

PACS numbers: 01.30.Rr, 81.07.-b, 87.10.Vg, 87.18.Nq, 87.85.Rs

Застосування нанобіоматеріалів у ветеринарній репродуктології

П. М. Склярів¹, С. Я. Федоренко², С. В. Науменко², О. В. Онищенко²,
М. М. Іванченко², В. К. Клочков³, С. Л. Єфімова³, В. Г. Прудніков²,
Ю. В. Малюкін³

¹*Дніпровський державний аграрно-економічний університет,
вул. Сергія Єфремова, 25,
49600 Дніпро, Україна*

²*Харківська державна зооветеринарна академія,
вул. Академічна, 1,
62341 смт Мала Данилівка, Харківська область, Україна*

³*Інститут сцинтиляційних матеріалів НАН України,
просп. Науки, 60,
61072 Харків, Україна*

В останні роки застосування нанотехнологій у гуманній і ветеринарній медицині показало великий прогрес, який міг би стати серйозним проривом у вирішенні певних проблем, у тому числі й у галузі репродукції тварин. Приклади потенційних застосувань дають можливість більш широкого впровадження нанотехнологічних метод регуляції репродуктивної функції в практику для пришвидшення темпів розвитку тваринництва. Вивчення дії наночастинок високодисперсного діоксиду Силіцію уможливило оптимізувати методи кріоконсервації сперми, сприяє розумінню механізмів функціонування статевих клітин, оваріальних фолікулів та ембріонів. Розроблено перспективні біоцидні нанопрепарати, використання яких забезпечує підвищення заплідненості тварин, імунобіологічної резистентності, попередження неплідності й отримання здорового приплоду. Наноаквахелати мають модифікувальний вплив на фізіологічні процеси в організмі тварин, що знаходить відображення в активації біосинтетичних і енергетичних процесів в організмі, стимуляції клітинної ланки імунітету. Запропоновано використання їх для лікування тварин, хворих на мастит, стимуляції їхньої відтворювальної функції. З метою підвищення терапевтичної ефективності вітамінно-гормональних препаратів використано додавання наночастинок діоксиду Церію й ортованадату рідкісноземельних елементів. Застосування їх дає змогу оптимізувати окремі показники гомеостазу та прооксидантно-антиоксидантної системи, нормалізувати структуру та функцію фетоплацентарного комплексу вагітних тварин і підвищити

потенціал розвитку новонароджених, ефективність терапії самок з мастодистрофією та гонадопатіями, самців з андрологічними захворюваннями. Однак достеменно механізми впливу наночастинок на організм поки не відомі; більш того, постійно дискутуються питання щодо потенційної токсичності наночастинок, що зумовлює необхідність конкретних гіпотез і розуміння певних аспектів досліджень. Отже, оскільки нанотехнології знаходяться на ранніх стадіях розвитку, для одержання значущих результатів може знадобитися певний час, щоб провести необхідні дослідження та клінічні випробування. Цей інструмент, який буде розвиватися протягом наступних декількох десятиліть, матиме серйозні наслідки у ветеринарній науці та репродуктології включно.

In recent years, the use of nanotechnology in human and veterinary medicine has made great progress, which could be a major breakthrough in addressing certain problems, including in the field of animal reproduction. Examples of potential applications make it possible to introduce nanotechnological methods of regulating reproductive function into practice more widely to promote livestock development. Studying the action of nanoparticles of dioxide silicon allows to optimize the methods of cryopreservation of sperm, promotes understanding of the mechanisms of functioning of germ cells, ovarian follicles and embryos. Prospective biocidal nanopreparations have been developed, the use of which provides for the increases of animal fertilization, immunobiological resistance, prevention of infertility and obtaining a healthy offspring. Nanoacquelates have a modifying effect on physiological processes in animals, which is reflected in the activation of biosynthetic and energy processes in the body, stimulation of the cellular level of immunity. Use of them for both the treatment of animals suffering from mastitis and the stimulation of their reproductive function is suggested. In order to increase the therapeutic efficacy of the vitamin and hormone preparations, the addition of cerium-dioxide nanoparticles and rare-earth elements is used. Their application allows optimizing individual indicators of homeostasis and prooxidant-antioxidant system, to normalize the structure and function of the fetoplacental complex of pregnant animals and to increase the potential of newborn development, the effectiveness of therapy of females with mastodystrophy and gonadopathies, and males with andrological pathology. However, the precise mechanisms of the influence of nanoparticles on the body is still unknown; moreover, there are publications on the potential toxicity of nanoparticles that necessitates specific hypotheses and understanding of certain aspects of research. Thus, as nanotechnologies are in the early stages of development, it may take some time to produce meaningful results to perform the necessary research and clinical trials. This tool, which will evolve over the next few decades, will have major implications in veterinary science and reproduction inclusive.

Ключові слова: ветеринарна репродуктологія, нанотехнології, нанобіоматеріали, наночастинки.

Key words: veterinary reproductology, nanotechnology, nanobiomaterials, nanoparticles.

(Отримано 1 липня 2020 р.; після доопрацювання — 26 червня 2021 р.)

1. ВСТУП

Нанотехнологію важко визначити точно; її виникнення відбувалося поступово протягом десятиліть, і її можна назвати результатом розвитку та злиття ряду наукових напрямів у фізиці та хемії в XX столітті. Бурхливий розвиток нанотехнологій привів до створення нових матеріалів з унікальними властивостями [1–9].

Нанотехнології (грецьке слово «nanos» означає «карлик») — міждисциплінарна область фундаментальної та прикладної науки і техніки, що має справу з сукупністю теоретичного обґрунтування, практичних метод дослідження, аналізу та синтезу, а також метод виробництва та застосування продуктів із заданою атомарною структурою шляхом контрольованого маніпулювання окремими атомами та молекулами.

На сьогодні основними галузями нанотехнологій є: наноматеріали, наноінструменти, наноелектроніка, мікроелектромеханічні системи та нанобіотехнології [10–14].

Завдання нанотехнологій — одержання наноматеріалів із заданою структурою та властивостями, застосування наноматеріалів за певним призначенням із урахуванням їхніх структури та властивостей, контроль (дослідження) структури та властивостей наноматеріалів як в ході одержання їх, так і застосування [15–18].

Крім інших галузей науки, пов'язаних з нанотехнологіями (наноелектроніка, спінтроніка, молекулярна електроніка, наносенсорика, нанооптика, наномеханіка), слід виокремити нанобіологію, що вивчає структурні, біологічні, біофізичні процеси в природних біологічних структурах чи їхніх нанобіологічних аналогах. Її основу складають пізнання законів, яким підпорядковано біологічні системи, створення на цій основі діючих наномоделів біологічних структур, а досягнення — основу розвитку інших напрямів [19–26].

Наноматеріали — це дисперсні та масивні матеріали, що містять структурні елементи (зерна, кристаліти, блоки, кластери), геометричні розміри яких хоч би в одному вимірі не перевищують 100 нм, і що мають якісно нові властивості, функціональні та експлуатаційні характеристики.

Нанобіоматеріали, біофункціоналізовані наноматеріали, біо-наноматеріали (англ. biofunctionalized nanomaterials) — нанорозмірні штучно синтезовані матеріали, модифіковані для надання їм біосумісності з живими середовищами, або наномодифіковані матеріали біологічного походження [27–38].

Дослідження фізичних, хемічних, фізико-хемічних, фармако-

логічних, біохемічних, біофізичних механізмів взаємодії наночастинок з біологічними об'єктами (клітинами макро- та мікроорганізмів) не тільки допомагає з'ясувати їхній позитивний або негативний вплив на біоструктури та навколишній світ, а й сприяє пошуку з поміж них ефективних і безпечних протекторів функціональної активності клітин і органів, широкому застосуванню їх як високоефективних препаратів, а також носіїв цільової доставки лікарських засобів і фізіологічно активних речовин до осередку патологічного процесу [14, 40–57].

2. НАНОТЕХНОЛОГІЇ У ВЕТЕРИНАРНІЙ МЕДИЦИНІ

В останні роки застосування нанотехнологій у гуманній і ветеринарній медицині показало великий прогрес. Вчені передбачають, що цей прогрес у галузі нанотехнологій міг би стати серйозним проривом у вирішенні деяких технічних проблем, з якими стикається людина та ветеринарія. Хоча великі сподівання наномедицини полягають у виявленні захворювань і нових фармацевтичних препаратів для людини, ветеринарне застосування нанотехнологій може стати доказом для неперевіраних і суперечливих метод від нанокапсульних вакцин до селекції. Нанотехнології можуть впливати не тільки на те, як ми живемо, але й на те, як ми практикуємо ветеринарну медицину. Приклади потенційних застосувань у ветеринарній медицині включають системи діагностики захворювань і системи лікування, нові інструменти для молекулярної та клітинної селекції, безпеки продуктів харчування тварин, модифікування тваринних відходів, виявлення патогенів і багато іншого.

Виконані дослідження продемонстрували доцільність введення тваринам нанокульок і нанотрубок для пошуку та знищення цільових клітин. Очікується, що ці будівельні блоки нанотехнологій будуть інтегровані в системи протягом наступних двох десятиліть на комерційній основі. Також важливо згадати, що, оскільки нанотехнологія знаходиться на дуже ранній стадії розвитку, для провадження значущих результатів може знадобитися кілька років, щоб провести необхідні дослідження та клінічні випробування. Цей інструмент, який буде розвиватися протягом наступних декількох десятиліть, матиме серйозні наслідки у ветеринарній і тваринницькій науці [58].

У ветеринарній медицині нанотехнології застосовуються для вирішення ряду завдань, головними з яких є:

- розробка високоефективних і експрес-метод діагностики інфекційних та інвазійних хвороб тварин;
- індикація й ідентифікація збудників;
- створення засобів захисту (вакцин), що мають високу імуно-

генність і низьку реактогенність;

- розробка та застосування ДНК-технологій у селекції тварин;
- конструювання нових лікарських засобів і доставка їх до мішеней в організмі хворої тварини;
- створення засобів, що підвищують резистентність тварин: пробіотиків, інтерферонів, інтерлейкінів, імуномодуляторів і т. д.);
- виробництво біологічно активних речовин (амінокислот, антибіотиків, ферментів, вітамінів, гормонів та ін.) для стимуляції зростання та підвищення продуктивності тварин;
- збільшення кормових ресурсів шляхом виробництва кормового білка, білково-вітамінних концентратів, незамінних амінокислот з використанням відходів сільськогосподарського виробництва;
- створення біологічних засобів захисту тварин і рослин;
- доповнення новими джерелами дефіциту кормового білка продовольчих ресурсів;
- поліпшення охорони навколишнього середовища з використанням мікроорганізмів;
- рішення енергетичних проблем шляхом конверсії біомаси рослин і відходів тваринництва в біогаз і біопаливо;
- захист навколишнього середовища.

Технології наночастинок можуть змінити ландшафт фармацевтичної індустрії та революціонізувати процес розробки лікарських засобів у найближчі десятиліття. Завдяки своїм унікальним фізико-хімічним властивостям наночастинок є перспективними для цільової доставки широкого спектру молекул у потрібні тканини організму. Технології наночастинок можуть підвищувати терапевтичний індекс ліків шляхом підвищення їхньої ефективності та/або поліпшення їхньої переносимості організмом. Наночастинок також можуть підвищувати біодоступність водонерозчинних ліків, захищати діючі речовини від фізіологічних чинників, а також дають змогу розробляти нові класи біологічно активних макромолекул (наприклад, ДНК).

Велику частину нанотехнологічних продуктів 1-го покоління, що пройшли клінічні випробування, представлено ліпосомальними препаратами та кон'югатами «полімер-ліки», які порівняно прості в приготуванні, та в більшості випадків не здатні до цільової доставки лікарських засобів або контрольованого вивільнення активних компонентів.

За останні десятиліття для терапевтичних цілей було розроблено кілька різних нанотехнологічних платформ. Ці платформи було розроблено для поліпшення фармакологічних властивостей і терапевтичного індексу великої кількості речовин [59–104] у кон'югатах [105], свинарстві [106–107] і птахівництві [86, 108–115], зокрема в діагностиці патологій [116, 117], для лікування респі-

раторних [118–120] захворювань і захворювань шлунково-кишкового тракту [121–124], хірургічних патологій (ран [125–130] і виразок [131–134]), паразитарних хвороб (мікроспорій) [135], онкопатології [136, 137], підвищення резистентності [79] та боротьби з мікотоксикозами [138–140].

В Україні в прикладному ветеринарно-медичному аспекті нанотехнології почали розвиватися офіційно переважно з 2007 року. В останні десятиліття значна увага приділяється вивченню наночастинок металів, що свідчить про перспективність використання їх у технологіях конструювання високоефективних засобів діагностики та цільової терапії [141–144]. Так, колоїдне золото відоме ще з давніх-давен і використовувалося з лікувальною метою. Є дані про значне підсилення властивостей антибіотиків і протипухлинних засобів за кон'югації їх із нанозолотом і позитивну дію наночастинок золота на функціональну активність макрофагів [145–147].

Значний науково-практичний інтерес мають дослідження препаратів з наносрібла [141, 144, 148–150]. Наночастинки срібла надзвичайно активні та викликають загибель бактерій, вірусів і грибків, істотно перевершуючи дію йонів Аргентуму в тих же концентраціях [23, 89, 141, 142, 145, 148, 150].

Одні з найбільш ґрунтовних досліджень у напрямі використання нанобіоматеріалів у ветеринарній медицині проведено В. Б. Борисевичем із співавторами [78, 79, 89, 90, 101, 105, 106, 118–120, 127–129, 132–134, 152, 155]. В проведених ними дослідженнях не тільки встановлено чіткі переваги застосування срібла, міді, цинку, маґнію, кобальту, заліза та ін. металів у вигляді наноаквахелатів замість їхніх неорганічних солей і колоїдних розчинів вільних (незв'язаних) наночастинок, а й частково обґрунтовано механізм і значне посилення метаболічної активності та корисності наноаквахелатної форми металів. Такий акцент на застосуванні наноаквахелатів біогенних металів є особливо актуальним у зв'язку з проблемою токсичності та непередбачуваності дії останніх, на що вказує інтенсивно зростаюча кількість відповідних публікацій. Автори вважають, що виявлення згаданих особливостей відноситься не тільки до срібла, міді, цинку, маґнію, кобальту та заліза; ця закономірність поширюється на всі інші мікроелементи (в першу чергу, есенціальні), що відкриває нові можливості застосування наноаквахелатів металів у тваринництві та ветеринарії.

Важливо відзначити, що в дослідженнях ряду вчених стосовно корисної дії мікроелементів у біогеохемічних провінціях України не звернено достатню увагу на розкриття участі в мікроелементному обміні таких ліґандів, як трансферин, металотіонеїни та ін., а також імунологічних процесів, які виразно впливають на

лігандний гомеостаз. А саме ці механізми зумовлюють виразний ефект мікроелементів у разі певної недостатності останніх у раціонах тварин, а також за застосування мікроелементної підгодівлі. Навіть за наявності достатньої кількості мікроелементів у раціонах, але за порушення лігандного гомеостазу, нерідко спостерігаються ті ж самі клінічні ознаки, які вважаються характерними і для мікроелементозів.

Застосування мікроелементів у формі наноаквахелатів зумовлює більш інтенсивний вплив їх на обмін речовин (ефект Борисевича–Каплуненко–Косінова) і на перебіг ряду хвороб тварин за рахунок особливих біофізичних властивостей наноаквахелатів і, як наслідок, більш виразних біохемічних характеристик профілактико-лікувальної ефективності нанометалів. Все це робить більш ефективним застосування наноаквахелатів металів у порівнянні з використанням неорганічних солей мікроелементів.

У лікуванні та профілактиці хвороб птиці та тварин застосування наноаквахелатів металів можна вважати новим етапом розвитку ветеринарної медицини як своєрідної нановетеринарії. Це уможливило підняти на більш високий ступінь всю ветеринарну справу, що відповідає велінням нового часу і є подальшим розвитком ветеринарної медицини у XXI столітті.

До реальних здобутків української нановетеринарії слід також віднести розробку антимікробних комплексів зовнішнього та 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 мають сукупність 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), мають виражену дезінвазійну ефективність, при застосуванні їх не формуються резистентні штами. Розробки української нановетеринарії вже вийшли за межі лабораторій, активно досліджуються і впроваджуються на тваринницьких фермах, у ветеринарних клініках. За результатами досліджень у цій сфері отримано десятки патентів, опубліковано десятки статей і змістовні монографії, в яких представлено нанотехнологічні напрацювання щодо основних проблем у ветеринарії [151, 152].

3. РЕЗУЛЬТАТИ ВИКОРИСТАННЯ НАНОПРЕПАРАТІВ ЗА РЕПРОДУКТИВНИХ ПАТОЛОГІЙ ТВАРИН

Позитивні результати застосування нанотехнологій спонукають

до подальших досліджень й у галузі репродукції тварин [69, 99, 153, 154].

Використання сучасних ветеринарних гомеопатичних препаратів для лікування та профілактики захворювань тварин дає можливість широкого впровадження нанотехнологічних метод регуляції репродуктивної функції у практику ветеринарії для пришвидшення темпів розвитку агропромислового комплексу. Так, застосування препаратів «Ліарсин» і «Мастометрин» забезпечило позитивну ефективну дію на відтворну здатність тварин, сприяло підвищенню продуктивності, збереженню молодняку та пониженню його захворюваності [155].

Вивчено вплив наночастинок високодисперсного діоксиду Силіцію на апоптоз сперміїв, кріорезистентність девітрифікованих ооцит-кумулясних комплексів і розвиток доімплантаційних ембріонів *Bos taurus*, зокрема, охарактеризовано ефекти діоксиду Силіцію на рівень апоптозу сперміїв бугаїв. Процентний вміст живих і некротичних клітин у присутності високодисперсного кремнезему змінювався незначно. При використанні для оцінки рівня апоптозу йодиду 3,3'-дігексілоксакарбоціаніна в парі з бромистим етидієм було одержано суперечливі результати — у всіх зразках, інкубованих з діоксидом Силіцію, мало місце пониження мембранного потенціалу мітохондрій у сперматозоїдах. Відсоток вмісту некротичних клітин коливався незначно; відсоток інтактних клітин знижувався пропорційно збільшенню відсотка сперміїв з пониженим мітохондріальним потенціалом. Одержані дані розширюють уявлення про механізми впливу кремнійвмісних наноматеріалів на життєздатність чоловічих гамет і деструктивні процеси в хроматині спермія. Результати дослідження слід взяти до уваги для подальшої оптимізації метод кріоконсервації сперми [156].

Ідентифіковано характер впливу наночастинок діоксиду Силіцію на показники кріорезистентності соматичних (кумуляс), статевих (ооцити) клітин оваріальних фолікулів корів і заплідненість яйцеклітин. Виявлено позитивну дію наночастинок високодисперсного кремнезему на збереження та функціональний стан клітин кумулюса після девітрифікації та культивування ооцит-кумулясних комплексів. Крім виявлених позитивних ефектів дії нВДК на морфологію кумулюса та дозрівання девітрифікованих ооцитів *Bos taurus*, одержані дані сприяють кращому розумінню механізмів функціонування соматичних і статевих клітин оваріальних фолікулів в умовах наднизьких температур [157].

Встановлено, що введення до середовища культивування гамет наночастинок діоксиду Силіцію забезпечило значне зростання рівня заплідненості ооцитів і частки ембріонів, які досягли заключної стадії доімплантаційного розвитку — бластоцисти. В ці-

лому, одержані дані свідчать про доцільність використання наночастинок діоксиду Силіцію для модернізації системи дозрівання донорських ооцитів корів шляхом введення його в середовища для культивування. Відсутність цитоксичного ефекту диметилгліцеролату Силіцію передбачає можливість використання його в якості компонента структурування 3D-систем для культивування жіночих гамет [158].

Розроблено перспективні біоцидні нанопрепарати, які забезпечують захист від патогенної мікрофлори без порушення геному спадковості шляхом цілеспрямованого регулювання процесів метаболізму поживних речовин і підвищення продуктивності тварин за рахунок підвищення засвоюваності рослинних кормів. Наночастинки препаратів, виготовлених з ембріонально-плацентарної рідини та тканини, мають лікувальні імунологічні, генетичні, діагностичні властивості. Їхні складові, — імунореактивні пептиди, — позитивно впливають на клітинний і гуморальний імунітет, обмінні процеси, виконують відновлювальну роль при запальних процесах. Зокрема, за використання їх заплідненість корів підвищується на 8–10%. Комплексний лікарський засіб «Содекін К-75», діючими речовинами якого є гліциризинова й оксикорична кислоти та йони Аргентуму, застосовується для підвищення імунобіологічної резистентності, попередження неплідності й отримання здорового приплоду.

На основі комплексних досліджень науково обґрунтовано й експериментально доведено доцільність застосування в технології відтворення стада комплексних біопрепаратів 'PS-2' та 'Prevention-N-A' для попередження гінекологічних захворювань і підвищення відтворної функції. Під впливом препарату у корів скорочувалися терміни відділення плодових оболонок, відповідно, на 6,0 і 6,4 год., попереджались затримання посліду, післяродові ускладнення та захворювання молочної залози. Ризик виникнення субінволюції матки й ендометриту зменшувався в 3,0 і 2,0 рази відповідно. На тлі імунокорекції у корів скорочувалися: терміни настання статевої охоти — на 11,6 і 14,2 діб, індекс осіменіння — в 1,6 і 1,8 рази, сервіс-період — на 22,4 і 28,4 доби та підвищувалася заплідненість у першу охоту в 2,5 і 3,0 рази [159].

Автори [160] запропонували сапропелепрофілактику, сапропелестимуляцію та сапропелетерапію і Тюменську мінеральну воду для ветеринарної та гінекологічної практики як складові терапевтичних і превентивних заходів за репродуктивних розладів і неплідності корів.

До перспективних напрямів можна віднести застосування наночастинок металів. Дія мікроелементів, як у йонній, так і, особливо, в наноформі, не має прямого односпрямованого впливу (на

відміну від антибіотиків і гормонів). Це — безперечна перевага, оскільки тварина отримує комплексну вигоду — оздоровлення всього організму за допомогою активації власних сил, підвищення адаптивності, посилення імунітету, стимуляції всіх життєвих функцій, включаючи відтворення.

Для інтенсифікації репродуктивної функції корів у післяродовий період застосовано металополімерну композицію МПК-ЗК наночастинок Cu — 40%, Fe — 40%, Zn — 20%, одержаних методом випаровування-конденсації із середнім розміром частинок у 80 нм, питомою поверхнею — близько 8,0–10,0 м² на грам порошку. Встановлено, що така металополімерна композиція має модифікувальний вплив на фізіологічні процеси в організмі корів. Це знаходить відображення в активації біосинтетичних і енергетичних процесів в організмі, стимуляції клітинної ланки імунітету [161].

Запропоновано використання наноаквахелатами колоїдів металів для лікування корів, хворих на мастит [162], стимуляції відтворної функції корів [163], бугаїв [164], свиней [165], овець і кіз [166].

У вагітних кролематок і свиноматок за впливу хром цитрату здійснюється корекція різних ланок метаболізму, зокрема стабілізується вміст глюкози в крові, підвищується кількість глікогену в печінці та скелетних м'язах, збільшується гексокіназна та лактатдегідрогеназна активності еритроцитів, зростає вміст загального білка та знижується вміст триацилгліцеролів і холестеролу в крові тварин, нормалізуються антиоксидантна система та показники пероксидного окиснення ліпідів, а також поліпшується стан імунного захисту організму. Метаболічно ефективні кількості хром цитрату, які додатково вводилися до раціонів кроликів і свиней, можуть використовуватись як рекомендовані дози для регуляції процесів обміну речовин і профілактики недостатності Хрому(III) в організмі [167, 168].

Наноаквахелати таких металів, як Аргентум, Купрум і Ферум мають значний вплив на посилення специфічної та неспецифічної резистентності тваринного організму. Наночастинки цих металів мають біоцидні властивості, а також є потужними мікроелементними наноаквахелатами, які набагато ефективніші, ніж мікроелементи в класичному йонізованому вигляді [78, 152]. Поєднання дії нанодезінфектантів з власними мікробо-, вірусо- та фунгіцидною активностями тваринного організму, а також зі стимулювальним ефектом посилення резистентності тварин здатне створити необхідні умови надання тваринам високоефективної профілактично-лікувальної допомоги. У ветеринарній медицині препарати, яких розроблено на основі наночастинок, успішно використовують для діагностики, лікування та профілактики за-

хворювань різної етіології [169]. Задавання макро- та мікроелементів тваринам у формі наночастинок має ряд переваг — наноаквахелати біометалів чинять високу біологічну дію, завдяки своїм нанорозмірам вони більш повно засвоюються організмом і активно використовуються у процесах обміну речовин. Проте механізм дії наноматеріалів на організм тварин недостатньо вивчено і потребує більш глибокого дослідження. Високу ефективність застосування наночастинок металів зумовлено участю їх як кофакторів у біохемічних реакціях і як активаторів регенеративних процесів у тваринному організмі [162]. Однією з головних причин зміни фізико-хімічних властивостей малих частинок у міру зменшення їхніх розмірів є зростання відносної кількості «поверхневих» атомів. Зменшення розмірів частинок веде до збільшення площі вільної поверхні речовини, а з енергетичної точки зору — до збільшення поверхневої енергії. Завдяки даному ефекту нанометали мають унікальні властивості. Нанопорошки металів знаходять застосування у якості високочутливих каталізаторів, сенсорних систем, лікарських засобів для медицини та ветеринарії [170]. Доведено високу економічну ефективність застосування наноаквахелатів Аргентуму, Купруму, Феруму в лікуванні маститів та ендометритів [162, 171, 172].

Ферум — один із найбільш важливих хімічних елементів, які забезпечують основу життєдіяльності тваринних організмів. Цей елемент відіграє важливу роль у відновних процесах організму, імунологічних реакціях, процесах кровотворення, перебігу майже всіх обмінних реакцій, у рості та розвитку організму. Застосування в раціон тваринам нанозаліза та введення стерильних розчинів показало, що такі форми нанопорошку сприяють активації чинників неспецифічного імунітету (фагоцитарної реакції, бактерицидної та лізоцимної активностей сироватки крові) і специфічній активності імунітету (активує клітини червоного кісткового мозку, тимусу, селезінки, лімфовузлів). Культивування деяких патогенних бактерій з додаванням у рідке середовище нанодисперсного заліза сприяло пониженню їхніх вірулентних і патогенних властивостей [173].

Купрум — необхідний метал для нормальної життєдіяльності організму, який бере участь у перебігу багатьох важливих метаболічних процесів і проявляє значну бактериостатичну та бактерицидну активність завдяки ушкодженню плазматичних мембран. Механізм антибактеріальної дії міді заснований переважно на порушенні структури ДНК. Наночастинки міді, введені в організм тварин, характеризуються пролонгованою дією та меншою токсичністю у порівнянні із солями Купруму. Дослідження механізму дії на бактерії свідчать про порушення бар'єрних властивостей мембран бактерій при взаємодії з частинками міді, але не

можна стверджувати, що виявлення механізму є завершеним і не потребує подальшого експерименту [174]. Дослідження показали, що наночастинки міді, на відміну від антибіотиків, не викликають селекцію резистентних штамів мікроорганізмів, що уможливорює в подальшому рекомендувати наномідь при лікуванні гнійно-септичних захворювань, викликаних поліантибіотикорезистентними штамми золотистого стафілококу [175]. Таким чином, нанометали — перспективні претенденти на створення нового класу антибактеріальних препаратів. Купрум бере участь у важливих біохімічних процесах організму; як кофактор, входить до складу багатьох життєво важливих ферментів, серед яких: тирозиназа, що каталізує біосинтезу меланіну, цитохромоксидаза, що є IV комплексом електрон-транспортного ланцюга, лізилоксидаза, що бере участь у біосинтезі колагену й еластину — основних структурних складових кісткової та хрящової тканин, шкіри, стінок судин, тканини легенів, Cu/Zn-супероксиддисмутаза, що є ендogenous антиоксидантом — нейтралізує вільні радикали, дофаміну *P*-гідроксилаза, що каталізує перетворення дофаміну в норадреналін, церулоплазмін, що є основним сироватковим транспортером міді та регулює транспорт заліза, амінооксидази, що каталізують перетворення первинних амінів у альдегіди (беруть участь у метаболізмі амінокислот) [170, 176, 177].

Наночастинки срібла надзвичайно активні та викликають загибель бактерій, вірусів, грибків, завдяки великій питомій поверхні, що збільшує область контакту срібла зі збудниками інфекційних захворювань, значно підвищуючи його бактерицидні властивості [170]. При розгляді еволюції срібла від йонів до наночастинок і дослідження дії різних препаратів срібла на віруси, бактерії та клітини встановлено, що біоцидний ефект наночастинок срібла істотно перевищує дію йонів Аргентуму в цих же концентраціях [170, 178]. Наночастинки срібла активні проти мікроорганізмів, стійких до антибіотиків, що зумовлює можливість застосування їх проти багатьох інфекційних хвороб [178, 179, 180]. Висока біологічна активність мікроелементів-металів у організмі пов'язана, перед усім, з участю їх у синтезі деяких ферментів, вітамінів і гормонів. Залежно від концентрації, катіони Аргентуму можуть як стимулювати, так і пригнічувати активність деяких ферментів. Під впливом Аргентуму в два рази посилюється інтенсивність окиснювального фосфорилування у мітохондріях головного мозку, а також збільшується вміст нуклеїнових кислот, що поліпшує функцію центральної нервової системи. Підвищення концентрації йонів Аргентуму до 0,01 мкг знижує ступінь поглинання кисню клітинами цих органів, що свідчить про участь катіонів Аргентуму в регуляції енергетичного обміну [181]. У нанорозмірному діапазоні практично будь-який матеріал

проявляє своєрідні властивості, особливо, такий метал як срібло. Йони Аргентуму мають антисептичну активність. Наночастинки срібла розміром у 10–30 нм спричиняють виражений антибактеріальний ефект і застосовуються для місцевого лікування інфікованих ран шкіри. Встановлено, що розчини наносрібла є найефективнішим засобом при безпосередньому контакті з поверхнями, запаленими внаслідок бактерійного зараження [182]. Наночастинки срібла, завдяки малому розміру й іншим фізико-хімічним властивостям, надзвичайно активні та викликають загибель різних мікроорганізмів: бактерій, вірусів, патогенних грибків [179]. Застосування срібла у вигляді наночастинок уможлиблює значно понизити концентрацію Аргентуму зі збереженням протимікробних властивостей, у тому числі до мікроорганізмів, стійких до антибіотиків. Іншими важливими ефектами, які проявляє наносрібло, є протизапальний та імуномодулювальний. Ці ефекти дослідники пов'язують з інгібуванням синтезу цитокінів, таких як TNF-а, IL-12, IL-Р, а також металопротеїназ матриксу, зокрема MMP-9 [183].

У профілактиці та лікуванні акушерської патології корів достатньо гостро стоїть проблема захворювань, викликаних умовно-патогенною мікрофлорою. У зв'язку з цим у профілактиці та лікуванні даної патології широко застосовують антибактеріальні препарати. Однак застосування антибіотиків не завжди ефективне і маємо ризик щодо акумулювання їх у м'язах і переходу в молоко, що заставляє ветеринарну медицину шукати більш дієві засоби боротьби з умовно-патогенними мікроорганізмами. Враховуючи ці чинники доцільно вивчати використання наноаквахелатів металів, які мають не тільки антисептичні властивості, але й різноманітну стимулювальну активність — гематогенну, імуногенну, регенераційну тощо [78, 89, 152]. Наноаквахелати металів мають комплексну дію за відсутності токсичної та побічної дій, не викликають звикання мікрофлори, не знижують якість одержуваного продукту, характеризуються відносно невеликою вартістю [152].

Наноаквахелатна форма значно посилює всі без винятку антисептичні та біогенні властивості металів, що надає застосуванню їх особливу етіотропну та патогенетичну корисність [78, 89, 152]. Акушерські патології стають причиною тривалої неплідності корів, передчасного вибракування їх, народження мертвих і нежиттєздатних плодів, нерентабельного використання кормів, чим завдають значних економічних збитків господарствам. Так у корів, які перехворіли післяродовим ендометритом, збільшується індекс заплідненості на 0,64–1,53, тривалість неплідності — на 29–42 дні, знижується заплідненість на 17,7–23,3%, вихід приплоду — на 7–11%, молочна продуктивність — на 24% [184]. Встанов-

лено, що післяродовий ендометрит у 87,5% випадків виникає в результаті порушення родової діяльності, яка, в свою чергу, залежить від пониження природної резистентності, особливо, в зимово-осінній період [152]. Порівнянням терапевтичного ефекту наноаквахелатів металів із іхтіофурановими паличками та лево-тетрасульфінном, ліпший терапевтичний ефект було одержано за лікування корів розчином наноаквахелатів металів. У цій групі видужання було вищим на 30 і 20% відповідно, тривалість лікування скоротилася на 11,8 та 2,5 дні відповідно [152]. З цього можна зробити висновок, що лікування наноаквахелатами металів є достатньо ефективним для лікування післяродових патологій. Заслужовує уваги можливість профілактики післяродових ускладнень препаратами з наноаквахелатами металів. Профілактичну ефективність препаратів з наноматеріями оцінювали в порівнянні з фуразолідоновими паличками у випадках нормального отелення та після оперативних втручань [152]. Результати профілактики оцінювали за кількістю тварин, що не захворіли післяродовим ендометритом, терміном субінволюції матки, запліднювальним осіменінням. Ефективність профілактики із застосуванням наноаквахелатів металів у корів з нормальним перебігом родів була вищою на 10%, субінволюція матки — коротшою на 2,7 днів, період від отелення до запліднення скоротився на 3,3 дні, запліднення після осіменіння — вищим на 3,3%. Застосування наноаквахелатів металів після оперативних втручань понижує захворюваність корів ендометритом на 30% порівняно з фуразолідоновими паличками, субінволюція матки скорочується на 4,6 днів, період від отелення до запліднення скоротився на 15,2 дні, запліднення після осіменіння стало вищим на 40% [152].

Таким чином, комплексне застосування наноаквахелатів металів із профілактичною та лікувальною метою при післяродових патологіях виявилось більш ефективним у порівнянні зі звичайними лікувальними та профілактичними засобами [185].

Авторами [186] дано оцінку перспективного використання наночастинок срібла та бісмуту у ветеринарній медицині за лікування захворювань, викликаних умовно-патогенною мікрофлорою, зокрема за маститів і гінекологічних хвороб. При цьому термін лікування тварин скоротився у понад 1,5–2,0 раз порівняно з контрольними групами, де застосовували антибіотики.

Застосування класу комплексних сполук-наноаквахелатів у лікувальній практиці є альтернативою використання антибіотиків у терапії продуктивних тварин, що попереджує ризик виникнення антибіотикозумовлених патологій у споживачів тваринної продукції. На відміну від антибіотиків і фторхінолонів у 91% випадків збудники маститу корів були чутливими до комплексу наноаквахелатів металів. При лікуванні корів, хворих на мастит,

наноаквахелатами металів перехід запалення у приховану форму відмічали тільки у 14,8% випадків, а застосування їх з профілактичною метою попереджувало виникнення маститу в 93–95% випадків, в умовах затримання посліду понижувало захворюваність корів ендометритом на 30%, тривалість інволюції матки скорочувалася на 4,6 доби, а сервіс-період — на 15,2 доби [78, 187–189].

Встановлено позитивний вплив супозиторіїв із вмістом наночастинок міді на активізацію гуморальної ланки імунної системи їхнього організму, що створює передумови до відновлення відтворної функції після родів. Так, після застосування коровам супозиторіїв з наночастинками міді в їхньому організмі підвищується вміст імуноглобулінів класу А в 5,4 раз, вміст імуноглобулінів класу G в 2,1 раз і відбувається пониження вмісту імуноглобулінів класу М в 2 рази, а тривалість сервіс-періоду скоротилася в 1,9 раз при індексі осіменіння 1,5 у порівнянні з коровами контрольної групи [190].

Авторами [191] розроблено препарат антибактеріальної дії на основі нанотехнологій «Йодпротектин» з терапевтичною ефективністю за ендометритів (96%) і маститів різних (субклінічних і клінічних) форм (98%), що перевищувало аналоги на 24–31%.

Співробітниками кафедри ветеринарної репродуктології Харківської державної зооветеринарної академії та відділу нанокристалічних матеріалів Інституту сцинтиляційних матеріалів НАН України удосконалено ряд вітамінно-гормональних препаратів, що використовуються у схемах лікувально-профілактичних заходів за акушерських, гінекологічних, андрологічних і мамологічних патологій тварин. Зокрема, з метою підвищення терапевтичної ефективності препаратів із вмістом каротиноїдів, естрогенів та андрогенів використано додавання речовин, що впливають на прооксидантно-антиоксидантну систему та кисневий метаболізм, — наночастинок діоксиду Церію (DC) й ортованадату (OV) рідкісноземельних елементів, які до того ж можуть проникати у клітини й акумулюватися в ядрах [192, 193].

Зокрема, застосування цих препаратів дає змогу оптимізувати окремі показники гомеостазу та прооксидантно-антиоксидантної системи (вміст у сироватці крові каротину, вітаміну А, цинку, загального білка, альбумінів, сумарних глобулінів і фракцій α_1 , α_2 , β та γ , малонового діальдегіду, каталази, супероксиддисмутаз, вміст в еритроцитах малонового діальдегіду, каталази та відновленого глутатіону, а також показники прооксидантно-антиоксидантного співвідношення та кисневого метаболізму — кількість еритроцитів, вміст гемоглобіну та концентрацію 2,3-дифосфогліцерату).

Так, препарати «Каплаестрол + DC», «Каплаестрол + OV», «Ка-

гадін + OV», «Карафест + OV» та «Карафанд + OV» уможливають нормалізувати структуру та функцію фетоплацентарного комплексу корів, свиноматок, кроликів, овець і кіз, підвищити потенціал розвитку новонароджених телят, поросят, кроленят, ягнят і козенят [194, 195].

Препарат «Каплаестрол + OV», крім цього, виявився ефективним за терапії корів з мастодистрофією сухостійного та лактаційного періодів, забезпечуючи нормалізацію цитограми секрету молочної залози, типів термо- та сонограми, а також пониження кількості мікробів і соматичних клітин (лейко- й епітеліоцитів).

Застосування препаратів «Каплаестрол + OV» та «Каплаестрол + DC» уможливило підвищити ефективність терапії корів і кіз за гонадопатій. Так, за використання препаратів «Каплаестрол + OV» за гонадодистрофії та «Каплаестрол + DC» за гіпогонадизму забезпечило скорочення періодів від початку оброблянь до репарації яєчників і прояву еструму, а також підвищення заплідненості та скорочення тривалості діб неплідності [196].

За діорганної патології (гіполютеоліз ↔ субклінічний метрит) використання препарату «Каплаестрол + OV» уможливило скоротити терміни клінічного одужання корів і кіз та періоду після лікування до прояву еструму з підвищенням заплідненості після першого осіменіння [197].

Препарат «Карафанд + OV» сприяє поліпшенню показників вмісту у сироватці крові каротину, вітаміну А та цинку, нормалізації балансу прооксидантно-антиоксидантної системи, нормалізації динаміки кисневого метаболізму, підвищенню рівня тестостерону у сироватці крові, відновленню статевих рефлексів, нормалізації посто-, термо- та сонограм і в сукупності позитивному впливу на характеристики сперми — збільшенню об'єму еякуляту, підвищенню концентрації сперміїв та їхньої рухливості, зменшенню вмісту сперміїв із морфологічними аномаліями у кнурів і бугаїв [192].

Поряд з цим, широке застосування наноматеріалів викликало занепокоєння стосовно потенційної токсичності наночастинок. Різні типи наночастинок негативно впливають на статеві клітини самців, репродуктивну систему самок і розвиток плода, особливо, зважаючи на невеликий розмір наночастинок, їхню простоту проникнення та біосумісність, їхню потенційну здатність порушувати плацентарний бар'єр. Ці впливи пов'язані з модифікацією наночастинок, складом, концентрацією, способом введення та видом тварини [198–206].

Ранні дослідження демонструють, що завдяки щоденному впливу наночастинок накопичуються та зв'язуються з клітинами організму, порушуючи нормальні фізіологічні системи. Крім того, наночастинок асоціюються з різними розладами, включаючи

легеневі ушкодження, гепато-, нейро-, імуно- і ниркову токсичності та необоротне ураження сім'яників [207–213].

Однак в інших дослідженнях такий вплив заперечується чи не підтверджується, що залежить від ряду умов, таких як, наприклад, характер, тип і розмір наночастинок, а також дози й, можливо, шлях введення [214–220]. А наноаквахелати металів чинять комплексну дію за відсутності токсичної та побічної дії, не викликають звикання мікрофлори, не понижують якості одержуваного продукту, характеризуються відносно невеликою вартістю [152].

До того ж, проблема пов'язана ще й з тим, що дослідження були проведені непослідовно і, отже, на превелику силу підлягають порівнянню. Щоб заповнити цю прогалину, потрібна більш тісна співпраця нанотоксикологів і вчених-репродуктологів над розробкою й інтерпретацією результатів, а також конкретних гіпотез і розумінь певних аспектів досліджень.

4. ВИСНОВКИ

Таким чином, нанотехнології набувають все більшого поширення у превентивних і терапевтичних заходах за акушерських, гінекологічних, мамологічних і андрологічних захворювань тварин.

У той же час з'являються повідомлення щодо можливого негативного впливу наночастинок на функцію відтворення, які переважно є дискусійними і потребують подальших досліджень.

Тож, використання наночастинок з вивченим впливом у складі препаратів за лікування та профілактики репродуктивних патологій тварин дає можливість більш широкого впровадження нанотехнологічних метод у практику ветеринарної медицини з прогнозованими наслідками та високою ефективністю.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА—REFERENCES

1. R. Feynman, *Miniaturization* (Ed. H. D. Gilbert) (New York: Reinhold: 1961), p. 282.
2. G. K. Binnig and H. Rohrer, *Rev. Mod. Phys.*, **59**: 615 (1987); <https://doi.org/10.1103/revmodphys.59.615>
3. M. C. Roco, *J. Nanopart. Res.*, **3**, Nos. 5–6: 353 (2001).
4. V. M. Buren' and O. V. Buren', *Biologiya i Nanotekhnologiya: Materialy dlya Sovremennoy i Budushchey Bioniki* (Rostov-na-Donu: Feniks: 2006) (in Russian).
5. V. Kireev, *Nanoindustriya*, **2**: 2 (2008) (in Russian).
6. V. I. Balabanov, *Nanotekhnologii. Nauka Budushchego* (Moscow: Eksmo: 2009) (in Russian).
7. M. C. Roco, *J. Nanopart. Res.*, **13**: 427 (2011);

- <https://doi.org/10.1007/s11051-010-0192-z>
8. Ye. M. Murtazina and O. I. Lefterova, *Vestnik Kazanskogo Tekhnologicheskogo Universiteta*, **15**, No. 10: 45 (2012) (in Russian).
 9. T. M. Popova, O. S. Prudkyy, and O. I. Ukolov, *Visnyk Chernigivs'kogo Natsional'nogo Pedagogichnogo Universytetu*, **127**: 171 (2015) (in Ukrainian).
 10. Ch. P. Pool, Jr. and F. J. Owens, *Nanotekhnologii* [Introduction to Nanotechnology] (Moscow: Tekhnosfera: 2005) (Russian translation).
 11. F. Salamanca-Buentello, D. L. Persad, E. B. Court, D. K. Martin, A. S. Daar, and P. A. Singer, *PLoS Med.*, **2**, No. 5: e97 (2005); <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020097>
 12. L. B. Piotrovskiy and E. A. Кас, *Ehkologiya i Zhizn'*, **8**: 7 (2010) (in Russian).
 13. I. S. Chekman, *Suchasni Problemy Toksykologii'*, **1/2**: 16 (2011) (in Ukrainian).
 14. V. V. Vlizlo, R. Ya. Iskra, and R. S. Fedoruk, *Biologiya Tvaryn*, **17**, No. 4: 18 (2015) (in Ukrainian).
 15. A. M. Alimov, *Vestnik Bryanskoj Gosudarstvennoy Sel'skokhozyaystvennoy Akademii*, **2**: 42 (2010) (in Russian).
 16. N. Taniguchi, *Proceedings of the International Conference on Production Engineering (26–29 August 1974, Tokyo)* (Tokyo: Japan Society of Precision Engineering: 1974), p. 18.
 17. K. E. Drexler, *Engines of Creation. The Coming Era of Nanotechnology* (New York: Anchor Books Double-day: 1986).
 18. V. K. Smirnov, D. S. Kibalov, O. M. Orlov, and V. V. Graboshnikov, *Nanotechnology*, **14**, No. 7: 709 (2003); <https://doi.org/10.1088/0957-4484/14/7/304>
 19. O. Renn and M. Roco, *J. Nanopart. Res.*, **8**, No. 2: 1 (2006).
 20. V. I. Kuz'min, *Ehnergoberezhenie*, **8**: 70 (2007) (in Russian).
 21. N. Kobayasi, *Vvedenie v Nanotekhnologiyu* [Introduction to Nanotechnology] (Moscow: BINOM: 2005) (Russian translation).
 22. V. F. Fedorenko, *Nanotekhnologii i Nanomaterialy v Agropromyshlennom Komplekse* (Moscow: Rosinformagrotekh: 2008) (in Russian).
 23. B. Paton, V. Moskalenko, I. Chekman, and B. Movchan, *Visnyk NAN Ukrainy*, **6**: 18 (2009) (in Ukrainian).
 24. O. V. Sytar, N. V. Novyts'ka, N. Yu. Taran, S. M. Kalens'ka, and V. V. Hanchurin, *Physics Living*, **18**: 113 (2010).
 25. V. I. Glazko, *Agro XXI*, **4–6**: 45 (2010) (in Russian).
 26. B. Bhushan, *Springer Handbook of Nanotechnology* (Berlin–Heidelberg: Springer: 2017).
 27. *Biofunctionalization of Nanomaterials* (Ed. S. S. R. Kumar Challa) (Weinheim: Wiley–VCH Verlag: 2005); [https://doi.org/10.1016/S1369-7021\(05\)71289-X](https://doi.org/10.1016/S1369-7021(05)71289-X)
 28. J. C. Shen, *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, **28**, No. 4: 472 (2006).
 29. A. I. Gusev, *Nanomaterialy, Nanostruktury, Nanotekhnologii* (Moscow: Fizmatlit: 2007) (in Russian).
 30. D. W. Grainger and D. G. Castner, *Advanced Materials*, **20**, No. 5: 867 (2008); <https://doi.org/10.1002/adma.200701760>
 31. *ISO/TS 11360:2010 Nanotechnologies—Methodology for the Classification*

- and Categorization of Nanomaterials (Ed. 2010–07–15) (ISO: 2010);*
<https://doi.org/10.3403/30216094>
32. L. Yang, L. Zhang, and T. J. Webster, *Advanced Engineering Materials*, **13**, No. 6: 197 (2011); <https://doi.org/10.1002/adem.201080140>
 33. P. K. Avti, S. C. Patel, and B. Sitharaman, *Nanobiomaterials Handbook* (Ed. B. Sitharaman) (CRC Publication: 2011).
 34. M. O. Azarenkov, I. M. Neklyudov, V. M. Beresnev, V. M. Voyevodin, and O. D. Pogrebnyak, *Nanomaterialy i Nanotekhnologii'* [Nanomaterials and Nanotechnologies] (Kharkiv: KhNU im. V. N. Karazina: 2014) (in Ukrainian).
 35. B. Sitharaman, *Nanobiomaterials Handbook* (CRC Press: 2016).
 36. H. A. Khan, M. K. Sakharkar, A. Nayak, U. Kishore, and A. Khan, *Nanobiomaterials* (2018), p. 357; <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-100716-7.00014-3>
 37. B. Singh, *NanoBioMaterials: Nanobiomaterials* (CRC Press: 2018).
 38. M. Razavi, *Nanobiomaterials* (Woodhead Publishing: 2018);
<https://doi.org/10.1016/b978-0-08-100716-7.00002-7>
 39. D. Yi and G. C. Papaefthymiou, *Nanobiomaterials: Development and Applications* (CRC Press: 2013).
 40. I. Roy, T. Y. Ohulchaskiy, H. E. Pudavar, E. Y. Bergey, A. R. Oseroff, J. Morgan, T. J. Dougherty, and P. N. Prasad, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**: 7860 (2003); <https://doi.org/10.1021/ja0343095>
 41. A. Ito, M. Shinkai, H. Honda, and T. Kobayashi, *J. Biosci. Bioeng.*, **100**: 1 (2005); <https://doi.org/10.1263/jbb.100.1>
 42. A. I. Archakov and Yu. D. Ivanov, *Aktual'nyye Voprosy Diagnostiki i Lecheniya v Klinike Vnutrennikh Bolezney* (Moscow: Obshcherossiyskiy Obshchestvennyy Fond 'Zdorovie Cheloveka': 2007) (in Russian).
 43. M. Golovenko and V. Larionov, *Visnyk Farmakologii ta Farmatsii'*, **4**: 8 (2008) (in Ukrainian).
 44. V. F. Moskalenko, L. G. Rozenfel'd, B. O. Movchan, and I. S. Chekman, *1 Natsional'nyy Kongres 'Chelovek i Lekarstvo — Ukraina' (26–28 March, 2008, Kyiv)*, p. 167 (in Ukrainian).
 45. P. Yuan, Q. Ma, R. Meng, C. Wang, W. Dou, G. Wang, and X. Su, *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, **9**, No. 5: 3092 (2009);
<https://doi.org/10.1166/jnn.2009.009>
 46. V. Kumanan, S. R. Nugen, A. J. Baeumner, and Y.-F. Chang, *Journal of Veterinary Science*, **10**, No. 2: 35 (2009);
<https://doi.org/10.4142/jvs.2009.10.1.35>
 47. Z. Ul'berg, T. Gruzina, and O. Karpov, *Visnyk Natsional'noi Akademii Nauk Ukrainy*, **8**: 28 (2008) (in Ukrainian).
 48. I. M. Pertsev, D. I. Dmytrievs'kyi, V. D. Rybachuk, V. M. Khomenko, O. P. Gudzenko, O. M. Kotenko, and Yu. S. Masliy, *Dopomizhni Rechovyny v Tekhnologii Likiv: Vplyv na Tekhnologichni, Spozhyvchi, Ekonomichni Kharakterystyky i Terapevtychnu Efektyvnist'* (Kharkiv: Zoloti Storinky: 2010) (in Ukrainian).
 49. A. B. Shcherbakov, N. M. Zholobak, V. K. Ivanov, Yu. D. Tret'yakov, and N. Ya. Spivak, *Biotekhnologiya*, **4**, No. 1: 9 (2011) (in Ukrainian).
 50. *Nanobiomaterialy dlya Zastosuvannya v Sil's'komu Gospodarstvi ta Kharchovo-Pererobniy Promyslovosti* (Eds. L. P. Polozenko and L. Yu. Kucheruk)

- (Kyiv: NUBiP Ukrainy: 2011) (in Ukrainian).
51. A. K. Mittal and U. C. Banerjee, *Nanobiomaterials in Drug Delivery* (William Andrew Publishing: 2016), p. 147; <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-42866-8.00005-8>
 52. M. Rajabi, M. Srinivasan, and S. A. Mousa, *Nanobiomaterials in Drug Delivery* (William Andrew Publishing: 2016), p. 1; <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-42866-8.00001-0>
 53. A. Garg, *Biomedical Engineering: Concepts, Methodologies, Tools, and Applications* (IGI Global: 2018), p. 1205; <https://doi.org/10.4018/978-1-5225-3158-6.ch051>
 54. A. Orza and C. Clark, *Nanobiomaterials* (Apple Academic Press: 2018), p. 395; <https://doi.org/10.1201/9781315204918-11>
 55. B. A. Aderibigbe, *Nanoconjugate Nanocarriers for Drug Delivery* (Apple Academic Press: 2018), p. 29.
 56. H.-P. Lin and B.-R. Li, *Nanobiomaterials* (Woodhead Publishing: 2018), p. 319; <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-100716-7.00013-1>
 57. R. K. Keservani, A. K. Sharma, and R. K. Kesharwani, *Nanobiomaterials* (Apple Academic Press: 2018), p. 3; <https://doi.org/10.1201/9781315204918-1>
 58. P. V. Chakravarthi and S. N. Balaji, *Veterinary World*, **3**, No. 10: 477 (2010); <https://doi.org/10.5455/vetworld.2010.477-480>
 59. K.-H. Song, S.-J. Chung, and C.-K. Shim, *J. Cont. Rel.*, **84**: 27 (2002); [https://doi.org/10.1016/s0168-3659\(02\)00238-9](https://doi.org/10.1016/s0168-3659(02)00238-9).
 60. M. A. Schubert and C. C. Muller-Goymann, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **55**: 125 (2003); [https://doi.org/10.1016/s0939-6411\(02\)00130-3](https://doi.org/10.1016/s0939-6411(02)00130-3)
 61. A. D. Devrishov, *Veterinarnaya Meditsina*, **4**: 3 (2007) (in Russian).
 62. A. A. Komissarenko and T. V. Novosadyuk, *Veterinariya*, **7**: 50 (2008) (in Russian).
 63. A. Komissarenko and T. Novosadyuk, *Tvarynnytstvo Ukrainy*, **8**: 31 (2008) (in Russian).
 64. E. B. Ivanova, T. N. Gryazneva, and V. A. Vodolazhskiy, *Veterinariya i Kormlenie*, **5**: 19 (2008) (in Russian).
 65. E. Ivanova, T. Gryazneva, and V. Vololazhskiy, *Veterinariya Sel'skokhozyaystvennykh Zhivotnykh*, **10**: 55 (2008) (in Russian).
 66. M. D. Kucheruk, D. A. Zasiakin, V. V. Postoy, V. V. Solomon, K. G. Lopat'ko, and Ye. G. Aftandilyants, *Materialy Internet-Konferentsii 'Nauchnyye Issledovaniya i Ikh Prakticheskoye Primenenie. Sovremennoye Sostoyanie i Puti Razvitiya' (1-15 October 2008, Odesa)*, vol. **17**, p. 3 (in Ukrainian).
 67. M. Mozafari, C. Johnson, S. Hatziantoniou, and C. Demetzos, *Journal of Liposome Research*, **18**: 309 (2008); <https://doi.org/10.1080/08982100802465941>
 68. N. O. Voloshyna, *Naukovyy Visnyk Natsional'nogo Agrarnogo Universytetu*, **127**: 72 (2008) (in Ukrainian).
 69. N. Voloshyna, O. Petrenko, V. Kaplunenko, and M. Kosinov, *Veterynarna Medytsyna Ukrainy*, **9**: 32 (2008) (in Ukrainian).
 70. A. A. Ivanov and E. Yu. Tarasova, *Veterinarnyy Vrach*, **3**: 36 (2009) (in Russian).
 71. D. A. Zasiakin, M. D. Kucheruk, and V. V. Solomon, *Naukovo-Praktychni*

- Rekomendatii po Sumisnomu Zastosuvannyu 1% Rozchynu Nanorozmirnogo Sribla ta Prebiotyku «Bio-Mos»* [Scientific and Practical Recommendations for the Joint Application of 1% Nanoscale Silver Solution and Prebiotic 'Bio-Moss'] (Kyiv: Anva-print: 2009) (in Ukrainian).
72. D. A. Zasiakin, V. V. Solomon, M. D. Kucheruk, K. G. Lopat'ko, and E. G. Aftandilyants, *Zdorov'ya Tvaryn i Liky*, **1**: 15 (2009) (in Ukrainian).
 73. L. R. Zakirova, I. N. Yakovleva, and N. A. Musienko, *Veterinariya i Kormlenie*, **1**: 12 (2009) (in Russian).
 74. M. V. Supotnits'kiy, S. A. Panygina, D. L. Poklonskiy, and M. Yu. Volkov, *Veterinarnaya Meditsina*, **3**: 12 (2009) (in Russian).
 75. M. S. Frolova, G. M. Spirov, and E. A. Zuymach, *Vysokointensivnyye Fizicheskie Faktory v Biologii, Meditsine, Sel'skom Khozyaystve i Ekhkologii* (2009), p. 162 (in Russian).
 76. S. Ye. Gel'pirina and V. I. Shvets, *Biotekhnologiya*, **3**: 8 (2009) (in Russian).
 77. S. S. Patil, K. B. Kore, and P. Kumar, *Veterinary World*, **2**, No. 12: 475 (2009); <https://doi.org/10.5455/vetworld.2009.475-477>
 78. *Nanotekhnologiya u Veterynarniy Medytsyni* (Eds. V. B. Borysevych and V. G. Kaplunenko) (Kyiv: Nanomaterialy i Nanotekhnologii: 2009) (in Ukrainian).
 79. V. B. Borysevych, B. V. Borysevych, and V. G. Kaplunenko, *Suchasne Pta-khivnytstvo*, **1**: 4 (2009) (in Ukrainian).
 80. A. M. Alimov, *Sbornik Materialov Mezhdunarodnoy Nauchno-Prakticheskoy Konferentsii (16-18 November 2010, Kazan')*, p. 304 (in Russian).
 81. A. P. Kaplun, D. A. Bezrukov, and V. I. Shvets, *Biotekhnologiya*, **6**: 9 (2010) (in Russian).
 82. A. P. Ponomarev, E. V. Belik, R. R. Shilyaev, and E. V. Garas'ko, *Trudy Federal'nogo Tsentra Okhrany Zdorov'ya Zhivotnykh* (Vladimir: 2010), vol. **8**, p. 214 (in Russian).
 83. E. A. Sopova, V. I. Baranov, O. A. Gankovskaya, V. F. Lavrov, and V. V. Zverev, *Gigiena i Sanitariya*, **4**: 89 (2010) (in Russian).
 84. M. D. Kucheruk, D. A. Zasiakin, and V. V. Solomon, *Sbornik Nauchnykh Trudov po Materialam Mezhdunarodnoy Nauchno-Prakticheskoy Konferentsii 'Sovremenyye Napravleniya Teoreticheskikh i Prikladnykh Issledovaniy' 2010' (15-26 March 2010, Odesa)*, vol. **32**, p. 52 (in Ukrainian).
 85. M. E. Roman'ko, S. N. Dybkova, T. G. Gruzina, L. S. Reznichenko, Z. R. Ul'berg, V. A. Ushkalov, and A. N. Golovko, *Agrarnaya Nauka*, **1**: 28 (2010) (in Russian).
 86. M. Shustrova, *Zhivotnovodstvo Rossii*, **9**: 23 (2010) (in Russian).
 87. N. Zenova, A. Nazarova, and S. Polishchuk, *Molochnoye i Myasnoye Skotovodstvo*, **1**: 30 (2010) (in Russian).
 88. O. O. Kudina, O. G. Budishevs'ka, and A. S. Voronov, *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine*, **7**: 119 (2010) (in Ukrainian).
 89. V. B. Borysevych and V. G. Kaplunenko, *Osnovy Nanoveterynarii* (Kyiv: Avicena: 2010) (in Ukrainian).
 90. V. B. Borysevych, B. V. Borysevych, M. A. Kulida, and V. B. Borysevych, *Veterynarna Medytsyna Ukrainy*, **7**: 42 (2010) (in Ukrainian).
 91. V. O. Ushkalov, M. Ye. Roman'ko, T. G. Gruzina, S. M. Dybkova, and L. S. Ryznichenko, *Veterynarna Medytsyna Ukrainy*, **6**: 30 (2010) (in Ukrainian).

92. V. V. Turov, V. M. Gun'ko, and V. N. Barvinchenko, *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine*, **7**: 180 (2010) (in Russian).
93. A. M. Golovko, V. O. Ushkalov, L. S. Ryznichenko, M. Ye. Roman'ko, T. G. Gruzina, S. M. Dybkova, and Z. R. Ul'berg, *Visnyk Agrarnoyi Nauky*, **5**: 24 (2011) (in Ukrainian).
94. A. M. Smirnov, V. V. Svetlichkin, A. B. Kononenko, S. V. Britova, A. V. Artemov, and V. N. Golubev, *Veterinariya i Kormlenie*, **3**: 18 (2011) (in Russian).
95. B. T. Velichkovskiy, *Gigiena i Sanitariya*, **2**: 75 (2011) (in Russian).
96. J. M. Irache, I. Esparza, C. Gamazo, M. Agüeros, and S. Espuelas, *Veterinary Parasitology*, **180**: 47 (2011); <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.05.028>
97. Yu. V. Kalashnikova and I. V. Kononenko, *Veterynarna Medytsyna Ukrainy*, **11**: 17 (2011) (in Ukrainian).
98. R. Rajera, N. Kalpana, K. S. Shailendra, and N. M. Dina, *Biol. Pharm. Bull.*, **34**, No. 7: 945 (2011).
99. S. Ganguly and S. K. Mukhopadhyay, *International Journal of NanoScience and Nanotechnology*, **2**, No. 1: 79 (2011).
100. V. A. Nazarov, *Kharakteristika Deystviya Khimicheskikh Ehlementov v Ionnoy i Nanoforme na Prokarioticheskie i Ehukarioticheskie Organizmy* (Saratov: FGOU VPO 'Saratovskiy GAU': 2011) (in Russian).
101. V. B. Borysevych, V. G. Kaplunenko, and M. V. Kosinov, *Veterynarna Praktyka*, **10**: 30 (2011) (in Ukrainian).
102. V. I. Fisinin, I. A. Egorov, E. N. Andrianova, E. A. Morina, N. B. Fel'dman, E. V. Lutsenko, and S. V. Lutsenko, *Sel'skokhozyaystvennaya Biologiya*, **4**: 30 (2011) (in Russian).
103. V. P. Martsenyuk and I. B. Melenchuk, *Medychna Informatyka ta Inzheneriya*, **3**: 43 (2012) (in Ukrainian); <https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2012.3.196>
104. S. Ya. Fedorenko, P. M. Skljarov, and O. V. Hirna, *Naukovo-Tekhnichnyy Byuletyn' NDC Biobezpeky ta Ehkologichnogo Kontrolyu Resursiv APK*, **5**, No. 2: 27 (2017) (in Ukrainian).
105. V. Borysevych, B. Borysevych, and V. Kaplunenko, *Tvarynnytstvo Ukrainy*, **6**: 31 (2009) (in Ukrainian).
106. V. B. Borysevych, B. V. Borysevych, V. G. Kaplunenko, M. V. Kosinov, and N. M. Homyn, *Veterynarna Medytsyna Ukrainy*, **10**: 38 (2009) (in Ukrainian).
107. E. E. Vasil'eva, *Svinovodstvo*, **2**: 38 (2010) (in Russian).
108. D. A. Zasiakin, M. D. Kucheruk, V. V. Solomon, K. G. Lopat'ko, and Ye. G. Aftandilyants, *Suchasne Ptakhivnytstvo*, **11/12**, No. 72: 7 (2008) (in Ukrainian).
109. D. A. Zasiakin, V. V. Solomon, M. D. Kucheruk, K. G. Lopat'ko, and Ye. G. Aftandilyants, *Zdorov'ya Tvaryn i Liky*, **12**: 22 (2008) (in Ukrainian).
110. A. K. Zielinska, E. Sawosz, M. Grodzik, A. Chwalibog, and M. Kamaszewski, *Annals of Warsaw Agr. Univ. Animal Science*, **46**: 249 (2009).
111. A. Studnicka, E. Sawosz, M. Grodzik, A. Chwalibog, and M. Balcerak, *Annals of Warsaw Agr. Univ. Animal Science*, **46**: 237 (2009).
112. D. A. Zasiakin, M. D. Kucheruk, K. G. Lopat'ko, and V. V. Solomon, *Nau-*

- kovo-Praktychni Rekomendatsii' po Koryuvannnyu Mikrobiotsenozu Travnogo Kanalu Kurchat-Broyleriv Koloyidnym Rozchynom Sribla* (Kyiv: Anva-print: 2009) (in Ukrainian).
113. N. V. Mukhin, *Veterinariya i Kormlenie*, 5: 14 (2009) (in Russian).
 114. V. I. Fisinin, I. A. Egorov, and E. N. Andrianova, *Sel'skokhozyaystvennaya Biologiya*, 4: 26 (2009) (in Russian).
 115. R. Gupta and V. Sharma, *Journal of Immunology and Immunopathology*, 18, No. 1: 13 (2016); <https://doi.org/10.5958/0973-9149.2016.00002.2>
 116. I. A. Rogov, T. N. Danil'chuk, V. A. Shepelev, and G. G. Abdrashitova, *Syrodelle i Maslodelie*, 5: 46 (2010) (in Russian).
 117. Yu. A. Sytnik and M. F. Starodub, *Naukovyy Visnyk Natsional'noho Universytetu Bioresursiv i Pryrodokorystuvannya Ukrainy*, 160, No. 1: 277 (2011) (in Ukrainian).
 118. V. B. Borysevych, B. V. Borysevych, V. G. Kaplunenko, M. V. Kosinov, and V. B. Borysevych, *Suchasne Ptakhivnytstvo*, 6/7: 40 (2009) (in Ukrainian).
 119. V. B. Borisevich, B. V. Borisevich, V. G. Kaplunenko, N. V. Kosinov, and V. B. Borisevich, *Veterinariya*, 9: 13 (2010) (in Russian).
 120. V. B. Borysevych, B. V. Borysevych, and V. G. Kaplunenko, *Veterynarna Medytsyna Ukrainy*, 2: 12 (2010) (in Ukrainian).
 121. M. D. Kucheruk, D. A. Zasiakin, Ye. G. Aftandilyants, and V. V. Solomon, *Materialy Internet-Konferentsii 'Nauchnyye Issledovaniya i Ikh Prakticheskoe Primenenie. Sovremennoye Sostoyanie i Puti Razvitiya' (4-15 October 2008, Odesa)*, vol. 16, p. 32 (in Ukrainian).
 122. M. D. Kucheruk, V. V. Solomon, K. G. Lopat'ko, and D. A. Zasiakin, *Naukovyy Visnyk Natsional'noho Agrarnogo Universytetu*, 127: 152 (2008) (in Ukrainian).
 123. A. G. Grushkin, A. A. Brylev, and N. S. Shevelev, *Materialy Regional'noy Nauchno-Prakticheskoy Konferentsii 'Nauchnoye Obespechenie Ispol'zovaniya Sovremennykh Tekhnologiy v Sel'skokhozyaystvennom Proizvodstve Regiona'* [Materials of the Regional Scientific-Practical Conference 'Scientific Support for the Use of Modern Technologies in the Agricultural Production of the Region'] (Kaluga: 2009), p. 79 (in Russian).
 124. M. D. Kucheruk, *Sbornik Materialov Respublikanskoj Nauchno-Prakticheskoy Molodezhnoy Konferentsii 'Nauchnyye Stremeniya-2010' (1-3 November 2010, Minsk)* [The Collection of Materials of the Republican Scientific and Practical Youth Conference 'Scientific Aspirations-2010'], p. 420 (in Russian).
 125. N. N. Glushchenko, T. A. Baytukalov, O. A. Bogoslovskaya, and I. P. Ol'khovskaya, *Nanotekhnologii i Nanomaterialy dlya Biologii i Meditsyny*, 2: 76 (2007) (in Russian).
 126. S. P. Gynku, *Lechenie Ran u Zhivotnykh s Primeneniem Rastvorov, Obrabotannykh Ehnergiy Ehlektromagnitnykh Poley Millimetrovogo Diapazona Nanourovnevoy Intensivnosti (Ehksperimental'no-Klinicheskie Issledovaniya)* (Thesis of Dissert. for Cand. Vet. Sci.) (Kazan': Kazan State Academy of Veterinary Medicine Named After N. E. Bauman: 2007) (in Russian).
 127. V. B. Borysevych, B. V. Borysevych, O. F. Petrenko, K. G. Lopatko, N. O. Symonenko, and A. O. Zhuk, *Veterynarna Medytsyna*, 91: 62 (2008) (in Ukrainian).
 128. V. B. Borysevych, B. V. Borysevych, and O. F. Petrenko, *Zdorov'ya Ttvaryn*

- i Liky*, **3**: 64 (2008) (in Ukrainian).
129. V. B. Borysevych, O. F. Petrenko, B. V. Borysevych, and A. O. Zhuk, *Visnyk Derzhavnogo Agroekologichnogo Universytetu*, **1**: 186 (2008) (in Ukrainian).
 130. N. M. Homyn, V. B. Borysevych, O. F. Petrenko, V. G. Kaplunenko, and M. V. Kosinov, *Sil's'kyi Gospodar*, **9/10**: 10 (2009) (in Ukrainian).
 131. B. V. Borysevych and S. M. Kulnych, *Veterynarna Praktyka*, **2**: 26 (2009) (in Ukrainian).
 132. V. B. Borisevich, B. V. Borisevich, V. G. Kaplunenko, and P. K. Solonin, *Veterinarnaya Meditsina*, **3**: 41 (2009) (in Russian).
 133. V. B. Borisevich, B. V. Borisevich, V. G. Kaplunenko, and N. V. Kosinov, *Veterinariya*, **8**: 60 (2010) (in Russian).
 134. V. Borysevych, B. Borysevych, and V. Kaplunenko, *Tvarynnytstvo Ukrainy*, **2**: 30 (2010) (in Ukrainian).
 135. N. I. Kolesnyk, V. G. Skrypnyk, and N. A. Parkhomenko, *Veterynarna Medytsyna Ukrainy*, **2**: 30 (2010) (in Ukrainian).
 136. V. F. Chekhun, *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine*, **2**: 170 (2010) (in Ukrainian).
 137. G. S. Terentyuk, *Immunologicheskaya Reaktivnost' pri Ekhksperimental'nom Vozdeystvii Lazernoy Gipertermii s Nanochastitsami na Opukholevyie Tkani* (Thesis of Dissert. for Dr. Biol. Sci.) (Ul'yanovsk: Ulyanovsk State University: 2009) (in Russian).
 138. N. Mukhina and Z. Cherkay, *Molochnoye i Myasnoye Skotovodstvo*, **5**: 29 (2011) (in Russian).
 139. V. Fisinin, I. Egorov, N. Mukhina, and Z. Cherkay, *Ptitsevodstvo*, **8**: 11 (2011) (in Russian).
 140. R. M. Urdzik, *Ehfektivne Tvarynnytstvo*, **3**: 33 (2008) (in Russian).
 141. S. G. Mukherjee, N. O'Claonadh, A. Casey, and G. Chambers, *Toxicology in Vitro*, **26**, No. 2: 238 (2011); <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2011.12.004>
 142. M. Bellantone, H. D. Williams, and L. L. Hench, *J. Antimicrobial Agent and Chemotherapy*, **46**, No. 6: 1940 (2002); <https://doi.org/10.1128/aac.46.6.1940-1945.2002>
 143. V. F. Shatorna, V. I. Garets', V. V. Krutenko, I. I. Kolosova, and Yu. O. Byel's'ka, *Visnyk Problem Biologii i Medytsyny*, **3**, No. 95: 29 (2012) (in Ukrainian).
 144. O. F. Petrenko, V. B. Borysevych, and O. O. Petrenko, *Rekomendatsii Shchodo Zastosuvannya Nanochastok Ag, Cu, Zn dlya Likuvannya Ran u Sobak ta dlya Profilaktyky Gel'mintoziv Tvaryn* (Kyiv: NUBiP Ukrainy: 2009) (in Ukrainian).
 145. I. S. Chekman, *Visnyk Natsional'noi Akademii Nauk Ukrainy*, **7**: 21 (2012) (in Ukrainian).
 146. A. Hoshino, K. Fujioka, T. Oku, M. Suga, Y. F. Sasaki, T. Ohta, M. Yasuhara, K. Suzuki, and K. Yamamoto, *Nanoletters*, **4**, No. 11: 2163 (2004); <https://doi.org/10.1021/nl048715d>
 147. H. F. Liu, Z. L. Liu, C. S. Xie, J. Yu, and C. H. Zhu, *Contraception*, **75**: 157 (2007); <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2006.09.012>
 148. M. V. Artsyuk, *Ukrains'kyi Naukovo-Medychnyy Molodizhnyy Zhurnal*, Special Issue: 20 (2010) (in Ukrainian).
 149. L. S. Ryeznicenko, T. G. Gruzina, V. V. Vember, and Z. R. Ul'berg, *Ukrains'kyi Biokhimichnyy Zhurnal*, **80**, No. 1: 96 (2008) (in Ukrainian).

150. A. M. Serdyuk, *Zhurnal Akademii Medychnykh nauk Ukrainy*, **16**, No. 3: 467 (2010) (in Ukrainian).
151. V. G. Kaplunenko, I. K. Avdos'eva, and A. G. Pashchenko, *Naukovo-Tekhnichnyy Byuleten' Instytutu Biologii Tvaryn i Derzhavnogo Naukovo-Doslidnogo Kontrol'nogo Instytutu Vetpreparativ ta Kormovykh Dobavok*, **15**, No. 4: 252 (2014) (in Ukrainian).
152. *Nanomaterialy i Nanotekhnologii v Veterinarney Praktike* (Ed. V. B. Borisevich) [Nanomaterials and Nanotechnologies in Veterinary Practice] (Kyiv: Dia: 2009) (in Ukrainian).
153. M. Ya. Golovenko, *Zhurnal AMN Ukrainy*, **13**, No. 4: 1 (2007) (in Ukrainian).
154. L. V. Nagornaya, *Materialy Mezhdunarodnoy Nauchno-Prakticheskoy Konferentsii 'Nauchnoye Obespechenie Agropromyshlennogo Proizvodstva'* [Materials of the International Scientific-Practical Conference 'Scientific Support of Agricultural Production'] (29–31 January 2014, Kursk), p. 294 (in Russian).
155. N. A. Kochueva, E. N. Olenchuk, and A. S. Stepanova, *Vestnik Veterinarii*, **4**: 133 (2011) (in Russian).
156. E. N. Boytseva, N. V. Bychkova, and T. I. Kuz'mina, *Tsitologiya*, **5**: 375 (2017) (in Russian).
157. T. I. Kuz'mina, T. I. Stanislavovich, and A. V. Molchanov, *Agrarnyy Nauchnyy Zhurnal*, **3**: 29 (2019) (in Russian).
158. I. V. Chistyakova, T. I. Kuz'mina, T. I. Stanislavovich, and T. G. Khonina, *Voprosy Normativno-Pravovogo Regulirovaniya v Veterinarii*, **3**: 105 (2018) (in Russian).
159. V. G. Semenov, D. A. Nikitin, N. I. Gerasimova, and V. A. Vasil'ev, *Vestnik Chuvashskoy Gosudarstvennoy Sel'skokhozyaystvennoy Akademii*, **1**: 37 (2017) (in Russian).
160. M. A. Beloborodenko, T. A. Beloborodenko, A. M. Beloborodenko, A. V. Demkina, and O. Yu. Pilyavskikh, *Sbornik Materialov Regional'noy Nauchno-Prakticheskoy Konferentsii Molodykh Uchyonykh 'Perspektivy Razvitiya APK v Rabotakh Molodykh Uchyonykh'* [Collection of Materials of the Regional Scientific-Practical Conference of Young Scientists 'Prospects for the Development of the Agricultural Sector in the Works of Young Scientists'] (5 February 2014, Tyumen'), p. 15 (in Russian).
161. A. V. Zagumennov and A. K. Sibgatullova, *Materialy IV Vserossiyskoy Studencheskoy Nauchnoy Konferentsii 'V Mire Nauchnykh Otkrytiy' (20–21 May 2015, Ul'yanovsk)* [Materials of the IV All-Russian Student Scientific Conference 'In the World of Scientific Discoveries'], vol. **4**, No. 1, p. 112 (in Russian).
162. V. B. Borysevych, B. V. Borysevych, V. G. Kaplunenko, M. V. Kosinov, S. M. Tkachenko, V. O. Doroshhuk, P. K. Solonin, and D. Yu. Lytvynenko, *Veterynarna Medytsyna Ukrainy*, **7**: 20 (2009) (in Ukrainian).
163. O. V. Bakovetskaya, A. A. Eryomin, and R. M. Pilipenko, *Veterinariya i Kormlenie*, **6**: 14 (2009) (in Russian).
164. O. V. Shcherbak and L. M. Goncharenko, *Materialy VII Vseukr. Nauk.-Prakt. Konf. Molodykh Vchenykh i Spetsialistiv 'Agropromyslove Vyrobnystvo Ukrainy — Stan ta Perspektivy Rozvytku' (24 March 2011, Kirovohrad)*, p. 145 (in Ukrainian).

165. S. Kovtun, Yu. Kunovs'kyu, and N. Galagan, *Tvarynnytstvo Ukrainy*, **2**: 72 (2007) (in Ukrainian).
166. S. Ya. Fedorenko, P. M. Skljarov, and V. P. Koshevoy, *Materialy Vseukrayins'koyi' Naukovo-Praktychnoyi' Internet-Konferentsii' 'Suchasni Aspekty Likuvannya i Profilaktyky Khvorob Tvaryn'* [Proceedings of the All-Ukrainian Scientific-Practical Internet Conference 'Modern Aspects of Treatment and Prevention of Animal Diseases'] (24–25 November 2016, Poltava) (Poltava: OP "ShvydkoDRUK": 2016), p. 69 (in Ukrainian).
167. R. Ya. Iskra, V. V. Vlizlo, R. S. Fedoruk, and H. L. Antonyak, *Hrom v Ratsioni Tvaryn* (Kyiv: Agrarna Nauka: 2014) (in Ukrainian).
168. N. L. Yemchenko, O. O. Kharchenko, O. V. Yashchenko, V. P. Yermolenko, M. P. Hulich, A. M. Serdyuk, V. F. Babiy, L. A. Tomashevskaya, and I. Ye. Moiseyenko, *Sposib Otsinki Bezpeky Produktiv Nanotekhnologii* [Way Evaluation of the Safety of Nanotechnology Products] (Patent 67535 UA MPK (2012.01) G01N 33/02 (2006.01) G01N 33/48 (2006.01) G01N 21/00 G01N 31/16 (2006.01) (u201109379, Bul. 4, 27.02.2012) (in Ukrainian).
169. V. I. Karpovs'kyu, R. V. Postoy, D. I. Kryvoruchko, and V. M. Shaposhnik, *Naukovi Pratsi Poltavs'koyi Derzhavnoyi Agrarnoyi Akademii*, **5**: 27 (in Ukrainian).
170. I. S. Chekman, Z. R. Ul'berg, V. O. Malanchuk, N. O. Gorchakova, and I. A. Zupanets', *Nanonauka, Nanobiologiya, Nanofarmatsiya* (Kyiv: Poligraf Plyus: 2012) (in Ukrainian).
171. J. B. Adekalu and F. W. Featon, *Proc. Nutr. Soc.*, **51**: 61 (1992).
172. K. D. Fine, C. A. Santa Ana, and J. I. Porter, *J. Cli. Invest.*, **88**: 396 (1991); <https://doi.org/10.1172/jci115317>
173. G. V. Pavlov, *Veterinarnaya Meditsina*, **2–3**: 6 (in Russian).
174. O. A. Bogoslovskaya, E. A. Sizova, V. S. Polyakova, S. A. Miroshnikov, I. O. Leypunskiy, I. P. Ol'khovskaya, and N. N. Glushchenko, *Vestnik Orenburgskogo Gosudarstvennogo Universiteta*, **2**: 124 (2009) (in Russian).
175. G. Borkow and J. Gabbay, *Curr. Med. Chem.*, **12**, No. 18: 2163 (2005); <https://doi.org/10.2174/0929867054637617>
176. B. R. Stern, M. Solioz, D. Krewski, P. Aggett, T.-C. Aw, S. Baker, K. Crump, M. Dourson, L. Haber, R. Hertzberg, C. Keen, B. Meek, L. Rudenko, R. Schoeny, W. Slob, and T. Starr, *J. Toxicol. Environ. Health B. Crit. Rev.*, **10**, No. 3: 157 (2007); <https://doi.org/10.1080/10937400600755911>
177. S. Krupanidhi, A. Sreekumar, and C. B. Sanjeevi, *Indian J. Med. Res.*, **128**, No. 4: 448 (2008).
178. Ye. Sh. Savadyan, V. M. Mel'nikova, and G. P. Belikova, *Antibiotiki i Khimioterapiya*, **11**: 874 (1989) (in Russian).
179. V. Alt, T. Bechert, P. Steinrücke, M. Wagener, P. Seidel, E. Dingeldein, E. Domann, and R. Schnettler, *Biomaterials*, **25**, No. 18: 4383 (2004); <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2003.10.078>
180. K. Woraz, *Toxicol.*, **12**: 89 (2001).
181. J. W. Alexander, *Surgical Infections*, **10**, No. 3: 289 (2009); <https://doi.org/10.1089/sur.2008.9941>
182. S. V. Volkov, S. P. Koval'chuk, V. M. Ogenko, and O. V. Reshetnyak, *Nanokhimiya. Nanosystemy. Nanomaterialy* [Nanochemistry. Nanosystems. Nanomaterials] (Kyiv: Naukova Dumka: 2008) (in Ukrainian).

183. X. Chen and H.J. Schluesener, *Toxicol. Lett.*, **176**: 1 (2008); <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2007.10.004>
184. A. Akimochkin and L. Demidchik, *Veterinariya Sel'skokhozyaystvennykh Zhivotnykh*, **8**: 42 (2008) (in Russian).
185. T. A. Kyrychuk, *Naukovo-Tekhnichnyy Byuleten' Derzhavnogo Naukovo-Doslidnogo Kontrol'nogo Instytutu Veterynarykh Preparativ ta Kormovykh Dobavok i Instytutu Biologii Tvaryn*, **16**, No. 2: 439 (2015) (in Ukrainian).
186. A. S. Donchenko, N. N. Shkil', and V. A. Burmistrov, *Sibirskiy Vestnik Sel'skokhozyaystvennoy Nauki*, **49**, No. 1: 59 (2019) (in Russian).
187. R. G. Kuz'mich, E. S. Makarova, G. N. Borisenko, N. D. Kolomiets, and O. V. Tonko, *Uchenyye Zapiski Uchrezhdeniya Obrazovaniya «Vitebskaya Ordena «Znak Pochyota» Gosudarstvennaya Akademiya Veterinarnoy Meditsiny»*, **53**, No. 1: 81 (2017) (in Russian).
188. *Nanomaterialy i Nanotekhnologii v Veterinarnoy Praktike* (Eds. V. B. Borisevich and V. G. Kaplunenko) (Kyiv: Avicena: 2012) (in Russian).
189. I. V. Zhikharev and V. I. Lyashenko, *Ehkonomichnyy Visnyk Donbasu*, **1**: 117 (2007) (in Russian).
190. Ya. S. Stravs'kyk, V. Yu. Stefanyk, O. V. Nyzhnyk, L. S. Reznichenko, and M. N. Dzhulanov, *Naukovyy Visnyk L'viv'skogo Natsional'nogo Universytetu Veterynarnoi Medytsyny ta Biotekhnologiy imeni S. Z. Gzhyts'kogo*, **18**, No. 1: 230 (2016) (in Ukrainian).
191. A. M. Kovalenko, D. A. Evglevskiy, and An. A. Evglevskiy, *Vestnik Kurskoy Gosudarstvennoy Sel'skokhozyaystvennoy Akademii*, **5**, No. 5: 75 (2010) (in Russian).
192. V. P. Koshevoy, S. Ya. Fedorenko, S. V. Naumenko, M. M. Ivanchenko, O. V. Onyshchenko, K. S. Besedov's'ka, A. M. Pasternak, I. O. Gladtsinova, V. I. Koshevoy, P. M. Skljarov, Yu. V. Malyukin, S. L. Yefimova, and V. K. Klochkov, *Kompleksni Preparaty, Stvoreni na Osnovi Nano-Biomaterialiv ta Yikh Vykorystannya u Veterynarniy Reproduktsiyi* (Kharkiv–Dnipropetrovs'k: 2015) (in Ukrainian).
193. P. M. Skljarov and V. P. Koshevoy, *Naukovyy Visnyk L'viv'skogo Natsional'nogo Universytetu Veterynarnoi Medytsyny ta Biotekhnologiy imeni S. Z. Gzhyts'kogo*, **18**, No. 66: 162 (2016) (in Ukrainian); <https://doi.org/10.15421/nvlvet6633>
194. S. Ya. Fedorenko, V. P. Koshevoy, and P. N. Skljarov, *Materialy XIX Mezhdunarodnoy Nauchno-Prakticheskoy Konferentsii 'Aktual'nyye Problemy Intensivnogo Razvitiya Zhivotnovodstva'* [Materials of the XIX International Scientific–Practical Conference 'Actual Problems of the Intensive Development Of Animal Husbandry'] (2–3 June 2016, Gorki), vol. **19**, p. 7 (in Russian).
195. P. M. Skljarov and V. P. Koshevoy, *Naukovyy Visnyk Natsional'nogo Universytetu Bioresursiv i Pryrodokorystuvannya Ukrainy*, **237**: 292 (2016) (in Ukrainian).
196. S. Ya. Fedorenko, P. M. Skljarov, and V. P. Koshevoy, *Naukovyy Visnyk L'viv'skogo Natsional'nogo Universytetu Veterynarnoi Medytsyny ta Biotekhnologiy imeni S. Z. Gzhyts'kogo*, **19**, No. 82: 192 (2017) (in Ukrainian).
197. S. Ya. Fedorenko, V. P. Koshevoy, and P. N. Skljarov, *Zhivotnovodstvo i Veterinarnaya Meditsina*, **4**, No. 19: 56 (2016) (in Russian).
198. M. Ema, N. Kobayashi, M. Naya, S. Hanai, and J. Nakanishi, *Reprod. Toxi-*

- col., **30**: 343 (2010); <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.06.002>
199. G. Oberdörster, E. Oberdörster, and J. Oberdörster, *Environ. Health Perspect.*, **113**: 823 (2005); <https://doi.org/10.1289/ehp.118-2944104>
200. C. S. Yah, G. S. Simate, and S. E. Iyuke, *Pak. J. Pharm. Sci.*, **25**: 477 (2012).
201. A. Aydın, H. Sipahi, and M. Charehsaz, *Recent Advances in Novel Drug Carrier Systems* (Ali Demir Sezer: Imtech Open: 2012); <https://doi.org/10.5772/51230>
202. M. P. Warren and N. E. Perlroth, *J. Endocrinol.*, **170**: 3 (2001); <https://doi.org/10.1677/joe.0.1700003>
203. A. E. Armenti, A. M. Zama, L. Passantino, and M. Uzumcu, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **233**: 286 (2008); <https://doi.org/10.1016/j.taap.2008.09.010>
204. M. D. Anway, A. S. Cupp, M. Uzumcu, and M. K. Skinner, *Science*, **308**: 1466 (2005); [https://doi.org/10.1016/s0084-4071\(08\)70385-3](https://doi.org/10.1016/s0084-4071(08)70385-3)
205. T. Tsuchiya, I. Oguri, Y. N. Yamakoshi, and N. Miyata, *FEBS Lett.*, **393**: 139 (1996); [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(96\)00812-5](https://doi.org/10.1016/0014-5793(96)00812-5)
206. J. Wang, X. Zhu, X. Zhang, Z. Zhao, H. Liu, R. George, J. Wilson-Rawls, Y. Chang, and Y. Chen, *Chemosphere*, **83**: 461 (2011); <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.12.069>
207. A. M. Derfus, W. C. Chan, and S. N. Bhatia, *Nano Lett.*, **4**: 11 (2004); <https://doi.org/10.1021/nl0347334>
208. C. C. Chou, H. Y. Hsiao, Q. S. Hong, C. H. Chen, Y. W. Peng, H. W. Chen, and P. C. Yang, *Nano Lett.*, **8**: 437 (2008); <https://doi.org/10.1021/nl0723634>
209. P. Lin, J. W. Chen, L. W. Chang, J. P. Wu, L. Redding, H. Chang, and T. K. Yeh, *Environ. Sci. Technol.*, **42**: 6264 (2008); <https://doi.org/10.1021/es800254a>
210. M. L. Schipper, N. Nakayama-Ratchford, C. R. Davis, N. W. S. Kam, P. Chu, Z. Liu, X. Sun, H. Dai, and S. S. Gambhir, *Nat. Nanotechnol.*, **3**: 216 (2008); <https://doi.org/10.1038/nnano.2008.68>
211. J. Wu, C. Wang, J. Sun, and Y. Xue, *ACS Nano*, **5**: 4476 (2011); <https://doi.org/10.1021/nn103530b>
212. M. Bartneck, T. Ritz, H. A. Keul, M. Wambach, J. Bornemann, U. Gbureck, J. Ehling, T. Lammers, F. Heymann, N. Gassler, T. Lüdde, C. Trautwein, J. Groll, and F. Tacke, *ACS Nano*, **6**: 8767 (2012); <https://doi.org/10.1021/nn302502u>
213. M. E. Vance, T. Kuiken, E. P. Vejerano, S. P. McGinnis, M. F. Hochella Jr., and D. Rejeski, *Beilstein J. Nanotechnol.*, **6**: 1769 (2015); <https://doi.org/10.1515/nano.bjneah.6.181>
214. J. Chen, H. Wang, W. Long, X. Shen, D. Wu, S. S. Song, Y. Sun, P. Liu, S. Fan, F. Fan, and X. Zhang, *Int. J. Nanomedicine*, **8**: 2409 (2013); <https://doi.org/10.2147/ijn.s46376>
215. R. Tassinari, F. Cubadda, G. Moracci, F. Aureli, M. D'Amato, M. Valeri, B. De Berardis, A. Raggi, A. Mantovani, D. Passeri, M. Rossi, and F. Maranghi, *Nanotoxicology*, **8**: 654 (2014); <https://doi.org/10.3109/17435390.2013.822114>
216. J. Wang, G. Zhou, C. Chen, H. Yu, T. Wang, Y. Ma, G. Jia, Y. Gao, B. Li, J. Sun, Y. Li, F. Jiao, Y. Zhao, and Z. Chai, *Toxicol. Lett.*, **168**: 176 (2007); <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2006.12.001>

217. L. I. Chun-Mei, L. I. Xuezheng, A. K. Suzuki, Y. Zhang, Y. Fujitani, K. Nagaoka, G. Watanabe, and K. Taya, *J. Reprod. Dev.*, **59**: 145 (2013); <https://doi.org/10.1262/jrd.2012-145>
218. M. Semmler-Behnke, J. Lipka, A. Wenk, S. Hirn, M. Schäffler, F. Tian, G. Schmid, G. Oberdörster, and W. G. Kreyling, *Part. Fibre Toxicol.*, **11**: 33 (2014); <https://doi.org/10.1186/s12989-014-0033-9>
219. K. Rattanapinyopituk, A. Shimada, T. Morita, M. Sakurai, A. Asano, T. Hasegawa, K. Inoue, and H. Takano, *J. Vet. Med. Sci.*, **76**: 377 (2014); <https://doi.org/10.1292/jvms.13-0512>
220. G. Gao, Y. Ze, X. Zhao, X. Sang, L. Zheng, X. Ze, S. Gui, L. Sheng, Q. Sun, J. Hong, X. Yu, L. Wang, F. Hong, and X. Zhang, *J. Hazard. Mater.*, **258**: 133 (2013); <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2013.04.046>

¹*Dnipro State Agrarian and Economic University,
25 Serhii Efremov Str.,
UA-49600 Dnipro, Ukraine*

²*Kharkiv State Zooveterinary Academy,
1, Akademichna Str.,
UA-62341 Mala Danylivka Vil., Derhachi Distr., Kharkiv Reg., Ukraine*

³*Institute for Scintillation Materials, N.A.S. of Ukraine,
60, Nauky Ave.,
UA-61072 Kharkiv, Ukraine*