

## ГЕРМАТРАНОЛ ЯК ІМУНОСТИМУЛЯТОР ПРИ ВИРОЩУВАННІ ТЕЛЯТ

*Наведено результати досліджень стосовно впливу герматранолу на імунобіологічну реактивність тільних корів та народжуваних ними телят, стійкість останніх щодо шлунково-кишкових захворювань. Викладу матеріалу власних досліджень передую аотований огляд літератури з досліджуваного питання.*

Однією із складних проблем сучасного тваринництва є одержання здорового молодняка. Шлунково-кишкові захворювання новонароджених телят з кожним роком завдають значних збитків господарствам і тому постійно привертають до себе увагу дослідників та практиків. Головною причиною їх виникнення була і є неповноцінна годівля тільних корів, особливо під час сухостійного періоду. Для компенсації цього дефіциту запропоновано чимало заходів. Останнім часом увагу дослідників привертають так звані нетрадиційні кормові добавки та нові види лікарських засобів.

**Метою наших досліджень** було вивчити ефективність використання препарату германію для профілактики шлунково-кишкових захворювань телят. На жаль, препарати германію мало відомі у нашій країні, його вивчення або не проводилися, або ж вони були засекреченими, тому перш за все ми вирішили зробити короткий огляд робіт стосовно цього препарату.

В 1886 р. професор хімії Фрейберзької Гірської Академії (Саксонія) Клемінс Вінклер виявив новий елемент у мінералі аргірозиті і назвав його германієм. Новий елемент виявився розсіяним і малодоступним, тому вивчення його органічних сполук до початку 40-х років ХХ ст. відбувалось епізодично. Лише розвиток радіоелектроніки привернув до нього увагу. В Голландії було створено Міжнародний комітет по дослідженню і вивченню можливостей практичного застосування органічних похідних германію, в США – інформаційний центр по германію; розпочалися активні дослідження [2,4,6,10,31,32,44,58].

Германій – мало доступний елемент, у земній корі його міститься приблизно  $1,5 \cdot 10^{-4} \%$ ; вважають, що в процесі геохімічної еволюції земної кори відбулося значне вимивання германію з материків у океани, тому сухопутні живі організми відчувають нестачу в ньому [2].

Германій міститься у різних частинах рослини: в коренях, листях, хвої та корі, проте в зернах пшениці його лише 0,09 мкг/г, тоді, як у всій рослині – 0,7 мкг/г. Відносно багаті германієм соєві боби, часник, алое, женьшень. Немало його в ряді лікарських трав. Вміст германію в харчових продуктах незначний – в зерні жита 0,64, бобах – 4,67, молоці – 1,51, свинині – 0,75, яловичині – 0,47, маслі коров'ячому – 1,23 мкг/г. Людина при повній дієті отримує щодня з їжею біля 1500 мкг германію і майже весь він виводиться з

організму з сечею. В крові виявлено мало германію — в плазмі 0,29, еритроцитах — 0,65 мкг/мл [49].

В останні роки увагу до германію привернуло повідомлення японських учених [60], що для 2-карбокситетилгермесеквіоксану  $(O_{1,5}GeCH_2CH_2COOH)_n$  характерний широкий спектр біологічної дії, в т.ч. протипухлинної активності; це значно розширило сферу застосування германію. З'явилися пропозиції про використання металевого германію для дезінфекції питної води [50]. Електрообробка води в присутності германію та активованого вугілля при інтенсивній аерації надавала їй гермацидних та інсектицидних властивостей; аналогічна обробка їжі та олій (без аерації) підвищувала стійкість їх при зберіганні [24].

В той же час, дані про вплив германію на мікроорганізми — бактерії, гриби, дріжджі — є обмеженими і суперечливими. З одного боку повідомляється про бактерицидну дію металевого германію; він має інгібуючий вплив на *Mycobacterium tuberculosis*, хоча навіть тривала дія препарату не вбиває цей мікроорганізм [39,48]. З іншого боку є дані про поглинання і нагромадження гідратованого діоксиду германію мікроорганізмами та водоростями. Сполуки германію можуть нагромаджуватись окремими бактеріями, наприклад *Thiobacillus Y* та *T. Ferroxidans* [3]. Діоксид германію виявився не токсичним щодо грибка *Aspergillus niger*, який здатний нагромаджувати германій [43].

Японські дослідники запропонували використовувати здатність мікроорганізмів до нагромадження германію для отримання різних біоактивних препаратів з підвищеним вмістом елемента [30,32,58].

Широкі дослідження впливу германійорганічних сполук на бактерії, гриби та дріжджі проведено в Інституті органічної хімії Утрехта (Голландія), де синтезовано ряд ацетоксипохідних германію [40,46]. Триорганілацетоксигермани  $R_3GeOCOMe$  не пригнічували росту грамнегативних бактерій *Pseudomonas fluorescens* та *E. coli* [40,46], а чутливість грампозитивних бактерій до цих сполук змінювалася залежно від виду бактерій у широких межах — від дуже високої для молочнокислих бактерій *M. Phlei*, *Streptococcus lactis* до дуже низької (*B. Cereus* var. *Mycoides*) та нульової (*B. Subtilis*) [10,40].

На початку 20-х років минулого сторіччя з'явилися повідомлення про стимуляцію еритропоезу у людей та тварин нетоксичними дозами германію [2,20, 35,37], проте згодом ці результати не підтвердились [2,5,23,33], а в окремих дослідженнях дія  $GeO_2$  мала тимчасовий характер [31].

У зв'язку з цим було проведено цілу серію досліджень по вивченню токсичності діоксиду германію [7,13,17,19,21,35]. В дослідях на білих мишах встановлено, що при одноразовому введенні per os абсолютна ( $LD_{100}$ ), середня ( $LD_{50}$ ) та мінімальна смертельні дози складають відповідно 2250, 1250 та 750 мг/кг, а абсолютно переносима доза — 500 мг/кг [7]. В інших дослідях  $LD_{50}$  для мишей та щурів складала 6300 та 3700 мг/кг [57]. При тривалому застосуванні діоксиду германію з водою токсичною для щурів виявилася доза приблизно 17 мг/кг. Тривале застосування з кормом дози 0,9 мг/кг викликало збільшення приростів у молодих щурів. При введенні германію з кормом токсичною дозою виявилася 90 мг/кг.

У венозній крові германій локалізується головню в еритроцитах, а в артеріальній — він розчинений в плазмі. На кровоносні судини препарат не проявляє дії [54]. Нині немає єдиної думки щодо механізму дії сполук германію на процес кровотворення [37].

В дослідях на мишах встановлено, що діоксид германію захищає від радіації ( $\gamma$ -променів) [18]. В Японії колоїдний германій додають до корму тварин [60].

Вивчення токсичності протипухлинного препарату германію (спірогерманій) показало, що стосовно ЦНС вона є помірною, прогнозованою, зворотньою і такою, що залежить від дози. Зворотньою була його токсична дія на кровотворні органи та кишковий тракт [22,56]. Обмеженою була токсичність і стосовно кісткового мозку [55,56].

В семидесятих роках японські дослідники [13,14] виявили протипухлинну активність германійорганічної сполуки КГС, що викликало цілу серію досліджень.

Велику увагу дослідники приділяли синтезу похідних 3-тригалогенгермілкарбонових кислот – амідів та складних ефірів, вивченню їх хімічних та біологічних особливостей; з'явилася широка гама нових похідних [36]; було синтезовано сполуки невідомого раніше класу – германійорганічні сесквіоксани з піримідиновим фрагментом, що володіють дуже низькою токсичністю [51]. Не виявлено негативного впливу КГС на імунобіологічну реактивність організму [14]; відмічено нормалізацію рівня іонів кальцію, натрію, калію та хлору в сироватці крові, а також рівня лактатдегідрогенази, трансамінази, трийод- та тетраїодтирозину у хворих з карциномою печінки; КГС сприятливо впливав на склад крові хворих, нормалізуючи кількість еритроцитів, лейкоцитів та рівень гемоглобіну. Він виявився ефективним і при лікуванні гіпертензії [26,47]; відмічено послаблення приступів стенокардії та поліпшення ЕКГ при застосуванні препарату у 14319 хворих [26].

У дослідях на мишах, заражених вірусом грипу, встановлено гальмування росту вірусу, збільшилось виживання, підвищилось вироблення антитіл [11,47], що автори пояснюють здатністю КГС індукувати  $\gamma$ -інтерферон та збільшувати активність клітин натуральних кілерів.

У клінічних умовах КГС виявився ефективним проти ДНК- та РНК-вірусів [47]. На цій підставі було запропоновано пероральні та парентеральні препарати з КГС в якості головного компонента для лікування вірусних захворювань [15,26]

КГС запатентовано як ліки для домашніх тварин проти захворювань, викликаних вірусами, бактеріями та простішими [52].

Германійорганічні полімери гермсесквіоксанового типу стали об'єктом вивчення в імунотерапії. Як відомо, нині індуктори інтерферону є найпридатнішими та перспективними імунотерапевтичними засобами регуляції дисбалансу імунної системи, профілактики вірусних та пухлинних захворювань. Тому пошуки індукторів інтерферону серед гермсесквіоксанів, як селективний засіб впливу на систему ІФ, є перспективним напрямком [31].

Інтерферон, вироблений під впливом КГС, володів суворою видовою специфічністю [41].

У дослідях на експериментальній моделі антиген-індукованої супресії виявлено імунотерапевтичну дію КГС [25].

Імунотерапевтичними властивостями володіє і ряд інших гермсесквіоксанів [26,36,47,54]. В ряді дослідів відмічено позитивний терапевтичний ефект при лікуванні захворювань органів травлення, дисфункції нирок та печінки, цирозу печінки та жирової дистрофії печінки [26,47].

Запропоновано способи отримання здорової їжі з підвищеним вмістом германію шляхом додавання КГС до сахарози, курячих яєць, безалкогольних напоїв, макаронів і ін. [27,34].

А-КГС та КГС можуть застосовуватись перорально, внутрішньовенно, підшкірно, внутрішньом'язово, у вигляді водного розчину чи перорально у вигляді суспензії в 0,5% ній КМ-целюлозі [26,28,29].

Широко вивчалися й герматрани і гермокани – трициклічні германійорганічні похідні триетаноламіну 1-герма-2,8,9-три-окса-5-азатрицикло-[3·3·3·0<sup>1,5</sup>] ундекану загальною формулою  $RGe(OCH_2CH_2)_3N$ . Герматрани вважають перспективним класом для дальшого пошуку протипухлинних препаратів [1,4].

Та найширше вивчено дію дигідрохлоридспіроциклічної сполуки 2-(3-диметил-амінопропіл)-8,8-діетил-2-аза-8-гермаспіро(4,5)декану (спірогерманію, СГ). Досліди Національного інституту раку США, університету Джорджтауну (США) та Мальмьо (Швеція) показали, що у лабораторних тварин препарат дав двоякий результат: він гальмував ріст карциноми Уокера 256, але не проявляв активності проти лейкемії L-1210 та Р-388, а також меланоми В-16 [45,48].

Вивчення клінічної фармакології препарату дало різні результати [42]: він нормалізував деякі біохімічні показники у хворих тварин, мав антималярійну активність, стійко знижував рівень холестерину в крові, що стало підставою застосування препарату для лікування розсіяного склерозу [59].

Японські вчені синтезували сірковмісні ізоструктурні аналоги карбофункціональних гермесеквіоксанів, частина з яких володіє протираковою активністю [9,47].

Чисельну групу біологічноактивних комплексних сполук германію складають продукти взаємодії  $\text{GeO}_2$  чи германатів лужних металів з окси-, кето- та полікарбонowymi кислотами чи з амінокислотами. Розчини сумішок германату лужного металу з лимонною та винною кислотами запатентовані в якості знеболюючих засобів, а комплекс з  $\text{GeO}_2$  – як добавка до зубної пасти для профілактики перидонтопатії та лікування стоматиту ясен [53].

Сполуці германію-Ge ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2\text{HCl}$ )<sub>4</sub> приписують фармакологічний ефект, подібний до дії женьшеню, китайського часника та вівсяного кореня [38].

Отже, хоча германій ще не визнано біомікроелементом, важливим для живої природи, він привертає до себе заслужену увагу. Потрібні дальші дослідження.

### Матеріал і методика досліджень

Досліди проводили в господарствах Кам'янець-Подільського, Ізяславського та Чемеровецького районів Хмельницької області на коровах 5-7-річного віку чорно-рябої породи та отриманих від них телятах. З цією метою ми формували з сухостійних корів контрольні та дослідні групи; коровам дослідних груп на 7, 8 та 9-му місяцях тільності задавали  $\text{reg os}$  0,01%-ний водний розчин герматранолу, по 30 мл по 3 дні підряд. З народжених ними телят формували також контрольні та дослідні групи і проводили передбачені схемою дослідження; У другій серії дослідів телятам дослідної групи задавали, починаючи з 5-го дня, по 10 мл геоматранолу в формі 0,01%-ного водного розчину, раз в тиждень, до 60-денного віку.

### Результати досліджень

Дослідження показали, що препарат виявився ефективним стимулятором імунобіологічної реактивності організму телят та перспективним засобом у профілактиці шлунково-кишкових захворювань. Телята дослідної групи мали вищу масу тіла при народженні ( $31,0 \pm 1,75$  проти  $30,0 \pm 1,50$  кг в контролі), вони відзначалися вищими середньодобовими приростами впродовж усього дослідного періоду ( $500,0 \pm 35,0$  в порівнянні з  $450,0 \pm 50,0$  в контрольній групі за перший місяць та  $530,0 \pm 35,0$  і  $515,0 \pm 50,0$  г в кінці досліду). Вищою була стійкість телят дослідної групи до шлунково-кишкових захворювань. Протягом досліду тут захворіло лише одне теля з десяти у легкій формі, а в контрольній групі захворіло три, з яких одне загинуло.

Значно вищими були показники імунобіологічної реактивності організму телят дослідної групи (вміст загального білка у новонароджених телят дослідної групи становив  $52,40 \pm 6,26$  проти  $50,64 \pm 5,20$  г/л в контролі; на 60-й день, відповідно,  $60,10 \pm 7,15$  і  $57,30 \pm 6,20$ ; IgG –  $14,10 \pm 0,96$  і  $13,00 \pm 1,80$  та  $12,50 \pm 0,96$  і  $9,76 \pm 1,20$  мг/мл; IgM, відповідно,  $0,96 \pm 0,02$  і  $0,92 \pm 0,02$  та  $2,30 \pm 0,18$  і  $2,15 \pm 0,18$ ; IgA –  $0,05 \pm 0,003$  і  $0,05 \pm 0,003$  та  $0,38 \pm 0,025$  і  $0,30 \pm 0,16$  мг/мл..

### Висновок

Застосування герматранолу сухостійним коровам та новонародженим телятам у наведених дозах та схемах сприяє підвищенню їх імунобіологічної реактивності та стійкості щодо шлунково-кишкових захворювань.

### Література

1. Мансурова Л.А., Воронков М.Г., Слуцкий Л.И., Бумагина Т.П. Влияние изопроксисилатрана и изопроксигерматрана на пролиферативно-репаративную функцию соединительной ткани Гар Т.К. // Докл. АН СССР. Сер. Биохим.-1982.-Т. 262, № 6.– С. 1505–1506.

2. Гар Т.К., Миронов В.Ф. Биологическая активность соединений германия.-М.: НИИТЭХИМ, 1982.-26 с.
3. Ляшкова Н.Н., Куликова П.Ф. Окисление бактериями германийсодержащих сульфидов // Докл. АН СССР.-1969.-Т. 184, № 6.-С. 1194-1196.
4. Миронов В.Ф., Гар Т.К. Органические соединения германия.-М.: Наука, 1967. - 368 с.
5. Ингам Р., Розенберг Г., Гильман Г., Рикенс Ф. Оловоорганические и германий органические соединения.-М.: Иностран. Лит., 1962. - 265 с.
6. Прейса И.С., Мелзойс М.Я. Исследования тератогенных и эмбриотоксических свойств 2-карбоксиэтилгермессквиоксана // Актуальные вопросы фармакологии и токсикологии нейротропных средств.-Рига: Зинатне, 1986. - С. 148-152.
7. Саноцкий П.В. Токсическая характеристика гермагия // Токсикология новых пром. хим. Веществ.-М.: Медгиз, 1961. - С. 83-94.
8. Мансурова Л.А., Слуцкий Л.И., Бумагина Т.И. и др. Сравнительная оценка влияния изопроксисилатрана и изопроксигерматрана на пролиферативно-репаративную функцию соединительной ткани // 3-я Всесоюзн. конф. Биологическ. Активные соединения кремния, германия, олова и свинца: Тез. докл.-Иркутск, 1980. - С. 104.
9. Ajinomoto Co Inc. Germanium complexes : Pat. 59-227889 Jpn. (1984) // C.A.-1985.-Vol. 103-105154b.
10. Kaars S.A., Rijkens F., van der Kerk G.I.M., Manten A. Antimicrobial activity of organogermanium derivatives // Nature.-1964.-Vol. 201. - P. 736.
11. Suzuki F., Aso H., Kobayashi H., Onishi T., Ishida N. Antiviral effects of carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132) in mice infected with a lethal dose of influenza virus // Chemotherapy.-1986.-Vol. 34, '6.-P. 488-494.
12. Asai K. Organic germanium: A medical godsend.-Tokyo: Koga Kusha Ltd. - 1977. - 154 p.
13. Asai K. Miracle cure: organic germanium.-Tokyo: Jpn. Publ. Inc., 1980.-171 p.
14. Asai K., Makabe K.. Organogermanium compounds: Pat. 46-2964 Jpn. (1971) // C.A.-1971.-Vol. 74.-125852p.
15. Bernhard K., Teutoner I. Germanium-a new drug against influenza. From folk medicine to academic medicine // Munchener Med. Wochenschr.-1983.-Bd. 125, '13.-S. 80-81.
16. Burton J.D., Culkin F., Ritley J.P. The abundances of gallium and germanium in terrestrial materials // Geochim. Cosmochim. Acta.-1959.-Vol. 16.-P. 151-180.
17. Gofman J.W., de Lalla O.F., Kovich E.L., Lowe O., Martin W., Piluso D.L., Tandy R.K., Upham F.. Chemical elements of the blood of man // Arch. Environ Health.-1964.-Vol. 8.-P. 105-109.
18. Arakawa S., Tsurumi N., Oikawa H., Otsu T. Effects of germanium dioxide-D-fructose solution on the X-ray injury of mice // Tanken.-1959.-Vol. 10.-P. 289-302.
19. Ferm V.H., Carpenter S.I. Teratogenic and embryopathic effects of indium, gallium and germanium // Toxicol Appl. Pharmacol.-1970.-Vol. 16, '1.-P. 166-170.
20. Hammeff F.S., Nowrey J.E., Mueller J.H. The erythropoietic action of germanium dioxide // J. Exp. Med.-1922.-Vol. 35.-P. 173.
21. Harrold G.C., Meek S.F., Mc Cord C.P.. The physiological properties of germanium // Ind. Med.-1944.-Vol. 13.-P. 233-238.
22. Henry M.C., Port C.D. Preclinical toxicologic evaluation of 2-aza-8-germaspiro[4.5]decane-2-propanamine, 8,8-diethyl-N,N-dimethyl dihydrochloride in mice and dogs // C.A.-1977.-Vol. 87.-177620z.
23. Heuper W.C., Effects of overdoses of Ge oxide on blood and tissues of rabbits // Am. J. Med. Sci.-1931.-Vol. 181.-P. 820-830.
24. Hirakawa M., Taguchi K. Preservation of foods and oils: Pat. 54-55742 Jpn. (1979) // C.A.-1979.-Vol. 91.-89890 q.
25. Mizushima Y., Watanabe H., Soyi Y., Yanagan A., Hoshi K Immunomodulating effect of germanium // Kenkyu Gyoseki Koseisho Tokutei Shikkan Kogenbyo Chiryu Chosa Konkyuhan.-1979.-P. 95-97.
26. Ishikawa A., Ishida Y., Ikegami S. Germanium-containing organic polymers and its use the treatment of allergy: Pat. 4322402 US (1982).

27. *Kagaku K.* Germanium-containing soft drinks: Pat. 59-25677 Jpn. (1984) //C.A.-1984.-Vol. 100-208208y.
28. *Kakimoto N.* Anticancerogenic carboxyethylgermanium sesquioxide: Pat. 54-147932 Jpn. (1979) //C.A.-1980.-Vol. 92.-185931v.
29. *Kakimoto N.* Organogermanium sesquioxide: Pat. 55-105695 Jpn. (1980) //C.A.-1981.-Vol. 94.-15874c.
30. *Kamatsu T., Miyao K.* Germanium-containing yeast cells: Pat. 53-130483 Jpn. (1978) //C.A.-1979.-Vol. 90.-136259 g.
31. *Kakimoto N., Miyao K.* Germanium compounds as anticancer agents: Pat. 54-160742 Jpn (1979) //C.A.-1980.-Vol. 93-80060c.
32. *Kaneo I., Akutsu M.* Manufacture of germanium-rich food materials by *Lactobacillus*: Pat. 62.-220157 Jpn (1987) //C.A.-1988.-Vol. 108.-111031 d.
33. *Keeser I.* Beitrag zur Pharmakologie, der Germanium Verbindungen //Arch. J. Exp. Pathol. Pharm.-1926.-Vol. 113.-P.232.
34. *Kondo A.* Germanium enriched sucrose as a health goods: Pat. 59-75000 Jpn. (1984) //C.A.-1984.-Vol. 101-89282t.
35. *Muller H., Iszard M.S.* The effect of germanium dioxide upon the blood //J. Metabol. Res.-1923.-Vol. 3.-P. 181-183.
36. *Munakata T., Tashiro C., Maruyama H.* Phenylgermanium compounds: Par. 57-42695 Jpn. (1982) //C.A.-1982.-Vol. 96.-218036v.
37. *Myers V.C., Baerd H.H.* The influence of inorganic elements of blood regeneration in nutritional anemia //J. Am. Med. Assoc.-1929.-Vol. 123.-P. 1210-1213.
38. *Nagaoku Koryo Co. Ltd.* Tetrakis (2-aminoethyl(thio) germane hydrochloride: Pat. 57-197288 Jpn. (1982) //C.A.-1983.-Vol. 98.-198454r.
39. *Ong S.Q.* L'action inhibitrice des metaux sur la croissance du B. Tuberculeux. III. Germanium, etap et plomb. //Proc. Netherlands Acad. Sci.-1945.-Vol. 48.-P. 411-419.
40. *Kaars S.A., Rijken F., Luijten J.G.A., Willemsens L* On the antifungal and antibacterial activity of some trisubstituted organolead compounds. //A. Van Leeuwenhoek J. Microbiol. Serol.-1962.-Vol. 28, ' 3.-P. 346-356.
41. *Ishida N., Sato H., Suzuki F., Miyao K.* Organogermanium induction of interferon production: Pat. 4279892 US (1981) //C.A.-1981.-Vol. 94.-25233g.
42. *Byrne P.J., Schein P.S., Maguire P., Hoth D., Smith F., Brown I., Wooley P.V.* Phase I clinical trial of spirogermanium //Proc. Am. Soc. Assoc. Cancer. Res., Am. Soc. Clin. Oncol.-1980.-Vol. 21.-P. 129-351.
43. *Plaueln R.* Lead compounds, alloys or preparations containing them: Pat. 804806 ger. (1951) //C.A.-1951.-Vol. 45-5601g.
44. Reform system K.K. Health drink formulation containing vinegar and germanium: Pat. 60-41472 Jpn. (1985) //C.A.-1985.-Vol. 103.-70130m.
45. *Rice L.M., Wheeler J.W., Geschicter Ch.F.* Spirans. XXII-Synthesis of 4,4-dialkyl-8-germaazaspirol [4,4] decans //J. Heterocycl. Chem.-1974.-Vol. 11, ' 6.-P. 1041-1047.
46. *Rijkens F., van der Kerk G.J.N.* Investigations in the field of organogermanium chemistry //Germanium Research Commitee.-1964.-P. 95-115.
47. *Sato T.* Organic germanium polymers as therapeutics agents: Pat. 55-167222 Jpn. (1980) //C.A.-1981.-Vol. 94.-185729b.
48. *Schwartz G.N., Biegel J.A., Biggs S.S.* A model to study drug effects on lymphoma and normal cell populations using the AKRIJ mouse //Leuk. Res.-1982.-Vol. 6, ' 2.-. 269-279.
49. *Schroeder H.A., Balassa J.J.* Arsenic, germanium, tin and vanadium in mice: Effect of growth, survival and tissue levels //J. Nutr.-1967.-Vol. 92, ' 2.-P. 245-252.
50. *Someya N.* Drinking water disinfection: Pat. 61-145108 Jpn (10986) //C.A.-1987.-Vol. 106.-45704 f.

51. *Takakusaki K., Kakimoto H., Takeutshi Y., Tomada S.* Synthesis of germanium derivatives of uracil and 5-fluorouracil //Tetrahedron Lett.-1983.-Vol. 24, <sup>1</sup> 16.-P. 1707-1710.
52. *Tagami Y.* Medicines containing carboxyethylgermanium sesquioxide for animals: Pat. 48-16167 Jpn. (1973) //C.A.-1974.-Vol. 80.-41058v.
53. *Tokubo S., Nakamori K.* Dentifrices for control of periodontopathia: Pat. 48-529949 Jpn. (1973) //C.A.-1973.-Vol. 79-108010y.
54. *Tomizawa S., Suguro N., Kagoshima M.* Studies on general pharmacological effects of some germanium compounds //Oyo Yakuri.-1978.-Vol. 16, <sup>1</sup> 4.-P. 671-682.
55. *Caujolle F., Caujolle D., Cros S., Dao-Huy-Giao, Moulas F., Tollon Y., Caylus J.* Toxicite et pouvoir teratogene compares de l'oxyde de dimethylgermanium et de l'acetone a l'egard de l'embryone de poulet //Bull. Trav. Soc. Pharm (Lyon).-1965.-Vol. 9, <sup>1</sup> 3.-P. 221-235.
56. *Henry M.C., Rosen E., Port C.D., Levine B.S.* Toxicity of spirogermanium in mice and dogs after i.v. or i.m. administration //Cancer Treat. Rep.-1980.-Vol. 64, <sup>1</sup> 12.-P. 1207-1210.
57. *Hatano M., Ishimura R., Fishigami K., Ito J., Hango J., Hosokawa S., Azuma J.* Toxicological studies on germanium dioxide. 1. Acute, subacute, chronic toxicity and successive irrigation to the eye //Eyo Yakuri.-1981.-Vol. 21, <sup>1</sup> 5.-P. 773-807.
58. *Watagi S., Kakimoto N.* Production of germanium rich Basidiomycetes mycelia for therapeutic use: Pat. 61-09280 Jpn. (1986) //C.A.-1986.-Vol. 104-223633 a.
59. *Werner D.* Untersuchungen uber die Rolle der Krieselsaure in der Entwicklung hoherer Pflanzen. I. Analyse der Hemmung durch germanium //Planta.-1967.-Vol. 76, <sup>1</sup> 1.-P. 25-36.
60. *Yamada H.* Germanium colloid production for food or fertilizer: Pat. 54-152678 Jpn. (1979) //C.A.-1980.-Vol. 93.-69108d.
61. *Yamada K., Watamable N., Karakawa T.* Microbial cells containing germanium and selenium: Pat. 54-2393 Jpn. (1979) //C.A.-1979.-Vol. 90.-184927 v.