

Вплив цитрату германію на імунофізіологічну активність організму щурів

Р.С. Федорук, М.І. Храбко, О.П. Долайчук

Інститут біології тварин НААН, Львів; e-mail: khrabko95@gmail.com, ecology@inenbiol.com.ua

Вивчали вплив різних доз цитрату наногерманію і хімічно синтезованого на імунофізіологічні механізми гомеостатичних реакцій в організмі щурів різного віку та фізіологічного стану. Встановлено, що щоденне застосування самицям щурів з приплодом цитрату германію, отриманого методами нанотехнології (II–IV групи) і хімічного синтезу (V–VI групи), в дозах 10 (II група), 20 (III група), 200 (IV та V групи) і 2000 (VI група) мкг/кг маси тіла, зумовлювало зміни імунофізіологічних показників в організмі всіх тварин. У крові самиць через 4 міс введення германію, а в щуренят-самиць V та VI груп на 60–65-ту доби життя, підвищувався вміст імуноглобулінів у 1,73–2,45 раза (самиці) і 1,05–1,1 раза (самці); циркулюючих імунних комплексів в 1,12–3,10 і 1,27–2,02 раза; сіалових кислот у 1,01–1,54 і 1,39–1,58 раза; гексоз, зв'язаних з білками в 1,12–1,17 і 1,20–1,33 раза відповідно. У всіх щурів знижувався вміст молекул середньої маси на 6–17 %, кількість тромбоцитів на 22–39 % у самиць і 6–23 % у самців, а також її фагоцитарна активність на 5,3–10,2 % та 4,4–5,7 % відповідно, що вказує на однакову спрямованість імунобіологічної дії цитрату германію у дорослих і молодих щурів різної статі. Концентрація церулоплазміну та кількість лейкоцитів знижувалась у самиць III–VI груп та зростала у самців II–VI груп. За показниками стану імунної системи і вмісту глікопротеїнів у крові аналізуються імунофізіологічні особливості впливу низьких і високих доз цитрату германію залежно від тривалості його надходження, а також у системній залежності організму матері та плоду. Отримані результати свідчать про статеві та вікові особливості функціонування гепатоімунного зв'язку в організмі цих тварин за умов тривалого навантаження германієм, біологічна дія якого більше виражена у щурів, які отримували його з розрахунку 20 і 200 мкг/кг. Ключові слова: імунофізіологія; щури; цитрат германію; кров; глікопротеїни; імуноглобуліни; гематологічні показники; наноматеріали.

ВСТУП

Імунна система відіграє важливу інтегруючу роль в регуляції фізіологічних функцій організму. Відповідно до «концепції небезпеки» Matzinger [1] імунофізіологічну активність організму визначають такі молекулярні фактори тканинного стресу, як позаклітинна ДНК, глікопротеїни, запальні цитокіни тощо [1, 2]. Ці молекулярні сигнали здатні запустити імунофізіологічні механізми активації компенсаторно-гомеостатичних реакцій, на перебіг яких суттєво впливають біологічно активні речовини, зокрема й сполуки германію (Ge). Залежно від хімічної будови, дози і шляхів уведення, органічні комплекси Ge можуть мати стосовно імунної системи як

© Р.С. Федорук, М.І. Храбко, О.П. Долайчук

стимулювальний, так і супресорний вплив [3–5]. Імуностимулювальна дія супроводжується індукцією γ -інтерферону, який бере участь в імунокорекції Т-клітин і макрофагів [4, 5], тоді як імунодепресивна — пригніченням синтезу антитіл [5, 6].

Багатогранна біологічна роль сполук Ge зумовлює значний науковий інтерес щодо фізіологічних ефектів його органічних комплексів, що узагальнені у низці оглядів [4–6]. Доведено, що Ge майже рівномірно розподіляється в органах і тканинах організму і понад 90 % його виводиться з сечею [5, 6]. В організмі людини і тварин цей елемент стимулює імунну функцію [4, 7], бере участь у перенесенні кисню до тканин,

попереджуючи розвиток гіпоксії [5, 8], а також коригує рух елементів у нервових клітинах і знижує поріг больової чутливості [4, 5]. У вигляді органічних сполук Ge посилює продукування γ -інтерферону і факторів резистентності [5, 7], підвищує активність фізіологічних систем організму [8, 9] і репродуктивну здатність тварин [6, 9]. Отримання водного розчину цитрату Ge з використанням методу нанотехнології [10] відкрило нові можливості його застосування в біології, медицині, ветеринарії [6, 8, 11]. Раніше нами відзначено стимулювальний вплив цитрату Ge на фізіологічну реактивність й антиоксидантну здатність організму щурів [8], його детоксикаційну [5, 6] та репродуктивну [9] функції. Застосовані у таких дослідженнях дози Ge значно коливалися і зумовлювали неоднаковий вплив на окремі системи організму. У цьому контексті актуальною є проблема з'ясування фізіологічних механізмів порівняльної біологічної дії цитрату Ge, отриманого методами нанотехнології і хімічного синтезу, та визначення ефективних доз їх застосування. За сучасними поглядами органічні сполуки на основі наночастинок біометалів мають своєрідні властивості, що часто відмінні від їх макросполук, зокрема, вони регулюють обмінні процеси в клітинах за принципом роботи наномеханізмів [12]. Отже, вивчення імуніфізіологічних ефектів нанокарбоксилату Ge у вигляді його цитратної сполуки, що розпочато лише в останні роки [8, 9, 11], є актуальним напрямом досліджень і може сприяти розробленню нових лікарських засобів для профілактики імунodefіцитів і підвищення резистентності організму людини і тварин.

Мета нашого дослідження — порівняти вплив цитрату Ge у різних дозах, отриманого методами нанотехнології та хімічного синтезу, на імуніфізіологічну активність організму щурів.

МЕТОДИКА

Дослідження проведено на білих лабораторних щурах-самицях з приплодом, масою тіла 117–118 г віком 2–2,5 міс. Тварин поділили на 6 груп за принципом аналогів, по 5 тварин у кожній. До I контрольної групи ввійшли тварини, які отримували стандартний раціон упродовж усього періоду досліджень і воду без обмеження. Тваринам II – IV дослідних груп згодовували корми стандартного раціону і випоювали з водою цитрат наногерманію, виготовлений нанотехнологічним методом [10], у таких кількостях Ge: II – 10; III – 20 і IV – 200 мкг/кг маси тіла. Тварини V і VI груп отримували стандартний раціон та 200 і 2000 мкг/кг Ge відповідно, з цитрату германію хімічно синтезованого. Водний розчин цитрату наногерманію (1,2 г/дм³, рН 1,30) отримано від ТОВ “Наноматеріали і нанотехнології” м. Київ. Хімічно синтезований цитрат германію (1,452 г Ge/0,1 дм³, рН 0,31) був виготовлений співробітниками кафедри загальної хімії та полімерів Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова у рамках співпраці за договором між Інститутом біології тварин НААН та цього університету. Випоювання розчину цитрату наногерманію і хімічно синтезованого самицям щурів дослідних груп тривало до запліднення, впродовж вагітності та лактації. На 55–65-ту добу після родів самиць-матерів і 6–8 самців з групи отриманого приплоду I–IV і VI груп, а також 5 самиць V групи декапітували згідно з існуючими міжнародними вимогами і нормами гуманного ставлення до тварин (Страсбург, 1986 р., Закон України від 21.02.2006 р., №3447-IV). У крові визначали кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів на гематологічному аналізаторі (Mythic 18, Німеччина), фагоцитарну активність (ФА), фагоцитарний індекс (ФІ), фагоцитарне число (ФЧ), а також вміст імуноглобулінів (Ig) нефелометричним методом, молекул середньої маси, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), гексоз, зв'язаних з білками (ГЗБ), сіалових кислот і церулоплазміну [13].

Отриманий цифровий матеріал опрацьовано методом з використанням критерію t Стьюдента. Розраховували середні арифметичні величини (M) та їх похибки ($\pm m$). Зміни вважали вірогідними за $P \leq 0,05$. Для розрахунків використано комп'ютерну програму Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Імунофізіологічний вплив цитрату Ge в організмі самоць щурів зумовлював вірогідне підвищення в крові тварин II, IV, V і VI груп вмісту Ig на тлі зниження вмісту молекул середньої маси порівняно з їх значеннями у тварин контрольної групи (табл.1). Вищий вміст Ig у самоць щурів дослідних груп вказує на стимулювальний вплив цитрату Ge, отриманого як нанотехнологічним, так і хімічним методами, на синтез окремих їх класів у лімфоїдній тканині, що відзначали окремі дослідники за дії інших сполук Ge [3–5]. Характерно, що реакція імунної системи тварин за вмістом Ig суттєво не залежала від кількості отриманого цитрату Ge. Це підтверджується і міжгруповими вірогідними відмінностями вмісту ЦІК у тварин III–VI дослідних груп. Однак випоювання найниж-

чої дози (10 мкг/кг) самоцям II групи не викликало статистично вірогідного зростання цих компонентів у крові. Вміст ГЗБ у тварин II–IV груп виявляв тенденцію до підвищення, проте за дії цитрату Ge, отриманого методом хімічного синтезу, їх вміст у самоць V і VI груп вірогідно зростає. Це вказує на вищу імунофізіологічну реакцію — відповідь організму на дію Ge в цих концентраціях з боку фракцій глобулінів, що найбільше містять моноцукрів у глікопротеїнах крові.

Аналогічну спрямованість міжгрупових різниць, крім II групи, відзначено для сіалових кислот, вміст яких був вищим ($P < 0,001$) у самоць III–VI груп, а також для церулоплазміну, концентрація якого знижувалася ($P < 0,05 - 0,001$). Суттєве зниження вмісту церулоплазміну у крові самоць щурів III–VI дослідних груп може зумовлюватися здатністю Ge безпосередньо підвищувати активність супероксиддисмутази (СОД) [4–6]. Вказаний ензим конкурує з церулоплазміном у процесах антиоксидантного захисту організму, зокрема знешкодженні супероксидного радикала, що може знижувати вміст цього глікопротеїну. Можливо, цитрат Ge, як гепатопротектор, подібно до селену (Se), стимулював синтез антиоксидантів ензимної

Таблиця 1. Вміст імунних комплексів, глікопротеїнів та їх вуглеводних компонентів у крові самоць щурів ($M \pm m$, $n = 5$)

Показник	Контроль (I група)	Цитрат наногерманію, мкг Ge			Цитрат германію хімічно синтезований, мкг Ge	
		10 (II група)	20 (III група)	200 (IV група)	200 (V група)	2000 (VI група)
Імуноглобуліни, г/л	4,9 \pm 0,13	10,8 \pm 0,39***	8,5 \pm 0,53***	12,0 \pm 0,74***	10,1 \pm 0,28***	9,1 \pm 0,47***
Молекули середньої маси, ум.од.	0,31 \pm 0,004	0,27 \pm 0,010**	0,26 \pm 0,003***	0,21 \pm 0,005***	0,28 \pm 0,006***	0,29 \pm 0,004**
Циркуючі імунні комплекси, ммоль/л	35,2 \pm 1,92	39,5 \pm 0,64	60,6 \pm 1,86***	63,3 \pm 4,09**	109,0 \pm 3,70***	75,5 \pm 3,43***
Гексози, зв'язані з білками, г/л	1,63 \pm 0,06	1,72 \pm 0,02	1,75 \pm 0,09	1,64 \pm 0,12	1,83 \pm 0,07*	1,90 \pm 0,07**
Сіалові кислоти, ум. од.	135,6 \pm 5,23	136,4 \pm 4,51	209,4 \pm 2,66***	188,0 \pm 7,60***	198,2 \pm 7,71***	203,4 \pm 3,64***
Церулоплазмін, ум. од.	423,6 \pm 18,07	421,2 \pm 15,32	317,0 \pm 18,86**	365,2 \pm 11,84*	323,8 \pm 13,40**	271,0 \pm 13,35***

Примітка: тут і в табл. 2–4 * $P \leq 0,05$; ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,001$ порівняно з контролем.

ланки, зокрема СОД. Під час експериментальної корекції Se кадмієвої інтоксикації у тварин встановлено позитивну динаміку вмісту церулоплазміну з повним відновленням його показників до рівня контрольної групи на 21–28-ту добу та нормалізацією стану гепатоцитів [12].

Однаково спрямовані зміни як і для церулоплазміну відзначені й щодо ФА крові самиць III–VI дослідних груп зі збереженням цього показника у II групі на рівні контролю. У самиць щурів III–VI груп ФА крові вірогідно знижувалася порівняно з контролем, найнижче значення ФА і ФЧ відзначено в V групі (табл. 2). Однак ФЧ було меншим ($P < 0,05 - 0,01$) в IV – VI групах, а ФІ – зростав ($P < 0,05$) тільки у III групі.

Очевидно, застосовані кількості Ge зумовлювали дозозалежні особливості впливу на клітинну та гуморальну ланки імунної системи самиць щурів. Підвищений вміст Ig, ЦІК, ГЗБ та сіалових кислот у крові самиць дослідних груп вказує на активацію гуморальних чинників природної резистентності організму цих тварин. Однак нижче значення ФА і ФЧ у крові тварин III–VI груп може

свідчити про нормалізуючий вплив указаних концентрацій Ge як на загальну ФА крові, так і окремих лейкоцитів. Характерно, що Ge в концентрації в 20 мкг/кг зумовлював інший вплив на природну резистентність організму самиць III групи. Ця відмінність відзначалася підвищенням ($P < 0,05$) ФІ на тлі нижчої ($P < 0,01$) ФА порівняно з контролем. ФІ у самиць щурів III групи корелював із вмістом у крові сіалових кислот. Встановлені зміни ФА підтверджуються зменшенням кількості лейкоцитів у крові самиць III–VI груп. Характерно, що найменша доза (10 мкг/кг) не викликала вірогідних змін кількості лейкоцитів та їх окремих форм — лімфоцитів, моноцитів, гранулоцитів, а також тромбоцитів і ФА у крові тварин II групи. Натомість збільшення дози до 20 і 200 мкг у III, IV, V і 2000 мкг – в VI групах зумовлювало вірогідне зниження загальної кількості лейкоцитів, їх окремих форм (крім VI групи), а також тромбоцитів. Особливість впливу Ge у нижчій дозі (20 мкг/кг) на тварин III групи на кількість лейкоцитів і їх форм у крові самиць характеризувалася більш вираженим зниженням цих формених елементів, ніж дія Ge у вищих дозах (200 і

Таблиця 2. Імунофізіологічні показники крові самиць щурів ($M \pm m$, $n = 5$)

Показник	Контроль (I група)	Цитрат наногерманію, мкг Ge			Цитрат германію хімічно синтезований, мкг Ge	
		10 (II група)	20 (III група)	200 (IV група)	200 (V група)	2000 (VI група)
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	$8,64 \pm 0,17$	$9,08 \pm 0,41$	$3,26 \pm 0,29^{***}$	$5,32 \pm 0,48^{***}$	$3,58 \pm 0,43^{***}$	$4,62 \pm 0,12^{***}$
Лімфоцити, $10^9/\text{л}$	$5,76 \pm 0,25$	$6,12 \pm 0,33$	$1,54 \pm 0,27^{***}$	$2,46 \pm 0,40^{***}$	$1,86 \pm 0,38^{***}$	$1,92 \pm 0,36^{***}$
Моноцити, $10^9/\text{л}$	$0,78 \pm 0,14$	$0,78 \pm 0,06$	$0,20 \pm 0,05^{**}$	$0,74 \pm 0,07$	$0,18 \pm 0,05^{**}$	$0,66 \pm 0,10$
Гранулоцити, $10^9/\text{л}$	$2,10 \pm 0,07$	$2,18 \pm 0,12$	$1,52 \pm 0,02^{***}$	$2,12 \pm 0,08$	$1,54 \pm 0,02^{***}$	$2,04 \pm 0,11$
Тромбоцити, $10^9/\text{л}$	$484,7 \pm 9,4$	$461,4 \pm 14,6$	$365,4 \pm 8,5^{***}$	$378,0 \pm 13,9^{***}$	$295,8 \pm 9,1^{***}$	$363,0 \pm 13,8^{***}$
Фагоцитарна активність, %	$27,8 \pm 0,83$	$27,2 \pm 0,80$	$23,5 \pm 0,85^{**}$	$22,0 \pm 0,74^{***}$	$17,6 \pm 0,87^{***}$	$21,4 \pm 0,92^{***}$
Фагоцитарний індекс, ум. од	$1,36 \pm 0,04$	$1,32 \pm 0,04$	$1,57 \pm 0,08^*$	$1,32 \pm 0,09$	$1,48 \pm 0,13$	$1,40 \pm 0,09$
Фагоцитарне число, ум. од	$0,38 \pm 0,02$	$0,36 \pm 0,02$	$0,37 \pm 0,02$	$0,29 \pm 0,02^*$	$0,26 \pm 0,03^{**}$	$0,30 \pm 0,03^*$

2000 мкг/кг). Для тварин IV і VI груп не відзначено вираженої реакції організму щодо кількості моноцитів і гранулоцитів у крові, що зберігалася на рівні контролю. Можливо, це зумовлено впливом багатоплідності самиць, яка була найвищою у цих групах. Між тим для тромбоцитів найнижчий вміст відзначено у крові самиць V групи, яким випоювали 200 мкг Ge/кг з його цитрату, отриманого методом хімічного синтезу.

Аналіз імунофізіологічних показників крові самців щурів вказує на збереження аналогічної як для самиць, спрямованості міжгрупових змін щодо вмісту Ig, молекул середньої маси, ЦК, ГЗБ, сіалових кислот, проте на нижчому рівні (табл. 3). Менше виражені міжгрупові відмінності зазначених показників у самців, ніж у їхніх матерів, можуть зумовлюватися різною тривалістю випоювання цитрату Ge для самиць (4 міс) і самців (1,5–2 міс). Тоді як вміст церулоплазміну у самців II, III і IV груп, на відміну від самиць, був вірогідно вищим, ніж у тварин контрольної групи. Однак у самців VI групи ця різниця не була вірогідною, що вказує на можливі відмінності впливу цитрату Ge у високій дозі, який отримували методом хімічного синтезу, на обмін цього глікопротеїну та його

вміст у периферичній крові.

Стимулюючий вплив сполук Ge на імунофізіологічну активність організму та обмін глікопротеїнів відзначали й інші автори [5, 6].

Зокрема, виявлено посилення біосинтетичних процесів в організмі мишей зі збільшенням вмісту глікопротеїнів і глікозаміногліканів у тканинах за дії 1-ізо-проксигерматрану [7]. Отримані результати можуть свідчити про збереження основних закономірностей біологічної дії цитрату Ge у застосованих дозах на гуморальну ланку імунофізіологічної активності організму як самиць щурів, так і їх приплоду, зокрема самців. Вищий вміст церулоплазміну у крові самців II – IV дослідних груп на тлі його зниження в їх матерів порівняно з контролем може зумовлюватися віковими і статевими особливостями впливу цитрату Ge. Крім того, ці результати вказують на стимулювальну дію цитрату наногерманію у використаних дозах на антиоксидантну здатність печінки самців. Тоді як для цитрату германію хімічно синтезованого у кількості 2000 мкг/кг такий вплив відзначено на нижчому рівні.

Міжгрупові відмінності кількості лейкоцитів, зокрема лімфоцитів і моноцитів,

Таблиця 3. Вміст імунних комплексів, глікопротеїнів та їх вуглеводних компонентів у крові самців щурів (M±m, n = 6)

Показник	Контроль (I група)	Цитрат наногерманію, мкг Ge			Цитрат германію хімічно синтезований, мкг Ge
		10 (II група)	20 (III група)	200 (IV група)	2000 (VI група)
Імуноглобуліни, г/л	12,7±0,34	14,1±0,39*	13,8±0,36*	13,3±0,44	13,0±0,38
Молекули середньої маси, ум. од.	0,31±0,006	0,29±0,009*	0,26±0,003***	0,29±0,003***	0,25±0,006***
Циркулюючі імунні комплекси, 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 біл- ками, 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

у крові самців II – IV груп не відзначалися вірогідними різницями порівняно з контролем (табл. 4). У той час як у тварин VI групи число лейкоцитів було вищим ($P < 0,01$), ніж у контролі, що може вказувати на більше виражений вплив хімічно синтезованого цитрату германію на інтенсивність утворення цих клітин крові, ніж цитрат наногерманію, але у менших концентраціях. Однак кількість гранулоцитів вірогідно зростала у крові тварин всіх груп. Це свідчить про високу активність їх утворення та вивільнення з селезінки і меншою мірою – з кісткового мозку, з можливим залученням до синтезу інтерферонів. Відомо, що гранулоцити, як і деякі популяції макрофагів та інших лімфоїдних елементів, відносяться до популяції клітин з цитолітичною дією за наявності антитіл. Активність цих клітин у периферичній крові та селезінці мишей найвища, а кістковому мозку – найнижча. Очевидно, вказана популяція лейкоцитів у молодих щурів-самців найбільш чутлива до стимулювальної дії цитрату Ge у застосованих дозах незалежно від методів

його отримання. Це вказує також на те, що стимулювальний вплив на надходження лімфоцитів у периферичну кров щурів проявляє, очевидно, не комплексна сполука, а іон Ge. Крім того припускають, що окремі популяції лімфоцитів впізнають певні структурні компоненти глікопротеїнів клітинних оболонок і завдяки цьому відрізняють інфіковані клітини від нормальних. Характерно, що лейкоцити з цитологічною дією, до яких віднесені гранулоцити, не здатні до фагоцитозу [2]. Отже, вірогідне підвищення кількості гранулоцитів у крові самців могло зумовити зниження ФА їх крові (див. табл. 4).

Однак, така особливість впливу цитрату Ge властива тільки для молодих щурів, оскільки у крові самиць, які отримували його 4 міс, ФА була нижчою у тварин III–VI дослідних груп, а кількість гранулоцитів зменшувалася лише у III і V ($P < 0,001$) групах. Встановлено зниження кількості тромбоцитів у крові самців усіх дослідних груп, проте вірогідно нижчим порівняно з контролем цей показник є у тварин II, IV і VI груп, як і в їх матерів.

Таблиця 4. Імунофізіологічні показники крові самців щурів ($M \pm m$, $n = 9$)

Показник	Контроль (I група)	Цитрат наногерманію, мкг Ge			Цитрат германію хімічно синтезова- ний, мкг Ge
		10 (II група)	20 (III група)	200 (IV група)	2000 (VI група)
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	4,9±0,34	6,0±0,44	5,1±0,99	5,8±0,63	7,0±0,30**
Лімфоцити, 10 ⁹ /л	2,7±0,58	3,1±0,359	2,3±0,75	2,7±0,46	4,0±0,35
Моноцити, 10 ⁹ /л	0,58±0,09	0,72±0,08	0,43±0,09	0,76±0,08	0,61±0,05
Гранулоцити, 10 ⁹ /л	1,6±0,04	2,2±0,05***	2,3±0,15***	2,4±0,17***	2,4±0,12***
Тромбоцити 10 ⁹ /л	541,8±13,58	486,1±13,82*	511,7±13,96	429,2±13,99***	416,6±12,72***
Фагоцитарна активність, %	26,8±0,85	22,3±0,56***	22,4±0,86**	20,7±0,95***	21,1±0,74***
Фагоцитарний індекс, ум. од.	1,38±0,04	1,43±0,04	1,56±0,06**	1,45±0,03	1,42±0,04
Фагоцитарне число, ум. од.	0,37±0,02	0,32±0,01	0,35±0,02	0,30±0,02**	0,30±0,01**

Отже, вивчення щурів цитрату Ge, що отриманий методами нанотехнології та хімічного синтезу, зумовлює неоднаковий їх вплив на імунофізіологічну активність організму самиць і самців та характеризується як стимулювальною, так і супресивною дією на клітинну та гуморальну ланки імунної системи.

ВИСНОВКИ

1. Застосування з водою самицям щурів та їх приплоду цитрату Ge у дозах 10, 20, 200, 2000 мкг/кг, зумовлює зміни показників імунофізіологічного стану організму та імунної системи, що характеризуються вищим вмістом Ig, ЦК, ГЗБ, сіалових кислот, але нижчим – числа тромбоцитів і молекул середньої маси у крові щурів дослідних груп.

2. Встановлено нижчий вміст церулоплазміну у самиць щурів дослідних груп і вищий – самців з їх приплоду, що вказує на статеві особливості дії цитрату Ge на вміст цього глікопротеїну в кров'яному руслі, а також на стан антиоксидантного захисту організму.

3. Відзначено стимулювальний вплив цитрату Ge на гуморальну ланку імунної системи та імуносупресивний – на її клітинну ланку у дозах 20, 200 і 2000 мкг/кг, що більше виражено в організмі самиць щурів.

4. Відмінності імунофізіологічного впливу цитрату наногерманію і цитрату Ge хімічно синтезованого на організм щурів характеризувалися найвищим вмістом ЦК і найнижчим – ФА і ФЧ, а також кількості моноцитів і тромбоцитів у крові самиць, які отримували 200 мкг/кг з хімічно синтезованого цитрату Ge.

Дослідження виконані з використанням цитратів германію, отриманого від ТОВ "Наноматеріали і нанотехнології", керівник – доктор технічних наук В.Г. Каплуненко і кафедри загальної хімії та полімерів Одеського національного університету імені І.І. Мечникова, завідувач – доктор хімічних наук, професор І.Й. Сейфулліна, за що автори виражають вдячність цим колективам.

Р.С. Федорук, М.І. Храбко, О.П. Долайчук

ВЛИЯНИЕ ЦИТРАТА ГЕРМАНИЯ НА ИММУНОФИЗИОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗМА КРЫС

Изучали влияние различных доз цитрата наногермания и химически синтезированного на иммунофизиологические механизмы гомеостатических реакций в организме крыс разного возраста и физиологического состояния. Установлено, что ежедневное применение самкам крыс с приплодом цитрата германия, полученного методами нанотехнологии (II–IV группы) и химического синтеза (V–VI группы), в дозах 10 (II), 20 (III), 200 (IV и V) и 2000 (VI) мкг/кг массы тела, приводило к изменениям иммунофизиологических показателей в организме животных всех опытных групп. В крови самок крыс опытных групп через 4 мес применения Ge, а крысят-самцов – на 60–65-е сутки жизни, достоверно повышалось содержание иммуноглобулинов в 1,73–2,45 раза (самки) и 1,05–1,1 раза (самцы); циркулирующих иммунных комплексов в 1,12–3,10 раза и 1,27–2,02 раза соответственно; сиаловых кислот в 1,01–1,54 и 1,39–1,58 раза; гексоз, связанных с белками в 1,12–1,17 раза и 1,20–1,33 раза в V и VI группах. У всех крыс отмечено снижение содержания молекул средней массы на 6 – 17 %, количества тромбоцитов на 22 – 39 % у самок и 6 – 23 % у самцов, а также ее фагоцитарной активности на 5,3 – 10,2 % и 4,4 – 5,7 % соответственно, что указывает на одинаковую направленность иммунобиологического действия цитрата Ge у взрослых и молодых крыс разного пола. Отмечено снижение концентрации церулоплазмينا и количества лейкоцитов в крови самок III – VI групп и увеличение у самцов II – VI групп. По показателям состояния иммунной системы и содержания гликопротеинов в крови анализируются иммунофизиологические особенности влияния низких и высоких доз цитрата Ge в зависимости от продолжительности его поступления, а также в системной связи организма матери и плода. Полученные результаты свидетельствуют о половых и возрастных особенностях функционирования гепатоиммунной связи в организме этих животных в условиях длительной нагрузки Ge, биологическое действие которого больше выражено у крыс, получавших 20 и 200 мкг/кг.

Ключевые слова: иммунофизиология; крысы; цитрат германия; кровь; гликопротеины; иммуноглобулины; гематологические показатели; наноматериалы.

R. S. Fedoruk, M. I. Khrabko, O. P. Dolaychuk

EFFECT OF GERMANIUM CITRATE ON THE IMMUNOPHYSIOLOGICAL ACTIVITY IN RATS

We examined the effect of germanium citrate on immunophysiological mechanisms of homeostatic reactions of rats of different ages and physiological states. We show that daily exposure of female rats to germanium citrate obtained by

nanotechnology (groups 2-4) and chemical synthesis (groups 5-6) in the doses of 10 (group 2), 20 (group 3), 200 (group 4 and 5) and 2000 (group 6) mcg/kg resulted in immunophysiological changes in animals of all research groups. In the blood of female rats after 4 months of germanium intake, and infant male rats of groups 5 and 6 at 60-65 days of life, the concentration of immunoglobulins significantly increased by 1.73–2.45 times (females) and 1.05–1.1 times (males). The concentration of circulating immune complexes increased by 1.12–3.10 and 1.27–2.02 times, sialic acids by 1.01–1.54 and 1.39–1.59 times; hexoses bound to proteins by 1.12–1.17 and 1.20–1.33 times in groups 5 and 6. In all rats, the level of average molecular weight was reduced by 6–17%, platelet count by 22–39% in females and 6–23% in males, and phagocytic activity by 5.3–10.2% and 4.4–5.7%, respectively, which points to the same direction of the immunobiological action of germanium citrate in adult and young rats of both sexes. We also found a reduction in the concentration of ceruloplasmin and the number of white blood cell in the blood of female rats of research groups 3–4 and their growth in males of groups 2–4. Studying the state of the immune system and content of glycoproteins in the blood, we analyzed the immunophysiological characteristics of influence of low and high doses of germanium citrate depending on the duration of its intake, as well as systemic communication of the mother and fetus. The data indicate for the sex and age specific features of hepato-immunological communication in the organism of these animals under prolonged germanium citrate load. The biological effect is more pronounced in rats treated with 20 and 200 mcg of germanium.

Key words: immunophysiology; rats; Germanium citrate; blood; glycoproteins; immunoglobulins; hematological data; nanomaterials.

Institute of Animal Biology NAAS, Lviv

REFERENCES

1. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science*. 2002;296:301-5.
2. Poletaev AB. Physiologic immunology (natural autoan-

tibodies and problems of nanomedicine). MICLOSH. Moscow. 2010. [Russian].

3. Brutkiewicz RR, Suzuki F. Biological activities and anti-tumor mechanism of an immunopotentiating organogermanium compound Ge-132. *In vivo*. 1987;1:189-204.
4. Thayer JS. Germanium compounds in biological systems. *Rev. Silicon. Germanium. Tin. Lead Compd*. 1985;8(2-3):133-55.
5. Lukevics EJ, Gard TK, Ignatovich LM, Mironov FV. The biological activity of compounds of germanium. *Riga Zinatne*. 1990:191.
6. Stadnik AM, Byts GA, Stadnyk OA. The biological role of germanium in animals and humans. *Sci Herald LNAVU named after SZ Gzhysky*. 2006;2(1):174-85. [Ukrainian].
7. Sawai K, Kurono M, Awaaya J. Composition containing Organogermanium compound and immunity — adjusting agent composition. *Pat. (5 340 806 (K1.514184) USA;23) Aug*. 1994.
8. Dolaychuk OP, Fedoruk RS, Kovalchuk II, Kropyvka SI. Physiological and biochemical processes in the organisms of rats when feeding them with different amounts of germanium citrate. *Animal biology*. 2015;17(2):50-6. [Ukrainian].
9. Dolaychuk OP, Fedoruk RS, Kaplunenko VG. Physiological effects nanotsytratu Ge in the conditions of his watering lactate female rats and their offspring. *Physiol J*. 2014;60(3):222-3. [Ukrainian].
10. Kosinov MV, Kaplunenko VG, 2009. Method metal carboxylates “Nanotechnology receiving metal carboxylates”. *Ukraine. Pat. 38391*. [Ukrainian].
11. Hunchak OV, Kaplunenko VG. Effect of germanium supplements in feed for productive as geese reared for meat. *Manufacturing and processing of livestock products*. 2015;1:156-9. [Ukrainian].
12. Trachtenberg IM, Chekman IS, Linnik VO, Kaplunenko VG. Interaction micronutrients, biological, medical and social aspects. *Bull Nat Acad Sci*. 2013;6:11-20. [Ukrainian].
13. Vlizlo VV, Fedoruk RS, Ratych IB. Laboratory methods of investigation in biology, stock-breeding and veterinary. *Ref book. Lviv. Spolom*. 2012:764. [Ukrainian].

*Матеріал надійшов
до редакції 11.07.2016*