

УДК 636.084.085.12:612.392.6

Научная статья



Открытый доступ

DOI: 10.32634/0869-8155-2025-392-03-137-143

А.В. Блинов¹**А.В. Самоволов¹****Е.С. Кастарнова^{1,2}****Е.Д. Назаретова¹****З.А. Рехман¹** ✉**М.Б. Ребезов^{3,4}**¹ Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Россия² Ставропольский государственный аграрный университет, Ставрополь, Россия³ Федеральный научный центр пищевых систем им. В.М. Горбатова Российской академии наук, Москва, Россия⁴ Уральский государственный аграрный университет, Екатеринбург, Россия

✉ zafrehman1027@gmail.com

Поступила в редакцию: 25.01.2024

Одобрена после рецензирования: 13.02.2025

Принята к публикации: 27.02.2025

© Блинов А.В., Самоволов А.В., Кастарнова Е.С., Назаретова Е.Д., Рехман З.А., Ребезов М.Б.

Research article



Open access

DOI: 10.32634/0869-8155-2025-392-03-137-143

Andrey V. Blinov¹**Artyom V. Samovolov¹****Elena S. Kastarnova^{1,2}****Ekaterina D. Nazaretova¹****Zafar A. Rehman¹** ✉**Maksim B. Rebezov^{3,4}**¹ North Caucasus Federal University, Stavropol, Russia² Stavropol State Agrarian University, Stavropol, Russia³ V.M. Gorbato Federal Scientific Center for Food Systems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia⁴ Ural State Agrarian University, Yekaterinburg, Russia

✉ zafrehman1027@gmail.com

Received by the editorial office: 25.01.2024

Accepted in revised: 13.02.2025

Accepted for publication: 27.02.2025

©Blinov A.V., Samovolov A.V., Kastarnova E.S., Nazaretova E.D., Rehman Z.A., Rebezov M.B.

Никотинатоаскорбат железа: синтез, токсичность, перспективы применения

РЕЗЮМЕ

В данной работе исследовано влияние тройного хелатного железосодержащего комплекса на лабораторных животных. Для синтеза тройного хелатного железосодержащего комплекса смешивали витамин B_3 с аскорбиновой кислотой в мольном соотношении 1:1. Синтез проводили механохимическим методом из прекурсора сульфата железа. Квантово-химическое моделирование процесса взаимодействия железа с витаминами C и B_3 проводилось с использованием программы QChem. В результате установлено, что оптимальным является взаимодействие атома железа с витамином B_3 через карбоксильную группу и третичную аминогруппу в пиридиновом кольце и с витамином C через пару гидроксильных групп, присоединенных к C_5 и C_6 атомам витамина C ($E = -2372,470$ ккал/моль, $\eta = 0,153$ эВ). Затем проводили исследование влияния разработанного комплекса на гематологические показатели лабораторных животных. При изучении острой токсичности никотинатоаскорбата железа поведенческие реакции, поедание корма и потребление воды, частота дыхания у всех животных опытных групп оставались в пределах нормы и не отличались от контроля. Установлено, что токсические дозы превышают максимально возможные концентрации и максимально возможные объемы при внутрижелудочном введении препарата $LD_{50} > 5000$ мг/кг, поэтому разработанное соединение относится к малоопасным веществам. Далее исследовали подострую токсичность никотинатоаскорбата железа при внутрижелудочном введении. Установили, что многократное применение препарата в испытанных дозах не вызывало значимых изменений в клиническом состоянии белых крыс. Крысы сохраняли двигательную активность, сопоставимую с активностью у контрольных животных. Все изменения, которые были обнаружены в гематологической картине крови подопытных крыс, соответствовали референтным значениям для данного вида животных.

Ключевые слова: тройной хелатный комплекс, железосодержащий комплекс, дефицит микроэлемента железа

Для цитирования: Блинов А.В., Самоволов А.В., Кастарнова Е.С., Назаретова Е.Д., Рехман З.А., Ребезов М.Б. Никотинатоаскорбат железа: синтез, токсичность, перспективы применения. *Аграрная наука*. 2025; 392(03): 137–143. <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2025-392-03-137-143>

Iron nicotinatoascorbate: synthesis, toxicity, application prospects

ABSTRACT

In this work, the effect of a triple chelate iron-containing complex on laboratory animals was investigated. To synthesize the triple chelate iron-containing complex, vitamin B_3 was mixed with ascorbic acid in a molar ratio of 1:1. The synthesis was carried out by a mechanochemical method from a ferrous sulfate precursor. Quantum-chemical modeling of the interaction of iron with vitamins C and B_3 was carried out using the QChem program. As a result, it was found that the optimal interaction is the iron atom with vitamin B_3 through the carboxyl group and tertiary amino group in the pyridine ring, and with vitamin C through a pair of hydroxyl groups attached to the C_5 and C_6 atoms of vitamin C ($E = -2372.470$ kcal/mol, $\eta = 0.153$ eV). Then, a study was carried out on the effect of the developed complex on the hematological parameters of laboratory animals. When studying the acute toxicity of ferrous nicotinate ascorbate, behavioral reactions, food and water consumption, and respiratory rate in all animals of the experimental groups remained within the normal range and did not differ from the control. It was found that toxic doses exceed the maximum possible concentrations and maximum possible volumes with intragastric administration of the drug $LD_{50} > 5000$ mg/kg, therefore the developed compound belongs to low-hazard substances. Then, the subacute toxicity of ferrous nicotinate ascorbate was studied with intragastric administration. It was found that repeated use of the drug in the tested doses did not cause significant changes in the clinical condition of white rats. The rats retained motor activity comparable to that of the control animals. All changes that were found in the hematological picture of the blood of the experimental rats corresponded to the reference values for this type of animal.

Key words: triple chelate complex, iron-containing complex, deficiency of the trace element iron

For citation: Blinov A.V., Samovolov A.V., Kastarnova E.S., Nazaretova E.D., Rehman Z.A., Rebezov M.B. Iron nicotinatoascorbate: synthesis, toxicity, application prospects. *Agrarian science*. 2025; 392(03): 137–143 (in Russian). <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2025-392-03-137-143>

Введение/Introduction

Дефицит микроэлементов является значимой проблемой современного общества¹. По статистическим данным, у 70–80% населения страны наблюдается нехватка трех и более необходимых микроэлементов [1, 2]. Существенно распространен дефицит железа — им страдают 25% женского населения страны [3]. Во время беременности дефицит железа может являться причиной нарушения полноценного развития плода [4, 5]. Борьба с дефицитом железа — приоритетное направление работы системы ВОЗ во всем мире [6].

Железо является жизненно важным микроэлементом в организме человека [7]. Оно выполняет такие функции, как транспорт кислорода, накопление кислорода в мышцах, обеспечение метаболизма клетки, участвует в синтезе гормонов и ферментов [8, 9]. Дефицит железа приводит не только к нарушению процесса кроветворения, анемии, но и к расстройствам иммунной и гормональной систем [10, 12].

Организации здравоохранения выделяют следующие нормы потребления железа в сутки: для мужчин от 18 лет и старше — 8–10 мг, для женщин — 18 мг [9, 13, 14]. Продукты питания, употребляемые человеком ежедневно, часто не могут восполнить суточную норму, что приводит к риску возникновения дефицита железа² [15]. В качестве профилактики дефицита железа рекомендуется потреблять достаточное количество таких продуктов, как мясо, птица, рыба, морепродукты, яйца и орехи [16]. Восполнить дефицит железа можно с помощью биологически активных добавок и других лекарственных препаратов [17–20].

Хелатные комплексы являются перспективным решением в области биологически активных добавок благодаря высокой биоусвояемости и уникальным биохимическим свойствам [17, 21, 22]. Разработка тройного хелатного железосодержащего комплекса потенциально может способствовать в борьбе с железодефицитными состояниями.

Цели данной работы — разработка тройного хелатного железосодержащего комплекса и исследование острой, подострой токсичности и гематологических показателей лабораторных животных.

Материалы и методы исследования / Materials and methods

Синтез хелатного железосодержащего комплекса проводили в ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» с использованием следующих реактивов: витамин B_3 (х. ч., ООО «ТД «ХИММЕД»», г. Москва, Россия), аскорбиновая кислота (ч. д. а.,

«ЛенРеактив», г. Санкт-Петербург, Россия), гидроксид бария и сульфат железа (ч. д. а., «Интерхим», г. Санкт-Петербург, Россия).

Для синтеза тройного хелатного железосодержащего комплекса смешивали витамин B_3 с аскорбиновой кислотой в мольном соотношении 1:1. Затем к полученной смеси добавляли гидроксид бария, дистиллированную воду и сульфат железа (II). Из полученного раствора удаляли сульфат бария центрифугированием при 3000 об/мин в течение 5 мин.

Квантово-химическое моделирование процесса взаимодействия железа с витаминами C и B_3 проводилось с использованием программы QChem, построение молекул — в молекулярном редакторе IQmol³ при следующих параметрах построения: расчет — Energy, метод — B3LYP, базис — 6–31 G*, convergence — 5, силовое поле — Ghemical.

В рамках квантово-химического моделирования рассчитывались полная энергия молекулярного комплекса (E), энергия высшей заселенной молекулярной орбитали (EHOMO) и энергия низшей свободной молекулярной орбитали (ELUMO).

Далее проводили исследование влияния разработанного комплекса на гематологические показатели лабораторных животных, а также исследовали острую токсичность.

Для эксперимента использовали самок белых беспородных крыс массой 190–220 г. Животные были помещены в комнату карантинирования и адаптации на 14 суток. Во время этого периода осуществляли ежедневный осмотр внешнего состояния животных. Животные с обнаруженными в ходе осмотра отклонениями в экспериментальные группы включены не были. После карантинного периода животных перевели в экспериментальный зал вивария. Крыс (по 5 голов) содержали в поликарбонатных клетках, покрытых стальными решетчатыми крышками с кормовым углублением.

Животных кормили *ad libitum* комбикормом полнорационным экструдированным для лабораторных животных (крыс, мышей, хомяков) ГОСТ Р 51849-2011 Р.5⁴ (поставщик ООО «Лабораторкорм», г. Москва, Россия). Животных поили *ad libitum* из стандартных поилок для грызунов водопроводной водой, соответствующей ГОСТ 51232-98⁵.

Каждому животному был присвоен индивидуальный номер, помечаемый на шерсти. Клетки снабжались этикетками с указанием шифра исследования, вида, пола и группы животных. Выбор доз, кратность и методы введения препарата определяли в соответствии с Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (Р.У. Хабриев, Москва, 2005

¹ Наумова Н.Л. Функциональные продукты. Спрос и предложение / Н.Л. Наумова, М.Б. Ребезов, Е.Я. Варганова. Министерство образования и науки Российской Федерации; Южно-Уральский государственный университет. Челябинск: Издательский центр ЮУрГУ. 2012; 78. ISBN 978-5-696-04229-9, EDN RAFKCP

² Омаров Р.С., Сычева О.В., Шлыков С.Н. Основы рационального питания. СПб: Лань. 2015; ISBN 978-5-507-44068-9

³ <https://www.iqmol.org/>

⁴ ГОСТ Р 51849-2011 Продукция комбикормовая. Информация для потребителя. Общие требования.

⁵ ГОСТ Р 51232-98 Вода питьевая. Общие требования к организации и методам контроля качества.

⁶ Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Изд. 2-е (перераб. и доп.). М.: Медицина. 2005. <https://elibrary.ru/QCII0B>

г.)⁶, Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств (А.Н. Миرون, Москва, 2012 г.)⁷, Правилами проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения (Утв. приказом Минсельхоза России от 6 марта 2018 года № 101)⁸.

Эксперименты на животных проводили согласно правилам, принятым Директивой № 2010/63/еу Европейского парламента и Совета Европейского союза (Directive No. 2010/63/eu of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes, 22 September 2010)⁹, Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986).

Для изучения острой токсичности никотинатоаскорбата железа при внутрижелудочном введении формировали четыре опытных и одну контрольную группу белых крыс (по 10 особей в каждой группе).

Препарат вводили посредством внутрижелудочного зонда в дозе согласно схеме (табл. 1).

Период наблюдения — 14 суток.

Следили за общим состоянием, поведением, приемом корма и воды, проявлением симптомов интоксикации, возможной гибелью.

Для исследования подострой токсичности при внутрижелудочном введении формировали три опытных и одну контрольную группу белых крыс — по 6 голов в каждой. Препарат вводили животным опытных групп ежедневно один раз в сутки в течение 14 дней посредством внутрижелудочного зонда в дозах 5000, 3000 и 1000 мг/кг по препарату.

В течение всего периода исследований проводили наблюдение за общим состоянием и поведением животных, реакцией на раздражители (звук, свет),

Таблица 1. Схема внутрижелудочного введения никотинатоаскорбата железа белым мышам и крысам для определения острой токсичности

Table 1. Scheme of intragastric administration of iron nicotinate ascorbate to white mice and rats to determine acute toxicity

№ группы	Доза препарата,	
	белые крысы, мг/кг	мл
1	1500	3
2	2000	4
3	2500	5
4	5000 (двукратно с интервалом 0,5 ч.)	5
Контроль		равный объем 1%-ного оливкового масла

проявлением симптомов интоксикации, возможной гибелью.

На 1-е и 14-е сутки опыта регистрировали массу животных (лабораторные весы ViBRA CJ-2200ER, Япония; весы поверены).

На следующие сутки после последнего введения препарата (15-е сутки опыта) отбирали пробы крови (в пробирки с антикоагулянтном и без) для определения гематологических показателей (BC-2800 Vet — гематологический анализатор крови класса 3-diff Mindray, Китай).

Через 7 суток после последнего введения отбирали пробы крови для оценки степени обратимости возможных токсических эффектов после многократного применения препарата.

Статистическую обработку проводили по Стюденту — Фишеру с использованием t-критерия¹⁰.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

На первом этапе проводили синтез тройного хелатного комплекса эссенциального микроэлемента железа и исследовали оптимальный способ координирования железа с витаминами С и В₃. Результаты приведены в таблице 2.

Было проведено квантово-химическое моделирование тройного хелатного комплекса эссенциального микроэлемента железа и витаминов С и В₃, где рассматривалось взаимодействие атома

Таблица 2. Результаты компьютерного квантово-химического моделирования атома железа с витаминами С и В₃

Table 2. Results of computer quantum chemical modeling of an iron atom with vitamins C and B₃

Микроэлемент	Взаимодействие с витамином С	Е, ккал/моль	Е _{НОМО} , эВ	Е _{ЛУМО} , эВ	η, эВ
Fe	Через пару гидроксильных групп, присоединенных к C ₂ и C ₃ атомам аскорбиновой кислоты	-2372,669	-0,252	0,012	0,132
	Через пару гидроксильных групп, присоединенных к C ₂ и C ₆ атомам аскорбиновой кислоты	-2372,204	-0,206	-0,004	0,101
	Через пару гидроксильных групп, присоединенных к C ₂ и C ₅ атомам аскорбиновой кислоты	-2372,425	-0,239	0,001	0,120
	Через пару гидроксильных групп, присоединенных к C ₃ и C ₆ атомам аскорбиновой кислоты	-2372,958	-0,246	0,008	0,127
	Через пару гидроксильных групп, присоединенных к C ₃ и C ₅ атомам аскорбиновой кислоты	-2372,462	-0,250	0,044	0,147
	Через пару гидроксильных групп, присоединенных к C ₅ и C ₆ атомам аскорбиновой кислоты	-2372,470	-0,237	0,069	0,153

⁷ Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России. Том 4. 2. М.: Гриф и К. 2012. <https://elibrary.ru/SDEWMP>

⁸ <https://fsvps.gov.ru/files/prikaz-minselhoza-ot-6-marta-2018-g-n-101-ob-ut/>

⁹ Директива Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях.

https://ruslasa.ru/wp-content/uploads/2017/06/Directive_201063_rus.pdf

¹⁰ Кацман Ю.Я. Методические указания к лабораторным работам (цикл лабораторных работ) по дисциплине «Статистическая обработка экспериментальных данных». Томск: Издательство ТПУ. 2008; 37. https://portal.tpu.ru/SHARED/k/KATSMAN/methodwork/Tab3/Workbook_Stat.pdf

железа с витамином B_3 через карбоксильную группу и третичную аминогруппу в пиридиновом кольце и с витамином C через различные пары гидроксильных групп.

Установлено, что энергетически выгодным и более химически стабильным является взаимодействие атома железа с витамином B_3 через карбоксильную группу и третичную аминогруппу в пиридиновом кольце и с витамином C через пару гидроксильных групп, присоединенных к C_5 и C_6 атомам витамина C ($E = -2372,470$ ккал/моль, $\eta = 0,153$ эВ).

При изучении острой токсичности никотинатоаскорбата железа поведенческие реакции, поедание корма и потребление воды, частота дыхания у всех животных опытных групп оставались в пределах нормы и не отличались от контроля.

За период наблюдения у белых крыс, находящихся в опыте, не было выявлено расстройств пищеварения и мочеотделения. Случаев летального исхода среди животных в ходе опыта не было.

Животные охотно поедали корм, равномерно прибавляли в весе.

Установлено, что токсические дозы превышают максимально возможные концентрации и максимально возможные объемы при внутрижелудочном введении препарата $LD_{50} > 5000$ мг/кг.

Таким образом, согласно ГОСТ 32644-2014¹¹, никотинатоаскорбат железа относится к V классу опасности, а по ГОСТ 12.1.007-76¹² — к IV классу опасности «Вещества малоопасные».

Далее исследовали подострую токсичность никотинатоаскорбата железа при внутрижелудочном введении.

Установили, что многократное применение препарата в испытанных дозах не вызывало значимых изменений в клиническом состоянии белых крыс.

Таблица 3. Динамика прироста массы тела белых крыс после многократного применения никотинатоаскорбата железа

Table 3. Dynamics of body weight gain in white rats after repeated administration of iron nicotinate ascorbate

№ животного	Группа, доза, мг/кг			
	контрольная	1-я опытная, 5000	2-я опытная, 3000	3-я опытная, 1000
1-е сутки				
Хср ± Δ, г	209,7 ± 5,7	213,8 ± 5,5	213 ± 4,6	209,2 ± 5,4
14 сутки				
Хср ± Δ, г	227,3 ± 6,5	230,8 ± 6,7	237,7 ± 3,0	240 ± 2,2

Поведенческие реакции, поедание корма и потребление воды, частота дыхания у всех животных опытных групп оставались в пределах нормы и не отличались от контроля.

За период наблюдения у крыс, находящихся в опыте, не было выявлено расстройств пищеварения и мочеотделения.

Случаев летального исхода среди животных в ходе опыта не было. Животные охотно поедали корм, равномерно прибавляли в весе.

Статистически значимых различий по данному показателю в ходе опыта не было отмечено.

Не выявлено зависимости от уровня дозирования препарата (табл. 3).

При оценке влияния исследуемого препарата на функциональное состояние центральной нервной системы отмечено, что крысы сохраняли двигательную активность, сопоставимую с активностью у контрольных животных. Подопытные крысы адекватно реагировали на внешние раздражители.

В испытуемом диапазоне доз показатели существенно не изменялись и колебались в пределах контрольных величин (табл. 4).

Таблица 4. Влияние никотинатоаскорбата железа на гематологические показатели белых крыс при изучении субхронической токсичности

Table 4. Effect of ferrous nicotinate ascorbate on hematological parameters of white rats in a subchronic toxicity study

За 24 часа до начала введения препарата

Показатели			Группы животных, доза, мг/кг			
			контроль	5000	3000	1000
Эритроциты, $10^{12}/л$			7,90 ± 1,40	7,24 ± 0,95	7,17 ± 1,21	6,35 ± 0,70
Средний объем эритроцита (MCV), $мкм^3$			52,00 ± 5,06	63,80 ± 6,56	59,10 ± 8,50	61,10 ± 5,60
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг			18,50 ± 1,50	18,60 ± 1,60	17,60 ± 1,40	18,10 ± 1,90
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/л			273,00 ± 14,44	293,50 ± 44,83	334,50 ± 12,01	304,66 ± 25,94
Гемоглобин, г/л			129,00 ± 20,62	141,66 ± 30,14	140,50 ± 23,34	135,01 ± 28,26
Гематокрит, %			34,80 ± 6,01	35,15 ± 3,80	34,51 ± 4,6	33,18 ± 3,30
Тромбоциты, $10^9/л$			758,66 ± 132,00	731,66 ± 107,50	752,00 ± 56,60	753,66 ± 64,10
Лейкоциты, $10^9/л$			7,37 ± 1,45	6,04 ± 0,97	5,70 ± 0,49	5,59 ± 0,67
Лейкограмма	Нейтрофилы, %	юные	0	0	0	0
		палочк.	0,60 ± 0,03	0,54 ± 0,05	0,57 ± 0,05	0,59 ± 0,03
		сегмент.	13,05 ± 0,50	12,65 ± 0,80	12,90 ± 0,90	12,70 ± 0,50
Лейкограмма	Базофилы, %		0	0	0	0
	Эозинофилы, %		3,26 ± 0,10	3,35 ± 0,07	3,15 ± 0,03	3,19 ± 0,06
	Моноциты, %		2,56 ± 0,10	2,65 ± 0,10	2,38 ± 0,20	2,41 ± 0,10
	Лимфоциты, %		78,60 ± 3,10	78,80 ± 1,5	77,50 ± 2,00	78,01 ± 3,60

¹¹ ГОСТ 32644-2014 Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность — метод определения класса острой токсичности.

¹² ГОСТ 12.1.007-76 Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.

(Таблица 4. Продолжение.)

15-е сутки эксперимента

Показатели			Группы животных, доза, мг/кг			
			контроль	5000	3000	1000
Эритроциты, $10^{12}/л$			7,34 ± 0,70	7,18 ± 0,70	6,90 ± 1,10	6,67 ± 0,90
Средний объем эритроцита (MCV), мкм ³			46,6 ± 8,50	62,5 ± 5,90	61 ± 5,10	58,8 ± 8,00
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг			18,50 ± 0,90	19,80 ± 1,06	18,50 ± 0,90	18,66 ± 1,20
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/л			275,66 ± 9,70	318,83 ± 23,80	288,30 ± 34,00	318,60 ± 37,30
Гемоглобин, г/л			139,00 ± 20,20	151,10 ± 26,70	143,80 ± 30,30	141,20 ± 28,90
Гематокрит, %			35,30 ± 9,70	37,00 ± 6,10	47,30 ± 3,80	36,90 ± 7,70
Тромбоциты, $10^9/л$			625,60 ± 101,60	761,50 ± 149,00	739,00 ± 119,10	666,50 ± 83,70
Лейкоциты, $10^9/л$			5,43 ± 0,30	5,71 ± 0,70	6,01 ± 1,32	5,28 ± 0,60
Лейкограмма	Нейтрофилы, %	юные	0	0	0	0
		палочк.	0,61 ± 0,04	0,54 ± 0,06	0,57 ± 0,06	0,55 ± 0,05
		сегмент.	11,24 ± 4,36	13,16 ± 0,94	12,11 ± 1,53	11,73 ± 1,06
	Базофилы, %		0	0	0	0
	Эозинофилы, %		3,25 ± 0,10	3,34 ± 0,12	3,24 ± 0,12	3,30 ± 0,14
	Моноциты, %		2,58 ± 0,05	2,55 ± 0,14	2,37 ± 0,11	2,38 ± 0,13
	Лимфоциты, %		79,76 ± 1,18	78,68 ± 1,81	79,08 ± 1,57	76,50 ± 3,76

Через 7 суток после последнего введения препарата (21-е сутки эксперимента)

Показатели			Группы животных, доза, мг/кг			
			контроль	5000	3000	1000
Эритроциты, $10^{12}/л$			7,74 ± 1,14	7,32 ± 0,84	6,78 ± 1,19	7,18 ± 0,95
Средний объем эритроцита (MCV), мкм ³			48,50 ± 4,78	62,16 ± 5,87	50,66 ± 9,24	47,83 ± 3,97
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг			18,83 ± 1,34	17,66 ± 0,94	18,33 ± 0,47	17,50 ± 1,38
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/л			276,66 ± 11,64	310,83 ± 48,41	314,16 ± 28,23	275,83 ± 20,68
Гемоглобин, г/л			133,50 ± 29,67	153,16 ± 18,13	142,33 ± 21,65	141,80 ± 29,00
Гематокрит, %			34,80 ± 4,70	37,00 ± 8,40	30,25 ± 2,65	31,91 ± 3,08
Тромбоциты, $10^9/л$			674,00 ± 109,00	762,50 ± 109,90	702,83 ± 176,20	747,80 ± 95,13
Лейкоциты, $10^9/л$			6,27 ± 0,56	6,18 ± 0,55	5,90 ± 0,63	6,50 ± 0,20
Лейкограмма	Нейтрофилы, %	юные	0	0	0	0
		палочк.	0,61 ± 0,04	0,55 ± 0,06	0,57 ± 0,04	0,53 ± 0,05
		сегмент.	13,43 ± 0,55	13,66 ± 0,68	12,53 ± 0,93	13,46 ± 0,75
	Базофилы, %		0	0	0	0
	Эозинофилы, %		3,23 ± 0,14	3,38 ± 0,07	3,15 ± 0,06	3,28 ± 0,16
	Моноциты, %		2,56 ± 0,12	2,57 ± 0,13	2,40 ± 0,24	2,36 ± 0,10
	Лимфоциты, %		77,5 ± 2,43	78,46 ± 2,29	76,96 ± 2,67	77 ± 3,40

Все незначительные изменения, обнаруженные в гематологической картине крови подопытных крыс, соответствовали референтным значениям для данного вида животных, что соответствует литературным источникам [23, 24].

Выводы/Conclusions

В данной работе проводили синтез тройного хелатного комплекса эссенциального микроэлемента железа механохимическим методом. В качестве прекурсора использовали сульфат железа (II) семи-водный, а в качестве хелатирующих агентов — витамин С и никотиновую кислоту (витамин В₃).

Проведение компьютерного квантово-химического моделирования позволило определить оптимальную модель взаимодействия атома железа с витаминами С и В₃: координирование происходит через азот пиррольного кольца и карбоксильную группу никотиновой кислоты и через гидроксильные группы аскорбиновой кислоты, присоединенные к С₅ и С₆ атомам углерода.

Исследование влияния железосодержащего комплекса на острую токсичность показало, что

среднесмертельная пероральная доза никотинато-аскорбата железа составляет более 5000 мг/кг, в соответствии с чем полученный комплекс можно отнести к малоопасным веществам.

При изучении подострой пероральной токсичности на крысах установлено, что многократное применение никотинатоаскорбата железа во всех испытанных дозах не вызывает значимых изменений в клиническом состоянии белых крыс.

Все изменения, обнаруженные в гематологической картине крови подопытных крыс, соответствовали физиологическим нормам для данного вида животных.

Не установлено негативного воздействия на основные физиологические функции организма, что подтверждает хорошую переносимость препарата.

Тройной хелатный комплекс эссенциального микроэлемента железа — никотинатоаскорбата железа — во всех испытанных дозах не оказывал влияния на содержание эозинофилов, что может служить косвенным доказательством отсутствия аллергизирующего действия.

Все авторы несут ответственность за работу и представленные данные. Все авторы внесли равный вклад в работу. Авторы в равной степени принимали участие в написании рукописи и несут равную ответственность за плагиат. Авторы объявили об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-76-10063.
<https://rscf.ru/project/24-76-10063/>

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник Д.В., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Обеспеченность населения России микронутриентами и возможности ее коррекции. Состояние проблемы. *Вопросы питания*. 2017; 86(4): 113–124. <https://www.elibrary.ru/zftkl>
2. Касымов С.К., Ребезов М.Б. Разработка функциональных продуктов питания для экологически неблагоприятных регионов. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Пищевые и биотехнологии*. 2015; 3(3): 83–91. <https://elibrary.ru/uhajfx>
3. Бриль Ю.А. Зона персональной ответственности. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2017; (3): 79–90. <https://www.elibrary.ru/vsekth>
4. Скальный А.В. Микроэлементы: бодрость, здоровье, долголетие. Изд. 4-е. М.: Перо. 2019; 294. ISBN 978-5-00150-066-7
5. Сорокина А. Анемия у беременных. *Врач*. 2015; (5): 65–70. <https://www.elibrary.ru/twmwjz>
6. Маюрникова Л.А., Кокшаров А.А., Крапива Т.В., Новоселов С.В. Обогащение пищевых продуктов как фактор профилактики микронутриентной недостаточности. *Техника и технология пищевых производств*. 2020; 50(1): 124–139. <https://doi.org/10.21603/2074-9414-2020-1-124-139>
7. Саидова Г.Т., Сайфуллаева С.Г., Борибоев У.Ф. Биологическое значение важных микроэлементов, таких как цинк, йод, железо, в организме человека. *Research Journal of Trauma and Disability Studies*. 2024; 3(2): 433–435.
8. Остапенко В.А. Железо и его роль в организме человека. Фундаментальные и прикладные исследования в условиях геополитической нестабильности. *Материалы XXIII Всероссийской научно-практической конференции*. Ростов-на-Дону: Манускрипт. 2023; 180–184. <https://www.elibrary.ru/mjzmrp>
9. Стуклов Н.И., Ковальчук М.С., Гуркина А.А., Кислый Н.Д. Эпидемиология дефицита железа в России: показатели ферритина сыворотки в зависимости от пола и возраста. *Клиническая медицина*. 2023; 101(6): 308–314. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-6-308-314>
10. Лыткина К.А. Дефицит железа и иммунитет: что нового в третьем десятилетии XXI века? Уникальные возможности ферроцерона. *Лечащий врач*. 2022; (5–6): 70–76. <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.6.013>
11. Петунина Н.А., Мартиросян Н.С., Трухина Л.В. Дисфункция щитовидной железы и система кроветворения. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2011; 7(4): 27–31. <https://www.elibrary.ru/qzgmzz>
12. Гороховская Г.Н., Мартынов А.И., Юн В.Л. Современные возможности диагностики и лечения анемий беременных. *Медицинский алфавит*. 2016; 1(8): 45–51. <https://www.elibrary.ru/wmnmjb>
13. Вавилина Е.Д., Никитина Е.В., Макшанова Г.П., Федорова Ю.С. Влияние дефицита некоторых микроэлементов на детский организм. Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы. *Сборник научных статей*. Кемерово: Кемеровский государственный медицинский университет. 2024; 82–92.
14. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. М.: Ньюдиамед. 2001; 168. ISBN 5-88107-034-8
15. Shermatov R.M., Kabilova D.K., Rayimova Z.M., Babadjanova Kh.M., Khaydarov N.S. Mild form of iron deficiency anemia and a latent iron deficiency as a border — line state in infants aged under 2 years. *BIO Web of Conferences*. 2023; 65: 05024. <https://doi.org/10.1051/bioconf/20236505024>
16. Черкасов В.С., Настаусева Т.Л. О роли железа и последствиях его дефицита у детей раннего возраста. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2024; 25(95): 56–64. <https://doi.org/10.18499/1990-472X-2024-25-1-56-64> EDN OQOXXF
17. Блинов А.В., Голик А.Б., Гвозденко А.А., Прасолова А.В., Пирогов М.А., Рехман З.А. Аскорбатотреонинат железа (II) — новая хелатная форма эссенциального микроэлемента железа. *Индустрия питания*. 2024; 9(1): 82–90. <https://doi.org/10.29141/2500-1922-2024-9-1-9>

All authors bear responsibility for the work and presented data. All authors made an equal contribution to the work. The authors were equally involved in writing the manuscript and bear the equal responsibility for plagiarism. The authors declare no conflict of interest.

FUNDING

The research was carried out at the expense of a grant from the Russian Science Foundation No. 24-76-10063.
<https://rscf.ru/project/24-76-10063/>

REFERENCES

1. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Risnik D.V., Nikityuk D.B., Tutelyan V.A. Micronutrient status of population of the Russian Federation and possibility of its correction. state of the problem. *Problems of nutrition*. 2017; 86(4): 113–124 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/zftkl>
2. Kasymov S.K., Rebezov M.B. Development of functional foods for ecologically unfavorable regions. *Bulletin of the South Ural State University. Series: Food and Biotechnology*. 2015; 3(3): 83–91 (in Russian). <https://elibrary.ru/uhajfx>
3. Bril Yu.A. Zone of personal responsibility. *StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyy brak*. 2017; (3): 79–90 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/vsekth>
4. Skalny A.V. Microelements: Vigor, Health, Longevity. 4th ed. Moscow: Pero. 2019; 294 (in Russian). ISBN 978-5-00150-066-7
5. Sorokina A. Anemia in pregnant women. *Vrach*. 2015; (5): 65–70 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/twmwjz>
6. Mayurnikova L.A., Koksharov A.A., Krapiva T.V., Novoselov S.V. Food Fortification as a Preventive Factor of Micronutrient Deficiency. *Food Processing: Techniques and Technology*. 2020; 50(1): 124–139 (in Russian). <https://doi.org/10.21603/2074-9414-2020-1-124-139>
7. Saidova G.T., Sayfullayeva S.G., Boriboyev U.F. Biological significance of important microelements, such as zinc, iodine, iron, in the human body. *Research Journal of Trauma and Disability Studies*. 2024; 3(2): 433–435. (in Russian)
8. Ostapenko V.A. Iron and its role in the human body. *Fundamental and applied research in the context of geopolitical instability. Proceedings of the XXIII All-Russian Scientific and Practical Conference*. Rostov-on-Don: Manuscript. 2023; 180–184 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/mjzmrp>
9. Stuklov N.I., Kovalchuk M.S., Gurkina A.A., Kislyi N.D. Epidemiology of iron deficiency in Russia: serum ferritin values depending on sex and age. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2023; 101(6): 308–314 (in Russian). <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-6-308-314>
10. Lytkina K.A. Iron deficiency and immunity: what's new in the third decade of the 21st century? The unique capabilities of ferrocerone. *Practitioner*. 2022; (5–6): 70–76 (in Russian). <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.6.013>
11. Petunina N.A., Martirosian N.S., Truhina L.V. Thyroid dysfunction and hematopoietic system. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2011; 7(4): 27–31 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/qzgmzz>
12. Gorokhovskaya G.N., Martynov A.I., Yun V.L. Modern possibilities of diagnostics and treatment of anemia of pregnancy. *Medical alphabet*. 2016; 1(8): 45–51 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/wmnmjb>
13. Vavilina E.D., Nikitina E.V., Makshanova G.P., Fedorova Yu.S. Effects of deficiency of certain trace elements on the child's body. *Integration of Theory and Practice in Medicine: Achievements and Prospects. Collection of scientific articles*. Kemerovo: Kemerovo State Medical University. 2024; 82–92 (in Russian).
14. Vorobyov P.A. Anemia syndrome in clinical practice. Moscow: N'yudiamed. 2001; 168 (in Russian). ISBN 5-88107-034-8
15. Shermatov R.M., Kabilova D.K., Rayimova Z.M., Babadjanova Kh.M., Khaydarov N.S. Mild form of iron deficiency anemia and a latent iron deficiency as a border — line state in infants aged under 2 years. *BIO Web of Conferences*. 2023; 65: 05024. <https://doi.org/10.1051/bioconf/20236505024>
16. Cherkasov V.S., Nastausheva T.L. On the role of iron and the consequences of its deficiency in young children. *Scientific and Medical Bulletin of the Central Black Earth Region*. 2024; 25(95): 56–64 (in Russian). <https://doi.org/10.18499/1990-472X-2024-25-1-56-64> EDN OQOXXF
17. Blinov A.V., Golik A.B., Gvozdenko A.A., Prasolova A.V., Pirogov M.A., Rekhman Z.A. Iron Ascorbate Threonine (II) as a New Chelated Form of Essential Iron for Food Fortification. *Food Industry*. 2024; 9(1): 82–90 (in Russian). <https://doi.org/10.29141/2500-1922-2024-9-1-9>

18. Тутельян В.А., Суханов Б.П. Современные подходы к обеспечению качества и безопасности биологически активных добавок к пище в Российской Федерации. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2009; (1): 12–19.
<https://www.elibrary.ru/kpytgz>
19. Сорокина С.В. Хелатные соединения металлов в медицине, хелатная терапия. Наука молодых — будущее России. *Сборник научных статей 8-й Международной научной конференции перспективных разработок молодых ученых*. Курск: Университетская книга. 2023; 6: 226–229.
<https://elibrary.ru/uquvsq>
20. Спиричев В.Б. Биологически активные добавки как дополнительный источник витаминов в питании здорового и больного человека. *Вопросы питания*. 2006; 75(3): 50–58.
<https://elibrary.ru/htowvv>
21. Блинов А.В., Пирогов М.А., Гвозденко А.А., Голик А.Б., Яковенко А.А., Блинова А.А. Определение оптимальной конфигурации тройных хелатных комплексов эссенциального микроэлемента цинка с витамином С и незаменимыми аминокислотами. *Современная наука и инновации*. 2022; (4): 93–102.
<https://doi.org/10.37493/2307-910X.2022.4.9>
22. Костенко К.В., Блинов А.В., Пойдун Ф.А., Пирогов М.А., Серов А.М., Ребезов М.Б. Функциональный напиток на основе восстановленной сухой молочной сыворотки и тройного хелатного комплекса эссенциального микроэлемента — цинка. *Аграрная наука*. 2024; (12): 158–165.
<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2024-389-12-158-165>
23. Григорьева А.С., Канахович Н.Ф., Шаповалов С.О., Долгая М.Н., Узленкова Н.Е. Гемопротекторная и гемостимулирующая активности эсмина при гемолитической анемии у крыс. *Вестник Одесского национального университета. Биология*. 2011; 16(18): 82–88 (на укр. яз.).
<https://www.elibrary.ru/uhtdaz>
24. Долгая М.Н. Влияние микроэлементной композиции на физиологический статус организма крыс. *Биология животных*. 2011; 13(1–2): 98–102 (на укр. яз.).
<https://www.elibrary.ru/rkuvsn>
18. Tutelyan V.A., Sukhanov B.P. Modern approaches to the maintenance of quality and safety of biologically active additives in the Russian Federation. *Pacific Medical Journal*. 2009; (1): 12–19 (in Russian).
<https://www.elibrary.ru/kpytgz>
19. Sorokina S.V. Chelate compounds of metals in medicine, chelate therapy. *Science of the young - the future of Russia. Collection of scientific articles of the 8th International scientific conference of promising developments of young scientists*. Kursk: Universitetskaya kniga. 2023; 6: 226–229 (in Russian).
<https://elibrary.ru/uquvsq>
20. Spirichev V.B. Food supplements as a supplementary source of vitamins in the nourishment of the healthy and ill people. *Problems of nutrition*. 2006; 75(3): 50–58 (in Russian).
<https://elibrary.ru/htowvv>
21. Blinov A.V., Pirogov M.A., Gvozdenko A.A., Golik A.B., Yakovenko A.A., Blinova A.A. Determination of the optimal configuration of triple chelate complexes of the essential trace element zinc with vitamin C and essential amino acids. *Modern Science and Innovations*. 2022; (4): 93–102 (in Russian).
<https://doi.org/10.37493/2307-910X.2022.4.9>
22. Kostenko K.V., Blinov A.V., Poydun P.A., Pirogov M.A., Serov A.M., Rebezov M.B. A functional drink based on reconstituted whey powder and a triple chelate complex of the essential trace element zinc. *Agrarian science*. 2024; (12): 158–165 (in Russian).
<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2024-389-12-158-165>
23. Grigorieva A.S., Kanakhovich N.F., Shapovalov S.O., Dolgaya M.H., Uzlenkova N.E. Gemaprotektor and gemostimul of activity of esmin at gemolytic anaemia for rats. *Odesa National University Herald. Biology*. 2011; 16(18): 82–88 (in Ukrainian).
<https://www.elibrary.ru/uhtdaz>
24. Dolgaya M.H. Influence of microelement composition on physiology status in the conditions of rats' organism. *The Animal Biology*. 2011; 13(1–2): 98–102 (in Ukrainian).
<https://www.elibrary.ru/rkuvsn>

ОБ АВТОРАХ

Андрей Владимирович Блинов¹

кандидат технических наук, доцент департамента функциональных материалов и инженерного конструирования
blinov.a@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4701-8633>

Артём Владимирович Самоволов¹

ассистент кафедры технологии переработки нефти и промышленной экологии
artem.samovolov@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5570-6201>

Елена Сергеевна Кастарнова^{1,2}

- кандидат биологических наук, доцент, и. о. заведующего кафедрой фармакологии¹;
- кандидат биологических наук, доцент, научный сотрудник кафедры терапии и фармакологии²

elena-kastarnova@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2843-2473>

Екатерина Дмитриевна Назаретова¹

лаборант департамента функциональных материалов и инженерного конструирования
ekaterina.nazaretova@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1850-8043>

Зафар Абдулович Рехман¹

преподаватель департамента функциональных материалов и инженерного конструирования
zafrehman1027@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-2809-4945>

Максим Борисович Ребезов^{3,4}

- доктор сельскохозяйственных наук, кандидат ветеринарных наук, профессор, главный научный сотрудник³;
- доктор сельскохозяйственных наук, кандидат ветеринарных наук, профессор кафедры биотехнологии и пищевых продуктов⁴

rebezov@ya.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0857-5143>

¹ Северо-Кавказский федеральный университет, ул. им. Пушкина, 1, Ставрополь, 355002, Россия

² Ставропольский государственный аграрный университет, пер. Зоотехнический, 12, Ставрополь, 355035, Россия

³ Федеральный научный центр пищевых систем им. В.М. Горбатова Российской академии наук, ул. им. Талалихина, 26, Москва, 109316, Россия

⁴ Уральский государственный аграрный университет, ул. им. Карла Либкнехта, 42, Екатеринбург, 620075, Россия

ABOUT THE AUTHORS

Andrey Vladimirovich Blinov¹

Candidate of Technical Sciences, Associate Professor of the Department of Functional Materials and Engineering Design
blinov.a@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4701-8633>

Artyom Vladimirovich Samovolov¹

Assistant at the Department of Oil Refining Technology and Industrial Ecology
artem.samovolov@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5570-6201>

Elena Sergeevna Kastarnova^{1,2}

- Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Acting Head of the Department of Pharmacology¹;
- Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Researcher at the Department of Therapy and Pharmacology²

elena-kastarnova@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2843-2473>

Ekaterina Dmitrievna Nazaretova¹

Laboratory Assistant at the Department of Functional Materials and Engineering Design
ekaterina.nazaretova@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1850-8043>

Zafar Abdulovich Rekhman¹

Lecturer at the Department of Functional Materials and Engineering Design
zafrehman1027@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-2809-4945>

Maksim Borisovich Rebezov^{3,4}

- Doctor of Agricultural Sciences, Candidate of Veterinary Sciences, Professor, Chief Researcher³;
- Doctor of Agricultural Sciences, Candidate of Veterinary Sciences, Professor of the Department of Biotechnology and Food Products⁴

rebezov@ya.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0857-5143>

¹ North Caucasus Federal University, 1 Pushkin Str., Stavropol, 355002, Russia

² Stavropol State Agrarian University, 12 Zootechnichesky Lane, Stavropol, 355035, Russia

³ V.M. Gorbatov Federal Research Center for Food Systems of the Russian Academy of Sciences, 26 Talalikhin Str., Moscow, 109316, Russia

⁴ Ural State Agrarian University, 42 Karl Liebknecht Str., Yekaterinburg, 620075, Russia