

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ІВАНА ФРАНКА

ХРАБКО МАР'ЯНА ІВАНІВНА

УДК 577.112.85:57.083.3:612.663:661.8.67

**ІМУНОФІЗІОЛОГІЧНА, РЕПРОДУКТИВНА І ДЕЗІНТОКСИКАЦІЙНА
ФУНКЦІЇ ОРГАНІЗМУ ЩУРІВ ЗА ДІЇ ГЕРМАНІЮ ЦИТРАТУ**

03.00.13 – фізіологія людини і тварин

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата біологічних наук

Львів – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Інституті біології тварин НААН.

Науковий керівник – доктор ветеринарних наук, професор,
член-кореспондент НААН
Федорук Ростислав Степанович,
Інститут біології тварин НААН,
головний науковий співробітник
лабораторії екологічної фізіології та якості продукції

Офіційні опоненти: доктор біологічних наук, професор
Янчій Роман Іванович,
Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України,
завідувач відділу імунофізіології

кандидат біологічних наук, доцент
Мисаковець Олексій Григорович,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького,
доцент кафедри нормальної фізіології

Захист відбудеться «19» квітня 2019 року о 13⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 35.051.14 Львівського національного університету імені Івана Франка за адресою: 79005, м. Львів, вул. Грушевського, 4, біологічний факультет, ауд. № 333.

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці Львівського національного університету імені Івана Франка за адресою: 79005, м. Львів, вул. Драгоманова, 17.

Автореферат розісланий «18» березня 2019 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради К 35.051.14
кандидат біологічних наук, доцент

_____ М. В. Бура

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Імунна система – одна з важливих інтегруючих регуляторних ланок імунофізіологічних функцій організму (Корнева Е. А., 2003; Черешнев В. А., 2003; Rautava S. et al., 2008). Вивчення впливу нових імуноактивних сполук та елементів в організмі у взаємозв'язку з функціонуванням окремих його органів і систем є одним із актуальних завдань сучасної імунофізіології (Полетаев А. Б., 2008; Badawi A. M. et al., 2007; Liashenko V. A. et al., 2012). Мікроелементи, як біологічно активні речовини, значною мірою визначають імунофізіологічний стан організму та збалансованість функціонування його імунної системи (Менчиков Л. Г. зі співавт., 2012; Трахтенберг І. М. зі співавт., 2013; Xue W. L. et al., 2000; Iskra R. Ya. et al., 2017). Дослідженнями останніх десятиліть досягнуто значного поступу у з'ясуванні фізіологічних механізмів мікроелементного обміну, розуміння значення недостатньо вивчених ультраелементів, у тому числі Германію (Ge), у процесах росту, проліферації та загибелі клітин, функціонуванні окремих органів, систем і всього організму (Лизурчик Л. В., 2014; Янчій Р. І. зі співавт., 2018). Органічні та мінеральні сполуки Ge, їх комплекси, залежно від хімічної будови, дози і шляхів надходження можуть мати широкий спектр дії в організмі людини і тварин (Сейфуллина И. И. и соавт., 2012; Nakamura T. et al., 2010; Jung M. et al., 2014; Kim E. et al., 2015). Оксид германію (GeO_2) може активувати утворення червоних клітин крові, гемоглобіну, обмін ліпідів (Лукевиц Э. Я. и соавт., 1990; Wen P. et al., 2010). Германійорганічні полімери гермесквіоксанового типу збільшують експресію клітинного стимулювального фактора IL-3 у стовбурових клітинах і можуть чинити регулювальний гемопоетичний вплив в організмі. Спірогерманій виявляє імунорегуляторну та антималярійну активність, сприяє підтриманню фізіологічного рівня клітин кісткового мозку в організмі (Matsumoto H. et al., 2002). Лактат-цитрат германію інгібує пероксидне окиснення ліпідів і посилює функцію імунної системи організму (Li L. J. et al., 2017).

Розроблено нові методи отримання фізіологічно високоактивних органічних комплексних сполук Германію з використанням нанотехнології (Косінов М. В., Каплуненко В. Г., 2009, 2011) та хімічного синтезу (Бабенко М. Н. зі співавт., 2005; Кресюн В. Й. зі співавт., 2010; Сейфуллина И. И. и соавт., 2012). Однак вивчення біологічної дії цих сполук, їх дозування, способів застосування розпочато лише в останні роки (Годован В. В. зі співавт., 2014; Стойка Р. С. зі співавт., 2017; Kim E. et al., 2015). Отримані попередні результати досліджень вказують на високу фізіологічну активність германію цитрату в наднизьких, низьких і середніх дозах, доведено синергічний вплив селену цитрату на біологічну активність германію цитрату, регуляторну дію їх на стан антиоксидантної системи і репродуктивну функцію у самиць щурів та мишей (Тесаривская У. И. и соавт., 2016; Кондрацька О. А. зі співавт., 2018; Dolaychuk O. P. et al., 2015). Відзначено низку інших позитивних фізіологічних ефектів щодо детоксикаційної, імуномодулювальної та метаболічної дії Германію, що вказує на актуальність досліджень біологічної дії різних доз германію цитрату, отриманого методами нанотехнології та хімічного синтезу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є частиною наукової тематики Інституту біології тварин НААН, що включена у програму наукових досліджень НААН «Фізіологія та біохімія тварин» на рівні завдання «Вивчити механізми впливу наночасточок біогенних елементів у тварин і розробити методологію їх використання для підвищення резистентності організму» (ДР 0111U006160), за етапом «Вивчити фізіологічний вплив на організм матері і приплоду вживання самкам щурів різних кількостей органічних сполук Германію» та «Вивчити особливості органо-тканинного розподілу есенціальних ультрамікроелементів (Ge, Ni, Co) в організмі тварин за різних рівнів їхнього надходження» (ДР 0116U001406). У період виконання цих досліджень автор вивчала фізіолого-біохімічні показники організму та його репродуктивну здатність у щурів, за умов вживання германію цитрату, отриманого методами нанотехнології та хімічного синтезу.

Мета і завдання дослідження. З'ясувати вплив Германію, отриманого методами нанотехнології та хімічного синтезу у вигляді цитрату, на імунітофізіологічну, антиоксидантну та репродуктивну здатність організму щурів F_0 та F_1 поколінь. Для досягнення поставленої мети в дисертаційній роботі поставлено такі завдання:

1. З'ясувати вплив різних доз германію цитрату, отриманого методами нанотехнології та хімічного синтезу, на активність імунної системи й показники крові щурів поколінь F_0 і F_1 ;
2. Проаналізувати зміни фізіолого-біохімічних показників крові та дезінтоксикаційної здатності організму щурів F_0 і F_1 за дії різних доз германію цитрату;
3. Вивчити вплив різних доз германію цитрату на вміст деяких мінеральних елементів у тканинах і органах щурів двох поколінь;
4. Встановити особливості гістологічної структури тканин імунітокомпетентних органів самиць щурів F_1 за дії різних доз германію цитрату;
5. Дослідити репродуктивну здатність організму самиць щурів F_0 і F_1 за дії різних доз германію цитрату;
6. Визначити онтогенетичні відмінності організму щурів F_0 і F_1 за впливу різних доз германію цитрату.

Об'єкт досліджень – фізіолого-біохімічні процеси в організмі самиць F_0 і F_1 та самців F_1 щурів за дії германію цитрату, отриманого методами нанотехнології і хімічного синтезу.

Предмет досліджень – імунітофізіологічна, антиоксидантна, репродуктивна та дезінтоксикаційна здатність організму щурів за впливу різних доз германію цитрату.

Методи дослідження – імунітофізіологічні (загальні імунітоглобуліни, глікопротеїнові компоненти, молекули середньої маси, циркулюючі імунні комплекси), онтогенетичні (ріст і розвиток організму, маса та індекси мас внутрішніх органів), біохімічні (активність ензимів, показники протеїнового та мінерального обміну), морфологічні та гістологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше з'ясовано активність імунної, антиоксидантної, детоксикаційної та функцію репродуктивної систем за дії германію цитрату, одержаного методами нанотехнології та хімічного синтезу, в організмі щурів двох поколінь. Визначено особливості змін імунітобіологічних,

гематологічних, біохімічних і гістологічних показників організму самиць F_0 і F_1 поколінь та самців F_1 за дії малих (10 мкг Ge), середніх (20 мкг Ge) і великих (200 і 2000 мкг Ge) доз германію цитрату. Вперше з'ясовано вікові, статеві та органосистемні особливості дії цих доз германію цитрату у самиць за тривалого застосування впродовж вагітності, лактації, підсисного періоду, фізіологічного й статевого дозрівання, а також самців під час ембріонального та фетального розвитку. Відзначено, що малі та середні дози германію цитрату зумовлюють стимулювальний, а великі – інгібуючий вплив на імунобіологічні та гемопоетичні показники організму самиць щурів та їх приплоду. Великі (200 і 2000 мкг/кг Ge) дози германію цитрату, одержаного хімічним синтезом, зумовлюють інгібуючий вплив на вміст імуноглобулінів, глікопротеїнів та їх вуглеводних компонентів у крові щурів F_0 , а також ріст і розвиток організму та окремих органів у самиць F_1 за дії 200 мкг Ge. Доведено регулювальний вплив застосованих доз германію цитрату на ріст організму й окремих органів щуренят F_1 і менш виражений – на показники внутрішніх органів за коефіцієнтами мас серця, печінки, нирок, тестикулів, легень, селезінки. Отримано нові дані щодо гістологічної структури імунокomпетентних органів щурів за тривалого впливу різних доз германію цитрату, відзначено зв'язок змін фізіологічних і біохімічних показників крові й тканин з морфоструктурними особливостями будови селезінки, печінки, лімфовузлів, тимусу. Доведено дозозалежний вплив германію цитрату на репродуктивну здатність самиць щурів F_0 і F_1 поколінь, резистентність, життєздатність, ріст і розвиток самців F_1 упродовж 4–4,5 місяця життя. За результатами досліджень отримано деклараційний патент № 119458 від 25.09.2017 «Спосіб підвищення багатоплідності самок і збереженості їх приплоду у гризунів». На основі визначення вмісту Ca^{2+} , P^{5+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} і Ge^{4+} у тканинах щурів експериментально доведено регулювальний вплив германію цитрату в застосованих дозах на органо-тканинний їх розподіл у печінці, нирках, серці, селезінці, легенях щурів, відзначено залежність вмісту цих елементів від дози та способу одержання германію цитрату.

Практичне значення одержаних результатів. Результати імунофізіологічного впливу германію цитрату впродовж його тривалого застосування у щурів двох поколінь дають підставу обґрунтувати доцільність використання фізіологічно адекватних доз цієї сполуки для підвищення плодючості самиць багатоплідних тварин і природної резистентності організму молодняку. На основі порівняльних досліджень впливу різних доз германію цитрату експериментально доведено перевагу використання германію цитрату, одержаного методом нанотехнології в низьких і середніх концентраціях, порівняно з хімічно синтезованим, для коригування імунофізіологічних процесів в організмі. Результати стимулювального впливу малих доз германію цитрату на репродуктивну здатність самиць щурів F_0 і F_1 використані для експериментального обґрунтування апробації розробки на багатоплідних тваринах. Стимулювальний вплив германію цитрату на резистентність і репродуктивну здатність організму самиць щурів рекомендовано як експериментальну основу для розроблення пропозицій щодо його застосування у тваринництві та ветеринарній медицині. Результати досліджень за темою дисертації впроваджені у навчальний процес Одеського національного університету

імені І. І. Мечникова, Тернопільського медичного університету імені І. Я. Горбачевського та Національного університету біоресурсів і природокористування України з вивчення магістрами і студентами таких предметів, як фізіологія людини і тварин, фармакологія, біохімія.

Особистий внесок здобувача. Здобувачка самостійно проаналізувала наукову літературу, виконала експериментальну частину роботи, аналітично і статистично опрацювала результати досліджень, підготувала й опублікувала статті, написала дисертаційну роботу. Разом із науковим керівником проаналізувала результати експериментальних досліджень, провела їх узагальнення, сформулювала висновки.

Апробація результатів дисертаційних досліджень. Основні результати дисертаційної роботи апробовані на щорічних звітах Науково-методичного центру «Фізіологія тварин» при Інституті біології тварин НААН, на 19-му з'їзді Українського фізіологічного товариства, всеукраїнських і міжнародних науково-практичних конференціях, зокрема: «Актуальні проблеми сучасної біології, тваринництва та ветеринарної медицини» (Львів, 2015, 2016); «Zootechnical science – an important factor for the european type of the agriculture» (Moldova, 2016); «Актуальні проблеми фізіології тварин» (Одеса, 2016, Київ, 2018); «Молоді вчені у вирішенні актуальних проблем біології, тваринництва та ветеринарної медицини» (Львів, 2015, 2016, 2017); «Актуальні проблеми сучасної біохімії», присвяченій 100-річчю від дня народження професора Б. Ф. Сухомлинова (Львів, 2016); «Молодь і поступ біології» (Львів, 2017); 33 Joint Annual Meeting of the German Society for Minerals and Trace Elements (GMS) with Zinc-UK (German, Achen, 2017); Наукового товариства імені Т. Г. Шевченка (Львів, 2018); Central and Eastern European Conference on Health and the Environment (Krakow, 2018).

Публікації за темою дисертації. Основні положення дисертаційної роботи й отримані результати досліджень висвітлені у 20 наукових працях, з них 10 – у фахових виданнях з біологічних наук, що входять до переліку МОН України, 8 – тези доповідей, 1 – стаття за матеріалами наукових конференцій, одержано 1 деклараційний патент.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота містить такі розділи: вступ, огляд літератури, матеріали й методи досліджень, результати власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів досліджень, висновки. Список використаної літератури налічує 388 джерел, у тому числі 244 латиницею, додатки. Загальний обсяг дисертації 204 сторінок, із яких основний обсяг 138 сторінок, що включає 6 рисунків і 34 таблиці.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Огляд літератури. Сформований із трьох підрозділів і трьох пунктів 2-го підрозділу, в яких наведено й проаналізовано дані літератури про особливості дії мінеральних і органічних сполук Германію на імунофізіологічну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну та репродуктивну здатність організму тварин. Досліджено дані літератури щодо застосування сполук Германію, отриманих методами нанотехнології та хімічного синтезу, в біології, медицині та ветеринарній медицині.

Матеріали й методи дослідження. Дослідження проведені протягом 2015–2017 рр. на самицях щурів F_0 лінії Wistar, віком 2–2,5 місяця, масою тіла 117–118 г, самицях F_1 на 18–20-ту доби вагітності та самцях F_1 віком 2–2,5 і 4–4,5 місяця, яких утримували в умовах віварію Інституту біології тварин НААН за схемою наведеною в таблиці 1. Тваринам дослідних груп до питної води додавали водний розчин германію цитрату (GeЦ) (1,2 г/дм³, рН 1,30), отриманого від ТОВ «Наноматеріали і нанотехнології» (м. Київ), та германію цитрату хімічно синтезованого (GeЦХС) (1,452 г Ge/0,1 дм³, рН 0,31), виготовленого співробітниками кафедри загальної хімії та полімерів Одеського національного університету імені І. І. Мечникова у рамках співпраці з Інститутом біології тварин НААН. Раціони щурів усіх груп та умови утримання відповідали вимогам норм і прийнятих стандартів (Коцюмбас І. Я. зі співавт., 2006).

Таблиця 1

Загальна схема виконаних досліджень

| Етапи досліджень | Характеристика тварин | Умови виконання дослідів |
|------------------|--|---|
| I | Самиці F_0 віком 2–2,5 міс., масою тіла 117–118 г, 5 тварин у групі | I група (контроль) – стандартний комбікорм (СК) + вода |
| | | II група – СК + з водою GeЦ – 10 мкг Ge/кг м. т. |
| | | III група – СК + з водою GeЦ – 20 мкг Ge/кг м. т. |
| | | IV група – СК + з водою GeЦ – 200 мкг Ge/кг м. т. |
| | | V група – СК + з водою GeЦХС – 200 мкг Ge/кг м. т. |
| | | VI група – СК + з водою GeЦХС – 2000 мкг Ge/кг м. т. |
| II | Групи самців і самиць F_1 , що формувалися з приплоду самиць F_0 контрольної і дослідних груп віком 2 міс., по 5–10 тварин у групі | I група (контроль) – стандартний комбікорм (СК) + вода |
| | | II група – СК + з водою GeЦ – 10 мкг Ge/кг м. т. |
| | | III група – СК + з водою GeЦ – 20 мкг Ge/кг м. т. |
| | | IV група – СК + з водою GeЦ – 200 мкг Ge/кг м. т. |
| | | V група – приплід F_1 отримано лише від однієї самиці F_0 |
| | | VI група – СК + з водою GeЦХС – 2000 мкг Ge/кг м. т. |

У відібраних зразках крові визначали кількість еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів та їх форм – лімфоцитів, моноцитів, гранулоцитів на гематологічному аналізаторі Orphee Mythic 18 (Швейцарія), концентрацію молекул середньої маси (МСМ) (Николайчик В. В. и соавт., 1991), циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) (Гриневиц Ю. А. и соавт., 1981), церулоплазміну, сіалових кислот, гексоз, зв'язаних з білками (Анашавили А. Ц., 1968), фагоцитарну активність (ФА), фагоцитарний індекс і число (ФІ і ФЧ), а також каталазну, супероксиддисмутазну (СОД) та глутатіонпероксидазну (ГП) активність, вміст гідропероксидів ліпідів (ГПЛ), ТБК-активних продуктів, загальну кількість імуноглобулінів (Влізло В. В. зі співавт., 2012), амінотрансферазну (АсАТ і АлАТ) активність, вміст загального протеїну (Кондрахин І. П. и соавт., 1985), альбуміну, креатиніну, триацилгліцеролів (ТАГ), Кальцію та Фосфору – на біохімічному аналізаторі (Humalyzer 2000). У тканинах

м'язів, печінки, серця, нирок, визначали вміст фракцій фенолів (Палфий Ф. Ю. и соавт., 1974) та Cr, Mn, Zn, Fe, Cu, Ge з використанням атомно-абсорбційного спектрофотометра СФ-115ПК (Влізло В. В. зі співавт., 2012). Крім цього, були проведені гістологічні (Волкова О. В. и соавт., 1982) (самиці F₁) та масометричні дослідження внутрішніх органів щурів (F₀, F₁) із визначенням коефіцієнтів їх маси (г/кг) – відношення маси органів у грамах до маси тіла, вираженої в кілограмах (Коцюмбас І. Я., 2006).

Утримання тварин та всі маніпуляції проводили відповідно до положень «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Результати досліджень опрацьовували методом варіаційної статистики, використовуючи пакет програм для математичного аналізу Microsoft Office Excel. Вірогідність різниць між статистичними характеристиками двох альтернативних сукупностей даних оцінювали за допомогою тесту t-Стюдента. Статистично вірогідними вважали зміни при P < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Імунофізіологічний стан організму щурів F₀ і F₁ поколінь за дії різних доз германію цитрату. Результати дослідження імунофізіологічного стану організму самиць щурів батьківського покоління вказують на стимулювальний вплив різних доз GeЦ та GeЦХС на вміст імуноглобулінів, тоді як вміст молекул середньої маси знижувався (табл. 2). Однак зростає рівень циркулюючих імунних комплексів і сіалових кислот у тварин за вживання германію цитрату – 20, 200 та 2000 мкг Ge.

Таблиця 2

Вміст імунних комплексів, глікопротеїнів та їх вуглеводних компонентів у крові самиць щурів F₀ (M±m, n = 5)

| Показники | Група | | | | | |
|-------------------------------------|-------------|---------------------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| | контрольна | дослідна, мкг Ge/кг м. т. | | | | |
| | I | II – 10 | III – 20 | IV – 200 | V – 200 | VI – 2000 |
| Загальні імуноглобуліни, г/л | 4,9±0,13 | 10,8±0,39*** | 8,5±0,53*** | 12,0±0,74*** | 10,1±0,28*** | 9,1±0,47*** |
| МСМ, ум. од. | 0,31±0,004 | 0,27±0,010** | 0,26±0,003*** | 0,21±0,005*** | 0,28±0,006*** | 0,29±0,004** |
| ЦК, ммоль/л | 35,2±1,92 | 39,5±0,64 | 60,6±1,86*** | 63,3±4,09** | 109,0±3,70*** | 75,5±3,43*** |
| Гексози, зв'язані з протеїнами, г/л | 1,63±0,06 | 1,72±0,02 | 1,75±0,09 | 1,64±0,12 | 1,83±0,07* | 1,90±0,07** |
| Сіалові кислоти, ум. од. | 135,6±5,23 | 136,4±4,51 | 209,4±2,66*** | 188,0±7,60*** | 198,2±7,71*** | 203,4±3,64*** |
| Церулоплазмін, ум. од. | 423,6±18,07 | 421,2±15,32 | 317,0±18,86** | 365,2±11,84* | 323,8±13,40** | 271,0±13,35*** |

Примітка. Тут і надалі різниця статистично вірогідна порівняно з першою (контрольною) групою: * – P < 0,05; ** – P < 0,01, *** – P < 0,001

Характерно, що зростає вміст гексоз, зв'язаних із протеїнами у крові самиць, яким випоювали германій цитрат, отриманий методом хімічного синтезу. Відзначено вищий вміст сіалових кислот у крові самиць III-VI груп, тоді як концентрація церулоплазміну у тварин цих груп знижувалася. Отримані результати щодо вищого вмісту глікопротеїнів у крові підтверджують властивість германію цитрату, отриманого методами нанотехнології та хімічного синтезу, змінювати глікопротеїновий статус і підвищувати імунофізіологічну здатність організму самиць щурів батьківського покоління. Про це свідчить зростання у крові щурів концентрації як глікопротеїнів, так і їх вуглеводних компонентів, що виступають як сигнальні молекули імунної системи та можуть впливати на їх імунну взаємодію.

Результати дослідження вмісту імуноглобулінів у крові вагітних самиць щурів F₁ вказують на неоднаковий вплив різної кількості германію цитрату у тварин дослідних груп (табл. 3). Тривале випоювання самицям F₁ GeЦ у кількості 20 мкг Ge зумовлювало збільшення у крові вмісту Ig та ЦК. Характерно, що застосування малої дози GeЦ у II дослідній групі зумовлювало зменшення вмісту ЦК, тоді як у III, IV та VI групах цей показник зберігався на рівні контролю. Концентрація МСМ не змінювалась за дії різної кількості GeЦ, тоді як випоювання GeЦХС зумовлювало вірогідне її зменшення ($P \leq 0,001$).

Таблиця 3

Імунні та глікопротеїнові комплекси крові вагітних самиць щурів F₁ ($M \pm m$, $n = 5$)

| Показники | Група | | | | |
|-------------------------------------|------------|---------------------------|--------------|-------------|---------------|
| | контрольна | дослідна, мкг Ge/кг м. т. | | | |
| | I | II – 10 | III – 20 | IV – 200 | VI – 2000 |
| Загальні імуноглобуліни, г/л | 6,7±0,40 | 7,4±0,60 | 8,1±0,47* | 6,9±0,52 | 7,2±0,31 |
| МСМ, ммоль/л | 0,25±0,004 | 0,26±0,004 | 0,25±0,005 | 0,25±0,003 | 0,22±0,004*** |
| ЦК, ум. од. | 88,0±4,32 | 69,8±2,02** | 98,0±3,94 | 83,0±3,08 | 88,0±3,02 |
| Гексози, зв'язані з протеїнами, г/л | 3,25±0,17 | 3,75±0,12* | 4,15±0,16** | 4,19±0,13** | 4,12±0,16** |
| Сіалові кислоти, ум. од. | 114,8±2,17 | 119,4±4,78 | 133,8±4,85** | 128,2±3,32* | 134,2±2,87*** |
| Церулоплазмін, ум. од. | 366,8±5,62 | 363,7±4,50 | 380,6±6,83 | 368,8±3,17 | 358,8±5,32 |

Встановлено зростання вмісту окремих глікопротеїнових компонентів у крові самиць дослідних груп, що може свідчити про стимулювальний вплив германію цитрату в застосованих дозах на їх синтез у печінці. Позитивний вплив германію цитрату на імунофізіологічний стан організму вагітних самиць щурів підтверджується вірогідним збільшенням у крові вмісту гексоз, зв'язаних з протеїнами на 15,4–28,9 % у всіх дослідних групах. Ця тенденція відзначена і для сіалових кислот, вміст яких у крові вірогідно збільшувався у самиць III групи на 16,5 % ($P < 0,01$), IV – на 11,7 % ($P < 0,05$), VI – на 16,9 % ($P < 0,001$) порівняно з контролем. Вірогідно вираженого впливу германію цитрату на вміст церулоплазміну в крові тварин F₁ дослідних груп не виявлено.

Аналіз імунофізіологічних показників крові самців щурів F₁ дослідних груп віком 2–2,5 місяця вказує на збереження аналогічної як для самиць, спрямованості змін щодо вищого вмісту імуноглобулінів, ЦІК, ГЗБ, сіалових кислот, але нижчого – молекул середньої маси порівняно з контрольною групою (табл. 4). Міжгрупові відмінності зазначених показників у самців, що менш виражені ніж у їхніх матерів, можуть зумовлюватися різною тривалістю вживання цитрату Ge для самиць (4 міс.) і самців (2–2,5 міс.). Вміст церулоплазміну у крові самців II, III і IV груп, на відміну від самиць, був вірогідно вищим, ніж у тварин контрольної групи.

Таблиця 4

Вміст імунних комплексів, глікопротеїнів та їх вуглеводних компонентів у крові самців щурів F₁ у віці 2–2,5 міс. (M±m, n = 6)

| Показник | Група | | | | |
|-------------------------------------|-------------|---------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | контрольна | дослідна, мкг Ge/кг м. т. | | | |
| | I | II – 10 | III – 20 | IV – 200 | VI – 2000 |
| Загальні імуноглобуліни, г/л | 12,7±0,34 | 14,1±0,39* | 13,8±0,36* | 13,3±0,44 | 13,0±0,38 |
| МСМ, ум. од. | 0,31±0,006 | 0,29±0,009* | 0,26±0,003*** | 0,29±0,003*** | 0,25±0,006*** |
| ЦІК, ммоль/л | 70,9±2,02 | 89,8±1,49*** | 110,3±2,06*** | 143,2±8,88*** | 98,6±4,21*** |
| Гексози, зв'язані з протеїнами, г/л | 1,27±0,05 | 1,24±0,05 | 1,50±0,09 | 1,53±0,08* | 1,69±0,06*** |
| Сіалові кислоти, ум. од. | 118,7±1,87 | 127,3±7,49 | 187,2±7,60*** | 164,7±5,08*** | 174,7±7,55*** |
| Церулоплазмін, ум. од. | 234,0±11,21 | 335,7±8,08*** | 326,0±4,79*** | 312,5±14,11** | 270,0±11,68 |

Однак у самців VI групи ця різниця не була вірогідною, що вказує на можливі відмінності впливу великої дози германію цитрату, який отримували методом хімічного синтезу, на обмін глікопротеїнів та їх вміст у периферичній крові. Отримані результати можуть свідчити про збереження основних закономірностей біологічної дії германію цитрату в застосованих дозах на гуморальну ланку імунної системи організму як самиць щурів, так і їх приплоду, зокрема самців F₁. Вищий вміст церулоплазміну в крові самців дослідних груп, але нижчий – у їх матерів порівняно з контролем, може зумовлюватися як тривалістю застосування германію цитрату, так і віковими й статевими особливостями його впливу.

Морфоструктурна характеристика імунокомпетентних тканин і органів самиць щурів покоління F₁. Дослідження впливу германію цитрату дозою 10 і 20 мкг Ge на гістологічну структуру селезінки самиць щурів F₁ вказують на збільшення кількості клітин білої пульпи та утворення лімфатичних вузликів із реактивними центрами (рис. 1). Це вказує на активну лімфопоетичну функцію органа. Тоді як доза 200 мкг Ge зумовлювала структурне порушення селезінки, що проявлялося гіперемією, набряком і повнокров'ям органа, зменшенням вмісту мікро- і макрофагів, атрофією лімфоїдних вузликів, що свідчить про пригнічення функції лімфоцитопоезу. Зростання коефіцієнтів маси селезінки у тварин за дії 20 і 200 мкг Ge може бути частково зумовлене посиленням кровонаповнення червоної пульпи.

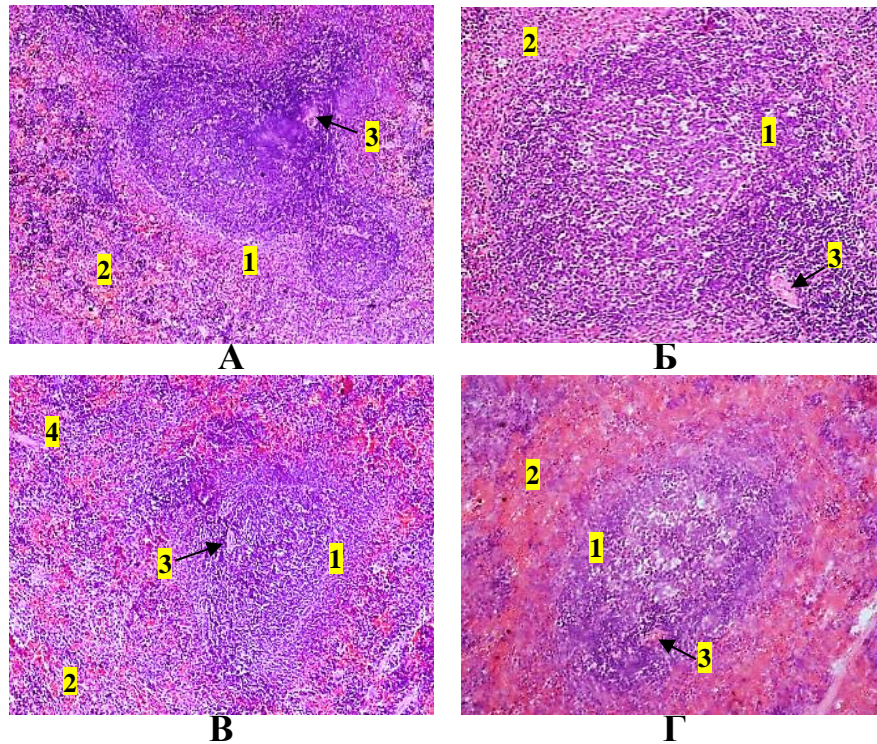


Рис. 1. Мікроструктура селезінки самиць щурів F_1 : А – контрольна (I); Б – 10 (II); В – 20 (III); Г – 200 мкг Ge/кг маси тіла (IV) дослідні групи. Гематоксилін і еозин. $\times 100$. (1 – біла пульпа; 2 – червона пульпа; 3 – судина; 4 – трабекула)

Мікроструктура печінки самиць щурів F_1 за вживання різних доз германію цитрату свідчить про зміни в гепатоцитах щурів дослідних груп, що було більш виражено за дії великої (200 мкг) дози GeЦ (рис. 2). Збільшення просвіту центральних і портальних вен вказує на застійну гіперемію печінки щурів за дії 20 і 200 мкг Ge.

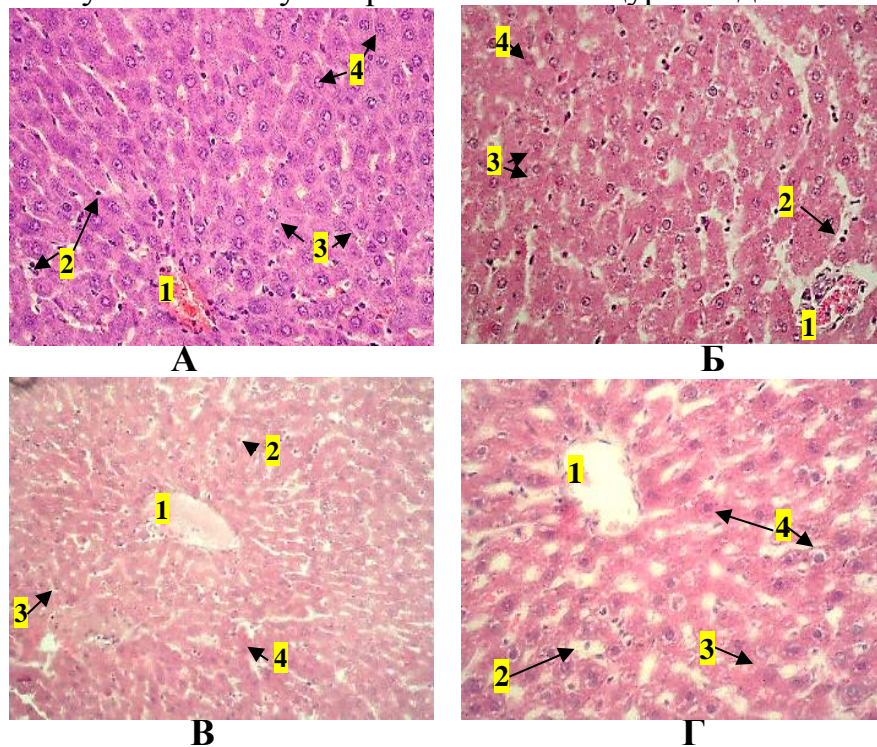


Рис. 2. Мікроструктура печінки самиць щурів F_1 : А – контрольна (I); Б – 10 (II); В – 20 (III); Г – 200 мкг Ge/кг маси тіла (IV) дослідні групи. Гематоксилін і еозин. $\times 100$. (1 – вени; 2 – клітини Купфера; 3 – гепатоцити; 4 – ядра гепатоцитів)

Зростання кількості жовчних капілярів у печінкових тріадах за дії 20 (4–8 шт.) та 200 (до 10 шт.) мкг Ge, а також зміни структури клітин Купфера вказують на посилену дезінтоксикаційну роботу цього органа. Встановлено, що у щурів II і III дослідних груп розвивались помірні гістоструктурні зміни гепатоцитів, які мали зворотний характер. Застосування щурам 200 мкг Ge зумовлювало більшу регенерацію клітин, порівняно з тваринами, які отримували 20 мкг. У печінці щурів за дії 200 мкг виявлено виражене порушення гемоциркуляції та атрофічно-дистрофічні зміни гепатоцитів.

Мікроструктура тимусу щурів, яким застосовували германій цитрат, у кількості 10 і 20 мкг Ge, вказує на поліпшення морфофункціонального стану та повноцінну імунореактивну здатність органа (рис. 3). Тривала дія 200 мкг Ge у самиць щурів провокувала помірний набряк стромы та звуження кіркової зони, внаслідок виведення Т-лімфоцитів, що призводило до зниження функціональної здатності цього імунокomпетентного органа. Дослідження інших авторів (цит. за Li L. J. et al., 2017) вказують, що високі концентрації Германію можуть впливати на активність тимусозалежних лімфоцитів і пригнічувати імунну систему.

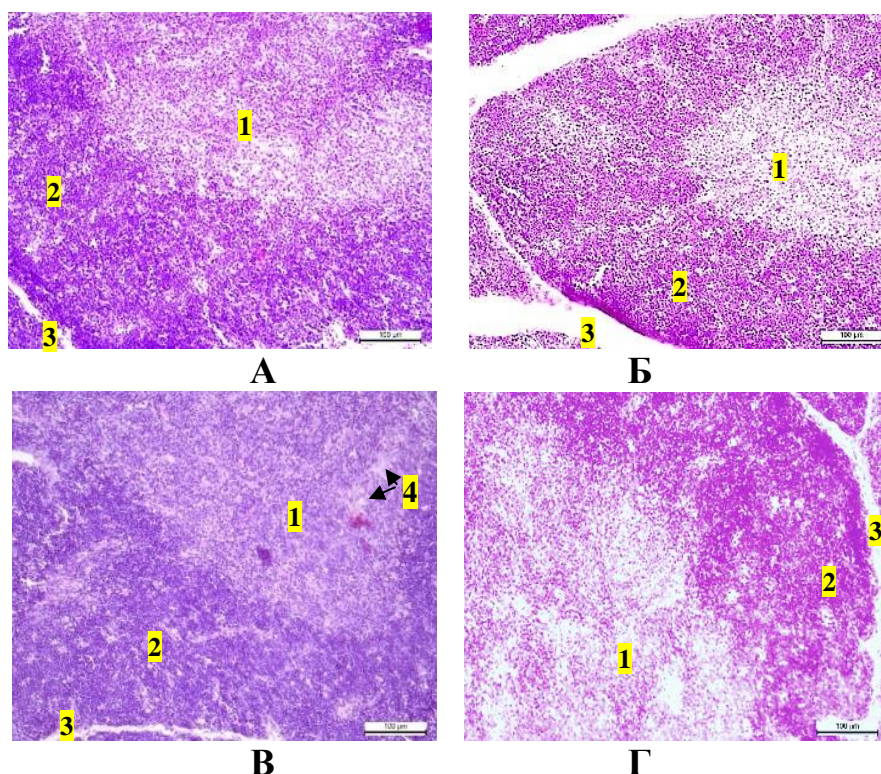


Рис. 3. Мікроструктура тимусу самиць щурів F₁: А – контрольна (I); Б – 10 (II); В – 20 (III); Г – 200 мкг Ge/кг маси тіла (IV) дослідні групи. Гематоксилін і еозин. x 100. 1 – мозкова зона; 2 – кіркова зона; 3 – капсула; 4 – тільця Гассаля

Морфоструктура лімфатичних вузлів брижі кишок самиць F₁ щурів, яким застосовували 10 і 20 мкг Ge, вказує на збільшення кількості лімфоїдних вузликів із світлими центрами і широкою мантийною зоною (рис. 4). У гермінативному центрі відзначено активну проліферацію і диференціацію лімфоцитів, паракортикальна зона широка, густо заповнена Т-лімфоцитами, м'якушеві тяжі мозкової зони інфільтровані лімфоцитами і плазмоцитами, що свідчить про поліпшення стану імунної системи.

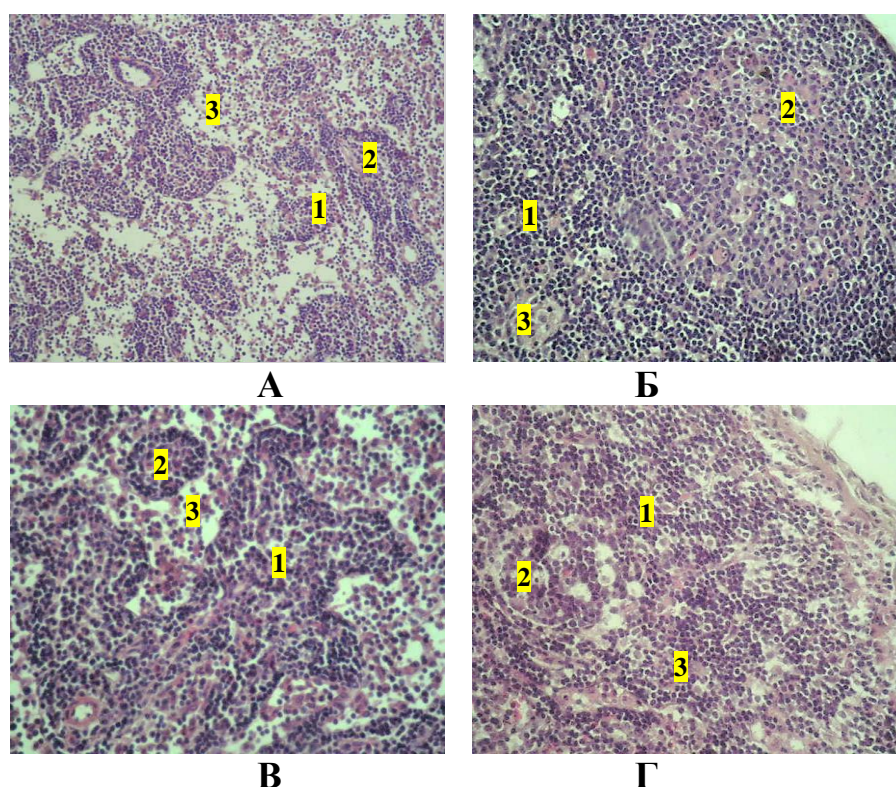


Рис. 4. Мікроструктура лімфатичного вузла самиць щурів F₁: А – контрольна (I); Б – 10 (II); В – 20 (III); Г – 200 мкг Ge/кг маси тіла (IV) дослідні групи. Гематоксилін і еозин. х 400. 1 – кіркова зона; 2 – лімфоїдний вузлик із центром розмноження; 3 – мозкова зона

У лімфатичних вузлах самиць виявлено набряк і розволокнення капсули та паренхіми, розширення центральних синусів, зменшення лімфоїдних вузликів, які мали нечітке окреслення і стоншену мантийну зону за дії 200 мкг Ge. Паракортикальна зона звужена зі зниженою кількістю лімфоцитів. М'якушеві тяжі стоншені, набряклі, заповнені малою кількістю лімфоцитів. Таким чином, за тривалого застосування германію цитрату у великих дозах різко зменшувався вміст клітин кіркової і мозкової зон у периферичних імунних органах, що вказує на пригнічення імунної системи. Виявлені порушення структури імунних органів у щурів за дії 200 мкг Ge свідчать про послаблення клітинного імунітету, пригнічення лімфопоетичної функції, що віддзеркалилось тенденційним зниженням кількості лімфоцитів і фагоцитарної активності нейтрофілів.

Дезінтоксикаційна здатність організму самиць F₀ і самців щурів F₁ за дії різних доз германію цитрату. Результати досліджень фракційного складу фенолів у тканинах самиць щурів батьківського покоління вказують на підвищення синтезу фенолсульфатів і фенолглюкуронідів у печінці, скелетних м'язах і нирках за дії 20 мкг GeЦ порівняно з контролем (рис. 5). Збільшувався рівень фенолів, кон'югованих із сірчаною кислотою у скелетних м'язах тварин VI групи, яким випоювали 2000 мкг Ge з GeЦХС і нирках V групи – 200 мкг. Тоді як рівень фенолів, кон'югованих із глюкуроновою кислотою, збільшувався у печінці самиць щурів V та в нирках – IV групи.

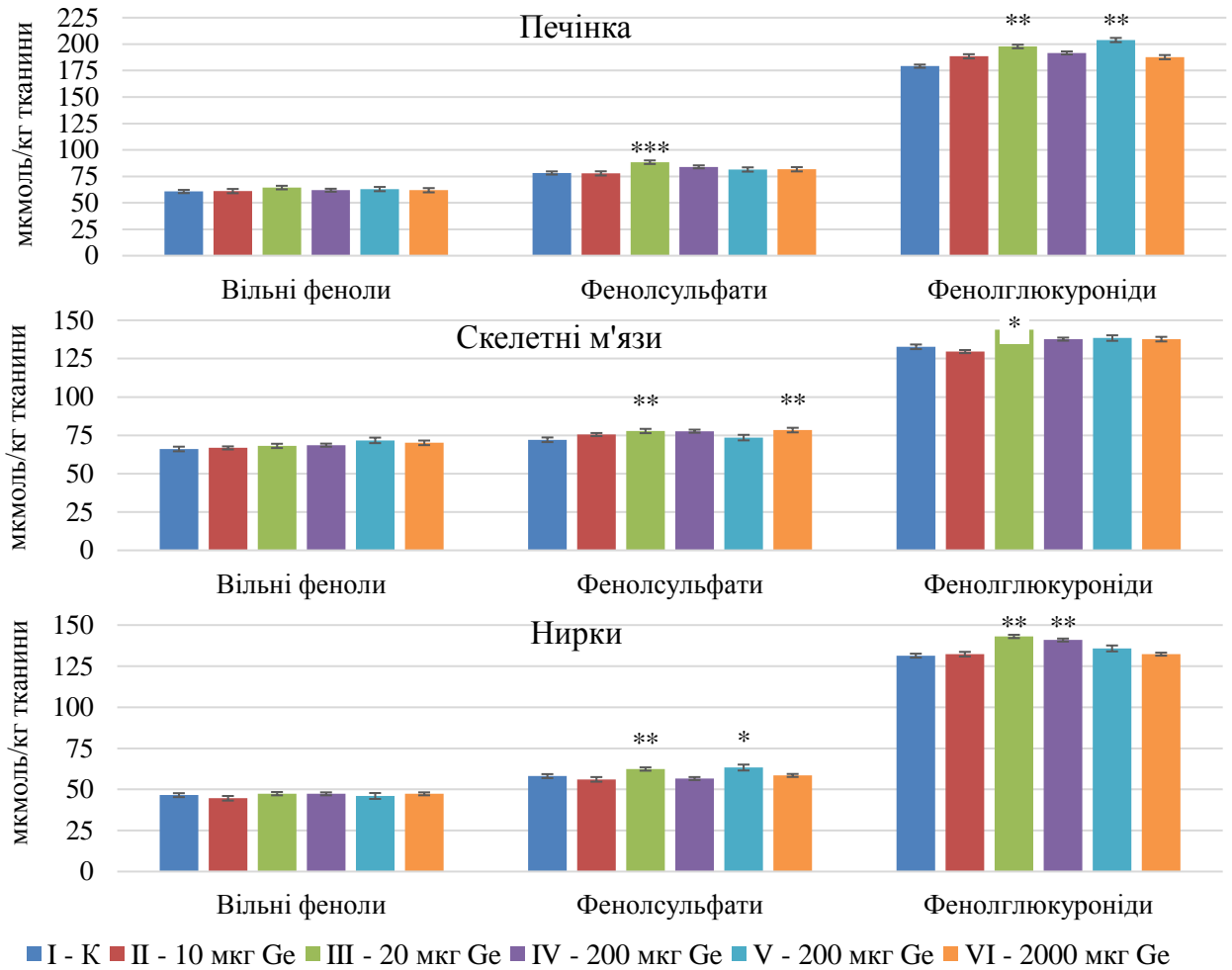


Рис. 5. Вміст фенолів у тканинах самиць щурів F₀ (M±m, n = 4)

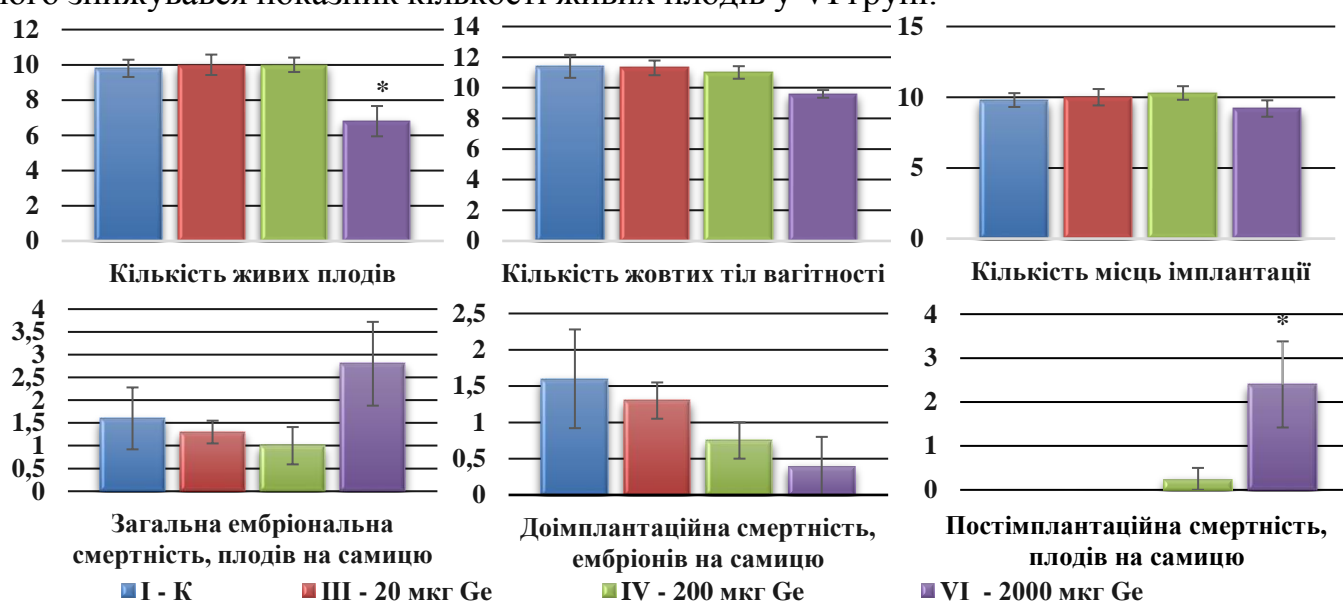
Ці дані свідчать про можливий слабовиражений токсичний вплив великих доз германію цитрату на організм самиць щурів батьківського покоління, що зумовлює посилення зв'язування їх і виведення з тканин печінки, нирок і м'язів у вигляді парних сполук.

Репродуктивна функція організму самиць щурів F₀ та F₁ за дії різних доз германію цитрату. Комплексним показником відтворювальної функції самиць є ефективність їх спаровування, що відображає фертильність тварин, яка може змінюватися за різних умов мінерального живлення. З'ясовано, що застосування германію цитрату, отриманого методом нанотехнології, самицям щурів за 3 тижні до спаровування не вплинуло негативно на їх фертильність, яка становила у контрольній і дослідних групах 100 %. Випоювання хімічно синтезованого германію цитрату в кількості 200 мкг Ge зумовлювало найнижчу фертильність самиць. Застосування великої дози (2000 мкг) цієї сполуки сприяло багатоплідності самиць VI групи (табл. 5). Відзначено також, що в разі підвищення дози германію цитрату з 10 до 200 мкг Ge самицям щурів батьківського покоління збільшувалася кількість щуренят F₁. Незважаючи на високі показники загибелі щуренят F₁ у дослідних і контрольній групах, найбільша збереженість їх була у тварин III та IV груп за дії 20 і 200 мкг Ge відповідно.

Багатоплідність самиць F_0 і динаміка змін кількості приплоду впродовж двох місяців лактації ($M \pm m$, $n = 5$)

| Група / доза Ge мкг/кг м. т. | Доба життя / кількість щуренят | | | |
|---------------------------------|--------------------------------|-----------|------------|------------|
| | 1 | 20 | 40 | 60 |
| I – контроль | 6,8±1,8 | 6,6±1,9 | 6,2±1,8 | 5,0±1,5 |
| II – 10 | 7,0±0,9 | 6,6±1,2 | 6,2±0,9 | 6,2±0,9** |
| III – 20 | 8,6±1,0** | 7,8±1,0* | 7,6±0,8** | 7,6±0,8*** |
| IV – 200 | 9,8±0,9*** | 8,6±1,2** | 8,4±1,2*** | 8,4±1,2*** |
| VI – 2000 | 10,6±1,3*** | 5,8±1,9** | 5,2±1,7 | 5,0±1,5 |

Аналіз показників репродуктивної функції організму самиць F_1 вказує на відсутність вірогідних змін, порівняно з контролем, за кількістю жовтих тіл вагітності, місць імплантації та живих плодів у тварин III і IV груп (рис. 6). Однак у самиць VI групи за дії 2 мг Ge цитрату, отриманого хімічним синтезом, середня кількість живих плодів на самицю, порівняно з контрольною групою, була меншою на 29 % ($P < 0,05$), що зумовлено високою постімплантаційною смертністю плодів у цій групі. Очевидно, довготривале застосування великої дози Ge у вигляді GeЦХС самицям F_1 чинило протилежний, порівняно з самицями F_0 , вплив на їх багатоплідність, унаслідок чого знижувався показник кількості живих плодів у VI групі.

Рис. 6. Показники репродуктивної функції організму самиць щурів F_1 ($M \pm m$, $n = 5$)

Застосований GeЦ дозою 200 мкг Ge (IV група) викликає також постімплантаційну загибель ембріонів і плодів, проте в 10,2 разу меншу, ніж у VI групі. У самиць контрольної (I) та дослідної (III) груп постімплантаційної смертності не виявлено. Однак у самиць I і III груп встановлено вищий рівень доімплантаційної загибелі ембріонів (8 і 5 відповідно), ніж у IV (3) і VI (2) групах. Це може вказувати на стимулювальний вплив більшої дози Ge, порівняно з меншими, на розвиток і приживлення ембріонів у щурів. Важливим чинником такого позитивного впливу може бути здатність Ge у комплексних сполуках переносити O_2 до тканин окремих органів і стимулювати його поглинання.

Підвищення дози Ge супроводжується появою постімплантаційної загибелі ембріонів у самиць IV (1 / 2,4 %) групи і високим її рівнем у VI (12 / 26 %) групі. Це зумовило найвищу загальну внутрішньоутробну смертність у самиць VI групи порівняно з III (5 / 11,1 %), IV (4 / 9,1 %) і контрольною (8 / 14 %) групами. Отже, застосування малих доз цитрату Ge зменшує доімплантаційну загибель ембріонів у самиць щурів, проте збільшення дози до 200 і 2000 мкг Ge/кг м. т. підвищує їх постімплантаційну смертність.



Рис. 7. Основні шляхи імунофізіологічного впливу германію цитрату

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вивчено вплив Ge у малій – 10, середній – 20, великій – 200 мкг/кг м. т. дозах у вигляді германій цитрату, отриманого нанотехнологічним способом і великих (200 і 2000 мкг) – хімічно синтезованого, на стан імунної, антиоксидантної та дезінтоксикаційної систем організму у лабораторних щурів двох поколінь різних статі й віку, а також репродуктивної здатності самиць F_0 і F_1 (рис. 7). З'ясовано особливості онтогенетичного розвитку самців щурів F_1 за дії застосованих доз германію цитрату. Обґрунтовано можливість використання малих

і середніх доз германію цитрату для стимулювання імунної та антиоксидантної систем організму, його репродуктивної здатності у самиць багатоплідних тварин.

1. Застосовані дози германію цитрату чинили регулювальний вплив на імунофізіологічний й антиоксидантний стан організму самиць щурів F_0 і F_1 із підвищенням у крові тварин F_0 вмісту імуноглобулінів, циркулюючих імунних комплексів, а F_0 і F_1 – сіалових кислот, гексоз, зв'язаних з білками (за дії великих доз), на тлі нижчого вмісту молекул середньої маси, церулоплазміну, меншої кількості лейкоцитів, лімфоцитів, моноцитів і тромбоцитів (крім дії 10 мкг). Вищий антиоксидантний захист організму зі зростанням каталазної, супероксиддисмутазної, глутатіонпероксидазної активності крові та зменшенням вмісту метаболітів пероксидних процесів відзначено у самиць F_1 , які отримували 20 мкг Ge.

2. Біологічна дія германію цитрату у самиць щурів F_0 характеризувалась зниженням аланін- і аспартатамінотрансферазної активності крові, вмісту Са, Р, триацилгліцеролів, креатиніну (200 і 2000 мкг), на тлі вищої його концентрації у тварин, які отримували 10 і 20 мкг Ge, та підвищенням вмісту фенолсульфатів і фенолглюкуронідів у тканинах печінки, нирок і м'язів за дії 20 мкг Ge. У крові самиць F_1 виявлено нижчий вміст Са за дії 10, 20 і 200 мкг Ge та альбуміну і триацилгліцеролів – 2000 мкг Ge на тлі вищого вмісту Р – 10 і 20 мкг Ge.

3. Регулювальний вплив германію цитрату на обмін мікроелементів у організмі самиць щурів F_0 і F_1 характеризувався змінами вмісту Cu, Co, Mn і Zn у тканинах печінки, нирок, легень і м'язів тварин F_0 , що залежали як від дози, так і від методу виготовлення германію цитрату. У тканинах самиць F_1 виявлено нижчі рівні Cu, Co, Fe, Zn і Ge за дії 20 і 200 (крім нирок) мкг, але вищий – Mn у тканинах печінки, нирок і м'язів тварин усіх дослідних груп та зниження його у легенях за дії 200 мкг.

4. Дія германію цитрату у самиць F_1 зумовлювала морфоструктурні зміни в їх імунокомпетентних органах, що характеризувались: збільшенням кількості та розмірів фолікулів і заповненням їх лімфоцитами у лімфатичних вузлах; зростанням кількості гепатоцитів у печінці, а тимоцитів і лімфоцитів – у тимусі; зменшенням кількості клітин у лімфатичних вузлах за дії 200 мкг Ge;

5. Онтогенетичні особливості впливу германію цитрату у самиць F_0 характеризувалися вищими показниками маси тіла до запліднення (крім 30 і 40 діб) та коефіцієнтів маси серця і легень, але нижчими – селезінки, нирок і печінки за дії 20 і 200 мкг Ge. Надходження 10 і 200 мкг Ge в організм самиць F_0 зумовлювало зменшення маси їх тіла, що більш виражено на 30-ту і 40-ву доби за дії 200 мкг Ge, отриманого методом хімічного синтезу.

6. Виявлено підвищення багатоплідності самиць щурів F_0 , більш виражене за дії 20, 200 і 2000 мкг Ge, проте збереженість щуренят була меншою з найнижчими показниками за дії 2000 мкг Ge. У самиць F_1 відзначено зниження доімплантаційної, але підвищення – постімплантаційної та загальної ембріональної летальності за дії 200 і 2000 мкг Ge, унаслідок чого кількість живих плодів у самиць, які отримували 2000 мкг Ge зменшувалася.

7. Застосування германію цитрату самицям F_0 під час лактації стимулювало ріст і розвиток щуренят F_1 у перші 20 діб життя, що більше виражено за дії 10 і 20 мкг Ge. Вплив германію цитрату у щурів F_1 зумовлював нижчу на 8,9 %

інтенсивність росту у тварин, які отримували 2000 мкг Ge, але вищу за дії 10, 20 і 200 мкг Ge. Констатовано стимулювальний вплив германію цитрату дозою 20 мкг Ge на розвиток ембріонів і плодів у самиць F₁ та інгібувальний – дозою 200 мкг Ge.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Храбко М. І. Вплив цитрату германію на імунофізіологічну активність організму щурів / Федорук Р. С., Храбко М. І., Долайчук О. П. // Фізіологічний журнал. 2017. Вип. 63. № 2. С. 65-72. *(Здобувачка брала участь у формуванні схеми досліджень, їх виконанні та аналізі результатів)*.
2. Храбко М. І. Розвиток організму та його гемопоетична і репродуктивна функції у самок щурів F₁ за дії різних доз цитрату германію / Федорук Р. С., Храбко М. І., Сейфулліна І. Й., Долайчук О. П. // Журнал "Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2016. Вип. 76. № 4. С. 5-11. *(Здобувачка виконала експериментальну частину дослідження, провела аналіз і опис результатів)*.
3. Патент України на корисну модель № 119458. МПК (2017.01): A61D 19/00, A01K 67/00, B82Y 5/00. Спосіб підвищення багатоплідності самок і збереженості їх приплоду у гризунів / Р. С. Федорук, М. І. Храбко. Опубл. 25.09.2017. Бюл. № 18. *(Здобувачка брала участь у розробці принципу корисної моделі, дослідженнях, підготовці матеріалів до патентування)*.
4. Храбко М. І. Вміст мікроелементів у тканинах самиць щурів F₀ та самців F₁ за впоювання нано і хімічно синтезованого германію цитрату / Храбко М. І., Федорук Р. С., Храбко М. І., Марцинко О. Е., Денис Г. Г. // Біологія тварин. 2017. Том. 19. № 1. С. 125-134. *(Здобувачка виконала експериментальну частину дослідження, провела аналіз та узагальнення результатів, їх опис)*.
5. Храбко М. І. Гістоструктура внутрішніх органів самиць щурів першого покоління за дії різних доз германію цитрату / Храбко М. І., Федорук Р. С., Мартин Ю. В., Тесарівська У. І., Шумська М. І. // Біологія тварин. 2017. Том. 19. № 4. С. 73-82. *(Здобувачка сформувала план, виконала експериментальну частину дослідження, аналіз результатів і написала статтю)*.
6. Храбко М. І. Метаболічні процеси в організмі самців щурів F₁ у період впоювання «наногерманію» цитрату і цитрату германію хімічно синтезованого / Храбко М. І., Федорук Р. С., Храбко М. І. // Вісник Львівського унів-ту. «Серія біологічна». 2017. Вип. 75. С. 158-166. *(Здобувачка виконала експериментальну частину дослідження, науковий і статистичний аналіз результатів)*.
7. Храбко М. І. Ріст, розвиток і репродуктивна функція самиць щурів та життєздатність їх приплоду за впоювання різних доз цитрату германію / Федорук Р. С., Храбко М. І., Цап М. М., Марцинко О. Е. // Біологія тварин. 2016. Том 18. № 3. С. 97-106. *(Здобувачка виконала експериментальну частину дослідження, взяла участь у написанні статті)*.
8. Храбко М. І. Фізіолого-біохімічні процеси в організмі самиць F₀ і самців F₁ щурів за умов впоювання їм «наногерманію» цитрату і цитрату германію хімічно синтезованого / Храбко М.І., Федорук Р. С., Долайчук О. П. // Вісник Львівського унів-ту. «Серія біологічна», 2016. Вип. 73. С. 226-234. *(Здобувачка виконала експериментальну частину дослідження, провела аналіз результатів і написала статтю)*.
9. Храбко М. І. Ріст і розвиток організму самців щурів F₁ та його імунофізіологічна активність у період впоювання різних доз нанотехнологічного і хімічно синтезованого цитрату германію / Храбко М. І., Федорук Р. С. // Вісник Київського нац. унів-ту ім. Т. Шевченка. 2016. Вип. 21. № 2. С. 39-43. *(Здобувачка сформувала схему досліджень, виконала їх експериментальну частину, статистично опрацювала і написала статтю)*.
10. Храбко М. І. Показники стану імунної та антиоксидантної систем у крові вагітних самиць щурів F₁ за дії різних доз цитрату германію / Храбко М. І., Федорук Р. С., Кропивка С. Й. // Вісник Київського нац. унів-ту ім. Т. Шевченка. Серія: «Проблеми регуляції фізіологічних функцій». 2017. Вип. 22. № 1. С. 50-53. *(Здобувачка виконала дослідження і написала статтю)*.
11. Храбко М. І. Регуляторний вплив наногерманію цитрату на вміст макро- і мікроелементів у тканинах вагітних самиць щурів F₁ / Федорук Р. С., Храбко М. І., Цап М. М., Денис Г. Г., Тесарівська У. І. // Вісник Київського нац. унів-ту ім. Т. Шевченка. Серія: «Проблеми регуляції фізіологічних функцій». 2017. Вип. 23. № 2. С. 47-50. *(Здобувачка виконала експериментальну частину дослідження, аналіз та узагальнення результатів)*.

12. Храбко М. И. Рост и развитие крысят F₁ при выпаивании им и самкам-матерям разных доз цитрата германия / Федорук Р. С., Храбко М. И., Долайчук О. П., Цап М. М. // Collection of works of SCIENTIFIC SYMPOSIUM WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION «Zootechnical science – an important factor for the european type of the agriculture», Moldova, Maximovca. 2016. С. 780-785. *(Здобувачка виконала експериментальну частину дослідження, статистичний аналіз даних).*
13. Храбко М. І. Фізіологічна роль органічних сполук германію / Храбко М. І., Долайчук О. П. // XIX з'їзд Українського фізіологічного товариства з міжнародною участю (24-25 травня 2015 р., м. Львів). Фізіологічний журнал. 2015. Вип. 61. № 3. С. 140-141. *(Здобувачка виконала експериментальну частину дослідження та взяла участь у написанні тез).*
14. Храбко М. І. Динаміка маси тіла і репродуктивна функція самок щурів та життєздатність приплоду за впоювання різних кількостей цитрату германію / Федорук Р. С., Храбко М. І. // Біологія тварин. 2015. Том. 17. № 3. С. 214. *(Здобувачка виконала експериментальну частину дослідження та взяла участь у написанні тез).*
15. Храбко М. І. Репродуктивна функція та маса самок щурів і життєздатність приплоду за впоювання нано- та хімічно синтезованого цитрату германію / Храбко М. І., Долайчук О. П. // Біологія тварин. 2015. Том. 17. № 4. С. 207. *(Здобувачка виконала експериментальну частину дослідження та взяла участь у написанні тез).*
16. Храбко М. І. Детоксикаційна здатність організму щурів у період впоювання різних кількостей цитрату германію / Храбко М. І. Федорук Р. С., Храбко М. І., Тесарівська У. І. // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні проблеми фізіології тварин» (23-25 червня 2016 р., м. Одеса): збірник тез Одеса, 2016. С. 52. *(Здобувачка виконала експериментальну частину дослідження та взяла участь у написанні тез).*
17. Храбко М. І. Ріст і розвиток самців щурів F₁ покоління за умов тривалого впоювання хімічно синтезованого германію цитрату / Храбко М. І., Марцинко О. Е., Цап М. М. // Міжнар. наук. практ. конф. «Актуальні проблеми сучасної біології, тваринництва та ветеринарної медицини (29-30 вересня 2016 р., м. Львів). Біологія тварин. 2016. Том. 18. № 3. С. 198. *(Здобувачка виконала експериментальну частину дослідження та взяла участь у написанні тез).*
18. Храбко М. І. Гематологічний і біохімічний профіль організму, показники маси тіла і внутрішніх органів вагітних самиць щурів F₁ за впоювання різних доз цитрату германію / Храбко М. І., Колещук О. І. // Матеріали XV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Молоді вчені у вирішенні актуальних проблем біології, тваринництва та ветеринарної медицини». Біологія тварин. 2016. Том. 18. № 4. С. 200. *(Здобувачка виконала експериментальну частину дослідження та взяла участь у написанні тез).*
19. Khrabko M. I. Microelements of female tissues of F₁ rats for the long-term effects of various doses of nano-germanium citrate / Fedoruk R. S., Khrabko M. I., Kaplunenko V. G., Tesarivska U. I., Denis G. G. // 33 Joint Annual Meeting of the German Society for Minerals and Trace Elements with Zinc-UK (28-30 September, Aachen): Abstract book. Aachen. 2017. P. 30. *(Здобувачка виконала експериментальну частину дослідження, аналіз та узагальнення результатів, взяла участь у написанні тез).*
20. Khrabko M. I. Mineral elements of tissues of females F₁ rats and their offspring for the effects of various doses of Ge citrate / Khrabko M. I., Fedoruk R. S., Kaplunenko V. G. // Central and Eastern European Conference on Health and the Environment (10-14 June, Krakow): Abstract book. Krakow. 2018. P. 161. *(Здобувачка виконала експериментальну частину дослідження, аналіз та узагальнення результатів, взяла участь у написанні тез).*

АНОТАЦІЯ

Храбко М. І. Імунофізіологічна, репродуктивна і дезінтоксикаційна функції організму щурів за дії германію цитрату. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.13 – фізіологія людини і тварин. – Львівський національний університет імені Івана Франка, Львів, 2019.

У дисертації вивчено вплив різних доз германію цитрату, одержаного методами нанотехнології та хімічного синтезу, на активність окремих систем організму щурів різних поколінь. З'ясовано стимулювальний вплив малої і середньої доз германію цитрату, отриманого методом нанотехнології, на імуніфізіологічний статус організму, а також інгібувальний – за великої дози. Германій цитрат хімічно синтезований зумовлює інгібувальний вплив за дії 200 мкг Ge на вміст імуноглобулінів, глікопротеїнів у крові щурів F₀, а також розвиток організму у самиць F₁. Доведено регулювальний вплив германію цитрату на онтогенетичний розвиток щуренят у двох поколіннях. Уперше отримано нові дані щодо гістологічної структури органів імунної системи щурів за тривалого впливу різних доз германію цитрату, відзначено зв'язок змін показників крові й тканин з особливостями будови вказаних органів. Виявлено вплив германію цитрату на репродуктивну здатність самиць F₀ і F₁, життєздатність і онтогенетичний розвиток їх щуренят. Експериментально доведено регулювальний вплив германію цитрату на розподіл Ca, P, Fe, Cu, Zn, Mn, Co і Ge у тканинах організму щурів.

Ключові слова: фізіологічний стан, розвиток організму, резистентність, гематологічні показники, дози германію, мінеральний обмін.

АННОТАЦІЯ

Храбко М. И. Иммунофизиологическая, репродуктивная и детоксикационная функции организма крыс при воздействии германия цитрата. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.13 – физиология человека и животных. – Львовский национальный университет имени Ивана Франко, Львов, 2019.

В диссертации изучено влияние различных доз германия цитрата, полученного методами нанотехнологии и химического синтеза, на активность отдельных систем организма крыс разных поколений. Установлено стимулирующее влияние низкой и средней доз германия цитрата, полученного методом нанотехнологии, на иммунофизиологический статус организма, а также ингибирующее – при высокой дозе. Германий цитрат химически синтезированный производит ингибирующее влияние при воздействии 200 мкг Ge на содержание иммуноглобулинов, гликопротеинов в крови крыс F₀, а также развитие организма у самок F₁. Доказано регулирующее влияние германия цитрата на онтогенетическое развитие крысят в двух поколениях. Впервые получены новые данные по гистологической структуре органов иммунной системы крыс при длительном влиянии различных доз германия цитрата, отмечена связь изменений показателей крови и тканей с особенностями строения указанных органов. Установлено влияние германия цитрата на репродуктивную способность самок F₀ и F₁, жизнеспособность и онтогенетическое развитие их крысят. Экспериментально доказано регулирующее влияние германия цитрата на распределение Ca, P, Fe, Cu, Zn, Mn, Co и Ge в тканях организма крыс.

Ключевые слова: физиологическое состояние, развитие организма, резистентность, гематологические показатели, дозы германия, минеральный обмен.

ANNOTATION

Khrabko M. I. Immunophysiological, reproductive and detoxification functions of the rats organism under the action of germanium citrate. – Manuscript.

Thesis for a Philosophy Doctor (PhD) degree in biological, specialty 03.00.13 – human and animal physiology. – Ivan Franko Lviv National University, Lviv, 2019.

The dissertation is devoted to the research of the influence of various doses of germanium citrate obtained by nanotechnology methods and chemical synthesis, on the activity of immune, antioxidant, detoxification and reproductive systems of the rats organism of different generations; clarification of immune-physiological influence of various germanium citrate doses; establishment of age, reproductive and systemic features of their influence at long-term application during pregnancy, lactation, breastfeeding period, physiological and reproductive maturation, embryonic and fetal development. The stimulating effect of low and average doses of nanogermanium citrate, obtained by the nanotechnology method was established on immune physiological and hematological parameters of the organism, and also on inhibiting – at high dose application. Chemically synthesized germanium citrate has an inhibitory effect at action of 200 μg Ge on the content of immune globulins, glycoproteins and their carbohydrate components in the blood of F_0 rats, as well as the growth and development of the organism and individual organs in F_1 females. The regulatory influence of the applied doses of germanium citrate on the ontogenetic development of young rats in two generations and less expressed on the internal organs indices according to the coefficients of the heart, liver, kidneys, testicular, lungs, and spleen masses were proved. For the first time new data was obtained on the histological structure of the immune system organs of rats at the long-term influence of various doses of germanium citrate, and the connection of changes in physiological and biochemical parameters of blood and tissues with morphological and structural features of these organs structure was noted. The dose-dependent influence of germanium citrate on the reproductive ability of rat females of F_0 and F_1 generations, resistance, viability and ontogenetic development of their young rats during 2-4.5 months of life was proved. Based on the determination of Ca, P, Fe, Cu, Zn, Mn, Co and Ge content in rat tissues, the regulatory influence of germanium citrate in the applied doses on their distribution in tissues and organs of rats dependence of the content of these elements on the dose and method of synthesis of germanium citrate was determined.

The application of different germanium citrate doses in females of two generations of rats caused regulatory influence on the immune physiological and antioxidant state of the organism. Influence of germanium citrate in F_0 female rats was characterized by a decrease in blood aminotransferase activity, concentration of Ca, P, triacylglycerols, creatinine – at action of 200 and 2000 μg , with an increase at the action of 10 and 20 μg Ge, as well as the content of phenolsulphates and phenolglucuronides in liver, kidney and muscles at action of 20 μg Ge. In the blood of F_1 females, a significantly lower Ca content at action of 10, 20 and 200 μg Ge; and albumin and triacylglycerols was detected - at the action of 2000 μg Ge against the background of higher P content in animals receiving 10 and 20 μg of Ge.

Application of germanium citrate increased the multiplicity of F_0 female rats fertility at action of 20, 200 and 2 000 μg Ge ($P < 0.001$), but the preservation of young rats at 20 and 40th days was lower in comparison to control in all experimental groups, with the lowest values at the action of 2000 μg Ge. In F_1 females, a decrease in preimplantation was observed, but an

increase in post-implantation and total embryonic lethality at action of 200 and 2,000 $\mu\text{g Ge}$, which resulted in a decrease in the number of live fetuses in females receiving 2000 $\mu\text{g Ge}$.

The application of germanium citrate to F_0 females during pregnancy and lactation stimulated the growth and development of F_1 young rats in the first 20 days of life at action of 10 and 20 $\mu\text{g Ge}$. Adding germanium citrate to F_1 rats in subsequent periods of ontogenesis provided higher in comparison to control intensity of their growth by 5.4; 12.2 and 5.0 %, respectively, on the 120 day of life at the action of 10, 20 and 200 $\mu\text{g Ge}$, but lower by 8.9 % - at the action of 2000 $\mu\text{g Ge}$. The stimulating effect of germination citrate in a dose of 20 μg on the development of embryos and fetuses in F_1 females and inhibiting - in a dose of 200 μg of Ge was established.

Application of different doses of germanium citrate resulted in a corrective effect on the state of the immune system of the F_1 male organism, with an increase in the content of medium molecules in the blood at the age of 2-2.5 months. At the age of 4-4.5 months, higher blood levels of immune globulins, sialic acids, and medium-molecules, but lower, in circulating immune complexes at action of 10, 20 and 2000 $\mu\text{g Ge}$ was established.

Key words: physiological state, organism development, resistance, hematological parameters, doses of germanium, mineral metabolism.