NAFLD, фиброзом и диабетом 2 типа).

В некоторых вариантах осуществления композиция обеспечивает уменьшение или подавление фиброза печени у субъекта с NASH (например, у субъекта с NAFLD, фиброзом и диабетом 2 типа). В некоторых вариантах осуществления композиция обеспечивает уменьшение или подавление фиброза печени у субъекта с NASH (например, у субъекта с NAFLD, фиброзом и диабетом 2 типа).

В некоторых вариантах осуществления композиция обеспечивает уменьшение ожирения печени у субъекта с NASH (например, у субъекта с NAFLD, фиброзом и диабетом 2 типа). В некоторых вариантах осуществления композиция обеспечивает снижение уровней ферментов печени (например, ALT или AST) в крови или плазме крови субъекта с NASH (например, у субъекта с NAFLD, фиброзом и диабетом 2 типа).

В некоторых вариантах осуществления введение композиции (например, при схеме введения дозы, описанной в настоящем документе), содержащей структурные единицы на основе аминокислоты, приводит к улучшению в отношении одного или нескольких симптомов цирроза, например, метаболического симптома цирроза, у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит к уменьшению количества активных форм кислорода (ROS) у субъекта с циррозом (например, у субъекта с гепатокарциномой, повышенным риском печеночной недостаточности и повышенным риском смерти). В некоторых вариантах осуществления введение композиции

приводит к повышению уровней глутатиона (GSH) у субъекта с циррозом (например, у субъекта с гепатокарциномой, повышенным риском печеночной недостаточности и повышенным риском смерти).

В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит к уменьшению воспаления печени у субъекта с циррозом (например, у субъекта с гепатокарциномой, повышенным риском печеночной недостаточности и повышенным риском смерти). В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит к уменьшению баллонирования гепатоцитов у субъекта с циррозом (например, у субъекта с гепатокарциномой, повышенным риском печеночной недостаточности и повышенным риском смерти).

В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит к улучшению в отношении барьерной функции кишечника у субъекта с циррозом (например, у субъекта с гепатокарциномой, повышенным риском печеночной недостаточности и повышенным риском смерти).

В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит к повышению секреции инсулина у субъекта с циррозом (например, у субъекта с гепатокарциномой, повышенным риском печеночной недостаточности и повышенным риском смерти). В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит к улучшению в отношении толерантности к глюкозе у субъекта с циррозом (например, у субъекта с гепатокарциномой, повышенным риском печеночной недостаточности и повышенным риском смерти).

В некоторых вариантах осуществления композиция обеспечивает уменьшение или подавление фиброза печени у субъекта с циррозом (например, у субъекта с гепатокарциномой, повышенным риском печеночной недостаточности и повышенным риском смерти). В некоторых вариантах осуществления композиция обеспечивает уменьшение или подавление фиброза печени у субъекта с циррозом (например, у субъекта с гепатокарциномой, повышенным риском печеночной недостаточности и повышенным риском смерти).

В некоторых вариантах осуществления композиция обеспечивает уменьшение ожирения печени у субъекта с циррозом (например, у субъекта с гепатокарциномой, повышенным риском печеночной недостаточности и повышенным риском смерти). В некоторых

вариантах осуществления композиция обеспечивает снижение уровней ферментов печени (например, ALT или AST) в крови или плазме крови субъекта с циррозом (например, у субъекта с гепатокарциномой, повышенным риском печеночной недостаточности и повышенным риском смерти).

Схемы введения дозы

Композицию можно вводить в соответствии с схемой введения дозы, описанной в данном документе, с целью лечения (например, подавления, снижения, уменьшения интенсивности или предупреждения) нарушения, например, заболевания печени у субъекта (например, человека). В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется NAFLD. В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется NAFL. В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется NASH. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется цирроз.

Композиция может быть предоставлена пациенту с заболеванием печени (например, NAFL, NASH или циррозом) посредством схем либо однократного, либо многократного введения дозы. В некоторых вариантах осуществления дозы вводят, например, дважды в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день или чаще. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в течение по меньшей мере 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней или 2 недель. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в течение по меньшей мере 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель или дольше. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят постоянно, например, в течение более 30 дней, например, 31 дня, 40 дней, 50 дней, 60 дней, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, одного года, двух лет или трех лет).

В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в дозе от приблизительно 2 г до приблизительно 60 г общего содержания аминокислот, например, один раз в день, дважды в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день или шесть раз в день (например, три раза в день). В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в дозе от

приблизительно 5 г до приблизительно 15 г, от приблизительно 10 г до приблизительно 20 г, от приблизительно 20 г до приблизительно 40 г или от приблизительно 30 г до приблизительно 50 г общего содержания аминокислот, например, один раз в день, дважды в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день или шесть раз в день (например, три раза в день).

В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в дозе от приблизительно 5 г до приблизительно 10 г общего содержания аминокислот, например, один раз в день, дважды в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день или шесть раз в день (например, три раза в день). В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в дозе приблизительно 6 г общего содержания аминокислот, например, один раз в день, дважды в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день или шесть раз в день (например, три раза в день). В одном варианте осуществления композицию вводят в дозе около 6 г общего содержания аминокислот три раза в день.

В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в дозе от приблизительно 10 г до приблизительно 20 г общего содержания аминокислот, например, один раз в день, дважды в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день или шесть раз в день (например, три раза в день). В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в дозе приблизительно 12 г общего содержания аминокислот, например, один раз в день, дважды в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день или шесть раз в день (например, три раза в день). В одном варианте осуществления композицию вводят в дозе приблизительно 12 г общего содержания аминокислот три раза в день.

В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в дозе от приблизительно 20 г до приблизительно 40 г общего содержания аминокислот, например, один раз в день, дважды в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день или шесть раз в день (например, три раза в день). В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в дозе приблизительно 18 г общего содержания аминокислот, например, один раз в день, дважды в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в

день или шесть раз в день (например, три раза в день). В одном варианте осуществления композицию вводят в дозе приблизительно 18 г общего содержания аминокислот три раза в день.

В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в дозе от приблизительно 20 г до приблизительно 40 г общего содержания аминокислот, например, один раз в день, дважды в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день или шесть раз в день (например, три раза в день). В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в дозе приблизительно 24 г общего содержания аминокислот, например, один раз в день, дважды в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день или шесть раз в день (например, три раза в день). В одном варианте осуществления композицию вводят в дозе приблизительно 24 г общего содержания аминокислот три раза в день.

В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в дозе от приблизительно 30 г до приблизительно 50 г общего содержания аминокислот, например, один раз в день, дважды в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день или шесть раз в день (например, три раза в день). В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в дозе приблизительно 48 г общего содержания аминокислот, например, один раз в день, дважды в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день или шесть раз в день (например, три раза в день). В одном варианте осуществления композицию вводят в дозе приблизительно 48 г общего содержания аминокислот три раза в день.

В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в дозе приблизительно 5 грамм, приблизительно 8 грамм, приблизительно 9 грамм, приблизительно 10 грамм, приблизительно 11 грамм, приблизительно 12 грамм, приблизительно 13 грамм, приблизительно 14 грамм, приблизительно 15 грамм, приблизительно 16 грамм, приблизительно 17 грамм, приблизительно 18 грамм, приблизительно 19 грамм, приблизительно 20 грамм, приблизительно 21 грамм, приблизительно 22 грамма, приблизительно 24 грамм, приблизительно 25 грамм, приблизительно 26 грамм, приблизительно 27 грамм, приблизительно 28 грамм, приблизительно 29 грамм или приблизительно 30 г общего содержания аминокислот (например,

приблизительно 12 г или приблизительно 24 г), например, один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день или шесть раз в день (например, три раза в день).

В некоторых вариантах осуществления композицию вводят каждые 2 часа, каждые 3 часа, каждые 4 часа, каждые 5 часов, каждые 6 часов, каждые 7 часов, каждые 8 часов, каждые 9 часов или каждые 10 часов субъекту с заболеванием печени (например, NAFLD (например, NASH или NAFL) или AFLD (например, ASH)).

В одном варианте осуществления композицию вводят субъекту с NAFLD до приема пищи. В одном варианте осуществления композицию вводят субъекту с NAFLD одновременно с приемом пищи. В одном варианте осуществления композицию вводят субъекту с NAFLD после приема пищи.

В одном варианте осуществления композицию вводят субъекту с NAFL до приема пищи. В одном варианте осуществления композицию вводят субъекту с NAFL одновременно с приемом пищи. В одном варианте осуществления композицию вводят субъекту с NAFL после приема пищи.

В одном варианте осуществления композицию вводят субъекту с NASH до приема пищи. В одном варианте осуществления композицию вводят субъекту с NASH одновременно с приемом пищи. В одном варианте осуществления композицию вводят субъекту с NASH после приема пищи.

В одном варианте осуществления композицию вводят субъекту с циррозом до приема пищи. В одном варианте осуществления композицию вводят субъекту с циррозом одновременно с приемом пищи. В одном варианте осуществления композицию вводят субъекту с циррозом после приема пищи.

В одном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере 1 г лейцина, по меньшей мере 0,5 г изолейцина, по меньшей мере 0,5 г валина, по меньшей мере 1,5 г аргинина (или 1,81 г аргинина-HCl), по меньшей мере 2 г глутамина и по меньшей мере 0,15 г N-ацетилцистеина для введения три раза в день (например, всего по меньшей мере 18 г в день).

В одном варианте осуществления композиция содержит

приблизительно 1 г лейцина, приблизительно 0,5 г изолейцина, приблизительно 0,5 г валина, приблизительно 1,5 г аргинина (или 1,81 г аргинина-HCl), приблизительно 2 г глутамина и приблизительно 0,15 г N-ацетилцистеина для введения три раза в день (например, всего приблизительно 18 г в день).

В одном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере 2 г лейцина, по меньшей мере 1 г изолейцина, по меньшей мере 1 г валина, по меньшей мере 3,0 г аргинина (или 3,62 г аргинина-HCl), по меньшей мере 4 г глутамина и по меньшей мере 0,3 г N-ацетилцистеина для введения три раза в день (например, всего по меньшей мере 36 г в день).

В одном варианте осуществления композиция содержит приблизительно 2 г лейцина, приблизительно 1 г изолейцина, приблизительно 1 г валина, приблизительно 3,0 г аргинина (или 3,62 г аргинина-HCl), приблизительно 4 г глутамина и приблизительно 0,3 г N-ацетилцистеина для введения три раза в день (например, всего приблизительно 36 г в день).

В одном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере 4 г лейцина, по меньшей мере 2 г изолейцина, по меньшей мере 2 г валина, по меньшей мере 6,0 г аргинина (или 7,24 г аргинина-HCl), по меньшей мере 8 г глутамина и по меньшей мере 0,6 г N-ацетилцистеина для введения три раза в день (например, всего по меньшей мере 72 г в день).

В одном варианте осуществления композиция содержит приблизительно 4 г лейцина, приблизительно 2 г изолейцина, приблизительно 2 г валина, приблизительно 6,0 г аргинина (или 7,24 г аргинина-HCl), приблизительно 8 г глутамина и приблизительно 0,6 г N-ацетилцистеина для введения три раза в день (например, всего приблизительно 72 г в день).

В одном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере 1 г лейцина, по меньшей мере 0,5 г изолейцина, по меньшей мере 0,5 г валина, по меньшей мере 0,75 г аргинина (или 0,905 г аргинина-HCl), по меньшей мере 2 г глутамина и по меньшей мере 0,15 г N-ацетилцистеина для введения три раза в день (например, всего по меньшей мере 18 г в день).

В одном варианте осуществления композиция содержит

приблизительно 1 г лейцина, приблизительно 0,5 г изолейцина, приблизительно 0,5 г валина, приблизительно 0,75 г аргинина (или 0,905 г аргинина-HCl), приблизительно 2 г глутамина и приблизительно 0,15 г N-ацетилцистеина для введения три раза в день (например, всего приблизительно 18 г в день).

В одном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере 2 г лейцина, по меньшей мере 1 г изолейцина, по меньшей мере 1 г валина, по меньшей мере 1,5 г аргинина (или 1,81 г аргинина-HCl), по меньшей мере 4 г глутамина и по меньшей мере 0,3 г N-ацетилцистеина для введения три раза в день (например, всего по меньшей мере 36 г в день).

В одном варианте осуществления композиция содержит приблизительно 2 г лейцина, приблизительно 1 г изолейцина, приблизительно 1 г валина, приблизительно 1,5 г аргинина (или 1,81 г аргинина-HCl), приблизительно 4 г глутамина и приблизительно 0,3 г N-ацетилцистеина для введения три раза в день (например, всего приблизительно 36 г в день).

В одном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере 4 г лейцина, по меньшей мере 2 г изолейцина, по меньшей мере 2 г валина, по меньшей мере 3,0 г аргинина (или 3,62 г аргинина-HCl), по меньшей мере 8 г глутамина и по меньшей мере 0,6 г N-ацетилцистеина для введения три раза в день (например, всего по меньшей мере 72 г в день).

В одном варианте осуществления композиция содержит приблизительно 4 г лейцина, приблизительно 2 г изолейцина, приблизительно 2 г валина, приблизительно 3,0 г аргинина (или 3,62 г аргинина-HCl), приблизительно 8 г глутамина и приблизительно 0,6 г N-ацетилцистеина для введения три раза в день (например, всего приблизительно 72 г в день).

В одном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере 1 г лейцина, по меньшей мере 0,5 г изолейцина, по меньшей мере 0,25 г валина, по меньшей мере 0,75 г аргинина (или 0,905 г аргинина-HCl), по меньшей мере 1 г глутамина и по меньшей мере 0,225 г N-ацетилцистеина для введения три раза в день (например, всего по меньшей мере 18 г в день).

В одном варианте осуществления композиция содержит

приблизительно 1 г лейцина, приблизительно 0,5 г изолейцина, приблизительно 0,25 г валина, приблизительно 0,75 г аргинина (или 0,905 г аргинина-HCl), приблизительно 1 г глутамина и приблизительно 0,225 г N-ацетилцистеина для введения три раза в день (например, всего приблизительно 18 г в день).

В одном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере 2 г лейцина, по меньшей мере 1 г изолейцина, по меньшей мере 0,5 г валина, по меньшей мере 1,5 г аргинина (или 1,81 г аргинина-HCl), по меньшей мере 2 г глутамина и по меньшей мере 0,45 г N-ацетилцистеина для введения три раза в день (например, всего по меньшей мере 36 г в день).

В одном варианте осуществления композиция содержит приблизительно 2 г лейцина, приблизительно 1 г изолейцина, приблизительно 0,5 г валина, приблизительно 1,5 г аргинина (или 1,81 г аргинина-HCl), приблизительно 2 г глутамина и приблизительно 0,45 г N-ацетилцистеина для введения три раза в день (например, всего приблизительно 36 г в день).

В одном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере 4 г лейцина, по меньшей мере 2 г изолейцина, по меньшей мере 1 г валина, по меньшей мере 3 г аргинина (или 3,62 г аргинина-HCl), по меньшей мере 4 г глутамина и по меньшей мере 0,9 г N-ацетилцистеина для введения три раза в день (например, всего по меньшей мере 72 г в день).

В одном варианте осуществления композиция содержит приблизительно 4 г лейцина, приблизительно 2 г изолейцина, приблизительно 1 г валина, приблизительно 3 г аргинина (или 3,62 г аргинина-HCl), приблизительно 4 г глутамина и приблизительно 0,9 г N-ацетилцистеина для введения три раза в день (например, всего приблизительно 72 г в день).

В одном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере 1 г лейцина, по меньшей мере 0,5 г изолейцина, по меньшей мере 0,25 г валина, по меньшей мере 0,75 г аргинина (или 0,905 г HCl аргинина), по меньшей мере 1 г глутамина, по меньшей мере 0,225 г N-ацетилцистеина и по меньшей мере 1,5 г или приблизительно 1,67 г серина для введения три раза в день (например, всего по меньшей мере 18 г в день или всего по

меньшей мере 20 г в день).

В одном варианте осуществления композиция содержит приблизительно 1 г лейцина, приблизительно 0,5 г изолейцина, приблизительно 0,25 г валина, приблизительно 0,75 г аргинина (или 0,905 г HCl аргинина), приблизительно 1 г глутамина, приблизительно 0,225 г N-ацетилцистеина и приблизительно 1,5 г или приблизительно 1,67 г серина для введения три раза в день (например, всего по меньшей мере 18 г в день или всего по меньшей мере 20 г в день).

В одном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере 2 г лейцина, по меньшей мере 1 г изолейцина, по меньшей мере 0,5 г валина, по меньшей мере 1,5 г аргинина (или 1,81 г аргинина-HCl), по меньшей мере 2 г глутамина, по меньшей мере 0,45 г N-ацетилцистеина и по меньшей мере 3 г или приблизительно 3,33 г серина для введения три раза в день (например, всего по меньшей мере 36 г в день или всего по меньшей мере 40 г в день).

В одном варианте осуществления композиция содержит приблизительно 2 г лейцина, приблизительно 1 г изолейцина, приблизительно 0,5 г валина, приблизительно 1,5 г аргинина (или 1,81 г аргинина-HCl), приблизительно 2 г глутамина, приблизительно 0,45 г N-ацетилцистеина и приблизительно 3 г или приблизительно 3,33 г серина для введения три раза в день (например, всего по меньшей мере 36 г в день или всего по меньшей мере 40 г в день).

В одном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере 4 г лейцина, по меньшей мере 2 г изолейцина, по меньшей мере 1 г валина, по меньшей мере 3 г аргинина (или 3,62 г аргинина-HCl), по меньшей мере 4 г глутамина, по меньшей мере 0,9 г N-ацетилцистеина и по меньшей мере 6 г или приблизительно 6,67 г серина для введения три раза в день (например, всего по меньшей мере 90 г в день).

В одном варианте осуществления композиция содержит приблизительно 4 г лейцина, приблизительно 2 г изолейцина, приблизительно 1 г валина, приблизительно 3 г аргинина (или 3,62 г аргинина-HCl), приблизительно 4 г глутамина, приблизительно

0,9 г N-ацетилцистеина и приблизительно 6 г или приблизительно 6,67 г серина для введения три раза в день (например, всего по меньшей мере 90 г в день). В некоторых вариантах осуществления композиция предусматривает четыре пакета в виде стика, причем каждый пакет в виде стика содержит 25% количества каждой аминокислоты, включенной в композицию (например, как описано в настоящем документе).

Вторичные средства

В некоторых вариантах способ дополнительно предусматривает введение агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR), ингибитора стеароил-КоА-десатуразы, антагониста хемокинов CCR2 и CCR5, агониста PPAR альфа и дельта, ингибитора каспазы, ингибитора галектина-3, ингибитора ацетил-КоА-карбоксилазы или ингибитора котранспортера желчной кислоты/натрия подвздошной кишки до, одновременно или после введения композиции на основе аминокислот.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает введение агониста FXR. В некоторых вариантах осуществления агонист FXR представляет собой обетихоловую кислоту. В некоторых вариантах способ дополнительно предусматривает введение одного или нескольких из: LMB-763, LJN-452, эмрикасана и ценикривирока.

Пищевые композиции

Композиция, содержащая структурные единицы на основе аминокислоты, может представлять собой пищевую композицию, например, выбранную из продукта лечебного питания, продукта функционального питания или добавки.

Композиция, содержащая структурные единицы на основе аминокислоты, может предназначаться для применения в качестве пищевой композиции, например, выбранной из продукта лечебного питания, продукта функционального питания или добавки. В некоторых вариантах осуществления пищевая композиция предназначена для применения согласно способу, предусматривающему введение композиции субъекту.

В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется одним из диабета 2 типа или относительно высокого BMI или и тем

и другим.

В некоторых вариантах субъект характеризуется жировой болезнью печени.

В некоторых вариантах субъект характеризуется NAFLD (например, NAFLD детского возраста). В одном варианте осуществления субъект характеризуется NASH. В одном варианте осуществления субъект характеризуется NAFL.

В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется AFLD. В одном варианте осуществления субъект характеризуется ASH.

В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется одним, двумя, тремя, четырьмя или более (например, всем) из фиброза, цирроза, гепатокарциномы, повышенного риска печеночной недостаточности или повышенного риска смерти.

В некоторых вариантах композиция способствует снижению веса у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления введение пищевой композиции приводит к улучшению в отношении одного или нескольких метаболических симптомов у субъекта, например, одного или нескольких метаболических симптомов, выбранных из следующего: повышенного метаболизма свободных жирных кислот и липидов (например, в печени), улучшения в отношении митохондриальной функции, потемнения белой жировой ткани (WAT), уменьшения количества активных форм кислорода (ROS), повышения уровня глутатиона (GSH), уменьшения воспаления печени, уменьшения баллонирования гепатоцитов, улучшения барьерной функции кишечника, повышения секреции инсулина или толерантности к глюкозе. В определенных вариантах осуществления введение композиции приводит к улучшению в отношении одного или нескольких метаболических симптомов после периода лечения, составляющего 24 часа.

Способ может дополнительно включать определение уровня одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или более (например, всех) из следующего:

а) аланинаминотрансферазы (ALT);

- b) аспаратаминотрансферазы (AST);
- c) адипонектина;
- d) N-концевого фрагмента коллагена типа III (proC3);
- e) расщепленных каспазой фрагментов кератина 18 (M30 и M65);
- f) IL-1 бета;
- g) C-реактивного белка;
- h) PIIINP;
- i) тканевого ингибитора металлопротеиназы (TIMP); например, TIMP1 или TIMP2;
- j) MCP-1;
- k) FGF-21;
- l) Colla1;
- m) Acta2;
- n) матричной металлопротеиназы (MMP), например, MMP-13, MMP-2, MMP-9, MT1-MMP, MMP-3 или MMP-10;
- o) ACOX1;
- p) IL-10; или
- q) NF-kB.

В определенных вариантах осуществления введение композиции приводит к улучшению в отношении одного или нескольких из a)–q) после периода лечения, составляющего 24 часа.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта проявляются повышенные уровни одного или обоих из ALT или AST до введения композиции, например, по сравнению со здоровым субъектом без заболевания печени. В некоторых вариантах введение композиции приводит к снижению уровней одного или обоих из ALT или AST.

Способы предоставления аминокислоты субъекту

В настоящем изобретении предусмотрен способ предоставления структурных единиц на основе аминокислоты субъекту, предусматривающий введение субъекту эффективного количества композиции, описанной в данном документе, например, композиции, содержащей структурную единицу на основе аминокислоты лейцина (L), структурную единицу на основе аминокислоты аргинина (R), структурную единицу на основе аминокислоты глутамина (Q) и антиоксидант или поглотитель активных форм кислорода (ROS),

например, структурную единицу на основе N-ацетилцистеина (NAC), например NAC. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна структурная единица на основе аминокислоты не представляет собой пептид, длина которого составляет более 20 аминокислотных остатков.

В настоящем изобретении описан способ повышения уровня одной, двух, трех или более (например, всех) структурных единиц на основе аминокислоты у субъекта, предусматривающий введение субъекту эффективного количества композиции, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит к повышению уровня структурных единиц на основе аминокислоты в одном, двух или более (например, всем) из крови, плазмы крови или сыворотки крови субъекта, например, в образце крови, плазмы крови или сыворотки крови субъекта.

Биомаркеры

Любой из способов, раскрытых в данном документе, может включать оценку или мониторинг эффективности введения композиции, содержащей структурные единицы на основе аминокислоты, субъекту с заболеванием печени (например, NAFLD (например, NASH или NAFL) или AFLD (например, ASH)).

В вариантах осуществления значение эффективности композиции при лечении субъекта с заболеванием печени (например, NAFLD (например, NASH или NAFL) или AFLD (например, ASH)) предусматривает измерение одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати, пятнадцати, шестнадцати или более (например, всех) из следующего:

- a) аланинаминотрансферазы (ALT);
- b) аспартатаминотрансферазы (AST);
- c) адипонектина;
- d) N-концевого фрагмента коллагена типа III (proC3);
- e) расщепленных каспазой фрагментов кератина 18 (M30 и M65);
- f) IL-1 бета;
- g) С-реактивного белка;
- h) PIIINP;

i) тканевого ингибитора металлопротеиназы (TIMP); например, TIMP1 или TIMP2;

j) MCP-1;

k) FGF-21;

l) Colla1;

m) Acta2;

n) матричной металлопротеиназы (MMP), например, MMP-13, MMP-2, MMP-9, MT1-MMP, MMP-3 или MMP-10;

o) ACOX1;

p) IL-10; или

q) NF- κ B.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, раскрытых в настоящем документе, значение одного или нескольких из а) – q) получают на основе образца, взятого у субъекта с заболеванием печени (например, NAFLD (например, NASH или AFLD) или AFLD (например, ASH)). В некоторых вариантах осуществления образец выбран из образца крови (например, образца плазмы крови) или образца печени.

В некоторых вариантах осуществления субъекта оценивают до получения, во время или после получения композиции, содержащей структурные единицы на основе аминокислоты.

В некоторых вариантах осуществления введение композиции, содержащей структурные единицы на основе аминокислоты (например, в дозе от приблизительно 2 г до приблизительно 60 г общего содержания аминокислот, например, приблизительно 6 г, приблизительно 12 г, приблизительно 18 г, приблизительно 24 г или приблизительно 48 г) приводит к улучшению в отношении одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати, пятнадцати, шестнадцати или более (например, всего) из следующего:

a) аланинаминотрансферазы (ALT);

b) аспартатаминотрансферазы (AST);

c) адипонектина;

d) N-концевого фрагмента коллагена типа III (proC3);

e) расщепленных каспазой фрагментов кератина 18 (M30 и

M65);

- F) IL-1 бета;
- g) C-реактивного белка;
- h) PIIINP;
- i) тканевого ингибитора металлопротеиназы (TIMP); например, TIMP1 или TIMP2;
- j) MCP-1;
- k) FGF-21;
- l) Colla1;
- m) Acta2;
- n) матричной металлопротеиназы (MMP), например, MMP-13, MMP-2, MMP-9, MT1-MMP, MMP-3 или MMP-10;
- o) ACOX1;
- p) IL-10; или
- q) NF- κ B.

В некоторых вариантах осуществления введение композиции, содержащей структурные единицы на основе аминокислоты (например, в дозе от приблизительно 2 г до приблизительно 60 г общего содержания аминокислот, например, приблизительно 6 г, приблизительно 12 г, приблизительно 18 г, приблизительно 24 г или приблизительно 48 г три раза в день), приводит к улучшению в отношении одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти или более (например, всего) из а)–к) после периода лечения, составляющего приблизительно 24 часа, приблизительно 72 часа, приблизительно 1 неделю, приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 5 недель, приблизительно 6 недель, приблизительно 7 недель, приблизительно 8 недель, приблизительно 9 недель, приблизительно 10 недель, приблизительно 11 недель или 12 недель. В определенных вариантах осуществления введение композиции приводит к улучшению в отношении одного, двух, трех, четырех, пяти или более (например, всего) из а)–к) после периода лечения, составляющего приблизительно 2 недели.

ПРОНУМЕРОВАННЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Настоящее изобретение дополнительно описано со ссылкой на следующие пронумерованные варианты осуществления.

1. Композиция, содержащая:

а) структурную единицу на основе аминокислоты лейцина (L), структурную единицу на основе аминокислоты аргинина (R) и структурную единицу на основе аминокислоты глутамина (Q); и

б) антиоксидант или поглотитель активных форм кислорода (ROS), например, структурную единицу на основе N-ацетилцистеина (NAC), например, NAC;

при условии, что

с) по меньшей мере одна структурная единица на основе аминокислоты не представлена в виде пептида, длина которого составляет более 20 аминокислотных остатков, и

где необязательно:

(i) структурная единица на основе аминокислоты (например, по меньшей мере одна, две или три структурные единицы на основе аминокислоты) из (а) выбрана из таблицы 2; или

(ii) (A) одна из структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе аминокислоты Q или и та и другая присутствуют в большем количестве (вес.%), чем структурная единица на основе аминокислоты L, или (B) композиция дополнительно содержит структурную единицу на основе аминокислоты серина (S).

1A. Композиция согласно варианту осуществления 1, где композиция удовлетворяет характеристике (i).

1B. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где композиция удовлетворяет характеристике (ii) (A).

1C. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где композиция удовлетворяет характеристике (ii) (B).

1D. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где композиция дополнительно содержит структурную единицу на основе аминокислоты S, и где структурная единица на

основе аминокислоты S присутствует в большем количестве, чем любая другая структурная единица на основе аминокислоты.

2. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-1D, где композиция содержит аминокислоту и три структурные единицы на основе аминокислоты.

3. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-1D, где композиция содержит предшественник аминокислоты и три структурные единицы на основе аминокислоты.

4. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-1D, где композиция содержит метаболит аминокислоты и три структурные единицы на основе аминокислоты.

5. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-1D, где композиция содержит производное аминокислоты и три структурные единицы на основе аминокислоты.

6. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-1D, где композиция содержит две аминокислоты и две структурные единицы на основе аминокислоты.

7. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-1D, где композиция содержит два предшественника аминокислоты и две структурные единицы на основе аминокислоты.

8. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-1D, где композиция содержит два метаболита аминокислоты и две структурные единицы на основе аминокислоты.

9. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-1D, где композиция содержит два производных аминокислоты и две структурные единицы на основе аминокислоты.

10. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-1D, где композиция содержит три аминокислоты и одну структурную единицу на основе аминокислоты.

11. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-1D, где композиция содержит три предшественника аминокислоты и одну структурную единицу на основе аминокислоты.

12. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-1D, где композиция содержит три метаболита аминокислоты и одну структурную единицу на основе аминокислоты.

13. Композиция согласно любому из вариантов осуществления

1-1D, где композиция содержит три производных аминокислоты и одну структурную единицу на основе аминокислоты.

14. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, где композиция содержит L-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, и структурную единицу на основе аминокислоты Q, и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

15. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 2, 14 или 380, где композиция содержит L-лейцин, R-аргинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

16. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14 или 381, где композиция содержит L-лейцин, аргининосукцинат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

17. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14 или 382, где композиция содержит L-лейцин, цитруллин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

18. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14 или 383, где композиция содержит L-лейцин, аспартат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

19. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14 или 384, где композиция содержит L-лейцин, L-глутамат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

20. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14 или 385, где композиция содержит L-лейцин, орнитин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

21. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14 или 386, где композиция содержит L-лейцин, агматин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

22. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14 или 387, где композиция содержит L-лейцин, креатин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

23. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14 или 388, где композиция содержит L-лейцин, D-аргинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

24. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14 или 389, где композиция содержит L-лейцин, N-ацетиларгинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

25. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14 или 428, где композиция содержит L-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

26. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14 или 429, где композиция содержит L-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, глутамат и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

27. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14 или 430, где композиция содержит L-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, карбамоил-R и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

28. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14 или 431, где композиция содержит L-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, D-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

29. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14 или 432, где композиция содержит L-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, N-ацетилглутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

30. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14 или 445, где композиция содержит L-лейцин, структурную

единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и NAC.

31. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14 или 446, где композиция содержит L-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и серин.

32. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14 или 447, где композиция содержит L-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и ацетилсерин.

33. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14 или 448, где композиция содержит L-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и цистатионин.

34. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14 или 449, где композиция содержит L-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и глутатион.

35. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14 или 450, где композиция содержит L-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и гомоцистеин.

36. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14 или 451, где композиция содержит L-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и метионин.

37. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14 или 452, где композиция содержит L-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и D-цистеин.

38. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14 или 453, где композиция содержит L-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и L-цистеин.

39. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14 или 454, где композиция содержит L-лейцин, структурную

единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и цистин.

40. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14, 380 или 428, где композиция содержит L-лейцин, L-аргинин, L-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

41. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14, 381 или 429, где композиция содержит L-лейцин, аргининосукцинат, глутамат и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

42. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14, 382 или 431, где композиция содержит L-лейцин, цитруллин, D-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

43. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14 или 383, где композиция содержит L-лейцин, аспартат, N-ацетилглутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

44. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14, 380 или 445, где композиция содержит L-лейцин, L-аргинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и NAC.

45. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14, 381 или 446, где композиция содержит L-лейцин, аргининосукцинат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и серин.

46. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14, 382 или 447, где композиция содержит L-лейцин, цитруллин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и ацетилсерин.

47. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14, 383 или 448, где композиция содержит L-лейцин, аспартат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и цистатионин.

48. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14, 384 или 449, где композиция содержит L-лейцин, глутамат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и

глутатион.

49. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14, 385 или 450, где композиция содержит L-лейцин, орнитин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и гомоцистеин.

50. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14, 386 или 451, где композиция содержит L-лейцин, агматин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и метионин.

51. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14, 387 или 452, где композиция содержит L-лейцин, креатин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и D-цистеин.

52. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14, 388 или 453, где композиция содержит L-лейцин, D-аргинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и L-цистеин.

53. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14, 389 или 454, где композиция содержит L-лейцин, N-ацетиларгинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и цистин.

54. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14, 428 или 445, где композиция содержит L-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин и NAC.

55. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14, 429 или 446, где композиция содержит L-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, глутамат и серин.

56. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14, 430 или 447, где композиция содержит L-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, карбамоил-P и ацетилсерин.

57. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14, 432 или 448, где композиция содержит L-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, N-ацетилглутамин и цистатионин.

58. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14, 433 или 449, где композиция содержит L-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин и глутатион.

59. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14 или 450, где композиция содержит L-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, глутамат и гомоцистеин.

60. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14 или 451, где композиция содержит L-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, карбамоил-R и метионин.

61. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14 или 452, где композиция содержит L-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, N-ацетилглутамин и D-цистеин.

62. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14 или 453, где композиция содержит L-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин и L-цистеин.

63. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14 или 454, где композиция содержит L-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, глутамат и цистин.

64. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14, 380 или 445, где композиция содержит L-лейцин, L-аргинин, L-глутамин и NAC.

65. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14, 381 или 446, где композиция содержит L-лейцин, аргининосукцинат, глутамат и серин.

66. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14, 382 или 447, где композиция содержит L-лейцин, цитруллин, карбамоил-R и ацетилсерин.

67. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14, 383 или 448, где композиция содержит L-лейцин, аспартат, D-глутамин и цистатионин.

68. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14, 384 или 449, где композиция содержит L-лейцин, глутамат, L-глутамин и глутатион.

69. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14, 385 или 450, где композиция содержит L-лейцин, орнитин, глутамат и гомоцистеин.

70. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14, 386 или 451, где композиция содержит L-лейцин, агматин, карбамоил-R и метионин.

71. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14, 387 или 452, где композиция содержит L-лейцин, креатин, D-глутамин и D-цистеин.

72. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14, 388 или 453, где композиция содержит L-лейцин, D-аргинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и L-цистеин.

73. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 14, 389 или 454, где композиция содержит L-лейцин, N-ацетиларгинин, аргининосукцинат и цистин.

74. Композиция согласно вариантам осуществления 1 или 3, где композиция содержит оксолейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

75. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, и структурную единицу на основе аминокислоты Q, и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

76. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, L-аргинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

77. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, аргининосукцинат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

78. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, цитруллин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

79. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, аспартат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

80. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, глутамат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

81. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, орнитин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

82. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, агматин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

83. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, креатин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

84. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, D-аргинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

85. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, N-ацетиларгинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

86. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

87. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, глутамат и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

88. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, карбамоил-P и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

89. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, D-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

90. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, N-ацетилглутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

91. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и NAC.

92. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и серин.

93. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и ацетилсерин.

94. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и цистатионин.

95. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и глутатион.

96. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и гомоцистеин.

97. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и метионин.

98. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и D-цистеин.

99. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и L-цистеин.

100. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и структурную единицу на основе NAC.

101. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и цистин.

102. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, L-аргинин, L-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

103. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, аргининосукцинат, глутамат и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

104. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, цитруллин, D-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

105. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, аспартат, N-ацетилглутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

106. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, L-аргинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и NAC.

107. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3

или 74, где композиция содержит оксолейцин, аргининосукцинат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и серин.

108. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, цитруллин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и ацетилсерин.

109. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, аспартат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и цистатионин.

110. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, глутамат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и глутатион.

111. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, орнитин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и гомоцистеин.

112. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, агматин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и метионин.

113. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, креатин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и D-цистеин.

114. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, D-аргинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и L-цистеин.

115. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, N-ацетиларгинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и цистин.

116. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин и NAC.

117. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, глутамат и серин.

118. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, карбамоил-R и ацетилсерин.

119. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3

или 74, где композиция содержит оксолейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, N-ацетилглутамин и цистатионин.

120. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин и глутатион.

121. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, глутамат и гомоцистеин.

122. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, карбамоил-R и метионин.

123. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, N-ацетилглутамин и D-цистеин.

124. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин и L-цистеин.

125. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, глутамат и цистин.

126. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, L-аргинин, L-глутамин и NAC.

127. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, аргининосукцинат, глутамат и серин.

128. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, цитруллин, карбамоил-R и ацетилсерин.

129. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, аспартат, D-глутамин и цистатионин.

130. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, N-ацетилглутамин, L-глутамин и глутатион.

131. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3

или 74, где композиция содержит оксолейцин, орнитин, глутамат и гомоцистеин.

132. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, агматин, карбамоил-Р и метионин.

133. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, креатин, D-глутамин и D-цистеин.

134. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, D-аргинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и L-цистеин.

135. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 74, где композиция содержит оксолейцин, N-ацетиларгинин, аргининосукцинат и цистин.

136. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D или 4, где композиция содержит HMB, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

137. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит HMB, L-аргинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

138. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит HMB, аргининосукцинат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

139. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит HMB, цитруллин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

140. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит HMB, аспартат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

141. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4

или 136, где композиция содержит HMB, глутамат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

142. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит HMB, орнитин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

143. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит HMB, агматин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

144. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит HMB, креатин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

145. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит HMB, D-аргинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

146. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит HMB, N-ацетиларгинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

147. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит HMB, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, антиоксидант, например, структурную единицу на основе NAC.

148. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит HMB, структурную единицу на основе аминокислоты R, глутамат и антиоксидант или поглотитель ROS, например, антиоксидант, например, структурную единицу на основе NAC.

149. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит HMB, структурную единицу на основе аминокислоты R, карбамоил-P и антиоксидант или

поглотитель ROS, например, антиоксидант, например, структурную единицу на основе NAC.

150. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит HMB, структурную единицу на основе аминокислоты R, D-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, антиоксидант, например, структурную единицу на основе NAC.

151. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит HMB, структурную единицу на основе аминокислоты R, N-ацетилглутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, антиоксидант, например, структурную единицу на основе NAC.

152. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит HMB, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и NAC.

153. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит HMB, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и серин.

154. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит HMB, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и ацетилсерин.

155. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит HMB, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и цистатионин.

156. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит HMB, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и глутатион.

157. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит HMB, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и гомоцистеин.

158. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит НМВ, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и метионин.

159. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит НМВ, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и D-цистеин.

160. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит НМВ, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и L-цистеин.

161. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит НМВ, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и цистеин.

162. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит НМВ, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и цистин.

163. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит НМВ, L-аргинин, L-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

164. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит НМВ, аргининосукцинат, глутамат и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

165. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит НМВ, цитруллин, D-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

166. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит НМВ, аспартат, N-ацетилглутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

167. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит HMB, L-аргинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и NAC.

168. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит HMB, аргининосукцинат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и серин.

169. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит HMB, цитруллин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и ацетилсерин.

170. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит HMB, аспартат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и цистатионин.

171. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит HMB, глутамат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и глутатион.

172. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит HMB, орнитин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и гомоцистеин.

173. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит HMB, агматин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и метионин.

174. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит HMB, креатин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и D-цистеин.

175. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит HMB, D-аргинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и L-цистеин.

176. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит HMB, N-ацетиларгинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и цистин.

177. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит HMB, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин и NAC.

178. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит HMB, структурную единицу на основе аминокислоты R, глутамат и серин.

179. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит НМВ, структурную единицу на основе аминокислоты R, карбамоил-Р и ацетилсерин.

180. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит НМВ, структурную единицу на основе аминокислоты R, N-ацетилглутамин и цистатионин.

181. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит НМВ, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин и глутатион.

182. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит НМВ, структурную единицу на основе аминокислоты R, глутамат и гомоцистеин.

183. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит НМВ, структурную единицу на основе аминокислоты R, карбамоил-Р и метионин.

184. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит НМВ, структурную единицу на основе аминокислоты R, N-ацетилглутамин и D-цистеин.

185. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит НМВ, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин и L-цистеин.

186. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит НМВ, структурную единицу на основе аминокислоты R, глутамат и цистин.

187. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит НМВ, L-аргинин, L-глутамин и НАС.

188. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит НМВ, аргининосукцинат, глутамат и серин.

189. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит НМВ, цитруллин, карбамоил-Р и ацетилсерин.

190. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит НМВ, аспарат, D-глутамин и цистатионин.

191. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит НМВ, N-ацетилглутамин, L-глутамин и глутатион.

192. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит НМВ, орнитин, глутамат и гомоцистеин.

193. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит НМВ, агматин, карбамоил-Р и метионин.

194. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит НМВ, креатин, D-глутамин и D-цистеин.

195. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит НМВ, D-аргинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и L-цистеин.

196. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 136, где композиция содержит НМВ, N-ацетиларгинин, аргининосукцинат и цистин.

197. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D или 4, где композиция содержит изовалерил-СоА, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

198. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-СоА, L-аргинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

199. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-СоА, аргининосукцинат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

200. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-СоА, цитруллин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

201. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-СоА, аспартат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

202. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-СоА, глутамат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

203. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-СоА, орнитин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

204. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-СоА, агматин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

205. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-СоА, креатин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

206. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-СоА, D-аргинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

207. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-СоА, N-ацетиларгинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

208. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-СоА, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

209. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-СоА, структурную единицу на основе аминокислоты R, глутамат и антиоксидант или

поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

210. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, структурную единицу на основе аминокислоты R, карбамоил-P и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

211. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, структурную единицу на основе аминокислоты R, D-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

212. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, структурную единицу на основе аминокислоты R, N-ацетилглутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

213. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и NAC.

214. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и серин.

215. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и ацетилсерин.

216. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и цистатинин.

217. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и глутатион.

218. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, структурную

единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и гомоцистеин.

219. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и метионин.

220. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и D-цистеин.

221. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и L-цистеин.

222. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и цистеин.

223. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и цистин.

224. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, L-аргинин, L-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

225. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, аргининосукцинат, глутамат и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

226. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, цитруллин, D-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

227. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, аспартат, N-

ацетилглутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

228. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, L-аргинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и NAC.

229. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, аргининосукцинат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и серин.

230. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, цитруллин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и ацетилсерин.

231. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, аспартат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и цистатионин.

232. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, глутамат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и глутатион.

233. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, орнитин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и гомоцистеин.

234. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, агматин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и метионин.

235. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, креатин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и D-цистеин.

236. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, D-аргинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и L-цистеин.

237. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, N-ацетиларгинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и цистин.

238. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, структурную

единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин и NAC.

239. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, структурную единицу на основе аминокислоты R, глутамат и серин.

240. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, структурную единицу на основе аминокислоты R, карбамоил-P и ацетилсерин.

241. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, структурную единицу на основе аминокислоты R, N-ацетилглутамин и цистатионин.

242. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин и глутатион.

243. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, структурную единицу на основе аминокислоты R, глутамат и гомоцистеин.

244. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, структурную единицу на основе аминокислоты R, карбамоил-P и метионин.

245. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, структурную единицу на основе аминокислоты R, N-ацетилглутамин и D-цистеин.

246. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин и L-цистеин.

247. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, структурную единицу на основе аминокислоты R, глутамат и цистин.

248. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, L-аргинин, L-глутамин и NAC.

249. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-CoA, аргининосукцинат, глутамат и серин.

250. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4

или 197, где композиция содержит изовалерил-СоА, цитруллин, карбамоил-Р и ацетилсерин.

251. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-СоА, аспартат, D-глутамин и цистатионин.

252. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-СоА, N-ацетилглутамин, L-глутамин и глутатион.

253. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-СоА, орнитин, глутамат и гомоцистеин.

254. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-СоА, агматин, карбамоил-Р и метионин.

255. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-СоА, креатин, D-глутамин и D-цистеин.

256. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-СоА, D-аргинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и L-цистеин.

257. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 197, где композиция содержит изовалерил-СоА, N-ацетиларгинин, аргининосукцинат и цистин.

258. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D или 5, где композиция содержит D-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

259. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, L-аргинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

260. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, аргининосукцинат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

261. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, цитруллин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

262. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, аспартат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

263. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, глутамат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

264. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, орнитин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

265. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, агматин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

266. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, креатин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

267. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, D-аргинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

268. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, N-ацетиларгинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

269. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

270. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, глутамат и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

271. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, карбамоил-P и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

272. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, D-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

273. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, N-ацетилглутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

274. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и NAC.

275. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и серин.

276. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и ацетилсерин.

277. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и цистатионин.

278. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и глутатион.

279. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и гомоцистеин.

280. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и метионин.

281. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и D-цистеин.

282. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и L-цистеин.

283. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и цистеин.

284. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и цистин.

285. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, L-аргинин, L-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

286. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, аргининосукцинат, глутамат и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

287. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, цитруллин, D-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

288. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, аспартат, N-ацетилглутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

289. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, L-аргинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и NAC.

290. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, аргининосукцинат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и серин.

291. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, цитруллин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и ацетилсерин.

292. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, аспартат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и цистатионин.

293. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, глутамат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и глутатион.

294. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, орнитин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и гомоцистеин.

295. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, агматин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и метионин.

296. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, креатин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и D-цистеин.

297. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, D-аргинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и L-цистеин.

298. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, N-ацетиларгинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и цистин.

299. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, структурную единицу

на основе аминокислоты R, L-глутамин и NAC.

300. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, глутамат и серин.

301. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, карбамоил-Р и ацетилсерин.

302. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, N-ацетилглутамин и цистатионин.

303. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин и глутатион.

304. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, глутамат и гомоцистеин.

305. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, карбамоил-Р и метионин.

306. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, N-ацетилглутамин и D-цистеин.

307. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин и L-цистеин.

308. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, глутамат и цистин.

309. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, L-аргинин, L-глутамин и NAC.

310. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, аргининосукцинат, глутамат и серин.

311. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, цитруллин, карбамоил-

Р и ацетилсерин.

312. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, аспарат, D-глутамин и цистатионин.

313. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, N-ацетилглутамин, L-глутамин и глутатион.

314. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, орнитин, глутамат и гомоцистеин.

315. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, агматин, карбамоил-Р и метионин.

316. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, креатин, D-глутамин и D-цистеин.

317. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, D-аргинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и L-цистеин.

318. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 258, где композиция содержит D-лейцин, N-ацетиларгинин, аргининосукцинат и цистин.

319. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D или 5, где композиция содержит N-ацетиллейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

320. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, L-аргинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

321. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, аргининосукцинат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

322. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, цитруллин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

323. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, аспартат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

324. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, глутамат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

325. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, орнитин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

326. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, агматин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

327. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, креатин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

328. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, D-аргинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

329. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, N-ацетиларгинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

330. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин и антиоксидант или

поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

331. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, глутамат и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

332. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, карбамоил-Р и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

333. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, D-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

334. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, N-ацетилглутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

335. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и NAC.

336. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и серин.

337. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и ацетилсерин.

338. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и цистатионин.

339. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, структурную

единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и глутатион.

340. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и гомоцистеин.

341. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и метионин.

342. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и D-цистеин.

343. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и L-цистеин.

344. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и цистеин.

345. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и цистин.

346. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, L-аргинин, L-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

347. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, аргининосукцинат, глутамат и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

348. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, цитруллин, D-

глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

349. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, аспартат, N-ацетилглутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

350. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, L-аргинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и NAC.

351. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, аргининосукцинат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и серин.

352. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, цитруллин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и ацетилсерин.

353. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, аспартат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и цистатионин.

354. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, глутамат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и глутатион.

355. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, орнитин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и гомоцистеин.

356. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, агматин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и метионин.

357. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, креатин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и D-цистеин.

358. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, D-аргинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и L-цистеин.

359. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, N-

ацетиларгинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и цистин.

360. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин и NAC.

361. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, глутамат и серин.

362. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, карбамоил-Р и ацетилсерин.

363. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, N-ацетилглутамин и цистатионин.

364. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин и глутатион.

365. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, глутамат и гомоцистеин.

366. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, карбамоил-Р и метионин.

367. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, N-ацетилглутамин и D-цистеин.

368. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин и L-цистеин.

369. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, глутамат и цистин.

370. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, L-аргинин, L-глутамин и NAC.

371. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, аргининосукцинат, глутамат и серин.

372. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, цитруллин, карбамоил-Р и ацетилсерин.

373. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, аспартат, D-глутамин и цистатионин.

374. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, N-ацетилглутамин, L-глутамин и глутатион.

375. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, орнитин, глутамат и гомоцистеин.

376. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, агматин, карбамоил-Р и метионин.

377. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, креатин, D-глутамин и D-цистеин.

378. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, D-аргинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и L-цистеин.

379. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 319, где композиция содержит N-ацетиллейцин, N-ацетиларгинин, аргининосукцинат и цистин.

380. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D или 2, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, L-аргинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

381. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D или 2, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, аргининосукцинат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например,

структурную единицу на основе NAC.

382. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 4, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, цитруллин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

383. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D или 3, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, аспартат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

384. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D или 3, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, глутамат, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

385. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D или 4, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, орнитин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

386. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D или 4, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, агматин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

387. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D или 4, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, креатин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

388. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D или 5, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, D-аргинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

389. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D или 5, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, N-ацетиларгинин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

390. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 384, где композиция содержит L-лейцин, глутамат, L-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

391. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 385, где композиция содержит L-лейцин, орнитин, L-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

392. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 386, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, агматин, L-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

393. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 387, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, креатин, L-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

394. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 388, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, D-аргинин, L-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

395. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 389, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, D-аргинин, N-ацетиларгинин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

396. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D или 380, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, L-аргинин, L-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

397. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2 или 381, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, аргининосукцинат, глутамат и антиоксидант

или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

398. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3, 4 или 382, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, цитруллин, карбамоил-P и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

399. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 383, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, аспартат, глутамат и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

400. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 384, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, глутамат, D-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

401. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 385, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, орнитин, N-ацетилглутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

402. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 386, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, агматин, L-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

403. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 387, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, креатин, глутамат и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

404. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 388, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, D-аргинин, карбамоил-P и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

405. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 389, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, N-ацетиларгинин, глутамат и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

406. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3, 80 или 445, где композиция содержит структурную единицу на

основе аминокислоты L, L-аргинин, L-глутамин и НАС.

407. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-2, 381 или 446, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, аргининосукцинат, глутамат и серин.

408. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3, 4, 382 или 447, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, цитруллин, карбамоил-Р и ацетилсерин.

409. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3, 383 или 448, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, аспартат, глутамат и цистатионин.

410. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3, 384 или 449, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, глутамат, D-глутамин и глутатион.

411. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4, 385 или 448, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, орнитин, N-ацетилглутамин и цистатионин.

412. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4, 386 или 450, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, агматин, L-глутамин и гомоцистеин.

413. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4, 387 или 451, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, креатин, глутамат и метионин.

414. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5, 388 или 454, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, D-аргинин, карбамоил-Р и D-цистеин.

415. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5, 389 или 453, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, N-ацетиларгинин, глутамат и L-цистеин.

416. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 380 или 454, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, L-аргинин, L-глутамин и цистин.

417. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 6 или 445, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, L-аргинин, аминокислоту Q и НАС.

418. Композиция по любому варианту осуществления 1-2 или 446, где композиция содержит структурную единицу на основе

аминокислоты L, аргининосукцинат, аминокислоту Q и серин.

419. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 447, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, цитруллин, аминокислоту Q и ацетилсерин.

420. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 448, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, аспарат, аминокислоту Q и цистатионин.

421. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 449, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, глутамат, аминокислоту Q и глутатион.

422. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 448, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, орнитин, аминокислоту Q и цистатионин.

423. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 450, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, агматин, аминокислоту Q и гомоцистеин.

424. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 451, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, креатин, аминокислоту Q и метионин.

425. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 452, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, D-аргинин, аминокислоту Q и D-цистеин.

426. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 453, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, N-ацетиларгинин, аминокислоту Q и L-цистеин.

427. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 454, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, L-аргинин, аминокислоту Q и цистин.

428. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D или 2, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

429. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3 или 4, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты R,

глутамат и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

430. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D или 4, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты R, карбамоил-Р и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

431. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D или 5, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты R, D-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

432. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D или 5, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты R, N-ацетилглутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

433. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5 или 431, где композиция содержит L-лейцин, структурную единицу на основе аминокислоты R, D-глутамин и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

434. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4 или 430, где композиция содержит L-лейцин, L-аргинин, карбамоил-Р и антиоксидант или поглотитель ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

435. Композиция по любому варианту осуществления 1-2, 428 или 445, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин и NAC.

436. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4, 429 или 446, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты R, глутамат и серин.

437. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4, 430 или 447, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе

аминокислоты R, карбамоил-Р и ацетилсерин.

438. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5, 431 или 448, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты R, D-глутамин и цистатинин.

439. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5, 432 или 449, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты R, N-ацетилглутамин и глутатион.

440. Композиция по любому варианту осуществления 1-2, 428 или 450, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин и гомоцистеин.

441. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 3, 4, 429 или 451, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты R, глутамат и метионин.

442. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 4, 430 или 452, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты R, карбамоил-Р и D-цистеин.

443. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5, 431 или 453, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты R, D-глутамин и L-цистеин.

444. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D, 5, 432 или 454, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты R, N-ацетилглутамин и цистин.

445. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D или 5, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и NAC.

446. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D или 3, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты R,

структурную единицу на основе аминокислоты Q и серин.

447. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D или 3, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и ацетилсерин.

448. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D или 3, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и цистатионин.

449. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D или 4, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и глутатион.

450. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D или 4, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и гомоцистеин.

451. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D или 4, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и метионин.

452. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D или 5, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и D-цистеин.

453. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D или 5, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и L-цистеин.

454. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D или 5, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q и L-цистин.

455. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D или 2, где композиция содержит аминокислоту L, орнитин, структурную единицу на основе аминокислоты Q и антиоксидант или поглотитель

ROS, например, структурную единицу на основе NAC.

456. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D или 455, где композиция содержит L-лейцин, орнитин, L-глутамин и NAC.

457. Композиция согласно вариантам осуществления 1-1D или 455, где композиция содержит HMB, орнитин, L-глутамин и NAC.

458. Композиция согласно любому из вышеуказанных вариантов осуществления, где композиция содержит L-лейцин или метаболит лейцина (например, HMB), L-аргинин или метаболит L-аргинина (например, креатин), L-глутамин и NAC или метаболит NAC, например, глутатион.

459. Композиция согласно любому из вышеуказанных вариантов осуществления, где композиция содержит L-лейцин или метаболит лейцина (например, HMB), L-аргинин или метаболит L-аргинина (например, креатин), L-глутамин и NAC или метаболит NAC, например, глутатион.

460. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно содержащая структурную единицу на основе аминокислоты изолейцина (I).

461. Композиция согласно варианту осуществления 460, где структурная единица на основе аминокислоты I представляет собой аминокислоту.

462. Композиция согласно вариантам осуществления 460 или 461, где структурная единица на основе аминокислоты представляет собой L-изолейцин.

463. Композиция согласно варианту осуществления 460, где структурная единица на основе аминокислоты I представляет собой предшественника аминокислоты.

464. Композиция согласно вариантам осуществления 460 или 463, где структурная единица на основе аминокислоты I представляет собой 2-оксо-3-метилвалерат.

465. Композиция согласно вариантам осуществления 460 или 463, где структурная единица на основе аминокислоты I представляет собой треонин.

466. Композиция согласно варианту осуществления 460, где структурная единица на основе аминокислоты I представляет собой

метаболит аминокислоты.

467. Композиция согласно вариантам осуществления 460 или 466, где структурная единица на основе аминокислоты I представляет собой 2-оксо-3-метилвалерат.

468. Композиция согласно вариантам осуществления 460 или 466, где структурная единица на основе аминокислоты I представляет собой метилбутирил-CoA.

469. Композиция согласно варианту осуществления 460, где структурная единица на основе аминокислоты I представляет собой производное аминокислоты.

470. Композиция согласно вариантам осуществления 460 или 469, где структурная единица на основе аминокислоты I представляет собой D-изолейцин.

471. Композиция согласно вариантам осуществления 460 или 469, где структурная единица на основе аминокислоты I представляет собой N-ацетилизолойцин.

472. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно содержащая структурную единицу на основе аминокислоты валина (V).

473. Композиция согласно варианту осуществления 472, где структурная единица на основе аминокислоты V, представляет собой аминокислоту.

474. Композиция согласно вариантам осуществления 472 или 473, где структурная единица на основе аминокислоты V представляет собой L-валин.

475. Композиция согласно вариантам осуществления 472, где структурная единица на основе аминокислоты V представляет собой предшественника аминокислоты.

476. Композиция согласно вариантам осуществления 472 или 475, где структурная единица на основе аминокислоты V представляет собой 2-оксовалерат.

477. Композиция согласно варианту осуществления 472, где структурная единица на основе аминокислоты V представляет собой метаболит аминокислоты.

478. Композиция согласно вариантам осуществления 472 или 477, где структурная единица на основе аминокислоты V

представляет собой изобутирил-СоА.

479. Композиция согласно вариантам осуществления 472 или 477, где структурная единица на основе аминокислоты V представляет собой 3-НІВ-СоА.

480. Композиция согласно вариантам осуществления 472 или 477, где структурная единица на основе аминокислоты V представляет собой 3-НІВ.

481. Композиция согласно варианту осуществления 472, где структурная единица на основе аминокислоты V представляет собой производное аминокислоты.

482. Композиция согласно вариантам осуществления 472 или 481, где структурная единица на основе аминокислоты V представляет собой D-валин.

483. Композиция согласно вариантам осуществления 472 или 481, где структурная единица на основе аминокислоты V представляет собой N-ацетилвалин.

484. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно содержащая L-глицин.

485. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно содержащая структурную единицу на основе аминокислоты S (например, L-серин, фосфосерин, Р-гидроксипируват, L-глицин, триптофан, ацетилсерин, цистатионин, фосфатидилсерин или любую их комбинацию, например, L-серин и L-глицин).

486. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно содержащая карнитин.

487. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая:

а) структурную единицу на основе аминокислоты L, выбранную из L-лейцина или его соли, или β -гидрокси- β -метилбутирата (НМВ) или его соли, или комбинации L-лейцина или его соли и НМВ или его соли;

б) структурную единицу на основе аминокислоты R, выбранную из L-аргинина или его соли, орнитина или его соли, или креатина или его соли, или комбинацию двух или трех из L-аргинина или его соли, орнитина или его соли или креатина или его соли;

- c) L-глутамин или его соль; а также
- d) N-ацетилцистеин (NAC) или его соль.

488. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где L-лейцин представлен в виде части дипептида, содержащего L-лейцин или его соль, или трипептида, содержащего L-лейцин или его соль.

489. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где L-аргинин представлен в виде части дипептида, содержащего L-аргинин или его соль, или трипептида, содержащего L-аргинин или его соль.

490. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где L-глутамин представлен в виде части дипептида, содержащего L-глутамин или его соль, или трипептида, содержащего L-глутамин или его соль.

491. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где NAC представлен в виде части дипептида, содержащего NAC или его соль, или трипептида, содержащего NAC или его соль.

492. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где один, два, три или четыре из метионина (M), триптофана (W), валина (V) или цистеина (C) отсутствуют или, в случае присутствия, присутствуют при весовом (вес.) % композиции, составляющем менее 10%.

493. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где общий вес. % (a)-(d) превышает общий вес. % любой другой структурной единицы на основе аминокислоты в композиции.

494. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где одна, две, три или четыре аминокислоты в (a)-(d) предусмотрены в виде части дипептида или трипептида, например, в количестве, составляющем по меньшей мере 10 вес. % композиции.

495. Композиция согласно варианту осуществления 494, где дипептид представляет собой гомодипептид или гетеродипептид любой из аминокислот в (a)-(d), например, одна, две, три или четыре из аминокислот (a)-(d) представляют собой гомодипептид

или гетеродипептид.

496. Композиция согласно варианту осуществления 494, где трипептид представляет собой гомотрипептид или гетеротрипептид любой из аминокислот в (a)-(d), например, одна, две, три или четыре из аминокислот (a)-(d) представляют собой гомодипептид или гетеродипептид.

497. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где (a) представляет собой дипептид структурной единицы на основе аминокислоты L или ее соль (например, дипептид L-лейцина или его соль).

498. Композиция согласно варианту осуществления 497, где (a) представляет собой гомодипептид или гетеродипептид, например, Ala-Leu.

499. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где (b) представляет собой дипептид L-аргинина или его соль.

500. Композиция согласно варианту осуществления 499, где (b) представляет собой гомодипептид или гетеродипептид, например, Ala-Arg.

501. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где (c) представляет собой дипептид L-глутамина или его соль.

502. Композиция согласно варианту осуществления 501, где (c) представляет собой гомодипептид, например, Gln-Gln, или где (c) представляет собой гетеродипептид, например, Ala-Gln.

503. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где

f) вес. % L-глутамина или его соли в композиции превышает вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R;

g) вес. % L-глутамина или его соли в композиции превышает вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L;

h) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R в композиции превышает вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L; или

i) комбинация двух или трех из (f)-(h).

504. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов

осуществления, где вес. % L-глутамина или его соли в композиции на по меньшей мере 5% больше вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R, например, вес. % L-глутамина или его соли на по меньшей мере 10%, 15%, 20% или 25% больше вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R.

505. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где вес. % L-глутамина или его соли в композиции на по меньшей мере 20% больше вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L, например, вес. % L-глутамина или его соли в композиции на по меньшей мере 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% больше вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L.

506. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R в композиции на по меньшей мере 10% больше вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L, например вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R в композиции на по меньшей мере 15%, 20%, 25% или 30% больше вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L.

507. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где

j) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет по меньшей мере 1:4 или по меньшей мере 2:5 и не более 3:4, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет приблизительно 2:3;

k) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и L-глутамина или его соли составляет по меньшей мере 1:4 или по меньшей мере 1:3 и не более 3:4, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и L-глутамина или его соли составляет приблизительно 1:2;

l) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и L-глутамина или его соли составляет по меньшей мере 1:4 или по меньшей мере 1:2 и не более 6:7, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и L-глутамина или его соли составляет приблизительно 3:4; или

m) комбинация двух или трех из (j)–(l).

508. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно содержащая одну или обе из структурной единицы на основе аминокислоты изолейцина (I) и структурной единицы на основе аминокислоты валина (V), например присутствует как структурная единица на основе аминокислоты I, так и структурная единица на основе аминокислоты V.

509. Композиция согласно варианту осуществления 508, где

n) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L в композиции превышает или равняется вес. % структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации;

o) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации в композиции превышает или равняется вес. % L-глутамина или его соли;

p) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации в композиции меньше вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R;

q) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R и L-глутамина или его соли в композиции превышает вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации; или

r) комбинация двух, трех или четырех из (n)–(q).

510. Композиция согласно вариантам осуществления 508 или 509, где

s) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R, L-глутамина или его соли и NAC или его соли составляет по меньшей мере 50% композиции или по меньшей мере 70% композиции, но не более 90% композиции;

t) вес. % NAC или его соли составляет по меньшей мере 1% или по меньшей мере 2%, но не более 10% композиции;

u) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной

единицы на основе аминокислоты V в комбинации составляет по меньшей мере 15% или по меньшей мере 20%, но не более 50% композиции;

v) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R, L-глутамина или его соли и NAC или его соли составляет по меньшей мере 40% или по меньшей мере 50%, но не более 80% композиции; или

w) комбинация двух, трех или четырех из (s)–(v).

511. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 508–510, где

x) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты I составляет по меньшей мере 1,5:1 или по меньшей мере 1,75:1 и не более 2,5 к 1 или не более 3:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты I составляет приблизительно 2:1;

y) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты V составляет по меньшей мере 1,5:1 или по меньшей мере 1,75:1 и не более 2,5 к 1 или не более 3:1, например, соотношение L и V составляет приблизительно 2:1;

z) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет более 1:3, более 1,5 к 3 и менее 3:3, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет приблизительно 2:3;

aa) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и L-глутамина или его соли составляет более 1:4, более 1,5 к 4 и менее 4:4 или менее 3:4, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и L-глутамина или его соли составляет приблизительно 1:2; или

bb) комбинация двух, трех или четырех из (x)–(aa).

512. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 508–511, где

cc) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V составляет по

меньшей мере 0,5:1 или по меньшей мере 0,75:1 и не более 1,5 к 1 или не более 2:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты I составляет приблизительно 1:1;

dd) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет по меньшей мере 0,5:3 или по меньшей мере 0,75:3 и не более 2:3 или не более 1,5:3, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты I составляет приблизительно 1:3;

ee) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и L-глутамин или его соли составляет по меньшей мере 0,5:4 или по меньшей мере 0,75:4 и не более 3:4 или не более 2:4, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и L-глутамин или его соли составляет приблизительно 1:4; или

ff) комбинация двух или трех из (cc)-(ee).

513. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 508-512, где

gg) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты V составляет по меньшей мере 1,5:1 или по меньшей мере 1,75:1 и не более 2,5 к 1 или не более 3:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты V составляет приблизительно 2:1;

hh) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет более 1:3, более 1,5 к 3 и менее 3:3, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет приблизительно 2:3;

ii) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и L-глутамин или его соли составляет более 1:4, более 1,5 к 4 и менее 4:4 или менее 3:4, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и L-глутамин или его соли составляет приблизительно 1:2; или

jj) комбинация двух или трех из (gg)-(ii).

514. Композиция согласно любому из вариантов осуществления

508–513, где

kk) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и L-глутамината или его соли составляет по меньшей мере 0,5:4 или по меньшей мере 0,75:4 и не более 3:4 или не более 2:4, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и L-глутамината или его соли составляет приблизительно 1:4;

ll) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет по меньшей мере 0,5:3 или по меньшей мере 0,75:3 и не более 2:3 или не более 1,5:3, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет приблизительно 1:3;

mm) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью и NAC или его солью составляет по меньшей мере 1:4 или по меньшей мере 2:3 или не более 5:7 или не более 6:7, например, соотношение составляет приблизительно 6:11; или

nn) комбинация двух или трех из (kk)–(mm).

515. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где

oo) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L в композиции превышает вес. % NAC или его соли;

pp) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R в композиции превышает вес. % NAC или его соли;

qq) вес. % L-глутамината или его соли в композиции превышает вес. % NAC или его соли; или

rr) комбинация двух или трех из (oo)–(qq).

516. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере одна из аминокислот (a)–(d) представляет собой свободную аминокислоту, например, две, три или четыре из аминокислот (a)–(d) представляют собой свободную аминокислоту, например, по меньшей мере 50 вес. % общего веса композиции составляет одна или несколько структурных единиц на основе аминокислоты в свободной форме.

517. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере одна из аминокислот (a)–(d) представляет собой солевую форму, например, одна, две, три или четыре из аминокислот (a)–(d) находятся в солевой форме, например, по меньшей мере 10 вес. % общего веса композиции составляет одна или несколько структурных единиц на основе аминокислоты в солевой форме.

518. Композиция согласно варианту осуществления 517, где по меньшей мере 10 вес. % общего веса композиции составляет одна или несколько структурных единиц на основе аминокислоты в солевой форме.

519. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где композиция способна обеспечивать одно, два, три, четыре, пять или все из следующего:

- a) уменьшение или предотвращение фиброза печени;
- b) уменьшение или предотвращение повреждения печени;
- c) уменьшение или предотвращение воспаления гепатоцитов;
- d) улучшение, например, повышение толерантности к глюкозе;
- e) уменьшение или предотвращение стеатоза;
- f) уменьшение или предотвращение баллонирования гепатоцитов; или
- g) улучшение функции кишечника.

520. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где композиция дополнительно содержит структурную единицу на основе аминокислоты серина (S), например, структурную единицу на основе аминокислоты S, выбранную из L-серина, фосфосерина, Р-гидроксипирувата, L-глицина, триптофана, ацетилсерина, цистатионина, цистеина, фосфатидилсерина и D-серина или их комбинации, например, комбинации L-серина и L-глицина.

521. Композиция согласно варианту осуществления 520, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты I, структурную единицу на основе аминокислоты V, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин или его соль, NAC или его соль и L-глицин.

522. Композиция согласно варианту осуществления 520, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты I, структурную единицу на основе аминокислоты V, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин или его соль, NAC или его соль и L-серин.

523. Композиция согласно варианту осуществления 520, где композиция содержит структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную единицу на основе аминокислоты I, структурную единицу на основе аминокислоты V, структурную единицу на основе аминокислоты R, L-глутамин или его соль, NAC или его соль, L-глицин и L-серин.

524. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 520-523, где вес. соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I, структурной единицы на основе аминокислоты V, структурной единицы на основе аминокислоты R, L-глутамин или его соли и NAC или его соли составляет приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,5: 2: 0,15 или приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,5: 2: 0,3.

525. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где вес. соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты R, L-глутамин или его соли и NAC или его соли составляет приблизительно 0,5-3: 0,5-4: 1-4: 0,1-2,5, например, вес. соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты R, L-глутамин или его соли и NAC или его соли составляет приблизительно 1: 1,5: 2: 0,15 или приблизительно 1: 1,5: 2: 0,3.

526. Композиция согласно варианту осуществления 525, где вес. соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты R, L-глутамин или его соли и NAC или его соли составляет приблизительно 1: 0,75: 2: 0,15 или приблизительно 1: 0,75: 2: 0,3.

527. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где вес. соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе

аминокислоты I, структурной единицы на основе аминокислоты V, структурной единицы на основе аминокислоты R, L-глутамин или его соли и NAC или его соли составляет приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,5: 2: 0,15 или приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,5: 2: 0,3.

528. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 13-33, где композиция содержит от приблизительно 0,5 г до приблизительно 10 г структурной единицы на основе аминокислоты L, от приблизительно 0,25 г до приблизительно 5 г структурной единицы на основе аминокислоты I, от приблизительно 0,25 г до приблизительно 5 г структурной единицы на основе аминокислоты V, от приблизительно 0,5 г до приблизительно 20 г структурной единицы на основе аминокислоты R, от приблизительно 1 г до приблизительно 20 г L-глутамин или его соли и приблизительно от 0,1 г до приблизительно 5 г NAC или его соли, например, композиция содержит приблизительно 1 г структурной единицы на основе аминокислоты L, приблизительно 0,5 г структурной единицы на основе аминокислоты I, приблизительно 0,5 г структурной единицы на основе аминокислоты V, приблизительно 1,5 г структурной единицы на основе аминокислоты R, приблизительно 2 г L-глутамин или его соли и приблизительно 0,15 г или приблизительно 0,3 г NAC или его соли.

529. Композиция согласно варианту осуществления 528, где композиция содержит приблизительно 4 г структурной единицы на основе аминокислоты L, приблизительно 2 г структурной единицы на основе аминокислоты I, приблизительно 1 г структурной единицы на основе аминокислоты V, приблизительно 3 г структурной единицы на основе аминокислоты R, приблизительно 4 г L-глутамин или его соли и приблизительно 0,9 г NAC или его соли.

530. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где композиция содержит:

- a) L-лейцин или его соль;
- b) L-изолейцин или его соль;
- c) L-валин или его соль;
- b) L-изолейцин или его соль;
- e) L-глутамин или его соль; а также
- f) NAC или его соль.

531. Композиция согласно варианту осуществления 530, где L-лейцин представлен в виде части дипептида, содержащего L-лейцин или его соль, или трипептида, содержащего L-лейцин или его соль.

532. Композиция согласно вариантам осуществления 530 или 531, где L-изолейцин представлен в виде части дипептида, содержащего L-изолейцин или его соль, или трипептида, содержащего L-изолейцин или его соль.

533. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 530-532, где L-валин представлен в виде части дипептида, содержащего L-валин или его соль, или трипептида, содержащего L-валин или его соль.

534. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 530 -533, где L-аргинин представлен в виде части дипептида, содержащего L-аргинин или его соль, или трипептида, содержащего L-аргинин или его соль.

535. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 530-534, где L-глутамин представлен в виде части дипептида, содержащего L-глутамин или его соль, или трипептида, содержащего L-глутамин или его соль.

536. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 530-535, где NAC представлен в виде части дипептида, содержащего NAC или его соль, или трипептида, содержащего NAC или его соль.

537. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где композиция содержит комбинацию из 4-20 различных структурных единиц на основе аминокислоты, например, комбинацию из 5-15 различных структурных единиц на основе аминокислоты.

538. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере две, три, четыре или более структурных единиц на основе аминокислоты, не представляя собой пептид, длина которого составляет более 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислотных остатков.

539. Способ улучшения функции печени, где способ предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества композиции по любому из предыдущих

вариантов осуществления.

540. Способ согласно варианту осуществления 539, где L-лейцин представлен в виде части дипептида, содержащего L-лейцин или его соль, или трипептида, содержащего L-лейцин или его соль.

541. Способ согласно вариантам осуществления 539 или 540, где L-аргинин представлен в виде части дипептида, содержащего L-аргинин или его соль, или трипептида, содержащего L-аргинин или его соль.

542. Способ согласно любому из вариантов осуществления 539–541, где L-глутамин представлен в виде части дипептида, содержащего L-глутамин или его соль, или трипептида, содержащего L-глутамин или его соль.

543. Способ согласно любому из вариантов осуществления 539–542, где NAC представлен в виде части дипептида, содержащего NAC или его соль, или трипептида, содержащего NAC или его соль.

544. Способ лечения одного или нескольких симптомов, выбранных из группы, состоящей из уменьшения жирового обмена, апоптоза гепатоцитов, баллонирования гепатоцитов, воспаления жировой ткани, воспаления ткани печени, фиброза, повреждения печени, стеатоза, толерантности к глюкозе и окислительного стресса, при этом способ предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества композиции по любому из предыдущих вариантов осуществления.

545. Способ согласно варианту осуществления 544, где L-лейцин представлен в виде части дипептида, содержащего L-лейцин или его соль, или трипептида, содержащего L-лейцин или его соль.

546. Способ согласно вариантам осуществления 544 или 545, где L-аргинин представлен в виде части дипептида, содержащего L-аргинин или его соль, или трипептида, содержащего L-аргинин или его соль.

547. Способ согласно любому из вариантов осуществления 544–546, где L-глутамин представлен в виде части дипептида, содержащего L-глутамин или его соль, или трипептида, содержащего L-глутамин или его соль.

548. Способ согласно любому из вариантов осуществления 544–547, где NAC представлен в виде части дипептида, содержащего NAC

или его соль, или трипептида, содержащего NAC или его соль.

549. Способ лечения жировой болезни печени, где способ предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества композиции по любому из предыдущих вариантов осуществления.

550. Способ согласно варианту осуществления 549, где L-лейцин представлен в виде части дипептида, содержащего L-лейцин или его соль, или трипептида, содержащего L-лейцин или его соль.

551. Способ согласно вариантам осуществления 549 или 550, где L-аргинин представлен в виде части дипептида, содержащего L-аргинин или его соль, или трипептида, содержащего L-аргинин или его соль.

552. Способ согласно любому из вариантов осуществления 549–551, где L-глутамин представлен в виде части дипептида, содержащего L-глутамин или его соль, или трипептида, содержащего L-глутамин или его соль.

553. Способ согласно любому из вариантов осуществления 549–552, где NAC представлен в виде части дипептида, содержащего NAC или его соль, или трипептида, содержащего NAC или его соль.

554. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где у субъекта имеется заболевание или нарушение, выбранное из группы, состоящей из неалкогольной жировой печени (NAFL), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольной жировой болезни печени (AFLD) и алкогольного стеатогепатита (ASH).

555. Способ согласно варианту осуществления 554, где у субъекта имеется NAFLD детского возраста.

556. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где субъект характеризуется высоким BMI, ожирением, проницаемостью кишечника, дисбиозом кишечника или нарушением кишечной микробиоты.

557. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где субъект характеризуется циррозом, гепатокарциномой, повышенным риском печеночной недостаточности, повышенным риском смерти, метаболическим синдромом или диабетом 2 типа.

558. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где субъект характеризуется повышенными уровнями воспалительных цитокинов по сравнению с нормальным субъектом, например, субъект характеризуется повышенными уровнями TNF α по сравнению с нормальным субъектом, например, при отсутствии одного или нескольких симптомов или при отсутствии жировой болезни печени.

559. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пациент характеризуется атрофией мышц или пониженным соотношением мышечной ткани и жировой ткани по сравнению с нормальным субъектом, например, при отсутствии одного или нескольких симптомов или при отсутствии жировой болезни печени, например, пациент характеризуется атрофией мышц при отсутствии одного или обоих из фиброза или цирроза.

560. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где субъект характеризуется наличием обратного транспорта липидов из жировой ткани в ткань печени.

561. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где композиция содержит свободные аминокислоты, где аминокислоты включают аргинин, глутамин, N-ацетилцистеин и аминокислоту с разветвленной цепью, выбранную из одного, двух или всех из лейцина, изолейцина и валина.

562. Композиция согласно варианту осуществления 561, где аминокислота с разветвленной цепью представляет собой лейцин, изолейцин и валин.

563. Композиция согласно вариантам осуществления 561 или 562, где вес. соотношение лейцина, изолейцина, валина, аргинина, глутамина, N-ацетилцистеина составляет 1: 0,5: 0,5: 1,5: 2: 0,15.

564. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 561-563, где общий вес (вес.) аминокислот составляет от приблизительно 2 г до приблизительно 60 г.

565. Композиция согласно варианту осуществления 564, где общий вес аминокислот составляет приблизительно 6 г, приблизительно 12 г, приблизительно 18 г, приблизительно 24 г или приблизительно 48 г.

566. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 561–565, где композиция содержит от приблизительно 0,5 г до приблизительно 10 г лейцина, от приблизительно 0,25 г до приблизительно 5 г изолейцина, от приблизительно 0,25 г до приблизительно 5 г валина, от приблизительно 1 г до приблизительно 20 г аргинина, от приблизительно 1 г до приблизительно 20 г глутамина и от приблизительно 0,1 г до приблизительно 5 г N-ацетилцистеина.

567. Композиция согласно варианту осуществления 566, где композиция содержит приблизительно 1 г лейцина, приблизительно 0,5 г изолейцина, приблизительно 0,5 г валина, приблизительно 1,5 г аргинина, приблизительно 2 г глутамина и приблизительно 0,15 г N-ацетилцистеина.

568. Композиция согласно варианту осуществления 566, где композиция содержит приблизительно 2 г лейцина, приблизительно 1 г изолейцина, приблизительно 1 г валина, приблизительно 3,0 г аргинина, приблизительно 4 г глутамина и приблизительно 0,3 г N-ацетилцистеина.

569. Композиция согласно варианту осуществления 566, где композиция содержит приблизительно 4 г лейцина, приблизительно 2 г изолейцина, приблизительно 2 г валина, приблизительно 6,0 г аргинина, приблизительно 8 г глутамина и приблизительно 0,6 г N-ацетилцистеина.

570. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 561–566, где аминокислоты предусматривают от приблизительно 10 вес. % до приблизительно 30 вес. % лейцина, от приблизительно 5 вес. % до приблизительно 15 вес. % изолейцина, от приблизительно 5 вес. % до приблизительно 15 вес. % валина, от приблизительно 15 вес. % до приблизительно 40 вес. % аргинина, от приблизительно 20 вес. % до приблизительно 50 вес. % глутамина и от приблизительно 1 вес. % до приблизительно 8 вес. % N-ацетилцистеина.

571. Композиция согласно варианту осуществления 570, где аминокислоты предусматривают от приблизительно 16 вес. % до приблизительно 18 вес. % лейцина, от приблизительно 7 вес. % до приблизительно 9 вес. % изолейцина, от приблизительно 7 вес. %

до приблизительно 9 вес. % валина, от приблизительно 28 вес. % до приблизительно 32 вес. % аргинина, от приблизительно 31 вес. % до приблизительно 34 вес. % глутамина и от приблизительно 1 вес. % до приблизительно 5 вес. % N-ацетилцистеина.

572. Композиция согласно варианту осуществления 571, где аминокислоты предусматривают приблизительно 16,8 вес. % лейцина, приблизительно 8,4 вес. % изолейцина, приблизительно 8,4 вес. % валина, приблизительно 30,4 вес. % аргинина, приблизительно 33,6 вес. % глутамина и приблизительно 2,5 вес. % N-ацетилцистеина.

573. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где композиция дополнительно содержит одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

574. Композиция согласно варианту осуществления 573, где вспомогательные вещества выбраны из группы, состоящей из лимонной кислоты, лецитина, подсластителя, усилителя дисперсии, ароматизатора, средства, маскирующего горечь, и натурального или искусственного красителя.

575. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где композиция находится в форме твердого вещества, порошка, раствора или геля.

576. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где аминокислоты состоят из лейцина, изолейцина, валина, аргинина, глутамина и N-ацетилцистеина.

577. Способ лечения одного или нескольких симптомов, выбранных из группы, состоящей из уменьшения жирового обмена, апоптоза гепатоцитов, баллонирования гепатоцитов, воспаления жировой ткани, воспаления ткани печени, фиброза и окислительного стресса, при этом способ предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества композиции по любому из вариантов осуществления 561–576.

578. Способ согласно варианту осуществления 577, где субъект характеризуется неалкогольной жировой болезнью печени (NAFLD).

579. Способ согласно вариантам осуществления 577 или 578, где у субъекта имеется NAFLD детского возраста.

580. Способ согласно вариантам осуществления 578 или 579,

где субъект характеризуется стеатозом.

581. Способ согласно варианту осуществления 577, где субъект характеризуется неалкогольным стеатогепатитом (NASH).

582. Способ согласно варианту осуществления 581, где у субъекта имеется фиброз.

583. Способ согласно варианту осуществления 577, где у субъекта имеется цирроз.

584. Способ согласно варианту осуществления 583, где субъект характеризуется гепатокарциномой, повышенным риском печеночной недостаточности или повышенным риском смерти.

585. Способ согласно любому из вариантов осуществления 577–584, где субъект характеризуется диабетом 2 типа.

586. Способ лечения неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества композиции по любому из вариантов осуществления 561–576.

587. Способ согласно варианту осуществления 586, где у субъекта имеется NAFLD детского возраста.

588. Способ согласно вариантам осуществления 586 или 587, где субъект характеризуется стеатозом.

589. Способ лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH), предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества композиции по любому из вариантов осуществления 561–576.

590. Способ согласно варианту осуществления 589, где у субъекта имеется фиброз.

591. Способ лечения цирроза, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества композиции по любому из вариантов осуществления 561–576.

592. Способ согласно варианту осуществления 591, где субъект характеризуется гепатокарциномой, повышенным риском печеночной недостаточности или повышенным риском смерти.

593. Способ согласно любому из вариантов осуществления 577–592, где введение композиции приводит к улучшению в отношении одного или нескольких метаболических симптомов у субъекта.

594. Способ согласно варианту осуществления 593, где

улучшение в отношении одного или нескольких метаболических симптомов выбрано из следующего: повышение метаболизма свободных жирных кислот и липидов, улучшение функции митохондрий, потемнение белой жировой ткани (WAT), уменьшение количества активных форм кислорода (ROS), повышение уровней глутатиона (GSH), уменьшение воспаления печени, уменьшение баллонирования гепатоцитов, улучшение барьерной функции кишечника, повышение секреции инсулина или улучшение в отношении толерантности к глюкозе.

595. Способ согласно варианту осуществления 594, где в печени имеет место повышенный метаболизм жирных кислот и липидов.

596. Способ согласно вариантам осуществления 594 или 595, где введение композиции приводит к улучшению в отношении одного или нескольких метаболических симптомов после периода лечения, составляющего 24 часа.

597. Способ согласно любому из вариантов осуществления 577–596, где способ дополнительно предусматривает определение уровня одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти или более (например, всего) из следующего:

- a) аланинаминотрансферазы (ALT);
- b) аспартатаминотрансферазы (AST);
- c) адипонектина;
- d) N-концевого фрагмента коллагена типа III (proC3);
- e) расщепленных каспазой фрагментов кератина 18 (M30 и M65);
- f) IL-1 бета;
- g) C-реактивного белка;
- h) PIIINP;
- i) TIMP1;
- j) MCP-1; или
- k) FGF-21.

598. Способ согласно варианту осуществления 597, где введение композиции приводит к улучшению в отношении одного или нескольких из a)–k) после периода лечения, составляющего 24 часа.

599. Способ согласно любому из вариантов осуществления 577–598, где композицию вводят до приема пищи.

600. Способ согласно любому из вариантов осуществления 577–598, где композицию вводят одновременно с приемом пищи.

601. Способ согласно любому из вариантов осуществления 577–598, где композицию вводят после приема пищи.

602. Способ согласно любому из вариантов осуществления 577–601, где композицию вводят со вторым средством.

603. Способ согласно варианту осуществления 602, где второе средство выбрано из группы, состоящей агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR), ингибитора стеароил-CoA-десатуразы, антагониста хемокинов CCR2 и CCR5, агониста PPAR альфа и дельта, ингибитора каспазы, ингибитора галектина-3, ингибитора ацетил-CoA-карбоксилазы или ингибитора котранспортера желчной кислоты/натрия подвздошной кишки.

604. Пищевая композиция, предусматривающая композицию согласно любому из вариантов осуществления 561–576, например, где пищевая композиция выбрана из продукта лечебного питания, продукта функционального питания или добавки.

605. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 561–576 для применения в качестве пищевой композиции, например, где пищевая композиция выбрана из продукта лечебного питания, продукта функционального питания или добавки.

606. Пищевая композиция согласно варианту осуществления 605, где субъект характеризуется диабетом 2 типа и/или относительно высоким BMI.

607. Пищевая композиция согласно вариантам осуществления 605 или 606, где субъект характеризуется неалкогольной жировой болезнью печени (NAFLD).

608. Пищевая композиция согласно любому из вариантов осуществления 605–607, где субъект характеризуется NAFLD детского возраста.

609. Пищевая композиция согласно любому из вариантов осуществления 605–608, где субъект характеризуется стеатозом.

610. Пищевая композиция согласно любому из вариантов осуществления 605–609, где субъект характеризуется неалкогольным

стеатогепатитом (NASH).

611. Пищевая композиция согласно варианту осуществления 610, где у субъекта имеется фиброз.

612. Пищевая композиция согласно любому из вариантов осуществления 604–606, где у субъекта имеется цирроз.

613. Пищевая композиция согласно варианту осуществления 612, где субъект характеризуется циррозом печени, гепатокарциномой, повышенным риском печеночной недостаточности или повышенным риском смерти.

614. Пищевая композиция согласно любому из вариантов осуществления 604–613, где у субъекта имеется диабет 2 типа.

615. Пищевая композиция согласно любому из вариантов осуществления 604–614, где композиция способствует снижению веса у субъекта.

616. Способ или пищевая композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где композицию вводят в дозе от приблизительно 15 г/д. до приблизительно 90 г/д.

617. Способ или пищевая композиция согласно варианту осуществления 616, где композицию вводят в дозе приблизительно 18 г/д., приблизительно 24 г/д., приблизительно 36 г/д., приблизительно 54 г/д. или приблизительно 72 г/д.

618. Способ или пищевая композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где композицию вводят один, два или три раза в день.

619. Способ или пищевая композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где композицию вводят в дозе приблизительно 6 г, приблизительно 8 г, приблизительно 12 г, приблизительно 16 г, приблизительно 18 г или приблизительно 24 г три раза в день.

620. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где

1) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты I составляет по меньшей мере 1,5:1 или по меньшей мере 1,75:1 и не более 2,5:1 или не более 3:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе

аминокислоты I составляет приблизительно 2:1;

2) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты V составляет по меньшей мере 2:1, по меньшей мере 3:1, по меньшей мере 3,5:1, по меньшей мере 4:1 или по меньшей мере 5:1 и не более чем 6:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты V составляет приблизительно 4:1;

3) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет по меньшей мере 1:1 или по меньшей мере 3,5:3, по меньшей мере 4:3 или по меньшей мере 2:1 и не более 5:2, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет приблизительно 4:3;

4) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и L-глутамината или его соли составляет по меньшей мере 0,5:1 или по меньшей мере 0,75:1 и не более 1,5 к 1 или не более 2:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и L-глутамината или его соли составляет приблизительно 1:1;

5) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет по меньшей мере 2:1, по меньшей мере 3:1, по меньшей мере 3,5:1 или по меньшей мере 4:1 и не более 5 к 1 или не более 6:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет приблизительно 4:1 (например, 4:0,9);

6) необязательно при этом соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты S или ее соли составляет более 1:3, более 1,5:3, приблизительно 2:3 или приблизительно 3:5 и не более 2,5:3 или 1:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 2:3, или соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 3:5; или

7) комбинация двух, трех, четырех, пяти или шести из (1)–

(6).

621. Композиция согласно варианту осуществления 620, где

8) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V составляет по меньшей мере 1:1, по меньшей мере 1,5:1 или по меньшей мере 2:1 и не более 2,5:1 или не более 3:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V составляет приблизительно 2:1;

9) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет более 1:3, более 1,5:3 или более 2:3 и не более 2,5:3 или не более 1:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет приблизительно 2:3;

10) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и L-глутамината или его соли составляет по меньшей мере 1:4, по меньшей мере 1:3 или по меньшей мере 1:2 и не более 1:1 или не более 2:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и L-глутамината или его соли составляет приблизительно 1:2;

11) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет по меньшей мере 1:1, по меньшей мере 1,5:1 или по меньшей мере 2:1 и не более 2,5:1 или не более 3:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет приблизительно 2:1 (например, 2:0,9);

12) необязательно при этом соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты S или ее соли составляет более 1:4, более 1,5:4, приблизительно 1:3 или приблизительно 3:10 и не более 1,5:3 или 2:3, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 1:3, или соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 3:10; или

13) комбинация двух, трех, четырех, пяти или шести из (8)–(12).

622. Композиция согласно вариантам осуществления 620 или 621, где

14) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет более 1:4, более 1,5:4 или более 1:3 и не более 1:2 или не более 1:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет приблизительно 1:3;

15) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и L-глутамина или его соли составляет более 1:5 или более 1,5:5, приблизительно 1:4 и не более 1,5:4 или не более 1:3, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и L-глутамина или его соли составляет приблизительно 1:4;

16) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет по меньшей мере 1:2, по меньшей мере 1,5:2 или по меньшей мере 1:1 и не более 1,5:1 или не более 2:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет приблизительно 1:1 (например, 1:0,9);

17) необязательно при этом соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе аминокислоты S или ее соли составляет более 1:8, более 1:7, приблизительно 1:6 или приблизительно 3:20 и не более 1,5:6 или 1:3, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 1:6, или соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 3:20; или

18) комбинация двух, трех или четырех из (14)–(17).

623. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 620–622, где

19) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и L-глутамина или его соли составляет более 1:2 или более

1,25:2, или приблизительно 3:4 и не более 3,5:4 или не более 1:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и L-глутамината или его соли составляет приблизительно 3:4;

20) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет по меньшей мере 4:1, по меньшей мере 4:1,5 или по меньшей мере 3:1 и не более 3:1,5 или не более 3:2, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет приблизительно 3:1 (например, 3:0,9);

21) необязательно при этом соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе аминокислоты S или ее соли составляет более 1:4, более 1:3, приблизительно 1:2 или приблизительно 9:20 и не более 1,5:2 или 1:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 1:2, или соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 9:20; или

22) комбинация двух или трех из (19)–(21).

624. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 620–623, где

23) соотношение L-глутамината и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет по меньшей мере 5:1, по меньшей мере 5:1,5 или по меньшей мере 4:1 и не более 4:1,5 или не более 3:1, например, соотношение L-глутамината и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет приблизительно 4:1 (например, 4:0,9);

24) необязательно при этом соотношение L-глутамината и структурной единицы на основе аминокислоты S или ее соли составляет более 1:3, более 1,25:3, приблизительно 2:3 или приблизительно 3:5 и не более 2,5:3 или 1:1, например, соотношение L-глутамината и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 2:3, или соотношение L-глутамината и структурной единицы на основе аминокислоты S

составляет приблизительно 3:5; или

25) комбинация (23) и (24).

625. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 620–624, где

26) соотношение структурной единицы на основе NAC и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет более 1:8, более 1:7 или более 1:6 и не более 1:5 или не более 1,5:5, например, соотношение структурной единицы на основе NAC и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 1:6 (например, 0,9:6 или 2,7:20).

626. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 620–625, где композиция удовлетворяет характеристикам (1)–(7), определенным выше.

627. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 620–626, где композиция удовлетворяет характеристикам по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6 или 7 любых из характеристик (1)–(26), определенных выше.

628. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 620–627, где соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, а также NAC или его солью составляет 12: 6: 3: 9: 12: 2,7.

629. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 620–628, где соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, NAC или его солью, а также структурной единицей на основе аминокислоты S составляет 12: 6: 3: 9: 12: 2,7: 18.

630. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 620–629, где соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или

его солью, NAC или его солью, а также структурной единицей на основе аминокислоты S составляет 12: 6: 3: 9: 12: 2,7: 20.

631. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 620-630, где соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, а также NAC или его солью составляет 12 +/- 15% : 6 +/- 15%: 3 +/- 15%: 9 +/- 15%: 12 +/- 15%: 2,7 +/- 15%.

632. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 620-631, где соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, NAC или его солью, а также структурной единицей на основе аминокислоты S составляет 12 +/- 15%: 6 +/- 15%: 3 +/- 15%: 9 +/- 15%: 12 +/- 15%: 2,7 +/- 15%: 18 +/- 15%.

633. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 620-632, где соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, NAC или его солью, структурной единицей на основе аминокислоты S и L-глицином составляет 12: 6: 3: 9: 12: 2,7: 9: 9. В определенных вариантах осуществления соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, NAC или его солью, структурной единицей на основе аминокислоты S и L-глицином составляет 12: 6: 3: 9: 12: 2,7: 10: 10.

634. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 620-633, где соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или

его солью, NAC или его солью, структурной единицей на основе аминокислоты S и L-глицином составляет $12 \pm 15\%$: $6 \pm 15\%$: $3 \pm 15\%$: $9 \pm 15\%$: $12 \pm 15\%$: $2,7 \pm 15\%$: $9 \pm 15\%$: $9 \pm 15\%$. В определенных вариантах осуществления соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, NAC или его солью, структурной единицей на основе аминокислоты S и L-глицином составляет $12 \pm 15\%$: $6 \pm 15\%$: $3 \pm 15\%$: $9 \pm 15\%$: $12 \pm 15\%$: $2,7 \pm 15\%$: $10 \pm 15\%$: $10 \pm 15\%$.

635. Фармацевтическая композиция, предусматривающая композицию согласно любому из предыдущих вариантов осуществления.

636. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где структурная единица на основе аминокислоты L выбрана из группы, состоящей из L-лейцина, β -гидрокси- β -метилбутирата (HMB), оксолейцина, изовалерил-CoA, D-лейцина и n-ацетиллейцина или их комбинации.

637. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где структурная единица на основе аминокислоты R выбрана из группы, состоящий из L-аргинина, орнитина, аргининосукцината, цитруллина, аспартата, глутамата, агматина, креатина, D-аргинина и N-ацетиларгинина или их комбинации.

638. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где структурная единица на основе аминокислоты Q выбрана из группы, состоящей из L-глутамина, глутамата, карбамоила-P, глутамата, D-глутамина и n-ацетилглутамина или их комбинации.

639. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где структурная единица на основе аминокислоты NAC выбрана из группы, состоящей из NAC, серина, ацетилсерина, цистатионина, глутатиона, гомоцистеина, метионина, D-цистеина, L-цистеина, цистеамина и цистина или их комбинации.

640. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где структурная единица на основе аминокислоты S

выбрана из группы, состоящей из L-серина, фосфосерина, R-гидроксипирувата, L-глицина, триптофана, ацетилсерина, цистатионина и фосфатидилсерина.

641. Пищевая композиция, предусматривающая композицию согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пищевые композиции выбраны из продукта лечебного питания, продукта функционального питания или добавки.

642. Способ предоставления структурных единиц на основе аминокислоты субъекту, предусматривающий введение субъекту эффективного количества композиции согласно любому из предыдущих вариантов осуществления.

643. Способ изготовления или получения композиции, предусматривающий образование композиции, содержащей следующее:

- a) структурную единицу на основе аминокислоты L,
- b) структурную единицу на основе аминокислоты R,
- c) структурную единицу на основе аминокислоты Q;
- d) структурную единицу на основе NAC, например NAC; и
- необязательно e) структурную единицу на основе аминокислоты S;

при условии, что

f) по меньшей мере одна структурная единица на основе аминокислоты не представлена в виде пептида, длина которого составляет более 20 аминокислотных остатков, где

(i) структурная единица на основе аминокислоты из (a) выбрана из таблицы 2; и

(ii) одна из структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе аминокислоты Q или и та и другая присутствуют в большем количестве (вес. %), чем структурная единица на основе аминокислоты L.

644. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где

1) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты I составляет по меньшей мере 1,5:1 или по меньшей мере 1,75:1 и не более 2,5:1 или не более 3:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе

аминокислоты I составляет приблизительно 2:1;

2) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты V составляет по меньшей мере 2:1, по меньшей мере 3:1, по меньшей мере 3,5:1, по меньшей мере 4:1 или по меньшей мере 5:1 и не более чем 6:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты V составляет приблизительно 4:1;

3) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет по меньшей мере 1:1 или по меньшей мере 3,5:3, по меньшей мере 4:3 или по меньшей мере 2:1 и не более 5:2, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет приблизительно 4:3;

4) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и L-глутамината или его соли составляет по меньшей мере 0,5:1 или по меньшей мере 0,75:1 и не более 1,5 к 1 или не более 2:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и L-глутамината или его соли составляет приблизительно 1:1;

5) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет по меньшей мере 2:1, по меньшей мере 3:1, по меньшей мере 3,5:1 или по меньшей мере 4:1 и не более 5 к 1 или не более 6:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет приблизительно 4:1 (например, 4:0,9);

6) необязательно при этом соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты S или ее соли составляет более 1:3, более 1,5:3, приблизительно 2:3 или приблизительно 3:5 и не более 2,5:3 или 1:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 2:3, или соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 3:5; или

7) комбинация двух, трех, четырех, пяти или шести из (1)–

(6).

645. Способ согласно варианту осуществления 644, где

8) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V составляет по меньшей мере 1:1, по меньшей мере 1,5:1 или по меньшей мере 2:1 и не более 2,5:1 или не более 3:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V составляет приблизительно 2:1;

9) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет более 1:3, более 1,5:3 или более 2:3 и не более 2,5:3 или не более 1:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет приблизительно 2:3;

10) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и L-глутамината или его соли составляет по меньшей мере 1:4, по меньшей мере 1:3 или по меньшей мере 1:2 и не более 1:1 или не более 2:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и L-глутамината или его соли составляет приблизительно 1:2;

11) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет по меньшей мере 1:1, по меньшей мере 1,5:1 или по меньшей мере 2:1 и не более 2,5:1 или не более 3:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет приблизительно 2:1 (например, 2:0,9);

12) необязательно при этом соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты S или ее соли составляет более 1:4, более 1,5:4, приблизительно 1:3 или приблизительно 3:10 и не более 1,5:3 или 2:3, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 1:3, или соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 3:10; или

13) комбинация двух, трех, четырех, пяти или шести из (8)–(12).

646. Способ согласно вариантам осуществления 644 или 645, где

14) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет более 1:4, более 1,5:4 или более 1:3 и не более 1:2 или не более 1:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет приблизительно 1:3;

15) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и L-глутамина или его соли составляет более 1:5 или более 1,5:5, приблизительно 1:4 и не более 1,5:4 или не более 1:3, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и L-глутамина или его соли составляет приблизительно 1:4;

16) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет по меньшей мере 1:2, по меньшей мере 1,5:2 или по меньшей мере 1:1 и не более 1,5:1 или не более 2:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет приблизительно 1:1 (например, 1:0,9);

17) необязательно при этом соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе аминокислоты S или ее соли составляет более 1:8, более 1:7, приблизительно 1:6 или приблизительно 3:20 и не более 1,5:6 или 1:3, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 1:6, или соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 3:20; или

18) комбинация двух, трех или четырех из (14)–(17).

647. Способ согласно любому из вариантов осуществления 644–646, где

19) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и L-глутамина или его соли составляет более 1:2 или более

1,25:2, или приблизительно 3:4 и не более 3,5:4 или не более 1:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и L-глутамина или его соли составляет приблизительно 3:4;

20) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет по меньшей мере 4:1, по меньшей мере 4:1,5 или по меньшей мере 3:1 и не более 3:1,5 или не более 3:2, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет приблизительно 3:1 (например, 3:0,9);

21) необязательно при этом соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе аминокислоты S или ее соли составляет более 1:4, более 1:3, приблизительно 1:2 или приблизительно 9:20 и не более 1,5:2 или 1:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 1:2, или соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 9:20; или

22) комбинация двух или трех из (19)–(21).

648. Способ согласно любому из вариантов осуществления 644–647, где

23) соотношение L-глутамина и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет по меньшей мере 5:1, по меньшей мере 5:1,5 или по меньшей мере 4:1 и не более 4:1,5 или не более 3:1, например, соотношение L-глутамина и структурной единицы на основе NAC или его соли составляет приблизительно 4:1 (например, 4:0,9);

24) необязательно при этом соотношение L-глутамина и структурной единицы на основе аминокислоты S или ее соли составляет более 1:3, более 1,25:3, приблизительно 2:3 или приблизительно 3:5 и не более 2,5:3 или 1:1, например, соотношение L-глутамина и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 2:3, или соотношение L-глутамина и структурной единицы на основе аминокислоты S

составляет приблизительно 3:5; или

25) комбинация (23) и (24).

649. Способ согласно любому из вариантов осуществления 644–648, где

26) соотношение структурной единицы на основе NAC и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет более 1:8, более 1:7 или более 1:6 и не более 1:5 или не более 1,5:5, например, соотношение структурной единицы на основе NAC и структурной единицы на основе аминокислоты S составляет приблизительно 1:6 (например, 0,9:6 или 2,7:20).

650. Способ согласно любому из вариантов осуществления 644–649, где композиция удовлетворяет характеристикам (1)–(7), определенным выше.

651. Способ согласно любому из вариантов осуществления 644–650, где композиция удовлетворяет характеристикам по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6 или 7 любых из характеристик (1)–(26), определенных выше.

652. Способ согласно любому из вариантов осуществления 644–651, где соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, а также NAC или его солью составляет 12: 6: 3: 9: 12: 2,7.

653. Способ согласно любому из вариантов осуществления 644–652, где соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, NAC или его солью, а также структурной единицей на основе аминокислоты S составляет 12: 6: 3: 9: 12: 2,7: 18.

654. Способ согласно любому из вариантов осуществления 644–653, где соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, NAC или его солью, а также структурной единицей на основе

аминокислоты S составляет 12: 6: 3: 9: 12: 2,7: 20.

655. Способ согласно любому из вариантов осуществления 644-654, где соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, а также NAC или его солью составляет 12 +/- 15%: 6 +/- 15%: 3 +/- 15%: 9 +/- 15%: 12 +/- 15%: 2,7 +/- 15%.

656. Способ согласно любому из вариантов осуществления 644-655, где соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, NAC или его солью, а также структурной единицей на основе аминокислоты S составляет 12 +/- 15%: 6 +/- 15%: 3 +/- 15%: 9 +/- 15%: 12 +/- 15%: 2,7 +/- 15%: 18 +/- 15%.

657. Способ согласно любому из вариантов осуществления 644-656, где соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, NAC или его солью, структурной единицей на основе аминокислоты S и L-глицином составляет 12: 6: 3: 9: 12: 2,7: 9: 9. В определенных вариантах осуществления соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, NAC или его солью, структурной единицей на основе аминокислоты S и L-глицином составляет 12: 6: 3: 9: 12: 2,7: 10: 10.

658. Способ согласно любому из вариантов осуществления 644-657, где соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, NAC или его солью, структурной единицей на основе аминокислоты S

и L-глицином составляет 12 +/- 15%: 6 +/- 15%: 3 +/- 15%: 9 +/- 15%: 12 +/- 15%: 2,7 +/- 15%: 9 +/- 15%: 9 +/- 15%. В определенных вариантах осуществления соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, NAC или его солью, структурной единицей на основе аминокислоты S и L-глицином составляет 12 +/- 15%: 6 +/- 15%: 3 +/- 15%: 9 +/- 15%: 12 +/- 15%: 2,7 +/- 15%: 10 +/- 15%: 10 +/- 15%.

659. Композиция или способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где композиция способна обеспечивать увеличение окисления жирных кислот, например, одно или оба из снижения уровней ненасыщенных жирных кислот или повышения уровней ацилкарнитина (например, в мышинной модели STAM или мышинной модели FATZO). В определенных вариантах осуществления снижение уровней ненасыщенных жирных кислот составляет по меньшей мере 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% уровня изменения, показанного в таблице 53, например, измеренного, как описано в примере 9. В некоторых вариантах осуществления повышение уровней ацилкарнитина составляет по меньшей мере 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% уровня изменения, показанного в таблице 53, например, измеренного, как описано в примере 9.

660. Композиция или способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где композиция способна обеспечивать уменьшение или обеспечивает уменьшение фиброза печени или повреждения печени на по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29% или 30%, как определено с применением анализа в отношении аланинтрансаминазы (ALT), например, анализа для обнаружения с использованием антител, например, ELISA, например, как описано в примере 4, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя).

661. Композиция или способ согласно любому из предыдущих

вариантов осуществления, где композиция способна обеспечивать уменьшение или обеспечивает уменьшение фиброза печени или повреждения печени на по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29% или 30%, как определено с применением анализа в отношении аспартаттрансаминазы (AST), например, анализа для обнаружения с использованием антител, например, ELISA, например, как описано в примере 4, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя).

662. Композиция или способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где композиция способна обеспечивать снижение или обеспечивает снижение уровня аланинтрансаминазы (ALT) на по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29% или 30%, как определено с применением анализа в отношении ALT, например, анализа для обнаружения с использованием антител, например, ELISA, например, как описано в примере 4, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя).

663. Композиция или способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где композиция способна обеспечивать снижение или обеспечивает снижение уровня аспартаттрансаминазы (AST) на по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29% или 30%, как определено с применением анализа в отношении AST, например, анализа для обнаружения с использованием антител, например, ELISA, например, как описано в примере 4, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя).

664. Композиция или способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где композиция способна обеспечивать уменьшение или обеспечивает уменьшение фиброза печени или повреждения печени на по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29% или 30%, как определено с применением анализа в отношении гидроксипролина, например, анализа для обнаружения с использованием антител, например, ELISA, например, как описано в примере 4, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя).

665. Композиция или способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где композиция способна обеспечивать снижение или обеспечивает снижение уровней гидроксипролина на по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29% или 30%, как определено с применением анализа в отношении гидроксипролина, например, анализа для обнаружения с использованием антител, например, ELISA, например, как описано в примере 4, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя).

666. Композиция или способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где композиция способна обеспечивать уменьшение или обеспечивает уменьшение фиброза печени или повреждения печени на по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90%, обнаруженное с применением клеток LX-2, например, с помощью уровней Colla1, Acta2 и/или TIMP2 в клетках LX-2, например, оцененных с применением способа амплификации нуклеиновых кислот, например, ПЦР или qRT-ПЦР, например, как описано в примере 7, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя; композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин; NAC; или композиции на основе аминокислот, содержащей L-аргинин, L-глутамин и NAC).

667. Композиция или способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где композиция способна обеспечивать снижение или обеспечивает снижение экспрессии одного или нескольких биомаркеров коллагена (например, Colla1, Acta2 и/или TIMP2) на по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90%, обнаруженное с применением клеток LX-2, например, с помощью уровней Colla1, Acta2 и/или TIMP2 в клетках LX-2, например, оцененных с применением способа амплификации нуклеиновых кислот, например, ПЦР или qRT-ПЦР, например, как описано в примере 7, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя; композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин; композиции на основе аминокислот, содержащей L-аргинин, L-глутамин и NAC; или NAC).

668. Композиция или способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где композиция способна обеспечивать снижение или обеспечивает снижение экспрессии одного или нескольких биомаркеров коллагена (например, Colla1) на по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90%, как определено с использованием первичных звездчатых клеток печени, например, уровней Colla1 в первичных звездчатых клетках печени, например, оцененных с помощью анализа с использованием антител, например, ELISA, например, как описано в примере 12, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя; композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин, композиции на основе аминокислот, содержащей L-аргинин, L-глутамин и NAC, композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин, L-аргинин и L-глутамин; валина; глутамина; аргинина; изолейцина; лейцина; или NAC).

669. Композиция или способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где композиция способна обеспечивать повышение или обеспечивает повышение экспрессии одного или нескольких биомаркеров коллагена (например, проколлагена 1 α 1) на по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90%, как определено с использованием первичных звездчатых клеток печени, например, уровней проколлагена 1 α 1 в первичных звездчатых клетках печени, например, оцененных с помощью анализа с использованием антител, например, ELISA, например, как описано в примере 12, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя; композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин, композиции на основе аминокислот, содержащей L-аргинин, L-глутамин и NAC, композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин, L-аргинин и L-глутамин; валина; глутамина; аргинина; изолейцина; лейцина; или NAC).

670. Композиция или способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где композиция способна обеспечивать

уменьшение или обеспечивает уменьшение воспаления гепатоцитов на по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90%, как определено с использованием клеток HepG2, например, снижения активности, например, снижения TNF α -индуцированной активности NF- κ B в репортерном анализе в клетках HepG2, как описано в примере 8, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя; композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин; композиции на основе аминокислот, содержащей L-аргинин, L-глутамин, и NAC; композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин, L-аргинин и L-глутамин; или NAC).

671. Композиция или способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где композиция способна обеспечивать снижение или обеспечивает снижение TNF α -индуцированной активности NF- κ B в клетках HepG2 на по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90%, как определено с использованием клеток HepG2, например, снижения активности, например, снижения TNF α -индуцированной активности NF- κ B в репортерном анализе в клетках HepG2, как описано в примере 8, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя; композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин; композиции на основе аминокислот, содержащей L-аргинин, L-глутамин, и NAC; композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин, L-аргинин и L-глутамин; или NAC).

672. Композиция или способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где композиция способна обеспечивать повышение или обеспечивает повышение толерантности к глюкозе, например, в мышинной модели STAM или в мышинной модели FATZO на по меньшей мере 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10%, как определено с применением анализа уровней глюкозы, например, в отношении глюкозооксидазы, например, с использованием глюкометра, например, как описано в примере 5, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя или положительного контроля, например, метформина).

673. Композиция или способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где композиция способна обеспечивать повышение или обеспечивает повышение метаболизма глюкозы в крови, например, в мышечной модели STAM или в мышечной модели FATZO на по меньшей мере 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10%, как определено с применением анализа уровней глюкозы, например, в отношении глюкозооксидазы, например, с использованием глюкометра, например, как описано в примере 5, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя или положительного контроля, например, метформина).

674. Композиция или способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где композиция способна обеспечивать уменьшение или обеспечивает уменьшение стеатоза и/или воспаления на по меньшей мере 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10%, как определено с применением анализа MCP1/CCL2, например, в первичных гепатоцитах, например, с применением анализа для обнаружения с использованием антител, например, ELISA, например, как описано в примере 10, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя, композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин, композиции на основе аминокислот, содержащей L-аргинин, L-глутамин и NAC, композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин, L-аргинин и L-глутамин; валина; глутамина; аргинина; изолейцина; лейцина или NAC).

675. Композиция или способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где композиция способна обеспечивать снижение или обеспечивает снижение уровней MCP1/CCL2 на по меньшей мере 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10%, как определено с применением анализа MCP1/CCL2, например, в первичных гепатоцитах, например, с применением анализа для обнаружения с использованием антител, например, ELISA, например, как описано в примере 10, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя, композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин, композиции на основе аминокислот, содержащей L-аргинин, L-

глутамин и NAC, композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин, L-аргинин и L-глутамин; валина; глутамина; аргинина; изолейцина; лейцина или NAC).

676. В некоторых вариантах осуществления композиция способна обеспечивать уменьшение или обеспечивает уменьшение воспалительного ответа TNF α на по меньшей мере 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10%, как определено с применением анализа в отношении MCP1/CCL2 или анализа в отношении IL-6, например, в первичных звездчатых клетках печени, например, с применением анализа для обнаружения с использованием антител, например, ELISA, например как описано в примере 11, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя; композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин; композиции на основе аминокислот, содержащей L-аргинин, L-глутамин и NAC; композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин, L-аргинин и L-глутамин; валина; глутамина; аргинина; изолейцина; лейцина или NAC).

677. В композиция или способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где композиция способна обеспечивать снижение или обеспечивает снижение уровней MCP1/CCL2 и/или уровней IL-6 на по меньшей мере 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10%, как определено с применением анализа в отношении MCP1/CCL2 или анализа в отношении IL-6, например, в первичных звездчатых клетках печени, например, с применением анализа для обнаружения с использованием антител, например, ELISA, например как описано в примере 11, например, относительно эталонной композиции (например, контрольного носителя; композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин; композиции на основе аминокислот, содержащей L-аргинин, L-глутамин и NAC; композиции на основе аминокислот, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин, L-аргинин и L-глутамин; валина; глутамина; аргинина; изолейцина; лейцина или NAC).

678. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления для применения в качестве лекарственного препарата.

679. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления для применения согласно способу, раскрытому в данном документе.

680. Применение композиции согласно любому из предыдущих вариантов осуществления в изготовлении лекарственного препарата.

681. Применение композиции согласно любому из предыдущих вариантов осуществления в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для лечения любого из нарушений или состояний, раскрытых в данном документе.

Хотя множество вышеуказанных вариантов осуществления показаны в зависимой форме, предполагается, что любой из вариантов осуществления или их комбинаций может быть в независимой форме.

ПРИМЕРЫ

Пример, указанный ниже, приведен с целью содействия пониманию настоящего изобретения, но не предназначен и никоим образом не должен ограничивать его объем.

Пример 1. Способ получения композиций на основе аминокислот

Композиции на основе аминокислот по настоящему изобретению и составы на их основе можно получить в соответствии со способами, известными в данной области. Их также можно получить с помощью способов, описанных ниже.

Исходные материалы (отдельные аминокислоты и вспомогательные вещества) смешивают и просеивают для получения порошковой смеси, которой заполняют упаковки в виде стика. Содержимое упаковок в виде стика диспергируют в воде во время применения для перорального введения. Пример протоколов смешивания и восстановления и составов упаковок в виде стиков, полученных таким образом, представлен ниже.

Протокол смешивания

1. Ингредиенты взвешивали в контейнере.
2. Контейнер герметично закрывали и помещали в смеситель Turbula, и содержимое перемешивали при низкой скорости в течение 2 минут.
3. Смешанный порошок просеивали с применением сита № 14 и любые комки, не проходящие через сито, разбивали на части.

4. Смешанный и просеянный порошок переносили обратно в контейнер и перемешивали в смесителе Turbula при низкой скорости в течение 10 минут.

Таблица 13. Составы упаковки в виде стика

	<i>Плацебо</i>	Состав композиции на основе аминокислот А-1	Состав композиции на основе аминокислот А-2
Ингредиент	Количество на упаковку в виде стика (г)		
Инстантизированная смесь FUSI-BCAA™ (2:1:1 L:I:V)	0,00	2,00	2,00
(Содержание L-лейцина)	НП	(1,00)	(1,00)
(Содержание L-изолейцина)	НП	(0,50)	(0,50)
(Содержание L-валина)	НП	(0,50)	(0,50)
L-аргинин-HCl	0,00	1,50	1,81
L-глутамин	0,00	2,00	2,00
N-ацетилцистеин	0,00	0,25	0,15
Лимонная кислота	0,98	0,67	0,67
Лецитин (Alcolec F100)	0,59	0,83	0,83
Ацесульфам калия	0,04	0,05	0,05
Тонкодисперсная сукралоза NF	0,02	0,03	0,03
Ксантановая камедь (Ticaxan Rapid-3)	0,24	0,24	0,24
Ванильный крем №4306	0,06	0,06	0,06
Мальтодекстрин Maltrin QD M500 NF	5,75	0,00	0,00
Нат. апельсин WONF №1326	0,36	0,36	0,36
Лайм 865.0032U	0,05	0,05	0,05
Лимон 862.2169U	0,05	0,05	0,05
Маскирующее горечь средство 936.2160U	0,12	0,12	0,12

FD&C Желтый 6	0,01	0,01	0,01
FD&C Красный 40 (1:100 в M500)	0,0667	0,00	0,0000
Всего в г	8,33	8,22	8,42

Протокол восстановления

Составы в виде стиков восстанавливали в соответствии со следующим протоколом:

1. Взвешивали общее (г) "количество в упаковке в виде стика" порошковой смеси.
2. Приблизительно 118,3 г (4 унции) холодной отфильтрованной воды отмеряли в герметизируемый контейнер.
3. "Количество в упаковке в виде стика" порошковой смеси переносили в герметизируемый контейнер и контейнер герметизировали.
4. Контейнер энергично встряхивали в течение 20–30 секунд.

Пример 2. Аналитическое исследование композиций на основе аминокислот

Ниже описаны способы, которые применяли для исследования некоторых физико-химических свойств в составах композиций на основе аминокислот, полученных в соответствии с примером 1.

Идентификация и анализ. Идентификацию и определение % от заявленного содержания для каждой аминокислоты, присутствующей в составах композиции на основе аминокислот А-1 и композиции на основе аминокислот А-2, оценивали с помощью обращенно-фазовой HPLC.

Аминокислотный анализ

Вкратце, разработали способ аминокислотного анализа с применением обращенно-фазовой жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC) для измерения содержания свободных аминокислот (за исключением N-ацетилцистеина) в составах композиций на основе аминокислот, описанных в настоящем документе, после ресуспендирования. Колонку и условия хроматографирования модифицировали в соответствии с техническим примечанием Agilent: "Automated Amino Acid Analysis Using an Agilent Poroshell HPLC C18 Column (Agilent Application Note 5991-5571EN)". Исходные

аминокислоты в образце дериватизировали в режиме онлайн с применением автоматического пробоотборника для UPLC в лунках планшета модели Agilent 1260 или 1290 с использованием о-фталевого диальдегида (OPA). Разделение осуществляли с помощью колонки Agilent ZORBAX Eclipse Plus (4,6 мм ID x 100 мм, 3,5 мкм). OPA-производные исходных аминокислот определяли с применением флуоресценции (FLD) при длине волны излучения 340 нм/длине волны возбуждения 450 нм и определяли в УФ-области при 338 нм. Ожидалось, что отдельные аминокислоты будут элюироваться в соответствии с известными типичными хроматограммами стандартов аминокислот. Концентрации аминокислот в образцах определяли путем подгонки площади пика образца к стандартной кривой. Альтернативно, аминокислотный анализ можно выполнять с применением дериватизации с помощью химического состава и стандартов AccQ-Tag (Waters).

Аминокислотный анализ: N-ацетилцистеин

Для N-ацетилцистеина (NAC) способ исследования методом HPLC разработали на основе части "Ацетилцистеин" главы 39 Фармакопеи США (USP <39>) для определения содержания N-ацетилцистеина в восстановленном порошке составов, описанных в данном документе. Этот способ HPLC включает применение обращенно-фазовой колонки без какой-либо стадии дериватизации. Разделение проводили с применением колонки с остовом C-18 в качестве неподвижной фазы и 0,05 М KH_2PO_4 в качестве подвижной фазы. Определение в УФ области проводили при 214 нм. Затем колонку промывали 5% ацетонитрилом для удаления любых остаточных компонентов пробы в конце каждого введения. В конце последовательности действий для подготовки колонки для хранения применяли процедуру "промывки системы" с низким расходом с использованием более сильных органических растворителей. Ожидалось, что N-ацетилцистеин будет элюироваться в соответствии с известными типичными хроматограммами стандартов. Концентрации N-ацетилцистеина в образцах определяют путем подгонки площади пика образца к стандартной кривой.

Результаты для **состава композиции на основе аминокислот А-1** (по сравнению с теоретическим количеством в г на порцию) показаны в **таблице 14**. Для глутамина получили среднюю массу на

порцию, составляющую 1,84 г, по сравнению с теоретическим количеством, составляющим 2,00 г на порцию, это дает % согласованности (или % от заявленного содержания), составляющий 92%. Для аргинина получили среднюю массу на порцию, составляющую 1,69 г, по сравнению с теоретическим количеством, составляющим 1,50 г на порцию, это дает % согласованности (или % от заявленного содержания), составляющий 113%. Для валина получили среднюю массу на порцию, составляющую 0,51 г, по сравнению с теоретическим количеством, составляющим 0,50 г на порцию, это дает % согласованности (или % от заявленного содержания), составляющий 101%. Для изолейцина получили среднюю массу на порцию, составляющую 0,52 г, по сравнению с теоретическим количеством, составляющим 0,50 г на порцию, это дает % согласованности (или % от заявленного содержания), составляющий 104%. Для лейцина получили среднюю массу на порцию, составляющую 1,04 г, по сравнению с теоретическим количеством, составляющим 1,00 г на порцию, это дает % согласованности (или % от заявленного содержания), составляющий 104%. Для N-ацетилцистеина получили среднюю массу на порцию, составляющую 0,28 г, по сравнению с теоретическим количеством, составляющим 0,25 г на порцию, это дает % согласованности (или % от заявленного содержания), составляющий 111%. В целом, аминокислоты и производные аминокислот в **составе**

композиции на основе аминокислот А-1 характеризовались диапазоном значений % от заявленного содержания, составляющим 92–113%.

Таблица 14. Результаты определения % от заявленного содержания: состав композиции на основе аминокислот А-1

Название образца	г отдельной аминокислоты на порцию композиции на основе аминокислот А-1					
	GLN	ARG	VAL	ILE	LEU	NAC
АА Комп. А-1	1,84	1,70	0,51	0,52	1,05	0,28
АА Комп. А-1	1,82	1,68	0,50	0,52	1,04	0,28
АА Комп. А-1	1,84	1,70	0,51	0,52	1,05	0,28
Среднее значение	1,84	1,69	0,51	0,52	1,04	0,28

Теоретическое значение в г/порция для каждой АА	2,00	1,50	0,50	0,50	1,00	0,25
% согласованности полученное значение/теоретическое значение*100	92	113	101	104	104	111

Результаты для **состава композиции на основе аминокислот А-2** (по сравнению с теоретическим количеством в г на порцию) показаны в **таблице 15**. Для глутамина получали среднюю массу на порцию, составляющую 2,102 г, по сравнению с теоретическим количеством, составляющим 2,00 г на порцию, это дает % согласованности (или % от заявленного содержания), составляющий 105,1%. Для аргинина получили среднюю массу на порцию, составляющую 1,922 г, по сравнению с теоретическим количеством, составляющим 1,50 г на порцию, это дает % согласованности (или % от заявленного содержания), составляющий 107,5%. Для валина получали среднюю массу на порцию, составляющую 0,536 г, по сравнению с теоретическим количеством, составляющим 0,50 г на порцию, это дает % согласованности (или % от заявленного содержания), составляющий 107,5%. Для изолейцина получили среднюю массу на порцию, составляющую 0,531 г, по сравнению с теоретическим количеством, составляющим 0,50 г на порцию, это дает % согласованности (или % от заявленного содержания), составляющий 106,2%. Для лейцина получили среднюю массу на порцию, составляющую 1,058 г, по сравнению с теоретическим количеством, составляющим 1,00 г на порцию, это дает % согласованности (или % от заявленного содержания), составляющий 105,8%. Для N-ацетилцистеина получили среднюю массу на порцию, составляющую 0,153 г, по сравнению с теоретическим количеством, составляющим 0,15 г на порцию, это дает % согласованности (или % от заявленного содержания), составляющий 101,7%. В целом, аминокислоты и производные аминокислот в **составе композиции на основе аминокислот А-2** характеризовались средними значениями % от заявленного содержания, находящимися в диапазоне 101-107%.

Отдельные образцы характеризовались значениями % от заявленного содержания, находящимися в диапазоне 98,3–108,8%.

Таблица 15. Результаты определения % от заявленного содержания: состав композиции на основе аминокислот А-2

Название образца	г отдельной аминокислоты на порцию композиции на основе аминокислот А-2					
	GLN	ARG	VAL	ILE	LEU	NAC
АА Комп. А-2	2,09	1,92	0,54	0,53	1,05	0,16
АА Комп. А-2	2,10	1,90	0,53	0,53	1,06	0,15
АА Комп. А-2	2,11	1,96	0,54	0,53	1,06	0,15
АА Комп. А-2	2,11	1,90	0,54	0,53	1,06	0,15
Среднее значение	2,102	1,922	0,536	0,531	1,058	0,153
Теоретическое значение в г/порция для каждой АА	2,00	1,50	0,50	0,50	1,00	0,15
% согласованности полученное значение/теоретическое значение*100	105,1	106,6	107,5	106,2	105,8	101,7

Пример 3. Определение фармакокинетических характеристик композиций на основе аминокислот

Композиции на основе аминокислот по настоящему изобретению исследовали у субъектов, представляющих собой грызунов и людей, по их фармакокинетическому действию на концентрации аминокислот в ответ на прием композиций.

Фармакокинетика у крыс

Фармакокинетические эффекты состава **композиции на основе аминокислот А-1** испытывали на крысах. После голодной выдержки в течение ночи крысам давали состав с помощью перорального зонда. Кровь из воротной вены и яремной вены собирали непосредственно перед введением дозы и через 5, 15, 30, 60, 120, 240 и 360 минут после. Измеряли концентрацию аминокислот в плазме и определяли максимальную концентрацию ($C_{\max}$), время достижения максимальной

концентрации ($T_{\max}$) и период полураспада ($T_{1/2}$). Максимальные значения концентрации корректируют с исходными уровнями эндогенных аминокислот. Результаты исследований РК на крысах приведены ниже в таблицах 16–21.

Таблица 16. РК лейцина у крыс – состав композиции на основе аминокислот А-1

Доза (мг/кг)	$C_{\max}$ (мкМ)	$T_{\max}$ (ч.)	$T_{1/2}$ (ч.)
266	421	1,0	1,2

Таблица 17. РК изолейцина у крыс – состав композиции на основе аминокислот А-1

Доза (мг/кг)	$C_{\max}$ (мкМ)	$T_{\max}$ (ч.)	$T_{1/2}$ (ч.)
133	176	0,6	1,0

Таблица 18. РК валина у крыс – состав композиции на основе аминокислот А-1

Доза (мг/кг)	$C_{\max}$ (мкМ)	$T_{\max}$ (ч.)	$T_{1/2}$ (ч.)
133	323	0,9	1,5

Таблица 19. РК аргинина у крыс – состав композиции на основе аминокислот А-1

Доза (мг/кг)	$C_{\max}$ (мкМ)	$T_{\max}$ (ч.)	$T_{1/2}$ (ч.)
399	896	1,0	1,1

Таблица 20. РК глутамина у крыс – состав композиции на основе аминокислот А-1

Доза (мг/кг)	$C_{\max}$ (мкМ)	$T_{\max}$ (ч.)	$T_{1/2}$ (ч.)
531	300	1,8	4,1

Таблица 21. РК N-ацетилцистеина у крыс – состав композиции на основе аминокислот А-1

Доза (мг/кг)	$C_{\max}$ (мкМ)	$T_{\max}$ (ч.)	$T_{1/2}$ (ч.)
66	34	0,9	0,8

Для преобразования доз в мг/кг у крыс в эквивалентные дозы в мг/кг у человека выполняли аллометрическое масштабирование. Сравнение этих эквивалентных доз в мг/кг и доз в граммах у человека (при условии, что вес тела составляет 70 кг) показано в таблице 22.

Таблица 22. Дозы аминокислот: сравнение для крысы и человека

Доза	Leu	Ile	Val	Arg	Gln	NAC
Крыса (мг/кг)	266	133	133	399	531	66
Человек (мг/кг)	43	21	21	64	86	11
Человек (г)	3	1,5	1,5	4,5	6	0,75

Фармакокинетика у человека

Влияние перорально вводимого **состава композиции на основе аминокислот А-1**, полученного в соответствии с примером 1, на фармакокинетику аминокислот оценивали у шести практически здоровых людей в возрасте от 18 до 40 лет. Определяли изменения концентрации аминокислот в плазме в ответ на прием **состава композиции на основе аминокислот А-1** в двух дозах (высокая: 3 упаковки в виде стика, ~18 г аминокислот; по сравнению с низкой: 1 упаковка в виде стика, ~6 г аминокислот). Образцы крови (3 мл) собирали на первоначальном исходном уровне и через определенные промежутки времени после [то есть через 0 (до введения), 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 и 240 минут]. Измеряли концентрации аминокислот в плазме и определяли максимальную концентрацию ($C_{\max}$), время достижения максимальной концентрации ($T_{\max}$), период полураспада ($T_{1/2}$) и суммарное воздействие (площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени для лейцина,

изолейцина, валина, аргинина и глутамина). Максимальные значения концентрации и значения суммарного воздействия корректируют с исходными уровнями эндогенных аминокислот. Результаты представлены в таблицах 23–27.

Таблица 23. РК лейцина у человека – состав композиции на основе аминокислот А-1

Доза	Доза (г)	$C_{\max}$ (мкМ)	$T_{\max}$ (ч.)	$T_{1/2}$ (ч.)	AUC_{last} (мкМ–ч.)
Высокая концентрация	3,0	294	0,8	1,1	471
Низкая концентрация	1,0	117	0,8	1,3	153

Таблица 24. РК изолейцина у человека – состав композиции на основе аминокислот А-1

Доза	Доза (г)	$C_{\max}$ (мкМ)	$T_{\max}$ (ч.)	$T_{1/2}$ (ч.)	AUC_{last} (мкМ–ч.)
Высокая концентрация	1,5	141	0,7	0,8	194
Низкая концентрация	0,5	52	0,8	0,6	54

Таблица 25. РК валина у человека – состав композиции на основе аминокислот А-1

Доза	Доза (г)	$C_{\max}$ (мкМ)	$T_{\max}$ (ч.)	$T_{1/2}$ (ч.)	AUC_{last} (мкМ–ч.)
Высокая концентрация	1,5	238	0,8	1,3	400
Низкая концентрация	0,5	89	0,8	1,7	101

Таблица 26. РК аргинина у человека – состав композиции на основе аминокислот А-1

Доза	Доза	$C_{\max}$	$T_{\max}$	$T_{1/2}$	AUC_{last}
------	------	------------	------------	-----------	---------------------

	(г)	(мкМ)	(ч.)	(ч.)	(мкМ-ч.)
Высокая концентрация	4,5	177	0,8	1,6	311
Низкая концентрация	1,5	69	0,8	1,3	111

Таблица 27. РК глутамина у человека – состав композиции на основе аминокислот А-1

Доза	Доза (г)	C _{max} (мкМ)	T _{max} (ч.)	T _½ (ч.)	AUC _{last} (мкМ-ч.)
Высокая концентрация	6,0	190	0,9	2,9	332
Низкая концентрация	2,0	103	1,1	3,0	186

Пример 4. Терапевтическая обработка с помощью композиции на основе аминокислот А-1 обеспечивает улучшение в отношении фиброза печени в животной модели химически индуцированного фиброза

Композицию на основе аминокислот А-1 исследовали в отношении ее способности влиять на фиброз печени в модели химически индуцированного фиброза печени. Обычно используемая модель экспериментального фиброза печени индуцируется химически у мышей с применением четыреххлористого углерода; CCl₄ (Gideon Smith, Animal Models of Cutaneous and Hepatic Fibrosis; Progress in Molecular Biology and Translational Science, Vol. 105, pp. 371– 408). CCl₄ вызывает воспаление, повреждение гепатоцитов, некроз и фиброз через 4 недели после обработки и цирроз печени через 8 недель. Фиброз печени, индуцированный у мышей четыреххлористым углеродом (CCl₄), повторяет важные свойства фиброза печени человека, в том числе воспаление, регенерацию и образование волокон.

Животные

В данном исследовании использовали самцов мышей BALB/c в возрасте от 7 до 8 недель. Животных помещали по четыре на

клетку, содержали при стандартном 12-часовом световом режиме и давали свободный доступ к воде и стандартной мышинной еде. Корм и вода были доступны *ad libitum*.

Процедура

Животным вводили 5% CCl_4 или носитель внутривенно (IP), обычно 3 дня в неделю в течение 4 недель. CCl_4 составляли один раз в неделю. 10 мл/кг **композиции на основе аминокислот А-1** в количестве 23 мг/мл, 76 мг/мл или 153 мг/мл вводили с помощью перорального зонда дважды в день. Животных взвешивали два раза в неделю и кровь собирали через ретроорбитальный синус один раз в неделю для сыворотки. Через четыре недели кровь собирали для выделения сыворотки и мышей умерщвляли путем смещения шейных позвонков. Удаляли две доли печени – левую долю помещали в пробирку, содержащую 10% формалина, для гистопатологического исследования, в то время как правую долю взвешивали и помещали в пробирку измельчителя, содержащую гранулы диоксида циркония размером 2,3 мм и 2х объема ингибитора протеазы 1:100 (Sigma Aldrich, №P8340). Образцы ткани гомогенизировали в течение 2 минут в шариковой мельнице и сразу же осаждали при 3000 об/мин. в течение 15 минут при 4°C. Сыворотку анализировали в отношении уровней ALT/AST на 2 и 4 неделе. Гомогенизированные образцы печени дополнительно оценивали на содержание гидроксипролина (Нур) для выявления образования фиброза печени.

Гидроксипролин (неделя 4)

Гидроксипролин (4-гидроксипролин, Нур) является распространенной непротеиногенной аминокислотой и используется в качестве косвенной меры количества присутствующего коллагена, свидетельствующей о фиброзе. Содержание Нур в печени животных, обработанных с помощью CCl_4 , было значительно выше, чем у животных, обработанных с помощью носителя. Данные представляют собой среднее $\pm$ стандартное отклонение (ст. откл.); "Комп. А-1": Композиция на основе аминокислот А-1; * $p < 0,05$ при сравнении с контролем, представляющим собой носитель, с помощью непарного критерия Стьюдента. Необработанные данные приведены в таблице 28.

Таблица 28. Результаты определения уровня содержания Нур в

печени

	Гидроксипролин				
	Носитель/ плацебо	Носитель/ CCl ₄	Комп. А-1, 23 мг/мл	Комп. А-1, 76 мг/мл	Комп. А-1, 153 мг/мл
Среднее значение	0,160	0,263*	0,280	0,228	0,201
Ст. откл.	0,067	0,107	0,104	0,124	0,057

Уровни AST и уровни ALT

Аспартаттрансаминаза (AST) и аланинтрансаминаза (ALT) представляют собой обычно измеряемые клинические биомаркеры здоровья печени. Уровни как AST, так и ALT были значительно повышены у животных, которым вводили CCl₄, в течение всего периода исследования, указывая на то, что произошло повреждение печени. Данные представляют собой среднее $\pm$ стандартное отклонение (ст. откл.); "Комп. А-1": Композиция на основе аминокислот А-1; р-значения сравнивали с контролем, представляющим собой носитель/CCl₄; с помощью одностороннего критерия Стьюдента; н. з. – незначительно. Необработанные данные приведены в таблицах 29 и 30.

Таблица 29. Результаты определения уровня ALT

	ALT в печени				
	Носитель/ плацебо	Носитель/ CCl ₄	Комп. А-1, 23 мг/мл	Комп. А-1, 76 мг/мл	Комп. А-1, 153 мг/мл
Среднее значение	1608,4	4153,4	3694,9	3023,4	2992,7
Ст. откл.	1099,5	1427,4	2106,4	1343,8	1674,2
			н. з.	p<0,05	p=0,0371

Таблица 30. Результаты определения уровня AST

AST в печени				
Носитель/ плацебо	Носитель/ CCl ₄	Комп. А-1, 23 мг/мл	Комп. А-1, 76 мг/мл	Комп. А-1, 153 мг/мл

Среднее значение	155,8	933,6	879,2	554,7	680,4
Ст. откл.	69,7	237,0	527,3	336,6	431,2
			н. з.	p<0,01	p=0,0394

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Обработка с помощью **композиции на основе аминокислот А-1** приводила к уменьшению химически индуцированного фиброза, о чем свидетельствовало снижение уровней гидроксипролина, маркера выработки коллагена, и к улучшению в отношении уровней клинических биомаркеров повреждения печени, о чем свидетельствовало снижение уровней ферментов печени ALT и AST (таблицы 31–33).

Таблица 31. Результаты определения уровня содержания Нур в печени, необработанные данные

Гидроксипролин				
Носитель/ плацебо	Носитель/ CCl4	Комп. А-1, 23 мг/мл	Комп. А-1, 76 мг/мл	Комп. А-1, 153 мг/мл
0,122	0,241	0,246154	0,190323	0,248649
0,277	0,318	0,529578	0,174684	0,24
0,152	0,298	0,234783	0,226549	0,18
0,108	0,493	0,216393	0,169128	0,174233
0,123	0,2	0,294737	0,175887	0,133333
0,108	0,196	0,22439	0,107692	0,135758
0,232	0,183	0,305512	0,212389	0,210219
	0,177	0,393064	0,316191	0,150265
		0,272897	0,612174	0,231293
		0,192683	0,18018	0,308824
		0,164341	0,218803	
			0,203279	
			0,17971	

Таблица 32. Результаты определения уровня ALT, необработанные данные

ALT в печени

Носитель/ плацебо	Носитель/ CCl4	Комп. А-1, 23 мг/мл	Комп. А-1, 76 мг/мл	Комп. А-1, 153 мг/мл
685,0737	4963,448	1299,647	4325,237	2611,524
2623,343	578,7053	5069,816	4325,237	2150,594
1606,933	5235,278	5566,202	2304,237	1866,945
3805,214	2115,138	5188,003	1051,454	696,8924
779,6234	4384,331	3828,851	1488,746	1725,121
637,7988	4207,05	330,5123	4313,419	3722,483
1417,834	5471,652	649,6176	4112,501	5211,641
1311,466	5105,273	1441,471	2859,717	4797,986
	3462,471	5495,29	2564,249	1216,916
	4147,957	4892,536	5318,009	1796,033
	5436,196	5329,828	2836,079	5069,816
	3852,489	5247,097	2457,881	5046,179
	5034,36		1346,922	

Таблица 33. Результаты определения уровня AST, необработанные данные

AST в печени				
Носитель/ плацебо	Носитель/ CCl4	Комп. А-1, 23 мг/мл	Комп. А-1, 76 мг/мл	Комп. А-1, 153 мг/мл
95,37346	908,3081	315,7015	703,1751	508,1721
57,38585	1050,129	928,5682	720,9027	335,9616
239,7263	877,918	1389,484	371,4167	379,0142
194,1412	660,1224	1047,596	262,5189	211,8688
123,231	599,3423	589,2123	267,5839	510,7046
102,971	675,3175	181,4787	819,6704	885,5156
237,1938	1470,525	285,3115	629,7324	1214,742
196,6737	1070,389	305,5715	414,4693	941,2307
	733,5651	1690,853	505,6396	252,3889
	976,6858	1100,779	1485,72	297,974
	1088,116	1232,469	356,2217	1437,602
	918,4382	1483,187	406,8718	1189,416
	1108,376		267,5839	

Пример 5. Терапевтическая обработка с помощью композиции на основе аминокислот А-1 обеспечивает улучшение в отношении

толерантности к глюкозе при пероральном введении в доклинической животной модели

Композицию на основе аминокислот А-1 и метформин испытывали в отношении их способности влиять на толерантность к глюкозе в мышинной модели с генетическим ожирением B6.Cg-Lep^{ob}/J (ob/ob) (Maida A, et al., 2010, PMID: 20972533).

Описание модели

Мыши B6.Cg-Lep^{ob}/J (ob/ob) несут спонтанную мутацию гена лептина (Lep). Мыши ob/ob проявляют гиперфагию, ожирение и метаболический синдром/T2DM-подобные симптомы, например, гипергликемию, гиперинсулинемию и инсулинорезистентность. Мыши ob/ob характеризуются нарушением барьерной функции кишечника, транслокацией бактерий из желудочно-кишечного тракта и воспалительным фиброгенным фенотипом звездчатых клеток печени (Brun P et al., 2004, PMID: 17023554). У мышей ob/ob развивается гипоплазия скелетных мышц в четырехглавой мышце бедра, сходная с эффектом старения у людей (Hamrick MW et al., 2004, PMID: 15003785). Мыши ob/ob проявляли нетолерантность к глюкозе и инсулину. Метформин снижает уровень глюкозы в плазме (Cool B, et al., Cell Metab 2006, PMID: 16753576), триглицерида в печени и обеспечивает обращение NAFLD у мышей ob/ob (Lin HZ et al., 2000, PMID: 10973319; Cool B, et al., Cell Metab 2006, PMID: 16753576). Разовая доза метформина снижала уровень глюкозы в крови и обеспечивала улучшение в отношении переносимости глюкозы (OGTT) в C57/BL6.

Схема эксперимента

Восьминедельных самцов мышей ob/ob подвергали обработке исследуемыми образцами (**композиция на основе аминокислот А-1** и метформин) с последующим испытанием в отношении толерантности к глюкозе при пероральном введении (OGTT) в день 3. Мышей рандомизировали по весу тела и уровню глюкозы в крови не натощак в день -1. Вес тела регистрировали ежедневно утром перед введением утренней дозы в день 1, день 2 и день 3. Исследуемые образцы вводили с помощью перорального зонда в дозе 10 мл/кг. Дозу исследуемого образца рассчитывали на основе ежедневно определяемого веса тела. Схема обработки и доза указаны в

следующем разделе (таблица 34). Утренние дозы вводили в 07:00, а вечерние дозы вводили в 18:00. Испытание на толерантность к глюкозе при пероральном введении (OGTT) проводили после 6-часового голодания в день 3.

Таблица 34. Схема обработки

Группа	Исследуемый образец	№	Режим введения доз
Группа 1	Носитель	N=5	Дозу носителя вводили в день 1 и день 2 в 07:00 и 18:00 и день 3 в 07:00 и за 30 мин. до OGTT, всего 6 доз.
Группа 2	Метформин	N=5	Дозу гидрохлорида метформина (450 мг/кг, QD PO в начале цикла темноты) вводили в день -1, день 1 и день 2 в 18:00 и за 30 минут до OGTT в день 3, всего 4 дозы.
Группа 3	Композиция на основе аминокислот А-1	N=5	Дозу композиции на основе аминокислот А-1 (1500 мг/кг, BID PO в 07:00 и 18:00) вводили в день 1 и день 2 в 07:00 и 18:00 и в день 3 в 07:00 и за 30 мин. до OGTT, всего 6 доз.
Группа 4	Композиция на основе аминокислот А-1	N=5	Дозу композиции на основе аминокислот А-1 (3000 мг/кг, BID PO в 07:00 и 18:00) вводили в день 1 и день 2 в 07:00 и 18:00 и в день 3 в 07:00 и за 30 мин. до OGTT, всего 6 доз.

Исходный уровень глюкозы и биохимия (инсулин, триглицерид и холестерин)

Мышей подвергали голодной выдержке в течение 6 часов до испытания, представляющего собой OGTT. Прием пищи в 07:00 в день 3 удалили; во время голодной выдержки давали воду. Образцы крови отбирали с помощью удаления кончика хвоста или пункции лицевой вены в момент времени -30 мин. (относительно OGTT) в пробирки с

K₂EDTA для определения исходного уровня глюкозы и биохимии крови (инсулин, триглицерид и холестерин). Уровень глюкозы в крови измеряли с помощью глюкометра (SDI StatStrip Xpress или эквивалент). Плазму крови собирали в K₂EDTA и хранили при -80°C.

Испытание в отношении толерантности к глюкозе при пероральном введении (OGTT)

У мышей брали кровь для определения исходного уровня глюкозы в плазме в момент времени -30 мин. Затем дозы исследуемых образцов вводили с помощью перорального зонда в момент времени -30 мин. Глюкозу вводили *per os* (перорально) в дозе 2,0 г/кг веса тела. Уровни глюкозы в крови измеряли в момент времени 0 минут, непосредственно перед инъекцией глюкозы, а затем через 15, 30, 60, 120 и 240 минут (в таблице 35 ниже представлено в виде 0,25, 0,5, 1, 2 и 4 часа).

Результаты представлены в таблице 35. Данные представляют собой среднее значение $\pm$ стандартное отклонение (ст. откл.). (р-значения по множественным сравнениям по Даннету: ** $p < 0,005$ по сравнению с контролем, представляющим собой носитель; *** $p < 0,001$ по сравнению с контролем, представляющим собой носитель; **** $p < 0,0005$ по сравнению с контролем, представляющим собой носитель.)

Результаты

Таблица 35. Результаты OGTT: средние значения уровней глюкозы в крови (мг/дл) и стандартные отклонения (ст. откл.)

Момент времени (часы)	Носитель		Композиция на основе аминокислот А-1, 1500 мг/кг		Композиция на основе аминокислот А-1, 3000 мг/кг		Метформин	
	Среднее значение уровня глюкозы в крови (мг/дл)	Ст. откл.	Среднее значение уровня глюкозы в крови (мг/дл)	Ст. откл.	Среднее значение уровня глюкозы в крови (мг/дл)	Ст. откл.	Среднее значение уровня глюкозы в крови (мг/дл)	Ст. откл.
-1	241,8	108,3	245,6	89,4	229,6	78,2	196,4	59,8
0	282,6	47,0	374,6	97,6	303,0	77,1	199,4	62,6
0,25	655,0	107,2	575,6	73,8	456,2**	36,6	353,6****	73,6

0,5	640,6	92,6	555,2	84,0	513,0	47,9	390,2***	99,5
1	378,0	111,1	386,6	27,5	316,4	86,1	317,6	116,9
2	236,6	54,8	243,5	18,4	230,0	101,1	158,2	44,0
4	197,8	53,3	214,8	56,8	179,8	81,3	109,4	29,0

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Обработка с помощью **композиции на основе аминокислот А-1** привела к улучшению в отношении толерантности к глюкозе при пероральном введении, о чем свидетельствовал улучшенный клиренс глюкозы в крови при пероральной нагрузке глюкозой. Кроме того, обработка **композицией на основе аминокислот А-1** в течение 3 дней не изменяла исходный уровень глюкозы в крови у мышей ob/ob (таблица 36).

Таблица 36. Результаты OGTT: уровни глюкозы в крови (мг/дл), необработанные данные

Момент времени (часы)	Носитель				
-1	211	141	211	219	427
0	239	256	273	284	361
0,25	741	676	514	578	766
0,5	551	621	604	630	797
1	305	317	327	369	572
2	182	243	230	203	325
4	146	203	167	188	285

Момент времени (часы)	Композиция на основе аминокислот А-1, 1500 мг/кг				
-1	224	220	190	191	403
0	331	548	347	316	331
0,25	526	702	580	531	539
0,5	532	419	621	587	617
1	431	365	367	395	375
2	246		243	220	265
4	192		193	175	299

Момент времени (часы)	Композиция на основе аминокислот А-1, 3000 мг/кг				
-1	137	294	179	214	324
0	242	359	203	329	382
0,25	412	490	438	443	498
0,5	513	482	467	512	591
1	240	351	220	342	429
2	161	334	148	160	347
4	120	235	110	139	295

Момент времени (часы)	Метформин				
-1	265	248	183	120	166
0	274	234	220	129	140
0,25	387	397	427	310	247
0,5	462	439	482	307	261
1	365	399	431	239	154
2	154	183	219	124	111
4	118	93	155	101	80

Пример 6. Терапевтическая обработка в отношении NAFLD, NASH и НСС с помощью композиции на основе аминокислот А-1 в доклинической животной модели

Композицию на основе аминокислот А-1 и обетихолевою кислоту (6 α -этил-хенодезоксихолевою кислоту; "OCA") испытывали в отношении их способности обеспечивать лечение NASH на модели STAM™ (Stelic Institute & Co., Токио, Япония; Saito K. *et al.*, 2015 Sci Rep 5: 12466). В качестве контролей включали две дополнительные группы: нормальных мышей C57BL/6, которых кормили стандартным кормом, и мышей STAM™, обрабатываемых носителем. Всех животных, получавших лечение или носитель, обрабатывали, начиная с 6 недель до возраста 9 недель. Соединения вводили через пероральный зонд при объеме дозы, составляющем 10 мл/кг. **Композицию на основе аминокислот А-1** вводили два раза в день в

дозе 1500 мг/кг, а ОСА вводили один раз в день в дозе 30 мг/кг.

Описание мышинной модели STAM™

STAM™ представляет собой модель неалкогольного стеатогепатита (NASH) и гепатоцеллюлярной карциномы (HCC), разработанную SMC Laboratories, Inc. и созданную путем комбинации введения химических веществ и коррекции питания с применением мышей линии C57BL/6 (Saito K. *et al.*, 2015 Sci Rep 5: 12466). Мышей обрабатывают низкой дозой стрептозотоцина при рождении и кормят рационом с высоким содержанием жира, начиная с 4 недель. Признаки жирового гепатоза обнаруживаются через 5 недель, за чем следует NASH через 7 недель и фиброз через 9 недель.

Индукция NASH

NASH индуцировали у 53 самцов мышей с помощью одной подкожной инъекции 200 мкг раствора стрептозотоцина (STZ, Sigma-Aldrich, США) через 2 дня после рождения и кормления рационом с высоким содержанием жира (HFD, 57 ккал% жира, № по кат. HFD32, CLEA Japan, Япония) с возраста 4 недель.

Путь введения лекарственного средства, приготовление дозировочных растворов и доз для обработки

Композицию на основе аминокислот А-1, ОСА и носитель (описанные ниже) вводили перорально в объеме 10 мл/кг. **Композицию на основе аминокислот А-1** солюбилизировали в деионизированной воде до 150 мг/мл (10X). ОСА (Advanced ChemBlocks Inc.) ресуспендировали в 0,5% метилцеллюлозе в воде до 3 мг/мл (10X). **Композицию на основе аминокислот А-1** вводили в дозе 1500 мг/кг два раза в день (9 часов утра и 7 часов вечера). ОСА вводили в дозе 30 мг/кг один раз в день (9 часов утра).

Гистологические анализы

Образцы печени от мышей в группе 2 (носитель), 3 (**композиция на основе аминокислот А-1**) и 4 (ОСА) использовали для следующих анализов. Для окрашивания с помощью HE от парафиновых блоков ткани печени, предварительно фиксированной в растворе Буина, отделяли срезы и окрашивали гематоксилином Лилли-Майера (Muto Pure Chemicals Co., Ltd., Япония) и раствором эозина (Wako Pure Chemical Industries). Балл активности NAFLD

(NAS) рассчитывали в соответствии с критериями Кляйнера (Kleiner D.E. et al., *Hepatology*, 2005;41:1313).

СХЕМА ЭКПЕРИМЕНТА

Исследуемые группы

Группа 1 – STZ: десять новорожденных мышей, примированных с помощью STZ, кормили с использованием нормального рациона *ad libitum* без какой-либо обработки до достижения возраста 9 недель.

Группа 2 – носитель: десяти мышам с NASH перорально вводили носитель (10% фосфатно-солевой буфер, pH 7,2) в объеме 10 мл/кг два раза в день (9 часов утра и 7 часов вечера) в возрасте от 6 до 9 недель.

Группа 3 – **композиция на основе аминокислот А-1**: десяти мышам с NASH перорально вводили воду для орошения с добавлением **композиции на основе аминокислот А-1** в дозе 1500 мг/кг два раза в день (9 часов утра до 7 часов вечера) в возрасте от 6 до 9 недель.

Группа 4 – ОСА: десяти мышам с NASH перорально вводили 0,5% метилцеллюлозы с добавлением ОСА в дозе 30 мг/кг один раз в день (9 часов утра) в возрасте от 6 до 9 недель.

Группа 5 – нормальные: десять нормальных мышей кормили с использованием нормального рациона *ad libitum* без какой-либо обработки до достижения возраста 9 недель.

Группа 6 – HFD: десять нормальных мышей кормили с использованием рациона с высоким содержанием жира *ad libitum* без какой-либо обработки до достижения возраста 9 недель.

Результаты гистологического анализа: окрашивание с помощью НЕ, балльная оценка активности NAFLD и окрашивание α-актина гладких мышц

Результаты балльной оценки активности неалкогольной жировой болезни печени

Оценку активности неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) выполняли с помощью гистологического анализа и классификации окрашенных с помощью Н&Е срезов печени от каждого животного. Этот балл представляет собой сумму трех индивидуальных баллов, которые описывают степень стеатоза (0–3),

воспаления (0–2) и баллонирования гепатоцитов (0–2). Все ткани классифицировали с использованием критериев балльной оценки Кляйнера и соавт. (Kleiner *et al.* Hepatology. 2005; 41(6): 1313–21). Результаты представлены в **таблице 37**. Данные представляют собой среднее значение $\pm$ стандартное отклонение (ст. откл.). Нормальные мыши C57BL/6, которых кормили стандартным кормом, характеризовались средним баллом 0 ± 0 . Мыши STAM™, обработанные носителем, характеризовались средним баллом $4,7 \pm 0,67$. Мыши, обработанные **композицией на основе аминокислот А-1**, характеризовались средним баллом $3,1 \pm 0,74$. Мыши, обработанные с помощью ОСА, характеризовались средним баллом $2,9 \pm 0,74$. Как группа, получавшая **композицию на основе аминокислот А-1**, так и группа, получавшая ОСА, статистически отличались от группы, получавшей носитель, по баллу активности NAFLD при сравнении с использованием критерия множественных сравнений по Даннетту (**композиция на основе аминокислот А-1** $p=0,0001$, ОСА $p=0,0001$).

Сходным образом, мыши, обработанные **композицией на основе аминокислот А-1**, характеризовались средним баллом баллонирования, составляющим $0,4 \pm 0,52$, по сравнению со средним баллом баллонирования у мышей STAM™, обработанных носителем, составляющим $1,6 \pm 0,52$, и средним баллом баллонирования у мышей, обработанных с помощью ОСА, составляющим $0,3 \pm 0,48$. Как группа, получавшая **композицию на основе аминокислот А-1**, так и группа, получавшая ОСА, статистически отличались от группы, получавшей носитель, по баллу баллонирования при сравнении с использованием критерия множественных сравнений по Даннетта (**композиция на основе аминокислот А-1** $p=0,0001$, ОСА $p=0,0001$). Необработанные данные представлены в таблицах 37–40.

Таблица 37. Балльная оценка активности NAFLD

Балльная оценка активности NAFLD (NAS)				
Условие	Нормальные мыши C57BL/6	Мыши STAM, обработанные носителем	Мыши STAM, обработанные композицией на основе	Мыши STAM, обработанные с помощью ОСА

			аминокислот А-1	
Среднее значение	0	4,7	3,1	2,9
Ст. откл.	0	0,67	0,74	0,74

Таблица 38. Активность NAFLD: балльная оценка стеатоза

Стеатоз				
	Нормальные мышь C57BL/6	Мышь STAM, обработанные носителем	Мышь STAM, обработанные композицией на основе аминокислот А-1	Мышь STAM, обработанные с помощью ОСА
Среднее значение	0	1	0,9	0,8
Ст. откл.	0	0,00	0,32	0,42

Таблица 39. Активность NAFLD: балльная оценка воспаления

Воспаление				
	Нормальные мышь C57BL/6	Мышь STAM, обработанные носителем	Мышь STAM, обработанные композицией на основе аминокислот А- 1	Мышь STAM, обработанные с помощью ОСА
Среднее значение	0	2,1	1,8	1,8
Ст. откл.	0	0,32	0,63	0,79

Таблица 40. Активность NAFLD: балльная оценка баллонирования

Баллонирование			
Нормальные мышь	Мышь STAM, обработанные	Мышь STAM, обработанные	Мышь STAM, обработанные

	C57BL/6	носителем	композицией на основе аминокислот А-1	с помощью ОСА
Среднее значение	0	1,6	0,4	0,3
Ст. откл.	0	0,52	0,52	0,48

Фиброз: результаты окрашивания с помощью сириуса красного

Фиброз оценивали посредством анализа области клеток, характеризующейся положительным окрашиванием с помощью сириуса красного, в окрашенных срезах печени от каждого животного. Количественную оценку в отношении изображений осуществляли с применением процента положительно окрашенной площади, что применяли в качестве показателя степени фиброза. Результаты этого анализа приведены в **таблице 39**. Данные представляют собой среднее значение $\pm$ стандартное отклонение (ст. откл.). Нормальные мыши C57BL/6, которых кормили стандартным кормом, характеризовались средним значением положительной области, составляющим $0,286 \pm 0,09$. Мыши STAM™, обработанные носителем, характеризовались средним значением положительной области, составляющим $1,1 \pm 0,26$. Мыши, обработанные **композицией на основе аминокислот А-1**, характеризовались средним значением положительной области, составляющим $0,828 \pm 0,33$. Мыши, обработанные с помощью ОСА, характеризовались средним баллом $0,776 \pm 0,25$. Группы, получавшие **композицию на основе аминокислот А-1** и ОСА, статистически отличались от группы, получавшей носитель, при сравнении с использованием критерия множественных сравнений по Даннетту (**композиция на основе аминокислот А-1** $p=0,00494$, ОСА $p<0,016$). Необработанные данные приведены в таблице 41.

Таблица 41. Фиброз (среднее значение положительно окрашенной области, сириус красный)

Условие	Нормальные мыши	Мыши STAM, обработанные	Мыши STAM, обработанные	Мыши STAM, обработанные
---------	--------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------

	C57BL/6	носителем	композицией на основе аминокислот А- 1	с помощью ОСА
Среднее значение	0,286	1,1	0,828	0,776
Ст. откл.	0,09	0,26	0,33	0,25

Аналогично статистически значимому улучшению в отношении балла активности NAFLD, баллонирования и фиброза в мышечной модели STAM после обработки **композицией на основе аминокислот А-1** (фиг. 1А), статистически значимое улучшение балла активности NAFLD, баллонирования и фиброза определяли на мышечной модели с рационом с высоким содержанием жиров, фруктозы и холестерина (HFFC) после обработки **композицией на основе аминокислот А-1** (фиг. 1В).

Результаты окрашивания α -актина гладких мышц (α -SMA)

Срезы печени всех мышечных окрасивали по маркеру, представляющему собой α -актин гладких мышц (α SMA), для идентификации активированных звездчатых клеток печени. Количественную оценку в отношении изображений осуществляли с применением процента положительно окрашенной площади, что применяли в качестве показателя степени активации звездчатых клеток. Результаты представлены в **таблице 42**. Данные представляют собой среднее значение $\pm$ стандартное отклонение (ст. откл.); р-значения сравнивали с контрольными мышцами STAM, обработанными носителем, с помощью одностороннего критерия Стьюдента.

Нормальные мыши C57BL/6, которых кормили стандартным кормом, характеризовались средним значением положительной области, составляющим $0,682 \pm 0,26$. Мыши STAM™, обработанные носителем, характеризовались средним значением положительной области, составляющим $2,128 \pm 0,50$. Мыши, обработанные **композицией на основе аминокислот А-1**, характеризовались средним значением положительной области, составляющим $1,657 \pm 0,84$.

Мыши, обработанные с помощью ОСА, характеризовались средним баллом $1,562 \pm 0,31$.

Таблица 42. Активированные звездчатые клетки печени (среднее значение положительно окрашенной области, α -актин гладких мышц)

Условие	Нормальные мышы C57BL/6	Мыши STAM, обработанные носителем	Мыши STAM, обработанные композицией на основе аминокислот А-1	Мыши STAM, обработанные с помощью ОСА
Среднее значение	0,682	2,128	1,657	1,562
Ст. откл.	0,26	0,50	0,84	0,31
			$p=0,073$	$p<0,05$

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Обработка с помощью **композиции на основе аминокислот А-1** значительно снижала тяжесть NASH до уровней, эквивалентных подавлению фарнезоидного X-рецептора (FXR) с помощью ОСА (который в настоящее время находится на стадии клинического исследования в отношении лечения NASH в компании Intercept Pharmaceuticals, Inc.), о чем свидетельствует значительное снижение балла активности NAFLD (NAS) (среднее значение NAS для **композиции на основе аминокислот А-1** составляло $3,1 \pm 0,74$, в отличие от среднего балла для мышей STAM™, обработанных носителем, составляющего $4,7 \pm 0,67$, по сравнению со средним баллом для мышей, обработанных с помощью ОСА, составляющим $2,9 \pm 0,74$) и степень развития фиброза, как видно по подавлению активации звездчатых клеток печени (среднее значение области, положительно окрашенной по α SMA, для **композиции на основе аминокислот А-1** составляло $1,657 \pm 0,84$, в отличие от среднего значения площади у мышей STAM™, обработанных носителем, составляющего $2,128 \pm 0,50$, по сравнению со средним значением площади у мышей, обработанных с помощью ОСА, составляющим $1,562 \pm 0,31$).

Таблица 43. Балльная оценка активности NAFLD, необработанные данные

Нормальные мышь C57BL/6	Мыши STAM, обработанные носителем	Мыши STAM, обработанные композицией на основе аминокислот А-1	Мыши STAM, обработанные с помощью ОСА
0	6	3	4
0	5	4	2
0	5	4	2
0	4	3	4
0	5	2	3
0	5	2	3
0	4	3	2
0	4	3	3
0	4	3	3
0	5	4	3

Таблица 44. Активность NAFLD: балльная оценка стеатоза, необработанные данные

Стеатоз			
Нормальные мышь C57BL/6	Мыши STAM, обработанные носителем	Мыши STAM, обработанные композицией на основе аминокислот А-1	Мыши STAM, обработанные с помощью ОСА
0	1	1	1
0	1	1	1
0	1	1	1
0	1	1	1
0	1	0	1
0	1	1	0
0	1	1	1
0	1	1	0
0	1	1	1
0	1	1	1

Таблица 45. Активность NAFLD: балльная оценка воспаления, необработанные данные

Воспаление			
Нормальные мыши C57BL/6	Мыши STAM, обработанные носителем	Мыши STAM, обработанные композицией на основе аминокислот А-1	Мыши STAM, обработанные с помощью ОСА
0	3	1	2
0	2	2	1
0	2	2	1
0	2	2	2
0	2	1	2
0	2	1	3
0	2	2	1
0	2	2	3
0	2	2	2
0	2	3	1

Таблица 46. Активность NAFLD: балльная оценка баллонирования, необработанные данные

Баллонирование			
Нормальные мыши C57BL/6	Мыши STAM, обработанные носителем	Мыши STAM, обработанные композицией на основе аминокислот А-1	Мыши STAM, обработанные с помощью ОСА
0	2	1	1
0	2	1	0
0	2	1	0
0	1	0	1
0	2	1	0
0	2	0	0
0	1	0	0
0	1	0	0
0	1	0	0

0	2	0	1
---	---	---	---

Таблица 47. Фиброз (среднее значение положительно окрашенной области, сириус красный), необработанные данные

Нормальные мышь C57BL/6	Мыши STAM, обработанные носителем	Мыши STAM, обработанные композицией на основе аминокислот А-1	Мыши STAM, обработанные с помощью ОСА
0,26	0,79	1,07	0,36
0,35	1,43	0,58	0,56
0,19	1,44	0,48	1,1
0,31	1,36	0,58	1,19
0,19	1,04	1,07	0,89
0,36	0,75	0,34	0,91
0,24	1,07	0,86	0,66
0,37	1,13	1,43	0,72
0,18	0,83	0,96	0,68
0,41	1,16	0,91	0,69

Таблица 48. Активированные звездчатые клетки печени (среднее значение положительно окрашенной области, α-актин гладких мышц), необработанные данные

Нормальные мышь C57BL/6	Мыши STAM, обработанные носителем	Мыши STAM, обработанные композицией на основе аминокислот А-1	Мыши STAM, обработанные с помощью ОСА
0,47	2,16	0,81	1,46
0,59	2,77	1,35	1,51
1,13	2,21	1,3	1,49
0,52	1,5	3,03	1,17
0,75	2,87	2,04	1,49
0,46	1,93	0,97	1,5
0,37	1,6	3,08	1,13
0,85	1,46	1,91	2,03
0,62	2,36	1,15	1,87

1,06	2,42	0,93	1,97

Пример 7. Снижение экспрессии генов, опосредующих развитие фиброза, в звездчатых клетках печени, обработанных композицией на основе аминокислот

Звездчатые клетки печени в здоровой печени находятся в пространстве Диссе, между гепатоцитами и синусоидальными эндотелиальными клетками печени. В ответ на повреждение печени звездчатые клетки печени становятся активированными, способными к пролиферации и сокращению, увеличивают продукцию α SMA, секрецию коллагенов типа I и III и специфических белков MMP и TIMP. Клетки LX-2 были отобраны в качестве модели активированных звездчатых клеток печени и использовались для проверки того, будут ли специфические композиции на основе аминокислот уменьшать индуцируемую TGF β 1 экспрессию генов, опосредующих развитие фиброза.

Звездчатые клетки печени LX-2 (Millipore) высевали в день 0 в количестве 1,67E4 клеток на лунку в покрытые коллагеном I 96-луночные микропланшеты (ThermoFisher) в среде Игла, модифицированной по способу Дульбекко (DMEM, Corning), дополненной 2% термоинактивированной фетальной бычьей сыворотки (HI-FBS, HyClone) и 0,2% Primocin (InVivoGen), и инкубировали в течение ночи при 37°C, 5% CO₂. В день 1 клетки дважды промывали с помощью 150 мкл DPBS (Gibco) на лунку и осуществляли замену на DMEM (US Biologicals) без аминокислот, содержащую определенную обычную аминокислоту в концентрации, основанной на средних физиологических концентрациях в крови, исходя из значений, опубликованных в Human Metabolome Database (1,2,3), с 25 мМ глюкозы, 1 мМ пирувата натрия, и дозовой кривой для определенных композиций на основе аминокислот, LIVRQ+N-ацетилцистеин, LIVRQ, RQ+N-ацетилцистеин, N-ацетилцистеин, LIV в концентрации, составляющей 40X, относительно концентрации, присутствующей в базе HMDB (База данных по метаболиту человека (Wishart DS, Tzur D, Knox C, et al., *HMDB: the Human Metabolome Database*. Nucleic Acids Res. 2007 Jan;35(Database issue):D521-6. [17202168](#))),

концентрации производных аминокислот или индивидуально с лейцином, изолейцином, валином, аргинином, глутамином или цистеин в концентрациях, составляющих 50X, относительно концентраций, полученных из HMDB. Комбинации, содержащие N-ацетилцистеин, вводили в дозе 10 мМ. Клетки подвергали предварительной обработке в течение 6 часов при 37°C/5% CO₂. После предварительной обработки в каждую лунку добавляли TGFβ1 (R&D Systems) или носитель до конечной концентрации 5 нг/мл и клетки инкубировали в присутствии этого стимула в течение еще 12 часов при 37°C, 5% CO₂.

После 12-часовой инкубации РНК получали, как описано, с использованием набора FastLane Cell Multiplex (Qiagen), как описано в протоколе производителя. В последующих экспериментах методом qRT-PCR с использованием набора FastLane Cell Multiplex применяли два микролитра клеточного лизата при уменьшенном конечном объеме реакции qPCR, составляющем 20 мкл. Количественную ПЦР проводили для лизатов для определения экспрессии коллагена-1α1, нормализованной по конститутивной экспрессии β-актина, с применением способа ΔΔCt с использованием праймеров TaqMan (Integrated DNA Technologies: Coll1A1, Hs.PT.58.15517795; Actb, Hs.PT.39a.22214847; Acta2, Hs.PT.56a.24853961; Timp2, Hs.PT.58.14780594).

Результаты:

В таблице 49 показана экспрессия генов Coll1α1, Acta2 и Timp2 в клетках LX-2, обработанных комбинациями аминокислот, по сравнению с таковой в клетках, обработанных носителем, со стимулом TGFβ1 или без него. LIVRQ+N-ацетилцистеин, LIVRQ, RQ+N-ацетилцистеин и N-ацетилцистеин снижали экспрессию Coll1α1 и экспрессию Timp2. LIVRQ+N-ацетилцистеин демонстрировал наибольшее снижение экспрессии генов Coll1α1, Acta2 и Timp2. LIVRQ-N-ацетилцистеин снижал экспрессию Acta2 значительно больше, чем N-ацетилцистеин отдельно, RQ+N-ацетилцистеин и LIV. LIVRQ+N-ацетилцистеин снижал экспрессию Timp2 значительно больше, чем любая другая комбинация (таблица 49).

Таблица 49.

TGFβ1	Аминокислотная добавка	Colla1			Acta2			Timp2		
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений	Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений	Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений
Да	Носитель	2,861	0,3151	4	0,801	0,1149	4	1,658	0,2791	4
Нет	Носитель	1,042	0,3102	4	1,006	0,1190	4	1,022	0,2400	4
Да	LIVRQNA C	1,267	0,4106	4	0,292	0,0969	4	0,535	0,0306	4
Да	LIVRQ	1,787	0,2926	4	0,267	0,0637	4	0,975	0,2006	4
Да	RQNA C	1,664	0,3320	4	0,487	0,1042	4	0,897	0,1932	4
Да	NAC	1,659	0,4695	4	0,647	0,1097	4	1,076	0,0681	4
Да	LIV	2,831	0,3404	3	0,793	0,0812	4	1,927	0,0944	4

В таблице 50 представлена экспрессия Colla1 в присутствии отдельных аминокислот, со стимулом TGFβ1 или без него, при концентрации аминокислоты, составляющей 1X или 50X от концентрации, полученной из HMDB. Отдельно значительное снижение экспрессии Colla1 было показано только для цистеина при 50X.

Таблица 50.

TGFβ1	Аминокислотная добавка	Colla1		
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений
Нет	Носитель	1,015	0,1832	8
Да	1X CYS	2,491	0,1588	4
Да	50X CYS	1,695	0,3310	4
Да	1X ILE	2,020	0,1451	4
Да	50X ILE	2,028	0,3667	4
Да	1X LEU	1,901	0,3360	4
Да	50X LEU	2,372	0,4153	4
Да	1X VAL	2,093	0,2157	4
Да	50X VAL	2,203	0,5762	4

		Colla1		
TGFβ1	Аминокислотная добавка	Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений
Нет	Носитель	1,010	0,1510	8
Да	1X ARG	1,620	0,6691	4
Да	50X ARG	1,970	0,7740	4

		Colla1		
TGFβ1	Аминокислотная добавка	Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений
Нет	Носитель	1,012	0,1681	8
Да	1X GLN	2,340	0,7069	4
Да	50X GLN	2,194	0,3359	4

Пример 8. Уменьшение уровня воспаления гепатоцитов после обработки композицией на основе аминокислот

Способность аминокислот влиять на воспаление гепатоцитов оценивали с применением клеток гепатоцеллюлярной карциномы HepG2, стабильно экспрессирующих систему репортерного гена люциферазы под экспрессионным контролем NF-κB-зависимого промотора (Signosis, Inc.). Клетки HepG2 высевали в день 0 в количестве 4,5e4 клеток на лунку в 96-луночные микропланшеты (ThermoFisher) в среде Игла, модифицированной по способу Дульбекко (DMEM, Corning), дополненной 0,1% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки (HI-FBS, HyClone) и 0,2% примоцина (InVivoGen), и инкубировали в течение ночи при 37°C, 5% CO₂. В день 1 клетки промывали один раз с помощью 150 мкл DPBS (Gibco) на лунку и осуществляли замену на DMEM без аминокислот (US Biologicals), содержащую определенную обычную аминокислоту в концентрации, основанной на средних физиологических концентрациях в крови, исходя из значений, опубликованных в Базе данных по метаболому человека (Wishart DS, Tzur D, Knox C, et al., *HMDB: the Human Metabolome Database*. Nucleic Acids Res. 2007 Jan;35(Database issue):D521-6. [17202168](#)), с 25 mM глюкозы, 1 mM пирувата натрия, и дозовой кривой для определенных композиций на основе аминокислот (т.е. носителя, LIVRQ+N-ацетилцистеина, LIVRQ, RQ+N-ацетилцистеина, отдельно N-

ацетилцистеина, LIV или отдельно с лейцином, изолейцином, валином аргинином, глутамином и цистеином) при 50X (таблица 51). Клетки предварительно обрабатывали в определенной среде в течение 12 часов при 37°C, 5% CO₂. После предварительной обработки в каждую лунку добавляли TNF α (R&DSystems) или носитель до конечной концентрации 100 пМ и клетки инкубировали в присутствии этого стимула в течение дополнительных 6 часов при 37°C, 5% CO₂. После 12-часовой инкубации клетки промывали 1 раз в 150 мкл охлажденного PBS, и лизировали с применением буфера для пассивного лизиса, и проводили анализ люциферазы в соответствии с протоколом производителя (Signosis). Активность люциферазы светлячка оценивали с использованием планшет-ридера Bio-Tek SynergyH4 и люминометра (Sitcheran R *, Comb WC, Cogswell PC, Baldwin AS *. Essential role for epidermal growth factor receptor in glutamate receptor signaling to NF-kappaB. *Mol Cell Biol.* (2008) Aug;28(16):5061-70. Epub 2008 Jun 9).

При обработке клеток с применением 50x лейцина, изолейцина, валина, аргинина и глутамина активность NF-kB, стимулированная TNF α , не изменялась по сравнению с таковой при обработке исходной средой с 1x аминокислот плазмы крови. Предварительная обработка клеток 50x цистеином приводила к значительному ослаблению активности NF-kB, индуцированной TNF α . Комбинаторная обработка с применением отдельных аминокислот по-разному влияла на активность репортера NF-kB, но, что важно, комбинация всех 6 аминокислот вместе (LIVRQNAC) приводила к наиболее значительному подавлению активности NF-kB, индуцированной TNF α , в клетках печени (таблица 51).

Таблица 51.

TNF α	Аминокислотная добавка	Активность репортера NF-kB		
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений
100 пМ	Носитель (1x AA)	8865,50	333,05	2
100 пМ	LIVRQNAC	3960,50	678,12	2
100 пМ	LIVRQ	5685,00	1453,81	2

100 пМ	RQNAC	5618,00	926,31	2
100 пМ	NAC	6852,00	1023,89	2
100 пМ	LIV	5911,00	422,85	2
100 пМ	1x L	5811,00	134,35	2
100 пМ	50x L	6070,50	58,69	2
100 пМ	1x I	8129,50	713,47	2
100 пМ	50x I	8937,50	17,68	2
100 пМ	1x V	7255,50	557,91	2
100 пМ	50x V	5992,00	644,88	2
100 пМ	1x R	10170,50	140,71	2
100 пМ	50xR	9760,00	1083,29	2
100 пМ	1x Glu	8201,00	2091,62	2
100 пМ	50x Glu	7313,50	1054,30	2
100 пМ	1x Cys	9968,50	1614,33	2
100 пМ	50x Cys	6820,50	23,34	2

Пример 9. Обработка композицией на основе аминокислот уменьшает интенсивность прогрессирования NASH в двух моделях грызунов, посредством воздействия на липидный обмен, воспаление и фиброз

Композиция на основе аминокислот составлена таким образом, чтобы одновременно воздействовать на многочисленные механизмы патологии заболевания для безопасного и эффективного лечения NASH (таблица 52). Как описано в данном документе, эффективность композиции на основе аминокислот изучали на двух установленных мышинных моделях NASH, чтобы определить влияние композиции на основе аминокислот на признаки и симптомы, связанные с NASH, и связанные с этим нарушения (фиг. 2).

Таблица 52. Иллюстративные аминокислотные компоненты композиции на основе аминокислот.

Аминокислота	вес. соотношение	вес. %	г/пакет	Г дозы №1	Г дозы №2
Лейцин	1	16,78	1,00 г	2 г	4 г
Изолейцин	0,5	8,39	0,50 г	1 г	2 г
Валин	0,5	8,39	0,50 г	1 г	2 г
Аргинин-HCl	1,81	30,37	1,81 г	3,62 г	7,24 г

Глутамин	2	33,56	2,00 г	4 г	8 г
N- Ацетилцистеин	0,15	2,52	0,15 г	0,3 г	0,6 г
<u>Общее</u> <u>содержание</u> <u>аминокислот</u>			<u>5,96 г</u>	<u>~12 г</u>	<u>~24 г</u>

Исследования на животных

Мышь STAM™ представляет собой модель неалкогольного стеатогепатита (NASH) и гепатоцеллюлярной карциномы (HCC), разработанную SMC Laboratories, Inc. Признаки жирового гепатоза обнаруживаются через 5 недель, за чем проявляется NASH к 7 неделям и фиброз в возрасте 9 недель. Самцов мышей STAM получали от мышей C57BL/6, которые получали низкую дозу стрептозотоцина через 2 дня после рождения и получали рацион с высоким содержанием жира (57% ккал жира, HFD32, CLEA Japan, Inc.), начиная с 4-недельного возраста (Saito K. et al., 2015 Sci Rep 5: 12466; включенная в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). Композицию на основе аминокислот вводили мышам STAM в дозе 1,6 мг/кг два раза в день в течение 3 недель, начиная с возраста 6 недель. Одна группа мышей STAM, обработанных носителем, была включена в качестве контроля. Мышей умерщвляли в состоянии не натощак в возрасте 9 недель. Образцы плазмы и печени собирали для дальнейшего анализа (фиг. 3).

Мышь FATZO™ представляет собой инбредную полигенную модель ожирения, метаболического синдрома и NASH, разработанную Crown Bioscience, Inc (Peterson RG. et al. 2017; включенную в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). Самцов мышей FATZO кормили рационом с высоким содержанием жира, фруктозы и холестерина (HFFC) (40% ккал жира, D12079B, Research Diets, Inc. и 5% фруктозы в питьевой воде), начиная с 6 недель, чтобы вызвать NAFLD и NASH. Признаки жирового гепатоза обнаруживаются через 4 недели после индукции, за чем проявляется NASH через 16 недель после индукции и фиброз через 20 недель после индукции. Разработанную композицию на основе аминокислот вводили в дозе 3,0 г/кг два раза в день в течение 4 недель, начиная с 16 недели

после индукции (фиг. 3). Одна группа мышей FAT20, обработанных носителем, была включена в качестве контроля. Мышей умерщвляли в состоянии не натощак через 20 недель после индукции. Образцы плазмы крови и печени собирали для дальнейшего анализа.

Гистологический анализ

Для получения изображений при применении H&E, пикринового сириуса красного, SMA, F4/80 использовалась цифровая система для визуализации среза целиком Aperio ScanScope CS (Виста, Калифорния). Изображения получали с целых срезов.

Образцы печени оценивались ветеринарными патологами без данных об ID образца с использованием системы Clinical Research Network (CRN) для гистологической оценки печени в отношении NASH (Kleiner DE, et al., 2015, полностью включенной в настоящее описание посредством ссылки). С помощью системы CRN для балльной оценки NASH оценивают прогрессирование стеатоза, лобулярного воспаления, баллонирования гепатоцитов, дегенерации и фиброза. С помощью системы балльной оценки NASH анализировали по одному поперечному сечению печени для каждого случая. Стеатоз, лобулярное воспаление и прогрессирование фиброза оценивали по шкале от 0 до 3. Дегенерацию с баллонированием оценивали по шкале от 0 до 2.

Алгоритм подсчета пикселей с положительным значением в Aperio Automatic Image Quantitation использовали для количественного определения процентного содержания определенного красителя на отсканированном изображении среза. Диапазон цвета (диапазон оттенков и насыщенности) и три значения диапазона интенсивности (слабая, положительная и сильная) зашифровывали и оценивали. Алгоритм обеспечивал подсчет количества и интенсивности-суммы в каждом диапазоне интенсивности вместе с тремя дополнительными величинами: средняя интенсивность, отношение числа сильных пикселей/общего числа и средняя интенсивность слабых положительных пикселей.

Для получения изображений срезов печени при использовании сириуса красного и масляного красного O применяли специфический алгоритм подсчета пикселей с положительным значением. Алгоритм подсчета положительных пикселей модифицировали с целью

различия оранжевого и синего цветов. Изменения относительно нормального "значения оттенка" (от 0,1 до 0,96) и "насыщенности цвета" (от 0,04 до 0,29) получали для оценки сириуса красного. Сосудистая сеть и артефакты были исключены из анализа.

Измерение уровня триглицеридов и холестерина в печени

Экстракты общих липидов печени получали методом Фолча (Folch J. et al., J. Biol. Chem. 1957; 226: 497; включенный в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). Образцы печени гомогенизировали в смеси хлороформ-метанол (2:1, об./об.) и инкубировали в течение ночи при комнатной температуре. После промывки смесью хлороформ-метанол-вода (8:4:3, об./об.) экстракты выпаривали досуха и растворяли в изопропанол-е. Содержание триглицеридов и холестерина в печени измеряли с помощью Е-теста на триглицериды и Е-теста на холестерин соответственно.

Анализ геной экспрессии

Образцы РНК печени были преобразованы в библиотеки кДНК с применением набора для подготовки образцов цепочечной мРНК TruSeq от Illumina (№ по Illumina RS-122-2103). Транскриптом анализировали в Q2 Solutions (Моррисвилль, Северная Каролина). Данные секвенирования РНК нормализовали и анализировали с применением Ingenuity Pathway Analysis (QIAGEN Bioinformatics). Акцент делался на уровне экспрессии генов пути в печени мыши, потому, что его значение можно применять в отношении NAFLD у человека (Teufel A, et al., Gastroenterology, 2016, полностью включенной в настоящее описание посредством ссылки).

Анализ метаболитов

Определение метаболического профиля на основе времяпролетной масс-спектрометрии с капиллярным электрофорезом (CE-TOFMS) и платформ LC-TOFMS было выполнено в Human Metabolome Technologies (Ямагата, Япония). Метаболиты в образцах идентифицировали путем сравнения времени миграции и отношения m/z с аутентичными стандартами и количественно определяли путем сравнения их площадей пиков с таковыми из аутентичных стандартов.

Измерение уровня цитокинов/хемокинов в печени

Уровни IL-1b, MCP-1 и белка MIP-1 в печени определяли количественно с применением мультиплексного анализа ELISA (Meso Scale Discovery, Роквилль, Мэриленд).

Композиция на основе аминокислот подавляет баллонирование и фиброз у мышей STAM и FATZO

Обработка с помощью композиции на основе аминокислот значительно снижала балл активности NAFLD (NAS) как у мышей STAM, так и у мышей FATZO (фиг. 4A). Обработка с помощью композиции на основе аминокислот также значительно снижала баллонирование гепатоцитов у мышей STAM (фиг. 4B). Согласно гистологическим показателям при обработке мышей STAM композицией на основе аминокислот баллы стеатоза и воспаления не изменялись. Область фиброза, положительная по окраске с помощью сириуса красного, значительно уменьшалась при обработке мышей STAM композицией на основе аминокислот, в то время как площадь масляного красного O не изменилась при обработке мышей STAM композицией на основе аминокислот (фиг. 4C). Уровни триглицеридов и холестерина в печени не изменялись.

Обработка композицией на основе аминокислот также значительно снижала баллонирование гепатоцитов у мышей FATZO (фиг. 4D). Баллы стеатоза и воспаления, а также уровни триглицеридов и холестерина в печени не изменились у мышей FATZO, обработанных композицией на основе аминокислот. Область фиброза, положительная по окраске с помощью сириуса красного, значительно уменьшалась при обработке мышей FATZO композицией на основе аминокислот, в то время как площадь масляного красного O не изменилась при обработке мышей FATZO композицией на основе аминокислот (фиг. 4E).

Композиция на основе аминокислот усиливает окисление жирных кислот

NAFLD характеризуется накоплением липидов в печени. Уровень триглицеридов в печени обусловлен точным балансом между возникновением липогенеза *de novo* и поглощением незатерифицированных жирных кислот из плазмы, утилизацией окислением жирных кислот и секрецией липопротеинов, богатых триглицеридами (Kawano Y, Cohen DE, J. Gastroenterol. , 2013;

включенный в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). По сравнению с контрольными мышами мыши STAM характеризовались более высокими уровнями ненасыщенных жирных кислот в печени, которые снижались при обработке композицией на основе аминокислот (фиг. 5А и таблица 53). Уровень ацилкарнитинов в печени у мышей STAM повышался при обработке композицией на основе аминокислот, что указывает на усиление бета-окисления жирных кислот (фиг. 5В и таблица 53).

Таблица 53. Р-значения и кратные изменения для ацилкарнитина и ненасыщенных жирных кислот в печени после обработки мышей STAM композицией на основе аминокислот (обработанные) по сравнению с контролем.

Липид	ID KEGG	ID HMDB	Контроль р-значение	Контроль Кратное изменение	Обработанные р-значение	Обработанные Кратное изменение
АС (13:1)	ID №	ID №		-1,61	7,94E-02	1,32
FA(14:3)	ID №	ID №	5,17E-03	1,69	4,83E-01	-1,24
FA(20:3)	ID №	ID №	6,97E-06	18,29	1,35E-01	-2,17
FA(22:4)	ID №	ID №	7,12E-07	34,79	3,15E-01	-1,79
FA(22:5)-1	ID №	ID №	2,39E-02	3,31	1,19E-01	-1,80
FA(22:5)-2	ID №	ID №	2,11E-04	3,03	1,69E-02	-1,92
Линолевая кислота	C0159 5	HMDB0067 3	9,90E-04	3,18	1,68E-02	-1,77
Линоленовая кислота	C0642 7	HMDB0138 8	3,57E-05	35,88	4,08E-02	-1,99
Олеиновая кислота	C0071 2	HMDB0020 7	1,95E-04	18,05	3,67E-02	-1,88
Пальмитолеиновая кислота	C0836 2	HMDB0322 9	9,84E-05	2,69	2,70E-02	-1,48

Различающиеся паттерны экспрессии генов в печени, возникающие при обработке определенной композицией на основе аминокислот, интерпретировали в контексте структуры базы знаний по биологии восходящих регуляторных систем, разработанной Ingenuity Pathway Analysis. Вычисленные z-значения показали, что паттерны экспрессии генов согласуются с активацией ACSX1, кодирующего продукт, который обеспечивает окисление жирных кислот в пероксисоме, в качестве восходящего регулятора (фиг. 6

и таблица 54).

Таблица 54. Р-значения и кратные изменения для экспрессии генов, связанной с путем ACOX1, после обработки мышей STAM композицией на основе аминокислот (обработанные) по сравнению с контролем.

Ген	IPA_восходящий_регулятор	ACOX1_путь	IPA_название_гена	Кратное изменение по сравнению с контролем	р-значение по сравнению с контролем	Кратное изменение после обработки	Обработанные р-значение
Akr1c6	ACOX1	ACOX1	AKR1C4	-1,68	1,88E-06	1,207	8,606E-02
C9	ACOX1	ACOX1		-3,10	7,81E-07	1,370	1,678E-02
Ces3a	ACOX1	ACOX1		-2,10	2,69E-06	1,379	3,900E-02
Ces3b	ACOX1	ACOX1		-3,16	1,05E-07	1,476	8,274E-02
Cyp2c50	ACOX1	ACOX1	Cyp2c54	-1,72	1,24E-04	1,243	6,999E-02
Cyp4a12a	ACOX1	ACOX1		-1,59	4,60E-03	1,293	8,589E-02
Cyp7b1	ACOX1	ACOX1		-4,45	4,29E-04	1,408	7,877E-02
Egfr	NFKB; ACOX1	ACOX1		-1,98	1,31E-04	1,348	1,187E-02
Gstp1	ACOX1	ACOX1		-2,31	2,56E-06	1,281	2,924E-02
Mup1	ACOX1	ACOX1		-7,69	1,47E-03	1,781	7,683E-02
Mup11	ACOX1	ACOX1		-2,47	9,01E-03	1,703	5,779E-02
Mup14	ACOX1	ACOX1		-2,05	1,27E-02	1,395	4,890E-02
Mup16	ACOX1	ACOX1		-6,27	4,38E-03	1,465	7,558E-02
Mup6	ACOX1	ACOX1		-1,73	2,27E-02	1,330	5,784E-02
Selenbp2	TGFB; IL10; ACOX1	ACOX1	Selenbp1	-15,77	3,73E-05	3,015	2,916E-02
Serpina	TGFB; ACOX1	ACOX1		-2,25	7,22E-	1,290	5,612E-

1c					09		02
Serpina1e	TGFB;ACOX1	ACOX1		-43,20	3,93E-08	2,361	1,852E-02
Slc4a4	ACOX1	ACOX1		1,55	7,00E-06	-1,209	4,682E-03
Trib3	IL2;NFKB;ACOX1	ACOX1		2,40	3,14E-04	-1,472	1,987E-02

Композиция на основе аминокислот сдерживает пути воспаления

Воспаление является "вторичным проявлением" NASH. Различающиеся паттерны экспрессии генов в печени, возникающие при обработке определенной композицией на основе аминокислот, дали z-значения в рамках анализа IPA, связанные с восходящей регуляторной активацией противовоспалительного IL-10 (фиг. 7A) и подавлением провоспалительного NF- κ B (фиг. 7B и таблица 55), интерферонов, IL-1b и IL-2 (фиг. 7C и таблица 55). На уровне белка обработка композицией на основе аминокислот значительно снижает уровень печеночных MCP-1 и MIP-1, которые являются лигандами C-C-хемокиновых рецепторов типов 2 (CCR2) и 5 (CCR5) соответственно (фиг. 8). Таким образом, обработка композицией на основе аминокислот обеспечивает переход иммунной системы в противовоспалительное состояние, что может сдерживать прогрессирование NASH.

Таблица 55. P-значения и кратные изменения для экспрессии генов, связанной с путем ACOX1, после обработки мышей STAM композицией на основе аминокислот (обработанные) по сравнению с контролем.

Ген	IPA восходящий регулятор	IPA название гена	IL10_путь	IL1b_путь	IL2 Путь	NFKB_путь	TGFb_путь	Кратное изменение контроле	p-значение контроле	Кратное изменение после обработки	Обработанные p-значения
Abcb1a	NFKB; IL10		IL10			NFKB		3,02	1,55E-06	-1,23	1,047E-01

										9	
Abcb1b	NFKB; IL10		IL1 0			NFK B		- 2,24	4,90E -03	1,27 2	9,745E -02
Acta1	TGFB						TGF B	7,96	5,87E -03	- 1,84 9	1,044E -01
Adora1	TGFB						TGF B	1,94	1,99E -05	- 1,22 2	3,262E -02
AK007436	NFKB	ADAMTS9				NFK B		2,32	6,38E -03	- 1,78 8	6,451E -02
AK043676	IL1b	PFKP		IL1 b				1,68	3,12E -03	- 1,46 2	1,586E -02
AK154184	IL1b; TGFB	CYBA		IL1 b			TGF B	1,99	1,02E -03	- 1,22 2	9,247E -02
AK158038	IL2	NAV1			IL 2			1,62	2,63E -02	- 1,65 9	1,587E -02
Atf5	IL1b; IL2			IL1 b	IL 2			1,71	3,00E -04	- 1,22 3	9,622E -02
Bcl2ald	IL1b; IL2; NFKB			IL1 b	IL 2	NFK B		4,00	1,74E -04	- 1,73 3	3,064E -02
Capn5	IL2				IL 2			1,51	2,05E -05	- 1,23 5	5,908E -03
Ccr1	IL1b;IL2; TGFB			IL1 b	IL 2		TGF B	2,82	1,28E -03	- 1,35 2	7,496E -02
Cd274	IL1b;IL2; NFKB			IL1 b	IL 2	NFK B		2,37	1,71E -07	- 1,28 2	1,506E -02
Cd83	IL1b;IL2; NFKB;TGFB			IL1 b	IL 2	NFK B	TGF B	2,41	5,36E -07	- 1,43 4	6,661E -03
Chst11	TGFB						TGF B	2,91	7,87E -06	- 1,30 8	1,881E -02

Clec2i	TGFB						TGFB	1,80	1,01E-03	1,226	5,963E-02
Egfr	NFKB					NFKB		1,98	1,31E-04	1,348	1,187E-02
Entpd1	IL2				IL2			1,87	1,84E-04	1,218	8,413E-02
Fgf21	TGFB						TGFB	49,56	1,03E-03	1,478	4,472E-02
Gabrd	TGFB						TGFB	5,82	1,48E-04	1,511	5,978E-02
Gbp4	IL1b;IL10	Gbp6	IL10	IL1b				1,60	1,01E-03	1,234	5,234E-02
Gbp5	IL10		IL10					1,81	7,82E-05	1,217	6,120E-02
Gm8909	IL1b;NFKB;IL10	HLA-A	IL10	IL1b		NFKB		4,03	8,19E-04	1,943	2,569E-02
Gpr85	TGFB						TGFB	2,46	1,77E-02	1,685	6,628E-02
Gucy2c	TGFB						TGFB	2,35	8,97E-03	1,395	1,080E-01
Hk2	IL1b;IL2			IL1b	IL2			2,00	2,01E-04	1,301	9,834E-02
Hsd17b6	TGFB						TGFB	2,89	4,20E-05	1,244	1,036E-02
Il1rn	IL1b;NFKB;TGFB;IL10		IL10	IL1b		NFKB	TGFB	4,43	5,94E-09	1,273	1,951E-02
Lama3	IL1b			IL1b				3,09	1,90E-05	1,650	5,542E-02
Lck	IL2				IL2			1,92	8,87E-04	1,24	3,027E-02

									6		
Lifr	IL1b;IL2; TGFB			IL1 b	IL 2		TGF B	- 4,43	2,43E -05	1,40 6	2,099E -02
Msr1	TGFB						TGF B	1,58	1,13E -03	- 1,22 6	5,836E -02
Mst1 r	TGFB						TGF B	2,08	4,17E -03	- 1,52 3	1,147E -02
Nlrp 3	TGFB						TGF B	1,93	1,30E -03	- 1,50 6	2,456E -02
P2ry 14	TGFB						TGF B	3,29	4,67E -05	- 1,26 8	4,039E -02
Pcsk 1	IL1b			IL1 b				2,07	9,00E -03	- 2,07 0	8,150E -02
Pla2 g4a	IL1b;TGFB			IL1 b			TGF B	2,10	7,94E -05	- 1,26 5	1,064E -01
Plb1	IL1b			IL1 b				2,01	2,09E -02	- 1,69 6	2,324E -02
Rgs1 6	IL1b;IL2; NFKB			IL1 b	IL 2	NFK B		7,68	2,47E -05	- 1,60 4	4,319E -02
Saa4	IL1b			IL1 b				- 1,72	4,76E -02	1,28 3	9,771E -02
Sele nbp2	TGFB;IL10	Selen bp1	IL1 0				TGF B	- 15,7 7	3,73E -05	3,01 5	2,916E -02
Sema 3b	TGFB						TGF B	4,12	4,78E -05	- 1,28 5	9,461E -02
Serp inal c	TGFB						TGF B	- 2,25	7,22E -09	1,29 0	5,612E -02
Serp inal e	TGFB						TGF B	- 43,2 0	3,93E -08	2,36 1	1,852E -02
Serp	IL1b;NFKB			IL1		NFK	TGF	-	1,85E	1,50	1,125E

ina3 k	;TGFB			b		B	B	2,95	-08	0	-02
Serp inb2	IL1b;NFKB			IL1 b		NFK B		1,94	4,98E -02	- 1,93 5	1,865E -02
Slc2 3a2	TGFB						TGF B	2,00	1,02E -05	- 1,25 8	2,229E -02
Slc2 a6	NFKB;IL10		IL1 0			NFK B		1,79	2,68E -02	- 1,28 1	9,775E -02
Slc7 a1	NFKB;TGFB					NFK B	TGF B	1,64	3,96E -03	- 1,32 4	8,657E -02
Slc7 a11	IL1b;IL10		IL1 0	IL1 b				65,4 5	1,35E -03	- 1,86 9	1,068E -01
Tk1	IL1b			IL1 b				- 2,40	4,99E -06	1,29 5	4,036E -02
Tlr1 1	IL10		IL1 0					1,66	6,11E -03	- 1,36 8	6,005E -02
Tlr2	IL1b;IL2; NFKB;TGFB ;IL10		IL1 0	IL1 b	IL 2	NFK B	TGF B	2,12	5,32E -05	- 1,30 0	5,430E -02
Trib 3	IL2;NFKB				IL 2	NFK B		2,40	3,14E -04	- 1,47 2	1,987E -02
Xcl1	IL2				IL 2			2,52	1,22E -03	- 1,79 6	6,279E -02

Композиция на основе аминокислот препятствует путям осуществления фиброгенеза

Фиброз является связующим звеном нескольких биологических процессов, таких как метаболическая дисрегуляция, воспаление и гибель клеток. Накопление липидов в гепатоцитах и хроническое воспаление индуцируют фиброгенную активацию звездчатых клеток печени (Wobser H, et al., Cell Res. 2009, которая полностью включена в настоящее описание посредством ссылки). Паттерн экспрессии генов в печени, полученный в результате обработки

композицией на основе аминокислот, согласовался с подавлением сигнального пути TGF- β , опосредующего развитие фиброза (фиг. 7D).

Появляется все больше свидетельств того, что CCR2/CCR5 и их лиганды, в том числе MCP-1/MIP-1, способствуют рекрутированию макрофагов и активации звездчатых клеток печени, что способствует фиброзу после повреждения ткани печени (Lefebvre E, et al., PLoS One 2016, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). Композиция на основе аминокислот проявляла сильную антифибротическую активность в модели STAM NASH посредством снижения передачи сигналов TGF- β в печени и белков MCP-1 и MIP-1 (фиг. 8).

Заключение

Композиция на основе аминокислот демонстрировала стабильную активность в отношении модификации заболевания как в STAM, так и в FATZO, представляющих собой мышечные модели NASH, в том числе улучшение в отношении NAS и ослабление баллонирования и фиброза. Активность композиции на основе аминокислот, по-видимому, обусловлена, по меньшей мере частично, увеличением уровня окисления жирных кислот, снижением уровней ключевых цитокинов и ослаблением путей транскрипции, связанных с воспалением печени и фиброзом.

Пример 10. Модель гепатоцитов в отношении стеатоза и воспаления

Гепатоцитная липотоксичность, по-видимому, является основной причиной повреждения клеток печени посредством окислительного стресса и стресса эндоплазматического ретикулума (ER). Способность аминокислот влиять в отношении стеатоза (накопления липидов) и воспаления в гепатоцитах оценивали с использованием первичных гепатоцитов человека (Lonza, TRL).

Посев и поддержание клеток

Первичные гепатоциты с номерами партий от двух здоровых доноров-людей высевали в день 0 при плотности 6×10^4 клеток в 96-луночные оптические микропланшеты (Thermofisher) в среду для посева гепатоцитов (среда William's E (Gibco), дополненную 10% FBS, инактивированной нагреванием (Atlanta Bio), 2 mM Glutamax (

Gibco), 1x ITS plus (системы R&D) и 0,2% примоцина (InVivoGen), и инкубировали в течение 6 часов при 37°C, 5% CO₂. Через 6 часов клетки дважды промывали 150 мкл среды William E и инкубировали в течение ночи при 37°C, 5% CO₂ в бессывороточной культуральной среде для гепатоцитов (среда, определенная для гепатоцитов (Corning)) с добавлением 5 мкг рекомбинантного EGF человека (Corning), 2 mM Glutamax (Gibco) и 1x пенициллина/стрептомицина. В день 1 клетки дважды промывали с помощью 150 мкл на лунку среды Вильяма Е (Gibco) и инкубировали в течение 24 часов в культуральной среде для гепатоцитов в тех же условиях, которые описаны выше.

Предварительная обработка с помощью аминокислот

В день 2 клетки дважды промывали 150 мкл DPBS 1X (Gibco) и поддерживали в бескислотной WEM (US Biologicals), содержащей определенную специфическую концентрацию аминокислот, исходя из средних физиологических концентраций в крови. Значения опубликованы в Базе данных о метаболоме человека (Wishart DS, Tzur D, Knox C, et al., *HMDB: the Human Metabolome Database*. *Nucleic Acids Res.* 2007 Jan; 35(Database issue):D521-6. [17202168](#); включенный в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). Данная специфическая среда дополнена 11 mM глюкозы, 0,272 mM пирувата натрия и дозами согласно кривой определенных композиций на основе аминокислот (т. е. носителя, LIVRQ+N-ацетилцистеина, LIVRQ, RQ+N-ацетилцистеина, N-ацетилцистеина отдельно, LIV, или отдельно с L-лейцином, L-изолейцином, L-валином, L-аргинином, L-глутамином и L-цистеином) в различных диапазонах концентраций. Клетки поддерживали в данной определенной среде в течение 24 часов при 37°C, 5% CO₂.

Совместная обработка с помощью свободных жирных кислот и комбинации различных аминокислот

После предварительной обработки клетки подвергали воздействию свободных жирных кислот (FFA) при 250 мкМ в соотношении 2:1 (олеат:пальмитат) с добавлением TNF-α (Thermofisher) в концентрации 1 нг/мл или наполнителя. Клетки инкубировали со смесью FFA и с различными комбинациями аминокислот в течение 24 часов при 37°C, 5% CO₂. После 24-часовой

инкубации среду удаляли для анализа цитокинов и заменяли свежей средой, предусматривающей те же стимулирующие условия и концентрации аминокислот. Клетки инкубировали в течение дополнительных 48 часов в течение 72 часов стимуляции FFA и TNF α в общем.

Анализ цитокинов через 24ч. с помощью ELISA

CCL2 (MCP-1) человека измеряли с помощью ELISA (Human CCK2/MCP-1 DuoSet ELISA, R&D Systems) при разведении 1/5 или 1/10 в 1X разбавителя для реагентов (Вспомогательный набор для реагентов 2, R&D Systems). Данные нормализовали относительно удельной плотности клеток на лунку, определенной по количеству ядер, окрашенных Hoechst 3342 (Life Technologies) при флуоресцентной микроскопии, описанной ниже.

Анализ внутриклеточного накопления липидов через 72 ч. с помощью флуоресцентной микроскопии

Через 72 часа клетки дважды промывали в 100 мкл PBS 1x (Gibco), фиксировали 4% параформальдегидом и дважды промывали PBS 1x (100 мкл). После фиксации липиды окрашивали красным нейтральным LipidTOX HCS (Thermofisher Scientific), разбавленным 1000х, и ядра окрашивали Hoechst 3342 (Life Technologies), разбавленным до 4 мкг/мл. Нейтральный липидный краситель LipidTOX™ имеет чрезвычайно высокое сродство к каплям нейтрального липида, что было обнаружено с помощью флуоресцентной микроскопии с использованием многопараметрического устройства визуализации (Molecular Devices).

Результаты

Фенотипы накопления липидов и стеатоза

Было обнаружено, что первичные гепатоциты человека от здоровых доноров характеризуются низкими уровнями накопления липидов (фиг. 9А–9Д). Обработка клеток свободными жирными кислотами (FF) + TNF α индуцировала накопление липидов (фиг. 9I–9L) с фенотипом макростеатоза. Обработка посредством LIVRQNAS обеспечила изменение фенотипа гепатоцитов из макростеатоза в микростеатоз (фиг. 9Е–9Н).

Секреция MCP1/CCL2

В таблицах 56–59 показана исходная вычитаемая секреция MCP1/CCL2 в первичных клетках гепатоцитов человека от двух здоровых доноров (донора 1 в таблицах 56 и 57 и донора 2 в таблицах 58 и 59). LIVRQNAS, LIVRQNAS+G, LIVRQNAS+S, LIVRQ и RQNAS обеспечивали значительное уменьшение секреции MCP1/CCL2 у обоих доноров. Однако комбинация LIV значительно увеличивала секрецию MCP1/CCL2 только у одного из доноров. Добавление аргинина (R) и глутамина (Q) к комбинации LIV уменьшало секрецию MCP1/CCL2 у обоих доноров по сравнению с LIV отдельно. Показано, что отдельно N-ацетилцистеин и глутамин обеспечивают значительное уменьшение секреции MCP1/CCL2, в то время как аргинин обеспечивал увеличение секреции MCP1. Изолейцин, лейцин и валин не влияли в отношении секреции MCP1/CCL2.

Таблица 56. Изменения в экспрессии MCP1 у донора 1 после введения композиций на основе аминокислот

Аминокислотная добавка	Конц. (X)	Экспрессия MCP1 относительно контроля – донора 1				
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений	P-значение *	Значимость
LIVRQNAS	40	– 24,1616	0,032252	3	0,0001	****
LIVRQNAS	30	– 22,2916	2,119583	3	0,0001	****
LIVRQNAS	20	– 18,4363	0,850597	3	0,0005	***
LIVRQNAS	10	– 14,3383	1,854977	3	0,0074	**
LIVRQNAS	1	0	1,048045	3		
LIVRQNAS+Г	40	– 22,0824	0,873105	3	0,0001	****
LIVRQNAS+Г	30	– 19,2605	1,611788	3	0,0003	***
LIVRQNAS+Г	20	– 17,5807	2,893835	3	0,0009	***
LIVRQNAS+Г	10	– 13,7521	3,068991	3	0,0106	*
LIVRQNAS+Г	1	0	1,682719	3		
LIVRQNAS+S	40	–	0,340537	3	0,0001	****

		32,4703				
LIVRQ+NAC+S	30	-30,768	1,339048	3	0,0001	****
LIVRQ+NAC+S	20	- 25,5964	1,854519	3	0,0001	****
LIVRQ+NAC+S	10	- 17,8326	1,974033	3	0,0008	***
LIVRQ+NAC+S	1	2,37E- 15	18,41384	3		
LIV	40	15,5205 2	6,323205	3	0,0094	**
LIV	30	12,3111	10,02706	3	0,0475	*
LIV	20	12,6686	4,109608	3	0,0401	*
LIV	10	- 5,18869	1,579468	3	0,6477	Н.з.
LIV	1	-1,2E- 15	8,178943	3		
LIVRQ	40	- 25,9576	0,484283	3	0,0028	**
LIVRQ	30	- 23,6562	2,599721	3	0,0099	**
LIVRQ	20	- 13,4723	3,427666	3	0,6401	Н.з.
LIVRQ	10	- 9,22141	7,599407	3	0,9986	Н.з.
LIVRQ	1	- 8,23198	5,80889	3		
RQ+NAC	40	- 21,4681	2,903892	3	0,0003	***
RQ+NAC	30	- 17,1873	5,202568	3	0,0038	**
RQ+NAC	20	- 12,1782	2,907484	3	0,0506	Н.з.
RQ+NAC	10	- 8,89378	4,748653	3	0,206	Н.з.
RQ+NAC	1	1,18E- 15	10,02527	3		
N- ацетилцистеин	40	- 17,6065	1,211739	3	0,0009	***
N- ацетилцистеин	20	- 10,8919	2,27818	3	0,0545	Н.з.
N- ацетилцистеин	10	- 2,49755	8,795693	3	0,9424	Н.з.

N-ацетилцистеин	5	– 0,76286	7,457085	3	0,9991	Н.з.
N-ацетилцистеин	0	0	6,716428	3		

Таблица 57. Изменения в экспрессии МСР1 у донора 1 после введения композиций на основе одной аминокислоты

Аминокислотная добавка	Конц. (мкМ)	Экспрессия МСР1 относительно контроля – донора 1				
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений	P-значение *	Значимость
Валин	23420	14,16805	19,23365	3	0,6777	Н.з.
Валин	11710	77,73396	137,82	3	0,9998	Н.з.
Валин	4684	23,6867	46,48697	3	0,2502	Н.з.
Валин	234	-2,4E-15	13,86902	3		
Аргинин	5440	10,9386	4,79774	3	0,0057	**
Аргинин	2720	6,526801	4,266971	3	0,1517	Н.з.
Аргинин	1088	5,114414	4,685563	3	0,3321	Н.з.
Аргинин	109	2,37E-15	0,666016	3		
Глутамин	22484	– 21,8392	1,113443	3	0,0004	***
Глутамин	11242	– 9,00139	1,68951	3	0,2459	Н.з.
Глутамин	3747	– 0,89805	6,374471	3	0,9991	Н.з.
Глутамин	749	0	9,549143	3		
Изолейцин	6639	-0,205	2,292188	3	0,9998	Н.з.
Изолейцин	3320	– 2,41722	2,382379	3	0,4907	Н.з.
Изолейцин	1328	– 0,30729	2,409691	3	0,9992	Н.з.
Изолейцин	66	-1,2E-15	3,163838	3		
Лейцин	15270	– 1,36762	3,37035	3	0,8675	Н.з.
Лейцин	7635	1,89550	3,757642	3	0,6872	Н.з.

		6				
Лейцин	3054	3,34048 9	3,016641	3	0,2201	Н.з.
Лейцин	153	5,92E- 16	3,132507	3		
N- ацетилцистеин	10000	- 17,6065	1,211739	3	0,0009	***
N- ацетилцистеин	5000	- 10,8919	2,27818	3	0,0545	Н.з.
N- ацетилцистеин	2500	- 2,49755	8,795693	3	0,9424	Н.з.
N- ацетилцистеин	1000	- 0,76286	7,457085	3	0,9991	Н.з.
N- ацетилцистеин	0	0	6,716428	3		

Таблица 58. Изменения в экспрессии МСР1 у донора 2 после введения композиций на основе аминокислот

Аминокислотная добавка	Конц. (X)	Экспрессия МСР1 относительно контроля – донора 2				
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значени й	P- значение *	Значимост ь
LIVRQAC	40	-24,5376	1,632923	3	0,0001	****
LIVRQAC	30	-13,6824	2,562571	3	0,0001	****
LIVRQAC	20	-8,42053	1,545343	3	0,0001	****
LIVRQAC	10	2,126223	0,453924	3	0,0007	***
LIVRQAC	1	-4,7E-15	0,412226	3		
LIVRQAC+Г	40	-35,3651	2,08381	3	0,0007	***
LIVRQAC+Г	30	-30,3247	5,225183	3	0,001	***
LIVRQAC+Г	20	-17,0719	4,522244	3	0,0119	*
LIVRQAC+Г	10	-14,2586	2,767898	3	0,049	*
LIVRQAC+Г	1	-7,1E-15	7,613666	3		
LIVRQAC+S	40	-35,8381	1,404782	3	0,0001	****
LIVRQAC+S	30	-30,9946	2,372062	3	0,0001	****
LIVRQAC+S	20	-16,8831	3,223007	3	0,0004	***
LIVRQAC+S	10	-5,60595	10,2119	3	0,1887	
LIVRQAC+S	1	2,37E-15	4,4168	3		
LIV	40	-46,7898	8,664441	3	0,3692	Н.з.
LIV	30	-34,5953	16,84743	3	0,6246	Н.з.
LIV	20	-28,0851	31,84348	3	0,7684	Н.з.
LIV	10	-11,0006	72,74556	3	0,9889	Н.з.

LIV	1	9,47E-15	60,93638	3		
LIVRQ	40	-129,802	7,067989	3	0,0008	***
LIVRQ	30	-110,034	4,53852	3	0,0042	**
LIVRQ	20	-33,3611	31,87706	3	0,6524	
LIVRQ	10	-3,30904	71,03267	3	0,9999	
LIVRQ	1	-4,7E-15	46,12987	3		
RQNAC	40	-133,48	1,908424	3	0,0006	***
RQNAC	30	-123,712	1,043889	3	0,0013	**
RQNAC	20	-109,575	5,533323	3	0,0044	**
RQNAC	10	-55,8583	22,72309	3	0,2273	
RQNAC	1	1,42E-14	43,79031	3		
N-ацетилцистеин	10000	-28,4419	1,694	3	0,0001	***
N-ацетилцистеин	5000	-10,5725	4,362178	3	0,0012	**
N-ацетилцистеин	2500	-4,0591	5,600773	3	0,0572	Н.з.
N-ацетилцистеин	1000	1,602474	3,423109	3	0,0001	****
N-ацетилцистеин	0	0	2,068861	3		

Таблица 59. Изменения в экспрессии МСР1 у донора 2 после введения композиций на основе одной аминокислоты

Аминокислотная добавка	Конц. (мкМ)	Экспрессия МСР1 относительно контроль – донор 2				
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений	P-значение *	Значимость
Валин	23420	-30,7921	22,55378	3	0,6118	Н.з.
Валин	11710	38,24762	28,44112	3	0,4268	Н.з.
Валин	4684	10,79011	51,87642	3	0,9835	Н.з.
Валин	234	-1,4E-14	30,91388	3		
Аргинин	5440	8,493664	22,98385	3	0,9913	Н.з.
Аргинин	2720	24,06261	63,49489	3	0,7429	Н.з.
Аргинин	1088	24,95224	52,94171	3	0,7192	Н.з.
Аргинин	109	-4,7E-15	11,27976	3		
Глутамин	22484	-138,873	10,74317	3	0,0001	****
Глутамин	11242	-90,6558	15,43989	3	0,0037	**
Глутамин	3747	-45,0574	41,63249	3	0,2474	Н.з.
Глутамин	749	2,84E-14	59,86955	3	0,7631	
Изолейцин	6639	18,62132	26,01824	3	0,5663	Н.з.

Изолейцин	3320	-5,64461	7,719105	3	0,9882	Н.з.
Изолейцин	1328	26,62309	5,65413	3	0,2613	Н.з.
Изолейцин	66	0	4,245462	3		
Лейцин	15270	-26,6436	10,08177	3	0,2607	Н.з.
Лейцин	7635	-2,98815	21,00205	3	0,9989	Н.з.
Лейцин	3054	16,11014	8,662188	3	0,68	Н.з.
Лейцин	153	-4,7E-15	7,63396	3		
N-ацетилцистеин	10000	-28,4419	1,694	3	0,0001	***
N-ацетилцистеин	5000	-10,5725	4,362178	3	0,0012	**
N-ацетилцистеин	2500	-4,0591	5,600773	3	0,0572	Н.з.
N-ацетилцистеин	1000	1,602474	3,423109	3	0,0001	****
N-ацетилцистеин	0	0	2,068861	3		

Пример 11. Звездчатая клетка печени– воспалительный ответ TNF α

Способы

Первичные звездчатые клетки печени человека получали от Samsara Sciences на основе следующих критериев отбора доноров: взрослый возраст (от 18 до 50 лет), нормальный BMI (>18,5 и<25) и отсутствие искажающего результаты заболевания печени. Первичные звездчатые клетки печени человека, выращенные в полной среде HSC до ~ 80% конфлюэнтности в колбах T75 или T150 ниже пассажа 10, высеивали в стерильные 96-луночные оптические пластиковые микропланшеты с покрытием из коллагена I (ThermoScientific, 152036) при 4000 клеток на лунку (~1250 клеток на см²) и инкубировали в течение 6 часов при 37°C, 5% CO₂, в инкубаторе с увлажнением.

Через 6 часов планшеты извлекали из инкубатора, а среду осторожно пипетировали и промывали один раз с помощью 150 мкл на лунку DPBS. DPBS удаляли и среду для предварительной обработки ($\pm$ выпадение отдельных аминокислот, 1xHMDb DMEM+3% диализированная FBS+0,2% Primocin, $\pm$ дополнительная доза аминокислот; см. эксперимент в отношении состава среды) наносили на клетки при 150 мкл на лунку. Планшеты возвращали в инкубатор

на ночь, ~ 14–15 часов.

После предварительной обработки в течение ночи среду удаляли из клеток и применяли ту же среду для предварительной обработки, в которую теперь добавляли 3 нг/мл TNF α . Каждый планшет содержал 3 нг/мл TNF α в среде с 1X концентрацией аминокислоты плазмы крови человека (HMDB или PAA), 0 нг/мл в 1XHMDB и 3 нг/мл TNF α +50 нМ бенгамида в 1XHMDB, что служило в качестве контроля. Планшеты инкубировали в течение 12 часов при 37°C, 5% CO₂.

После 12-часовой стимуляции посредством TNF α супернатант удаляли и замораживали при -80°C в двух отдельных аликвотах. Планшеты осторожно промывали один раз с помощью DPBS и 100 мкл на лунку 1XHMDB DMEM+3% диализированного FBS+0,2% примоцина+10% реагента ССК-8 для определения жизнеспособности (Dojindo). Планшеты инкубировали в течение 1 часа при 37°C, 5% CO₂.

После 1 часа инкубации жизнеспособность измеряли на планшет-ридере Synergy (поглощение при 977 (исследуемый), 900 (эталон) и 450 (ССК8) нм). Немедленно среду удаляли и планшеты фиксировали с помощью 70 мкл на лунку 4% параформальдегида в PBS при комнатной температуре в течение 20 минут с последующими двумя промывками с помощью 150 мкл PBS и хранили с 100 мкл на лунку PBS при 4°C до проведения иммунофлуоресцентного окрашивания.

CCL2/MCP1 человека и IL-6 человека измеряли с помощью ELISA (Human CCK2/MCP-1 DuoSet ELISA, R&D Systems; Human IL-6 DuoSet ELISA, R&D Systems) при разведении 1/5 и 1/20 в 1X разбавителе для реагентов (Вспомогательный набор для реагентов 2, R&D Systems). Данные нормализовали относительно удельной плотности клеток на лунку, определенной по количеству окрашенных Hoechst ядер.

Результаты

Провоспалительная секреция хемокина MCP-1

В таблицах 60–63 показана нормализованная на клетку секреция хемокинов MCP-1 в первичных звездчатых клетках человека от двух доноров в виде кратного изменения по сравнению с аминокислотным фоном плазмы крови. Статистическая значимость

рассчитывалась с помощью одностороннего ANOVA с множественным сравнительным тестом Даннетта в каждой группе обработки. LIVRQ_{NAC}+G и RQ_{NAC} обеспечивают значительное уменьшение секреции MCP-1 у обоих доноров. LIVRQ_{NAC}, LIVRQ_{NAC}+S обеспечивали уменьшение секреции MCP1, и оно было статистически значимым у одного из двух доноров. По отдельности каждый из валина, аргинина и лейцина не оказывал значительного влияния в отношении секреции MCP-1. Глутамин обеспечивал уменьшение секреции MCP1 у обоих доноров, но оно было статистически значимым только у одного из двух доноров. N-ацетилцистеин обеспечивал значительное уменьшение секреции MCP-1 у обоих доноров.

Таблица 60. Изменения в секреции MCP1 у донора 3 после введения композиций на основе аминокислот

Аминокислотная добавка	Конц. (X)	Кратное изменение секреции MCP1, нормализованное на клетку				
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений	Значимость	P-значение
LIVRQ _{NAC}	40	0,6237	0,2500	3	Н.з.	0,2763
LIVRQ _{NAC}	30	0,6180	0,2436	3	Н.з.	0,2657
LIVRQ _{NAC}	20	0,5679	0,1728	3	Н.з.	0,1863
LIVRQ _{NAC}	10	0,5548	0,2139	3	Н.з.	0,1694
LIVRQ _{NAC}	1	1,0000	0,3619	3		
LIVRQ _{NAC} +Г	40	0,6216	0,0903	3	**	0,0036
LIVRQ _{NAC} +Г	30	0,6742	0,0549	3	**	0,0095
LIVRQ _{NAC} +Г	20	0,6373	0,0888	3	**	0,0047
LIVRQ _{NAC} +Г	10	0,7075	0,0610	3	*	0,0179
LIVRQ _{NAC} +Г	1	1,0000	0,1704	3		
LIVRQ _{NAC} +S	40	0,5911	0,1451	3	Н.з.	0,2045
LIVRQ _{NAC} +S	30	0,5932	0,1943	3	Н.з.	0,2077
LIVRQ _{NAC} +S	20	0,5760	0,1681	3	Н.з.	0,1828
LIVRQ _{NAC} +S	10	0,6820	0,2396	3	Н.з.	0,3845
LIVRQ _{NAC} +S	1	1,0000	0,4098	3		
LIV	40	1,2677	0,5786	3	Н.з.	0,7802
LIV	30	1,3632	0,5837	3	Н.з.	0,8368
LIV	20	1,3336	0,4754	3	Н.з.	0,7964
LIV	10	1,3745	0,5427	3	Н.з.	0,9132
LIV	1	1,0000	0,3186	3		
LIVRQ	40	1,3042	0,4140	3	Н.з.	0,7695

LIVRQ	30	1,2208	0,4403	3	Н.э.	0,9036
LIVRQ	20	0,9915	0,3521	3	Н.э.	0,9999
LIVRQ	10	0,9968	0,3907	3	Н.э.	0,9999
LIVRQ	1	1,0000	0,4257	3		
RQNAC	40	0,3220	0,0282	3	****	0,0001
RQNAC	30	0,4353	0,0941	3	****	0,0001
RQNAC	20	0,4629	0,0998	3	***	0,0001
RQNAC	10	0,6513	0,0925	3	**	0,0028
RQNAC	1	1,0000	0,1132	3		
N-ацетилцистеин	40	0,4485	0,0587	3	***	0,0002
N-ацетилцистеин	20	0,5413	0,1018	3	***	0,0009
N-ацетилцистеин	10	0,6565	0,0502	3	**	0,007
N-ацетилцистеин	5	0,8492	0,1515	3	Н.э.	0,2738
N-ацетилцистеин	0	1,0000	0,1142	3		

Таблица 61. Изменения в секреции МСР1 у донора 3 после введения композиций на основе одной аминокислоты

Аминокислотная добавка	Конц. (мкМ)	Кратное изменение секреции МСР1, нормализованное на клетку				
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений	Значимость	P-значение
Валин	23420	1,2651	0,1295	3	Н.э.	0,1126
Валин	11710	1,0204	0,1126	3	Н.э.	0,9956
Валин	4684	1,0630	0,0878	3	Н.э.	0,8999
Валин	234	1,0000	0,2008	3		
Аргинин	5440	0,7840	0,2753	3	Н.э.	0,7069
Аргинин	2720	0,8821	0,2249	3	Н.э.	0,9264
Аргинин	1088	0,9435	0,3221	3	Н.э.	0,9903
Аргинин	109	1,0000	0,3404	3		
Глутамин	22484	0,6212	0,1952	3	Н.э.	0,2465
Глутамин	11242	0,6106	0,2085	3	Н.э.	0,226
Глутамин	3747	0,6036	0,2596	3	Н.э.	0,2135
Глутамин	749	0,7048	0,2473	3	Н.э.	0,4593
Глутамин	562	1,0000	0,2185	3		
Изолейцин	6639	1,2084	0,1334	3	Н.э.	0,284
Изолейцин	3320	1,2169	0,0589	3	Н.э.	0,2565
Изолейцин	1328	1,5550	0,2070	3	**	0,0038
Изолейцин	66	1,0000	0,1188	3		
Лейцин	15270	1,1808	0,2601	3	Н.э.	0,5156
Лейцин	7635	1,3054	0,1748	3	Н.э.	0,1491
Лейцин	3054	1,1479	0,0605	3	Н.э.	0,6605

Лейцин	153	1,0000	0,0784	3		
N-ацетилцистеин	10000	0,4485	0,0587	3	***	0,0002
N-ацетилцистеин	5000	0,5413	0,1018	3	***	0,0009
N-ацетилцистеин	2500	0,6565	0,0502	3	**	0,007
N-ацетилцистеин	1000	0,8492	0,1515	3	Н.э.	0,2738
N-ацетилцистеин	0	1,0000	0,1142	3		

Таблица 62. Изменения в секреции МСР1 у донора 4 после введения композиций на основе аминокислот

Аминокислотная добавка	Конц. (X)	Кратное изменение секреции МСР1, нормализованное на клетку				
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений	Значимость	P-значение
LIVRQ _{NAC}	40	0,7791	0,0740	3	Н.э.	0,1328
LIVRQ _{NAC}	30	0,6333	0,1114	3	*	0,0116
LIVRQ _{NAC}	20	0,6997	0,1013	3	*	0,0352
LIVRQ _{NAC}	10	0,8114	0,1271	3	Н.э.	0,2216
LIVRQ _{NAC}	1	1,0000	0,1607	3		
LIVRQ _{NAC} +Г	40	0,6738	0,0979	3	*	0,0454
LIVRQ _{NAC} +Г	30	0,7117	0,0783	3	Н.э.	0,0794
LIVRQ _{NAC} +Г	20	0,6735	0,1127	3	*	0,0452
LIVRQ _{NAC} +Г	10	0,7682	0,0563	3	Н.э.	0,1778
LIVRQ _{NAC} +Г	1	1,0000	0,2452	3		
LIVRQ _{NAC} +S	40	0,5780	0,0781	3	**	0,0025
LIVRQ _{NAC} +S	30	0,5393	0,1185	3	**	0,0013
LIVRQ _{NAC} +S	20	0,6487	0,0732	3	**	0,0085
LIVRQ _{NAC} +S	10	0,6872	0,0118	3	*	0,017
LIVRQ _{NAC} +S	1	1,0000	0,1803	3		
LIV	40	0,7010	0,1399	3	**	0,0059
LIV	30	0,8883	0,0530	3	Н.э.	0,3745
LIV	20	0,9284	0,0579	3	Н.э.	0,7114
LIV	10	0,8663	0,0569	3	Н.э.	0,2428
LIV	1	1,0000	0,0928	3		
LIVRQ	40	1,2235	0,0592	3	Н.э.	0,4365
LIVRQ	30	1,1653	0,0558	3	Н.э.	0,6679
LIVRQ	20	0,8845	0,2698	3	Н.э.	0,862
LIVRQ	10	1,0110	0,0738	3	Н.э.	0,9999
LIVRQ	1	1,0000	0,3016	3		
RQ _{NAC}	40	0,4312	0,0994	3	***	0,0006
RQ _{NAC}	30	0,3910	0,0649	3	***	0,0003
RQ _{NAC}	20	0,5579	0,2079	3	**	0,0037

RQNAC	10	0,5545	0,0663	3	**	0,0035
RQNAC	1	1,0000	0,0987	3		
N-ацетилцистеин	40	0,5011	0,0756	3	***	0,0001
N-ацетилцистеин	20	0,6728	0,1024	3	**	0,003
N-ацетилцистеин	10	0,8033	0,1101	3	Н.з.	0,058
N-ацетилцистеин	5	0,6437	0,0648	3	**	0,0017
N-ацетилцистеин	0	1,0000	0,0673	3		

Таблица 63. Изменения в секреции MCP1 у донора 4 после введения композиций на основе одной аминокислоты

Аминокислотная добавка	Конц. (мкМ)	Кратное изменение секреции MCP1, нормализованное на клетку				
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений	Значимость	P-значение
Валин	23420	1,1525	0,0406	3	Н.з.	0,9999
Валин	11710	1,1544	0,1743	3	Н.з.	0,8877
Валин	4684	1,0942	0,0846	3	Н.з.	0,3545
Валин	234	1,0000	0,1464	3		
Аргинин	5440	0,9456	0,0639	3	Н.з.	0,9076
Аргинин	2720	1,0446	0,0741	3	Н.з.	0,9449
Аргинин	1088	1,0453	0,1733	3	Н.з.	0,9423
Аргинин	109	1,0000	0,1486	3		
Глутамин	22484	0,7039	0,0544	3	**	0,0065
Глутамин	11242	0,7129	0,2237	3	**	0,0077
Глутамин	3747	0,6639	0,0467	3	**	0,0027
Глутамин	749	0,7782	0,0860	3	*	0,0452
Глутамин	562	1,0000	0,0709	6		
Изолейцин	6639	0,9103	0,0536	3	Н.з.	0,5597
Изолейцин	3320	0,8830	0,0872	3	Н.з.	0,3538
Изолейцин	1328	1,3338	0,1099	3	**	0,0044
Изолейцин	66	1,0000	0,0853	3		
Лейцин	15270	1,5745	0,0844	3	Н.з.	0,1886
Лейцин	7635	1,7129	0,6026	3	Н.з.	0,0885
Лейцин	3054	1,5342	0,1746	3	Н.з.	0,2332
Лейцин	153	1,0000	0,2040	3		
N-ацетилцистеин	10000	0,5011	0,0756	3	***	0,0001
N-ацетилцистеин	5000	0,6728	0,1024	3	**	0,003
N-ацетилцистеин	2500	0,8033	0,1101	3	Н.з.	0,058
N-ацетилцистеин	1000	0,6437	0,0648	3	**	0,0017
N-ацетилцистеин	0	1,0000	0,0673	3		

Секреция цитокина IL-6

В таблицах 64–67 показана нормализованная на клетку секреция цитокина IL-6 в первичных звездчатых клетках человека от двух доноров в виде кратного изменения по сравнению с аминокислотным фоном плазмы крови. Статистическая значимость рассчитывалась с помощью одностороннего ANOVA с множественным сравнительным тестом Даннетта в каждой группе обработки. LIVRQ_{NAC}, LIVRQ_{NAC}+S и RQ_{NAC} обеспечивали значительное уменьшение секреции IL-6 у одного из двух доноров. LIVRQ_{NAC}+G, LIVRQ_{NAC}+S и RQ_{NAC} обеспечивали уменьшение секреции IL-6 у обоих доноров. LIV и LIVRQ не оказывали значительного влияния в отношении секреции IL-6 ни у одного из доноров. Отдельно валин, аргинин, изолейцин и лейцин не оказывали значительного влияния в отношении секреции IL-6. Глутамин обеспечивал уменьшение секреции IL-6 у обоих доноров, но оно было статистически значимым только у одного из двух доноров. Глутамин обеспечивал значительное уменьшение секреции IL-6 у обоих доноров.

Таблица 64. Изменения в секреции цитокина IL-6 у донора 1 после введения композиций на основе аминокислот

Аминокислотная добавка	Конц. (X)	Кратное изменение секреции IL-6, нормализованное на клетку				
		Средне е значен ие	Станд. отклонен ие	Число значен ий	Значимо сть	P- значен ие
LIVRQ _{NAC}	40	0,4857	0,0915	3	***	0,0004
LIVRQ _{NAC}	30	0,5667	0,0941	3	**	0,0014
LIVRQ _{NAC}	20	0,6671	0,0431	3	**	0,0088
LIVRQ _{NAC}	10	0,6579	0,1231	3	**	0,0074
LIVRQ _{NAC}	1	1,0000	0,1361	3		
LIVRQ _{NAC} +Г	40	0,4995	0,1427	3	Н.з.	0,0949
LIVRQ _{NAC} +Г	30	0,5722	0,2185	3	Н.з.	0,1679
LIVRQ _{NAC} +Г	20	0,6185	0,1769	3	Н.з.	0,2376
LIVRQ _{NAC} +Г	10	0,7040	0,2809	3	Н.з.	0,4276
LIVRQ _{NAC} +Г	1	1,0000	0,3513	3		
LIVRQ _{NAC} +S	40	0,5397	0,1569	3	*	0,0105
LIVRQ _{NAC} +S	30	0,5513	0,1190	3	*	0,0122
LIVRQ _{NAC} +S	20	0,6264	0,1593	3	*	0,0338
LIVRQ _{NAC} +S	10	0,6799	0,1218	3	Н.з.	0,0703

LIVRQ _{NAC} +S	1	1,0000	0,1671	3		
LIV	40	1,3536	0,4767	3	Н.з.	0,6216
LIV	30	1,2423	0,3135	3	Н.з.	0,8437
LIV	20	1,2321	0,4818	3	Н.з.	0,8611
LIV	10	1,1421	0,3489	3	Н.з.	0,9704
LIV	1	1,0000	0,1647	3		
LIVRQ	40	0,8274	0,2003	3	Н.з.	0,7863
LIVRQ	30	0,8880	0,2175	3	Н.з.	0,938
LIVRQ	20	0,8468	0,1100	3	Н.з.	0,8431
LIVRQ	10	0,9247	0,2696	3	Н.з.	0,984
LIVRQ	1	1,0000	0,3311	3		
RQ _{NAC}	40	0,3958	0,0947	3	*	0,0109
RQ _{NAC}	30	0,4433	0,1317	3	*	0,0177
RQ _{NAC}	20	0,4936	0,1079	3	*	0,0297
RQ _{NAC}	10	0,5729	0,1741	3	Н.з.	0,0674
RQ _{NAC}	1	1,0000	0,3440	3		
N-ацетилцистеин	40	0,5716	0,2306	3	Н.з.	0,2067
N-ацетилцистеин	20	0,6121	0,1718	3	Н.з.	0,2729
N-ацетилцистеин	10	0,7354	0,2816	3	Н.з.	0,5703
N-ацетилцистеин	5	0,7141	0,2509	3	Н.з.	0,5098
N-ацетилцистеин	0	1,0000	0,3472	3		

Таблица 65. Изменения в секреции цитокина IL-6 у донора 1 после введении композиций на основе одной аминокислоты

Аминокислотная добавка	Конц. (мкМ)	Кратное изменение секреции IL-6, нормализованное на клетку				
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений	Значимость	P-значение
Валин	23420	1,0404	0,2175	3	Н.з.	0,9949
Валин	11710	0,9562	0,3332	3	Н.з.	0,9935
Валин	4684	0,9790	0,1777	3	Н.з.	0,9993
Валин	234	1,0000	0,2868	3		
Аргинин	5440	0,7776	0,1994	3	Н.з.	0,6927
Аргинин	2720	1,0231	0,4381	3	Н.з.	0,9993
Аргинин	1088	0,9828	0,2957	3	Н.з.	0,9997
Аргинин	109	1,0000	0,1728	3		
Глутамин	22484	0,5138	0,0818	3	**	0,0046
Глутамин	11242	0,5136	0,1189	3	**	0,0046
Глутамин	3747	0,5460	0,0891	3	**	0,0072
Глутамин	749	0,6320	0,1181	3	*	0,0249

Глутамин	562	1,0000	0,2226	3		
Изолейцин	6639	1,0859	0,1489	3	Н.з.	0,764
Изолейцин	3320	1,1156	0,0776	3	Н.з.	0,5903
Изолейцин	1328	1,0233	0,1536	3	Н.з.	0,9922
Изолейцин	66	1,0000	0,1276	3		
Лейцин	15270	1,0767	0,0246	3	Н.з.	0,853
Лейцин	7635	1,1215	0,0872	3	Н.з.	0,6249
Лейцин	3054	1,1762	0,2273	3	Н.з.	0,3655
Лейцин	153	1,0000	0,1535	3		
N-ацетилцистеин	10000	0,5716	0,2306	3	Н.з.	0,2067
N-ацетилцистеин	5000	0,6121	0,1718	3	Н.з.	0,2729
N-ацетилцистеин	2500	0,7354	0,2816	3	Н.з.	0,5703
N-ацетилцистеин	1000	0,7141	0,2509	3	Н.з.	0,5098
N-ацетилцистеин	0	1,0000	0,3472	3		

Таблица 66. Изменения в секреции цитокина IL-6 у донора 2 после введения композиций на основе аминокислот

Аминокислотная добавка	Конц. (X)	Кратное изменение секреции IL-6, нормализованное на клетку				
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений	Значимость	P-значение
LIVRQNAC	40	0,9911	0,1150	3	Н.з.	0,9998
LIVRQNAC	30	0,9560	0,0473	3	Н.з.	0,9404
LIVRQNAC	20	1,0008	0,1450	3	Н.з.	0,9999
LIVRQNAC	10	1,0845	0,0707	3	Н.з.	0,6567
LIVRQNAC	1	1,0000	0,0553	3		
LIVRQNAC+Г	40	0,8055	0,1705	3	Н.з.	0,4153
LIVRQNAC+Г	30	0,8218	0,1567	3	Н.з.	0,4855
LIVRQNAC+Г	20	0,9236	0,1642	3	Н.з.	0,9342
LIVRQNAC+Г	10	1,1076	0,2097	3	Н.з.	0,8216
LIVRQNAC+Г	1	1,0000	0,0416	3		
LIVRQNAC+S	40	0,9508	0,0933	3	Н.з.	0,967
LIVRQNAC+S	30	0,8581	0,0364	3	Н.з.	0,4836
LIVRQNAC+S	20	0,8289	0,0765	3	Н.з.	0,3356
LIVRQNAC+S	10	0,8487	0,1018	3	Н.з.	0,432
LIVRQNAC+S	1	1,0000	0,2312	3		
LIV	40	0,9122	0,0773	3	Н.з.	0,8233
LIV	30	1,0994	0,0987	3	Н.з.	0,7586
LIV	20	1,0400	0,2330	3	Н.з.	0,9857
LIV	10	0,9579	0,1077	3	Н.з.	0,9828

LIV	1	1,0000	0,0540	3		
LIVRQ	40	0,9327	0,0639	3	Н.з.	0,8313
LIVRQ	30	0,8421	0,1125	3	Н.з.	0,2361
LIVRQ	20	0,7871	0,0932	3	Н.з.	0,0841
LIVRQ	10	0,8693	0,0750	3	Н.з.	0,3744
LIVRQ	1	1,0000	0,1428	3		
RQNAC	40	0,8711	0,0816	3	Н.з.	0,5267
RQNAC	30	0,7460	0,1133	3	Н.з.	0,0843
RQNAC	20	0,7838	0,0708	3	Н.з.	0,1544
RQNAC	10	0,8781	0,1566	3	Н.з.	0,5705
RQNAC	1	1,0000	0,1557	3		
N-ацетилцистеин	40	0,7064	0,0418	3	Н.з.	0,0508
N-ацетилцистеин	20	0,8111	0,1049	3	Н.з.	0,2549
N-ацетилцистеин	10	0,9180	0,2230	3	Н.з.	0,8353
N-ацетилцистеин	5	0,9161	0,1067	3	Н.з.	0,8252
N-ацетилцистеин	0	1,0000	0,0632	3		

Таблица 67. Изменения в секреции цитокина IL-6 у донора 2 после введении композиций на основе одной аминокислоты

Аминокислотная добавка	Конц. (мкМ)	Кратное изменение секреции IL-6, нормализованное на клетку				
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений	Значимость	P-значение
Валин	23420	0,9015	0,0930	3	Н.з.	0,4967
Валин	11710	0,9218	0,1179	3	Н.з.	0,6516
Валин	4684	1,0383	0,1014	3	Н.з.	0,9291
Валин	234	1,0000	0,0696	3		
Аргинин	5440	0,8895	0,0897	3	Н.з.	0,547
Аргинин	2720	0,9401	0,1611	3	Н.з.	0,8654
Аргинин	1088	0,9924	0,0692	3	Н.з.	0,9996
Аргинин	109	1,0000	0,1263	3		
Глутамин	22484	0,5993	0,0611	3	****	0,0001
Глутамин	11242	0,6478	0,0371	3	****	0,0001
Глутамин	3747	0,7100	0,0356	3	***	0,0003
Глутамин	749	0,7673	0,0222	3	**	0,0017
Глутамин	562	1,0000	0,1027	6		
Изолейцин	6639	1,1648	0,1125	3	Н.з.	0,1448
Изолейцин	3320	0,9096	0,0916	3	Н.з.	0,5304
Изолейцин	1328	1,1020	0,0987	3	Н.з.	0,4446
Изолейцин	66	1,0000	0,0641	3		
Лейцин	15270	1,0183	0,1155	3	Н.з.	0,9795

Лейцин	7635	0,9574	0,0590	3	Н.э.	0,8187
Лейцин	3054	1,0011	0,0618	3	Н.э.	0,9999
Лейцин	153	1,0000	0,0277	3		
N-ацетилцистеин	10000	0,7064	0,0418	3	Н.э.	0,0508
N-ацетилцистеин	5000	0,8111	0,1049	3	Н.э.	0,2549
N-ацетилцистеин	2500	0,9180	0,2230	3	Н.э.	0,8353
N-ацетилцистеин	1000	0,9161	0,1067	3	Н.э.	0,8252
N-ацетилцистеин	0	1,0000	0,0632	3		

Пример 12. Экспрессия гена TGFβ1, опосредующего развитие фиброза, в звездчатой клетке печени

Первичные звездчатые клетки печени человека получали от Samsara Sciences на основе следующих критериев отбора доноров: взрослый возраст (от 18 до 50 лет), нормальный BMI (>18,5 и <25) и отсутствие искажающего результаты заболевания печени. Клетки, выращенные в полной среде HSC до ~80% конфлюэнтности в колбах T75 или T150 ниже пассажа 10, высевали в стерильные 96-луночные оптические пластиковые микропланшеты с покрытием из коллагена I (ThermoScientific, 152036) при 6000 клеток на лунку (~1250 клеток на см²) и инкубировали в течение ночи при 37°C, 5% CO₂, в инкубаторе с увлажнением в DMEM с 2% фетальной бычьей сыворотки и 1% антибиотика-противогрибкового средства.

После инкубации в течение ночи планшеты извлекали из инкубатора и среду осторожно отбирали пипеткой и дважды промывали с помощью 150 мкл на лунку DPBS. DPBS удаляли и среду для предварительной обработки (± выпадение отдельных аминокислот, 1X HMDb DMEM+1% антибиотика-противогрибкового средства, 10 mM HEPES, ± дополнительная доза аминокислот; см. эксперимент в отношении состава среды) наносили на клетки при 150 мкл на лунку. Планшеты возвращали в инкубатор на 10,5 часа.

После предварительной обработки в течение 10,5 часа среду удаляли из клеток и применяли ту же среду для предварительной обработки, в которую теперь добавляли 3 нг/мл TGFβ1. Каждый планшет содержал 3 нг/мл TGFβ1 в среде с 1X концентрацией

аминокислоты плазмы крови человека (HMDB или PAA), 0 нг/мл в 1XHMDB и 3 нг/мл TGF β 1+20 мкМ силибина в 1XHMDB, что служило в качестве контроля. Планшеты затем инкубировали в течение 24 часов при 37°C, 5% CO₂.

После 24-часовой стимуляции супернатант удаляли и замораживали при -80°C в двух отдельных аликвотах. Затем клетки промывали с помощью 125 мкл на лунку буфера FCW (набор FastLane Cell Multiplex NR, Qiagen, 216713). Промывочный буфер немедленно удаляли и 50 мкл смеси для обработки клеток (содержащей буфер для удаления геномной ДНК) применяли для лизирования клеток с инкубированием в течение 10 минут при комнатной температуре. Затем РНК-лизат переносили в 96-луночные планшеты для qPCR, герметизировали и gDNA расщепляли на термоциклере при 75°C в течение 5 минут. РНК-лизат замораживали при -80°C.

Каждые 20 мкл при одностадийной реакции RT-qPCR содержали 4 мкл РНК-лизата. Экспрессию генов *Colla1*, *Timp2* и *Gapdh* мультиплексировали с использованием флуоресцентных каналов HEX, Cy5 и FAM соответственно с помощью коммерчески доступных смесей праймеров-зондов (набор праймеров-зондов для *Colla1* человека, HEX; набор праймеров-зондов для *Timp2* человека, Cy5 и набор праймеров-зондов для *Gapdh* человека, FAM от IDT). Экспрессию гена оценивали с применением способа $\Delta\Delta C_q$ в пределах выпадения каждой единичной аминокислоты и добавления путем нормализации относительно ее собственной концентрации 1X HMDB.

Проколлаген I α 1 человека измеряли в супернатанте с помощью ELISA (DuoSet ELISA проколлагена I альфа 1 человека, R&D Systems) при разведении 1/100 в 1X разбавителя для реагентов (вспомогательный набор для реагентов 2, R&D Systems).

Результаты

Экспрессия гена Colla1

В таблицах 68, 69, 69-1, 69-2, 69-3 и 69-4 показано среднее кратное изменение в экспрессии гена *Colla1* в первичных звездчатых клетках человека от трех разных здоровых доноров. LIVRQNAS и LIVRQNAS+S продемонстрировали значительное снижение экспрессии гена *Colla1* у двух из трех доноров. LIVRQNAS+G и RQNAS продемонстрировали значительное снижение экспрессии *Colla1*

у всех трех доноров. LIVRQ показал значительное изменение экспрессии гена Colla1 только у одного донора. LIV отдельно не обеспечивал значительного изменения экспрессии гена Colla1.

Каждый из лейцина, изолейцина, валина и аргинина не обеспечивал значительного изменения экспрессии гена Colla1 у какого-либо донора, если аминокислоту вводили отдельно. Глутамин обеспечивал снижение экспрессии гена Colla1 у двух из трех доноров. N-ацетилцистеин обеспечивал значительное снижение экспрессии гена Colla1 у всех трех доноров.

Таблица 68. Кратное изменение экспрессии гена Colla1 после введения композиции на основе аминокислот, нормализованное относительно экспрессии Gapdh у первого донора

Аминокислотная добавка	Конц. (X)	Кратное изменение экспрессии Colla1 по сравнению с контролем				
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений	P-значение*	Значимость
LIVRQNAC	40	0,91	0,08	4	Н.э.	0,401
LIVRQNAC	30	0,87	0,10	4	Н.э.	0,1073
LIVRQNAC	20	0,88	0,04	4	Н.э.	0,1483
LIVRQNAC	10	0,90	0,08	4	Н.э.	0,3035
LIVRQNAC	1	1,00	0,10	4		
LIVRQNAC+Г	40	0,73	0,15	4	**	0,0053
LIVRQNAC+Г	30	0,79	0,08	4	*	0,0252
LIVRQNAC+Г	20	0,84	0,08	4	Н.э.	0,1181
LIVRQNAC+Г	10	0,79	0,11	4	*	0,0286
LIVRQNAC+Г	1	1,00	0,03	4		
LIVRQNAC+S	40	0,79	0,05	4	*	0,0325
LIVRQNAC+S	30	0,86	0,13	4	Н.э.	0,1848
LIVRQNAC+S	20	0,96	0,10	4	Н.э.	0,9287
LIVRQNAC+S	10	0,85	0,12	4	Н.э.	0,1566
LIVRQNAC+S	1	1,00	0,10	4		
LIV	40	0,93	0,03	4	Н.э.	0,5561
LIV	30	1,04	0,07	4	Н.э.	0,8872
LIV	20	1,04	0,09	4	Н.э.	0,9069
LIV	10	1,05	0,10	4	Н.э.	0,8156
LIV	1	1,00	0,07	4		
LIVRQ	40	0,75	0,03	4	***	0,001

LIVRQ	30	0,73	0,05	4	***	0,0004
LIVRQ	20	0,80	0,03	4	**	0,0054
LIVRQ	10	0,84	0,08	4	*	0,0208
LIVRQ	1	1,01	0,13	4		
RQNAC	40	0,51	0,07	4	****	0,0001
RQNAC	30	0,49	0,02	4	****	0,0001
RQNAC	20	0,59	0,04	4	****	0,0001
RQNAC	10	0,68	0,07	4	****	0,0001
RQNAC	1	1,00	0,11	4		
N-ацетилцистеин	40	0,76	0,06	4	**	0,0011
N-ацетилцистеин	20	1,02	0,08	4	Н.з.	0,9921
N-ацетилцистеин	10	1,07	0,08	4	Н.з.	0,5517
N-ацетилцистеин	5	1,00	0,08	4	Н.з.	0,9999
N-ацетилцистеин	0	1,00	0,06	4		

Таблица 69. Кратное изменение экспрессии гена Col1a1 после введения композиции на основе одной аминокислоты, нормализованное относительно экспрессии Gapdh у первого донора

Аминокислотная добавка	Конц. (мкМ)	Кратное изменение экспрессии Col1a1 по сравнению с контролем				
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений	P-значение*	Значимость
Валин	23420	1,00	0,05	4	Н.з.	0,9996
Валин	11710	1,09	0,17	4	Н.з.	0,5528
Валин	4684	1,05	0,11	4	Н.з.	0,8851
Валин	234	1,00	0,08	4		
Аргинин	5440	1,12	0,18	4	Н.з.	0,2151
Аргинин	2720	1,03	0,03	4	Н.з.	0,9625
Аргинин	1088	0,99	0,06	4	Н.з.	0,9989
Аргинин	109	1,00	0,03	4		
Глутамин	22484	0,53	0,01	4	****	0,0001
Глутамин	11242	0,62	0,05	4	****	0,0001
Глутамин	3747	0,70	0,03	3	****	0,0001
Глутамин	749	1,00	0,07	4	Н.з.	0,9999
Глутамин	562	1,00	0,07	3		
Изолейцин	6639	1,11	0,07	4	Н.з.	0,7553
Изолейцин	3320	1,10	0,14	4	Н.з.	0,7944
Изолейцин	1328	1,05	0,22	4	Н.з.	0,9831
Изолейцин	66	1,01	0,21	4		
Лейцин	15270	0,99	0,10	4	Н.з.	0,994

Лейцин	7635	1,12	0,16	4	Н.э.	0,5049
Лейцин	3054	1,11	0,15	4	Н.э.	0,5499
Лейцин	153	1,00	0,11	4		
N-ацетилцистеин	10000	0,76	0,06	4	**	0,0011
N-ацетилцистеин	5000	1,02	0,08	4	Н.э.	0,9921
N-ацетилцистеин	2500	1,07	0,08	4	Н.э.	0,5517
N-ацетилцистеин	1000	1,00	0,08	4	Н.э.	0,9999
N-ацетилцистеин	0	1,00	0,06	4		

Таблица 69-1. Кратное изменение экспрессии гена Col1a1 после введения композиции на основе аминокислот, нормализованное относительно экспрессии Gapdh у второго донора.

Аминокислотная добавка	Конц. (X)	Кратное изменение экспрессии Col1a1 по сравнению с контролем				
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений	P-значения*	Значимость
LIVRQ _{NAC}	40	0,72	0,05	4	****	0,0001
LIVRQ _{NAC}	30	0,72	0,02	4	****	0,0001
LIVRQ _{NAC}	20	0,70	0,03	4	****	0,0001
LIVRQ _{NAC}	10	0,71	0,08	4	****	0,0001
LIVRQ _{NAC}	1	1,00	0,02	4		
LIVRQ _{NAC} +Г	40	0,60	0,09	4	****	0,0001
LIVRQ _{NAC} +Г	30	0,68	0,07	4	***	0,0001
LIVRQ _{NAC} +Г	20	0,71	0,09	4	***	0,0003
LIVRQ _{NAC} +Г	10	0,69	0,06	4	***	0,0002
LIVRQ _{NAC} +Г	1	1,00	0,07	4		
LIVRQ _{NAC} +S	40	0,66	0,02	4	****	0,0001
LIVRQ _{NAC} +S	30	0,69	0,06	4	****	0,0001
LIVRQ _{NAC} +S	20	0,76	0,05	4	***	0,0002
LIVRQ _{NAC} +S	10	0,77	0,04	4	***	0,0003
LIVRQ _{NAC} +S	1	1,00	0,11	4		
LIV	40	1,20	0,21	4	Н.э.	0,1032
LIV	30	1,10	0,09	4	Н.э.	0,6074
LIV	20	1,10	0,04	4	Н.э.	0,6031
LIV	10	1,02	0,08	4	Н.э.	0,9981
LIV	1	1,00	0,11	4		
LIVRQ	40	1,23	0,13	4	Н.э.	0,1945
LIVRQ	30	1,12	0,13	4	Н.э.	0,7176
LIVRQ	20	1,08	0,24	4	Н.э.	0,8874
LIVRQ	10	1,14	0,16	4	Н.э.	0,5632

LIVRQ	1	1,00	0,11	4		
RQNAC	40	0,54	0,03	4	****	0,0001
RQNAC	30	0,55	0,06	4	****	0,0001
RQNAC	20	0,58	0,04	4	****	0,0001
RQNAC	10	0,73	0,04	4	***	0,0007
RQNAC	1	1,01	0,16	4		
N-ацетилцистеин	40	0,57	0,06	4	****	0,0001
N-ацетилцистеин	20	0,69	0,06	4	****	0,0001
N-ацетилцистеин	10	0,69	0,09	4	***	0,0001
N-ацетилцистеин	5	0,69	0,05	4	***	0,0001
N-ацетилцистеин	0	1,00	0,10	4		

Таблица 69-2. Кратное изменение экспрессии гена Colla1 после введения композиции на основе одной аминокислоты, нормализованное относительно экспрессии Gapdh у второго донора.

Аминокислотная добавка	Конц. (мкМ)	Кратное изменение экспрессии Colla1 по сравнению с контролем				
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений	P-значения*	Значимость
Валин	23420	1,05	0,03	4	Н.з.	0,9194
Валин	11710	0,98	0,11	4	Н.з.	0,9827
Валин	4684	1,05	0,18	4	Н.з.	0,8893
Валин	234	1,00	0,11	4		
Аргинин	5440	1,15	0,10	4	Н.з.	0,2773
Аргинин	2720	1,15	0,14	4	Н.з.	0,2759
Аргинин	1088	0,99	0,15	4	Н.з.	0,9938
Аргинин	109	1,00	0,12	4		
Глутамин	22484	0,86	0,07	4	Н.з.	0,1411
Глутамин	11242	0,91	0,09	4	Н.з.	0,4365
Глутамин	3747	1,04	0,14	4	Н.з.	0,9811
Глутамин	749	1,02	0,13	4	Н.з.	0,9988
Глутамин	562	1,01	0,12	8		
Изолейцин	6639	1,03	0,07	4	Н.з.	0,8931
Изолейцин	3320	0,99	0,08	4	Н.з.	0,9841
Изолейцин	1328	0,97	0,10	4	Н.з.	0,9157
Изолейцин	66	1,00	0,02	4		
Лейцин	15270	1,13	0,14	4	Н.з.	0,0811
Лейцин	7635	1,05	0,05	4	Н.з.	0,7277
Лейцин	3054	1,06	0,03	4	Н.з.	0,5342
Лейцин	153	1,00	0,03	4		

N-ацетилцистеин	10000	0,57	0,06	4	****	0,0001
N-ацетилцистеин	5000	0,69	0,06	4	****	0,0001
N-ацетилцистеин	2500	0,69	0,09	4	***	0,0001
N-ацетилцистеин	1000	0,69	0,05	4	***	0,0001
N-ацетилцистеин	0	1,00	0,10	4		

Таблица 69-3. Кратное изменение экспрессии гена Col1a1 после введения композиции на основе аминокислот, нормализованное относительно экспрессии Gapdh у третьего донора.

Аминокислотная добавка	Конц. (X)	Кратное изменение экспрессии Col1a1 по сравнению с контролем				
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений	P-значение*	Значимость
LIVRQ _{NAC}	40	0,81	0,09	4	**	0,008
LIVRQ _{NAC}	30	0,70	0,06	4	***	0,0001
LIVRQ _{NAC}	20	0,79	0,08	4	**	0,0035
LIVRQ _{NAC}	10	0,79	0,07	4	**	0,0039
LIVRQ _{NAC}	1	1,00	0,06	4		
LIVRQ _{NAC} +Г	40	0,63	0,10	4	***	0,0002
LIVRQ _{NAC} +Г	30	0,64	0,02	4	***	0,0003
LIVRQ _{NAC} +Г	20	0,75	0,14	4	**	0,005
LIVRQ _{NAC} +Г	10	0,71	0,11	4	**	0,0017
LIVRQ _{NAC} +Г	1	1,00	0,03	4		
LIVRQ _{NAC} +S	40	0,79	0,11	4	*	0,0316
LIVRQ _{NAC} +S	30	0,79	0,04	4	*	0,0309
LIVRQ _{NAC} +S	20	0,77	0,09	4	*	0,0208
LIVRQ _{NAC} +S	10	0,85	0,09	4	Н.э.	0,1434
LIVRQ _{NAC} +S	1	1,01	0,16	4		
LIV	40	1,00	0,16	4	Н.э.	0,9999
LIV	30	0,94	0,16	4	Н.э.	0,8685
LIV	20	1,08	0,08	4	Н.э.	0,6767
LIV	10	0,93	0,04	4	Н.э.	0,7713
LIV	1	1,00	0,05	4		
LIVRQ	40	1,00	0,05	4	Н.э.	0,9999
LIVRQ	30	1,07	0,13	4	Н.э.	0,8753
LIVRQ	20	1,10	0,13	4	Н.э.	0,6983
LIVRQ	10	1,05	0,21	4	Н.э.	0,9641
LIVRQ	1	1,00	0,07	4		
RQ _{NAC}	40	0,64	0,05	4	***	0,0003
RQ _{NAC}	30	0,70	0,13	4	**	0,0018

RQ _{NAC}	20	0,66	0,05	4	***	0,0005
RQ _{NAC}	10	0,87	0,15	4	Н.з.	0,2175
RQ _{NAC}	1	1,00	0,04	4		
N-ацетилцистеин	40	0,62	0,01	4	***	0,0005
N-ацетилцистеин	20	0,73	0,10	4	**	0,0083
N-ацетилцистеин	10	0,82	0,09	4	Н.з.	0,0909
N-ацетилцистеин	5	0,91	0,12	4	Н.з.	0,4954
N-ацетилцистеин	0	1,01	0,16	4		

Таблица 69-4. Кратное изменение экспрессии гена Colla1 после введения композиции на основе одной аминокислоты, нормализованное относительно экспрессии Gapdh у второго донора.

Аминокислотная добавка	Конц. (мкМ)	Кратное изменение экспрессии Colla1 по сравнению с контролем				
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений	P-значение*	Значимость
Валин	23420	1,13	0,12	4	Н.з.	0,7199
Валин	11710	1,27	0,31	4	Н.з.	0,1735
Валин	4684	1,22	0,16	4	Н.з.	0,3247
Валин	234	1,01	0,13	4		
Аргинин	5440	1,02	0,09	4	Н.з.	0,9702
Аргинин	2720	0,99	0,09	4	Н.з.	0,9973
Аргинин	1088	0,95	0,02	4	Н.з.	0,5384
Аргинин	109	1,00	0,05	4		
Глутамин	22484	0,81	0,11	4	*	0,0113
Глутамин	11242	0,81	0,11	4	**	0,0087
Глутамин	3747	1,00	0,03	4	Н.з.	0,9999
Глутамин	749	0,96	0,07	4	Н.з.	0,8697
Глутамин	562	1,00	0,10	8		
Изолейцин	6639	1,03	0,04	4	Н.з.	0,9974
Изолейцин	3320	0,94	0,13	4	Н.з.	0,8329
Изолейцин	1328	0,94	0,17	4	Н.з.	0,7947
Изолейцин	66	1,02	0,20	4		
Лейцин	15270	1,07	0,12	4	Н.з.	0,9535
Лейцин	7635	1,00	0,16	4	Н.з.	0,998
Лейцин	3054	1,08	0,23	4	Н.з.	0,9185
Лейцин	153	1,01	0,19	4		
N-ацетилцистеин	10000	0,62	0,01	4	***	0,0005
N-ацетилцистеин	5000	0,73	0,10	4	**	0,0083
N-ацетилцистеин	2500	0,82	0,09	4	Н.з.	0,0909

N-ацетилцистеин	1000	0,91	0,12	4	Н.з.	0,4954
N-ацетилцистеин	0	1,01	0,16	4		

Секреция проколлагена Iα1

В таблицах 70, 71, 71-1, 71-2, 71-3 и 71-4 показано кратное изменение уровня проколлагена Iα1 в первичных звездчатых клетках человека от трех разных здоровых доноров, нормализованное относительно их соответствующих исходных аминокислотных условий. Статистическая значимость рассчитывалась с помощью одностороннего ANOVA с множественным сравнительным тестом Даннетта в каждой группе обработки. Комбинация LIV обеспечивала значительное увеличение секреции проколлагена Iα1 у всех трех доноров. Добавление аргинина (R) и глутамина (Q) к комбинации LIV противодействовало профиброгенному эффекту LIV отдельно. LIVRQNAC, LIVRQNAC+G, LIVRQNAC+S и RQNAC обеспечивали значительное уменьшение секреции проколлагена Iα1 у всех трех доноров. Было показано, что N-ацетилцистеин отдельно обеспечивает значительное уменьшение секреции проколлагена Iα1 у двух из трех доноров. Валин обеспечивал значительное увеличение секреции проколлагена Iα1 только у одного из двух доноров, в то время как изолейцин и аргинин обеспечивали значительное увеличение секреции проколлагена Iα1 у двух из трех доноров. Другими словами, глутамин, вводимый отдельно, не оказывал значительного влияния в отношении секреции проколлагена Iα1. Таким образом, нельзя было ожидать снижения профиброгенного эффекта LIV с аргинином и глутамином по сравнению с эффектом LIV отдельно на основании эффекта обработок с помощью отдельных аминокислот.

Таблица 70. Кратное изменение секреции проколлагена Iα1 после введения композиции на основе аминокислот у первого донора

Аминокислотная добавка	Конц. (X)	Секреция проколлагена Iα1 (кратное изменение 1X)				
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений	P-значения*	Значимость
LIVRQNAC	40	0,6283	0,0585	3	***	0,0001
LIVRQNAC	30	0,5975	0,0709	3	****	0,0001

LIVRQNAC	20	0,6504	0,0622	4	***	0,0001
LIVRQNAC	10	0,8287	0,0936	4	*	0,0277
LIVRQNAC	1	1,0000	0,0908	4		
LIVRQNAC+Г	40	0,5288	0,0402	3	***	0,0006
LIVRQNAC+Г	30	0,6297	0,0200	3	**	0,0042
LIVRQNAC+Г	20	0,5926	0,0634	4	**	0,001
LIVRQNAC+Г	10	0,7404	0,0920	4	*	0,0267
LIVRQNAC+Г	1	1,0000	0,2151	4		
LIVRQNAC+S	40	0,5900	0,0450	3	***	0,0003
LIVRQNAC+S	30	0,5562	0,1242	3	***	0,0002
LIVRQNAC+S	20	0,6844	0,0638	3	**	0,0022
LIVRQNAC+S	10	0,7003	0,0946	3	**	0,0032
LIVRQNAC+S	1	1,0000	0,0311	3		
LIV	40	1,3017	0,1474	3	Н.э.	0,0518
LIV	30	1,3358	0,1922	3	*	0,0305
LIV	20	1,2592	0,0747	3	Н.э.	0,0997
LIV	10	1,0149	0,1089	3	Н.э.	0,9997
LIV	1	1,0000	0,0828	3		
LIVRQ	40	1,0070	0,1716	3	Н.э.	0,9999
LIVRQ	30	1,0190	0,1103	3	Н.э.	0,9983
LIVRQ	20	1,1403	0,0516	3	Н.э.	0,3875
LIVRQ	10	1,0454	0,0908	3	Н.э.	0,9609
LIVRQ	1	1,0000	0,0935	3		
RQNAC	40	0,3622	0,0166	3	****	0,0001
RQNAC	30	0,4232	0,0819	3	****	0,0001
RQNAC	20	0,5819	0,0574	3	***	0,0001
RQNAC	10	0,8181	0,0703	3	*	0,0313
RQNAC	1	1,0000	0,0967	3		
N-ацетилцистеин	40	0,5076	0,0154	3	****	0,0001
N-ацетилцистеин	20	0,6593	0,0914	3	***	0,0003
N-ацетилцистеин	10	0,7939	0,0715	3	**	0,01
N-ацетилцистеин	5	0,9175	0,0519	3	Н.э.	0,3855
N-ацетилцистеин	0	1,0000	0,0686	3		

Таблица 71. Кратное изменение секреции проколлагена 1 α 1 после введения композиции на основе одной аминокислоты у первого донора

Аминокислотная добавка	Конц. (мкМ)	Секреция проколлагена 1 α 1 (кратное изменение 1X)				
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений	P-значения*	Значимость

		ие				
Валин	23420	1,2139	0,0544	3	Н.э.	0,1392
Валин	11710	1,2069	0,0881	3	Н.э.	0,155
Валин	4684	1,1203	0,1908	3	Н.э.	0,5111
Валин	234	1,0000	0,1389	4		
Аргинин	5440	1,0646	0,0939	3	Н.э.	0,4155
Аргинин	2720	1,1757	0,0466	3	*	0,01
Аргинин	1088	1,0291	0,0615	4	Н.э.	0,8428
Аргинин	109	1,0000	0,0389	4		
Глутамин	22484	1,0564	0,1293	3	Н.э.	0,8468
Глутамин	11242	1,0888	0,0261	3	Н.э.	0,5648
Глутамин	3747	1,0757	0,1003	4	Н.э.	0,6356
Глутамин	749	0,9790	0,0836	4	Н.э.	0,993
Глутамин	562	1,0000	0,0596	3		
Изолейцин	6639	1,2144	0,1129	3	Н.э.	0,0537
Изолейцин	3320	1,1366	0,0938	3	Н.э.	0,2411
Изолейцин	1328	0,9229	0,0614	3	Н.э.	0,6321
Изолейцин	66	1,0000	0,0953	3		
Лейцин	15270	1,1710	0,1043	3	Н.э.	0,094
Лейцин	7635	1,0915	0,0832	3	Н.э.	0,4736
Лейцин	3054	1,1410	0,1245	4	Н.э.	0,1424
Лейцин	153	1,0000	0,0481	4		

Таблица 71-1. Кратное изменение секреции проколлагена Iα1 после введения композиции на основе аминокислоты у второго донора

Аминокислотная добавка	Конц. (X)	Секреция проколлагена Iα1 (кратное изменение 1X)				
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений	P-значения*	Значимость
LIVRQ _N AC	40	0,7465	0,0551	3	**	0,0041
LIVRQ _N AC	30	0,6829	0,0991	3	***	0,0007
LIVRQ _N AC	20	0,6922	0,0281	4	***	0,0004
LIVRQ _N AC	10	0,7879	0,0748	4	**	0,0085
LIVRQ _N AC	1	1,0000	0,1141	4		
LIVRQ _N AC+Г	40	0,6372	0,0267	3	****	0,0001
LIVRQ _N AC+Г	30	0,7347	0,0324	3	****	0,0001
LIVRQ _N AC+Г	20	0,6716	0,0552	4	****	0,0001
LIVRQ _N AC+Г	10	0,7823	0,0579	4	***	0,0001

LIVRQ _{NAC} +Г	1	1,0000	0,0580	4		
LIVRQ _{NAC} +S	40	0,8756	0,0372	3	Н.э.	0,1229
LIVRQ _{NAC} +S	30	0,7340	0,0432	3	**	0,0019
LIVRQ _{NAC} +S	20	0,7405	0,0491	3	**	0,0022
LIVRQ _{NAC} +S	10	0,7472	0,0710	3	**	0,0027
LIVRQ _{NAC} +S	1	1,0000	0,1031	3		
LIV	40	1,4409	0,0697	3	****	0,0001
LIV	30	1,3679	0,0156	3	***	0,0001
LIV	20	1,3418	0,1090	3	***	0,0002
LIV	10	1,2176	0,0343	3	**	0,0057
LIV	1	1,0000	0,0396	3		
LIVRQ	40	0,9851	0,0534	3	Н.э.	0,9965
LIVRQ	30	1,0185	0,0735	3	Н.э.	0,9921
LIVRQ	20	0,9212	0,0215	3	Н.э.	0,4893
LIVRQ	10	0,9558	0,0580	3	Н.э.	0,8556
LIVRQ	1	1,0000	0,1134	3		
RQ _{NAC}	40	0,6363	0,0432	3	***	0,0002
RQ _{NAC}	30	0,6154	0,0196	3	***	0,0001
RQ _{NAC}	20	0,7060	0,0851	3	***	0,0009
RQ _{NAC}	10	0,8385	0,0248	3	*	0,041
RQ _{NAC}	1	1,0000	0,1071	3		
N-ацетилцистеин	40	0,8383	0,0378	3	Н.э.	0,4053
N-ацетилцистеин	20	0,7378	0,1347	3	Н.э.	0,1002
N-ацетилцистеин	10	0,8877	0,2282	3	Н.э.	0,6842
N-ацетилцистеин	5	0,8387	0,0832	3	Н.э.	0,407
N-ацетилцистеин	0	1,0000	0,0808	3		

Таблица 71-2. Кратное изменение секреции проколлагена Iα1 после введения композиции на основе одной аминокислоты у второго донора

Аминокислотная добавка	Конц. (мкМ)	Секреция проколлагена Iα1 (кратное изменение 1х)				
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений	P-значения*	Значимость
Валин	23420	1,3068	0,0963	3	**	0,0019
Валин	11710	1,2877	0,1122	3	**	0,0029
Валин	4684	1,2865	0,0717	4	**	0,0018
Валин	234	1,0000	0,0589	4		
Аргинин	5440	1,1304	0,0187	3	Н.э.	0,0937
Аргинин	2720	1,0722	0,0791	3	Н.э.	0,4483

Аргинин	1088	1,0126	0,0822	4	Н.э.	0,989
Аргинин	109	1,0000	0,0778	4		
Глутамин	22484	0,7143	0,0566	3	**	0,0058
Глутамин	11242	0,7080	0,0246	3	**	0,005
Глутамин	3747	0,7541	0,0860	4	*	0,0102
Глутамин	749	0,9191	0,1171	4	Н.э.	0,5776
Глутамин	562	1,0000	0,1003	3		
Изолейцин	6639	1,5423	0,1489	3	**	0,006
Изолейцин	3320	1,4940	0,0238	3	*	0,0102
Изолейцин	1328	1,4811	0,2307	3	*	0,0117
Изолейцин	66	1,0000	0,1264	3		
Лейцин	15270	0,9518	0,0406	3	Н.э.	0,9292
Лейцин	7635	1,2628	0,1763	3	Н.э.	0,0607
Лейцин	3054	1,0781	0,1735	4	Н.э.	0,7374
Лейцин	153	1,0000	0,0681	4		

Таблица 71-3. Кратное изменение секреции проколлагена 1 α 1 после введения композиции на основе аминокислот у третьего донора

Аминокислотная добавка	Конц. (X)	Секреция проколлагена 1 α 1 (кратное изменение 1X)				
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений	P-значения*	Значимость
LIVRQ α NAC	40	0,9052	0,0344	3	Н.э.	0,5685
LIVRQ α NAC	30	0,7456	0,0895	3	*	0,0192
LIVRQ α NAC	20	0,7817	0,0680	4	*	0,03
LIVRQ α NAC	10	0,9774	0,1451	4	Н.э.	0,9927
LIVRQ α NAC	1	1,0000	0,1116	4		
LIVRQ α NAC+Г	40	0,7040	0,0080	3	**	0,002
LIVRQ α NAC+Г	30	0,6249	0,0819	3	***	0,0003
LIVRQ α NAC+Г	20	0,6863	0,1334	4	***	0,0006
LIVRQ α NAC+Г	10	1,0068	0,0642	4	Н.э.	0,9998
LIVRQ α NAC+Г	1	1,0000	0,0724	4		
LIVRQ α NAC+S	40	0,9190	0,0772	3	Н.э.	0,3351
LIVRQ α NAC+S	30	0,8107	0,0596	3	*	0,0101
LIVRQ α NAC+S	20	0,8878	0,0129	3	Н.э.	0,1296
LIVRQ α NAC+S	10	0,9814	0,0458	3	Н.э.	0,9852
LIVRQ α NAC+S	1	1,0000	0,0780	3		
LIV	40	1,3233	0,0667	3	**	0,0024
LIV	30	1,2510	0,1070	3	*	0,0125
LIV	20	1,2702	0,0639	3	**	0,0079

LIV	10	1,1912	0,1049	3	Н.э.	0,0532
LIV	1	1,0000	0,0521	3		
LIVRQ	40	1,2020	0,1119	3	Н.э.	0,1081
LIVRQ	30	1,1380	0,0955	3	Н.э.	0,3407
LIVRQ	20	0,9489	0,1179	3	Н.э.	0,9263
LIVRQ	10	1,0786	0,0764	3	Н.э.	0,7564
LIVRQ	1	1,0000	0,1056	3		
RQNAC	40	0,6590	0,0860	3	**	0,0012
RQNAC	30	0,6708	0,0407	3	**	0,0016
RQNAC	20	0,9135	0,1192	3	Н.э.	0,5063
RQNAC	10	0,8783	0,0515	3	Н.э.	0,245
RQNAC	1	1,0000	0,0740	3		
N-ацетилцистеин	40	0,6962	0,0189	3	*	0,0125
N-ацетилцистеин	20	0,8521	0,0709	3	Н.э.	0,2666
N-ацетилцистеин	10	0,9391	0,1250	3	Н.э.	0,8641
N-ацетилцистеин	5	1,0897	0,1245	3	Н.э.	0,6511
N-ацетилцистеин	0	1,0000	0,1133	3		

Таблица 71-4. Кратное изменение секреции проколлагена Iα1 после введения композиции на основе одной аминокислоты у третьего донора

Аминокислотная добавка	Конц. (мкМ)	Секреция проколлагена Iα1 (кратное изменение 1X)				
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений	P-значения*	Значимость
Валин	23420	1,1139	0,1077	3	Н.э.	0,5315
Валин	11710	1,0498	0,1773	3	Н.э.	0,918
Валин	4684	1,0428	0,1036	4	Н.э.	0,9323
Валин	234	1,0000	0,1203	4		
Аргинин	5440	1,2125	0,0862	3	*	0,0112
Аргинин	2720	1,1314	0,0820	3	Н.э.	0,1114
Аргинин	1088	1,0623	0,0629	4	Н.э.	0,5378
Аргинин	109	1,0000	0,0760	4		
Глутамин	22484	1,0121	0,0730	3	Н.э.	0,9989
Глутамин	11242	1,1204	0,1056	3	Н.э.	0,2356
Глутамин	3747	0,9734	0,0900	4	Н.э.	0,9747
Глутамин	749	1,0317	0,0644	4	Н.э.	0,9538
Глутамин	562	1,0000	0,0447	3		
Изолейцин	6639	1,4465	0,0958	3	**	0,0014
Изолейцин	3320	1,2703	0,0352	3	*	0,024

Изолейцин	1328	1,2687	0,0374	3	*	0,0247
Изолейцин	66	1,0000	0,1629	3		
Лейцин	15270	0,9892	0,0260	3	Н.э.	0,9979
Лейцин	7635	1,2027	0,0693	3	Н.э.	0,0638
Лейцин	3054	1,1399	0,1385	4	Н.э.	0,1844
Лейцин	153	1,0000	0,1077	4		

Пример 13. Секреция цитокинов в первичных макрофагах человека

Выделение мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC)

Неочищенные лейкоцитарные пленки (Research Blood Components) осторожно выливали в центрифужные пробирки емкостью 50 мл и разбавляли при комнатной температуре фосфатно-буферным солевым раствором Дульбекко (dPBS) с кальцием и магнием (Gibco). Разбавленные лейкоцитарные пленки дополнительно разделяли на четыре центрифужные пробирки объемом 50 мл по 20 мл на пробирку. Среду для разделения лимфоцитов (Corning) осторожно с помощью пипетки раскапывали на дно каждой центрифужной пробирки. Смеси центрифугировали при 850 X g в течение 32 минут при 20°C с 0 замедлением и ускорением.

После центрифугирования слой PBMC отделяли от других компонентов и добавляли в новую центрифужную пробирку объемом 50 мл, содержащую 25 мл dPBS. Общий объем доводили до 50 мл с помощью dPBS и центрифугировали при 600 X g в течение 10 минут при 20°C с ускорением 9, замедлением 5. Супернатант осторожно удаляли из клеточных осадков. Клеточные осадки ресуспендировали с использованием 10 мл dPBS. Затем общий объем доводили до 50 мл с использованием dPBS и центрифугировали при 450 X g в течение 5 минут при 20°C с ускорением 9, замедлением 9. Удаление супернатанта и ресуспендирование осадка клеток повторяли снова.

Супернатант затем осторожно удаляли из клеточных осадков. Клеточные осадки ресуспендировали в 10 мл dPBS без кальция или магния и фильтровали через сито для клеток 70 мкм. Общее количество PBMC определяли с применением автоматического счетчика клеток Cellometer K2. Всего 5Е6 клеток сохраняли для анализа с применением проточной цитометрии. Оставшиеся клетки центрифугировали при 490 X g в течение 5 минут при 20°C с

ускорением 9, замедлением 9.

Отбор клеток CD14+

Клетки CD14+ отбирали с использованием набора II для положительного отбора CD14 человека EasySep™ (STEMCELL Technologies). Клетки ресуспендировали в холодном буфере EasySep™ (STEMCELL Technologies) при 1×10^8 клеток/мл. В общей сложности 100 мкл/мл смеси II для положительного отбора CD14 человека EasySep™ добавляли к клеточной суспензии, перемешивали и инкубировали при комнатной температуре в течение 10 минут. В общей сложности к смеси добавляли 100 мкл/мл RapidSphere и инкубировали при комнатной температуре в течение 3 минут после перемешивания, затем добавляли буфер RoboSep с доведением общего объема до 10 мл. Смесь помещали в 15 мл пробирку на магнит и инкубировали при комнатной температуре в течение 3 минут. Супернатант отбрасывали и в 15 мл пробирку добавляли 10 мл свежего буфера EasySep™. Добавление буфера RoboSep, перемешивание и удаление супернатанта повторяли еще два раза.

Отрицательные и положительные фракции центрифугировали при 490 X g в течение 5 минут при 20°C с ускорением 9, замедлением 9 и ресуспендировали в DMEM (Gibco) и 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотке (Atlanta Bio) и пенициллине/стрептомицине. Клетки подсчитывали и снова центрифугировали при 490 X g в течение 5 минут при 20°C с ускорением 9, замедлением 9. После центрифугирования клетки ресуспендировали в DMEM (Gibco) и 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотке (Atlanta Bio) и пенициллине/стрептомицине, содержащих 500 ЕД/мл GM-, и высевали при $1-2 \times 10^6$ клеток/мл на планшеты 10 см для культивирования тканей. Клетки хранили при 37°C, 5% CO2 между подкормками/сбором.

Подкормка клеток CD14+

Клетки подкармливали каждые 3–4 дня путем удаления среды и неприкрепленных клеток с центрифугированием при 490 X g в течение 5 минут при 20°C с ускорением 9, замедлением 9 и ресуспендированием в свежей среде DMEM (Gibco) и 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотке (Atlanta

Bio) и пенициллине/стрептомицине, содержащих 500 ЕД/мл GM-CSF. Ресуспендированные клетки высевали обратно на 10 см планшеты для тканевых культур и инкубировали при 37°C, 5% CO₂.

Сбор макрофагов

После полного прикрепления клеток культуральный супернатант удаляли и культуры промывали 1X 5 мл PBS. Добавляли в общей сложности 3 мл Cellstripper при комнатной температуре и культуры инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение примерно 10 минут, пока клетки не округлялись и не начинали отделяться. Клеточный скребок применяли для полного отделения клеток от планшета. Собранные клетки центрифугировали при 490 g в течение 5 минут при комнатной температуре и ресуспендировали в 10% DMSO в инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотке и немедленно замораживали при -80°C.

Скрининг

Первичные макрофаги человека, полученные из PMBC, высевали в день 0 при 3,0E4 клеток на лунку в 96-луночные микропланшеты (ThermoFisher) в среду Игла, модифицированную по Дульбекко (DMEM) (Gibco), с добавлением пенициллина-стрептомицина (Hyclone) и 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки (HI-FBS) (Atlanta Bio) и инкубировали в течение ночи при 37°C, 5% CO₂. В день 1 клетки промывали один раз с помощью 150 мкл на лунку DPBS (Gibco) и обрабатывали с помощью 75 мкл:

а. DMEM без аминокислот (US Biologicals), содержащей определенную специфическую концентрацию аминокислот, исходя из средних физиологических концентраций в крови на основе значений, опубликованных в Базе данных по метаболиту человека (HMDB), с 6 mM глюкозы, 1 mM пирувата натрия, 10 mM HEPES, 0,2% примоцина (InVivoGen); или

б. той же среды, что описана выше, с одной аминокислотой в различных концентрациях, включая полное выпадение.

В день 2 клетки обрабатывали с помощью 75 мкл тех же сред, что описаны выше, с добавлением 0,30 нг/мл липополисахарида (LPS) (Sigma) до конечной концентрации 0,15 нг/мл LPS. Контрольные лунки обрабатывали 1 мкМ BX-795 (Tocis), 1 мкМ TAK242 (Sigma), 0,15 нг/мл LPS или фосфатно-буферным солевым

раствором (PBS).

В день 3 супернатант собирали и немедленно замораживали в морозильной камере при -80°C . Клетки промывали один раз 150 мкл DPBS и жизнеспособность оценивали с применением анализа цитотоксичности в отношении клеточной пролиферации WST-8 (Dojindo). После анализа клетки дважды промывали 150 мкл PBS и фиксировали с помощью 4% параформальдегида в течение 5 мин. с последующими двумя дополнительными промывками 150 мкл PBS. Уровни белка в образцах супернатанта анализировали с помощью ELISA для IL-6 и TNF α с использованием коммерчески доступных наборов (R&D Systems) в соответствии с предоставленными изготовителем протоколами. Результаты показаны в таблицах с 71-5 по 71-10 ниже.

Таблица 71-5. Измерения IL-6: донор 1

Аминокислотная добавка	Конц. (X)	Измерения IL-6, донор 1				
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений	P-значение *	Значимость
LIVRQNAC	40	-619,787	114,1592	3	0,0001	****
LIVRQNAC	30	-525,849	63,87122	3	0,0001	****
LIVRQNAC	20	-290,199	33,5584	3	0,0092	**
LIVRQNAC	10	51,81434	183,3933	3	0,9479	Н.э.
LIVRQNAC	1	0	148,7761	3	Н. д.	Н. д.
LIVRQNAC+Г	40	-1099,11	44,1139	3	0,0001	****
LIVRQNAC+Г	30	-903,836	107,7113	3	0,0001	****
LIVRQNAC+Г	20	-616,626	114,7826	3	0,0001	****
LIVRQNAC+Г	10	-367,918	98,44611	3	0,0007	***
LIVRQNAC+Г	1	0	172,9553	3	Н. д.	Н. д.
LIVRQNAC+S	40	-968,997	90,53282	3	0,0001	****
LIVRQNAC+S	30	-798,326	52,89122	3	0,0001	****
LIVRQNAC+S	20	-506,804	63,85224	3	0,0001	****
LIVRQNAC+S	10	-243,259	114,742	3	0,0365	*
LIVRQNAC+S	1	0	259,8506	3	Н. д.	Н. д.
LIV	40	4,918642	62,7077	3	0,9999	Н.э.
LIV	30	86,01907	128,1151	3	0,7604	Н.э.
LIV	20	112,1501	83,62436	3	0,564	Н.э.
LIV	10	54,22668	63,10515	3	0,9392	Н.э.
LIV	1	0	75,98804	3	Н. д.	Н. д.
LIVRQ	40	322,0706	73,87715	3	0,0033	**

LIVRQ	30	297,8004	34,60168	3	0,0072	**
LIVRQ	20	604,021	203,8836	3	0,0001	****
LIVRQ	10	289,1798	57,78952	3	0,0095	**
LIVRQ	1	0	93,58494	3	Н. д.	Н. д.
RQNAC	40	-911,011	12,65475	3	0,0001	****
RQNAC	30	-766,912	26,23659	3	0,0001	****
RQNAC	20	-511,403	32,15983	3	0,0001	****
RQNAC	10	-201,63	6,477522	3	0,1054	Н.з.
RQNAC	1	0	174,9658	3	Н. д.	Н. д.
N- ацетилцистеин	40	-914,194	56,77271	3	0,0001	****
N- ацетилцистеин	20	-553,802	85,27013	3	0,0001	****
N- ацетилцистеин	10	-121,142	53,05191	3	0,4973	Н.з.
N- ацетилцистеин	5	308,1772	263,4651	3	0,0052	**
N- ацетилцистеин	0	0	45,08485	3	Н. д.	Н. д.

Аминокислотная добавка	Конц. (мкМ)	Измерения IL-6, донор 1				
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений	Р- значение *	Значимо сть
Валин	23420	-106,268	155,3559	3	0,7885	Н.з.
Валин	11710	-97,25	77,26313	3	0,8339	Н.з.
Валин	4684	-85,9843	74,99317	3	0,8841	Н.з.
Валин	234	0	124,8497	3	Н. д.	Н. д.
Аргинин	5440	357,4394	154,8508	3	0,0159	*
Аргинин	2720	-186,57	85,86105	3	0,3477	Н.з.
Аргинин	1088	-181,36	131,6475	3	0,3722	Н.з.
Аргинин	109	0	282,0306	3	Н. д.	Н. д.
Глутамин	22484	440,1437	114,443	3	0,0022	**
Глутамин	11242	397,1745	23,36272	3	0,0064	**
Глутамин	3747	291,5443	81,30853	3	0,0623	Н.з.
Глутамин	749	0	73,06692	3	Н. д.	Н. д.
Изолейцин	6639	-218,332	146,5098	3	0,221	Н.з.
Изолейцин	3320	-15,8843	89,88616	3	0,9998	Н.з.
Изолейцин	1328	25,98372	323,6109	3	0,9984	Н.з.
Изолейцин	66	0	48,21125	3	Н. д.	Н. д.
Лейцин	15270	84,46122	68,15253	3	0,8902	Н.з.

Лейцин	7635	-69,9873	99,00843	3	0,9398	Н.з.
Лейцин	3054	244,9743	355,6551	3	0,1442	Н.з.
Лейцин	153	0	61,85589	3	Н. д.	Н. д.

Обработка LIVRQ_{NAC}, LIVRQ_{NAC}+G, LIVRQ_{NAC}+S, RQ_{NAC} и NAC обеспечивала значительное уменьшение индуцированной LPS секреции IL-6 в первичных макрофагах, полученных из моноцитов человека. Обработка LIVRQ обеспечивала значительное увеличение секреции IL-6, в то время как обработка LIV не оказывала эффекта. Аргинин и глутамин, вводимые отдельно, обеспечивали увеличение секреции IL-6, тогда как другие аминокислоты не влияли на секрецию IL-6. Для статистического анализа выполняли двухсторонние множественные сравнения Даннета ANOVA. Средние значения представлены в виде значений с вычтенным исходным уровнем.

Таблица 71-6. Измерения IL-6: донор 2

Аминокислотная добавка	Конц. (X)	Измерения IL-6, донор 2				
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений	P-значение*	Значимость
LIVRQ _{NAC}	40	- 27,191 6	1,853569	3	0,0003	***
LIVRQ _{NAC}	30	- 21,576 6	1,709414	3	0,0045	**
LIVRQ _{NAC}	20	- 8,2065 5	8,458638	3	0,5143	Н.з.
LIVRQ _{NAC}	10	- 1,7158 1	6,104437	3	0,9965	Н.з.
LIVRQ _{NAC}	1	-2,4E- 15	11,85079	3		
LIVRQ _{NAC} +Г	40	- 33,200 1	3,55425	3	0,0001	****
LIVRQ _{NAC} +Г	30	- 30,846 8	0,854995	3	0,0001	****
LIVRQ _{NAC} +Г	20	-	4,870421	3	0,0187	*

		18,431 8				
LIVRQ _{NAC} +Γ	10	14,635 51	21,82024	3	0,0824	H.з.
LIVRQ _{NAC} +Γ	1	2,37E- 15	8,607557	3		
LIVRQ _{NAC} +S	40	- 26,599 3	2,963677	3	0,0004	***
LIVRQ _{NAC} +S	30	- 14,216 6	1,460268	3	0,0954	H.з.
LIVRQ _{NAC} +S	20	- 8,2522	2,917345	3	0,5095	H.з.
LIVRQ _{NAC} +S	10	8,1278 41	1,783214	3	0,5227	H.з.
LIVRQ _{NAC} +S	1	0	6,232673	3		
LIV	40	34,103 06	1,950493	3	0,0001	****
LIV	30	31,108 35	9,757211	3	0,0001	****
LIV	20	20,326 84	3,17293	3	0,0081	**
LIV	10	15,102 04	9,179111	3	0,0697	H.з.
LIV	1	-7,1E- 15	4,738966	3		
LIVRQ	40	49,621 56	17,37012	3	0,0001	****
LIVRQ	30	42,962 5	7,798872	3	0,0001	****
LIVRQ	20	48,386 03	13,08566	3	0,0001	****
LIVRQ	10	45,991 91	15,19687	3	0,0001	****
LIVRQ	1	1,18E- 15	6,324379	3		
RQ _{NAC}	40	- 36,552 1	1,877658	3	0,0001	****
RQ _{NAC}	30	- 26,376	0,744676	3	0,0004	***

		8				
RQNAC	20	– 18,742 8	1,353649	3	0,0164	*
RQNAC	10	– 3,7442 7	4,74578	3	0,9393	Н.з.
RQNAC	1	2,37E– 15	12,26314	3		
N-ацетилцистеин	40	– 33,758 5	0,895842	3	0,0001	****
N-ацетилцистеин	20	– 24,999 9	1,083467	3	0,0008	***
N-ацетилцистеин	10	– 9,7511 1	2,381012	3	0,3617	Н.з.
N-ацетилцистеин	5	– 0,7945 8	5,988677	3	0,9998	Н.з.
N-ацетилцистеин	0	–2,4E– 15	1,900091	3		

Аминокислотная добавка	Конц. (мкМ)	Измерения IL-6, донор 2				
		Средне е значен ие	Станд. отклонен ие	Число значен ий	P- значени е*	Значимо сть
Валин	23420	4,3958 99	10,35903	3	0,973	Н.з.
Валин	11710	– 1,1960 5	7,303571	3	0,9998	Н.з.
Валин	4684	– 4,5284 6	4,069907	3	0,97	Н.з.
Валин	234	–4,7E– 15	9,361734	3		
Аргинин	5440	– 12,416 4	0,292618	3	0,5017	Н.з.

Аргинин	2720	– 13,610 2	2,1177	3	0,4207	Н.э.
Аргинин	1088	– 9,7011 6	9,286942	3	0,6995	Н.э.
Аргинин	109	2,37Е– 15	14,30728	3		
Глутамин	22484	34,388 45	7,467725	3	0,0026	**
Глутамин	11242	63,314 41	35,02748	3	0,0001	****
Глутамин	3747	22,515 43	9,686139	3	0,0721	Н.э.
Глутамин	749	2,37Е– 15	2,203881	3		
Изолейцин	6639	– 1,7743 8	10,22772	3	0,999	Н.э.
Изолейцин	3320	2,3054 85	1,328015	3	0,9975	Н.э.
Изолейцин	1328	– 2,3177 6	9,121049	3	0,9974	Н.э.
Изолейцин	66	0	12,3413	3		
Лейцин	15270	47,597 35	16,64049	3	0,0001	****
Лейцин	7635	30,460 65	7,144005	3	0,0087	**
Лейцин	3054	29,606 09	13,39676	3	0,0111	*
Лейцин	153	7,11Е– 15	6,308577	3		

Обработка LIVRQ_{NAC}, LIVRQ_{NAC}+G, LIVRQ_{NAC}+S, RQ_{NAC} и NAC обеспечивала значительное уменьшение индуцированной LPS секреции IL-6 в первичных макрофагах, полученных из моноцитов человека. Обработка LIVRQ и LIV обеспечивала значительное увеличение секреции IL-6. Глутамин и лейцин, введенные отдельно, обеспечивали увеличение секреции IL-6, в то время как другие аминокислоты не оказывали эффекта. Для статистического анализа выполняли двухсторонние множественные сравнения Даннета ANOVA.

Средние значения представлены в виде значений с вычтенным исходным уровнем.

Таблица 71-7. Измерения IL-6: донор 3

Аминокислотная добавка	Конц. (X)	Измерения IL-6, донор 3				
		Среднее значение	Станд. Отклонение	Число значений	P-значение*	Значимость
LIVRQNAC	40	– 18,24 45	4,12934 9	3	0,7529	Н.з.
LIVRQNAC	30	– 16,82 19	1,36604 5	3	0,8001	Н.з.
LIVRQNAC	20	– 13,48 26	12,4820 6	3	0,8948	Н.з.
LIVRQNAC	10	– 34,45 39	37,3805 3	3	0,2356	Н.з.
LIVRQNAC	1	– 1,4E- 14	14,0398 2	3		
LIVRQNAC+Г	40	– 54,47 99	5,46781 5	3	0,0228	*
LIVRQNAC+Г	30	– 48,31 18	1,96057 4	3	0,0513	Н.з.
LIVRQNAC+Г	20	– 55,79 2	7,76389 7	3	0,019	*
LIVRQNAC+Г	10	– 44,83 09	14,3497 2	3	0,0783	Н.з.

LIVRQNAC+T	1	0	26,0147 1	3		
LIVRQNAC+S	40	– 14,53 37	15,8241 8	3	0,868	Н.З.
LIVRQNAC+S	30	– 25,91 27	10,0011 9	3	0,479	Н.З.
LIVRQNAC+S	20	– 25,88 62	21,6153 6	3	0,48	Н.З.
LIVRQNAC+S	10	– 11,97 42	10,3333	3	0,9277	Н.З.
LIVRQNAC+S	1	– 4,3E– 14	15,3416 4	3		
LIV	40	10,21 257	37,5893 8	3	0,9576	Н.З.
LIV	30	– 32,68 91	24,862	3	0,2771	Н.З.
LIV	20	27,66 715	39,4090 1	3	0,4207	Н.З.
LIV	10	9,447 89	71,2000 2	3	0,9677	Н.З.
LIV	1	– 4,7E– 14	27,5007 5	3		
LIVRQ	40	74,91 45	12,5503 3	3	0,001	***
LIVRQ	30	120,1 764	20,2151 4	3	0,0001	****
LIVRQ	20	77,12 007	11,4545 2	3	0,0007	***

LIVRQ	10	67,95 483	43,5834 5	3	0,003	**
LIVRQ	1	– 2,4E– 14	27,6204 8	3		
RQNAC	40	– 45,97 65	5,74002 8	3	0,0683	Н.з.
RQNAC	30	– 53,38 45	16,4500 9	3	0,0265	*
RQNAC	20	– 65,67 61	3,40046 5	3	0,0044	**
RQNAC	10	– 32,87 76	33,9910 3	3	0,2724	Н.з.
RQNAC	1	– 2,8E– 14	23,1440 4	3		
N-ацетилцистеин	40	– 140,8 51	4,66227 2	3	0,0001	****
N-ацетилцистеин	20	– 122,6 56	8,21998 5	3	0,0001	****
N-ацетилцистеин	10	– 103,5 86	28,4385	3	0,0001	****
N-ацетилцистеин	5	– 70,32 69	8,56389 6	3	0,0021	**
N-ацетилцистеин	0	– 9,5E– 15	11,7579 7	3		

Аминокислотная добавка	Конц. (мкМ)	Измерения IL-6, донор 3				
		Средн ее значе ние	Станд. Отклоне ние	Число значе ний	P- значен ие*	Значим ость
Валин	23420	– 29,20 04	25,9806 6	3	0,4329	Н.з.
Валин	11710	– 43,80 22	8,33169 7	3	0,1239	Н.з.
Валин	4684	– 30,06 09	8,47832 9	3	0,4072	Н.з.
Валин	234	4,26E –14	17,2027	3		
Аргинин	5440	– 6,809 83	0,64393 2	3	0,9922	Н.з.
Аргинин	2720	– 7,503 18	22,0666 3	3	0,9888	Н.з.
Аргинин	1088	31,57 86	70,4831 1	3	0,3642	Н.з.
Аргинин	109	0	17,2695 2	3		
Глутамин	22484	108,5 158	55,5920 2	3	0,0001	****
Глутамин	11242	98,49 03	58,37	3	0,0001	****
Глутамин	3747	25,35 457	16,4041 6	3	0,556	Н.з.
Глутамин	749	3,79E –14	16,5498 7	3		

Изолейцин	6639	– 16,36 63	8,09174	3	0,9718	Н.з.
Изолейцин	3320	0	19,8036 2	3	0,9928	Н.з.
Изолейцин	1328	– 28,98 97	13,1090 3	3	0,6593	Н.з.
Изолейцин	66	– 6,690 39	13,7299 5	3		
Лейцин	15270	#	#	3	#	#
Лейцин	7635	#	#	3	#	#
Лейцин	3054	#	#	3	#	#
Лейцин	153	#	#	3	#	#
#	Лейцин не измеряли в эксп. 3 по причине технической ошибки					

Обработка LIVRQ+NAC+G, LIVRQ+NAC+S, RQ+NAC и NAC обеспечивала значительное уменьшение индуцированной LPS секреции IL-6 в первичных макрофагах, полученных из моноцитов человека. Обработка с помощью LIVRQ обеспечивала увеличение секреции IL-6, тогда как LIV и LIVRQ+NAC не оказывали статистически значимого влияния в отношении секреции IL-6. Глутамин, вводимый отдельно, обеспечивал значительное увеличение секреции IL-6, тогда как другие аминокислоты не оказывали эффекта. Для статистического анализа выполняли двухсторонние множественные сравнения Даннета ANOVA. Средние значения представлены в виде значений с вычтенным исходным уровнем.

Таблица 71–8. Измерения TNF α : донор 1

Аминокислотная добавка	Конц. (X)	Измерения TNF α , донор 1				
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений	P-значение*	Значимость
LIVRQ+NAC	40	– 422,74	4,347575	3	0,0001	****

LIVRQ $\overline{NAC}$	30	– 389,74	1,004633	3	0,0001	****
LIVRQ $\overline{NAC}$	20	– 336,69	3,007435	3	0,0001	****
LIVRQ $\overline{NAC}$	10	– 246,04	27,61929	3	0,0001	****
LIVRQ $\overline{NAC}$	1	0	36,31082	3		
LIVRQ $\overline{NAC}+\Gamma$	40	– 490,92	4,427614	3	0,0001	****
LIVRQ $\overline{NAC}+\Gamma$	30	– 447,73	9,819865	3	0,0001	****
LIVRQ $\overline{NAC}+\Gamma$	20	– 377,32	5,837159	3	0,0001	****
LIVRQ $\overline{NAC}+\Gamma$	10	– 268,29	9,642365	3	0,0001	****
LIVRQ $\overline{NAC}+\Gamma$	1	0	37,44353	3		
LIVRQ $\overline{NAC}+S$	40	– 415,03	4,800449	3	0,0001	****
LIVRQ $\overline{NAC}+S$	30	– 379,44	4,694868	3	0,0001	****
LIVRQ $\overline{NAC}+S$	20	– 323,77	7,971135	3	0,0001	****
LIVRQ $\overline{NAC}+S$	10	– 209,59	21,15676	3	0,0001	****
LIVRQ $\overline{NAC}+S$	1	0	30,0492	3		
LIV	40	60,37	20,26331	3	0,0065	**
LIV	30	42,09	22,95664	3	0,0865	H.З.
LIV	20	63,37	37,24144	3	0,004	**
LIV	10	45,61	44,71078	3	0,0556	H.З.
LIV	1	0	10,49958	3		
LIVRQ	40	6,38	17,1283	3	0,9909	H.З.
LIVRQ	30	–6,72	18,9622	3	0,989	H.З.
LIVRQ	20	38,38	39,85515	3	0,1333	H.З.
LIVRQ	10	–18,95	10,84371	3	0,6982	H.З.
LIVRQ	1	0	36,96184	3		
RQ $\overline{NAC}$	40	– 408,44	1,179877	3	0,0001	****
RQ $\overline{NAC}$	30	– 390,41	1,341282	3	0,0001	****
RQ $\overline{NAC}$	20	–338,2	3,284307	3	0,0001	****
RQ $\overline{NAC}$	10	–	4,121085	3	0,0001	****

		251,35				
RQNAS	1	0	51,06933	3		
N-ацетилцистеин	40	– 644,49	2,42197	3	0,0001	****
N-ацетилцистеин	20	– 561,33	8,435064	3	0,0001	****
N-ацетилцистеин	10	– 446,88	12,22132	3	0,0001	****
N-ацетилцистеин	5	– 326,24	11,10173	3	0,0001	****
N-ацетилцистеин	0	0	42,00516	3		

Аминокислотная добавка	Конц. (мкМ)	Измерения TNFα, донор 1				
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений	P-значения*	Значимость
Валин	23420	–14,98	20,86784	3	0,9928	Н.з.
Валин	11710	–41,77	36,61662	3	0,7784	Н.з.
Валин	4684	–40,37	32,31016	3	0,7974	Н.з.
Валин	234	0	24,8661	3		
Аргинин	5440	62,06	48,80326	3	0,4786	Н.з.
Аргинин	2720	5,12	15,47951	3	0,9998	Н.з.
Аргинин	1088	–24,33	17,74317	3	0,9577	Н.з.
Аргинин	109	0	18,5366	3		
Глутамин	22484	– 103,07	27,02483	3	0,0985	Н.з.
Глутамин	11242	–65,24	23,02631	3	0,4346	Н.з.
Глутамин	3747	–45,7	28,56445	3	0,7222	Н.з.
Глутамин	749	0	30,75138	3		
Изолейцин	6639	–40,95	78,56369	3	0,7896	Н.з.
Изолейцин	3320	–96,3	45,66981	3	0,1339	Н.з.
Изолейцин	1328	–42,68	21,07739	3	0,7657	Н.з.
Изолейцин	66	0	115,9559	3		
Лейцин	15270	–46,21	29,00402	3	0,7148	Н.з.
Лейцин	7635	–23,04	40,08864	3	0,965	Н.з.
Лейцин	3054	42,04	77,19161	3	0,7746	Н.з.
Лейцин	153	0	157,6578	3		

Обработка LIVRQNAS, LIVRQNAS+G, LIVRQNAS+S, RQNAS и NAS обеспечивала значительное уменьшение индуцированной LPS секреции TNFα в первичных макрофагах, полученных из моноцитов человека.

Обработка с помощью LIV обеспечивала увеличение секреции TNF, в то время как обработка с помощью LIVRQ не оказывала существенного влияния в отношении секреции TNFα. Ни одна из отдельно вводимых аминокислот не оказывала влияния в отношении секреции TNFα. Для статистического анализа выполняли двухсторонние множественные сравнения Даннета ANOVA. Средние значения представлены в виде значений с вычтенным исходным уровнем.

Таблица 71–9. Измерения TNFα: донор 2

Аминокислотная добавка	Конц. (X)	Измерения TNFα, донор 2				
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений	P-значение*	Значимость
LIVRQ _{NAC}	40	– 98,134 1	2,118962	3	0,0001	****
LIVRQ _{NAC}	30	– 85,101 9	1,385677	3	0,0001	****
LIVRQ _{NAC}	20	– 64,336 4	10,07525	3	0,0001	****
LIVRQ _{NAC}	10	– 38,351 2	5,120689	3	0,0001	****
LIVRQ _{NAC}	1	0	5,45587	3		
LIVRQ _{NAC} +G	40	– 91,345 4	5,994009	3	0,0001	****
LIVRQ _{NAC} +G	30	– 82,439 7	4,200763	3	0,0001	****
LIVRQ _{NAC} +G	20	– 61,247	8,702492	3	0,0001	****
LIVRQ _{NAC} +G	10	– 23,991 3	7,471422	3	0,008	**
LIVRQ _{NAC} +G	1	–4,7E– 15	4,578295	3		

LIVRQ _{NAC} +S	40	– 74,157 2	4,163823	3	0,0001	****
LIVRQ _{NAC} +S	30	– 64,001 6	5,549308	3	0,0001	****
LIVRQ _{NAC} +S	20	– 47,567 3	3,970363	3	0,0001	****
LIVRQ _{NAC} +S	10	– 28,635	7,390447	3	0,0012	**
LIVRQ _{NAC} +S	1	–4,7E– 15	7,564883	3		
LIV	40	49,841 55	4,092799	3	****	0,0001
LIV	30	29,111 8	14,72509	3	***	0,001
LIV	20	30,175 95	5,797518	3	***	0,0006
LIV	10	16,689 74	10,85983	3	H.э.	0,0974
LIV	1	0	10,41523	3		
LIVRQ	40	64,170 5	27,82953	3	****	0,0001
LIVRQ	30	50,921 04	6,955429	3	****	0,0001
LIVRQ	20	45,658 82	19,0128	3	****	0,0001
LIVRQ	10	32,370 38	19,44425	3	***	0,0002
LIVRQ	1	–4,7E– 15	5,942707	3		
RQ _{NAC}	40	– 84,147	5,821583	3	****	0,0001
RQ _{NAC}	30	– 77,962 6	1,626776	3	****	0,0001
RQ _{NAC}	20	– 63,375 4	3,494595	3	****	0,0001
RQ _{NAC}	10	– 37,607	1,88043	3	****	0,0001

		2				
RQ _N AC	1	-9,5E-15	4,727924	3		
N-ацетилцистеин	40	- 103,984	0,720962	3	0,0001	****
N-ацетилцистеин	20	- 88,6528	0,668195	3	0,0001	****
N-ацетилцистеин	10	- 70,8382	12,08717	3	0,0001	****
N-ацетилцистеин	5	- 54,1596	11,06287	3	0,0001	****
N-ацетилцистеин	0	9,47E-15	2,926881	3		

Аминокислотная добавка	Конц. (мкМ)	Измерения TNF α , донор 2				
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений	P-значения*	Значимость
Валин	23420	- 1,25079	12,85688	3	0,9991	Н.з.
Валин	11710	- 0,83505	8,524018	3	0,9998	Н.з.
Валин	4684	- 0,00221	5,127759	3	0,9999	Н.з.
Валин	234	-4,7E-15	8,717375	3		
Аргинин	5440	- 0,57378	8,672536	3	0,9999	Н.з.
Аргинин	2720	- 3,76334	2,467885	3	0,9594	Н.з.
Аргинин	1088	- 12,722	4,764842	3	0,2488	Н.з.

		2				
Аргинин	109	1,42E-14	3,511446	3		
Глутамин	22484	11,50181	6,216029	3	0,3311	Н.з.
Глутамин	11242	20,03996	11,90208	3	0,0279	*
Глутамин	3747	9,338214	9,748253	3	0,5134	Н.з.
Глутамин	749	-9,5E-15	7,275868	3		
Изолейцин	6639	19,25756	5,097831	3	0,0365	*
Изолейцин	3320	10,26061	7,861148	3	0,4307	Н.з.
Изолейцин	1328	2,918887	1,921961	3	0,9836	Н.з.
Изолейцин	66	4,74E-15	6,264135	3		
Лейцин	15270	46,68507	11,63209	3	0,0001	****
Лейцин	7635	41,97528	6,512087	3	0,0001	****
Лейцин	3054	31,74019	11,56537	3	0,0002	***
Лейцин	153	0	0,482598	3		

Обработка LIVRQ_{NAC}, LIVRQ_{NAC}+G, LIVRQ_{NAC}+S, RQ_{NAC} и NAC обеспечивала значительное уменьшение индуцированной LPS секреции TNF α в первичных макрофагах, полученных из моноцитов человека. Обработка с помощью LIV и LIVRQ обеспечивала увеличение секреции TNF α . Лейцин, изолейцин и глутамин, вводимые отдельно, обеспечивали увеличение секреции TNF α , тогда как другие аминокислоты не оказывали эффекта. Для статистического анализа выполняли двухсторонние множественные сравнения Даннета ANOVA. Средние значения представлены в виде значений с вычтенным исходным уровнем.

Таблица 71-10. Измерения TNF α : донор 3

Аминокислотная добавка	Конц. (X)	Измерения TNF α , донор 3				
		Среднее	Станд. отклонен	Число значений	P-значени	Значимость

		значен ие	ие	ий	е*	
LIVRQNAC	40	— 18,750 7	2,487301	3	0,0001	****
LIVRQNAC	30	— 15,597 9	0,932399	3	0,0006	***
LIVRQNAC	20	— 10,704 2	3,013527	3	0,026	*
LIVRQNAC	10	— 8,4903 4	2,434812	3	0,1029	Н.э.
LIVRQNAC	1	0	4,067982	3		
LIVRQNAC+Г	40	— 14,655 2	3,149813	3	0,0013	**
LIVRQNAC+Г	30	— 11,697 3	2,026588	3	0,0129	*
LIVRQNAC+Г	20	— 8,0218	0,671662	3	0,1331	Н.э.
LIVRQNAC+Г	10	— 4,8035	1,658348	3	0,5453	Н.э.
LIVRQNAC+Г	1	-2,4E- 15	5,625453	3		
LIVRQNAC+S	40	— 14,247	1,800575	3	0,0018	**
LIVRQNAC+S	30	— 15,138 8	1,568817	3	0,0009	***
LIVRQNAC+S	20	— 12,472 2	3,334857	3	0,0073	**
LIVRQNAC+S	10	— 6,7205 7	1,833554	3	0,2549	Н.э.
LIVRQNAC+S	1	0	4,171555	3		
LIV	40	14,079 84	11,14252	3	0,002	**
LIV	30	1,7597	1,102706	3	0,9748	Н.э.

		86				
LIV	20	14,513 96	10,41503	3	0,0014	**
LIV	10	8,5609 57	12,86074	3	0,0989	Н.З.
LIV	1	2,37E- 15	3,660423	3		
LIVRQ	40	25,844 53	0,659584	3	0,0001	****
LIVRQ	30	33,748 83	5,974096	3	0,0001	****
LIVRQ	20	20,944 81	2,163828	3	0,0001	****
LIVRQ	10	15,451 87	3,942596	3	0,0007	***
LIVRQ	1	0	4,575346	3		
RQNAC	40	- 21,510 2	1,191926	3	0,0001	****
RQNAC	30	- 20,889 8	2,622446	3	0,0001	****
RQNAC	20	- 19,955 8	3,302225	3	0,0001	****
RQNAC	10	- 9,0942 5	5,483242	3	0,0725	Н.З.
RQNAC	1	0	6,189505	3		
N-ацетилцистеин	40	- 55,309 3	0,809363	3	0,0001	****
N-ацетилцистеин	20	- 48,437 3	1,563179	3	0,0001	****
N-ацетилцистеин	10	- 41,726 6	3,533914	3	0,0001	****
N-ацетилцистеин	5	- 33,624 6	0,253484	3	0,0001	****
N-ацетилцистеин	0	4,74E-	8,55997	3		

		15				
Аминокислотная добавка	Конц. (мкМ)	Измерения TNFα, донор 3				
		Среднее значение	Станд. отклонение	Число значений	P-значения*	Значимость
Валин	23420	3,688279	7,532913	3	0,8962	Н.з.
Валин	11710	– 2,59866	2,586099	3	0,9674	Н.з.
Валин	4684	0,126	0,903014	3	0,9999	Н.з.
Валин	234	–2,4Е–15	2,731283	3		
Аргинин	5440	– 1,76662	4,067694	3	0,992	Н.з.
Аргинин	2720	– 0,96691	4,86075	3	0,9991	Н.з.
Аргинин	1088	3,131153	10,346	3	0,9384	Н.з.
Аргинин	109	3,55Е–15	4,325877	3		
Глутамин	22484	29,14034	17,71417	3	0,0001	****
Глутамин	11242	18,00238	14,58602	3	0,0061	**
Глутамин	3747	1,935546	2,127977	3	0,9887	Н.з.
Глутамин	749	0	5,196592	3		
Изолейцин	6639	– 1,66019	4,262718	3	0,9938	Н.з.
Изолейцин	3320	3,308901	3,745411	3	0,9262	Н.з.
Изолейцин	1328	– 6,22991	0,48195	3	0,5976	Н.з.
Изолейцин	66	–2,4Е–15	3,844593	3		

Лейцин	15270	#	#	3	#	#
Лейцин	7635	#	#	3	#	#
Лейцин	3054	#	#	3	#	#
Лейцин	153	#	#	3	#	#

#

Лейцин не измеряли в эксп. 3 по причине технической ошибки

Обработка LIVRQ_{NAC}, LIVRQ_{NAC}+G, LIVRQ_{NAC}+S, RQ_{NAC} и NAC обеспечивала значительное уменьшение индуцированной LPS секреции TNFα в первичных макрофагах, полученных из моноцитов человека. Обработка с помощью LIV и LIVRQ обеспечивала увеличение секреции TNFα. Отдельно вводимые аминокислоты не оказывали значительного влияния в отношении секреции TNFα, за исключением глутамина, который обеспечивал увеличение секреции TNFα. Для статистического анализа выполняли двухсторонние множественные сравнения Даннета ANOVA. Средние значения представлены в виде значений с вычтенным исходным уровнем.

Пример 14. Лечение пациентов с NAFLD с помощью композиции на основе аминокислот

В исследовании, описанном в данном документе, продемонстрировано введение композиции, содержащей аминокислоты, для лечения пациентов с NAFLD. Композиция может содержать приблизительно 2 г лейцина, приблизительно 1 г изолейцина, приблизительно 1 г валина, приблизительно 3,62 г аргинина, приблизительно 4 г глутамина и приблизительно 0,3 г N-ацетилцистеина для введения три раза в день (например, всего приблизительно 36 г в день). Композиция также может содержать приблизительно 2 г лейцина, приблизительно 1 г изолейцина, приблизительно 1 г валина, приблизительно 3,62 г аргинина, приблизительно 4 г глутамина и приблизительно 0,6 г N-ацетилцистеина для введения три раза в день (например, всего приблизительно 37 г в день).

Альтернативно композиция может содержать приблизительно 4 г лейцина, приблизительно 2 г изолейцина, приблизительно 2 г валина, приблизительно 7,24 г аргинина, приблизительно 8 г глутамина и приблизительно 0,6 г N-ацетилцистеина для введения три раза в день (например, всего приблизительно 48 г или всего

приблизительно 72 г в день). Композиция также может содержать приблизительно 4 г лейцина, приблизительно 2 г изолейцина, приблизительно 2 г валина, приблизительно 7,24 г аргинина, приблизительно 8 г глутамина и приблизительно 1,2 г N-ацетилцистеина для введения три раза в день (например, всего приблизительно 49 г или всего приблизительно 73 г в день).

В случае каждой композиции дозу можно вводить до, одновременно или после приема пищи. Альтернативно композицию не вводят непосредственно до, с приемом пищи или после него. Композицию на основе аминокислот можно вводить в течение периода по меньшей мере 12 недель, например, в течение 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель или 16 недель. В частности, композицию на основе аминокислот вводят в течение периода по меньшей мере 16 недель, например, в течение 16 недель. Композицию можно вводить перорально.

Ключевыми критериями отбора пациентов с NAFLD для включения в клиническое исследование композиции на основе аминокислот являются: 1) диагноз NAFLD; 2) диабет 2 типа; 3) относительно высокий BMI; 4) балл фиброза NAFLD, составляющий менее 0,6; 5) биопсия печени и 7) оценка посредством MRI и/или СТ печени. Пациенты могут иметь диабет 2 типа в дополнение к NAFLD.

Жировая болезнь печени может быть зафиксирована предшествующим стеатозом в анамнезе, подтвержденным в течение 3 месяцев скрининга с помощью по меньшей мере одного из следующих способов: содержание жира печени с помощью MPT с PDFF $\geq 8\%$; фиброскан с контролем параметра затухания ≥ 300 дБ/м; или биопсия печени, свидетельствующая о стеатозе NAFLD, отличной от NASH, $>$ степени I. Если пациент не характеризуется зафиксированным предшествующим стеатозом в анамнезе в течение 3 месяцев скрининга, то балл содержания жира в печени, составляющий $\geq 10\%$, должен быть зафиксирован во время скрининга с применением следующей формулы:

Прогнозируемый процент жира в печени = $10^{(-0,805 + (0,282 * \text{метаболический синдром [да =1/нет= 0]}) + (0,078 * \text{диабет 2 типа [да =2/нет=0]}) + (0,525 * \log_{10}(\text{инсулин мЕд/л})) + (0,521 * \log_{10}(\text{AST Ед/л})) - (0,454 * \log_{10}(\text{AST/ALT}))}$ ³⁴

Пациенты могут выполнять регулярные физические упражнения, соблюдать диету и образ жизни в течение 3 месяцев перед проведением скрининга, без значительных колебаний веса тела, например, пациенты должны находиться в пределах $\pm 3\%$ от их веса тела в течение последних 3 месяцев на момент скрининга. Пациенты могут иметь индекс массы тела (BMI) ≥ 32 кг/м² при скрининге. Для ситуаций, когда в оборудовании для MRI невозможно разместить пациента с BMI ≥ 45 кг/м², можно применять верхний предел от 40 до 45 кг/м².

Пациенты должны принимать стабильную дозу медицинских препаратов, снижающих уровень глюкозы (которые могут включать метформин, сульфонилмочевины, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP-4), ингибиторы натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2 (SGLT2) или базальный инсулин длительного действия) в течение по меньшей мере 3 месяцев перед скринингом и планировать сохранять прием того же медицинского препарата без ожидаемых корректировок дозы медицинских препаратов на протяжении исследования. Пациенты могут быть включены в исследование, если они одновременно подвергаются лечению с помощью антигипертензивных лекарственных препаратов (например, бета-блокаторов, гидрохлоротиазида, ингибиторов АСЕ, блокаторов рецепторов ангиотензина), лекарственных препаратов для дислипидемии (например, статинов, фибратов) и лекарственных препаратов для гипотиреоза (например, левотироксина), при условии, что они принимали стабильные дозы и соблюдали схему приема этих лекарственных препаратов в течение по меньшей мере 3 месяцев перед проведением скрининга и планируют сохранять прием того же препарата без предполагаемых корректировок доз лекарственных препаратов на протяжении исследования. Пациенты могут принимать витаминные добавки (например, мультивитамины; витамин Е <400 МЕ/день). Тем не менее, они должны принимать стабильные дозы и соблюдать схему приема этих витаминных добавок в течение по меньшей мере 3 месяцев перед проведением скрининга без предполагаемых корректировок доз на протяжении исследования.

Первичные конечные точки в исследовании включают безопасность и переносимость введения композиции, содержащей

аминокислоты, пациентам с NAFLD. Вторичные конечные точки, свидетельствующие об улучшении в отношении симптомов NAFLD, включают следующее: 1) уменьшение внутрипеченочного жира, установленное с помощью MRI; и 2) оценка биомаркеров, участвующих в биохимии печени, фиброзе/апоптозе и метаболизме. В образце могут быть оценены следующие биомаркеры (например, в образце плазмы крови или печени) пациента с NAFLD: а) аланинаминотрансфераза (ALT); б) аспартатаминотрансфераза (AST); в) адипонектин; г) N-концевой фрагмент коллагена типа III (proC3); д) расщепленные каспазой фрагменты кератина 18 (M30 и M65); е) IL-1 бета; ж) С-реактивный белок; з) PIIINP; и) TIMP1; й) MCP-1; к) FGF-21 или л) гамма-глутамилтрансфераза (GGT). Например, у субъекта с NAFLD может наблюдаться снижение уровней одного, двух или более (например, всех) из ALT, AST или GGT после лечения с помощью композиции.

Пациент может демонстрировать среднее изменение уровня глюкозы, инсулина в плазме крови, гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности (HOMA IR), липидного профиля, гемоглобина A1c (HbA1c) и других метаболических параметров, например, от базового уровня до недель 6 и 12, в том числе изменения уровней глюкозы и инсулина в плазме крови, при проведении перорального теста на толерантность к глюкозе (oGTT), например, от базового уровня до недель 6 и 12. У пациента может наблюдаться среднее изменение веса тела, например, от исходного уровня до недель 6 и 12.

Введение композиции на основе аминокислот может привести к улучшению в отношении балла активности NAFLD, толерантности к глюкозе, воспаления гепатоцитов, фиброза печени или повреждения печени, стеатоза или баллонирования гепатоцитов у пациента.

Пример 15. Лечение NASH в мышинной модели с помощью композиции на основе аминокислот

Индукция NASH у мышей

В одном примере исследовали эффекты LIVRQNAS и родственных аминокислотных композиций в отношении ожирения, вызванного метаболизмом неалкогольного стеатогепатита (NASH) в мышинной модели FAT20.

МАТЕРИАЛЫ И СПОСОБЫ

Индукция NASH у мышей

NASH индуцировали у 60 самцов мышей FATZO с помощью западной диеты (исследовательский рацион № D12079B; жир 40% ккал, белок 17% ккал, углевод 43% ккал) с добавлением 5% фруктозы в питьевой воде (WDF) в течение 16-недельной фазы индукции. Обеспечивали рационами и водой *ad libitum*. Для контрольных целей использовали самцов мышей FATZO из одного помета, которым давали контрольный рацион (n=6, Purina № 5008; жир 17% ккал, белок 27% ккал, углевод 56% ккал) и стерильную воду. Мышей помещали в пластиковые клетки с микроизолятором. Стерилизованную подстилку заменяли один раз в неделю. Мышей содержали по три на клетку и поддерживали двенадцатичасовой световой цикл на протяжении исследования. Комнатную температуру контролировали ежедневно и поддерживали при 22–25°C. Вес тела регистрировали каждую неделю во время фазы индукции.

Схема исследования

После 16-недельной индукции рационом 6 мышей оставляли на контрольном рационе (группа 1, контроль), в то время как 60 индуцированных мышей рандомизировали по весу тела и уровню глюкозы в плазме крови (не натощак) для назначения последующих обработок. Мышам FATZO вводили исследуемые образцы, начиная с 16 недель после индукции NASH с помощью западной диеты в течение 4 недель. Исследуемые образцы вводили с помощью перорального зонда. Животных умерщвляли через 20 недель после индукции NASH с помощью западной диеты и собирали ткани для анализа.

Группа	(n)	Обработка (перорально)	Рацион
1	6	Носитель	5008 WDF
2	10	Носитель	D12079B+5% фруктоза
3	10	LIVRQ _N AC (1500 мг/кг)	D12079B+5% фруктоза
4	10	LIVRQ _N AC (3000 мг/кг)	D12079B+5% фруктоза
5	10	LIVRQ _N AC+G (3885 мг/кг)	D12079B+5% фруктоза
6	10	LRQ _N AC (2469 мг/кг)	D12079B+5% фруктоза
7	10	Обетихоловая кислота	D12079B+5% фруктоза

		(OCA)	
		30 мг/кг/день	

Исследуемые образцы

LIVRQNAC, LIVRQNAC+G, LRQNAC и OCA (Advanced ChemBlocks, Inc.), вспомогательное вещество и вода для орошения были предоставлены Axcella Health, Inc. 0,5% Метилцеллюлоза была предоставлена CrownBio, Inc. Растворы для введения дозы получали согласно приложению 1. Соединения ТА (композиции на основе аминокислот) представляли собой смеси аминокислот, составляемых ежедневно в свежем виде в воде для орошения (Baxter № 27F7114), и вспомогательных веществ: 0,125% ксантановой камеди, 1,5 мМ лаурилсульфата натрия и 0,28% лецитина. Обетихоловую кислоту (OCA) суспендировали в 0,5% метилцеллюлозе в воде для орошения. Все исследуемые образцы хранили в холодильнике. Соединения ТА были предоставлены в виде замороженного порошка спонсором. Ведение доз продолжали в течение 4 недель.

Дозы лейцина LIVRQNAC+G и LRQNAC соответствовали дозам LIVRQNAC.

Композиции на основе аминокислот

Ингредиент	Вид	Поставщик	Номер в каталоге поставщика	Номер партии
Fusi-BCAA без вкуса (2:1:1 L-Leu:L-Ile:L-Val)	Инстантизированный (0,3-0,9% лецитин)	Ajinomoto (AjiPure)	33555	OH704
L-аргинин-HCl	USP	Sigma (Ajinomoto)	A4599	CDB0352 V
L-аргинин-HCl	USP	Sigma (Ajinomoto)	A4599	CDB0352 V
L-глутамин	USP	Ajinomoto	32824	R014A00 3
Глицин	USP	Ajinomoto	30359	R015T00 8
Ацетилцистеин (NAC)	USP	Spectrum Chemical	AC126	1FI0576
	LIVRQNAC	LIVRQNAC+G	LRQNAC	
Ингредиент	Ежедневно	Ежедневно	Ежедневно	

	Доза (г)	Доза (г)	о Доза (г)
Fusi-BCAA без вкуса (2:1:1 L-Leu:L-Ile:L-Val)	24,0	24,0	
Fusil (L-Leucine)			12,0
L-аргинин-HCl	18,0	18,0	18,0
L-глутамин	24,0	24,0	24,0
Глицин		20,0	
Ацетилцистеин (NAC)	1,8	1,8	1,8
АМИНОКИСЛОТЫ =	67,8	87,8	55,8

Введение исследуемых образцов

LIVRQNAC, LIVRQNAC+G, LRQNAC, OCA и носитель вводили перорально через желудочный зонд в объеме 10 мл/кг в течение всего исследования. Дозы рассчитывали по суточному весу тела. LIVRQNAC, LIVRQNAC+G, LRQNAC и носитель вводили два раза в день (BID), тогда как OCA вводили один раз в день (QD) утром. Мыши получали OCA один раз в день (QD) и один раз носитель QD. Дозы вводили через желудочный зонд в 07:00 и 18:00 через желудочный зонд в течение 4 недель.

Вес тела и уровень глюкозы в крови

Жизнеспособность, клинические признаки и поведение контролировали ежедневно. Вес тела регистрировали ежедневно в течение периода введения дозы. Образцы крови собирали еженедельно АМ (07:00) путем отрезания кончика хвоста для измерения уровня глюкозы (глюкометр StatStrip).

Вскрытие и сбор образцов

Животных анестезировали ингаляцией CO₂ и обескровливали с помощью пункции сердца для эвтаназии. Образцы терминальной крови (K2EDTA) получали путем пункции сердца у анестезированных животных при терминеции. Образцы предоставляли в замороженном виде в Axcella Health. Записывали вес органов (общий вес печени, жировых отложений половых желез). Поджелудочную железу и жировые отложения тонкой кишки и половых желез фиксировали в 10% забуференном формалине и препарировали в соответствии с указаниями протокола. Срез тонкой кишки, жировых отложений половых желез и печени также быстро замораживали в жидком азоте и отправляли спонсору.

Гистологические анализы

Ткани печени фиксировали в растворе Боуина при 4°C в течение 24 часов, а затем в ваннах со стандартными концентрациями спирта, затем ксилола, чтобы подготовить ткани для заливки парафином. После заливки парафином и охлаждения пятимикронные срезы разрезали и окрашивали стандартными Н&Е и пикриновым сириусом красным. Срез правой и левой долей печени замораживали в ОСТ для анализа содержания липидов с помощью окрашивания масляным красным. Для получения изображений использовали систему цифровых изображений для целых слайдов Aperio (Scan Scope CS, Виста, Калифорния). Все слайды получали при 20х. Время сканирования варьировалось от 1,5 минуты до максимального времени 2,25 минуты. Целые изображения размещали и сохраняли в программной системе Spectrum, и изображения получали на цельных предметных стеклах.

Печень оценивали с применением критериев печени NASH для оценки в баллах. В данном исследовании в отношении мышей одно поперечное сечение печени для каждого случая анализировали с помощью системы балльной оценки NASH. Согласно опубликованной балльной системе оценки NASH CRN, данная система балльной оценки включает в себя балл активности NAFLD (NAS), стадию фиброза и идентификацию NASH путем распознавания паттернов. NAS может варьироваться от 0 до 8 и рассчитывается как сумма баллов стеатоза (0–3), лобулярного воспаления (0–3) и баллонирования гепатоцитов (0–2) из окрашенных Н&Е срезов. Фиброз оценивали в баллах (0–4) на предметных стеклах, окрашенных пикросириусом красным. Систему NASH применяют для биопсий печени человека иглой 18 калибра. Систематически оценивали стеатоз, лобулярное воспаление, гепатоциты, баллонную дегенерацию, фиброз, NAS и наличие NASH путем распознавания паттернов. В этом исследовании авторы оценивали одно общее поперечное сечение печени на мышь из данного исследования. Это приблизительно в 15 раз больше по размеру, чем образец биопсии печени человека иглой 18 калибра. Балл патологии определяли как 0, +1, +2 или +3. Поражения оценивали в баллах в отношении локализации (перипортальное, центрилобулярное и среднезональное) и накопления жира

(фокальное, перипортальное и/или центрилобулярное). Другой частью балльной оценки было распространение поражений: очаговое, многоочаговое и/или диффузное. Также легкое, умеренное и тяжелое поражение. Эти параметры составляли общий балл NASH.

Все стадии иммуногистохимического окрашивания выполняли с использованием Dako FLEX SYSTEM на автоматизированном иммуностейнере; инкубацию проводили при комнатной температуре, и для всех промывок и разбавителей использовали трис-буферный солевой раствор плюс 0,05% Tween 20, pH 7,4 (TBS – Dako Corp.). После каждой инкубации проводили тщательную промывку. Первичные антитела включали антитела к SMA мыши, F4/80, Mac-2 и пикриновый сириус красный. Контрольные срезы обрабатывали изотипным контролем с применением той же концентрации, что и первичные антитела, для проверки специфичности окрашивания.

Размер адипоцитов белой жировой ткани (WAT) анализировали на срезах, окрашенных H&E. С применением приложения Aperio Image Scope 3 локализованных участка (край ткани, ткань, не окружающая сосудистую область, ткань, окружающая сосудистую область) каждого образца ткани оценивали путем измерения площади 10 самых крупных адипоцитов области. В каждой ткани 10 “горячих точек” каждой области определяли количественно ($\mu\text{км}^2$) и усредняли.

Бета-островковые клетки поджелудочной железы идентифицировали с помощью иммуногистохимического окрашивания.

Анализ изображений

Aperio Automatic Image Quantitation применяли для количественной оценки положительных пикселей иммуногистохимического окрашивания, окрашивания масляным красным О и сириусом красным. Алгоритм подсчета положительных пикселей использовали для количественного определения процентного содержания определенного окрашивания, присутствующего на отсканированном изображении предметного стекла. Диапазон цвета (диапазон оттенков и насыщенности) и три значения диапазона интенсивности (слабая, положительная и сильная) зашифровывали и оценивали. Алгоритм обеспечивал подсчет количества и интенсивности-суммы в каждом диапазоне интенсивности вместе с тремя дополнительными величинами: средняя интенсивность,

отношение числа сильных пикселей/общего числа и средняя интенсивность слабых положительных пикселей. Алгоритм подсчета положительных пикселей модифицировали с целью различения оранжевого и синего цветов. Изменения относительно нормального "значения оттенка" (от 0,1 до 0,96) и "насыщенности цвета" (от 0,04 до 0,29) получали для оценки сириуса красного. Сосудистая сеть и артефакты были исключены из анализа.

Анализ экспрессии генов в печени

Экспрессию генов MCP-1 и MIP-1a в печени измеряли с помощью количественной ПЦР.

Измерение цитокинов и хемокинов печени

Уровни белка IL-1b, MCP-1 и MIP-1 в печени определяли количественно с применением мультиплексного анализа ELISA (Meso Scale Discovery, Роквилл, Мэрилэнд).

Статистический анализ

Статистические анализы гистологической балльной оценки печени проводили с использованием множественного сравнительного теста Бонферрони на GraphPad Prism 6 (GraphPad Software Inc., США). Значения $P < 0,05$ считались статистически значимыми. Результаты представлены в виде среднего $\pm$ SEM. Сравнения проводили между группой 2 (носитель) и следующими группами; группа 3 (LIVRQNAS 1500 мг/кг), группа 4 (LIVRQNAS 3000 мг/кг), группа 5 (LIVRQNAS+G, 3885 мг/кг) и (LRQNAS, 2469 мг/кг).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Вес тела и печени

Кормление с использованием западной диеты с добавлением фруктозы (WDF) в течение 16 недель оказывало значительное влияние на вес тела по сравнению животными, которых кормили контролем. До введения исследуемого средства животные, которых кормили WDF, были значительно тяжелее ($47,6 \pm 0,45$ относительно $43,9 \pm 1,03$ г; $p < 0,01$) по сравнению с животными, получавшими контрольный рацион.

Вес тела снизился по сравнению с исходными значениями во всех группах лечения; не было существенных различий в потере веса по сравнению с носителем ($-7,6 \pm 0,9$, $-6,9 \pm 1,3$, $-6,8 \pm 1,4$, $-5,7 \pm 1,2$, $-6,4 \pm 1,0$, $-4,7 \pm 1,6$ и $-3,9 \pm 1,5\%$ для

контроля, носителя, LIVRQNAS (1500 мг/кг), LIVRQNAS (3000 мг/кг), LIVRQNAS+G, LRQNAS и OCA соответственно; $p < 0,4992$).

Вес печени (% веса тела) был значительно выше у животных, получавших носитель, которых кормили WDF, по сравнению с контрольным рационом ($7,22 \pm 0,3$ относительно $5,05 \pm 0,24\%$; $p < 0,0001$); однако у животных, которых кормили WDF, не было отмечено каких-либо существенных эффектов по сравнению с носителем в любой группе лечения ($7,22 \pm 0,3$, $7,14 \pm 0,3$, $7,19 \pm 0,26$, $6,69 \pm 0,18$, $7,02 \pm 0,5$ и $6,81 \pm 0,2$ для носителя, LIVRQNAS (1500 мг/кг), LIVRQNAS (3000 мг/кг), LIVRQNAS+G, LRQNAS и OCA соответственно; $p < 0,7450$).

Уровень глюкозы в крови

Кормление с использованием западной диеты с добавлением фруктозы (WDF) в течение 16 недель вызывало значительное влияние в отношении гликемии по сравнению животными, которых кормили контролем. До введения исследуемого средства животные, которых кормили WDF, имели значительно более низкий уровень глюкозы ($160,0 \pm 3,01$ относительно $218,3 \pm 28,6$ мг/дл; $p < 0,0001$) по сравнению с животными, которых кормили контрольным рационом.

Уровень глюкозы в крови, хотя и выше у контрольных животных на начальном этапе, оставался относительно стабильным в течение 4 недель введения соединения. При усреднении в течение периода введения дозы не было значимых различий в среднем уровне глюкозы в крови по сравнению с носителем для любой группы обработки ($166,0 \pm 9,7$, $157,1 \pm 4,6$, $154,6 \pm 2,3$, $159,4 \pm 3,8$, $155,5 \pm 3,8$, $153,6 \pm 3,0$ и $169,7 \pm 6,3$ мг/дл для контроля, носителя, LIVRQNAS (1500 мг/кг), LIVRQNAS (3000 мг/кг), LIVRQNAS+G, LRQNAS и OCA соответственно; $p < 0,1587$).

Уровни триглицеридов и холестерина в печени

Содержание триглицеридов и холестерина в печени аналогичным образом повышалось после кормления WDF по сравнению с животными, обработанными носителем, которых кормили контрольным рационом (триглицерид в печени $p < 0,0040$; холестерин в печени $p < 0,0001$). Среди животных, которых кормили WDF, не было значимых различий в отношении уровня триглицеридов в печени ($p < 0,1206$) по сравнению с носителем для любой группы лечения. В то время как OCA

обеспечивала снижение содержания холестерина в печени по сравнению с носителем на 32% ($p < 0,05$), ни в одной группе обработки с помощью композиции на основе аминокислот не выявлено влияния в отношении уровня холестерина в печени по сравнению с группой, которую кормили носителем с WDF.

Лечень	Носитель	LIVRQNAS 1,5 г/кг	LIVRQNAS 3,0 г/кг	LIVRQNAS+ G	LRQNAS	OCA
Триглицериды	31,49±5,8 5	47,63±1,1 9	47,94±1,3 7	50,57±1,5 8	49,47±1,4	49,81±1,6 3
Холестерин	8,37±0,06 5	7,74±0,31 8	7,48±0,69 7	6,42±0,64 8	7,84±0,10 4	5,63±0,49 5

Гистология печени

У мышей FATZO, которых кормили контрольным рационом, развился умеренный стеатоз и не было воспаления, баллонирования или фиброза (фиг. 10). У мышей FATZO, которых кормили WDF и которым вводили носитель, развился значительный стеатоз, легкое воспаление, баллонирование и фиброз. В отличие от преимущественно макровезикулярного стеатоза в группах, получавших носитель, смесь преимущественно микровезикулярного и уменьшенного макровезикулярного стеатоза наблюдалась в группах LIVRQNAS, LIVRQNAS+G и LRQNAS, как показано на фиг. 11.

Балл активности NAFLD рассчитывают на основе гистологической балльной оценки стеатоза (0–3), воспаления (0–3) и баллонирования (0–2) в фиксированных тканях печени. У животных, которых кормили WDF, все обработки с помощью композиций на основе аминокислот приводили к значительному снижению NAS по сравнению с группой обработки, получавшей носитель (фиг. 12). Обработки с помощью LIVRQNAS и композиций на основе аминокислот обеспечивали уменьшение стеатоза печени по сравнению с носителем, хотя только LIVRQNAS+G и LRQNAS достигли статистической значимости ($p < 0,05$), тогда как LIVRQNAS не достиг (LIVRQNAS 3,0 г/кг, $p = 0,12$). Все обработки с помощью композиций на основе аминокислот обеспечивали значительное ослабление в отношении баллонирования гепатоцитов, биомаркера липотоксичности и гибели клеток. Обработки композициями на основе аминокислот не оказывали значительного влияния в

отношении воспаления печени. В заключение, связанное с композицией на основе аминокислот улучшение в отношении патологии печени в основном объясняется ослаблением в отношении баллонирования гепатоцитов.

Значимый эффект ОСА в отношении балла NAS и компонентов NAS по сравнению с носителем отсутствовал.

Патология	Носитель	LIVRQNAS	LIVRQNAS	LIVRQNAS	LRQNAS	ОСА
печени		1,5 г/кг	3,0 г/кг	+G		
NAS	3,65±0,1	2,70±0,2	2,89±0,1	2,83±0,1	2,72±0,1	3,72±0,1
	83	13	11	86	47	47
Стеатоз	1,8±0,13	1,6±0,16	1,44±0,1	1,33±0,1	1,33±0,1	1,78±0,1
	3	3	76	67	67	47
Воспаление	0,9±0,1	1,0±0,0	1,0±0,0	1,0±0,0	1,0±0,0	1,0±0,0
Баллонирован	0,95±0,0	0,1±0,1	0,44±0,1	0,50±0,1	0,39±0,1	0,94±0,0
ие	5		76	44	11	56

В органах печени животных, обработанных носителем, отмечался умеренный фиброз; балл 0,8±0,1. Только органы печени от животных, обработанных LIVRQNAS (1500 мг/кг), продемонстрировали значительное уменьшение фиброза по сравнению с группой, обработанной носителем (0,2 ± 0,1 относительно 0,8 ± 0,1, p<0,01), но не с помощью LIVRQNAS (3000 мг/кг), LIVRQNAS+G или LRQNAS. Окрашивание коллагена сириусом красным продемонстрировало, что обработки с помощью композиций на основе аминокислот приводили к значительно более низкому уровню отложений коллагена по сравнению с носителем (LIVRQNAS 1500 мг/кг, p<0,01; LIVRQNAS 3000 мг/кг, p<0,01; LIVRQNAS+G, p=0,09; LRQNAS, p<0,05). ОСА не оказывала влияния в отношении балла фиброза печени или окрашивания коллагена сириусом красным.

Фиброз	Носитель	LIVRQNAS	LIVRQNAS	LIVRQNAS	LRQNAS	ОСА
		1,5 г/кг	3,0 г/кг	+G		
Фиброз	0,8±0,13	0,2±0,13	0,44±0,1	0,44±0,1	0,33±0,1	0,67±0,1
	3	3	76	76	67	67
Сириус	1,82±0,2	0,77±0,1	0,72±0,0	0,107±0,	0,79±0,1	1,59±0,3
красный	79	16	92	218	83	6

В соответствии с уровнями триглицеридов в печени, обработки

с помощью композиций на основе аминокислот не обеспечивали изменения площади окрашивания печени масляным красным О по сравнению с группой, получавшей носитель. ОСА обеспечивала уменьшение площади окрашивания масляным красным О ($p < 0,05$).

Масляный красный О	Носитель	LIVRQNAS 1,5 г/кг	LIVRQNAS 3,0 г/кг	LIVRQNAS+ G	LRQNAS	ОСА
Масляный красный О	0,32±0,01	0,28±0,02	0,30±0,02	0,26±0,02	0,29±0,01	0,24±0,02
	9	2	2	3	8	1
Триглицериды	31,49±5,8	47,63±1,1	47,94±1,3	50,57±1,5	49,47±1,4	49,81±1,6
	5	9	7	8		3

Экспрессия генов в печени

MCP-1 (CCL2) и MIP-1a (CCL3) являются провоспалительными хемокинами, которые опосредуют воспаление печени посредством рекрутирования макрофагов и нейтрофилов. MCP-1 и MIP-1a являются лигандами CCR2 и CCR5 соответственно, которые представляют собой многообещающие терапевтические мишени для лечения фиброза печени при NASH. Уровни экспрессии РНК MCP-1 и MIP-1a в печени были значительно повышены у мышей, которых кормили WDF, по сравнению с мышами, которых кормили контрольным рационом, как показано в таблицах 74 и 75.

Таблица 74. Кратное изменение уровней mRNA MCP-1 после введения композиций на основе аминокислот

MCP-1	Контрольный рацион	Носитель	LIVRQNAS (3000 мг/кг)	LIVRQNAS+G (3885 мг/кг)	LRQNAS (2469 мг/кг)
Среднее значение	0,1457	1,079	1,396	0,6102	0,8777
SEM	0,0291	0,1956	0,3414	0,09597	0,2315

Таблица 75. Кратное изменение уровней mRNA MIP-1a после введения композиций на основе аминокислот

MIP-1a	Контрольный рацион	Носитель	LIVRQNAS (3000 мг/кг)	LIVRQNAS+G (3885 мг/кг)	LRQNAS (2469 мг/кг)
Среднее значение	0,08328	1,194	1,67	0,814	1,514
SEM	0,02141	0,25	0,3366	0,1029	0,525

Обработки с помощью LIVRQNAC и LRQNAC существенно не изменяли экспрессию РНК MCP-1 и MIP-1a в печени по сравнению с группой, получавшей носитель. Обработка с помощью LIVRQNAC+G приводила к несколько более низкой экспрессии РНК MCP-1 в печени по сравнению с группой, получавшей носитель ($p=0,054$), и группой LIVRQNAC ($p<0,05$). Аналогичным образом, обработка с помощью LIVRQNAC+G приводила к несколько более низкой экспрессии РНК MCP-1 в печени по сравнению с группой, получавшей носитель, хотя различие не было значимым ($p=0,19$), и группой LIVRQNAC ($p<0,05$).

Хемокины и цитокины печени

В соответствии с данными РНК (фиг. 25), уровни белка MCP-1 и MIP-1a в печени были повышены у мышей, которых кормили WDF, по сравнению с мышами, которых кормили контрольным рационом, как показано в таблицах 76 и 77.

Таблица 76. Средние значения уровней белка MCP-1 в печени после введения композиций на основе аминокислот

MCP-1	Контрольный рацион	Носитель	LIVRQNAC (3000 мг/кг)	LIVRQNAC+G (3885 мг/кг)	LRQNAC (2469 мг/кг)
Среднее значение	41,47	278,3	392	221,1	247,1
SEM	7,463	61,41	83,97	36,6	75,16

Таблица 77. Средние значения уровней белка MIP-1a в печени после введения композиций на основе аминокислот

MIP-1a	Контрольный рацион	Носитель	LIVRQNAC (3000 мг/кг)	LIVRQNAC+G (3885 мг/кг)	LRQNAC (2469 мг/кг)
Среднее значение	23,16	191,8	282,9	142,8	141,1
SEM	5,429	30,03	58,88	17,04	24,36

Уровни белка MCP-1 и MIP-1a в печени также положительно коррелировали с уровнями экспрессии РНК, как показано в таблицах 78 и 79.

Таблица 78. Корреляции между уровнями белка MCP-1 и РНК после введения композиций на основе аминокислот

Контрольный рацион	$y=0,0022x+0,0542$	$R^2=0,3202$
--------------------	--------------------	--------------

Носитель	$y=0,0029x+0,3316$	$R^2=0,7986$
LIVRQ _{NAC} (3000 мг/кг)	$y=0,0036x+0,0144$	$R^2=0,7831$
LIVRQ _{NAC} +G (3885 мг/кг)	$y=0,0018x+0,2542$	$R^2=0,3988$
LRQ _{NAC} (2469 мг/кг)	$y=0,0027x+0,2969$	$R^2=0,6857$

Таблица 79. Корреляции между уровнями белка MIP-1a и P_{HK} после введения композиций на основе аминокислот

Контрольный рацион	$y=0,001x+0,0593$	$R^2=.069$
Носитель	$y=0,0057x+0,191$	$R^2=0,4202$
LIVRQ _{NAC} (3000 мг/кг)	$y=0,0051x+0,2334$	$R^2=0,7887$
LIVRQ _{NAC} +G (3885 мг/кг)	$y=0,0045x+0,1817$	$R^2=0,4403$
LRQ _{NAC} (2469 мг/кг)	$y=0,0064x+0,1814$	$R^2=0,4875$

Обработки с помощью LIVRQ_{NAC} и LRQ_{NAC} существенно не изменяли уровни белков MCP-1 и MIP-1a в печени по сравнению с группой, получавшей носитель. Обработка с помощью LIVRQ_{NAC}+G обеспечивала небольшое снижение уровней белков MCP-1 ($p=0,095$) и MIP-1a ($p<0,05$) в печени по сравнению с группой LIVRQ_{NAC}. Кроме того, уровни белков MCP-1 и MIP-1a в печени положительно коррелировали, как показано в таблице 80.

Таблица 80. Корреляции между уровнями белков MCP-1 и MIP-1a после введения композиций на основе аминокислот

Контрольный рацион	$y=0,6803x-5,0537$	$R^2=0,8744$
Носитель	$y=0,389x+83,574$	$R^2=0,6325$
LIVRQ _{NAC} (3000 мг/кг)	$y=0,6615x+23,609$	$R^2=0,8903$
LIVRQ _{NAC} +G (3885 мг/кг)	$y=0,4437x+44,728$	$R^2=0,9082$
LRQ _{NAC} (2469 мг/кг)	$y=0,3108x+75,901$	$R^2=0,9241$

Уровни белков провоспалительных цитокинов IL-1b, IL-6, TNF α и CXCL1 в печени были повышены у мышей, которых кормили WDF, по сравнению с мышами, которых кормили контрольным рационом, как показано в таблицах 81-84.

Таблица 81. Средние значения уровней белка IL-1b в печени после введения композиций на основе аминокислот

IL-1b	Контрольный рацион	Носитель	LIVRQ _{NAC} (3000 мг/кг)	LIVRQ _{NAC} +G (3885 мг/кг)	LRQ _{NAC} (2469 мг/кг)
Среднее значение	10,53	22,31	22,11	14,42	28,85

SEM	1,248	6,063	5,739	3,299	10,41
-----	-------	-------	-------	-------	-------

Таблица 82. Средние уровни белка IL-6 в печени после введения композиций на основе аминокислот

IL-6	Контрольный рацион	Носитель	LIVRQ _{NAC} (3000 мг/кг)	LIVRQ _{NAC} +G (3885 мг/кг)	LRQ _{NAC} (2469 мг/кг)
Среднее значение	5,838	8,452	7,298	5,77	6,71
SEM	0,3536	2,723	2,043	1,06	1,625

Таблица 83. Средние уровни белка CXCL1 в печени после введения композиций на основе аминокислот

CXCL1	Контрольный рацион	Носитель	LIVRQ _{NAC} (3000 мг/кг)	LIVRQ _{NAC} +G (3885 мг/кг)	LRQ _{NAC} (2469 мг/кг)
Среднее значение	41,42	105,9	119,6	77,77	84,9
SEM	2,487	13,26	26,15	8,023	10,49

Таблица 84. Средние уровни белка TNF α в печени после введения композиций на основе аминокислот

TNF α	Контрольный рацион	Носитель	LIVRQ _{NAC} (3000 мг/кг)	LIVRQ _{NAC} +G (3885 мг/кг)	LRQ _{NAC} (2469 мг/кг)
Среднее значение	1,703	3,71	4,574	2,974	4,119
SEM	0,5641	0,4647	0,5654	0,1513	0,8341

Обработки с помощью LIVRQ_{NAC}, LIVRQ_{NAC}+G и LRQ_{NAC} не обеспечивали существенного изменения уровней белков IL-1 β , IL-6, TNF α и CXCL1 по сравнению с носителем. Уровни TNF α в печени были ниже при обработке с помощью LIVRQ_{NAC}+G по сравнению с LIVRQ_{NAC}.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

На основании клинических наблюдений мыши FATZO, которых кормили WDF, характеризовались большей прибавкой веса тела, чем мыши, которых кормили контрольным рационом. Уровни глюкозы в крови после кормления были сопоставимы между мышами, которых кормили WDF и которых кормили контрольным рационом, несмотря на разницу в изменении веса тела. Все виды обработок хорошо переносились мышами FATZO. Мыши, которых кормили WDF и которых кормили контрольным рационом, теряли вес тела в течение периода

обработок, что может быть следствием стресса, связанного с введением исследуемых образцов или носителя через желудочный зонд дважды в день.

NAS был значительно уменьшен во всех группах обработки композициями на основе аминокислот по сравнению с группами, получавшими носитель, преимущественно благодаря баллу баллонирования. Баллонирование гепатоцитов было значительно уменьшено во всех группах обработок с помощью композиций на основе аминокислот. Стеатоз был значительно уменьшен в группах обработок LIVRQNAC+G и LRQNAC. LIVRQNAC также обеспечивала уменьшение стеатоза, хотя разница не была значимой. Обработки с помощью композиций на основе аминокислот не оказывали влияния в отношении воспаления. Несмотря на гистологическое улучшение в отношении балла стеатоза в группах обработки LIVRQNAC+G и LRQNAC, уровень триглицеридов, холестерина и окрашивание масляно-красным O в печени оставались неизменными при обработках композициями на основе аминокислот. В соответствии с гистологическими и биохимическими данными, обработка с помощью композиций на основе аминокислот не оказывала влияния на уровни ферментов липогенеза *de novo* FASN и ACACA.

Хотя в отношении уровней триглицеридов в печени обработки с помощью композиций на основе аминокислот не оказывали влияния, характеристики стеатоза гепатоцитов в результате обработок с помощью композиций на основе аминокислот отличались. Печень у мышей, которых кормили WDF (группа, получавшая носитель), демонстрировала преимущественно макровезикулярный стеатоз. Напротив, макровезикулярный стеатоз уменьшался, и наблюдалась смесь микровезикулярного и макровезикулярного стеатоза во всех группах обработок с помощью композиций на основе аминокислот. Биологическое значение и механизм действия композиций на основе аминокислот в отношении фенотипов макро- и микровезикулярного стеатоза заслуживают дальнейшего изучения.

Балл фиброза печени в модели NAFLD у FATZO был значительно уменьшен с помощью обработки LIVRQNAC при низкой дозе, но не при высокой дозе. LIVRQNAC+G и LRQNAC не оказывали влияния в отношении фиброза. Тем не менее, окрашивание коллагена с помощью

сириуса красного продемонстрировало, что LIVRQNAS, LIVRQNAS+G и LRQNAS обеспечивали значительное уменьшение отложения коллагена в печени.

В соответствии с баллами воспаления печени уровни РНК и белка провоспалительных хемокинов MCP-1 и MIP-1a и цитокинов IL-1b, IL-6, TNFa и CXCL1 в печени не подвергались существенному влиянию обработок композициями на основе аминокислот. Интересно отметить, что обработка с помощью LIVRQNAS+G (эквивалентная LIVRQNAS плюс глицин) характеризовалась более низким уровнем MCP-1, MIP-1a и TNFa в печени по сравнению с LIVRQNAS.

Во время NAFLD и NASH наблюдается повышенный окислительный стресс в печени, связанный с воспалением. Глутатион (GSH) является основным эндогенным антиоксидантом, который может нейтрализовать активные формы кислорода. Глицин и его прямой метаболический предшественник, серин, являются субстратами для биосинтеза GSH. Таким образом, добавление серина и/или глицина помогает пополнить уровень GSH и обеспечивает улучшение в отношении NAFLD и NASH. Обработка с помощью LIVRQNASG характеризовалась более низкими уровнями воспалительных хемокинов и цитокинов в печени, что дает основание предполагать, что добавление глицина или серина оказывает положительное влияние при NAFLD и NAFLD.

В заключение, все три композиции на основе аминокислот (LIVRQNAS, LIVRQNAS+G и LRQNAS), исследованные у мышей FAT2O, обеспечивают уменьшение баллов активности NAFLD, баллонирования гепатоцитов и фиброза. Данные композиции на основе аминокислот можно применять для лечения NASH. Глицинсодержащие композиции на основе аминокислот могут дополнительно обеспечивать уменьшение воспаления печени, что приводит к уменьшению фиброза печени.

Хотя настоящее изобретение было конкретно охарактеризовано и описано со ссылкой на предпочтительный вариант осуществления и различные альтернативные варианты осуществления, специалистам в соответствующей области техники будет понятно, что можно осуществлять различные изменения в его форме и деталях без отступления от сущности и объема настоящего изобретения.

Все ссылочные материалы, выданные патенты и заявки на

патент, приведенные в содержании настоящего описания, включены в данный документ посредством ссылки во всей их полноте для всех целей.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая:

a) структурную единицу на основе аминокислоты лейцина (L), структурную единицу на основе аминокислоты аргинина (R) и структурную единицу на основе аминокислоты глутамина (Q); и

b) структурную единицу на основе N-ацетилцистеина (NAC), например, NAC;

при условии, что

c) по меньшей мере одна структурная единица на основе аминокислоты не представлена в виде пептида, длина которого составляет более 20 аминокислотных остатков, и

где

(i) структурная единица на основе аминокислоты из (a) выбрана из таблицы 2; и

(ii) одна из структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе аминокислоты Q или и та и другая присутствуют в большем количестве (вес. %), чем структурная единица на основе аминокислоты L, или композиция дополнительно содержит структурную единицу на основе аминокислоты серина (S).

2. Композиция по п. 1, где один, два, три или более (например, все) из метионина (M), триптофана (W), валина (V) или цистеина (C) отсутствуют или, в случае присутствия, присутствуют при менее 10 весовых (вес.) %, 9 вес. %, 8 вес. %, 7 вес. %, 6 вес. %, 5 вес. %, 4 вес. %, 3 вес. %, 2 вес. % или 1 вес. %.

3. Композиция по п. 1 или п. 2, где общий вес. % (a)–(d) превышает общий вес. % любой другой структурной единицы на основе аминокислоты в композиции.

4. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где:

f) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты Q в композиции превышает вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R;

g) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты Q в композиции превышает вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L;

h) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R в композиции превышает вес. % структурной единицы на основе

аминокислоты L; или

i) комбинация двух или трех из (f)–(h).

5. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где вес. % структурной единицы на основе аминокислоты Q в композиции на по меньшей мере 5% превышает вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R, например, вес. % структурной единицы на основе аминокислоты Q на по меньшей мере 10%, 15%, 20% или 25% превышает вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R.

6. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где вес. % структурной единицы на основе аминокислоты Q в композиции на по меньшей мере 20% превышает вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L, например, вес. % структурной единицы на основе аминокислоты Q в композиции на по меньшей мере 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% превышает вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L.

7. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R в композиции на по меньшей мере 10% превышает вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L, например, вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R в композиции на по меньшей мере 15%, 20%, 25% или 30% превышает вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L.

8. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где:

j) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет по меньшей мере 1:4 или по меньшей мере 2:5 и не более 3:4, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет приблизительно 2:3;

k) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты Q составляет по меньшей мере 1:4 или по меньшей мере 1:3 и не более 3:4, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты Q составляет приблизительно 1:2;

l) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R

и структурной единицы на основе аминокислоты Q составляет по меньшей мере 1:4 или по меньшей мере 1:2 и не более 6:7, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе аминокислоты Q составляет приблизительно 3:4; или

m) комбинация двух или трех из (j)–(l).

9. Композиция по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащая одну или две дополнительные структурные единицы на основе аминокислоты с разветвленной цепью (BCAA), например, одну из структурной единицы на основе аминокислоты изолейцина (I) и структурной единицы на основе аминокислоты валина (V) или и ту и другую.

10. Композиция по п. 9, где:

n) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L в композиции превышает или равняется вес. % структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации;

o) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации в композиции превышает или равняется вес. % структурной единицы на основе аминокислоты Q;

p) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации в композиции меньше вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R;

q) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе аминокислоты Q в композиции превышает вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации; или

r) комбинация двух, трех или четырех из (n)–(q).

11. Композиция по п. 9 или п. 10, где:

s) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R, структурной единицы на основе аминокислоты Q и NAC или его соли составляет по меньшей мере 50% композиции или по меньшей мере

70% композиции, но не более 90% композиции;

t) вес. % NAC или его соли составляет по меньшей мере 1% или по меньшей мере 2%, но не более 10% композиции;

u) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации составляет по меньшей мере 15% или по меньшей мере 20%, но не более 50% композиции;

v) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R, структурной единицы на основе аминокислоты Q и NAC или его соли составляет по меньшей мере 40% или по меньшей мере 50%, но не более 80% композиции; или

w) комбинация двух, трех или четырех из (s)–(v).

12. Композиция по любому из пп. 9–11, где:

x) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты I составляет по меньшей мере 1,5:1 или по меньшей мере 1,75:1 и не более 2,5 к 1 или не более 3:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты I составляет приблизительно 2:1;

y) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты V составляет по меньшей мере 1,5:1 или по меньшей мере 1,75:1 и не более 2,5 к 1 или не более 3:1, например, соотношение L и V составляет приблизительно 2:1;

z) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет более 1:3, более 1,5 к 3 и менее 3:3, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет приблизительно 2:3;

aa) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты Q составляет более 1:4, более 1,5 к 4 и менее 4:4 или менее 3:4, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты Q составляет приблизительно 1:2; или

bb) комбинация двух, трех или четырех из (х)–(aa).

13. Композиция по любому из пп. 9–12, где:

cc) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V составляет по меньшей мере 0,5:1 или по меньшей мере 0,75:1 и не более 1,5 к 1 или не более 2:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты I составляет приблизительно 1:1;

dd) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет по меньшей мере 0,5:3 или по меньшей мере 0,75:3 и не более 2:3 или не более 1,5:3, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты I составляет приблизительно 1:3;

ee) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты Q составляет по меньшей мере 0,5:4 или по меньшей мере 0,75:4 и не более 3:4 или не более 2:4, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты Q составляет приблизительно 1:4; или

ff) комбинация двух или трех из (cc)–(ee).

14. Композиция по любому из пп. 9–13, где:

gg) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты V составляет по меньшей мере 1,5:1 или по меньшей мере 1,75:1 и не более 2,5 к 1 или не более 3:1, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты V составляет приблизительно 2:1;

hh) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет более 1:3, более 1,5 к 3 и менее 3:3, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет приблизительно 2:3;

ii) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты Q составляет более 1:4, более 1,5 к 4 и менее 4:4 или менее 3:4, например,

соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты Q составляет приблизительно 1:2; или

jj) комбинация двух или трех из (gg)–(ii).

15. Композиция по любому из пп. 9–14, где:

kk) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе аминокислоты Q составляет по меньшей мере 0,5:4 или по меньшей мере 0,75:4 и не более 3:4 или не более 2:4, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L и структурной единицы на основе аминокислоты Q составляет приблизительно 1:4;

ll) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет по меньшей мере 0,5:3 или по меньшей мере 0,75:3 и не более 2:3 или не более 1,5:3, например, соотношение структурной единицы на основе аминокислоты V и структурной единицы на основе аминокислоты R составляет приблизительно 1:3;

mm) соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, структурной единицей на основе аминокислоты Q и NAC или его солью составляет по меньшей мере 1:4, или по меньшей мере 2:3, или не более 5:7, или не более 6:7, например, соотношение составляет приблизительно 6:11; или

nn) комбинация двух или трех из (kk)–(mm).

16. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где:

oo) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L в композиции превышает вес. % NAC или его соли;

pp) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R в композиции превышает вес. % NAC или его соли;

qq) вес. % структурной единицы на основе аминокислоты Q в композиции превышает вес. % NAC или его соли; или

rr) комбинация двух или трех из (oo)–(qq).

17. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где структурная единица на основе аминокислоты L выбрана из L–

лейцина, β -гидрокси- β -метилбутирата (HMB), оксолейцина, изовалерил-СоА, D-лейцина и n-ацетиллейцина или их комбинации.

18. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где структурная единица на основе аминокислоты R выбрана из L-аргинина, орнитина, аргининосукцината, цитруллина, аспартата, глутамата, агматина, креатина, D-аргинина и N-ацетиларгинина или их комбинации.

19. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где структурная единица на основе аминокислоты Q выбрана из L-глутамина, глутамата, карбамоил-R, глутамата, D-глутамина и n-ацетилглутамина или их комбинации.

20. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где структурная единица на основе аминокислоты NAC выбрана из NAC, серина, ацетилсерина, цистатионина, глутатиона, гомоцистеина, метионина, D-цистеина, L-цистеина, цистина и цистеамина или их комбинации.

21. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где структурная единица на основе аминокислоты I выбрана из L-изолейцина, 2-оксо-3-метилвалерата, треонина, 2-оксо-3-метилвалерата, метилбутирил-СоА, D-изолейцина и N-ацетилизолейцина или их комбинации.

22. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где структурная единица на основе аминокислоты V выбрана из L-валина, 2-оксовалерата, изобутирил-КоА, 3-HIB-СоА, 3-HIB, D-валина и N-ацетилвалина или их комбинации.

23. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где структурная единица на основе аминокислоты S выбрана из L-серина, фосфосерина, R-гидроксипирувата, глицина, триптофана, ацетилсерина, цистатионина, цистеина, фосфатидилсерина, D-серина или их комбинации.

24. Фармацевтическая композиция, содержащая:

a) структурную единицу на основе аминокислоты лейцина (L), структурную единицу на основе аминокислоты аргинина (R) и структурную единицу на основе аминокислоты глутамина (Q); и

b) структурную единицу на основе N-ацетилцистеина (NAC), например, NAC;

при условии, что

с) по меньшей мере одна структурная единица на основе аминокислоты не представлена в виде пептида, длина которого составляет более 20 аминокислотных остатков, и

где

(i) структурная единица на основе аминокислоты из (a) выбрана из таблицы 2; и

(ii) одна из структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе аминокислоты Q или и та и другая присутствуют в большем количестве (вес. %), чем структурная единица на основе аминокислоты L, или композиция дополнительно содержит структурную единицу на основе аминокислоты серина (S).

25. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одна из (a)–(d) представляет собой свободную аминокислоту, например, две, три или четыре из (a)–(d) представляют собой свободную аминокислоту, например, по меньшей мере 50 вес. % общего веса композиции составляет одна или несколько структурных единиц на основе аминокислоты в свободной форме.

26. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одна из (a)–(d) находится в солевой форме, например, одна, две, три или четыре из (a)–(d) находятся в солевой форме, например, по меньшей мере 10 вес. % общего веса композиции составляет одна или несколько структурных единиц на основе аминокислоты в солевой форме.

27. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одна из (a)–(d) представляет собой свободную аминокислоту, например, две, три или четыре из (a)–(d) представляют собой свободную аминокислоту, например, по меньшей мере 50 вес. % общего веса композиции составляет одна или несколько структурных единиц на основе аминокислоты в свободной форме.

28. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одна из (a)–(d) находится в солевой форме, например, одна, две, три или четыре из (a)–(d) находятся в солевой форме, например, по меньшей мере 10 вес. % общего веса

композиции составляет одна или несколько структурных единиц на основе аминокислоты в солевой форме.

29. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где вес. соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты R, структурной единицы на основе аминокислоты Q и структурной единицы на основе аминокислоты NAC составляет приблизительно 0,5-3: 0,5-4: 1-4: 0,1-2,5.

30. Композиция по п. 23, где вес. соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты R, структурной единицы на основе аминокислоты Q и структурной единицы на основе аминокислоты NAC составляет приблизительно 1: 1,5: 2: 0,15.

31. Композиция по п. 23, где вес. соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты R, структурной единицы на основе аминокислоты Q и структурной единицы на основе аминокислоты NAC составляет приблизительно 1: 1,5: 2: 0,3.

32. Композиция по любому из пп. 10-31, где вес. соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I, структурной единицы на основе аминокислоты V, структурной единицы на основе аминокислоты R, структурной единицы на основе аминокислоты Q и структурной единицы на основе аминокислоты NAC составляет приблизительно 0,5-2: 0,1-1: 0,1-1: 0,5-3: 0,5-4: 0,1-0,5.

33. Композиция по п. 32, где вес. соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I, структурной единицы на основе аминокислоты V, структурной единицы на основе аминокислоты R, структурной единицы на основе аминокислоты Q и структурной единицы на основе аминокислоты NAC составляет приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,5: 2: 0,15.

34. Композиция по п. 32, где вес. соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I, структурной единицы на основе аминокислоты V, структурной единицы на основе аминокислоты R, структурной

единицы на основе аминокислоты Q и структурной единицы на основе аминокислоты NAC составляет приблизительно 1: 0,5: 0,5: 1,5: 2: 0,3.

35. Композиция по любому из пп. 10–31, где композиция содержит от приблизительно 0,5 г до приблизительно 10 г структурной единицы на основе аминокислоты L, от приблизительно 0,25 г до приблизительно 5 г структурной единицы на основе аминокислоты I, от приблизительно 0,25 г до приблизительно 5 г структурной единицы на основе аминокислоты V, от приблизительно 1 г до приблизительно 20 г структурной единицы на основе аминокислоты R, от приблизительно 1 г до приблизительно 20 г структурной единицы на основе аминокислоты Q и от приблизительно 0,1 г до приблизительно 5 г структурной единицы на основе аминокислоты NAC.

36. Композиция по п. 35, где композиция содержит приблизительно 1 г структурной единицы на основе аминокислоты L, приблизительно 0,5 г структурной единицы на основе аминокислоты I, приблизительно 0,5 г структурной единицы на основе аминокислоты V, приблизительно 1,5 г структурной единицы на основе аминокислоты R, приблизительно 2 г структурной единицы на основе аминокислоты Q и приблизительно 0,15 г структурной единицы на основе аминокислоты NAC.

37. Композиция по п. 35, где композиция содержит приблизительно 1 г структурной единицы на основе аминокислоты L, приблизительно 0,5 г структурной единицы на основе аминокислоты I, приблизительно 0,5 г структурной единицы на основе аминокислоты V, приблизительно 1,5 г структурной единицы на основе аминокислоты R, приблизительно 2 г структурной единицы на основе аминокислоты Q и приблизительно 0,3 г структурной единицы на основе аминокислоты NAC.

38. Композиция по п. 35, где композиция содержит приблизительно 2 г структурной единицы на основе аминокислоты L, приблизительно 1 г структурной единицы на основе аминокислоты I, приблизительно 1 г структурной единицы на основе аминокислоты V, приблизительно 3 г структурной единицы на основе аминокислоты R, приблизительно 4 г структурной единицы на основе аминокислоты Q

и приблизительно 0,3 г структурной единицы на основе аминокислоты NAC.

39. Композиция по п. 35, где композиция содержит приблизительно 4 г структурной единицы на основе аминокислоты L, приблизительно 2 г структурной единицы на основе аминокислоты I, приблизительно 2 г структурной единицы на основе аминокислоты V, приблизительно 6 г структурной единицы на основе аминокислоты R, приблизительно 8 г структурной единицы на основе аминокислоты Q и приблизительно 0,6 г структурной единицы на основе аминокислоты NAC.

40. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит от приблизительно 10 вес. % до приблизительно 30 вес. % структурной единицы на основе аминокислоты L, от приблизительно 5 вес. % до приблизительно 15 вес. % структурной единицы на основе аминокислоты I, от приблизительно 5 вес. % до приблизительно 15 вес. % структурной единицы на основе аминокислоты V, от приблизительно 15 вес. % до приблизительно 40 вес. % структурной единицы на основе аминокислоты R, от приблизительно 20 вес. % до приблизительно 50 вес. % структурной единицы на основе аминокислоты Q и от приблизительно 1 вес. % до приблизительно 8 вес. % структурной единицы на основе аминокислоты NAC.

41. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, а также NAC или его солью составляет 12: 6: 3: 9: 12: 2,7, где необязательно соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, NAC или его солью и структурной единицей на основе аминокислоты S составляет 12: 6: 3: 9: 12: 2,7: 18.

42. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L,

структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, а также NAC или его солью составляет 12 +/- 15%: 6 +/- 15%: 3 +/- 15%: 9 +/- 15%: 12 +/- 15%: 2,7 +/- 15%.

43. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где соотношение структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V в комбинации со структурной единицей на основе аминокислоты R, L-глутамином или его солью, NAC или его солью, а также структурной единицей на основе аминокислоты S составляет 12 +/- 15%: 6 +/- 15%: 3 +/- 15%: 9 +/- 15%: 12 +/- 15%: 2,7 +/- 15%: 18 +/- 15%.

44. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит комбинацию из 4-20 различных структурных единиц на основе аминокислоты, например, комбинацию из 5-15 различных структурных единиц на основе аминокислоты.

45. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере две, три, четыре или более структурных единиц на основе аминокислоты, не представляют собой пептид, длина которого составляет более 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислотных остатков.

46. Способ лечения одного или нескольких симптомов, выбранных из группы, состоящей из уменьшения жирового обмена, апоптоза гепатоцитов, баллонирования гепатоцитов, воспаления жировой ткани, воспаления ткани печени, фиброза, повреждения печени, стеатоза, толерантности к глюкозе и окислительного стресса, при этом способ предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества композиции, содержащей:

а) структурную единицу на основе аминокислоты лейцина (L), структурную единицу на основе аминокислоты аргинина (R) и структурную единицу на основе аминокислоты глутамина (Q); и

б) структурную единицу на основе N-ацетилцистеина (NAC), например, NAC;

при условии, что

с) по меньшей мере одна структурная единица на основе

аминокислоты не представлена в виде пептида, длина которого составляет более 20 аминокислотных остатков, и

где

(i) структурная единица на основе аминокислоты из (a) выбрана из таблицы 2; и

(ii) одна из структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе аминокислоты Q или и та и другая присутствуют в большем количестве (вес. %), чем структурная единица на основе аминокислоты L, или композиция дополнительно содержит структурную единицу на основе аминокислоты серина (S).

47. Способ улучшения функции печени, где способ предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества композиции, содержащей:

a) структурную единицу на основе аминокислоты лейцина (L), структурную единицу на основе аминокислоты аргинина (R) и структурную единицу на основе аминокислоты глутамина (Q); и

b) структурную единицу на основе N-ацетилцистеина (NAC), например, NAC;

при условии, что

c) по меньшей мере одна структурная единица на основе аминокислоты не представлена в виде пептида, длина которого составляет более 20 аминокислотных остатков, и

где

(i) структурная единица на основе аминокислоты из (a) выбрана из таблицы 2; и

(ii) одна из структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе аминокислоты Q или и та и другая присутствуют в большем количестве (вес. %), чем структурная единица на основе аминокислоты L, или композиция дополнительно содержит структурную единицу на основе аминокислоты серина (S).

48. Способ по п. 46 или п. 47, где субъекта имеется жировая болезнь печени.

49. Способ по п. 48, где у субъекта имеется заболевание или нарушение, выбранное из группы, состоящей из неалкогольной жировой печени (NAFL), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольной

жировой болезни печени (AFLD) и алкогольного стеатогепатита (ASH) .

50. Способ лечения жировой болезни печени, где способ предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества композиции, содержащей:

а) структурную единицу на основе аминокислоты лейцина (L), структурную единицу на основе аминокислоты аргинина (R) и структурную единицу на основе аминокислоты глутамина (Q); и

б) структурную единицу на основе N-ацетилцистеина (NAC), например, NAC;

при условии, что

с) по меньшей мере одна структурная единица на основе аминокислоты не представлена в виде пептида, длина которого составляет более 20 аминокислотных остатков, и

где

(i) структурная единица на основе аминокислоты из (а) выбрана из таблицы 2; и

(ii) одна из структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе аминокислоты Q или и та и другая присутствуют в большем количестве (вес. %), чем структурная единица на основе аминокислоты L.

51. Способ по п. 50, где у субъекта имеется заболевание или нарушение, выбранное из группы, состоящей из неалкогольной жировой печени (NAFL), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольной жировой болезни печени (AFLD) и алкогольного стеатогепатита (ASH) .

52. Способ по п. 49 или п. 51, где у субъекта имеется NAFLD детского возраста.

53. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъект характеризуется высоким BMI или ожирением.

54. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъект характеризуется проницаемостью кишечника.

55. Способ по любому из предыдущих пунктов, где у субъекта имеется дисбиоз кишечника или нарушение кишечной микробиоты.

56. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъект

характеризуется повышенными уровнями воспалительных цитокинов по сравнению с нормальным субъектом без жировой болезни печени.

57. Способ по п. 56, где субъект характеризуется повышенными уровнями $\text{TNF}\alpha$ по сравнению с нормальным субъектом, например, при отсутствии одного или нескольких симптомов или при отсутствии жировой болезни печени.

58. Способ по любому из предыдущих пунктов, где пациент характеризуется атрофией мышц или характеризуется пониженным соотношением мышечной ткани и жировой ткани по сравнению с нормальным субъектом, например, при отсутствии одного или нескольких симптомов или при отсутствии жировой болезни печени.

59. Способ по п. 58, где пациент характеризуется атрофией мышц при отсутствии одного или обоих из фиброза или цирроза.

60. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъект характеризуется наличием обратного транспорта липидов из жировой ткани в ткань печени.

61. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъект характеризуется циррозом, гепатокарциномой, повышенным риском печеночной недостаточности или повышенным риском смерти.

62. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъект характеризуется метаболическим синдромом или диабетом 2 типа.

63. Пищевая композиция, содержащая:

a) структурную единицу на основе аминокислоты лейцина (L), структурную единицу на основе аминокислоты аргинина (R) и структурную единицу на основе аминокислоты глутамина (Q); и

b) структурную единицу на основе N-ацетилцистеина (NAC), например, NAC;

при условии, что

c) по меньшей мере одна структурная единица на основе аминокислоты не представлена в виде пептида, длина которого составляет более 20 аминокислотных остатков, и

где

(i) структурная единица на основе аминокислоты из (a) выбрана из таблицы 2; и

(ii) одна из структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе аминокислоты Q или и та и другая

присутствуют в большем количестве (вес. %), чем структурная единица на основе аминокислоты L, или композиция дополнительно содержит структурную единицу на основе аминокислоты серина (S).

64. Пищевая композиция по п. 63, где пищевая композиция выбрана из продукта лечебного питания, продукта функционального питания или добавки.

65. Пищевая композиция по п. 63 или п. 64, где у субъекта имеется жировая болезнь печени.

66. Пищевая композиция по п. 65, где у субъекта имеется заболевание или нарушение, выбранное из группы, состоящей из неалкогольной жировой печени (NAFL), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольной жировой болезни печени (AFLD) и алкогольного стеатогепатита (ASH).

67. Пищевая композиция по п. 65 или п. 66, где у субъекта имеется NAFLD детского возраста.

68. Пищевая композиция по любому из предыдущих пунктов, где субъект характеризуется высоким BMI или ожирением.

69. Пищевая композиция по любому из предыдущих пунктов, где субъект характеризуется проницаемостью кишечника.

70. Пищевая композиция по любому из предыдущих пунктов, где у субъекта имеется дисбиоз кишечника или нарушение кишечной микробиоты.

71. Пищевая композиция по любому из предыдущих пунктов, субъект характеризуется фиброзом, циррозом, гепатокарциномой, повышенным риском печеночной недостаточности или повышенным риском смерти.

72. Пищевая композиция по любому из предыдущих пунктов, где субъект характеризуется одним, двумя, тремя или четырьмя из высокого BMI, ожирения, метаболического синдрома или диабета 2 типа.

73. Пищевая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция способствует снижению веса у субъекта.

74. Способ предоставления структурных единиц на основе аминокислоты субъекту, предусматривающий введение субъекту эффективного количества композиции, содержащей:

а) структурную единицу на основе аминокислоты лейцина (L), структурную единицу на основе аминокислоты аргинина (R) и структурную единицу на основе аминокислоты глутамина (Q); и

б) структурную единицу на основе N-ацетилцистеина (NAC), например, NAC;

при условии, что

с) по меньшей мере одна структурная единица на основе аминокислоты не представлена в виде пептида, длина которого составляет более 20 аминокислотных остатков, и

где

(i) структурная единица на основе аминокислоты из (а) выбрана из таблицы 2; и

(ii) одна из структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе аминокислоты Q или и та и другая присутствуют в большем количестве (вес. %), чем структурная единица на основе аминокислоты L, или композиция дополнительно содержит структурную единицу на основе аминокислоты серина (S).

75. Способ повышения уровня одной, двух, трех или более (например, всех) структурных единиц на основе аминокислоты у субъекта, предусматривающий введение субъекту эффективного количества композиции, содержащей:

а) структурную единицу на основе аминокислоты лейцина (L), структурную единицу на основе аминокислоты аргинина (R) и структурную единицу на основе аминокислоты глутамина (Q); и

б) структурную единицу на основе N-ацетилцистеина (NAC), например, NAC;

при условии, что

с) по меньшей мере одна структурная единица на основе аминокислоты не представлена в виде пептида, длина которого составляет более 20 аминокислотных остатков, и

где

(i) структурная единица на основе аминокислоты из (а) выбрана из таблицы 2; и

(ii) одна из структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе аминокислоты Q или и та и другая присутствуют в большем количестве (вес. %), чем структурная

единица на основе аминокислоты L, или композиция дополнительно содержит структурную единицу на основе аминокислоты серина (S).

76. Способ по п. 75, где обеспечивается повышение уровня структурных единиц на основе аминокислоты в крови, плазме крови или сыворотке крови субъекта.

77. Способ по п. 76, где обеспечивается повышение уровня структурных единиц на основе аминокислоты в образце крови, плазмы крови или сыворотки крови субъекта.

78. Способ или пищевая композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где введение композиции приводит к улучшению в отношении одного или нескольких метаболических симптомов у субъекта.

79. Способ или пищевая композиция для применения по п. 78, где улучшение в отношении одного или нескольких метаболических симптомов выбрано из следующего: повышение метаболизма свободных жирных кислот и липидов, улучшение функции митохондрий, потемнение белой жировой ткани (WAT), уменьшение количества активных форм кислорода (ROS), повышение уровней глутатиона (GSH), уменьшение воспаления печени, уменьшение баллонирования гепатоцитов, улучшение барьерной функции кишечника, повышение секреции инсулина или улучшение в отношении толерантности к глюкозе.

80. Способ или пищевая композиция для применения по п. 79, где в печени имеет место повышенный метаболизм жирных кислот и липидов.

81. Способ или пищевая композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где введение композиции приводит к улучшению в отношении одного или нескольких метаболических симптомов после периода лечения, составляющего 24 часа.

82. Способ или пищевая композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где способ дополнительно предусматривает определение уровня одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати или более (например, всего) из следующего:

а) аланинаминотрансферазы (ALT);

б) аспаратаминотрансферазы (AST);

- c) адипонектина;
- d) N-концевого фрагмента коллагена типа III (proC3);
- e) расщепленных каспазой фрагментов кератина 18 (например, M30 или M65);
- f) интерлейкина (например, IL-1 β , IL-2 или IL-10);
- g) С-реактивного белка;
- h) PIIINP;
- i) тканевого ингибитора металлопротеиназы (TIMP); например, TIMP1 или TIMP2;
- j) MCP-1;
- k) FGF-21;
- l) Colla1;
- m) Acta2;
- n) матричной металлопротеиназы (MMP), например, MMP-13, MMP-2, MMP-9, MT1-MMP, MMP-3 или MMP-10; или
- p) NF- κ B.

83. Способ или пищевая композиция для применения по п. 82, где введение композиции приводит к улучшению одного или нескольких из a)-n) после периода лечения, составляющего 24 часа.

84. Способ или пищевая композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где введение композиции обеспечивает снижение уровня или активности одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати или более (например, всех) из коллагена (например, коллагена типа I и типа III), α SMA, MMP (например, MMP-13, MMP-2, MMP-9, MT1-MMP, MMP-3 или MMP-10), TIMP (например, TIMP1 или TIMP2), AST, ALT, proC3, NF- κ B, интерферона, интерлейкина (например, IL-1 β , IL-2 или IL-10), MCP-1, MIP -1, расщепленного каспазой фрагмента кератина 18 (например, одного или обоих из M30 или M65), С-реактивного белка, ACOX1 и FGF-21.

85. Способ или пищевая композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где введение композиции обеспечивает снижение уровня или активности адипонектина.

86. Способ или пищевая композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где введение композиции обеспечивает

снижение уровня LPS-индуцированного воспаления гепатоцитов.

87. Способ или пищевая композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где композиция обеспечивает увеличение окисления жирных кислот.

88. Способ или пищевая композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где композиция обеспечивает повышение уровней ацилкарнитина.

89. Способ или пищевая композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где композиция обеспечивает снижение уровней ненасыщенных жирных кислот на по меньшей мере 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% от уровня изменения, показанного в таблице 51.

90. Способ или пищевая композиция для применения по п. 88, где повышение уровней ацилкарнитина составляет по меньшей мере 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% от уровня изменения, показанного в таблице 51.

91. Способ или пищевая композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где композиция обеспечивает уменьшение фиброза печени или повреждения печени на по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29% или 30%, определенное с применением анализа в отношении аланинтрансаминазы (ALT), например, анализа для обнаружения с использованием антител, например, ELISA, например, как описано в примере 4, например, относительно эталонной композиции.

92. Способ или пищевая композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где композиция обеспечивает уменьшение фиброза печени или повреждения печени на по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29% или 30%, определенное с применением анализа в отношении аспартаттрансаминазы (AST), например, анализа для обнаружения с использованием антител, например, ELISA, например, как описано в примере 4, например, относительно эталонной композиции.

93. Способ или пищевая композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где композиция обеспечивает уменьшение фиброза печени или повреждения печени на по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29% или

30%, определенное с применением анализа в отношении гидроксипролина, например, анализа для обнаружения с использованием антител, например, ELISA, например, как описано в примере 4, например, относительно эталонной композиции.

94. Способ или пищевая композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где указанная композиция способна обеспечивать уменьшение или обеспечивает уменьшение фиброза печени или повреждения печени на по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90%, обнаруженное с применением клеток LX-2, например, с помощью уровней Colla1, Acta2 и/или TIMP2 в клетках LX-2, например, оцененных с применением способа амплификации нуклеиновых кислот, например, ПЦР или qRT-ПЦР, например, как описано в примере 7, например, относительно эталонной композиции.

95. Способ или пищевая композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где указанная композиция способна обеспечивать уменьшение или обеспечивает уменьшение воспаления гепатоцитов на по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90%, обнаруженное с применением клеток HepG2, например, с помощью пониженной активности, например, пониженной TNF α -индуцированной активности NF- κ B в клетках HepG2, как описано в примере 8, например, относительно эталонной композиции.

96. Способ или пищевая композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где указанная композиция способна увеличивать или увеличивает толерантность к глюкозе на по меньшей мере 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10%, как обнаружено с применением анализа в отношении уровней глюкозы, например, с помощью глюкозооксидазы, например, с применением глюкометра, например, как описано в примере 5, например, относительно эталонной композиции.

97. Способ или пищевая композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где эталонная композиция содержит одну структурную единицу на основе аминокислоты, например, структурную единицу на основе аминокислоты L, структурную

единицу на основе аминокислоты I, структурную единицу на основе аминокислоты V, структурную единицу на основе аминокислоты R, структурную единицу на основе аминокислоты Q или структурную единицу на основе аминокислоты NAC, каждая из которых проанализирована по отдельности в качестве свободной аминокислоты, или комбинацию структурных единиц на основе аминокислоты (например, структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I и структурной единицы на основе аминокислоты V; структурной единицы на основе аминокислоты R, структурной единицы на основе аминокислоты Q и структурной единицы на основе аминокислоты NAC; структурной единицы на основе аминокислоты L, структурной единицы на основе аминокислоты I, структурной единицы на основе аминокислоты V, структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе аминокислоты Q).

98. Способ или пищевая композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где эталонная композиция содержит носитель.

99. Способ или пищевая композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где композицию вводят до приема пищи.

100. Способ или пищевая композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где композицию вводят одновременно с приемом пищи.

101. Способ или пищевая композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где композицию вводят после приема пищи.

102. Способ или пищевая композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где композицию вводят со вторым средством.

103. Способ или пищевая композиция для применения по п. 102, где второе средство выбрано из группы, состоящей из агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR), ингибитора стеароил-СоА-десатуразы, антагониста хемокинов CCR2 и CCR5, агониста PPAR альфа и дельта, ингибитора каспазы, ингибитора галектина-3, ингибитора ацетил-СоА-карбоксилазы или ингибитора котранспортера желчной кислоты/натрия подвздошной кишки.

104. Способ или пищевая композиция для применения по любому

из предыдущих пунктов, где композицию вводят в дозе от приблизительно 15 г/д. до приблизительно 90 г/д.

105. Способ или пищевая композиция для применения по п. 104, где композицию вводят в дозе приблизительно 18 г/д., приблизительно 24 г/д., приблизительно 36 г/д., приблизительно 54 г/д. или приблизительно 72 г/д.

106. Способ или пищевая композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где композицию вводят один, два, до трех раз в день.

107. Способ или пищевая композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где композицию вводят в дозе приблизительно 6 г, приблизительно 8 г, приблизительно 12 г, приблизительно 16 г, приблизительно 18 г или приблизительно 24 г три раза в день.

108. Способ изготовления или получения композиции, предусматривающий образование композиции, содержащей следующее:

а) структурную единицу на основе аминокислоты лейцина (L), структурную единицу на основе аминокислоты аргинина (R) и структурную единицу на основе аминокислоты глутамина (Q); и

б) структурную единицу на основе N-ацетилцистеина (NAC), например, NAC;

при условии, что

с) по меньшей мере одна структурная единица на основе аминокислоты не представлена в виде пептида, длина которого составляет более 20 аминокислотных остатков, и

где

(i) структурная единица на основе аминокислоты из (а) выбрана из таблицы 2; и

(ii) одна из структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе аминокислоты Q или и та и другая присутствуют в большем количестве (вес. %), чем структурная единица на основе аминокислоты L, или композиция дополнительно содержит структурную единицу на основе аминокислоты серина (S).

109. Композиция, содержащая:

а) структурную единицу на основе аминокислоты лейцина (L), структурную единицу на основе аминокислоты аргинина (R) и

структурную единицу на основе аминокислоты глутамина (Q); и

b) структурную единицу на основе N-ацетилцистеина (NAC), например, NAC;

при условии, что

c) по меньшей мере одна структурная единица на основе аминокислоты не представлена в виде пептида, длина которого составляет более 20 аминокислотных остатков, и

где

(i) структурная единица на основе аминокислоты из (a) выбрана из таблицы 2; и

(ii) одна из структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе аминокислоты Q или и та и другая присутствуют в большем количестве (вес.%), чем структурная единица на основе аминокислоты L, или композиция дополнительно содержит структурную единицу на основе аминокислоты серина (S), где указанная композиция предназначена для применения в улучшении функции печени.

110. Композиция, содержащая:

a) структурную единицу на основе аминокислоты лейцина (L), структурную единицу на основе аминокислоты аргинина (R) и структурную единицу на основе аминокислоты глутамина (Q); и

b) структурную единицу на основе N-ацетилцистеина (NAC), например, NAC;

при условии, что

c) по меньшей мере одна структурная единица на основе аминокислоты не представлена в виде пептида, длина которого составляет более 20 аминокислотных остатков, и

где

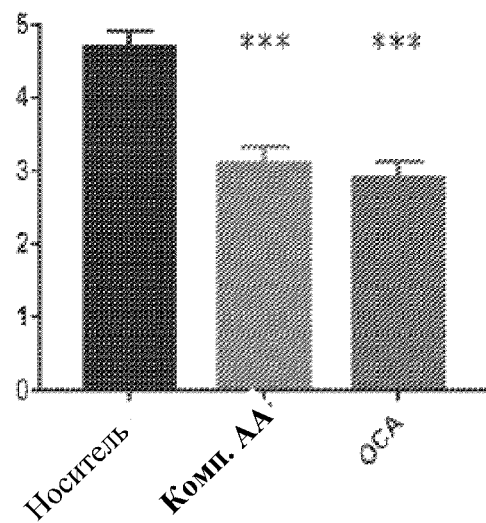
(i) структурная единица на основе аминокислоты из (a) выбрана из таблицы 2; и

(ii) одна из структурной единицы на основе аминокислоты R и структурной единицы на основе аминокислоты Q или и та и другая присутствуют в большем количестве (вес.%), чем структурная единица на основе аминокислоты L, или композиция дополнительно содержит структурную единицу на основе аминокислоты серина (S), где указанная композиция предназначена для применения согласно

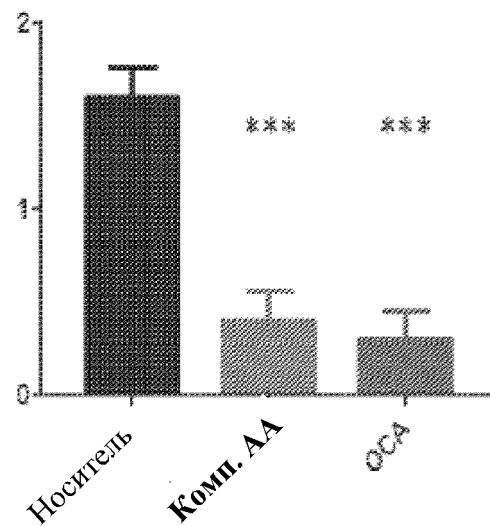
способу по любому из предыдущих пунктов.

По доверенности

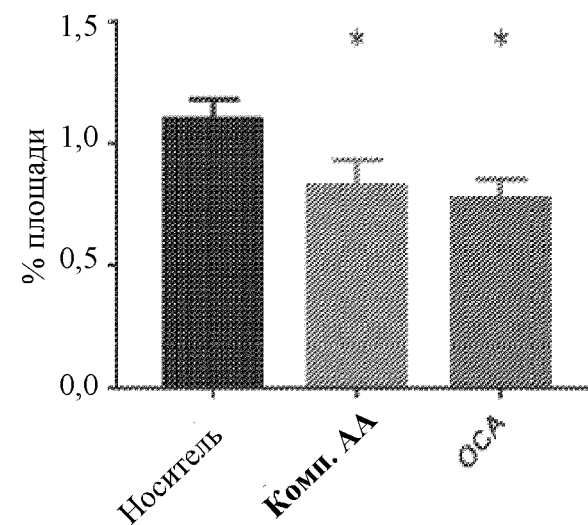
Балл активности NAFLD (NAS)



Баллонирование



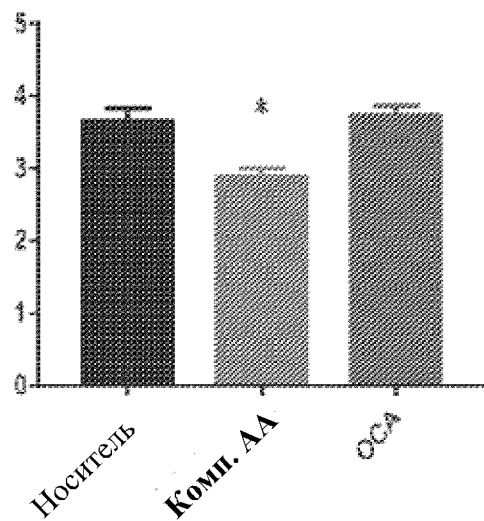
Фиброз



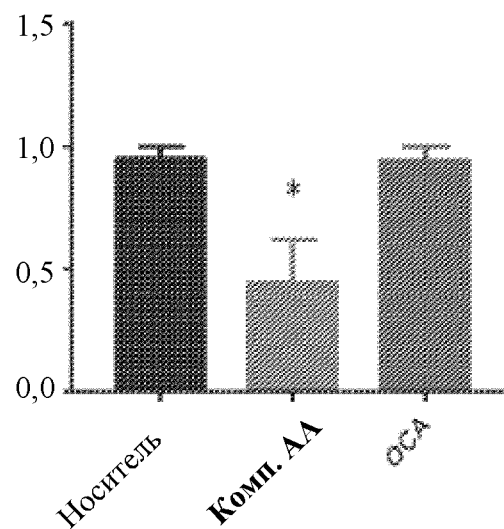
1/21

ФИГ. 1А

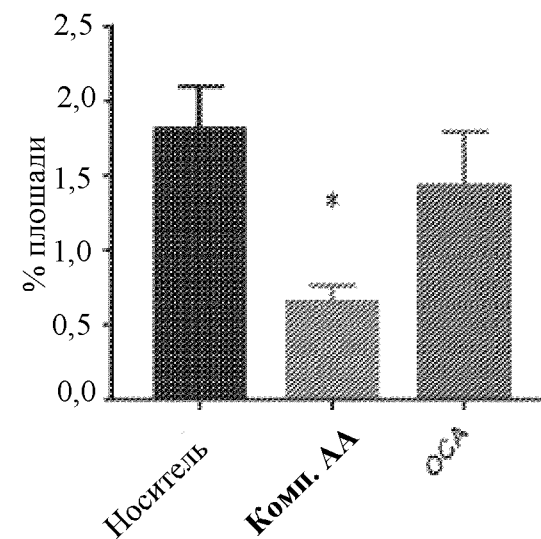
Балл активности NAFLD (NAS)



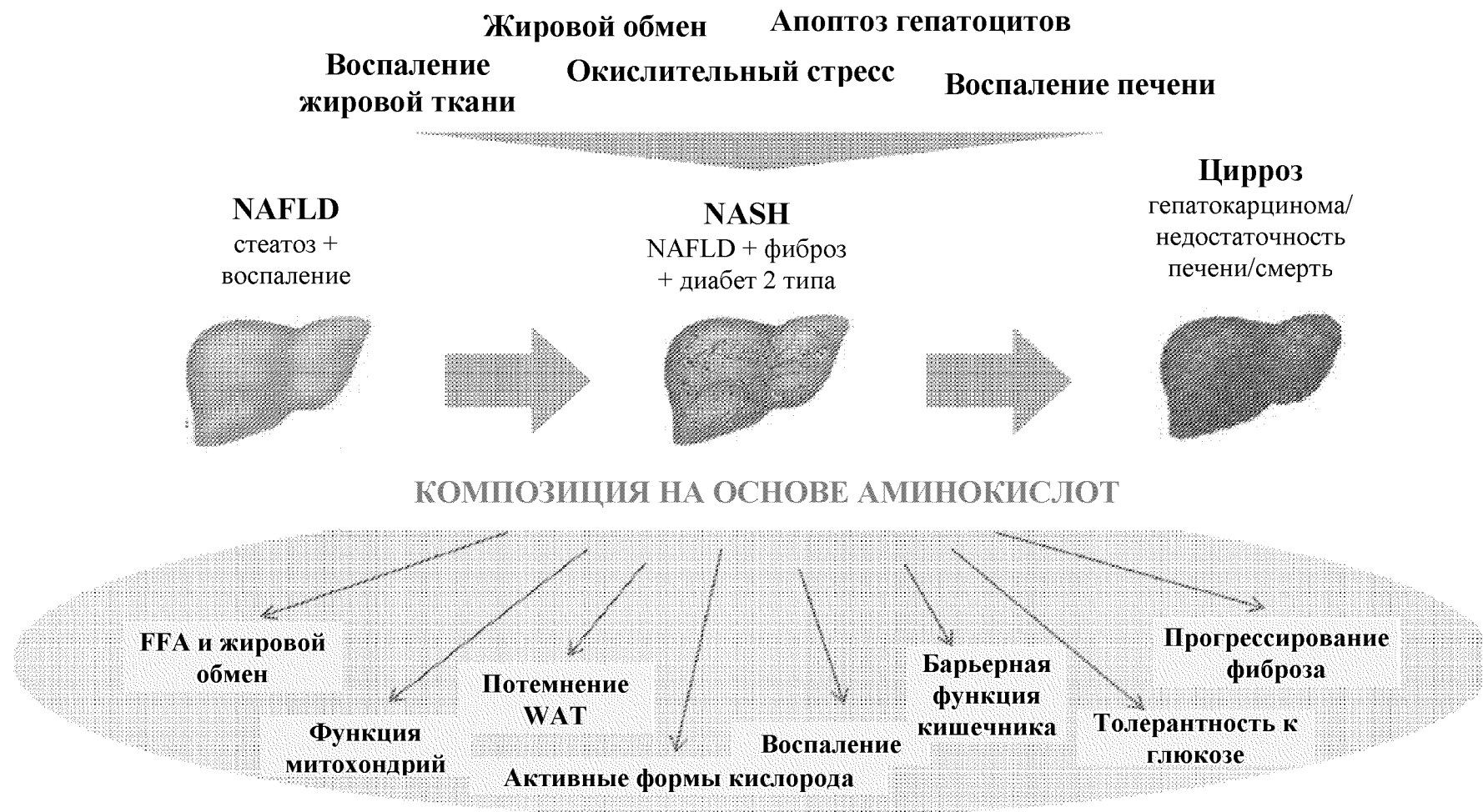
Баллонирование



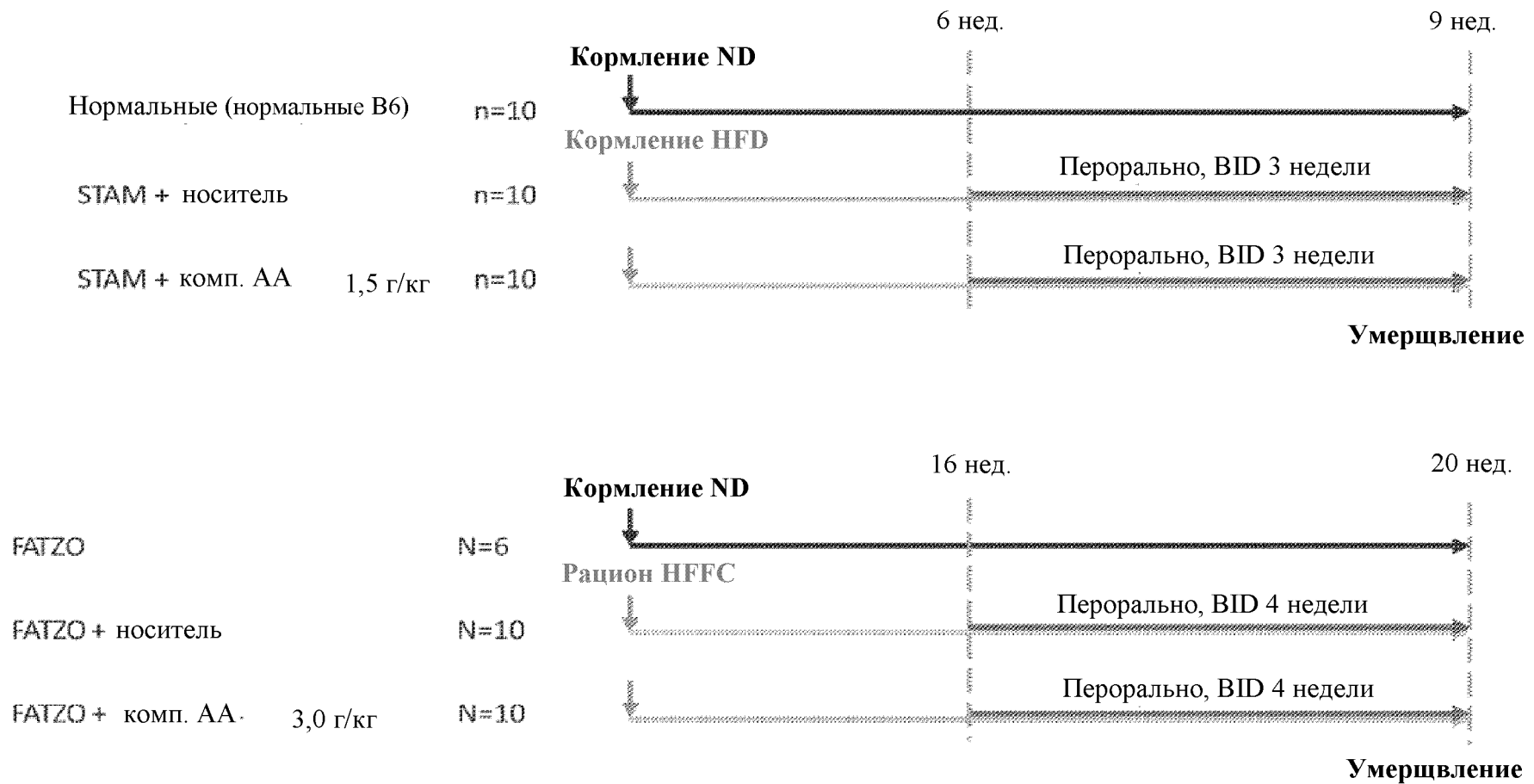
Фиброз



ФИГ. 1В

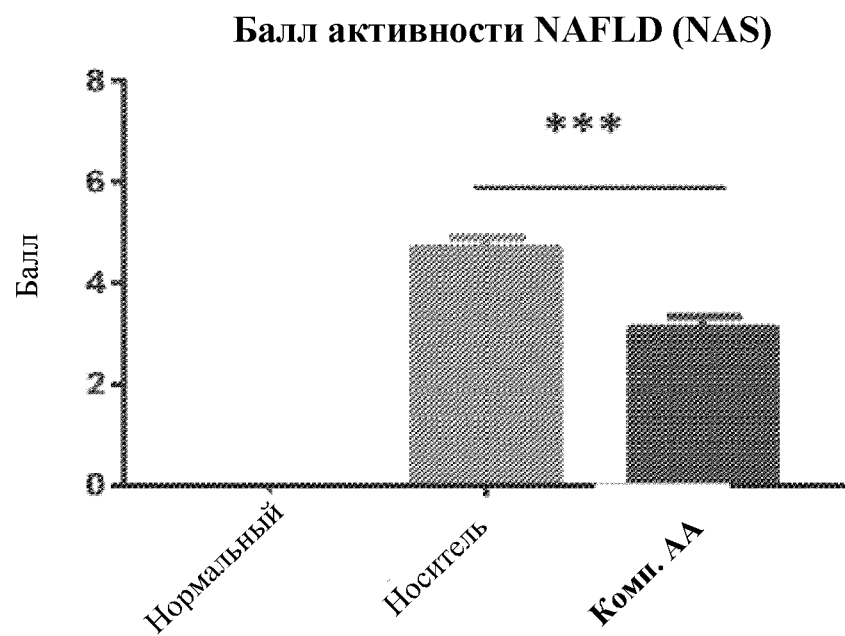


ФИГ. 2

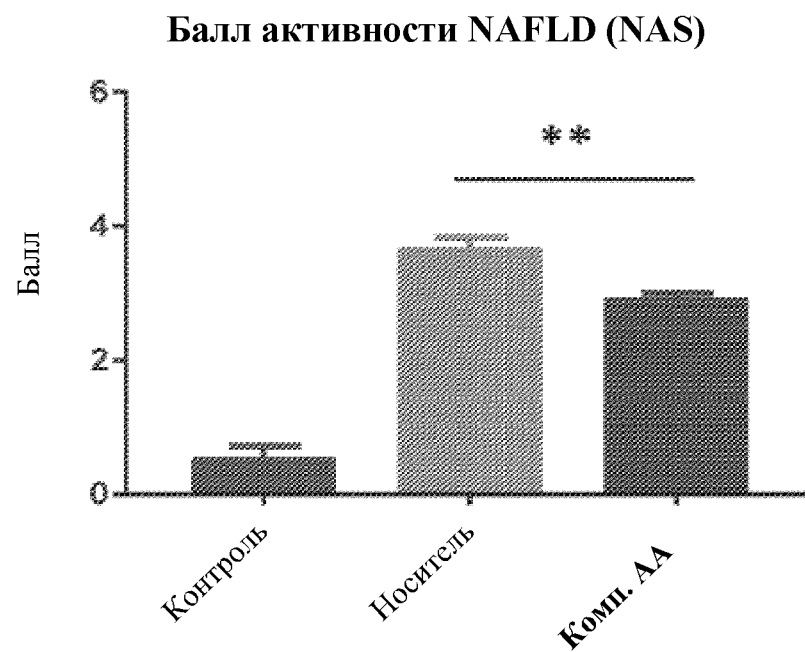


ФИГ. 3

STAM



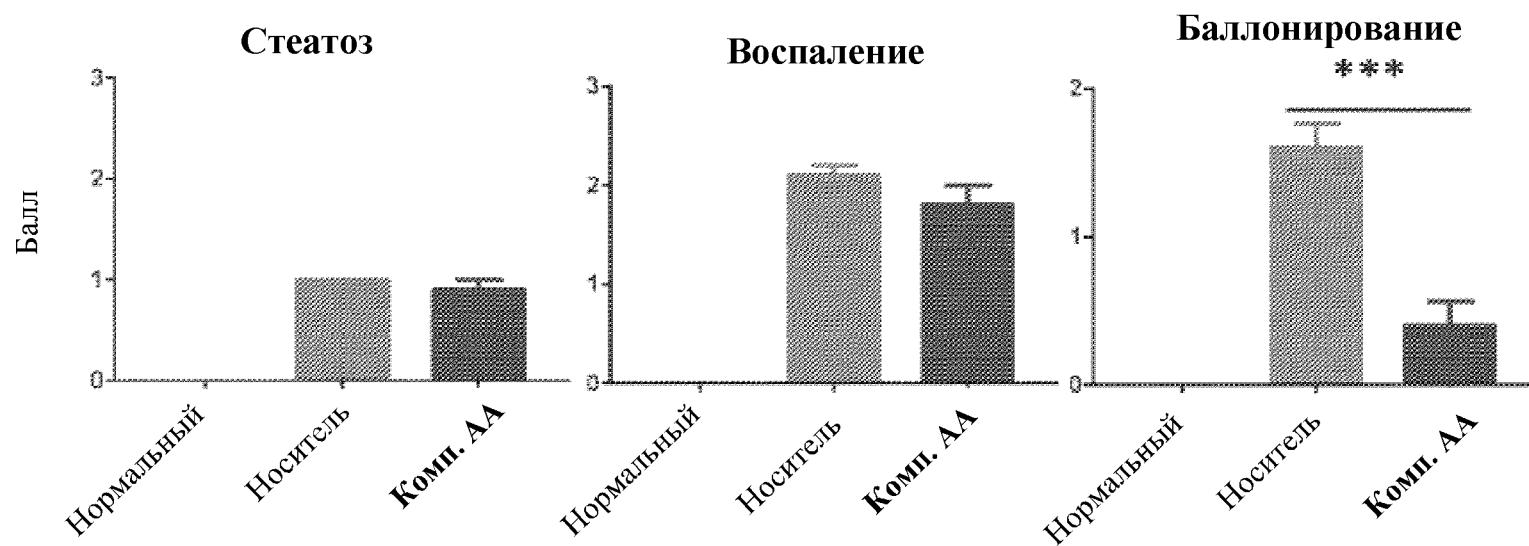
FATZO



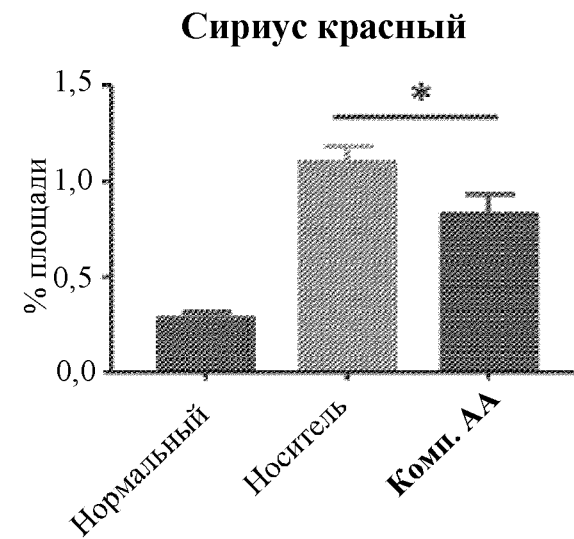
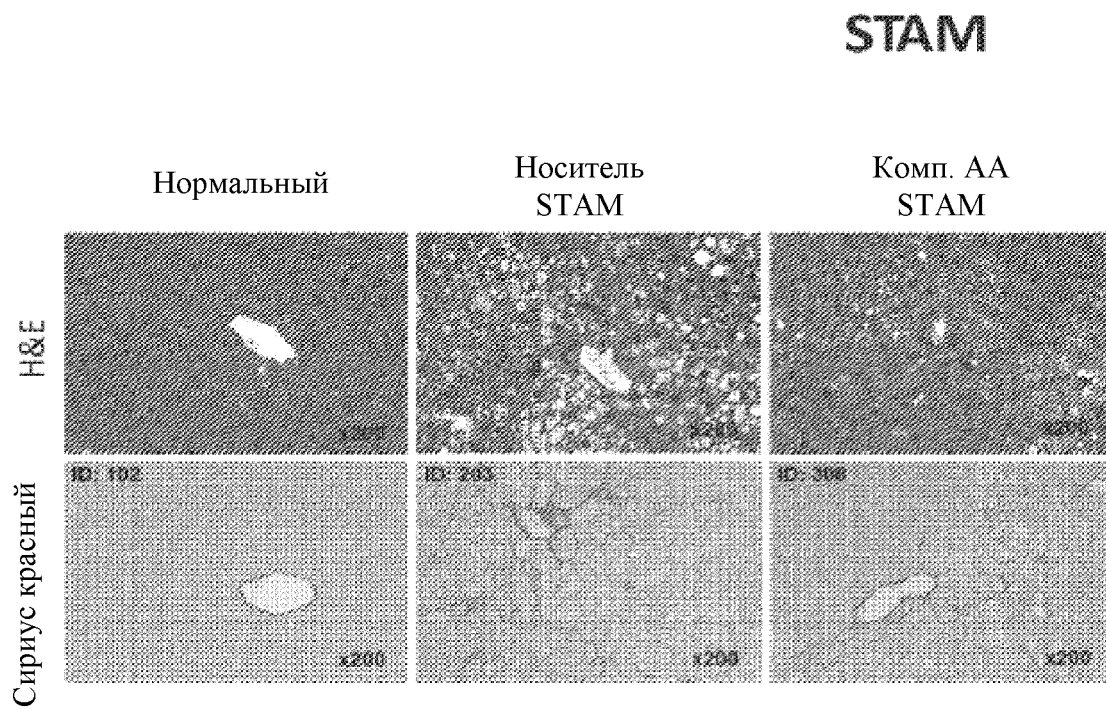
5/21

ФИГ. 4А

STAM

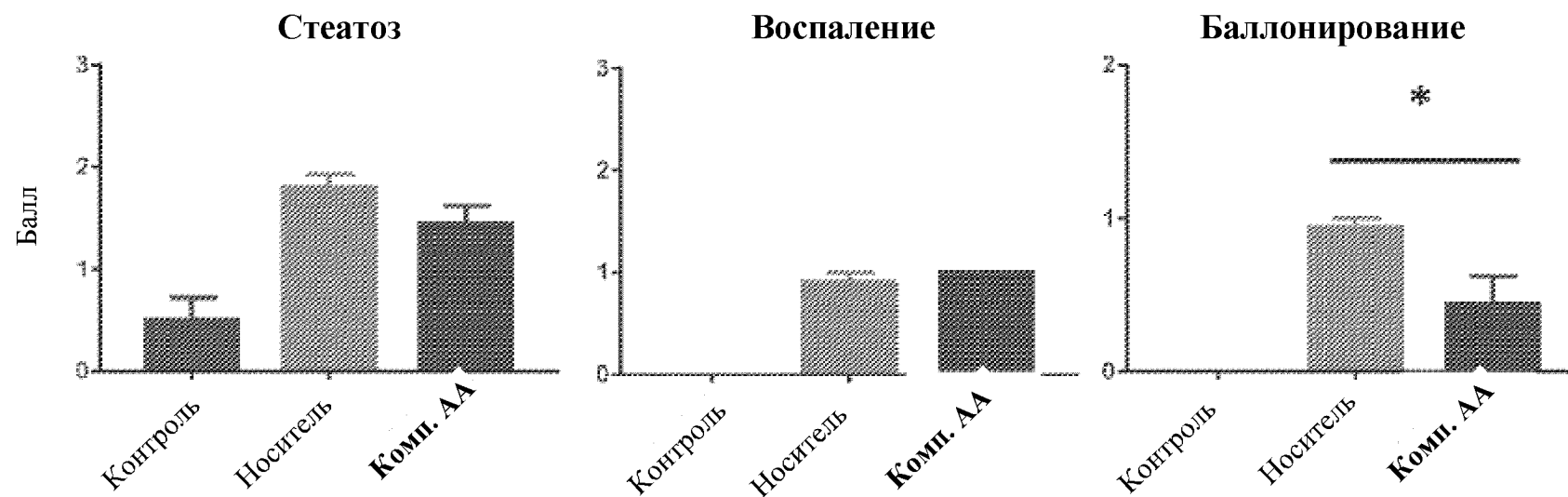


ФИГ. 4В



ФИГ. 4С

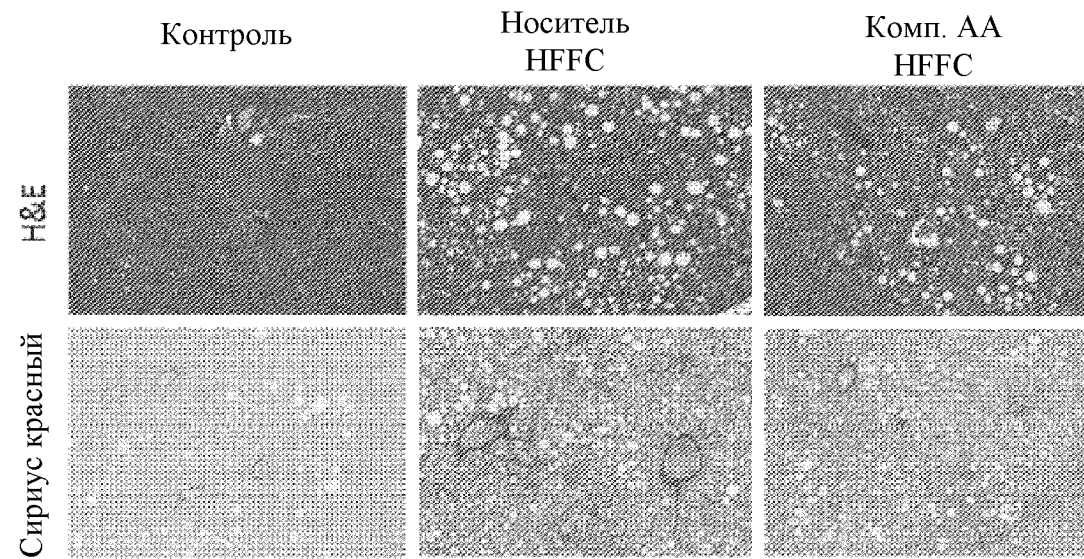
FATZO



8/21

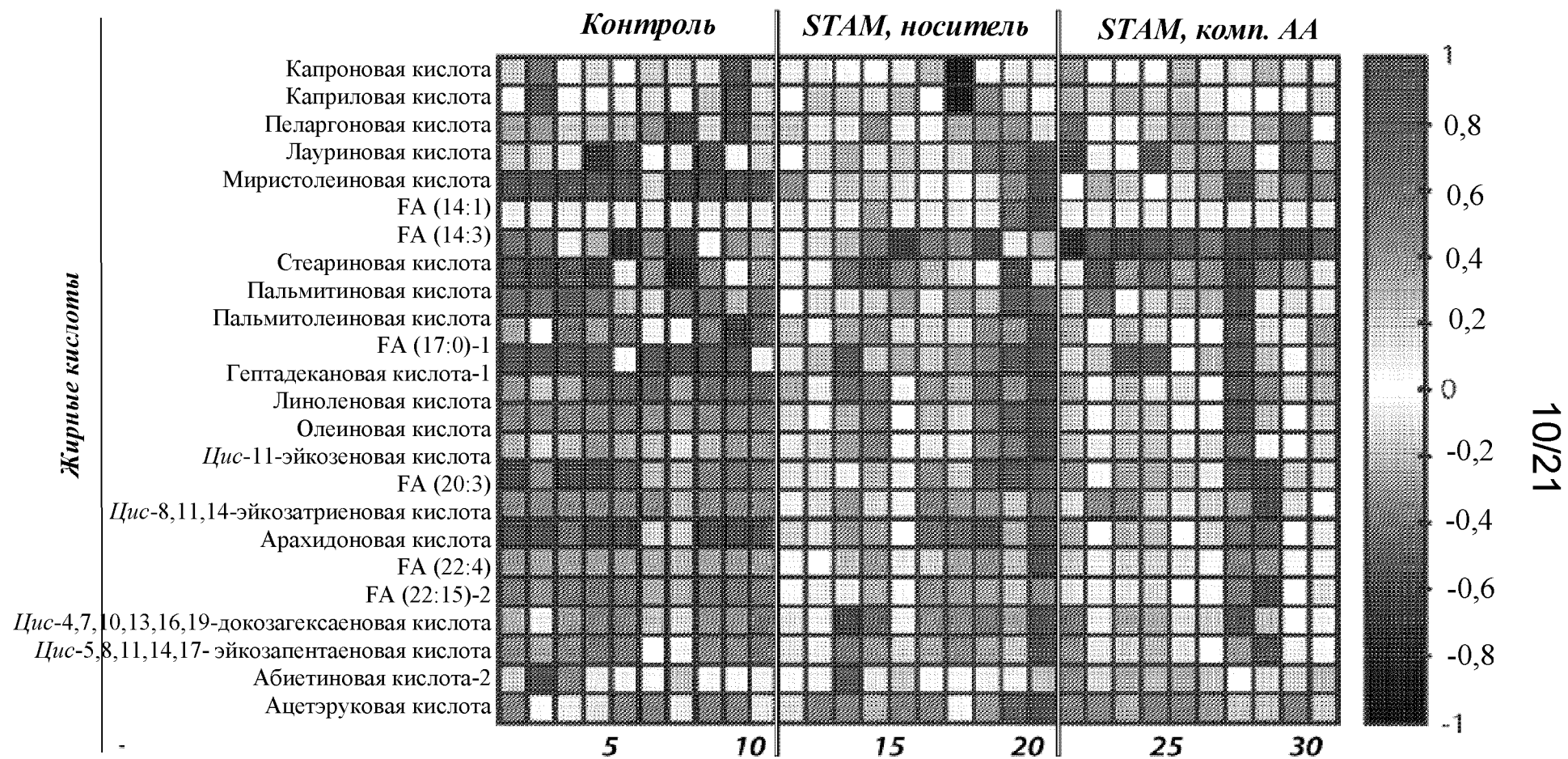
ФИГ. 4D

FATZO

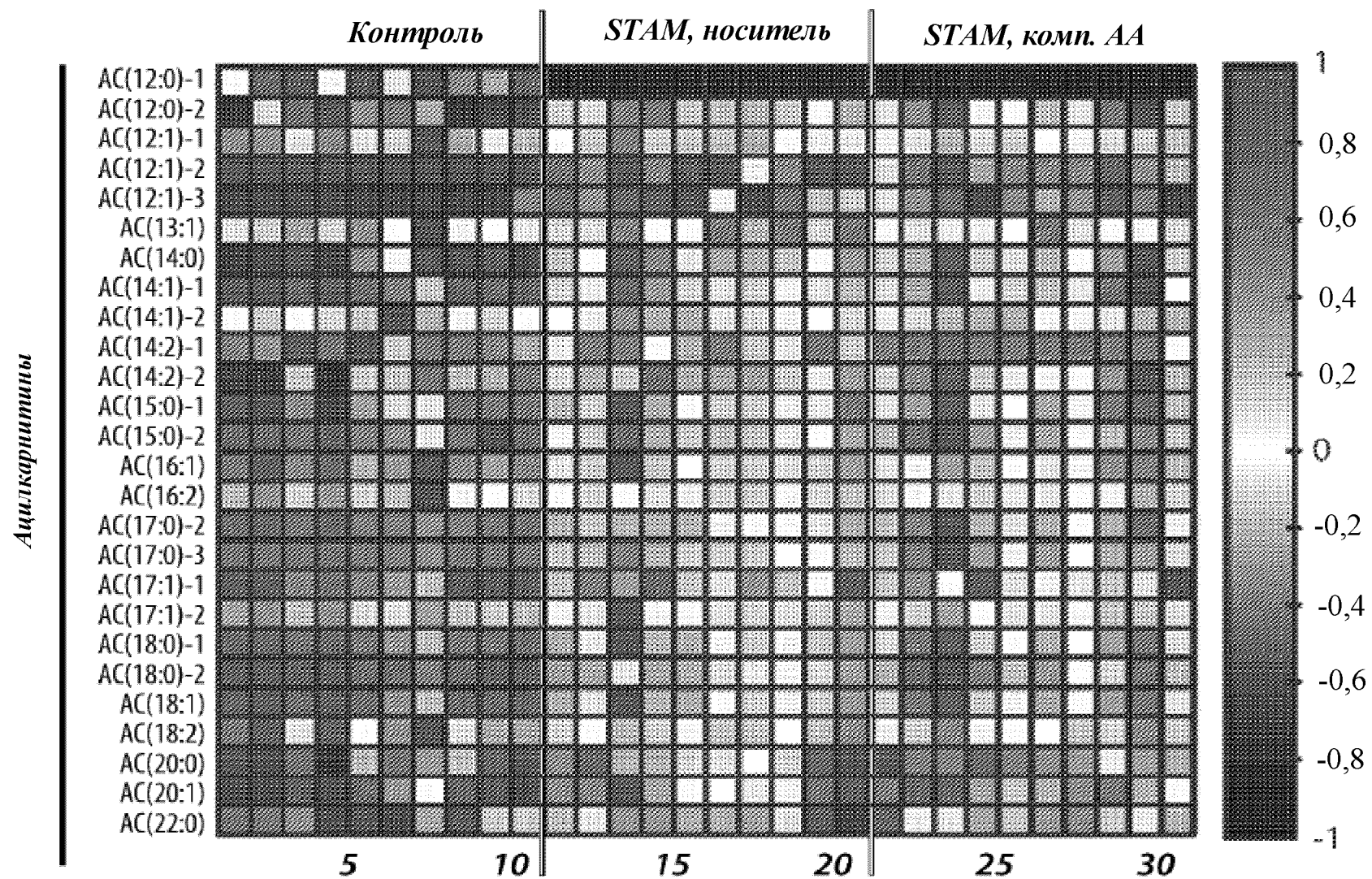


9/21

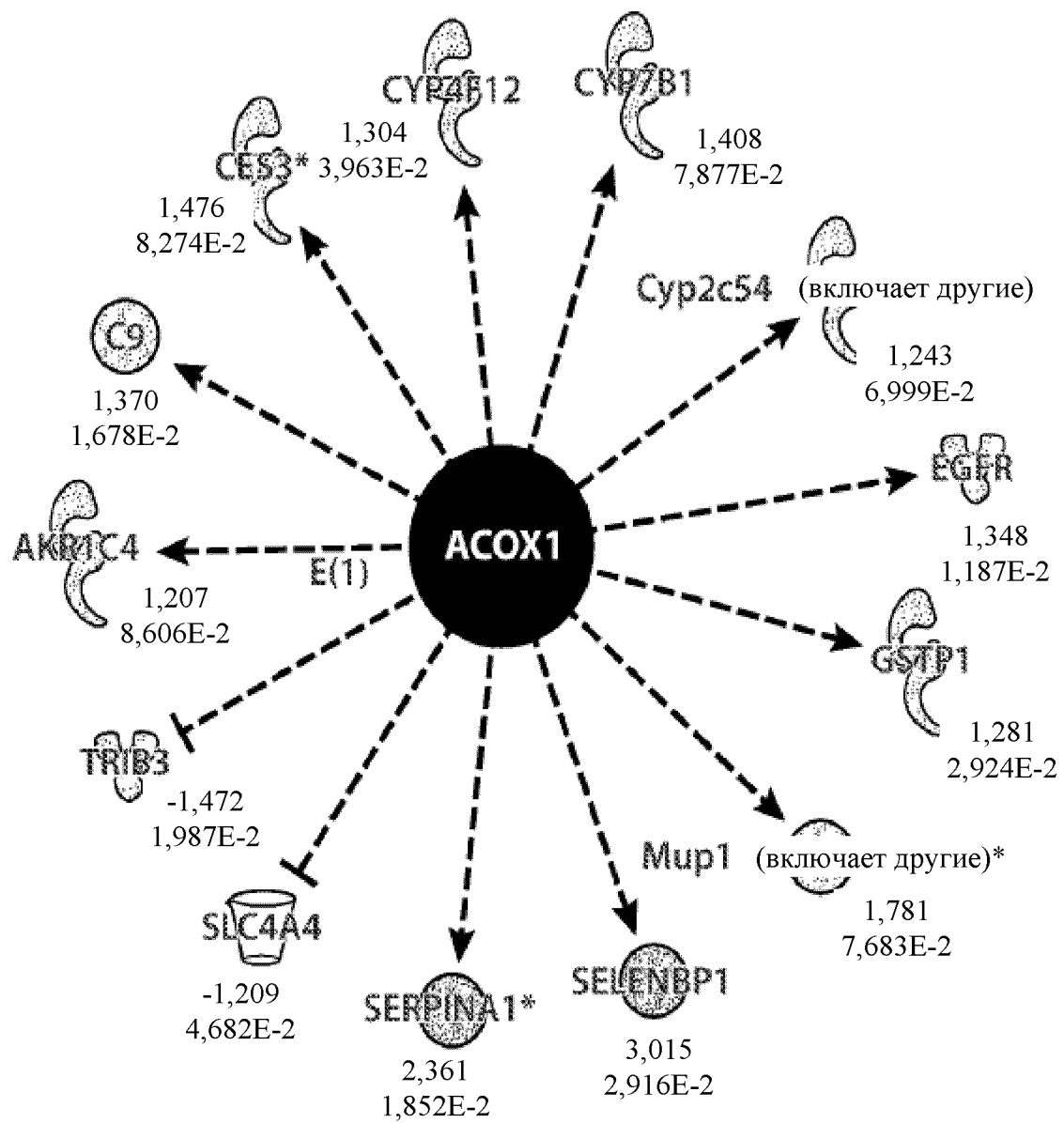
ФИГ. 4Е



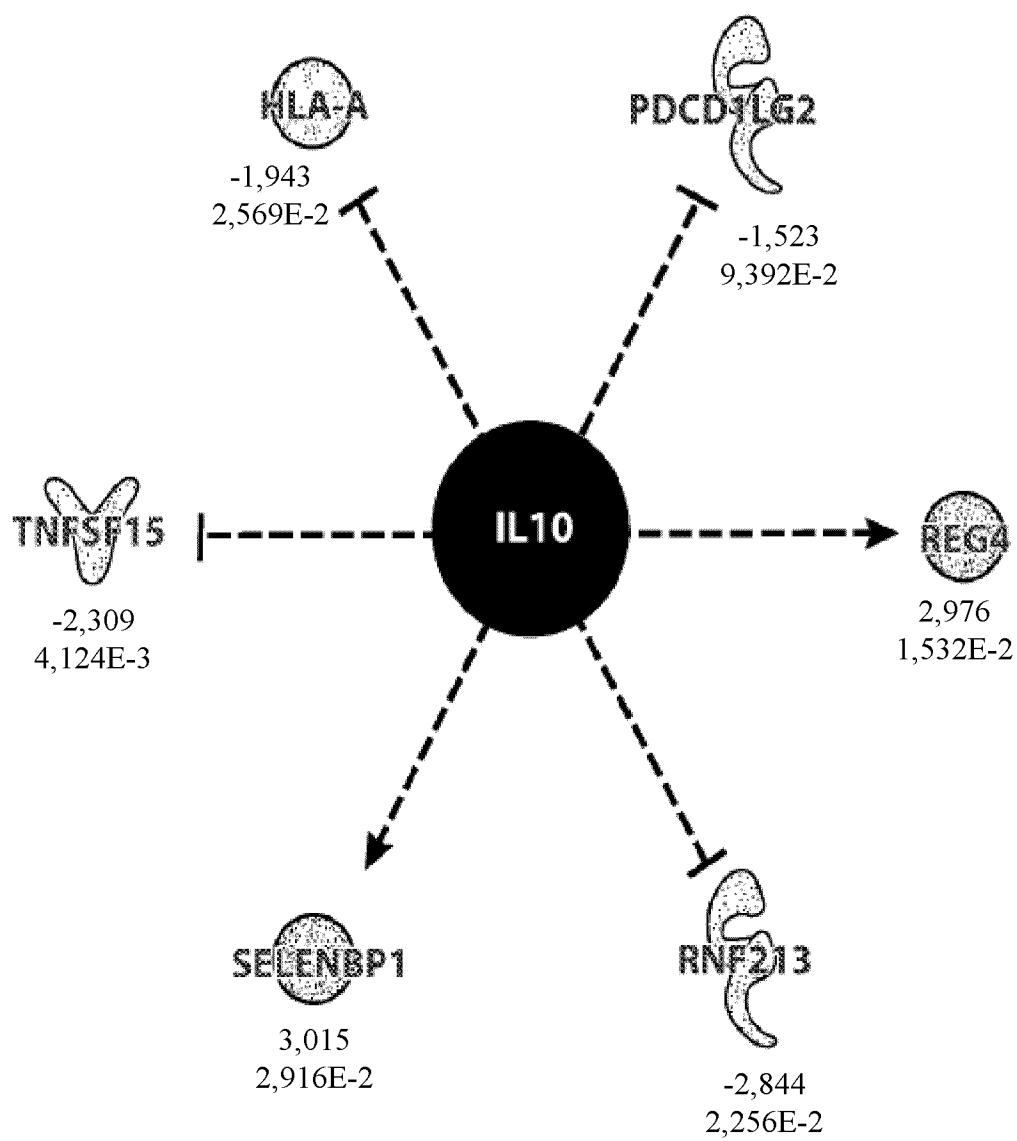
ФИГ. 5А



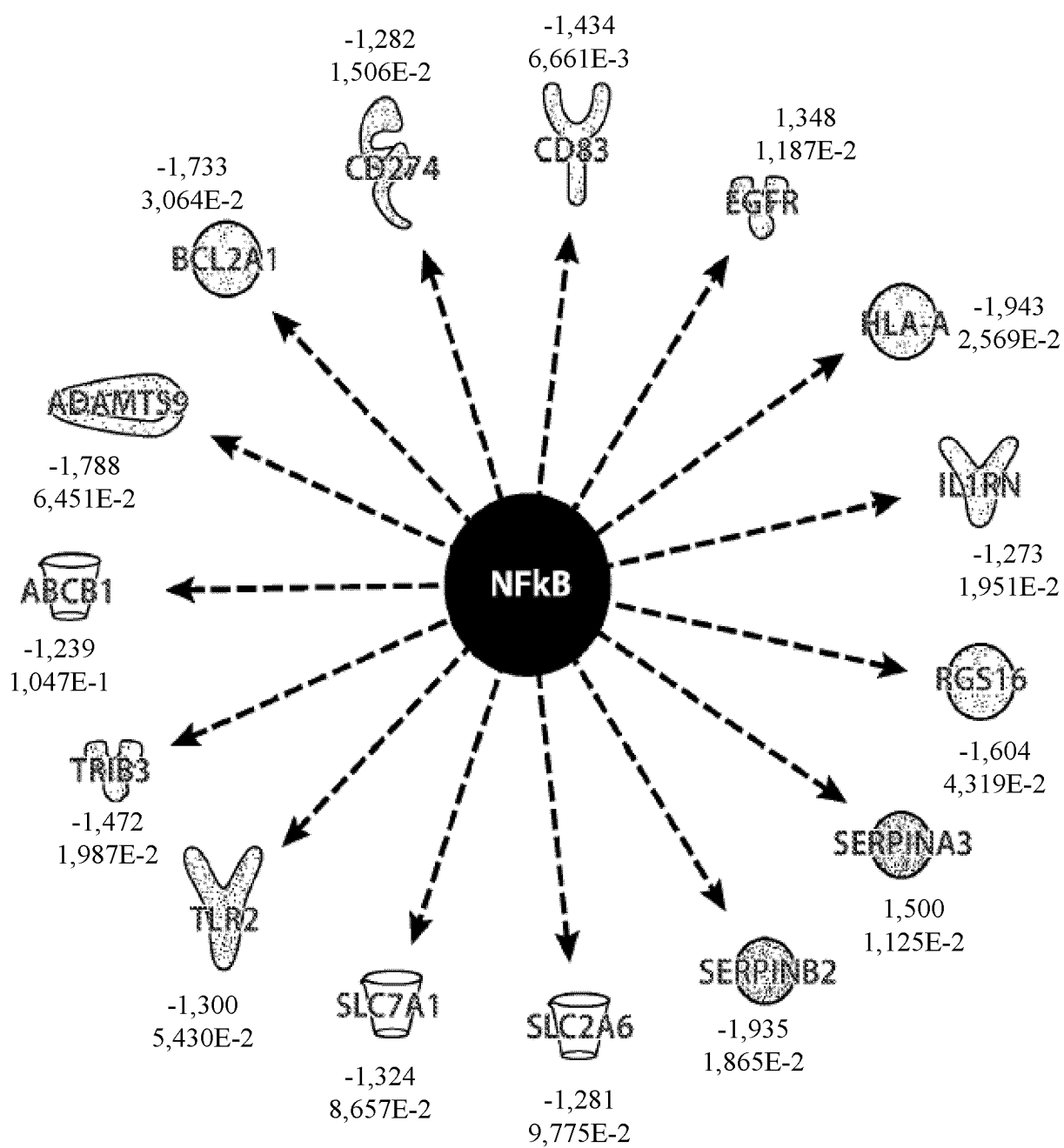
ФИГ. 5В



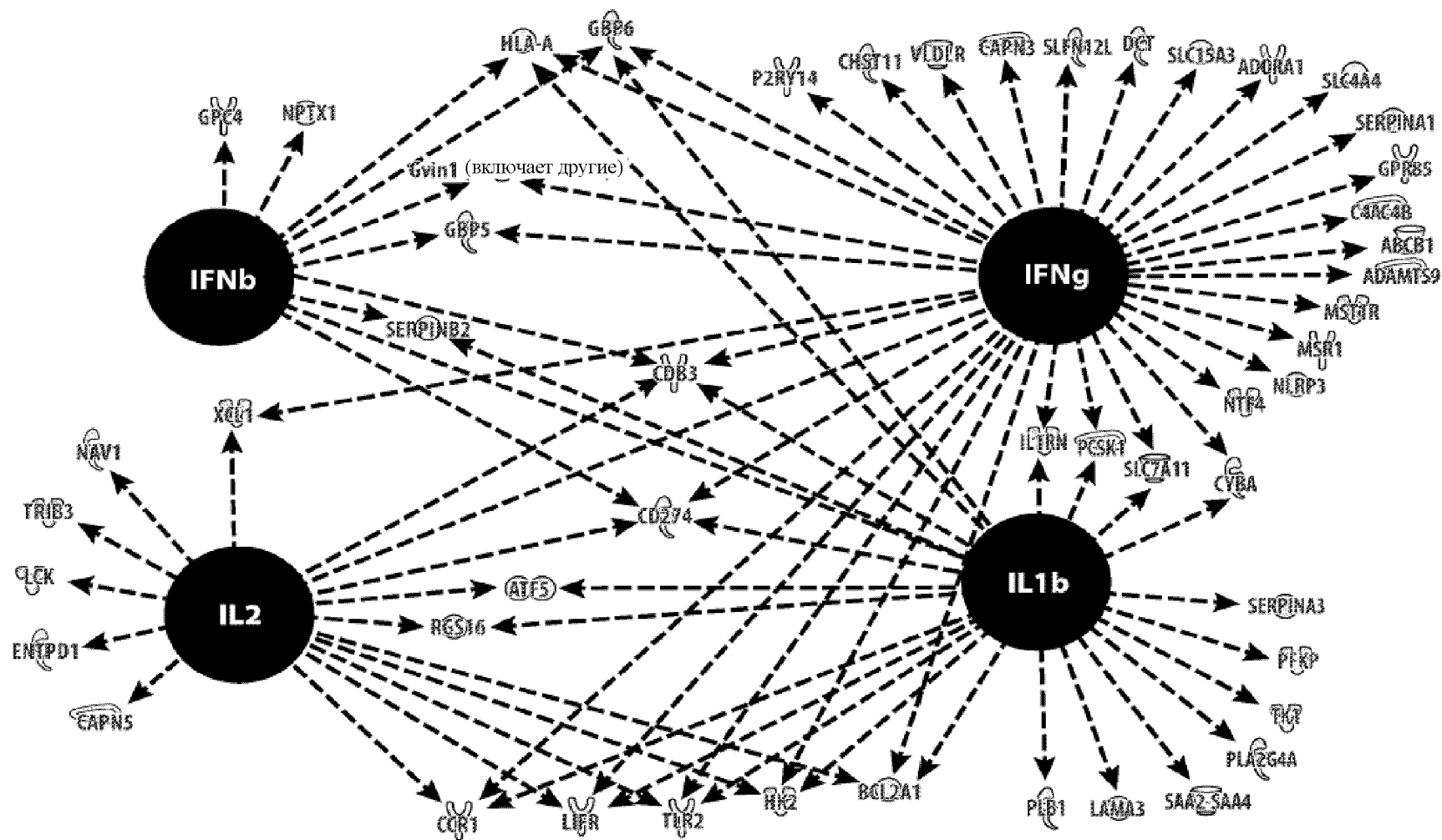
ФИГ. 6



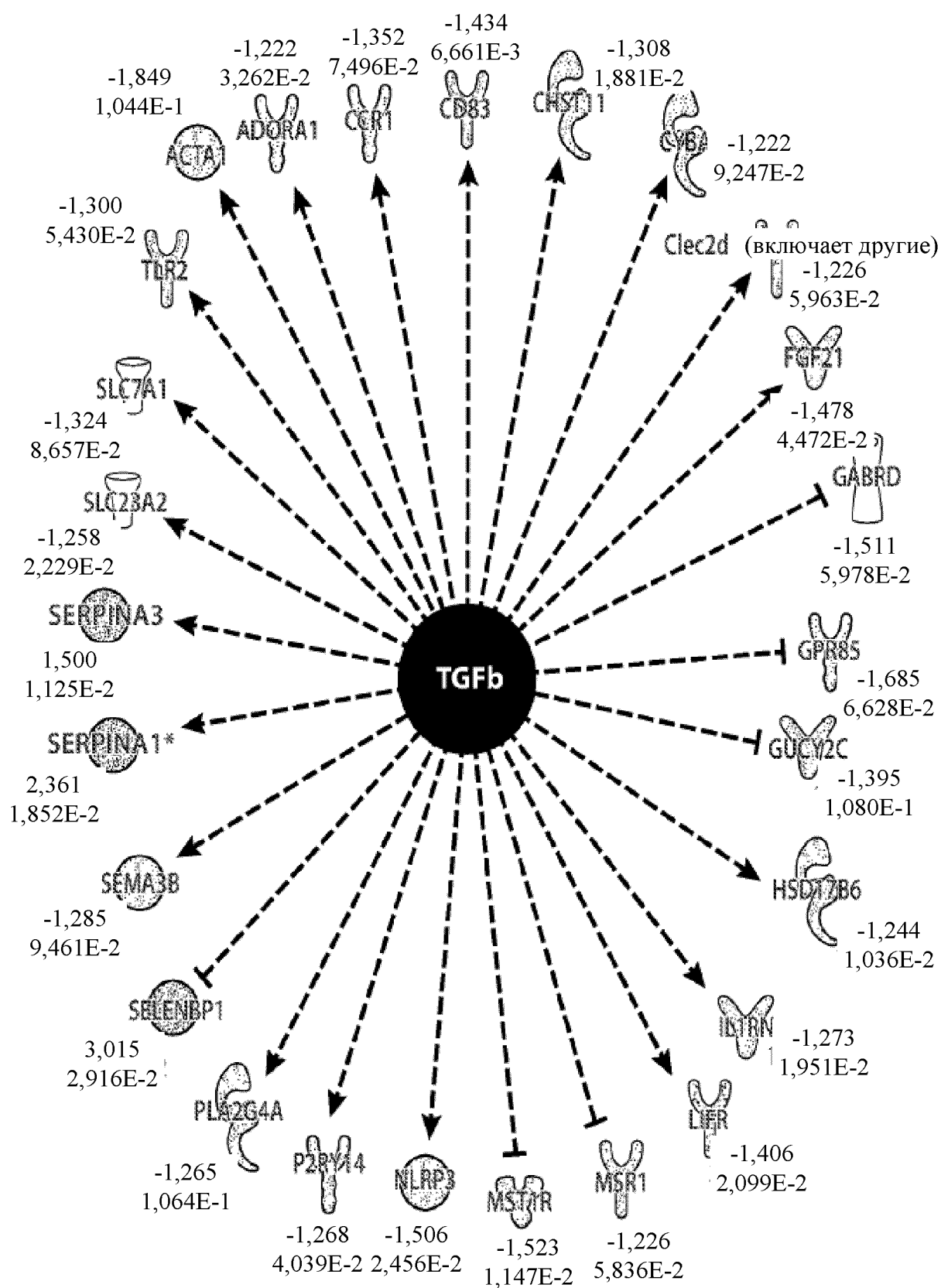
ФИГ. 7А



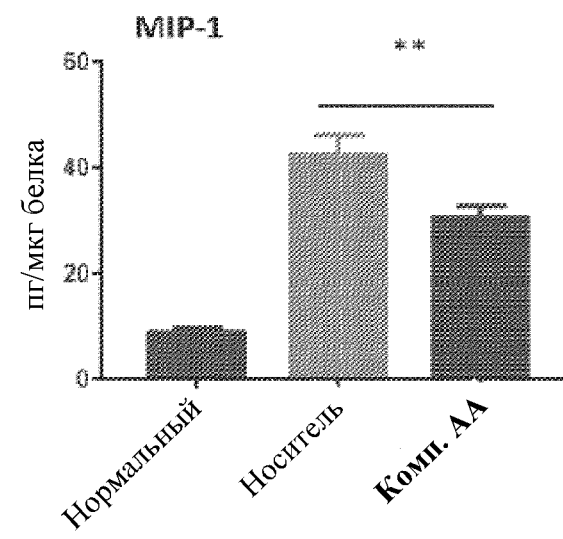
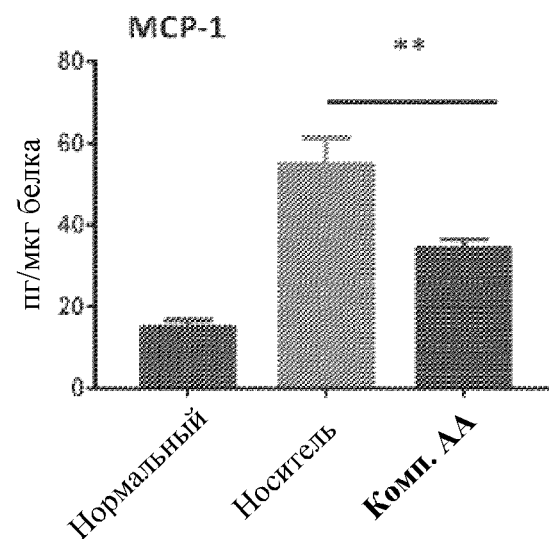
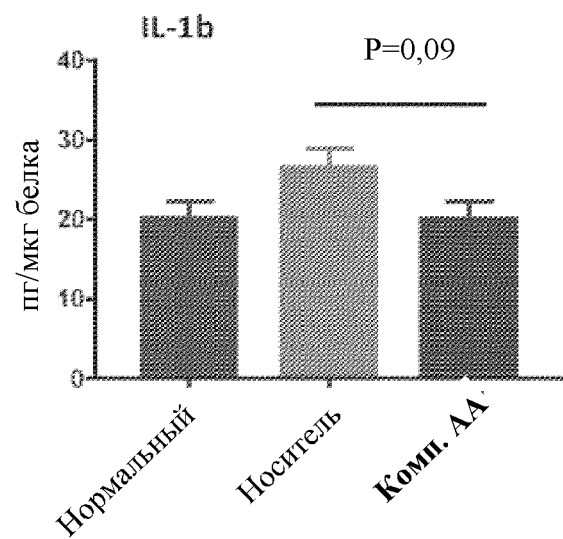
ФИГ. 7В



ФИГ. 7С

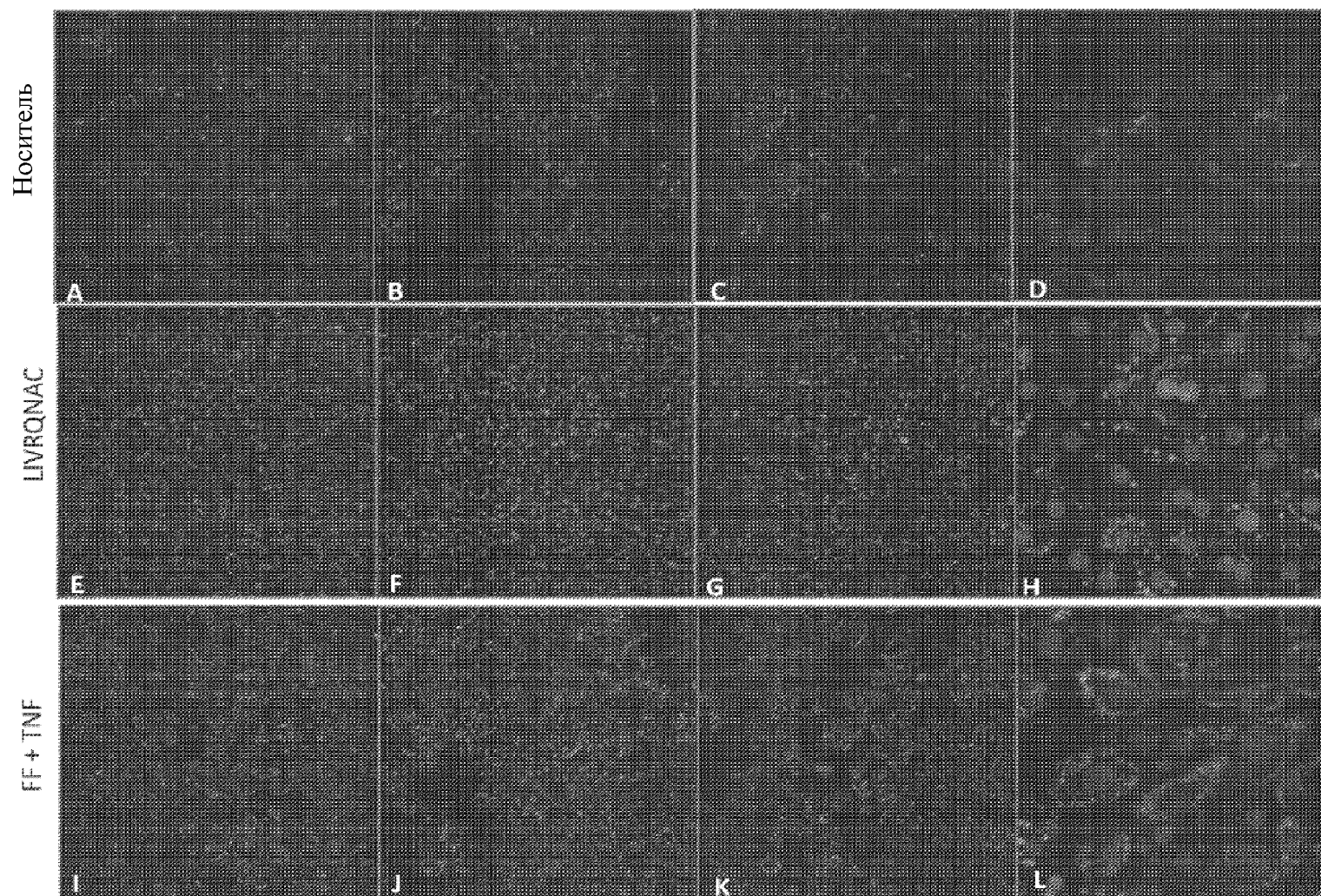


ФИГ. 7D



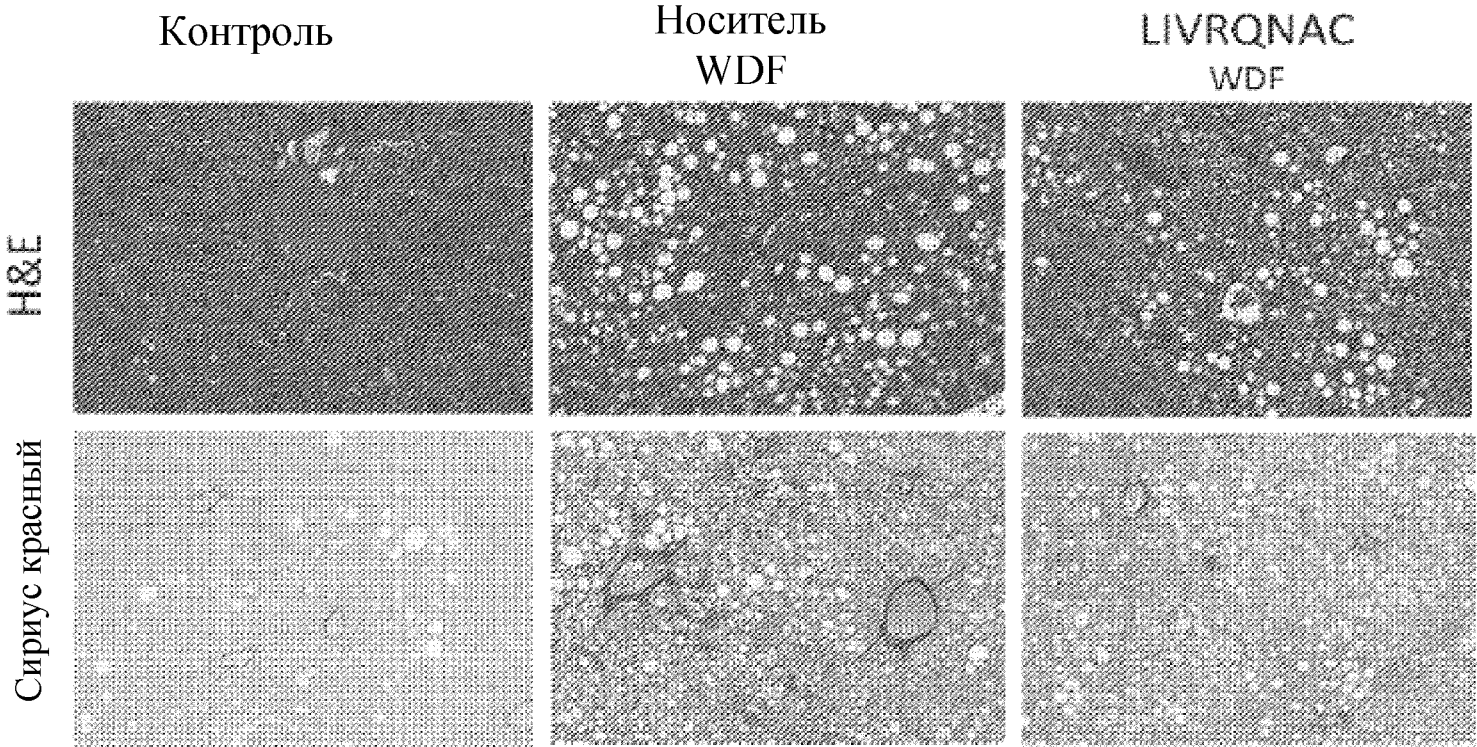
ФИГ. 8

ФИГ. 9А-9L

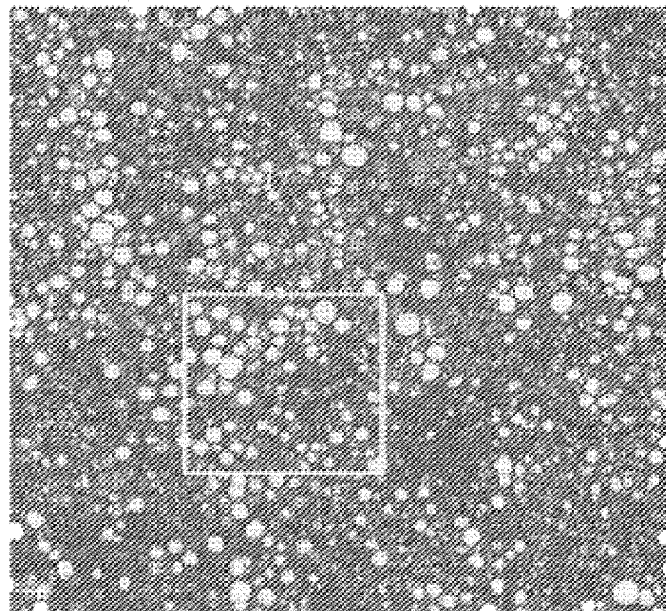


HCS lipidtox (липиды) / Hoechst (ядро)

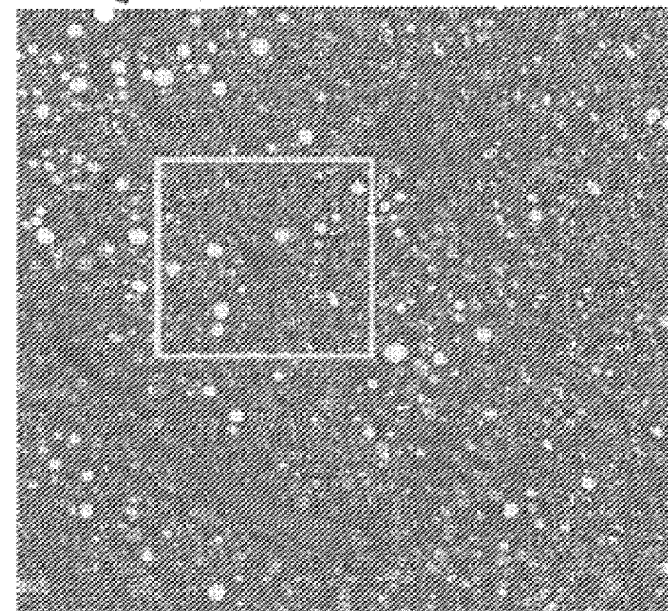
ФИГ. 10



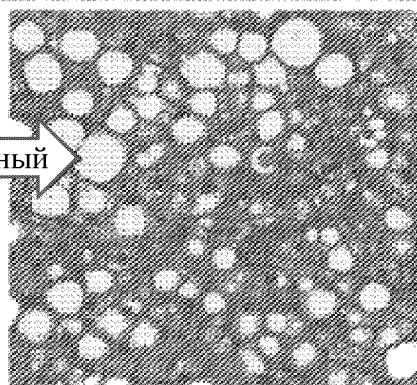
Носитель



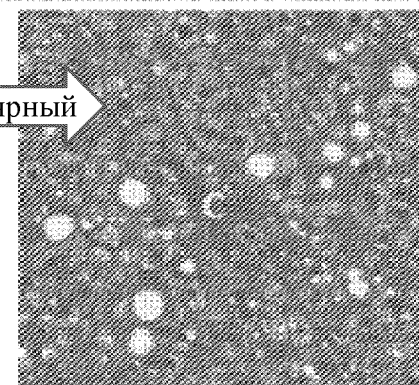
LIVRQNAC



Микровезикулярный



Микровезикулярный



ФИГ. 11

ФИГ. 12

