

**ТЕХНИЧЕСКИЕ НАУКИ**

УДК 661.847+637

**Блинов Андрей Владимирович, Оробец Владимир Александрович,  
Кастарнова Елена Сергеевна, Серов Александр Владимирович,  
Снежкова Юлия Юрьевна, Соловьева Светлана Николаевна**

**ИССЛЕДОВАНИЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ  
ЛИЗИНАТОРИБОФЛАВИНАТА ЦИНКА**

*В работе представлены результаты исследования медико-биологических свойств новой коллоидной хелатной формы эссенциального микроэлемента цинка – лизинаторибофлавината цинка. При внутрижелудочном введении 100 мг/кг лизинаторибофлавината цинка экспериментальным животным признаки токсикологического воздействия не установлены. Токсикологические испытания лизинаторибофлавината цинка проведены на базе кафедры терапии и фармакологии факультета ветеринарной медицины СтГАУ. Состав дисперсной фазы водных растворов лизинаторибофлавината цинка исследован методом фотонно-корреляционной спектроскопии в лабораториях кафедры технологии наноматериалов Инженерного института СКФУ.*

**Ключевые слова:** лизинаторибофлавинат цинка, эссенциальный микроэлемент цинк, коллоидная форма, цинкдефицитные состояния, токсичность.

**Andrew Blinov, Vladimir Orobets, Elena Kastarnova, Alexander Serov,  
Julia Snezhkova, Svetlana Solov'eva**

**MEDICAL-BIOLOGICAL PROPERTIES OF ZINC LYSINATE-RIBOFLAVINATE**

*The biomedical properties of the zinc-lysinitriboflavinolate – new colloidal chelate form of zinc trace microelement are investigated within the framework of the work. Intra-gastric administration of 100 mg / kg of zinc lysinate-riboflavinolate to experimental animals does not cause signs of toxicological effects. Toxicological tests of zinc lysinate-riboflavinolate were carried out on the basis of the Department of Therapy and Pharmacology of the Faculty of Veterinary Medicine of StSAU. The disperse phase composition of zinc lysinate-riboflavinolate aqueous solutions was investigated by the method of photon-correlation spectroscopy in the laboratories of the Department of Technology of Nanomaterials (NCFU, Engineering Institute).*

**Key words:** zinc lysinate-riboflavinolate, essential zinc microelement, colloid form, zinc deficiency states, toxicity.

**Введение / Introduction.** Как известно, организм человека и животных для нормального функционирования и роста нуждается в определенном наборе биоэлементов и биологически активных веществ. Одним из таких эссенциальных микроэлементов является цинк, входящий в сотни ферментов и выполняющий множество функций в организме: регенеративную, иммуностимулирующую, регуляторную, антиоксидантную (входит в состав супероксиддисмутазы), гипохолестеримическую, липотропную и многие другие [1, 2, 3].

Микроэлемент цинк является также необходимым для нормального развития с/х животных. Его недостаток чаще встречается у свиней в клинической форме паракератоза – патологического состояния, проявляющегося в виде нарушения процессов ороговения эпидермиса кожи. Недостаток цинка также обуславливает у молодняка крупного рогатого скота паракератозное высыпание на конечностях, в области головы и шеи. Дефицит цинка у с/х птицы проявляется такими симптомами, как отставание в росте, ломкость пера, потеря пигментации, дерматит, заболевание конечностей: укорачиваются и утончаются трубчатые кости, утолщаются скакательные суставы [3, 4, 5].

На сегодняшний день для лечения цинкдефицитных состояний используют в основном препараты, содержащие неорганические формы цинка, такие как сульфат, хлорид, оксид и другие. Указанные соединения имеют одно преимущество – низкую себестоимость и огромный недостаток – низкую усвояемость цинка, для некоторых форм она составляет менее 10 %. Соли цинка с минеральными кислотами также проявляют высокую токсичность. Кроме того, терапии цинкдефицитных состояний широко используются различные органические формы цинка: аспарагинат, глицинат, лактат, аскорбат и другие, обладающие высокой биологической активностью, вместе с тем и высокой стоимостью, что несомненно ограничивает их практическое применение.

Суточная потребность человека и животных в цинке составляет порядка 12–50 мг [1–4]. Однако, по сообщению некоторых авторов [4, 5], существуют так называемые цинкдефицитные территории, к которым относится большинство регионов нашей страны, в том числе и Ставропольский край. Поэтому разработка высокоусвояемых, низкотоксичных форм эссенциального микроэлемента цинка и обогащение ими продуктов питания, в частности цельномолочных продуктов, которые составляют значимую долю в рационе питания человека, является достаточно актуальной задачей.

**Материалы и методы / Materials and methods.** Исследование дисперсного состава водных растворов лизинаторибофлавината цинка проводились в лабораториях кафедры технологии наноматериалов Инженерного института СКФУ с использованием метода фотонно-корреляционной спектроскопии на установке Photocog Complex (производство ООО «Антек-97», Россия) [6]. Компьютерную обработку массива данных спектроскопии проводили с применением программного обеспечения DynaLS.

Моделирование структуры лизинаторибофлавината цинка выполнялось в программах HyperChem 8.0 и ChemBio3D Ultra 12.0 с учетом принципа минимума энергии с геометрической оптимизацией, осуществленной по методу сопряженных градиентов Полака – Рибери в вакууме [7].

В рамках Договора № 15/2015 от 12.03.2015 г. между ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» и ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» на кафедре терапии и фармакологии факультета ветеринарной медицины были проведены токсикологические испытания лизинаторибофлавината цинка.

Согласно Методическим указаниям по токсикологической оценке новых препаратов для лечения и профилактики незаразных болезней животных [8], было сформировано шесть групп лабораторных белых мышей по 10 особей в каждой. Первая группа служила контролем; мышам второй, третьей, четвертой, пятой и шестой групп перорально вводился разработанный препарат в дозе 5, 10, 20, 50 и 100 мг/кг соответственно. Схема проведения эксперимента представлена в таблице.

Таблица

Схема проведения исследований

Количество животных в группе	Доза, мг/кг	Объем введенного препарата, мл	Состояние животных
6	5	0,1	Активные, аппетит сохранен, признаки интоксикации отсутствуют
6	10	0,1	
6	20	0,5	
6	50	0,5	
6	100	0,5	

**Результаты и обсуждение / Results and discussion.** С нашей точки зрения, наибольшего внимания заслуживают тройные комплексы металлов с витаминами и аминокислотами [9]. В качестве источника эссенциального микроэлемента цинка в хелатной форме нами предложено использовать лизинаторибофлавинат цинка, структурная формула и модель молекулы которого представлены на рис. 1 и 2.

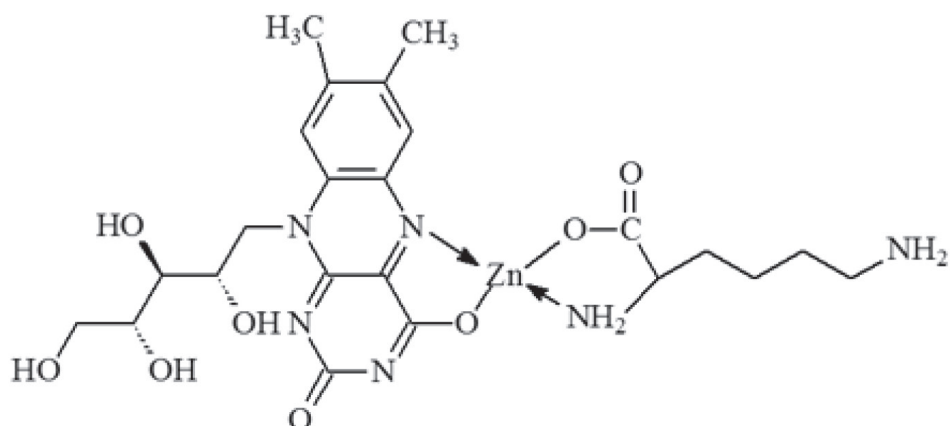


Рис. 1. Структурная формула лизинаторибофлавината цинка

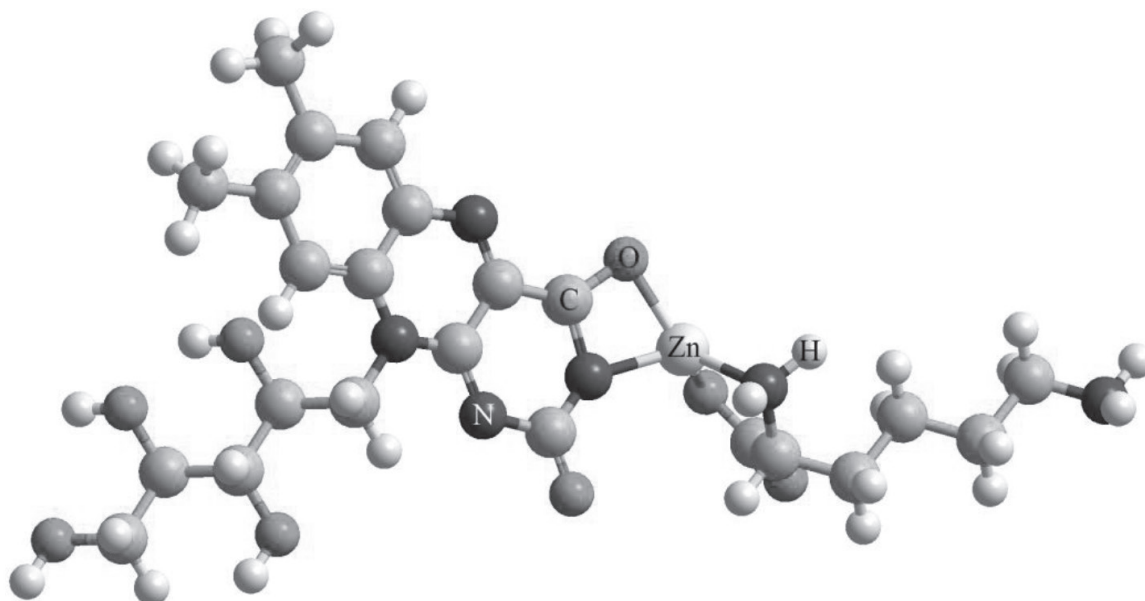


Рис. 2. Модель молекулы лизинаторибофлавината цинка

Анализ рисунков 1 и 2 позволяет заключить, что лизинаторибофлавинат цинка представляет собой хелатный комплекс, в котором цинк связан с карбоксильной и аминогруппой  $\alpha$ -аминокислоты (L-лизин) и с енольным кислородом у С4 и соседним гетероатомом азота в молекуле рибофлавина.

Установлено, что разработанный цинксодержащий тройной комплекс в водной среде при рабочих концентрациях ( $C > 0,005\%$ ) образует коллоидные растворы. Состав дисперсной фазы водных растворов лизинаторибофлавината цинка был исследован с помощью фотонно-корреляционной спектроскопии на установке PhotocorComplex (производство ООО «Антекс-97», Россия) [6]. Гистограмма распределения гидродинамических радиусов в образце суспензии лизинаторибофлавината цинка представлена на рис. 3.

Согласно результатам фотонно-корреляционной спектроскопии, дисперсная фаза водного раствора лизинаторибофлавината цинка представлена коллоидными частицами со средним гидродинамическим радиусом порядка 150 нм.

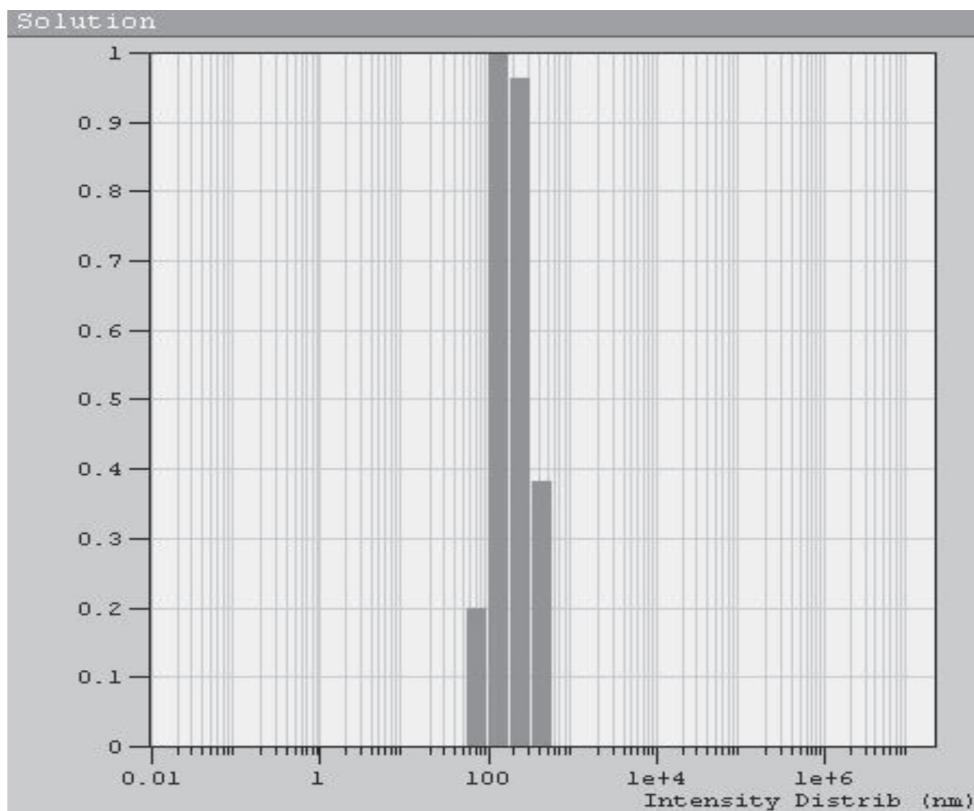


Рис. 3. Гистограмма распределения гидродинамических радиусов дисперсной фазы водных растворов лизинаторибофлавината цинка

Создание таких соединений, как лизинаторибофлавинат цинка, подчиняется нескольким ключевым моментам, во-первых, в его состав входят компоненты-синергисты (рибофлавин и L-лизин), повышающие биодоступность и, соответственно, усвоение эссенциального микроэлемента цинка, во-вторых, данные компоненты имеют также высокую биологическую ценность, рибофлавин является витамином B2, а L-лизин – незаменимая аминокислота, которые играют значимую роль в нормальном функционировании организма [9, 10]. Тот факт, что производные рибофлавина входят в состав многих важнейших окислительно-восстановительных ферментов в качестве коферментов, обуславливает его биологическую роль. Так, например, витамин B2 выполняет иммуномодулирующую, регуляторную (нормализует работу нервной системы, щитовидной железы), регенеративную функции кожи, ее производных и слизистых оболочек, инактивируют и окисляют высокотоксичные альдегиды, расщепляют в организме чужеродные D-изомеры аминокислот, образующиеся в результате жизнедеятельности бактерий, а L-лизин является обязательным компонентом всех белковых тел организма человека и животных, способствует росту и развитию хрящевой, мышечной ткани, препятствует возникновению остеопороза, также синтезу нуклеотидов, антител, ферментов и гормонов. При недостаточном поступлении данных биологически активных веществ происходят серьезные отклонения в метаболизме организмов человека и животных, приводящие к ослаблению иммунитета, задержке роста, атрофии мышц, нарушению синтеза белка, размягчению костей, различным дерматозным проявлениям и многое другое [10]. В-третьих, лизинаторибофлавинат цинка – это хелатный комплекс, который в рабочих концентрациях существует в виде коллоидных частиц, что способствует необходимой защите микроэлемента цинка от связывания в пищеварительной системе с фитатами и, следовательно, значительно повышает его биодоступность.

Токсикологические исследования лизинаторибофлавината цинка были проведены согласно Методическим указаниям [8]. При внутрижелудочном введении в максимально допустимых объемах раствора 0,5 мл для белых мышей, что соответствует 100 мг/кг по действующему веществу, не установлено признаков токсикологического воздействия.

**Заключение / Conclusion.** Таким образом, применение в качестве источника эссенциального микроэлемента цинка в хелатной форме лизинаторибофлавината цинка в терапевтических концентрациях не вызывает токсических эффектов у лабораторных животных. А обогащение продуктов питания, например цельномолочной продукции, лизинаторибофлавинатом цинка с целью профилактики и устранения дефицита достаточно важного для организма микроэлемента цинка является весьма перспективным и интересным решением.

#### ЛИТЕРАТУРА И ИНТЕРНЕТ-РЕСУРСЫ

1. Ребров В. Г., Громова О. А. Витамины, макро- и микроэлементы. М.: ГЭОТАР-Медия, 2008. 968 с.
2. Скальный А. В., Рудаков И. А. Биоэлементы в медицине. М.: Оникс 21 век; Мир, 2004. 272 с.
3. Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. Биологическая роль макро- и микроэлементов для человека и животных. СПб.: Наука, 2008. 544 с.
4. Дубовой Р. М., Скальная М. Г. Элементный статус населения Ставропольского края: монография. Ставрополь: СтГМА, 2008. 192 с.
5. Сальникова Е. В. Цинк – эссенциальный микроэлемент (обзор) // Вестник оренбургского государственного университета. 2012. № 10 (146). С. 170–172.
6. Спектрометр динамического и статического рассеяния света PhotocorComplex [Электронный ресурс]. URL: <http://www.photocor.ru/dlsinstrument>. Photocor.
7. Соловьев М. Е. Компьютерная химия. М.: СОЛОН-Пресс, 2005. 536 с.
8. Тишков А. И. и др. Методические указания по токсикологической оценке новых препаратов для лечения и профилактики незаразных болезней животных. Воронеж, 1987. 22 с.
9. Кебец Н. М. Синтез смешаннолигандных комплексов металлов с витаминами и аминокис-лотами и изучение их биологических свойств на животных: дис. ... д-ра. биол. наук: 03.00.04, 03.00.13 / Нинэль Мансуровна Кебец. М.: 2006. 329 с.
10. Микунец Ю. И. Биохимические и физиологические аспекты взаимодействия витаминов и биоэлементов / Ю. И. Микунец, А. Р. Цыганов, А. Н. Тищенко, И. А. Егоров. М.: Сергиев Посад, 2004. 192 с.

#### REFERENCES AND INTERNET RESOURCES

1. Rebrov V. G., Gromova A. Vitaminy makro- i mikroehlementy (Vitamins, macro and microelements). M.: GEHOTAR-Mediya, 2008. 968 p.
2. Skalnyj A. V., Rudakov I. A. Bioehlementy v medicine (Bioelements in medicine). M.: Oniks 21 vek, Mir, 2004. 272 p.
3. Oberlis D., Harland B., Skalnyj A. Biologicheskaya rol makro- i mikroehlementov dlya cheloveka i zhivotnyh (The biological role of macro- and microelements for humans and animals). SPb.: Nauka, 2008. 544 p.
4. Dubovoj R. M., Skalnaya M. G. Elementnyj status naseleniya Stavropolskogo kraja (Elemental status of the population of the Stavropol Territory): monografiya. Stavropol: StGMA, 2008. 192 p.
5. Salnikova E. V., Cink ehssencialnyj mikroehlement (obzor) (Zinc – essential microelement (review)) // Vestnik orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta. 2012. No 10 (146). Pp. 170–172.
6. Spektrometr dinamicheskogo i staticheskogo rasseyaniya sveta PhotocorComplex (PhotocorComplex dynamic and static light scattering spectrometer) [Elektronnyj resurs]. URL: <http://www.photocor.ru/dlsinstrument>, Photocor.
7. Solovov M. E., Kompyuternaya himiya (Computer chemistry). M.: SOLON-Press, 2005, 536 p.
8. Tishkov A. I. i dr. Metodicheskie ukazaniya po toksikologicheskoy ocenke novyh preparatov dlya lecheniya i profilaktiki nezaraznyh boleznej zhivotnyh (Methodological guidelines for the toxicological evaluation of new drugs for the treatment and prevention of non-communicable diseases of animals). Voronezh, 1987. 22 p.
9. Kebec N. M., Sintez smeshannoligandnyh kompleksov metallov s vitaminami i aminokis-lotami i izuchenie ih biologicheskikh svojstv na zhivotnyh (Synthesis of mixed ligand complexes of metals with vitamins and amino acids and their biological properties in animals): dis. ... d-ra boil. nauk 03.00.04, 03.00.13. Ninehl Mansurovna Kebec. M., 2006. 329 p.

10. Mikulec Yu. I., Biohimicheskie i fiziologicheskie aspekty vzaimodejstviya vitaminov i bioelementov (Biochemical and physiological aspects of the interaction of vitamins and bioelements / Yu. I. Mikulec, A. R. Cyganov, A. N. Tishenkov, I. A. Egorov. M.: Sergiev Posad, 2004. 192 p.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Блинов Андрей Владимирович**, ассистент кафедры технологии наноматериалов Инженерного института СКФУ, г. Ставрополь, проспект Кулакова 2, корпус № 17. E-mail: blinov.a@mail.ru
- Оробец Владимир Александрович**, доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и фармакологии, Ставропольский государственный аграрный университет, г. Ставрополь, переулок Зоотехнический, 12. E-mail: orobets@yandex.ru
- Кастарнова Елена Сергеевна**, студент, кафедра терапии и фармакологии, Ставропольский государственный аграрный университет, г. Ставрополь, переулок Зоотехнический, 12. E-mail: elena-kastarnova@mail.ru
- Серов Александр Владимирович**, доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой технологии наноматериалов Инженерного института СКФУ, г. Ставрополь, проспект Кулакова 2, корпус № 17. E-mail: sav\_ncstu@mail.ru
- Снежкова Юлия Юрьевна**, студент 3 курса бакалавриата, кафедра технологии наноматериалов Инженерного института СКФУ, г. Ставрополь, проспект Кулакова 2, корпус № 17. E-mail: ylka.5@yandex.ru
- Соловьева Светлана Николаевна**, кандидат химических наук, доцент кафедры технологии наноматериалов Инженерного института СКФУ, г. Ставрополь, проспект Кулакова 2, корпус № 17. E-mail: solo1603@mail.ru

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS

- Blinov Andrew Vladimirovich**, assistant of the Department of technology of nanomaterials Engineering Institute NCFU, Stavropol, Kulakov Avenue, 2, building No 17. E-mail: a.blinov@mail.ru
- Orobets Vladimir Alexandrovich**, Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Head of the Department of Therapy and Pharmacology, Stavropol State Agrarian University, Stavropol, Zootechnical Lane, 12. E-mail: orobets@yandex.ru
- Kastarnova Elena Sergeevna**, student, Department of Therapy and Pharmacology, Stavropol State Agrarian University, Stavropol, Zootechnical Lane, 12. E-mail: elena-kastarnova@mail.ru
- Serov Alexander Vladimirovich**, Doctor of Technical Sciences, Professor, Head of the Department of Nanomaterial Technology of the Engineering Institute of SKFU, Stavropol, Kulakov Avenue 2, building No. 17. E-mail: sav\_ncstu@mail.ru
- Snezhkova Julia Jurievna**, student of 3rd year undergraduate; Department of technology of nanomaterials Engineering Institute NCFU, Stavropol, Kulakov Avenue, 2, building No 17. E-mail: ylka.5@yandex.ru
- Solovieva Svetlana Nikolaevna**, candidate of chemical Sciences, Professor of the Department of technology of nanomaterials Engineering Institute NCFU, Stavropol, Kulakov Avenue, 2, building No 17. E-mail: solo1603@mail.ru