

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ОПТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КОЛЛОИДНОЙ ФОРМЫ ЖЕЛЕЗА С РИБОФЛАВИНОМ И L-ЛИЗИНОМ

А.В. Блинов, А.Б. Голик, З.А. Рехман, А.А. Гвозденко, М.А. Колодкин, Т.Н. Бахолдина

Андрей Владимирович Блинов (ORCID 0000-0002-4701-8633), Алексей Борисович Голик (ORCID 0000-0003-2580-9474)*, Зафар Абдулович Рехман (ORCID 0000-0003-2809-4945), Алексей Алексеевич Гвозденко (ORCID 0000-0001-7763-5520), Максим Андреевич Колодкин (ORCID 0009-0004-2045-4787)

Кафедра физики и технологии наноструктур и материалов, Северо-Кавказский федеральный университет, ул. Пушкина, 1, Ставрополь, Российская Федерация, 355017

E-mail: blinov.a@mail.ru, lexgooldman@gmail.com*, zafrehman1027@gmail.com, gvozdenco.1999a@gmail.com, koliduk@yandex.ru

Тамара Николаевна Бахолдина (ORCID:0000-0002-6160-8031)

Кафедра прикладной биотехнологии, Северо-Кавказский федеральный университет, ул. Пушкина, 1, Ставрополь, Российская Федерация, 355017

E-mail: t.bakholdina@yandex.ru

В данной работе представлены результаты разработки и исследования коллоидного комплекса эссенциального микроэлемента железа с витамином В₂ рибофлавином и незаменимой аминокислотой L-лизинном. В результате разработана методика получения коллоидного комплекса витамин-микроэлемент-аминокислота, которая осуществляется в 2 этапа. В результате компьютерного квантово-химического моделирования была определена оптимальная конфигурация взаимодействия компонентов коллоидного комплекса, а именно установлено, что связь рибофлавина с ионом железа происходит через кислород у С₄ и азот N₃, а лизин связывается с ионом железа через карбокси- и аминогруппу в α-положении. Исследованы оптические характеристики полученного соединения. Из анализа спектра поглощения 0,001 % водного раствора комплекса железа с рибофлавином и L-лизинном установлено наличие 4 максимумов в спектре с положениями на 222, 265, 374 и 436 нм. На спектре максимуму поглощения при длине волны, равной 436 нм, соответствует ауксохромная аминогруппа, ее гипсохромный сдвиг на 20 нм относительно спектра поглощения чистого рибофлавина подтверждает образовавшуюся связь аминогруппы с ионом железа в молекуле комплекса. Максимум флуоресценции расположен на длине волны, равной 522 нм, что соответствует интенсивной зелено-желтой флуоресценции как в растворе чистого рибофлавина, так и коллоидного комплекса железа с рибофлавином и L-лизинном. Анализ гистограммы распределения мицелл комплекса по размерам показал наличие одной фазы с размером порядка 96 нм, что позволяет определять полученный комплекс железа с рибофлавином и аминокислотой L-лизинном как коллоидную систему.

Ключевые слова: витамин В₂, коллоидные формы железа, незаменимые аминокислоты, спектрофотометрия

Для цитирования:

Блинов А.В., Голик А.Б., Рехман З.А., Гвозденко А.А., Колодкин М.А., Бахолдина Т.Н. Синтез и исследование оптических свойств коллоидной формы железа с рибофлавином и L-лизинном. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2024. Т. 67. Вып. 7. С. 96–102. DOI: 10.6060/ivkkt.20246707.6999.

For citation:

Blinov A.V., Golik A.B., Rekhman Z.A., Gvozdenco A.A., Kolodkin M.A., Bakholdina T.N. Synthesis and study of the optical properties of the colloidal form of iron with riboflavin and L-lysine. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2024. V. 67. N 7. P. 96–102. DOI: 10.6060/ivkkt.20246707.6999.

SYNTHESIS AND STUDY OF THE OPTICAL PROPERTIES OF THE COLLOIDAL FORM OF IRON WITH RIBOFLAVIN AND L-LYSINE

A.V. Blinov, A.B. Golik, Z.A. Rekhman, A.A. Gvozdenko, M.A. Kolodkin, T.N. Bakholdina

Andrey V. Blinov (ORCID 0000-0002-4701-8633), Alexey B. Golik (ORCID 0000-0003-2580-9474)*, Zafar A. Rekhman (ORCID 0000-0003-2809-4945), Alexey A. Gvozdenko (ORCID 0000-0001-7763-5520), Maxim A. Kolodkin (ORCID 0009-0004-2045-4787)

Department of Physics and Technology of Nanostructures and Materials, North Caucasus Federal University, Pushkina st., 1, Stavropol, 355017, Russia

E-mail: blinov.a@mail.ru, lexgooldman@gmail.com*, zafrehman1027@gmail.com, gvozdenko.1999a@gmail.com, koliduk@yandex.ru

Tamara N. Bakholdina (ORCID 0000-0002-6160-8031)

Department of Applied Biotechnology, North Caucasus Federal University, Pushkina st., 1, Stavropol, 355017, Russia

E-mail: t.bakholdina@yandex.ru

This paper presents the results of the development and study of a colloidal complex of the essential microelement iron with vitamin B₂ riboflavin and the essential amino acid L-lysine. As a result, a method for obtaining a colloidal vitamin-microelement-amino acid complex has been developed, which is carried out in 2 stages. As a result of computer quantum chemical modeling, the most optimal configuration for the interaction of the components of the colloidal complex was determined. Namely, it was found that the connection of riboflavin with the iron ion occurs through oxygen at C₄ and nitrogen N₃, and lysine binds to the iron ion through the carboxo and amino group in α - position. The optical characteristics of the resulting compound were studied. From an analysis of the absorption spectrum of a 0.001% aqueous solution of an iron complex with riboflavin and L-lysine, the presence of 4 maxima in the spectrum with positions at 222, 265, 374 and 436 nm was established. In the spectrum, the absorption maximum at a wavelength of 436 nm corresponds to the auxochromic amino group; its hypsochromic shift by 20 nm relative to the absorption spectrum of pure riboflavin confirms the formed bond of the amino group with the iron ion in the complex molecule. The fluorescence maximum is located at a wavelength of 522 nm, which corresponds to intense green-yellow fluorescence in both a solution of pure riboflavin and a colloidal iron complex with riboflavin and L-lysine. Analysis of the histogram of the size distribution of micelles of the complex showed the presence of one phase with a size of about 96 nm, which allows us to define the resulting iron complex with riboflavin and the amino acid L-lysine as a colloidal system.

Key words: vitamin B₂, colloidal forms of iron, essential amino acids, spectrophotometry

ВВЕДЕНИЕ

Наноиндустрия развивается стремительно и находит свое применение в широком спектре человеческой деятельности. Разработка биологически активных добавок занимает важное место в нанотехнологии, это направление зародилось недавно, но уже заслужило признание в научном сообществе, так как открыло двери для целого класса биологически активных соединений, состоящих из смешаннолигандных комплексов [1, 2]. Основным компонентом таких соединений являются микроэлементы – которые зачастую играют решающую роль в организме человека. Микроэлементы занимают ключевые места в сотнях биохимических

процессов, протекающих в организмах людей, животных и растений [3-8]. Среди всех жизненно необходимых микроэлементов стоит выделить железо (Fe), которое участвует в трансфере кислорода по всему человеческому организму, а также в процессе кроветворения. Недостаток железа приводит к таким отклонениям как железодефицитная анемия [9-11]. В человеческом организме содержится порядка 4,25 г железа. Из этого количества 57% находится в гемоглобине крови, 23% – в тканях и тканевых ферментах и 20% распределены в печени, селезенке, костном мозге, тем самым представляя собой «физиологический резерв» железа. В среднем в рационе человека должно быть не менее 20 мг железа, а для беременных это норма составляет 30 мг [12].

Разработка коллоидных комплексов железа с витаминами и аминокислотами – это перспективное направление нанонауки, способное повысить усвояемость этого микроэлемента на несколько порядков. Например, известно, что сочетание железа с аскорбиновой кислотой позволяет достичь синергетического эффекта, при котором оба компонента усваиваются организмом лучше, чем отдельно [13]. Например, Baker D. H. со своим коллективом исследовали комплекс Cu-лизин и смогли доказать эффективность такого комплекса по сравнению с оксидной и сульфатной формой меди [14]. Кочеткова Н.А. и др. в своей работе рассматривали эффективность комплексов малата железа, марганца и цинка на рост мышечной массы цыплят-бройлеров. Авторы доказали, что хелатные комплексы эссенциальных микроэлементов стимулировали накопление мышечной массы цыплят, что связано с эффективным расходом аминокислот на биосинтез белка в миоцитах [15]. Кебец Н.М. и Кебец А.П. наиболее широко исследовали механизмы образования комплексов аминокислота-металл-витамин, исследовали их физико-химические и биологические свойства [16-22]. Целью данной работы стала разработка и исследование коллоидного комплекса железа с рибофлавином и *L*-лизином.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В ходе разработки метода получения коллоидного комплекса железа с рибофлавином и *L*-лизином использовались витамин В₂ (рибофлавин) (производства BASF, Германия), сульфат железа (производства ООО «МЕТАХИМ», Россия), *L*-лизина гидрохлорид (производства ЗАО «ВЕКТОН», Россия) и гидроксид натрия (производства АО «КАУСТИК», Россия).

Синтез коллоидного комплекса железа с рибофлавином и *L*-лизином проходит в два этапа. На первом этапе в 50 мл 0,3 Н раствора гидроксида натрия сначала растворяется 2,82 г рибофлавина, затем 1,321 г *L*-лизина гидрохлорида. На втором этапе в смесь добавляется 2,085 г сульфата железа. По завершении химической реакции раствор перемешивается в течение 18 ч при температуре, равной 100 °С, затем полученный комплекс фильтруется на нутч-фильтре, промывается дистиллированной водой и сушится при температуре 60 °С.

Компьютерное квантово-химическое моделирование молекулы коллоидного комплекса железа с рибофлавином и *L*-лизином осуществляли в программном обеспечении QChem с использованием молекулярного редактора IQmol. Параметры расчета: Energy, метод: HF, базис: 6-31G,

convergence – 5, силовое поле – Ghemical.

Исследование оптических свойств коллоидного комплекса железа с рибофлавином и *L*-лизином проводили на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 (производства Shimadzu Europa GmbH, Германия). Образцы помещали в кварцевые кюветы, в качестве раствора сравнения использовали дистиллированную воду.

Средний гидродинамический радиус полученных образцов исследовали методом динамического рассеяния света на приборе Photocor-Complex (Антек-97, Москва, Российская Федерация).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Компьютерное квантово-химическое моделирование коллоидного комплекса железа с рибофлавином и *L*-лизином приводилось по 4 вариациям взаимодействия компонентов комплекса, где ион железа служил связующим звеном между аминокислотой и витамином. Таким образом рассматривалось взаимодействие витамина с ионом железа через енольный кислород у C₄ и соседний гетероатом азота N₅, через енольный кислород у C₄ и соседний гетероатом азота N₃, через енольный кислород у C₂ и соседний гетероатом азота N₃ и через енольный кислород у C₂ и соседний гетероатом азота N₁. Взаимодействие аминокислоты *L*-лизин с ионом железа во всех случаях рассматривалось через карбокси- и аминогруппу в α -положении. В результате получены расчеты полной энергии, представленные в таблице.

Таблица

Характеристика возможных изомеров коллоидного комплекса железа с рибофлавином и *L*-лизином
Table. Characteristics of possible isomers of the colloidal complex of iron with riboflavin and *L*-lysine

№	Взаимодействие	Энергия, ккал/моль	HOMO, эВ	LUMO, эВ	ΔE , эВ
1	Через енольный кислород у C ₄ и атом азота N ₅	-3072,93	-0,233	-0,033	0,2
2	Через енольный кислород у C ₄ и атом азота N ₃	-3073,23	-0,221	0,054	0,275
3	Через енольный кислород у C ₂ и атом азота N ₃	-3073,18	-0,192	0,045	0,237
4	Через енольный кислород у C ₂ и атом азота N ₁	-3073,03	-0,185	0,000	0,185

На рис. 1 представлены модели молекул коллоидного комплекса железа с рибофлавином и *L*-лизином.

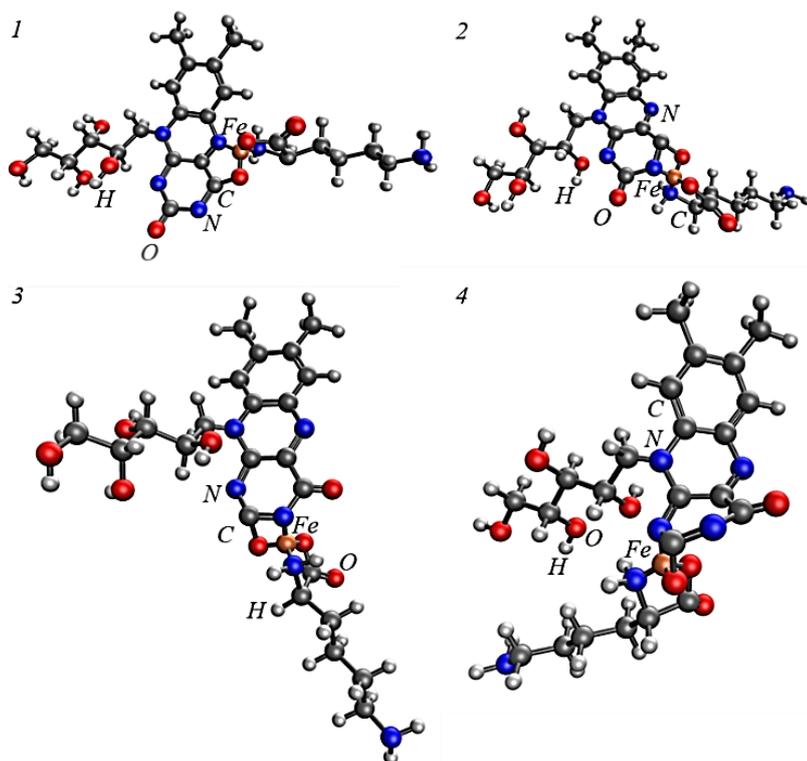


Рис. 1. Модели молекул коллоидного комплекса железа с рибофлавином и *L*-лизинном: 1) взаимодействие витамина с ионом железа через енольный кислород у C_4 и соседний гетероатом азота N_5 ; 2) через енольный кислород у C_4 и соседний гетероатом азота N_3 ; 3) через енольный кислород у C_2 и соседний гетероатом азота N_3 ; 4) через енольный кислород у C_2 и соседний гетероатом азота N_1

Fig. 1. Models of molecules of a colloidal complex of iron with riboflavin and *L*-lysine: 1) the interaction of the vitamin with the iron ion through the enol oxygen at C_4 and the neighboring nitrogen heteroatom N_5 ; 2) through the enol oxygen at C_4 and the neighboring nitrogen heteroatom N_3 ; 3) through the enol oxygen at C_2 and the neighboring nitrogen heteroatom N_3 ; 4) through the enol oxygen at C_2 and the neighboring nitrogen heteroatom N_1

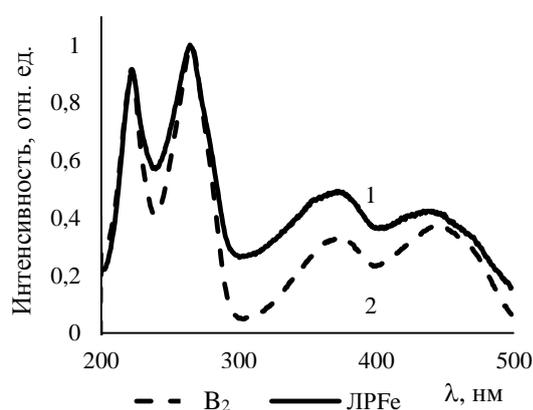


Рис. 2. Спектр поглощения 0,001 % водных растворов коллоидного комплекса железа с рибофлавином и *L*-лизинном (1) и чистого рибофлавина (2)

Fig. 2. Absorption spectrum of 0.001% aqueous solutions of colloidal iron complex with riboflavin and *L*-lysine (1) and pure riboflavin (2)

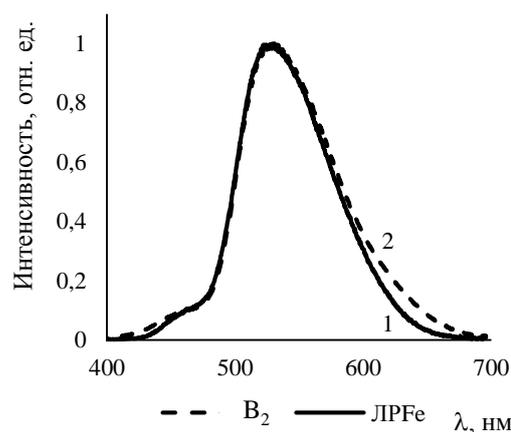


Рис. 3. Спектр флуоресценции 0,001 % водных растворов коллоидного комплекса железа с рибофлавином и *L*-лизинном (1) и чистого рибофлавина (2)

Fig. 3. Fluorescence spectrum of 0.001% aqueous solutions of colloidal iron complex with riboflavin and *L*-lysine (1) and pure riboflavin (2)

В результате анализа данных, полученных с помощью компьютерного квантово-химического моделирования, был сделан вывод, что наиболее вероятным взаимодействием компонентов коллоидного комплекса железа с рибофлавином и *L*-лизинном является модель под номером 2, то есть, когда рибофлавин связан с ионом железа через кислород у C_4 и азот N_3 , а *L*-лизин связывается с ионом железа через карбокси- и аминогруппу в α -положении.

В результате исследования оптических свойств коллоидного комплекса железа с рибофлавином и *L*-лизинном получены спектр поглощения и спектр флуоресценции, представленные на рис. 2 и 3, соответственно.

Анализ полученного спектра поглощения 0,001% водного раствора коллоидного комплекса железа с рибофлавином и *L*-лизинном показал наличие 4 максимумов в спектре с положениями на 222, 265, 374 и 436 нм. Максимум поглощения при длине волны, равной 436 нм, соответствует ауксохромной аминокгруппе, гипохромный сдвиг на 20 нм относительно спектра поглощения чистого рибофлавина связан с взаимодействием аминокгруппы с ионом железа в молекуле комплекса. Также на максимумах поглощения при длине волны 374 нм и 436 нм наблюдается гипохромный эффект спектра поглощения коллоидного комплекса относительно спектра чистого рибофла-

вина, что связано с образованием хелатного коллоидного комплекса между рибофлавином, ионом железа и аминокислотой *L*-лизина.

Спектр флуоресценции водных растворов коллоидного комплекса железа с рибофлавином и *L*-лизином и чистого рибофлавина идентичны, за исключением уменьшения полуширины максимума спектра на 12 нм. Максимум флуоресценции расположен на длине волны, равной 522 нм, что соответствует интенсивной зелено-желтой флуоресценции как в растворе чистого рибофлавина, так и коллоидного комплекса железа с рибофлавином и *L*-лизином.

В результате исследования гидродинамического радиуса коллоидного комплекса железа с рибофлавином и *L*-лизином получена гистограмма среднего гидродинамического радиуса мицелл соединения, представленная на рис. 4.

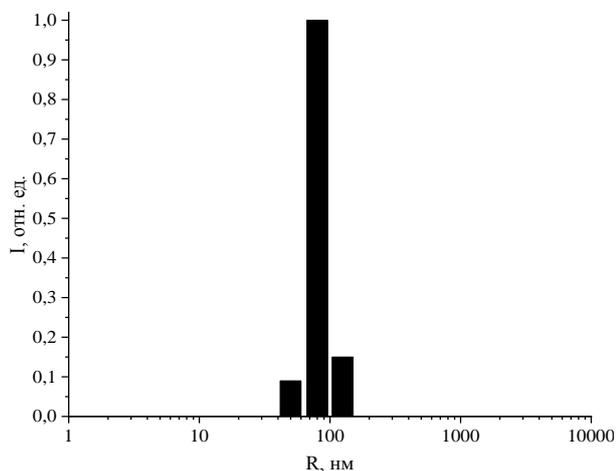


Рис. 4. Гистограмма распределения среднего гидродинамического радиуса мицелл коллоидного комплекса рибофлавина с ионом железа и молекулой аминокислоты *L*-лизина

Fig. 4. Histogram of the distribution of the average hydrodynamic radius of micelles of the colloidal complex of riboflavin with an iron ion and an amino acid molecule *L*-lysine

Анализ гистограммы распределения мицелл комплекса по размерам показал наличие одной фазы с размером порядка 96 нм. Этот факт позволяет судить, что в результате работы получен коллоидный комплекс железа с рибофлавином и *L*-лизином.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в данной работе разработана методика получения коллоидного комплекса железа с рибофлавином и *L*-лизином, состоящая из двух этапов. Полученная данным методом суспензия комплекса может использоваться в дальнейшем как в виде сухого вещества, так и в виде раствора.

В результате компьютерного квантово-химического моделирования определена оптимальная модель взаимодействия молекулы рибофлавина с ионом железа и молекулой аминокислоты *L*-лизина. Таким образом установлено, что рибофлавин связан с ионом железа через кислород у C_4 и азота N_3 , а лизин связывается с ионом железа через карбокс- и аминогруппу в α -положении.

Из анализа спектра поглощения водного раствора образца коллоидного комплекса железа с рибофлавином и *L*-лизином, а также спектра поглощения водного раствора чистого рибофлавина удалось установить ряд закономерностей, связанных с образованием хелатного коллоидного комплекса рибофлавин-железо-*L*-лизин. В спектре поглощения комплекса наблюдается гипсохромный сдвиг, связанный с взаимодействием молекулы рибофлавина с ионом железа, и гипохромный эффект, который сопровождается снижением интенсивности максимумов при длине волны, равной 347 нм и 436 нм, который связан с образованием комплекса.

Исходя из результатов анализа спектра флуоресценции водного раствора коллоидного комплекса железа с рибофлавином и *L*-лизином и водного раствора чистого рибофлавина, можно заключить, что разработанный комплекс, а также чистый рибофлавин обладают интенсивной зелено-желтой флуоресценцией. Полуширина спектра флуоресценции полученного комплекса уменьшилась по сравнению с полушириной спектра рибофлавина на 12 нм.

В результате исследования среднего гидродинамического радиуса полученных образцов комплекса железа с рибофлавином и *L*-лизином получена гистограмма распределения мицелл комплекса по размерам. Анализ гистограммы показал наличие одной фазы с размером порядка 96 нм. Этот факт позволяет судить, что в результате работы получен коллоидный комплекс железа с рибофлавином и *L*-лизином.

БЛАГОДАРНОСТЬ И ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (проект МК-478.2022.5).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

The study was carried out with the financial support of the Grant Council of the President of the Russian Federation (project MK-478.2022.5).

The authors declare the absence a conflict of interest warranting disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Никонов И.Н., Фолманис Ю.Г., Коваленко Л.В., Лаптев Г.Ю., Фолманис Г.Э., Егоров И.А., Фисинин В.И., Тананаев И.Г. Биологическая активность наноразмерного коллоидного селена. *Докл. АН.* 2012. Т. 447. Вып. 6. С. 675-675. DOI: 10.1134/S1607672912060075.
2. Кушевская Н.Ф., Бошицкая Н.В., Бабутина Т.Е., Бусол Л.В., Бусол В.А., Лисовенко В.Т., Уварова И.В. Разработка и применение нанопорошков на основе железа и магнетита в качестве кормовых добавок. *Нано-структ. материаловед.* 2009.
3. Некрасов В.И., Скальный А.В., Дубовой Р.М. Роль микроэлементов в повышении функциональных резервов организма человека. *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* 2006. Вып. 1. С. 111-113.
4. Лысиков Ю.А. Роль и физиологические основы обмена макро-и микроэлементов в питании человека. *Эксперимент. и клин. гастроэнтерология.* 2009. Вып. 2. С. 120 – 131.
5. Скальный А.В., Рудаков И.А., Нотова С.В., Скальный В.В., Бурцева Т.И., Баранова О.В., Губайдулина С.Г. Биоэлементология: основные понятия и термины: терминологический словарь. Оренбург: ГОУ ОГУ. Изд-во. 2005. 50 с.
6. Радыш И.В., Скальный А.В. Введение в медицинскую элементологию. М.: Изд-во РУДН. 2014. 200 с.
7. Блинов А.В., Нагдалян А.А., Гвозденко А.А., Голик А.Б., Сляднева К.С., Пирогов М.А. Исследование влияния параметров синтеза на средний гидродинамический радиус мицелл витамина е (альфа-токоферол ацетат). *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2022. Т. 65. Вып. 7. С. 45-53. DOI: 10.6060/ivkkt.20226507.6571.
8. Гребенникова О.В., Михайлова А.Н., Молчанов В.П., Сульман А.М., Долуда В.Ю., Матвеева В.Г. Полимерные носители для иммобилизации ферментов в синтезе биологически активных соединений. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2021. Т. 64. Вып. 1. С. 67-72. DOI: 10.6060/ivkkt.20216401.6223.
9. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Смирнова А.С., Кашанская О.К., Мильнер И.А. Роль железа в организме человека. *Вестн. Харк. нац. ун-та им. В.Н. Каразина. Сер. Мед.* 2012. Вып. 24 (1024). С. 74-80.
10. Ягупова В.Т., Везирова Д.Р. Влияние микроэлемента железа на организм человека. *Поиск (Волгоград).* 2019. Вып. 1. С. 74-77.
11. Некрасов В.И., Скальный А.В., Дубовой Р.М. Роль микроэлементов в повышении функциональных резервов организма человека. *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* 2006. Вып. 1. С. 111-113.
12. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Микроэлементы и микроэлементозы и их значение в детском возрасте. *Вопр. совр. педиатрии.* 2008. Т. 7. Вып. 6. С. 91 – 96.
13. Kontoghiorghes G.J., Kolnagou A., Kontoghiorghes C.N., Mourouzidis L., Timoshnikov V.A., Polyakov N.E. Trying to solve the puzzle of the interaction of ascorbic acid and iron: Redox, chelation and therapeutic implications. *Medicines.* 2020. V. 7. N 8. P. 45. DOI: 10.3390/medicines7080045.
14. Baker D.H., Odle J., Funk M.A., Wieland T.M. Research note: bioavailability of copper in cupric oxide, cuprous oxide, and in a copper-lysine complex. *Poultry Sci.* 1991. V. 70. N 1. P. 177-179. DOI: 10.3382/ps.0700177.
15. Kochetkova N.A., Yakovleva E.G., Shaposhnikov A.A., Shevchenko T.S., Zakirova L.R. Chelate complexes of
1. Nikonov I.N., Folmanis Yu.G., Kovalenko L.V., Laptev G.Yu., Folmanis G.E., Egorov I.A., Fisinin V.I., Tananaev I.G. Biological activity of nanosized colloidal selenium. *Dokl. AN.* 2012. V. 447. N 6. P. 675-675 (in Russian). DOI: 10.1134/S1607672912060075.
2. Kushchevskaya N.F., Boshitskaya N.V., Babutina T.E., Busol L.V., Busol V.A., Lisovenko V.T., Uvarova I.V. Development and use of nanopowders based on iron and magnetite as feed additives. *Nanostrukt. Materialoved.* 2009 (in Russian).
3. Nekrasov V.I., Skalny A.V., Dubovoy R.M. The role of microelements in increasing the functional reserves of the human body. *Vestn. Ross. Voenn.-Med. Acad.* 2006. V. 1. P. 111-113 (in Russian).
4. Lysikov Yu.A. The role and physiological basis of macro- and microelements metabolism in human nutrition. *Experiment. Klin. Gastroenterologiya.* 2009. V. 2. P. 120 – 131 (in Russian).
5. Skalny A.V., Rudakov I.A., Notova S.V., Skalny V.V., Burtseva T.I., Baranova O.V., Gubaidulina S.G. Bioelementology: basic concepts and terms: terminological dictionary. Orenburg: GOU OGU. 2005. 50 p. (in Russian).
6. Radysh I.V., Skalny A.V. Introduction to medical elementology. M.: Izd. RUDN. 2014. 200 p. (in Russian).
7. Blinov A.V., Nagdalyan A.A., Gvozdenko A.A., Golik A.B., Slyadneva K.S., Pirogov M.A. Study of the influence of synthesis parameters on the average hydrodynamic radius of micelles vitamin e (alpha tocopherol acetate). *ChemChemTech [Izv. Vyssh.Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2022. V. 65. N 7. P. 45-53 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20226507.6571.
8. Grebennikova O.V., Mikhailova A.N., Molchanov V.P., Sulman A.M., Doluda V.Yu., Matveeva V.G. Polymer carriers for the immobilization of enzymes in the synthesis of biologically active connections. *ChemChemTech [Izv. Vyssh.Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2021. V. 64. N 1. P. 67-72 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20216401.6223.
9. Vatutin N.T., Kalinkina N.V., Smirnova A.S., Khashanskaya O.K., Milner I.A. The role of iron in the human body. *Vestn. Khark. Nats. Univ. im. V.N. Karazin. Ser. Med.* 2012. N 24 (1024). P. 74-80 (in Russian).
10. Yagupova V.T., Vezirova D.R. The influence of the microelement iron on the human body. *Poisk (Volgograd).* 2019. V. 1. P. 74-77 (in Russian).
11. Nekrasov V.I., Skalny A.V., Dubovoy R.M. The role of microelements in increasing the functional reserves of the human body. *Vestn. Ross. Voenn.-Med. Acad.* 2006. N 1. P. 111-113 (in Russian).
12. Belmer S. V., Gasilina T. V. Microelements and microelementoses and their significance in childhood. *Vopr. Sovr. Peditrii.* 2008. V. 7. N 6. P. 91 – 96 (in Russian).
13. Kontoghiorghes G.J., Kolnagou A., Kontoghiorghes C.N., Mourouzidis L., Timoshnikov V.A., Polyakov N.E. Trying to solve the puzzle of the interaction of ascorbic acid and iron: Redox, chelation and therapeutic implications. *Medicines.* 2020. V. 7. N 8. P. 45. DOI: 10.3390/medicines7080045.
14. Baker D.H., Odle J., Funk M.A., Wieland T.M. Research note: bioavailability of copper in cupric oxide, cuprous oxide, and in a copper-lysine complex. *Poultry Sci.* 1991. V. 70. N 1. P. 177-179. DOI: 10.3382/ps.0700177.
15. Kochetkova N.A., Yakovleva E.G., Shaposhnikov A.A., Shevchenko T.S., Zakirova L.R. Chelate complexes of

- malic or citric acids with iron, manganese and zinc as a biologically active supplement for broiler chicken diet. *Res. Results Pharmacol.* 2016. V. 2. N 4. P. 87-90. DOI: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-87-90.
16. **Бообекова С.Б., Кубаева Н.Б.** Синтез и изучение свойств смешаннолигандных соединений биометаллов с метионином и пиридоксином (В₆), метионином и никотиномидом (PP). *Инновации в науке.* 2016. Том. 9. Вып. 58. С. 124-130.
 17. **Кебец А.П., Кебец Н.М., Морогина О.К.** Смешаннолигандные соединения переходных металлов с витаминами и аминокислотами и их биологические свойства. Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы науки в агропромышленном комплексе». Сборник докладов Международной научно-практической конференции, Кострома: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Костромская государственная сельскохозяйственная академия», 2002. Т. 1. С. 108.
 18. **Кебец А.П., Кебец Н.М., Морогина О.К.** Синтез и применение комплексов биометаллов с рибофлавином и гамма-аминомасляной кислотой в птицеводстве. Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы науки в агропромышленном комплексе». Сборник докладов Международной научно-практической конференции, Кострома: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Костромская государственная сельскохозяйственная академия». 2003. Т. 1. С. 78 - 79.
 19. **Кебец А.П., Кебец Н.М., Свиридов А.В.** Закономерности комплексообразования биометаллов с витаминами и аминокислотами. *Вестн. КГУ им. П.А. Некрасова.* 2003. Вып. 3. С. 10 – 13.
 20. **Кебец Н.М., Кебец А.П., Кебец Н.М., Морозова О.Г., Высоцкий С.В.** Комплексные соединения кальция и магния с аскорбиновой кислотой и аминокислотами и их свойства. Актуальные проблемы преподавания математических и естественно-научных дисциплин в образовательных организациях высшего образования: Сборник докладов очно-заочной научно-методической конференции, Кострома: Федеральное государственное казенное военное образовательное учреждение высшего образования «Военная академия радиационной, химической и биологической защиты имени Маршала Советского Союза С.К. Тимошенко (г. Кострома) Министерства обороны Российской Федерации». 2021. С. 449-457.
 21. **Кебец Н.М., Кебец, А.П.** Новые лекарственные препараты в лечении диареи у поросят. *Свиноводство.* 2003. Вып. 3. С. 21 – 22.
 22. **Кебец А.П., Кебец Н.М., Морозова О.Г., Высоцкий С.В.** Синтез и свойства комплексных соединений кальция и магния с витамином С и аминокислотами. *Актуальные вопросы естествознания.* 2021. С. 41-46.
- malic or citric acids with iron, manganese and zinc as a biologically active supplement for broiler chicken diet. *Res. Results Pharmacol.* 2016. V. 2. N 4. P. 87-90. DOI: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-87-90.
16. **Boobekova S.B., Kubaeva N.B.** Synthesis and study of the properties of mixed-ligand compounds of biometals with methionine and pyridoxine (B₆), methionine and nicotinamide (PP). *Innovatsii Nauke.* 2016. V. 9. N 58. P. 124-130 (in Russian).
 17. **Kebets A.P., Kebets N.M., Morogina O.K.** Mixed ligand compounds of transition metals with vitamins and amino acids and their biological properties. Materials of the scientific-practical conference “Current problems of science in the agro-industrial complex”. Collection of reports of the International Scientific and Practical Conference, Kostroma: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kostroma State Agricultural Academy", 2002. V. 1. P. 108 (in Russian).
 18. **Kebets A.P., Kebets N.M., Morogina O.K.** Synthesis and application of biometal complexes with riboflavin and gamma-aminobutyric acid in poultry farming. Materials of the scientific-practical conference “Current problems of science in the agro-industrial complex”. Collection of reports of the International Scientific and Practical Conference, Kostroma: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kostroma State Agricultural Academy". 2003. V. 1. P. 78 - 79 (in Russian).
 19. **Kebets A.P., Kebets N.M., Sviridov A.V.** Patterns of complex formation of biometals with vitamins and amino acids. *Vestn. oKGU im. P.A. Nekrasova.* 2003. V. 3. P. 10 – 13 (in Russian).
 20. **Kebets N.M., Kebets A.P., Kebets N.M., Morozova O.G., Vysotsky S.V.** Complex compounds of calcium and magnesium with ascorbic acid and amino acids and their properties. Current problems of teaching mathematical and natural science disciplines in educational institutions of higher education: Collection of reports of the part-time scientific and methodological conference, Kostroma: Federal State Treasury Military Educational Institution of Higher Education “Military Academy of Radiation, Chemical and Biological Defense named after Marshal of the Soviet Union S. TO. Timoshenko (Kostroma) of the Ministry of Defense of the Russian Federation.” 2021. P. 449-457 (in Russian).
 21. **Kebets N.M., Kebets A.P.** New drugs in the treatment of diarrhea in piglets. *Svinovodstvo.* 2003. V. 3. P. 21 – 22 (in Russian).
 22. **Kebets A.P., Kebets N.M., Morozova O.G., Vysotsky S.V.** Synthesis and properties of complex compounds of calcium and magnesium with vitamin C and amino acids. *Aktual. Vopr. Estesstvoznaniya.* 2021. P. 41-46 (in Russian).

Поступила в редакцию 23.10.2023

Принята к опубликованию 20.11.2023

Received 23.10.2023

Accepted 20.11.2023