

## БІОЛОГІЧНИЙ ВПЛИВ ТРИВАЛОГО ВИПОЮВАННЯ НАНОГЕРМАНІЮ ЦИТРАТУ НА ОРГАНІЗМ ЩУРІВ-САМЦІВ F<sub>3</sub>

У. І. Тесарівська<sup>1</sup>, канд. вет. наук,  
Р. С. Федорук<sup>2</sup> д-р вет. наук, проф., членкор НААН,  
Н. В. Шкодяк<sup>1</sup>, канд. вет. наук,  
О. М. П'ятничко<sup>1</sup>, канд. с.-г. наук,  
С. Я. Мартиник<sup>1</sup>, науковий співробітник

<sup>1</sup>Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів  
та кормових добавок  
вул. Донецька, 11, м. Львів, 79019, Україна

<sup>2</sup>Інститут біології тварин НААН  
вул. Василя Стуса, 38, м. Львів, 79034, Україна

*Вивчали вплив різних концентрацій наногерманію цитрату (HGeЦ), отриманого методом нанотехнології, в дозах 20 і 200 мкг Ge / кг маси тіла на організм щурів-самців F<sub>3</sub>, визначаючи морфологічні та біохімічні показники крові. Показано, що тривале випоюванні з водою HGeЦ 20 мкг Ge / кг м. т. в період фізіологічного і статевого дозрівання щурів-самців F<sub>3</sub> порівняно з тваринами контрольної групи статистично значущо збільшується вміст гемоглобіну в крові на 21 %, у тварин, яким випоювали 200 мкг Ge/кг м. т. зі збереженням його рівня, як у тварин контрольної групи. У тварин дослідних груп не виявлено різниці у середній концентрації гемоглобіну в еритроциті та середньому вмісті гемоглобіну в еритроциті щодо тварин контрольної групи, однак, відзначено вірогідне зменшення середнього об'єму еритроцитів у крові тварин у першій дослідній групі – на 16,8 %, у другій - на 6,6 %. Щодо кількості лейкоцитів, то у тварин обох дослідних груп не виявлено вірогідних змін щодо контрольних тварин, проте відзначено статистично значуще підвищення відсотку лімфоцитів і моноцитів зі зниженням еозинофілів, для тварин другої групи - вірогідне зниження сегментоядерних нейтрофілів. За однакового рівня сироваткового заліза в крові щурів дослідних і контрольної груп відзначається у тварин першої дослідної групи вірогідне збільшення TIBC у 2,0 рази, UIBS у 3,5 рази та зниження відсотку насичення трансферину у 2,1 рази, а тварин другої дослідної групи збільшення TIBC - у 1,7 рази та UIBS у 2,5 рази. Використання 20 мкг Ge / кг маси тіла порівняно з тваринами контрольної групи приводило до статистично значимого зменшення активності АлАТ на 57,3 %, АсАТ - на 22,4 % та ЛФ - на 52,5 %, а також зниження рівня МСМ на 11,3 % та підвищення вмісту креатиніну на 24,3 %. Випоювання тваринам 200 мкг Ge / кг маси тіла викликало статистично значиме зменшення в крові активності АлАТ на 24 %, ЛФ – на 35,1 %, а також вмісту сечовини – на 26,8 % і креатиніну – на 13,3 %.*

**Ключові слова:** МОРФОЛОГІЯ КРОВІ, БІОХІМІЯ СИРОВАТКИ КРОВІ, ЦИТРАТ GE, НАНОМАТЕРІАЛИ, САМЦІ, ЩУРИ.

Сьогодні низкою вчених підтверджено важливу роль мікроелементу Ge у функціонуванні живого організму як людини, так і тварин [1, 2]. Встановлено, що органічні сполуки цього мікроелементу виконують в організмі імуностимулюючу, антиоксидантну, гепатопротекторну функції, підвищують резистентність, репродуктивну здатність, ріст і розвиток молодих тварин [3–5]. Особливе зацікавлення викликає новосинтезований високоефективний засіб на основі хімічного елементу германію – цитрат наногерманію. Це

метало-лігандний комплекс, який отримано за допомогою електроімпульсної нанотехнології, що значно активніше засвоюється організмом ніж мікроелемент у формі звичайних солей [6].

Відомо, що цитрат германію, отриманий методом нанотехнології, має низку позитивних фізіологічних ефектів, не виявляє токсичного впливу на організм людини і тварин, на відміну від його солей мінеральних кислот, які можуть утворювати оксиди й інші неорганічні форми, що є токсичними для живого організму [7, 8]. Вивчення дії наносполук на ріст і розвиток тварин відкриває нові перспективи в практичному ефективному їх застосуванні як у тваринництві, так і ветеринарній практиці [9, 10].

У раніше проведених нами дослідженнях встановлено фізіологічно виражений вплив HGeЦ на репродуктивну функцію самиць щурів, їх плодючість та масу плодів [11]. Доведено відсутність вірогідно вираженої ембріональної та фетальної токсичності застосованих доз HGeЦ у самиць білих щурів цих поколінь [12].

Германій є особливо необхідним у період росту та розвитку організму для формування імунного захисту тому метою цих досліджень було порівняльне вивчення впливу тривалого, впродовж двох поколінь, впоювання різних кількостей цитрату германію, отриманого методами нанотехнології на метаболічні процеси в організмі щурів-самців F<sub>3</sub> у період фізіологічного і статевого дозрівання.

**Матеріали і методи.** Досліди проведені у віварії ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок на білих лабораторних щурах обох статей. Тварини перебували в стандартних умовах з природним світловим режимом день / ніч, водні розчини цитрату Ge, воду і корм отримували *ad libitum*. Самкам в поколіннях F<sub>0</sub>, F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub> впоювали з водою різні концентрації HGeЦ (перша дослідна група - 20 мкг Ge / кг маси тіла, друга дослідна група - 200 мкг Ge / кг маси тіла) протягом фізіологічного і статевого дозрівання, запліднення, вагітності і вигодовування потомства. Контрольні тварини мали постійний доступ до питної води.

Від самок F<sub>2</sub> отримали самців F<sub>3</sub>, які, в підсисний період, з молоком матері, а після, з водою, вживали різні концентрації HGeЦ до досягнення ними 4 місячного віку. На 120 добу з по 6–7 особин кожної групи декапітували під легким хлороформним наркозом і відбирали проби крові. Для морфологічних досліджень використовували, кров, стабілізовану ЕДТА К, а для біохімічних досліджень – сироватку крові.

Вивчали вплив різних концентрацій HGeЦ на організм тварин, визначаючи морфологічні показники крові, зокрема: кількість еритроцитів і лейкоцитів, гематокрит, концентрацію гемоглобіну за допомогою гематологічного аналізатора Mythic 18 Vet. Лейкограму – шляхом мікроскопії мазків крові, зафарбованих барвником Романовського-Гімза. Використовуючи показники кількості еритроцитів, рівня гемоглобіну крові і гематокриту, за відповідними формулами, вираховували наступні величини індексів: середній об'єм одного еритроцита, середня вміст гемоглобіну в еритроциті, середня концентрація гемоглобіну в еритроциті.

Біохімічні показники сироватки крові щурів-самців F<sub>3</sub>, зокрема АлАТ, АсАТ, ЛФ, креатинін, сечовину, сироваткове залізо, загальну залізо-зв'язувальну здатність сироватки крові (ТІВС) визначали за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора HumaLyzer 3000 з використанням стандартизованих наборів «Human Diagnostics Worldwide» (Німеччина). Вивчаючи характер обміну заліза, за величиною сироваткового заліза і ТІВС, нами також визначені розрахунковим методом показники: ненасичена залізов'язувальна здатність сироватки крові (UIBS) і відсоток насичення трансферину. Визначали сироватковий рівень молекул середньої маси (МСМ) за методикою Н. І. Габріелян [13].

В основу організації досліджень з вивчення дії HGeЦ на потомство покладено методичні рекомендації, які викладені у монографії «Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів» [14].

Дослідження проведені з дотримання загальних етичних принципів експериментів на тваринах відповідно до "Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, що

використовуються для експериментальних і наукових цілей" та постанови Першого національного конгресу України з біоетики [15, 16].

Отриманий цифровий матеріал обробляли в програмі MS Excel і вираховували статистичні характеристики параметрів [17].

**Результати й обговорення.** Аналіз одержаних результатів досліджень вказує на певні відмінності біологічного впливу щоденного вживання наногерманію цитрату на організм самців щурів, зокрема на морфологію крові. Так, у тварин яким задавали 20 мкг Ge/кг м. т. вміст гемоглобіну є вищим щодо контролю на 21 % ( $p < 0,05$ ), проте у тварин, яким вживали вищу концентрацію германію, 200 мкг Ge/кг м. т., вміст гемоглобіну є аналогічним, як у тварин контрольної групи (табл. 1).

Для функціональності еритроцитів ключове значення має наповнення гемоглобіном еритроцита. Така насиченість залізовмісного білка всередині кров'яних тілець дозволяє ефективно виконувати функції газообміну. У тварин дослідних груп не виявлено різниці у середній концентрації гемоглобіну в еритроциті та середньому вмісті гемоглобіну в еритроциті щодо тварин контрольної групи, однак відзначено вірогідне зменшення середнього об'єму еритроцитів у крові тварин обох дослідних груп: у першій – на 16,8 % ( $p < 0,05$ ), у другій – на 6,6 % ( $p < 0,05$ ).

Кількість лейкоцитів у крові тварин обох дослідних груп не мають вірогідних змін щодо контрольних тварин. Однак відзначено відмінності лейкограми між дослідними і контрольною групами з статистично значущим підвищенням відсотків лімфоцитів у першій дослідній групі на 3,8 % ( $p < 0,05$ ), у другій – 9,5 % ( $p < 0,01$ ) та моноцитів у першій – на 2,8 % ( $p < 0,05$ ), у другій – на 4,5 % ( $p < 0,01$ ) і зниження еозинофілів у першій – на 3,7 % ( $p < 0,01$ ), у другій – на 4,0 % ( $p < 0,01$ ). Щодо сегментоядерних нейтрофілів, то відзначено вірогідне зниження цього показника у тварин, яким вводили вищу концентрацію HGeЦ на 10,5 % та тенденцію до зниження у тварин, яким вводили нижчу концентрацію HGeЦ – на 2,5 % ( $p < 0,01$ ).

Таблиця 1

**Морфологічні показники крові самців щурів F<sub>3</sub> при застосуванні різних доз HGeЦ, (M ± m), n=4-5**

Показники	Групи		
	контрольна	дослідні	
		1 – 20 мкг Ge/кг м. т.	2 – 200 мкг Ge/кг м. т.
Еритроцити, Т/л	7,03±0,22	8,49±0,038**	7,03±0,07
Гемоглобін, г/л	162,80±6,65	164,33±1,86	142,00±2,00
Гематокрит, л/л	0,43±0,01	0,42±0,23	0,39±0,35
Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті, %	38,25±0,49	38,77±0,52	36,57±0,43
Середній вміст гемоглобіну в еритроциті, пг	22,90±2,79	19,37±0,33	20,37±0,33
Середній об'єм еритроцитів, мкм <sup>3</sup>	59,88±1,28	49,80±0,40**	55,90±0,00*
Лейкоцити, Г/л	10,10±0,95	7,47±1,57	11,10±10,60
Нейтрофіли сегментоядерні, %	28,50±1,26	26,00±1,16	18,00±2,00**
Лімфоцити, %	63,50±0,96	67,30±0,67*	73,00±1,00**
Моноцити, %	2,50±0,50	5,33±0,67*	7,00±1,00**
Еозинофіли, %	5,00±0,60	1,33±0,67**	1,00±1,00**
Базофіли, %	-	-	-

*Примітка* (у цій та наступній таблиці): вірогідність результатів стосовно контрольної групи тварин:

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$

Аналіз результатів біохімічних досліджень крові піддослідних тварин, які наведені в таблиці 2, вказують на певні відмінності показників щодо тварин контрольної групи. За однакового рівні заліза в крові дослідних і контрольної груп відзначаються збільшення ТІВС у тварин першої дослідної групи у 2,0 рази ( $p < 0,05$ ) відносно контролю, а у тварин, яким застосовували вищу концентрацію HGeЦ загальна Fe-зв'язувальна здатність трансферину є

вищою від тварин контрольної групи у 1,7 раза ( $p < 0,05$ ).

Трансферин, який циркулює в крові, лише на 1/3 зв'язується з залізом. Решта 2/3 циркулює у вигляді апотрансферину та в потрібний момент може зв'язатися з залізом (UBIC). Застосування тваринам нижчої концентрації HGeЦ зумовлює збільшення залишкової зв'язувальної здатності сироватки крові у 3,5 раза ( $p < 0,01$ ) щодо контролю, а використання вищої концентрації – ця здатність сироватки крові збільшується у 2,5 раза ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2

Біохімічні показники сироватки крові самців щурів F<sub>3</sub> за дії різних доз HGeЦ (M ± m), n=4-5

Показники	Групи		
	контрольна	дослідні	
		1 – 20 мкг Ge/кг м. т.	2 – 200 мкг Ge/кг м. т.
Сироваткове залізо, мкмоль/л	55,98±4,13	54,27±16,80	51,00±22,02
ТІВС, мкмоль/л	93,7±5,02	184,8±32,30*	156,5±20,44*
UІBS, мкмоль/л	37,7±7,9	130,5±17,00**	105,5±14,20*
Насичення трансферину, %	60,64±6,83	29,36±3,97**	40,6±7,11
АлАТ, Од/л	104,2±5,70	44,5±6,10***	79,2±5,80
АсАТ, Од/л	236,1±7,80	183,2±18,10*	199,1±30,10
ЛФ, Од/л	720,8±31,33	378,5±41,2**	467,6±21,85**
Сечовина, ммоль/л	6,28±0,33	6,00±0,23	4,60±0,06**
Креатинін, мкмоль/л	71,45±3,90	88,80±1,70*	61,93±1,11
МСМ, ум.од	1,15±0,03	1,02±0,00**	1,10±0,00

Важливим є визначення такого показника як насичення трансферину, тобто ступінь наявності у трансферині ділянок для зв'язування заліза. У тварин першої дослідної групи, відсоток насичення трансферину є нижчим від показників контрольної групи тварин у 2,1 раза ( $p < 0,01$ ), а у тварин другої дослідної групи зберігається тенденція до зменшення у 1,5 раза.

Вивчення активності амінотрансфераз у крові тварин є важливим фізіолого-біохімічним тестом для оцінки стану внутрішніх органів, зокрема печінки. У нашому випадку активність АлАТ у тварин обох дослідних груп зменшилась: у тварин яким задавали 20 мкг Ge/кг м. т. - на 57,3 % ( $p < 0,001$ ), у тварин, яким випоювали вищу концентрацію германію, 200 мкг Ge/кг м. т., - на 24 %. Стосовно АсАТ, то у тварин, яким застосовували нижчу концентрацію германію активність зменшилась на 22,4 % ( $p < 0,05$ ), а за дії вищої концентрації сполуки Ge відзначили тенденцію до зменшення на 15,7 %.

Слід також відмітити статистично значущі результати активності лужної фосфатази у крові тварин обох дослідних груп щодо контрольних тварин: у тварин першої дослідної групи встановлено зниження активності даного ферменту на 52,5 % ( $p < 0,01$ ), у тварин другої дослідної групи - на 35,1 % ( $p < 0,01$ ). Зміни в активності ферментів можуть бути зумовлені впливом наногерманію цитрату на клітини печінки та кісткової тканини.

Аналіз крові на вміст сечовини та креатиніну проводиться в першу чергу для визначення видільної здатності нирок. Підвищення її рівня в біохімічному аналізі крові свідчить про неможливість їх фільтруючу здатність. У тварин, яким випоювали з водою наногерманію цитрат рівень сечовини в крові є нижчим щодо показників контрольної групи, за концентрації 20 мкг Ge/кг м. т. - на 4,5 %, а 200 мкг Ge/кг м. т. - на 26,8 % ( $p < 0,01$ ).

Креатинін — остаточний продукт розпаду креатин-фосфату. Ця речовина утворюється в м'язах і виводиться речовина через нирки. Як і сечовина, це є показник роботи нирок і збільшення його рівня, як правило, вказує на ниркову недостатність. Оцінка дії HGeЦ на організм щурів за цими показниками свідчить, що у тварин першої дослідної групи за тенденції до зниження сечовини, відзначено підвищення вмісту креатиніну на 24,3 % ( $p < 0,05$ ), у тварин другої дослідної групи за зниження рівня сечовини спостерігаємо тенденцію й до зниження креатиніну на 13,3 % стосовно показників контролю.

Вважають, що одним з діагностичних критеріїв ендогенної інтоксикації є визначення в сироватці крові вмісту МСМ, кількісний вміст яких у біологічних рідинах дає можливість визначити ступінь ендогенної інтоксикації. МСМ порушують фізико-хімічні властивості клітинних мембран і роблять їх більш доступними для різного роду пошкоджувальних впливів. За впливу НGeЦ вміст речовин середньої молекулярної маси в сироватці крові щурів у тварин обох дослідних груп менший, ніж у тварин контрольної групи за дії концентрації 20 мкг Ge/кг м. т. - на 11,3 % ( $p < 0,01$ ), а 200 мкг Ge/кг м. т. – відзначена тенденція до зниження на 4,3 %.

## ВИСНОВКИ

1. Тривале вypoювання з водою НGeЦ у період фізіологічного і статевого дозрівання щурів-самців F<sub>3</sub> зумовлює зміни в червоній та білій крові тварин, зі збільшенням вмісту гемоглобіну за дії 20 мкг Ge / кг м. т. та зменшенням середнього об'єму еритроцитів у крові тварин обох дослідних груп. За відсутності змін з боку кількості лейкоцитів у крові тварин дослідних груп відзначено статистично значуще підвищення відсотку лімфоцитів та моноцитів і зниження еозинофілів. У тварин другої групи - вірогідне зниження сегментоядерних нейтрофілів.

2. Застосовані дози НGeЦ зумовлюють неоднаковий біологічний вплив на організм самців щурів, що характеризується змінами в обміні заліза, активності ферментів АлАТ, АсАТ, ЛФ та рівня сечовини і креатиніну.

**Перспективи досліджень.** У подальшому буде досліджено вплив тривалого вypoювання НGeЦ на організм щурів-самок.

## **BIOLOGICAL INFLUENCE OF CONTINUOUS WATERING WITH NANOGERMANIUM CITRATE ON THE ORGANISM OF MALE RATS F<sub>3</sub>**

*U. I. Tesarivska<sup>1</sup>, R. S. Fedoruk<sup>2</sup>, N. V. Shkodyak<sup>1</sup>, O. M. Pyatnychko<sup>1</sup>, S. Ya. Martynyk<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives,  
11, Donetska str., Lviv, 79019, Ukraine

<sup>2</sup>Institute of Animal Biology, National Academy of Sciences of Ukraine  
38, Vasyla Stusa str., Lviv, 79034, Ukraine

## S U M M A R Y

The influence of different concentrations of nanogermanium citrate (HGeC), obtained by the nanotechnology method, in the doses 20 and 200  $\mu\text{g Ge / kg b.m}$  on the organism of male rats F<sub>3</sub>, as well as on morphological and biochemical parameters of blood was studied. It was shown that continuous watering with HGeC 20  $\mu\text{g Ge / kg b.m}$ . during the period of physiological and sexual maturation of male rats F<sub>3</sub> led to a statistically significant increase in the hemoglobin content in the blood by 21%, comparing with the animals of control group, and in animals that were given 200  $\mu\text{g Ge / kg b. m}$ . its level was preserved, as in the control group animals. In animals of experimental groups, no difference was found in the mean concentration of hemoglobin in erythrocytes and the mean content of hemoglobin in erythrocyte comparing with the animals in the control group. However, a significant decrease in the average volume of erythrocytes in the blood of animals in both experimental groups was noted: in the first one - by 16.8%, in the second - by 6.6%. Regarding the number of leukocytes, in animals of both experimental groups, no probable changes were detected comparing with control animals group, but noted statistically significant increase in the percentage of lymphocytes and monocytes with a decrease of the eosinophils, for animals of the second group - the probable decrease in segments neutrophils. At the same level of serum iron in the blood of experimental and control groups of rats in animals of the first experimental group there is

a probable increase in TPI by 2.0 times, UIBS in 3.5 times and a decrease in the saturation rate of transferrin by 2.1 times, as well as noted an increase in TIVS - 1.7 times and UIBS 2.5 times in the second experimental animals group. The use of 20 µg Ge / kg b. m. compared to control group of animals resulted in a statistically significant decrease in ALAT activity by 57.3%, ASAT - by 22.4%, and LF by 52.5%, as well as a decrease in the level of MSM by 11.3% and an increase in the content of creatinine by 24.3%. Watering to animals 200 µg Ge / kg of b.m. caused in the blood a statistically significant reduction of the activity of ALAT by 24%, LF by 35.1%, as well as the content of urea by 26.8% and creatinine by 13.3%.

**Keywords:** BLOOD MORPHOLOGY, SERUM BIOCHEMISTRY, GERMANIUM CITRATE, NANOMATERIALS, MALE, RATS.

### **БИОЛОГИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВЫПАИВАНИЯ НАНОГЕРМАНИЯ ЦИТРАТА НА ОРГАНИЗМ КРЫС-САМЦОВ F<sub>3</sub>**

*У. И. Тесаривская<sup>1</sup>, Р. С. Федорук<sup>2</sup>, Н. В. Шкодяк<sup>1</sup>, О. М. Пятничко<sup>1</sup>, С. Я. Мартынык<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Государственный научно-исследовательский контрольный институт ветеринарных препаратов и кормовых добавок  
ул. Донецкая, 11, г. Львов, 79019, Украина

<sup>2</sup>Институт биологии животных НААН  
ул. Василя Стуса, 38, г. Львов, 79034, Украина

#### **А Н Н О Т А Ц И Я**

Изучали влияние различных концентраций наногермания цитрата (HGeЦ), полученного методом нанотехнологии, в дозах 20 и 200 мкг Ge / кг массы тела на организм крыс-самцов F<sub>3</sub>, определяя морфологические и биохимические показатели крови. Показано, что длительное выпаивание с водой HGeЦ 20 мкг Ge / кг м. т. в период физиологического и полового созревания крыс-самцов F<sub>3</sub> по сравнению с животными контрольной группы статистически значимо увеличивает содержание гемоглобина в крови на 21%, у животных, которым выпаивали 200 мкг Ge / кг м. т. – он сохраняется на уровне животных контрольной группы. У животных опытных групп не выявлено разницы в средней концентрации гемоглобина в эритроците и среднем содержании гемоглобина в эритроците относительно животных контрольной группы, однако, отмечено достоверное уменьшение среднего объема эритроцитов в крови животных первой опытной группы - на 16,8%, второй - на 6,6%. У животных обеих опытных групп не выявлено достоверных изменений количества лейкоцитов относительно контрольных животных, однако отмечено статистически значимое повышение лимфоцитов и моноцитов со снижением эозинофилов; для животных второй группы - достоверное снижение сегментоядерных нейтрофилов. При одинаковом уровне сывороточного железа в крови крыс опытных и контрольной групп отмечается у животных первой опытной группы достоверное увеличение ТИВС в 2,0 раза, UIBS в 3,5 раза и снижение процента насыщения трансферрина в 2,1 раза, а у животных второй опытной группы увеличение ТИВС - в 1,7 раза и UIBS в 2,5 раза. Использование 20 мкг Ge / кг массы тела по сравнению с животными контрольной группы приводило к статистически значимому уменьшению активности АЛТ на 57,3 %, АсАТ - на 22,4 % и ЛФ - на 52,5 %, а также снижение уровня МСМ на 11,3 % и повышение содержания креатинина на 24,3 %. Выпаивание животным 200 мкг Ge / кг вызывало статистически значимое уменьшение в крови активности АЛТ на 24 %, ЛФК на 35,1 %, а также содержания мочевины на 26,8 % и креатинина на 13,3%.

**Ключевые слова:** МОРФОЛОГИЯ КРОВИ, БИОХИМИЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ, ЦИТРАТ GE, НАНОМАТЕРИАЛИ, САМЦЫ, КРЫСЫ.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Биологическая активность соединений германия / Лукевиц Э. Я., Гар Т. К., Игнатович Л. М., Миронов В. Ф. // Рига: Зинатне, 1990. — 191 с.
2. *Thayer J. S.* Germanium compounds in biological systems // *Rev. Silicon, Germanium, Tin, Lead Compd.* 1985. Vol. 8 (2–3). P. 133-155.
3. *Саханда І. В.* Препарати Германію та їх застосування в медицині / І. В. Саханда // Український науково-медичний молодіжний журнал, 2014. — № 4 (84). — С. 83–86.
4. *Кресюн В. Й.* Фармакологічна характеристика сполук германію / В. Й. Кресюн, К. Ф. Шемонаєва, А. Г. Відавська // *Клінічна Фармація*, 2004. — Т. 4. — С. 64–68.
5. Composition containing Organogermanium compound and immunity – adjusting agent composition // *Sawai K., Kurono M., Awaaya J., et al.* Pat. (5 340 806 (K1. 514184) USA; 23) Aug. 1994.
6. Патент України на корисну модель № 38391. МПК (2006): C07C 51/41, C07F 5/00, C07F 15/00, C07C 53/126 (2008.01), C07C 53/10 (2008.01), A23L 1/00, B82B 3/00. Спосіб отримання карбоксилатів металів «Нанотехнологія отримання карбоксилатів металів» [Текст] / М. В. Косінов, В. Г. Каплуненко. — Опубл. 12.01.2009, Бюл. № 1.
7. *Комаров Б. А.* Об элементе германий и его роли в биопроцессах [Електронний ресурс] / Комаров Б. А., Комаров А. Б., Комарова К. Б. // *Фитотерапия*. 2014. Режим доступа: [http://www.treskunov.ru/fitohitodezi/komarov\\_o\\_germanii.html](http://www.treskunov.ru/fitohitodezi/komarov_o_germanii.html).
8. *Long Q. C.* Pharmacokinetics of germanium after po beta-carboxyethylgermanum sesquioxide in 24 Chinese volunteers / Long Q. C., Zeng G. X., Zhao X. L. // *Zhongguo Yao Li Xue Bao*. 1996. Vol. 17. N 5. P. 415–418.
9. Нанотехнології та їх застосування у тваринництві й ветеринарній медицині / Влізло В. В., Башенко М. І., Іскра Р. Я. та ін. // *Вісн. аграрної науки*. 2015. — № 11. — С. 5–9.
10. *Влізло В. В., Іскра Р. Я., Федорук Р. С.* Нанобіотехнології. Сучасність та перспективи розвитку // *Біологія тварин*, 2015. — Т. 17. № 4. — С. 18–29.
11. *Тесарівська У. І.* Репродуктивна функція самок щурів F1 і постнатальний розвиток щуренят F2 за дії різних доз наногерманію цитрату / Тесарівська У. І., Федорук Р. С., Шумська М. І. // *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*. — Львів, 2016. — С. 124-130.
12. *Тесаривская У. И.* Эмбриональная и фетальная токсичность разных доз «наногермания» цитрата у самок потомства F<sub>1</sub> / У. И. Тесаривская, Р. С. Федорук // *Перспективы и актуальные проблемы развития высокопродуктивного молочного и мясного скотоводства: Материалы Международной научно-практической конференции*. — Витебск: УО ВГАВМ, 2017. — С. 166 – 169.
13. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях : [метод. рекомендации] / Н. И. Габриэлян, Э. Р. Левицкий, А. А. Дмитриев [и др.]. — М., 1985. — 22 с.
14. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / за ред. д. вет. н., професора Коцюмбаса І. Я. / Львів: Тріада плюс, 2006. — 360 с.
15. European convention for the protection of vertebrate animals used for experim. and other scientific purposes. Coun. of Europe, Strasbourg. 1986.– 53 pp.
16. Сучасні проблеми біоетики / відп. ред. Ю.І. Кундієв. - К: Академперіодика, 2009. — 278 с.
17. *Коросов А. В.* Компьютерная обработка биологических данных / А. В. Коросов, В. В. Горбач // *Петрозаводск: изд-во ПетрГУ*, 2007. — 76 с.

**Рецензент** – В. О. Величко, д. вет. н., ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок.