

РЕАЛЬНІ ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТКІВ НАНОТЕХНОЛОГІЙ У ВЕТЕРИНАРНІЙ ПРАКТИЦІ

В. Г. Каплуненко¹, І. К. Авдос'єва², А. Г. Пащенко¹

¹Український державний науково-дослідний інститут нанобіотехнологій
і ресурсозбереження, м. Київ

²Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів
та кормових добавок

Аналізується сучасний стан використання нанотехнологій у ветеринарії з точки зору проблем і досягнень. Показано, що використання у ветеринарії наночастинок як кінцевого продукту є проблематичним у зв'язку з нестабільністю їх властивостей і високим ризиком їх небезпечного впливу на організм тварин і людей. Характеризується перспектива використання у ветеринарії функціональних нанобіоматеріалів, що синтезовані на основі функціоналізації наночастинок і мають спрямованість біологічної дії. Теоретично і практично обґрунтовується перспектива використання карбоксилатів харчових кислот, отриманих за допомогою нанотехнологій, щодо вирішення важливих проблем ветеринарії. Визначається місце України серед розвинутих країн світу за рівнем нанотехнологічних розробок у ветеринарії.

Критичний аналіз здобутків нанотехнологій, що динамічно розвиваються і не менш активно афішуються протягом останніх 20 років у всіх розвинутих країнах світу, дозволяє тверезо оцінити як реальні досягнення нанотехнологій, так і реальні проблеми і ризики з ними пов'язані. При цьому особливо прискіпливим, з зрозумілих причин, має бути критичний аналіз здобутків нанотехнологій у взаємопов'язаних сферах – ветеринарній і гуманній медицині.

Безумовним і найбільшим досягненням нанотехнологій на цей час є створення вже цілої індустрії з виробництва різноманітних наноматеріалів — об'єктів, в яких хоча б один з розмірів був менше 100 нанометрів (1 нм = 10⁻⁹ м). Один нанометр (нм) відповідає величині приблизно всього 10 атомів водню. Бактерії вимірюються декількома сотнями нанометрів, а розміри багатьох вірусів — біля 10 нм. Білкові молекули здебільшого дорівнюють 1 нм, таку ж величину має спіраль молекули ДНК. Найменші елементи, які здатне розгледіти неозброєне око людини, дорівнює 10000 нм. Для порівняння, товщина людської волосини складає приблизно 50000 нм.

Наноматеріали і, насамперед, наночастинок володіють комплексом фізичних, хімічних властивостей та біологічною дією, які часто радикально відрізняються від властивостей цієї ж речовини у формі суцільних фаз або макроскопічних дисперсій.

У нанорозмірному стані слід виділити такі фізико-хімічні особливості поведінки речовин:

— по-перше, збільшення хімічного потенціалу речовин на міжфазному кордоні високої кривизни призводить до суттєвих змін розчинності, реакційної та каталітичної здатності наночастинок та їх компонентів;

— по-друге, велика питома поверхня наночастинок збільшує їх адсорбційну ємність, хімічну реакційну спроможність і каталітичні властивості, призводить до збільшення продукції вільних радикалів і активних форм кисню та руйнування біологічних структур;

— по-третє, малі розміри та різноманітність форм наночастинок дають можливість зв'язуватися їм з нуклеїновими кислотами, білками, вбудовуватися в мембрани, проникати в клітинні органели і тим самим змінювати функції біоструктур;

— по-четверте, велика адсорбційна активність за рахунок високо розвинутої поверхні наночастинок надає їм властивість ефективного сорбента і здатність поглинати на одиницю своєї маси набагато разів більше речовин, що адсорбуються, на відміну від макроскопічних дисперсій;

— нарешті, висока спроможність наночастинок до акумуляції.

Зрозуміло, що наночастинки, які володіють вищеназваними фізико-хімічними властивостями та біологічною дією, в порівнянні з традиційними аналогами — це нові види матеріалів і продукції, визначення потенційного ризику яких для здоров'я та життя людей і тварин є обов'язковим.

Однією з найскладніших проблем оцінки як користі, так і ризиків використання безпосередньо наночастинок у сфері ветеринарної і гуманної медицини є складність, якщо не неможливість точної систематизації фізико-хімічних і, відповідно, біологічних властивостей наночастинок за їх хімічним складом. Як показує практика досліджень фізико-хімічних властивостей широкого спектру наночастинок, ці властивості є функціями багатьох відомих і невідомих взаємопов'язаних параметрів: нанотехнології отримання наночастинок, часу, середовища, форми, розміру і кривої розподілу за розмірами в нанорозмірному діапазоні, хімічної чистоти, наявності електричного заряду на поверхні, наявності і складу стабілізуючої оболонки тощо. Образно кажучи, узагальнюючі властивості наночастинок якоїсь хімічної речовини це не більше, як «фантом», що може існувати лише у нашій уяві. Тому, точне прогнозування і користі, і небезпеки від застосування таких наночастинок є малоімовірним.

Європейська конференція «Нанотехнології: критична галузь в професійній безпеці та здоров'ї» (2007 р.) констатувала той факт, що досвід людства в використанні наночастинок досить малий, а можливий вплив комплексу їх властивостей на людський організм поки що мало вивчено. Тому до нанотехнологій необхідно застосовувати принцип перестороги та забезпечувати жорсткий контроль за безпечністю наночастинок на всіх етапах їх виробництва та використання [1].

Це має особливе значення, якщо мова йде про один із найважливіших напрямків у використанні нанотехнології, а саме: використання наночастинок та наноматеріалів в виробництві продуктів харчування. В доповіді для Міжнародної Ради з керування ризиком «Керування ризиком для застосування нанотехнологій в продуктах харчування і косметичних засобах» (2009 р.) відзначено, що занепокоєння у зв'язку з потенційним ризиком наноматеріалів на здоров'я людини та оточуюче середовище підвищується за недостатністю наукових досліджень щодо визначення характеристик безпечності наноматеріалів, які використовуються в продуктах харчування [2].

У цілому, вирішивши в основному питання виробництва наноматеріалів як таких, розвиток нанотехнологій закономірно підвів до питання якості і безпеки отримуваних наноматеріалів і, в тому числі, до питання їх функціональних властивостей стосовно конкретних галузей застосування [3]. При цьому функціоналізація наночастинок в значній мірі вирішує зазначену вище проблему стабільності і прогнозованості властивостей останніх, в тому числі і вплив на організм людей і тварин.

Функціоналізація наночастинок насамперед актуальне і важливе для ветеринарної і гуманної медицини, де вимоги до наноматеріалів, які в цьому випадку вірніше називати нанобіоматеріалами, найбільш жорсткі. Зокрема, нанобіоматеріали повинні відповідати таким основним вимогам:

— екологічна чистота;

— біосумісність с даним біологічним об'єктом (клітиною тварин і людей);

— програмована позитивна дія на біологічні об'єкти.

Зрозуміло, що отримання нанобіоматеріалів, які б повністю відповідали всім вищеназваним вимогам, є непростою задачею, але лише при таких умовах наноматеріали можна кваліфікувати як функціональні нанобіоматеріали. У випадку застосування

функціональних нанобіоматеріалів у тваринництві задача ще ускладнюється, оскільки ці матеріали повинні отримуватись у відповідних масштабах при доступній вартості.

До функціональних нанобіоматеріалів, які в цей час найбільш актуальні для ветеринарії, слід, в першу, чергу віднести мікроелементні композиції, оскільки за відношенням «вміст елемента — його вплив на життєдіяльність біологічного об'єкту» мікроелементи незрівнянні серед усіх елементів, присутніх в різноманітних біологічних об'єктах, в тому числі клітинах людей, тварин, мікроорганізмах.

У цей час як в Україні, так і в світі проблему насичення кормів для тварин життєвонеобхідними мікроелементами вирішують за рахунок неорганічних солей металів і таких хелатних сполук, що за своїм складом і структурою мало відповідають необхідним для клітин тварин і лише незначно засвоюються останніми. В результаті, здійснюється накопичення солей неорганічних металів в доквіллі, погіршується екологічний стан, знижується якість отримуваних продуктів харчування.

На цей час в Україні вже розроблені і апробовані у ветеринарній практиці перші наноматеріали, які відповідають всім умовам щодо функціональних нанобіоматеріалів і отримали загальну назву наноаквахелати.

За своєю будовою ці функціональні нанобіоматеріали уявляють собою комплексні сполуки, в яких у ролі комплексоутворювача виступають наночастинки, електрично заряджені зі знаком «мінус», тобто функціоналізація наночастинок здійснюється за рахунок наявності на їх поверхні електричних зарядів. Можливість отримання саме таких наночастинок дає ерозійно-вибухова нанотехнологія [4], що базується на новому фізичному ефекті в галузі концентрації високих енергій [5].

Наявність поверхневого електричного заряду у наночастинок відкриває широку можливість синтезувати різноманітні функціональні нанобіоматеріали у вигляді комплексних сполук, в яких в ролі комплексоутворювача виступають наночастинки, а у ролі лігандів — полярні молекули, в тому числі і природного походження (вода, карбонові харчові кислоти, амінокислоти, полісахариди тощо).

На цей час найбільш дослідженими є дві групи функціональних нанобіоматеріалів - гідратовані наночастинки і карбоксилізовані наночастинки. У першій групі у ролі лігандів виступають молекули води, у другій — карбоксильні групи харчових карбонових кислот. При цьому гідратовані наночастинки, що отримуються безпосередньо в процесі ерозійно-вибухового диспергування, є основою для отримання інших наноаквахелатів, в тому числі карбоксилізованих наночастинок.

Для певних випадків гідратовані наночастинки можна розглядати як закінчені функціональні нанобіоматеріали, оскільки завдяки своїй наногідратній оболонці вони мають можливість легко проникати через мембрани кліток і легко «розкриватися» з оболонок, що створює умову для їх високої активності при збереженні високої екологічної чистоти. Це дозволяє використовувати такі наночастинки усередині клітинних мембран для посилення або гальмування певних метаболічних процесів або впливати на фізичні властивості клітин, тканин одноклітинних і багатоклітинних організмів. Недарма нанотехнологи в таких країнах, як США, Англія та інших спрямовують свої зусилля на отримання саме гідратованих наночастинок, особливо якщо це стосується медицини і біології.

При необхідності молекули води в наногідратних оболонках заміщаються (частково або повністю) молекулами карбонових кислот, амінокислот або білків чи вуглеводів рослинного або тваринного походження, утворюючи широкий клас нових функціональних нанобіоматеріалів. Зокрема, перспективними для біологічних цілей є карбоксилізовані наночастинки, що містять в якості лігандів молекули біологічно сумісних харчових карбонових кислот.

Визнаючи в цілому важливість і перспективність функціональних нанобіоматеріалів, слід зазначити і певну обмеженість їх використання на цей час в такій галузі, як тваринництво.

Насамперед це пов'язано з певною складністю і високою вартістю їх отримання, недостатністю дослідження, вузькою спрямованістю біологічної дії, високими вимогами до зберігання, поводження тощо.

У той же час, як показали спільні напрацювання українських нанотехнологів-матеріалознавців, ветеринарів, медиків, біохіміків, фізико-хіміків (а нанотехнології — це насамперед, міждисциплінарний науково-технічний напрямок), найбільш плідним і перспективним є на цей час використання наночастинок у ветеринарії не як кінцевого продукту, а як вихідної сировини для отримання біосумісних нетоксичних хімічних сполук, які вже давно відомі і достатньо глибоко досліджені [6, 7], але отримання яких за допомогою класичних хімічних реакцій або неможливо, або проблематично.

Зокрема, плідним при розробці мікроелементних комплексів нового покоління було поєднання досягнень нанотехнології щодо отримання надактивних наночастинок біометалів («металів життя») і досягнень біонеорганічної хімії щодо з'ясування станів і форм знаходження цих біометалів в живих організмах. Більшість біометалів присутні та функціонують в організмі у вигляді більш, або менш складних біокомплексів [7]. Згідно з молекулярною масою біокомплекси поділяються на три групи: рухливі з малою масою, рухливі з середньою масою та нерухливі комплекси. До рухливих комплексів з малою масою відносяться комплекси біометалів з аніонами багатьох карбонових харчових кислот (лимонної, аскорбінової, оцтової, щавелевої та ін.). Відомо, що органічні кислоти створюють з біогенними металами добре розчинні комплекси, які значно підвищують їх біодоступність [8–10].

Тому перспективним напрямком у вирішенні проблеми збагачення кормів для тварин есенціальними біометалами є використання їх саме у тій формі, в якій вони присутні та функціонують в організмі — у формі карбоксилатів харчових кислот і, насамперед, у вигляді цитратів, які при попаданні в клітину безпосередньо беруть участь в одному з головних енергетичних обмінних циклах — циклі Кребса.

В останній час цитрати біометалів широко використовуються в харчовій промисловості для збагачення харчових продуктів мінеральними речовинами. Вони безпечні, проявляють антиоксидантну і радіопротекторну дію, позитивно впливають на серцево-судинну та імунну системи організму. Тому ці сполуки найбільш повно відповідають вимогам, що пред'являються до інгредієнтів у складі продуктів харчування [8]. Мінеральні речовини у вигляді цитратів дозволені до використання в харчових продуктах, в тому числі і для дитячого харчування [11–14]. Однак, цитрати металів, отримані за класичними хімічними методами, не завжди відповідають вимогам чистоти, а технології їх отримання трудомісткі та дорогі. Розроблено методи синтезу цитратів натрію, калію, кальцію, магнію і заліза [8], але в цьому переліку відсутні цитрати таких найважливіших для життєдіяльності організму тварин і людей елементи, як марганець, цинк, мідь, кобальт, молібден, хром, селен, кремній, германій, ванадій).

Авторами даної роботи створено пріоритетний напрямок в нанотехнології, за допомогою якого отримані карбоксилати харчових кислот навіть таких низькорекційних благородних металів як золото і срібло (цитрати, сукцинати і аскорбати срібла і золота) та надчисті карбоксилати основних харчових кислот біогенних металів (цинку, магнію, калію, марганцю, заліза, міді, кобальту, молібдену, хрому, селену, кремнію, германію, ванадію) [15–21]. Отримання вказаних карбоксилатів здійснюється в два етапи. Спочатку шляхом диспергування високочистих гранул відповідних металів імпульсами електричного струму в медичній деіонізованій воді отримують водний колоїдний розчин наночастинок мікроелементів. На другому етапі отримують власне карбоксилати біогенних металів за реакцією прямої взаємодії високо хімічно активних наночастинок з харчовою карбоною кислотою. Оскільки до числа реагентів не входять інші речовини, а наночастинок повністю беруть участь в хімічній реакції утворення солей карбонових кислот, в результаті

утворюються продукти високої хімічної чистоти і, що особливо важливо, які не містять реакційно-здатних наночастинок елементарного металу. Оскільки при одержанні вказаних карбоксилатів були застосовані нанотехнології, вони названі нами «нанокарбоксилати» і їх в певній мірі можна формально віднести до однієї з груп наноаквахелатів (є хелатами, містять воду і отримані через наночастинок).

Використання у ветеринарії мікроелементів саме у вигляді зв'язаних сполук — нанокарбоксилатів, а не вільних наночастинок цих мікроелементів знімає одну із дуже важливих і, на нашу думку, повністю обгрунтованих проблем – можливих ризиків для здоров'я тварин і людей з боку високо реакційно-спроможних і мало контрольованих наночастинок, властивості яких постійно змінюються з плином часу та зміною середовища.

На сьогодні дефіцит мікроелементів в харчуванні населення визнано проблемою світового рівня [22–28]. Це явище характерне для всіх країн — від Африки і Азії до Європи та Америки. Зокрема, нестачу заліза має більше 1 млрд. населення Землі, хрому — до 3,0 млрд., міді — до 3,8 млрд., цинку — 4,5 млрд. За визначенням експертів ВООЗ, дефіцит мікроелементів стане головною кризою в харчуванні населення Землі в XXI столітті [25]. Не менш гостро стоїть проблема дефіциту мікроелементів стосовно сільськогосподарських тварин, без яких неможливе забезпечення людей повноцінною їжею. Тому можливість збагачення мікроелементами (екологічно чистими, біодоступними!) продуктів харчування людей [29,30] і кормів сільськогосподарських тварин [31–38] є безумовним реальним спільним здобутком українських нанотехнологів та фахівців з гуманної і ветеринарної медицини.

До реальних здобутків української нановетеринарії слід також віднести розробку антимікробних комплексів зовнішнього і внутрішнього використання на основі нанокарбоксилатів металів з біоцидними властивостями. Як показали дослідження на різних видах сільськогосподарських і домашніх тварин, а також корисних комах, ці антимікробні комплекси володіють сукупністю унікальних для ветеринарної практики властивостей – нетоксичні щодо людей, тварин, корисних комах і мікроорганізмів, мають широкий спектр пролонгованої антимікробної дії — активні проти всіх типів патогенних мікроорганізмів, вірусів, грибів, спор, мікобактерій туберкульозу тощо, володіють вираженою дезінвазійною ефективністю, при їх застосуванні не формуються резистентні штами.

Розробки української нановетеринарії вже вийшли за межі лабораторій і активно досліджуються і впроваджуються на тваринницьких фермах і у ветеринарних клініках. За результатами досліджень у цій сфері отримано десятки патентів, надруковано десятки статей і 4 змістовні монографії [31–34], в яких представлені нанотехнологічні нароби практично щодо основних проблем у ветеринарії.

У цілому, на заключення слід зазначити, що маючи ще за радянських часів потужні ветеринарну і матеріалознавську школи, які в основному вдалося зберегти, і поєднавши зусилля ентузіастів-ветеринарів і ентузіастів-нанотехнологів, що розуміють основні проблеми у ветеринарії і реальні можливості їх вирішення за допомогою нанотехнологій, Україна за здобутками нанотехнологій у ветеринарії на цей час вийшла на одне з провідних місць у світі і має значний потенціал посилити свої позиції у цій сфері.

ВИСНОВКИ

1. Нанотехнології динамічно розвиваються в усіх розвинутих країнах світу і на цей час стосуються практично всіх сфер людської діяльності і, в тому числі, в значній мірі стосуються ветеринарії.

2. Головним досягненням нанотехнологій на цей час є можливість індустриального виробництва різноманітних наночастинок, проте використання у ветеринарії наночастинок як кінцевого продукту є проблематичним у зв'язку з нестабільністю їх властивостей і високим ризиком їх небезпечного впливу на організм тварин і людей.

3. Певні перспективи використання у ветеринарії мають функціональні нанобіоматеріали, що синтезовані на основі функціоналізації наночастинок і мають спрямованість біологічної дії.

4. Найбільшу перспективу використання у ветеринарії на цей час мають карбоксилати харчових кислот, що отримані за допомогою нанотехнологій і за своєю формою, і біосумісністю близькі до, тих що функціонують в організмі тварин і людей.

5. Нанотехнологічні розробки на цей час стосуються практично всіх основних проблем у ветеринарії, вони вже вийшли за межі лабораторій і активно досліджуються і впроваджуються на тваринницьких фермах і у ветеринарних клініках.

6. Україна за здобутками нанотехнологій у ветеринарії на цей час вийшла на одне з провідних місць у світі і має значний потенціал посилити свої позиції у цій сфері.

THE REAL PROSPECTS OF DRAWING ON ACCOMPLISHMENTS OF NANOTECHNOLOGIES IN VETERINARY PRACTICE

V. G. Kaplunenko¹, I. K. Avdosjeva², A. G. Paschenko¹

¹Ukrainian State Research Institute of Nanobiotechnologies and maintenance of resources, Kyiv

²State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives

S U M M A R Y

The modern state of the using of nanotechnologies in veterinary science from point of problems and achievements is analysed. It is demonstrated that the using of nanoparticles as the finished good is problematic for veterinary science in connection with instability of nanoparticles properties and high risk of nanoparticles harmful effect on the organism of animals and people. The prospect of the using of functional nanobiomaterials in veterinary science is characterized. These nanobiomaterials are synthesized by of functionalization of nanoparticles and have an orientation of biological action. In theory and practically the prospect of using of food acids nanocarboxylates for decision of important problems of veterinary science is grounded. These carboxylates is produced by of using of nanotechnologies. The Ukraine level of nanotechnology developments in veterinary science among the developed countries of the world is determined.

РЕАЛЬНЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДОСТИЖЕНИЙ НАНОТЕХНОЛОГИЙ В ВЕТЕРИНАРНОЙ ПРАКТИКЕ

В. Г. Каплуненко¹, И. К. Авдос'ева², А. Г. Пащенко¹

¹Украинский государственный научно-исследовательский институт нанобиотехнологий и ресурсозбережения, Киев

²Государственный научно-исследовательский контрольный институт ветеринарных препаратов и кормовых добавок

А Н Н О Т А Ц И Я

Анализируется современное состояние использования нанотехнологий в ветеринарии с точки зрения проблем и достижений. Показано, что использование в ветеринарии наночастиц, как конечного продукта, является проблематичным в связи с нестабильностью их свойств и высоким риском их опасного влияния на организм животных и людей. Характеризуется перспектива использования в ветеринарии функциональных нанобiomатериалов, которые синтезированы на основе функционализации наночастиц и

имеют направленность биологического действия. Теоретически и практически обосновывается перспектива использования карбоксилатов пищевых кислот, полученных с помощью нанотехнологий, относительно решения важных проблем ветеринарии. Определяется место Украины среди развитых стран мира за уровнем нанотехнологических разработок в ветеринарии.

ЛІТЕРАТУРА

1. *European Nan OSH Conference – Nanotechnologies: A Critical Area in Occupational Safety and Health* (Фінляндія, Хельсинки, 3-5 грудня 2007 року). - <http://www.nanowerk.com>.
2. Управление риском для применений нанотехнологий в продуктах питания и косметических средствах // Сборник: Проблемы окружающей среды и природных ресурсов. Обзорная информация. — М., 2009. Вып 5. — С. 3–79.
3. *Елесеєв А. А.* Функциональные наноматериалы / А. А. Елесеєв, А. В. Лукашин; под ред. Ю. Д. Третьякова. — М.: ФИЗМАТЛИТ, 2010. — 456 с.
4. Патент на корисну модель 29855 Україна, МПК (2006) А61N1/40 В01J 13/00 Н01J19/00. Спосіб отримання негатавно заряджених наночастинок «Ерозійно-вибухова нанотехнологія отримання негатавно заряджених наночастинок» / Косінов М. В., Каплуненко В. Г. - №u2007 11782; Заявник та патентоволодар — Косінов М. В., Каплуненко В. Г.; Заявл. 25.10.2007 Опубл. 25.01.2008, Бюл. № 2.
5. Патент на корисну модель 28943 Україна, МПК В22F 9/14 Спосіб керування ефектом самоконцентрації енергії в локальних мікрооб'ємах провідника, який, перебуваючи в пружному середовищі, що кавітує, знаходиться в електричному ланцюзі з розрядним проміжком / Косінов М. В., Каплуненко В. Г. ; Заявник та патентоволодар — Косінов М. В., Каплуненко В. Г. — №u2007 09952; Заявл. 05.09.2007; Опубл. 25.12.2007, Бюл. № 21.
6. *Яцимирский К. Б.* Константы нестойкости комплексных соединений / К. Б. Яцимирский, В. П. Васильев. — М.: Издательство Академии наук СССР, 1959. — 205 с.
7. *Яцимирский К. Б.* Биологические аспекты координационной химии / К. Б. Яцимирский, Ю. И. Братушко, Л. И. Бударин и др.; под редакцией К. Б. Яцимирского. — К.: Наукова думка, 1979. — 268 с.
8. *Новинюк Л. В.* Цитраты – безопасные нутриенты / Л. В. Новинюк // Пищевые ингредиенты: сырье и добавки. — 2009. — № 1. — С. 70–71.
9. *Новинюк Л. В.* Железосодержащие соли лимонной кислоты для обогащения продуктов ценными нутриентами / Л. В. Новинюк // Пищевые ингредиенты: сырье и добавки. — 2008. — № 2. — С. 64–66.
10. *Евелева В. В.* Молочная кислота и лактаты в пищевой промышленности / В. В. Евелева, Д. Х. Кулев, Т. М. Черпалина, И. Н. Филимонова // Пищевые ингредиенты: сырье и добавки — 2009. — № 2. — С. 52–53.
11. САС (Codex Alimentarius Commission). Codex standart for infant formula. — Codex stan. — 1981. — 72 p.
12. Commission Directive 2006/141/EC of 22 December 2006 on infant formulae and follow-on. — Geneva: WHO, 2006.
13. Commission directive 2006 /125/ EC of 5 December 2006 on processed cereal-based foods and baby foods for infants and young children. — Geneva: WHO, 2006.
14. Гигиенические требования по применению пищевых добавок: Санитарно – эпидемиологические правила и нормативы: СанПин 2.3.2. 1293–03. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003. — 416 с.
15. Патент на корисну модель 39397 Україна, МПК (2009) С07С 51/41, С07F 5/00, С07F 15/00, С07С 53/00. Надчистий водний розчин нанокарбоксилату металу / Косінов М. В.,

Каплуненко В. Г. — №u2008 11445 ; Заявник та патентоволодар — Косінов М. В., Каплуненко В. Г.; Заявл. 23.09.2008; Опубл. 25.02.2009. Бюл. № 4.

16. Патент на корисну модель 39392 Україна, МПК (2006): C07C 51/41, C07F 5/00, C07F 15/00, B82B 3/00. Спосіб отримання карбоксилатів харчових кислот з використанням нанотехнології / Косінов М. В., Каплуненко В. Г. - №u2008 11394; Заявник та патентоволодар — Косінов М. В., Каплуненко В. Г.; Заявл. 22.09.2008; Опубл. 25.02.2009, Бюл. № 4.

17. Патент на корисну модель 38391 Україна, 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» / Косінов М. В., Каплуненко В. Г. — №u2008 10939; Заявник та патентоволодар — Косінов М. В., Каплуненко В. Г.; Заявл. 08.09.2008; Опубл. 12.01.2009, бюл. № 1.

18. Патент на корисну модель 49049 Україна, МПК (2009): C07C 51/41, C07F 5/00, C07F 15/00, C07C 53/00, B82B 3/00. Надчистий нанокарбоксилат / Косінов М. В., Каплуненко В. Г. — №u2009 12024 ; Заявник та патентоволодар - Косінов М. В., Каплуненко В. Г.; Заявл. 23.11.2009; Опубл. 12.04.2010, Бюл. № 7.

19. Патент на корисну модель 49050 Україна, МПК (2009): C07C 51/41, C07F 5/00, C07F 15/00, C07C 53/00, B82B 3/00. Спосіб Каплуненка-Косінова отримання карбоксилатів з використанням нанотехнології / Косінов М. В., Каплуненко В. Г. — №u2009 12025 ; Заявник та патентоволодар — Косінов М. В., Каплуненко В. Г.; Заявл. 23.11.2009; Опубл. 12.04.2010, Бюл. № 7.

20. Патент на корисну модель 52531 Україна, МПК (2009): C07C 51/41, C07F 5/00, C07F 15/00, C07C 53/126 (2006.01), C07C 53/10 (2006.01), A23L 1/00, B82B 3/00. Надчистий водний розчин карбоксилату металу / Косінов М. В., Каплуненко В. Г. — №u2010 3289; Заявник та патентоволодар — Косінов М. В., Каплуненко В. Г.; Заявл. 22.03.2010; Опубл. 25.08.2010, Бюл. № 16.

21. Патент на корисну модель 56188 Україна, МПК (2011.01): C07C 51/41, C07F 15/00, C07C 53/00, B82B 3/00. Спосіб отримання карбоксилату металу з використанням нанотехнології / Косінов М. В., Каплуненко В. Г. — №u2010 5869; Заявник та патентоволодар - Косінов М. В., Каплуненко В. Г.; Заявл. 17.05.2010; Опубл. 10.01.2011, Бюл. № 1.

22. Comparative analysis of nutrition policies in the WHO European Region. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1998. <http://www.euro.who.int/document/EUR/ICP/LVNG010201.pdf>.

23. Питание и здоровье в Европе. Резюме / Под ред. А. Robertson, С. Tirabo, Т. Lobetein и др. — Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2003. — 38 с. <http://www.euro.who.int/document/e78578r.pdf>.

24. Руководство программы СИНДИ по питанию. — Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2003. — 38 с. <http://www.euro.who.int/document/e70041r.pdf>.

25. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. – Geneva: WHO, 2003. — 149 p. http://whglibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_916.pdf.

26. Руководство по профилактике в практическом здравоохранении (Адаптированный вариант рекомендаций ВОЗ «Prevention in primary care»). — М., 2000. — 216 с.

27. Статистичний щорічник України за 2007 рік. Державний комітет статистики України. — К.: Консультант, 2008. — 572 с.

28. Глобальная стратегия ВОЗ по питанию, физической активности и здоровью: Руководство для стран по мониторингу и оценке осуществления. — Женева: ВОЗ, 2009 – 47 с. <http://www.euro.who.int/document/E81507r.pdf>.

29. Сердюк А. М. Нанотехнології мікронутрієнтів: проблеми, перспективи та шляхи ліквідації дефіциту макро- та мікроелементів // А. М. Сердюк, М. П. Гулич, В. Г. Каплуненко, М. В. Косінов // Журн. АМН України. — 2010. — Т. 16, №1. — С. 107–114.

30. *Сердюк А. М.* Нанотехнології мікронутрієнтів: питання безпечності та біотичності наноматеріалів при виробництві харчових продуктів / А. М. Сердюк, М. П. Гулич, В. Г. Каплуненко, М. В. Косинов // Журн. АМН України. — 2010. — Т. 16, № 3. — С. 467–473.
31. *Борисевич В. Б.* Наноматеріали в біології. Основи нановетеринарії / В. Б. Борисевич, В. Г. Каплуненко, Косинов М. В. та ін.; під ред. В. Б. Борисевича, В. Г. Каплуненка. — К.: Авіцена, 2010. — 416 с
32. *Борисевич В. Б.* Здобутки нанотехнології у лікуванні та профілактиці хвороб тварин. Нановетеринарія. (Впровадження інноваційних технологій) / В. Б. Борисевич, Б. В. Борисевич, Н. М. Хомин та ін.; під ред. В. Б. Борисевича. — К.: ДІА, 2009. — 184 с.
33. *Борисевич В. Б.* Нанотехнологія у ветеринарній медицині / В. Б. Борисевич, Б. В. Борисевич, В. Г. Каплуненко та ін.; під ред. В. Б. Борисевича, В. Г. Каплуненка. — Київ – Ужгород: Поліграф-центр «Ліра», 2009. — 231 с.
34. *Борисевич В. Б.* Наноматериалы и нанотехнологии в ветеринарной практике / В. Б. Борисевич., В. Г. Каплуненко, Н. В. Косинов и др.; под ред. В. Б. Борисевича, В. Г. Каплуненка. — Киев: Авицена, 2012. — 512 с.
35. *Авдосьєва І. К.* Вивчення ефективності добавки мікроелементної кормової “Мікростимулін” на проведення вакцинації бройлерів проти вірусних захворювань // Авдосьєва І. К., Мельничук І. Л., Регенчук В. В. та ін. / Птахівництво: Міжвід. темат. зб. — Харків 2012. — Вип. 69. — С. 37–41.
36. *Авдосьєва І. К.* Вплив препарату “Мікростимулін” на ефективність специфічних обробок бройлерів проти вірусних захворювань // Авдосьєва І. К., Мельничук І. Л., Регенчук В. В. та ін. / Птахівництво: Міжвід. темат. зб. — Харків 2012. — Вип. 68. — С. 10–14.
37. *Величко В. О.* Вплив добавки мікроелементної кормової “Мікростимулін” при вирощуванні бройлерів // Матеріали X міжнародного конгресу спеціалістів ветеринарної медицини // Авдосьєва І. К., Каплуненко В. Г. Київ, 2012. — С. 85–88.
38. Застосування наномікроелементної кормової суміші у птахівництві: Методичні вказівки / Коцюмбас І., Величко В., Каплуненко В. та ін. Київ, 2014. — 15 с.