



## Сполуки Германію та їхня роль в організмі тварин

Р. С. Федорук<sup>1</sup>, І. І. Ковальчук<sup>2</sup>, Л. М. Мезенцева<sup>3</sup>, У. І. Тесарівська<sup>4</sup>,  
А. З. Пилипець<sup>1</sup>, В. Г. Каплуненко<sup>5</sup>

rostislavfedoruk@gmail.com

<sup>1</sup>Інститут біології тварин НААН,

вул. В. Стуса, 38, м. Львів, 79034, Україна

<sup>2</sup>Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького,

вул. Пекарська 50, м. Львів, 79010, Україна

<sup>3</sup>Національна Академія Аграрних Наук України,

вул. Михайла Омеляновича-Павленка, 9, м. Київ, 01010, Україна

<sup>4</sup>Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів і кормових добавок,

вул. Донецька, 11, м. Львів, 79019, Україна

<sup>5</sup>ТзОВ «Наноматеріали і нанотехнології»,

вул. Васильківська, 27, м. Київ, 03022, Україна

Проведено аналіз даних літератури та окремих результатів досліджень її авторів за останні роки щодо біологічної дії сполук Германію у лабораторних і продуктивних тварин. У статті відзначено порівняльний вплив мінеральних і органічних сполук Германію хімічного та біотехнологічного синтезу, а також нанотехнологічного цитрату германію на функціонування імунної, гематологічної, антиоксидантної, детоксикаційної, репродуктивної та нервової систем організму тварин. Показано відмінності дії сполук Германію в організмі тварин залежно від його форми, способу, дози та експозиції застосування, методів одержання. На основі порівняння результатів власних досліджень, а також праць інших авторів, висвітлено переваги використання органічних сполук Германію хімічного, біотехнологічного і нанотехнологічного синтезу. Проведено аналіз функціонування окремих органів, систем та організму тварин за короткочасної і тривалої дії різних сполук Германію. За доступними для вивчення літературними джерелами приведено результати досліджень токсичності різних сполук Германію, їх впливу на рівень продуктивності тварин та якість продукції. Обґрунтовано співставлення впливу деяких препаратів, біологічно активних добавок і лікарських засобів, які містять сполуки Германію, на організм тварин. Зроблено висновки про переваги біологічної дії органічних сполук Германію, виготовлених методом біотехнологічного синтезу з використанням дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*, а також Германію цитрату нанотехнологічного, одержаного на основі нанотехнології, щодо перспективи їх використання у тваринництві та ветеринарній медицині.

**Ключові слова:** германійорганічні сполуки, тварини, біологічні процеси, токсичність, фізіологічні системи, функції, відтворення

### Поширеність Германію у навколишньому середовищі

Германій (Ge), як металоїд, належить до розсіяних елементів, які поширені в природі у вигляді оксидів (GeO<sub>2</sub>), сульфідів (GeS<sub>2</sub>) або солей германієвої кислоти (GeO<sub>2</sub>H<sub>4</sub>) [48, 69, 80]. У докільця цей елемент надходить також з родовищ кам'яного вугілля та з побічними продуктами переробки корисних копалин у вигляді сульфідних руд, що становить до 30% світового споживання [53, 61, 69, 70]. У біологічних об'єктах Ge вперше був виявлений японськими дослідниками [43, 48, 80]. Це сприяло розвитку низки

досліджень щодо з'ясування біологічних ефектів природних сполук германію, а також створення його нових комплексів з різними лігандами, отриманих методами хімічного, біо- і нанотехнологічного синтезу [7, 42, 48, 91, 92]. Такі сполуки Ge широко застосовуються в біології, медицині, тваринництві та ветеринарії, що підтверджено дослідженнями як *in vitro*, так і *in vivo* [4, 11, 37, 43, 72, 96]. Природними сполуками Ge, що утворюються з участю мікроорганізмів, є органічні комплекси монометилгерманію, які вилугуюються поверхневими водами у річці і деградують у солоних

морських водах [69, 80]. Однак на сьогодні застосовуються екологічні методи одержання Германію із золи вугілля та пилу виплавляння міді як з технологічної сировини, а також з використанням рослинного покриву злакових трав і сільськогосподарських культур [70]. Надходження Ge у кореневу і вегетативну масу рослин залежить від їх виду та морфоструктури ґрунтів [48, 69, 70, 95]. Дослідженнями розподілу Ge в різних типах ґрунтів встановлено його значні коливання залежно від їх структури та вмісту інших чинників [53, 61, 95]. Рослини, вирощені на ґрунтах з нейтральним рН, кумулюють Ge інтенсивніше, ніж на слаболужних. Високий вміст органіки на тлі низьких значень рН ґрунту пасовищ зумовлюють вищий рівень Ge у траві [69, 70, 95].

У рослинах Ge утворює органічні комплекси, які виявляють високу біологічну активність [29, 61, 80]. Вважають, що засвоєння Ge у рослинах відбувається з участю органічних комплексоутворювальних речовин — цукрів, кислот, поліфенолів [95]. Ge може частково замішувати В у рослинах за його дефіциту в ґрунті. Вміст Ge у рослинах малий (від 0,01 до 1 мг/кг маси) [69]. Вищий рівень цього елемента встановлено у часнику, насінні злакових, грибах, женьшені [67, 80]. Однак встановлені значні регіональні та сортові відмінності вмісту Ge у часнику і його середній рівень не перевищує 0,0042 мг/г. Підживлення озимого часнику германій-вмісним субстратом підвищувало вміст Ge до 0,02 мг/г тканини [79, 80].

Найвищий вміст Ge встановлено у грибах, зокрема лісові підберезники і білі гриби містять високі рівні Ge 0,01 мг/г тканини [67, 79]. У грибах, з яких виготовляють фармакологічні препарати, вирощених в експериментальних умовах з додаванням Ge, вміст цього мікроелемента у плодovому тілі зростає до 70–80 мг/кг. Однак біодоступність Ge за цих умов була низькою — 0,4–7,6% для роду *Canoderma* і 5,4–6,6% — для *Plevrotus* на тлі зміни маси грибів [79].

Вміст Ge у воді незначний [12, 84], проте у морській воді рівень його значно вищий — 0,06 мг/л [12, 79]. Концентрація Ge у воді може суттєво відрізнятися залежно від середовища, температури, агроекологічних та метеорологічних умов. Міграція Ge у довкіллі проходить у вигляді простих іонів або складних сполук [53, 80]. Автори вказують, що вміст Германію у поверхневих водах більш стабільний і може коливатися від 0,01 до 0,17 мг/л. Природні мінеральні води містять вищі рівні Ge, що відзначено для Судетського регіону Польщі (0,025–10,62 мг/л), але ці рівні нижчі, ніж у термальних водах [12].

#### *Вплив мінеральних сполук Ge на організм тварин*

Сполуки Ge мають ліпофільні властивості і легко всмоктуються в кишечнику та легенях, тому до 95% іонів цього елемента проникають через клітинні стінки і мембрани [23, 48]. Однак розподіл цих компонентів між позаклітинним і внутрішньоклітинним середовищем, а також у тканинах та органах прохо-

дить нерівномірно і залежить від кількості надходження Ge [18, 43, 48]. Зокрема, у кроликів і собак після внутрішньовенного введення  $GeO_2$  вищі концентрації Ge у порядку зниження було встановлено у тканинах таких органів: нирки — печінка — селезінка — шлунково-кишковий тракт — м'язи — мозок — кістки [23]. Розподіл Ge в організмі залежить як від способу його надходження, так і експозиції [11, 48, 52]. Концентрація цього мікроелемента у тканинах організму низька за умов фізіологічного надходження з кормом і водою. Внутрішньом'язові чи внутрішньовенні введення сполук германію підвищують його вміст у тканинах та окремих органах. Але після одноразового перорального застосування розчину  $GeO_2$  у мишей не зростає вміст цього елемента у крові та тканинах [45].

У наших дослідженнях відзначено зростання концентрації Cu, Co, Mn і Zn у тканинах нирок, легень і м'язів щурів за умов тривалого випоювання Ge у вигляді його хімічно синтезованого хелатного комплексу та нанотехнологічного цитрату [24]. Недостатнє надходження Ge з кормів і води може знижувати рівень імунного захисту організму та продуктивності тварин [44, 80, 81]. Вміст цього мікроелемента у крові, за даними різних авторів, коливається і в середньому становить 0,44 мг/л [11, 48]. Розподіл Ge між еритроцитами і плазмою крові лабораторних щурів становить 2:3. Встановлено, що у венозній крові Ge більше локалізований в еритроцитах, в артеріальній — у плазмі [48].

Доведено, що Ge бере участь у транспортуванні  $O_2$  в організмі, запобігаючи розвитку гіпоксії на тканинному рівні [11, 49, 83]. Така біологічна дія Ge першочергово відзначається для тканин, органів і систем, найбільш чутливих до нестачі  $O_2$  — серця, ЦНС, нирок, печінки [81, 89]. Сполуки Ge проявляють протимікробну дію, яка менше виражена для бактерій, ніж для дріжджів [37, 51, 58]. Важливими також є детоксикаційні властивості сполук Ge, зокрема за умов токсичного впливу на організм тварин солей важких металів [60, 76]. Крім того, вказані сполуки Ge мають нейротропні, протизапальні, антивірусні, протипухлинні, антиоксидантні та інші корисні для організму властивості [5, 6, 25, 40, 46, 54, 86, 93], які будуть висвітлені у наступних пунктах огляду.

Щодо негативного впливу неорганічних сполук Ge, дослідники відзначають низку побічних ефектів з виникненням нефропатії у період тривалого застосування високих доз  $GeO_2$  [3, 23, 71, 82]. Тривала дія високої дози  $GeO_2$  зумовлювала запальні процеси у м'язовій тканині на тлі дефіциту цитохром-С оксидази у червоних волокнах з появою їх розривів [45]. Така дія оксиду Ge пов'язана також зі зниженням мембранного потенціалу мітохондрій, транслокалізацією ділянки гена Вах та зниженням експресії Vcl-2 [3, 44, 48]. Надмірні дози і експозиції  $GeO_2$  виявляють токсичний вплив на нервову систему. Використання  $GeO_2$  у тварин понад 24 тижні зумовлює сенсороневральну патологію, спричинену мітохондріальною дисфункцією [3, 23, 45].

Однак терапевтичні дози  $\text{GeO}_2$ , підібрані у лікуванні та профілактиці пухлин, не проявляли генетичної мутації в організмі мишей, що підтверджено відсутністю шкідливого впливу на швидкість аберації хромосом у їхньому кістковому мозку [66, 98]. У малих дозах (0,1–0,5 мг/кг маси тіла щура) ця сполука пригнічувала зумовлену Cd генотоксичність. Проте за однократної високої дози  $\text{GeO}_2$  в 100 мг/кг маси тварини внутрішньо та 4 мг/кг внутрішньом'язово не встановлено токсичної дії [43, 48].

#### *Вплив органічних сполук Ge хімічного синтезу на організм тварин*

Крім мінеральних, на сьогодні одержано низку фізіологічно активних органічних сполук Ge хімічного синтезу [9, 46, 50, 51, 52]. Доведено, що такі германієві комплекси проявляють позитивні біологічні ефекти у менших дозах, але мають суттєво нижчу токсичність порівняно з його оксидами [11, 51, 97]. Розподіл Ge у тканинах встановлений у такій залежності: селезінка, нирки, печінка, легені, шлунок, серце та підшлункова залоза [85].

Щодо імуностимулювальних, цитотоксичних, протипухлинних й антиоксидантних властивостей хімічно синтезованих органічних сполук Ge наявні результати низки досліджень [27, 28, 57, 66]. Встановлено, що Ge-132 не виявляв цитотоксичної дії на культивовані клітини ссавців за визначеними рівнями лактатдегідрогенази (ЛДГ) [93]. Доведено проліферативний й антиоксидантний вплив Ge-132 залежно від дози у клітинах яєчників хом'яка. Синтетичний органічний Ge пригнічує внутрішньоклітинне утворення АФК і карбонільованого білка, що індукується  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Автори цього дослідження стверджують про виражену антиоксидантну активність Ge-132 в культивованих клітинах ссавців за умов стресового впливу перекису водню. Аналогічний захисний вплив Ge-132 від апоптозу, зумовленого окиснювальним стресом, відзначено для запліднених ембріонів свині [27, 28]. Застосування Ge-132 у період дозрівання ооцитів свині та ембріонального розвитку після партогенетичної активації покращувало ці процеси з підвищенням рівнів глутатіону і зменшенням утворення АФК й апоптичної дії, спричиненої окисним стресом. Автори цих досліджень пов'язують стимулювальний вплив Ge-132 на розвиток ембріонів свині на рівні експресії мРНК. Біологічна оцінка синтезованих поліфенольних комплексів Ge(IV) вказує на те, що такі сполуки мають високу антиоксидантну і протипухлинну здатність [66]. Германій у поєднанні з кавовою кислотою зумовлював індукуючий вплив на пухлинні клітини U14, інгібуючи їх ріст у мишей [47]. Поліфенольні Ge-вмісні комплекси виявляють сильніші поглинальні властивості гідроксильних елементів, ніж аналогічні ліганди. Автори досліджень відзначають інтеркаляційне (зворотне) включення вказаних комплексів у молекули ДНК тимусу телят, що зумовлює його морфологічні зміни. Сполуки Ge з вуглеводами та нуклеїновими кислотами можуть інгібувати

синтез ДНК і РНК у пухлинних клітинах і підвищувати імунну відповідь організму [77, 78].

Ge у навколишньому середовищі трапляється у формі п'яти ізотопів, здатних утворювати комплексні сполуки. Ізотопи Ge особливо чутливі до комплексоутворення з органічними речовинами та сульфідами [70]. Дослідженнями взаємодій між Ge-132, нуклеїновими кислотами та вуглеводами доведено здатність водного розчину цієї сполуки утворювати комплекси з їх цис-діольними структурами — глюкозою і фруктозою. Спектральний аналіз підтверджує, що Ge-132 має вищу спорідненість до фруктози, ніж до глюкози. Вказану особливість автори рекомендують застосовувати до ще однієї позитивної фізіологічної функції Ge-132. Відзначається, що Ge-132, ймовірно, може взаємодіяти з діолвмісними цукрами в глікопротеїнах і гліколіпідах. Застосовуючи методи ядерного магнітного резонансу (ЯМР), встановлено, що кількість цих діольних груп у структурі сахариду впливала на комплексоутворення між Ge-132 і моноцукрами [77, 78].

Використання органічного Ge у поєднанні з рафінозою стимулювало мікробіологічні процеси у травному каналі щурів [58]. Поєднання Ge-вмісної спіруліни з d-галактозаміном і ліпополісахаридами зумовлювало гепатопротекторну дію у щурів [99].

Стимулювальний вплив має германійорганічна сполука — тригідроксигерміл пропанової кислоти (THGP) на процес ізомеризації лактози та одержання лактулози у фармацевтиці [56]. Додавання THGP до реакційної суміші підвищувало вихід лактулози з 25% до 80% за рахунок її захисту від деградації. Синтезовані координаційні сполуки Ge з іншими мінеральними й органічними речовинами, які проявляють високу біологічну активність [34, 46, 50, 51, 52].

Методами хімічного синтезу створені й апробовані органічні Ge-вмісні сесквіоксанові сполуки — гермакани, герматрани, гермакани, спіро- і органілгерманати [11, 34, 46]. Успішно створюють та досліджують нові фізіологічно активні органічні сполуки Ge з нікотиновою кислотою, нікотинамідом і бурштиною кислотою [44, 63, 72, 74, 86], а саме гомо- і гетерометалічні координаційні сполуки з біолігандами [36, 64, 73]. Ці сполуки інгібують дію оксидативного стресу у печінці, проявляють цито- і гепатопротекторну активність. Зокрема, Ge-вмісна синтетична сполука «Спірогерманій» проявляє імунорегуляторну, антизапальну і протипухлинну дію, а препарат «Альцинар» має дозозалежний гепатопротекторний вплив [44, 72, 86].

Новосинтезовані органічні сполуки Ge використовують для створення й інших ефективних лікарських засобів і препаратів, котрі застосовують для корекції імунного й антиоксидантного статусу організму [72, 93] та низки порушень функцій органів і систем [52, 64, 86]. Найпоширенішим препаратом, що містить органічний Ge хімічного синтезу, виявився його сесквіоксид-2-карбоксилетил Ge (Ge-132), який має виражену імуностимулювальну, протипухлинну, антивірусну, апоптичну дію [48, 89, 97, 98]. Встановлено,

що імуностимулювальна дія Ge-132 зумовлюється індукцією  $\gamma$ -інтерферону, який бере участь у корекції імунної здатності Т-клітин і макрофагів [6, 11, 36, 82]. Ефективність цього препарату доведено проти вірусних, дерматологічних і респіраторних захворювань, він проявляє протипухлинну дію. Широкий спектр біологічної активності препарату за патологічних станів зумовлений, крім імуностимулювальної дії, здатністю пригнічувати синтез окремих білків ДНК і РНК збудників хвороб [2, 11, 48].

Відзначено різноспрямована залежність дії сполук Ge від його концентрації: за високої — виникає апоптоз клітини [83, 97], за низької — блокується клітинна диференціація [3, 41, 49, 93]. Сироватка крові мишей після застосування органічного Ge-132 проявляла інгібуючу здатність щодо асцитних клітин цих тварин [66, 97]. Вказується, що протипухлинна дія зумовлюється активацією Ge-132 лімфокінів, зокрема  $\gamma$ -інтерферону [44, 47, 97]. Використання Ge-132 у промисловому птахівництві сприяло покращенню інкубаційної якості яєць, підвищенню маси тіла курчат [10, 94]. Крім цього, за впливу вказаного препарату скорочувався період виведення курчат і перепеленят, швидше розпочиналася яйценосність у молодих курей [44, 68].

У наступні періоди на основі органічних і мінеральних сполук було розроблено й інші препарати і лікарські засоби, які успішно застосовуються у медицині, ветеринарії та тваринництві [4, 37, 45, 72, 78, 97]. Зокрема, препарат комплексної дії «Гермакап», який активує імунну систему і зумовлює посилену детоксикаційну, антиоксидантну й адаптивну дію, покращує якість продукції [90, 94]. Препарат «Герматранол» має радіопротекторні, імунокорегувальні і біостимулювальні властивості [72]. Як антагоніст шкідливого впливу важких металів застосовують Ge-цитрат [60].

Вказані комплекси Ge проявляють інгібувальний вплив на низку ензимів плазматичної мембрани клітин серцевого м'яза, чим покращують його скоротливу функцію за умов атрациклінової інтоксикації [63, 64, 73, 74]. Експериментально доведено, що синтезовані органічні координаційні сполуки Ge змінюють поведінкові реакції у тварин за умов моделювання епілепсії та паркінсонізму, а також впливають на реактивність нейронів кори головного мозку [50].

Комплексні хімічно синтезовані сполуки Ge з амінокислотами (германати) виявляють імуномодулювальні, протизапальні властивості [6, 21, 40, 57]. Доведено, що здатність таких органічних сполук Ge активувати імунну систему та функцію макрофагів, нейтрофілів, лімфокінів, інтерферонів, Т-клітин і клітин-кілерів (NK) є фізіологічною основою багатьох терапевтичних ефектів Ge [36, 59].

#### *Ефективність дії сполук Ge біотехнологічного синтезу*

Органічні сполуки Ge біотехнологічного синтезу належать до низькотоксичного класу речовин і мають деякі відмінні властивості від його неорганічних

форм. Зокрема, 2-карбокситетил германію (Ge-132, Bio-Ge) — це біотехнологічно синтезований препарат на основі культивування дріжджів *Saccharomyces cerevisiae* з додаванням мінеральної солі Ge. Дослідження токсичності одноразового (2 г/кг маси тіла (м. т.)) і багаторазових (0,5–1,0 і 2 г/кг м. т.) *per os* введення дріжджів, збагачених органічним Ge, вказують на певні відмінності їх біологічного впливу у щурів [41]. Одноразове введення не зумовлювало суттєвих змін клінічних і фізіолого-біохімічних показників організму. За період 13-тижневого введення дріжджів, які містили Bio-Ge, встановлено зниження А/Г співвідношення у крові самців щурів, котрим вводили 1,0 г біомаси дріжджів/кг м.т. і більше. Відзначено збільшення маси серця як самців, так і самок щурів за дії 2,0 г/кг біомаси дріжджів. На основі результатів цих досліджень зроблено висновок, що рівень негативного впливу Bio-Ge у щурів становить більше, ніж 2,0 г/кг м.т. Використання вказаної схеми введення Bio-Ge собакам породи бігль підтвердило відсутність його токсичного впливу за одноразової дози 2,0 г/кг м. т. Багаторазове (13 тижнів) застосування цього препарату зумовлювало деякі дозозалежні зміни гематологічних і біохімічних показників крові, зокрема А/Г коефіцієнта, вмісту ретикулоцитів і тромбоцитів, частоти серцевих скорочень та інтервалів RR і QT у кобелів. Негативний вплив Bio-Ge для собак становить 2,0 г/кг м. т. і більше. Тривале застосування менших доз не мало несприятливого впливу на клінічний стан і фізіологічні показники організму тварин [39].

Важливий етап дослідження фізіологічної дії органічних сполук Ge розпочався після їх біотехнологічного синтезу з використанням дріжджів *Saccharomyces cerevisiae* і випробуванням на тваринах «біологічного германію» (Bio-Ge) [20, 39, 40, 42, 44]. Одержаний біотехнологічним методом Bio-Ge пройшов низку фізіологічних і токсикологічних досліджень на лабораторних тваринах, на собаках і клінічних випробувань на людях [11, 39, 40, 41, 47]. Експериментальними доклінічними і клінічними дослідженнями доведено терапевтичну і профілактичну ефективність цього біотехнологічного препарату [11, 20, 36, 43]. Нові дані літератури вказують на те, що одержаний препарат Bio-Ge на основі трансформації Ge в організмі дріжджів з мінеральної сполуки в органічну набуває безпечності і формує високу фізіологічну активність. Підтверджено, що Bio-Ge зв'язаний з білками і має детоксикаційну здатність щодо солей важких металів, підвищує цитотоксичність NK-клітин, активує  $\beta$ -клітини і фактор некрозу пухлин [20, 39, 40, 43].

Виконані на щурах і собаках дослідження гострої, субхронічної і хронічної токсичності Bio-Ge за умов *per os* застосування не виявили токсичного впливу навіть у високих (3 і 5 г/кг м. т.) дозах [36, 39, 40]. Важливо, що застосування Bio-Ge не призводило до кумуляції Ge в нирках і печінці [41].

Характерною є також протизапальна дія Bio-Ge, що змодельована у дослідженнях набряку лапи на



самцях щурів з введенням 1% карагенану у різних дозах [38]. Встановлено дозозалежний інгібувальний вплив Біо-Ge на розвиток запального процесу. Автори вказують на можливість фізіологічного зв'язку протизапальної дії Біо-Ge з інгибуванням вивільнення арахідонової кислоти і біосинтезу простагландину E<sub>2</sub>. Дозозалежний вплив Біо-Ge відзначено також у дослідженні імунного захисту організму мишей з використанням антитіл [20].

Відомо, що клітини-кілери (NK-клітини) можуть активуватися за дії цитокінів, які вивільняються з макрофагів [2]. Водночас встановлено, що NK-клітини відіграють важливу роль у захисній функції організму, а їхня цитотоксичність, яку стимулює Біо-Ge, є одним з основних індикаторів активації імунної системи. Дослідженнями імуностимулювальної здатності добавок Біо-Ge підтверджено підвищенням цитотоксичності NK-клітин, що дало підставу стверджувати про основну їх роль у посиленні Біо-германієм імунної функції організму [11]. Автори цієї публікації стверджують про визнання Біо-Ge новим дієтичним інгредієнтом у США, що документально підтверджено Управлінням з контролю за продуктами і ліками США (FDA, ID:FDA-2010-S-066S-0243). Крім того, вказується, що Біо-Ge надано статус зеленого списку FDA США і звільнено від контролю імпортової продукції з вмістом цього препарату (FDA Import Abert 54-07). Біо-Ge схвалений у Південній Кореї як функціональний і безпечний інгредієнт харчових продуктів і ліків для підвищення імунітету (KMFDS) — функціональний інгредієнт №2007-15 [11]. Дослідники вказують, що виконані ними та іншими авторами всебічні доклінічні і клінічні дослідження дії та органічної структури Біо-Ge доводять його імуностимулювальну ефективність з активацією імунної системи. На основі визначення зворотної мутації хромосомної аберації та мікроядерних тестів стверджується про відсутність генотоксичності у цього препарату. Автори вважають Біо-Ge багатообіцяючим терапевтичним засобом, подальші дослідження якого виявлять нові потенційні можливості для розвитку імунотерапії [11].

За даними інших авторів [2, 8] ефекторна функція цитокінів макрофагів вважається основою природного імунітету організму та формування його адаптивної імунної відповіді за багатьох інфекційних і паразитарних захворювань. Ці невеликі розчинні білки опосередковують комунікацію між імунними та неімунними клітинами [2]. Рівень цитокінів відіграє основну роль у функціонуванні макрофагів, які опосередковують перехід організму від імунітету вродженого до формування імунітету адаптаційного. У фізіологічному та біохімічному аспектах на біосинтез цитокінів суттєво впливають біологічні комплекси, зокрема ті, які формують складні білки. Їхня регуляторна дія забезпечує транспорт цитокінів до виходу з клітинного середовища. Такі білки, що координують злиття клітинних органел і вивільнення цитокінів, виявлені в дріжджах *Saccharomyces cerevisiae* [11].

У роботі інших авторів [20] встановлено, що згодження самицям мишей впродовж 28 днів біомаси дріжджів з Біо-Ge змінювало популяцію В-клітин і вироблення ними антитіл. Кількість В-клітин дозозалежно (від 100 до 800 мг/кг м. т.) збільшувалась на тлі відсутності змін у популяції Т-клітин, дендритних макрофагів і рівня цитокінів. Однак автори не встановили відмінностей цитотоксичності NK-клітин. Біо-Ge дріжджів виявляє кращий потенціал імунної відповіді В-клітин, ніж Ge-вмісний порошок женьшеню. Зроблено висновок, що сполука Біо-Ge може бути новим джерелом позитивного впливу на функцію імунної системи.

Враховуючи аналіз результатів цих та інших досліджень, було сформовано гіпотезу про переважання впливу NK-клітин у механізмах імуностимулювальної дії Ge, підтвердженої для Біо-Ge [11]. Доведено, що активація імунного захисту організму за дії органічних сполук Ge відбувається різновекторно зі збагаченням тканин киснем і поглинанням його активних форм [40, 43, 93], детоксикацією впливів солей важких металів [75, 78], підвищенням вмісту глутатіону й антиоксидантного захисту [28, 57]. Крім того, органічні сполуки Ge біотехнологічного синтезу інгибують ріст клітин і знижують їх токсичні пошкодження від протипухлинного опромінення та процесів пероксидації ліпідів біомембран [89]. Захисну здатність таких органічних сполук Ge відзначено стосовно токсичної дії різних форм АФК, зокрема перекису водню, супероксидного аніона та гідроксильних радикалів [66, 89].

Отже, органічні комплекси Германію, одержані біотехнологічним синтезом, зберігають основні позитивні для організму властивості щодо стимулювального впливу на імунну, антиоксидантну та детоксикаційну системи, посилюють його проти-пухлинний захист.

#### *Вплив нанотехнологічних сполук Германію на організм тварин*

Разом з тим, крім проаналізованих у попередніх пунктах статті, на сьогодні важливу роль у забезпеченні здоров'я і продуктивності тварин відіграють інші нові напрями одержання та застосування біологічно активних речовин, зокрема нанотехнології та наноматеріали [1, 7, 22, 29, 30, 31, 91]. Розроблено і досліджено наноматеріали, різні за технологічною формою, властивостями, походженням, застосуванням, які ефективно використовують у тваринництві та ветеринарній медицині [4, 18, 22, 35, 91, 92]. Ветеринарні засоби і препарати, одержані методами нанотехнології, застосовують для діагностики, лікування і профілактики захворювань, а також покращення відтворення та живлення тварин [10, 33, 62, 92, 96]. Вказується, що нанотехнології та наноматеріали використовуються у розробленні засобів догляду і гігієни для домашніх тварин і мають значні переваги порівняно з традиційними виробами [4, 90, 92].

З цього напрямку в Україні розроблено унікальну технологію одержання нанокарбоксилатів макро- і мікроелементів, зокрема Ge-цитрату нанотехнологічного (GeЦН) [7, 18, 31]. Оскільки даних літератури щодо механізмів дії GeЦН, його токсичності та фізіологічних ефектів недостатньо, у цій частині огляду приведено поглиблене висвітлення біологічного впливу цієї сполуки за матеріалами опублікованої монографії авторського колективу під керівництвом д.м.н. М. П. Гуліч.

За даними цих авторів [18], Ge утворює комплекси з лимонною кислотою у співвідношенні метал-ліганд 1:2, 1:1 і 1:3 залежно від кількості кислоти у середовищі. Такі комплекси розкладаються в лужному середовищі, але стійкі у слабокислому і кислому. Автори вказують на те, що аквананоцитрати Ge та деяких інших елементів відрізняються від їхніх хімічних аналогів нестабільністю складу. Важливо, що за надлишку лимонної кислоти у реакційному середовищі вільних наночасток Ge чи інших мікроелементів не може бути. Тому оцінка достатності лимонної кислоти у водному розчині цитрату Ge є скринінговим тестом на їхню безпечність як сполуки, одержаної методом нанотехнології. У проведених дослідженнях підгострої та гострої токсичності на мишах і щурах встановлено, що за введення Ge цитрату *per os* його LD<sub>50</sub> становить 400 мг/кг м. т. [18]. Автори стверджують про відсутність особливостей токсичності цієї сполуки для організму мишей і щурів. Але в доступній літературі відсутні порівняльні дані щодо рівня токсичності цитрату Ge для тварин інших видів. Автори висловлюють важливі оцінки біологічної активності наноматеріалів у вигляді цитратів металів, зокрема Ge. Вказується, що цитрати біометалів є стійкими хелатними комплексами, мало залежними від лігандного гомеостазу, однак їхня стійкість менша від стійкості внутрішньокоординаційних сполук металів з амінокислотами, ензимами, вуглеводами. Вказана біологічна особливість визначає поступове вивільнення Ge з цитрату за конкурентними реакціями з цими сполуками. Ця здатність зумовлює швидке залучення цитрату Ge у метаболічні процеси організму і посилює ефективність його біологічного впливу. Автори зробили висновок про меншу токсичність Ge-цитрату нанотехнологічного, ніж інших його сполук, що підтверджують наші дослідження [24]. Проте цей комплекс ефективніший від його хімічних аналогів як фізіологічний стимулятор високої хімічної чистоти з перспективою широкого практичного застосування у медицині, тваринництві, ветеринарії [18]. Вказані висновки підтверджує низка публікацій інших авторів про високу біологічну ефективність Ge-цитрату нанотехнологічного [13, 60, 83, 90, 91, 92]. На відсутність шкідливого або токсичного впливу GeЦН на організм лабораторних тварин вказують результати низки інших досліджень, виконаних за останні 5–7 років [15, 25, 32, 34, 55, 60, 88]. Підтверджено стимулювальну дію GeЦН у мікродозах (2–20 мг/кг м. т.) на фізіологічні і біохімічні процеси [13, 15, 25], функцію імунної [15, 16, 17, 32], антиоксидантної [13, 25, 55],

репродуктивної [14, 26, 32, 33, 60, 87] та адаптивної [87, 88] систем. Результати досліджень інших авторів вказують на активаційний вплив додавання до корму або питної води визначених мікро кількостей GeЦН на мінеральний, ліпідний і білковий обмін в організмі свиней [35], курчат-бройлерів [10], перепілок [62], бджіл [26, 33, 96]. Додавання GeЦН до цукрового сиропу у період підгодівлі бджіл підвищувало їхню життєздатність і збереженість, а також біологічну цінність та якість меду [96].

Проведені в ІБТ НААН дослідження, результати яких висвітлені у понад 50 публікаціях, зокрема у виданнях Німеччини, Польщі, Словаччини, показали високу біологічну активність нанотехнологічного цитрату Ge, одержаного методом ерозійно-вибухової аквананотехнології [18, 31]. Доведено стимулювальний вплив GeЦН на імуніфізіологічну реактивність і резистентність організму тварин, його детоксикаційну й антиоксидантну функцію [14, 16, 88, 92]. Відзначено вірогідно значимий активаційний вплив нанотехнологічного цитрату Ge на перебіг фізіологічних і біохімічних процесів в організмі щурів декількох поколінь [13, 14, 15], а також на їхній ріст, розвиток та адаптаційні реакції [16, 88], запліднюваність і молочність самиць [87, 88]. Застосування мікродобавок нанотехнологічного цитрату Ge у підгодівлі бджолиних сімей підвищувало резистентність і тривалість життя бджіл, репродуктивну функцію бджолиних маток [26, 33]. Висока біологічна активність нанотехнологічного цитрату Ge поєднується з його низькою токсичністю. За чинним нормативом токсичності германій цитрат нанотехнологічний належить до помірно небезпечних речовин (3 клас небезпечності) [18].

#### *Репродуктивна здатність організму та продуктивність тварин за дії сполук Ge*

Германій у формі мінеральних і органічних сполук проявляє суттєвий вплив на репродуктивну здатність самиць тварин [33, 44, 60, 75, 88] та етологічні реакції приплоду [87]. Сполуки Ge впливають на запліднюваність самиць, багатоплідність, розвиток ембріонів і плодів, їхню масу та життєздатність [75, 87]. Участь Ge у транспортуванні і забезпеченні тканин O<sub>2</sub> сприяє запобіганню гіпоксії на клітинному рівні [48, 83]. Вказані властивості Ge підвищують здатність O<sub>2</sub> до інгібування утворення та нейтралізації дії пероксидів [27, 52]. З'ясовано особливості впливу сполук Германію на окисно-відновні процеси, антиоксидантний захист і репродуктивну функцію самиць тварин залежно від дози. Зокрема, дослідженнями впливу 100, 200 і 400 мкг/мл карбоксилгерманію (Ge-132) на дозрівання ядра ооцитів свині, вмісту глутатіону (GSH) та активних форм O<sub>2</sub> (АФК) не встановлено значної різниці у формуванні ядра [28]. Однак доза в 200 мкг/мл Ge-132 вірогідно підвищувала вміст глутатіону в ооцитах, а 200 і 400 мкг/мл зумовлювали зниження внутрішньоклітинного рівня АФК. Автори вказують на вищі рівні експресії інформаційної РНК, що пов'язане з процесом

ми окиснення, але нижчі — матричної РНК, порівняно з контрольною групою. Відносний вміст апоптичних і некротичних клітин в ембріонах свині, оброблених Ge-132, був меншим, ніж у контролі — відповідно, 9,1 проти 17,1% і 0 проти 2,7% [28]. Додавання Ge-132 до культурального середовища захищало запліднені ембріони свині від апоптозу, зумовленого окиснювальним стресом з накопиченням активних форм кисню. Вказується, що Ge-132 покращує потенціал розвитку ембріонів свині, зменшуючи апоптоз в ооцитах і зиготах, спричинений окисним стресом.

У роботі інших авторів [93] встановлено, що синтетичний органічний Ge, який використовують як харчову добавку Ge-132, сприяв проліферації клітин яєчників китайського хом'яка і проявляв антиоксидантну активність за дії окисного стресу, спричиненого перекисом водню. Експериментально доведено, що Ge-132 інгібує утворення АФК, які індуковані  $H_2O_2$ , в клітинах яєчників хом'яка. Водорозчинний органічний Ge-132 індукує синтез антиоксидантів з підвищенням рівня альфа-токоферолу у плазмі крові мишей. Інгібування утворення АФК за дії Ge-132 може пригнічувати активність ензимів, які беруть участь у виробленні цієї форми кисню. Зокрема, результати дослідження впливу Ge-132 *in vitro* на ензимну активність тканин печінки японських макак вказують на інгібування рівня NADH- і NADPH-залежних оксидаз, сприяння підвищенню активності супероксиддисмутази і каталази [89].

Доведено, що застосування Ge-132 у раціоні мишей-самців впродовж чотирьох діб посилювало експресію гена синтезу альфа-токоферолу в 1,62 раза. Ge-132 впливав також на гени, пов'язані з утворенням АТФ, метаболізм ліпідів та апоптоз клітин [59].

Підсумовуючи проведений аналіз результатів досліджень поширення сполук Германію у біологічному середовищі, створення та використання його синтетичних, біотехнологічних і нанотехнологічних комплексів, можна відзначити різновекторність їхньої ефективної біологічної дії як стимулювальних засобів імунної, детоксикаційної, антиоксидантної та низки інших фізіологічних систем у лабораторних і продуктивних тварин. Дані літератури і досліджень авторів публікації вказують на перспективність використання органічних сполук германію біо- і нанотехнологічного синтезу для корекції та стимуляції фізіологічних функцій органів і систем організму на метаболічному рівні, а також для лікування та профілактики окремих патологічних станів у тварин.

## Висновки

1. Аналіз даних доступної літератури вказує на незначне поширення Ge у природному середовищі та різноспрямовану біологічну дію його мінеральних й органічних сполук і нанотехнологічного цитрату Ge. Проведено порівняльну оцінку нових результатів власних експериментальних досліджень й інших

авторів щодо безпечності, фізіологічної активності та токсичності в організмі тварин органічних сполук Ge хімічного і нанотехнологічного синтезу.

2. Відзначено значну частку публікацій за останнє десятиріччя щодо біологічної дії органічних сполук Ge у продуктивних тварин, проте лише незначну кількість досліджень проведено з питань їхнього впливу на безпечність, біологічну цінність та якість продукції.

3. Проведений аналіз опублікованих результатів вказує на перспективність комплексних досліджень фізіологічних і біохімічних механізмів стимулювальної біологічної дії в організмі тварин органічних і нанотехнологічних сполук Ge, які визнані безпечними харчовими добавками.

1. Ali A, Ijaz M, Khan YR, Sajid HA, Hussain K, Rabbani AH, Shahid M, Naseer O, Ghaffar A, Naeem MA, Zafar MZ, Malik AI, Ahmed I. Role of nanotechnology in animal production and veterinary medicine. *Trop. Anim. Health Prod.* 2021; 53 (5): 508. DOI: 10.1007/s11250-021-02951-5.
2. Arango Duque G, Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Front. Immunol.* 2014; 5: 491. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00491.
3. Arts JHE, Til HP, Kuper CF, de Neve R, Swennen B. Acute and subacute inhalation toxicity of germanium dioxide in rats. *Food Chem. Toxicol.* 1994; 32 (11): 1037–1046. DOI: 10.1016/0278-6915(94)90144-9.
4. Avdosyeva IK, Pashchenko AG, Kushnir VI. Advanced nanotechnologies — an alternative to antibiotics. *Modern poultry.* 2016; 4: 13–15. Available at: <http://journals.nubip.edu.ua/index.php/Ptakhivnytstvo/article/view/10217> (in Ukrainian)
5. Azumi J, Takeda T, Shimada Y, Aso H, Nakamura T. The organogermanium compound THGP suppresses melanin synthesis via complex formation with L-DOPA on mushroom tyrosinase and in B16 4A5 melanoma cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (19): 4785. DOI: 10.3390/ijms20194785.
6. Badawi AM, Hafiz AA. Synthesis and immunomodulatory activity of some novel amino acid germinates. *J. Iran. Chem. Soc.* 2007; 4 (1): 107–113. DOI: 10.1007/BF03245808.
7. Borisevich VB, Kaplunenko VG, Kosinov MV. *Nanomaterials in Biology. Fundamentals of nano-veterinary medicine.* Kyiv, Avicenna, 2010: 416 p. (in Ukrainian)
8. Bruggeman CW, Dekkers G, Bentlage AEH, Treffers LW, Nagelkerke SQ, Lissenberg-Thunnissen S, Koeleman CAM, Wuhrer M, van den Berg TK, Rispens T, Vidarsson G, Kuijpers TW. Enhanced effector functions due to antibody defucosylation depend on the effector cell Fcγ receptor profile. *J. Immunol.* 2017; 199 (1): 204–211. DOI: 10.4049/jimmunol.1700116.
9. Bukhtiarova TA, Lukianchuk VD, Seifullina IY, Kravets DS, Martsinko OE, Litvinenko DF, Kozyr VA. Comparative toxicometry of heterometal complexes of Germanium (IV) and 3D-metals based on citric and tartaric acid. *Bull. Sci. Res.* 2018; 4: 127–132. DOI: 10.11603/2415-8798.2017.4.8165. (in Ukrainian)
10. Busol VA, Sytnik MG. Effect from nano-aqua chelates Germanium and Iron on hematological and blood biochemical parameters of broiler chickens. *Sci. Works South. Branch NULES Ukr. Crimean Agrotechnol. Univer. Ser. Vet. Sci.* 2013; 151: 160–164. Available at: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Npkau\\_2013\\_151\\_28](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Npkau_2013_151_28). (in Ukrainian)
11. Cho JM, Chae J, Jeong SR, Moon MJ, Shin DY, Lee JH. Immune activation of Bio-Germanium in a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial with 130 human subjects: *Therapeutic opportunities from new insights. PLoS ONE.* 2020; 15 (10): e0240358. DOI: 10.1371/journal.pone.0240358.



12. Dobrzyński D, Boguszewska-Czubara A, Sugimori K. Hydrogeochemical and biomedical insights into germanium potential of curative waters: a case study of health resorts in the Sudetes Mountains (Poland). *Environ. Geochem. Health*. 2018; 40 (4): 1355–1375. DOI: 10.1007/s10653-017-0061-0.
13. Dolaychuk OP, Fedoruk RS, Kovalchuk II, Kropyvka SY. Physiological and biochemical processes in the organisms of rats that were fed with different amounts of germanium citrate. *Biol. Tvarin*. 2015; 17 (2): 50–56. DOI: 10.15407/animbio17.02.050.
14. Fedoruk RS, Khrabko MI, Tsap MM, Martsynko OE. Growth, development and reproductive function of female rats and their offspring viability at the conditions of the watering of different doses of citrate germanium. *Biol. Tvarin*. 2016; 18 (3): 97–106. DOI: 10.15407/animbio18.03.097. (in Ukrainian)
15. Fedoruk RS, Tesarivska UI, Khrabko MI, Tsap MM. Growth and development of the organism and immunophysiological indices of blood of male F<sub>2</sub> rats, affected by different doses of nano-germanium citrate. *Agricult. Sci. Pract.* 2017; 4 (2): 14–22. DOI: 10.15407/agrisp4.02.014.
16. Fedoruk RS, Tesarivska UI, Khrabko MI, Tsap MM, Dolaychuk OP, Kropyvka SI. Haematological and biochemical parameters of the F<sub>2</sub> rats' organism in a period of prolonged watering of nano-Ge citrate. *Biol. Tvarin*. 2017; 19 (3): 115–121. DOI: 10.15407/animbio19.03.115. (in Ukrainian)
17. Grushka NG, Pavlovych SI, Kondratska OA, Pilkevich NO, Yanchii RI. The protective effect of germanium citrate on functional state of immune cells and neutrophil activity under the condition of lipopolysaccharide induced inflammation. *Fiziol. Zh.* 2019; 65 (6): 43–50. DOI: 10.15407/fz65.06.043. (in Ukrainian)
18. Gulich MP, Yemchenko NL, Kharchenko OO, Yashchenko OV, Tomashevskaya LA, Antonov MI. *Nanotechnology Products: Citrates of Bioelements (Chemical Characteristics, Biological Action, Scope)*. Kyiv, Medinform, 2018: 202 p. (in Ukrainian)
19. Gunchak OV, Kaplunenko VH. Productive qualities of goslings for meat when used in animal feed additives germanium. *Anim. Husb. Prod. Process.* 2013; 9: 51–54. Available at: <http://rep.btsau.edu.ua/handle/BNAU/899> (in Ukrainian)
20. Joo SS, Won TJ, Lee YJ, Kim MJ, Park SY, Lee SH, Hwang KW, Lee DI. Effect of geranti Bio-Ge yeast, a dried yeast containing bio-germanium, on the production of antibodies by B-cells. *Immune Netw.* 2006; 6 (2): 86–92. DOI: 10.4110/in.2006.6.2.86. (in Korean)
21. Jung M, Shin MK, Cha SB, Shin SW, Yoo A, Lee WJ, Park HT, Park JH, Kim B, Jung YK, Yoo HS. Supplementation of dietary germanium biotite enhances induction of the immune responses by foot-and-mouth disease vaccine in cattle. *BMC Vet. Res.* 2014; 10: 179. DOI: 10.1186/s12917-014-0179-6.
22. Kareem EH, Dawood TN, Al-Samarai FR. Application of nanoparticle in the veterinary medicine. *Magna Scientia Adv. Res.* 2022; 4 (1): 27–38. DOI: 10.30574/msarr.2022.4.1.0082.
23. Keith LS, Faroon OM, Maples-Reynolds N, Fowler BA. Chapter 37 — Germanium. In: *Handbook on the Toxicology of Metals*. 4<sup>th</sup> Ed. Acad. Press. 2015; 799–816. DOI: 10.1016/B978-0-444-59453-2.00037-8.
24. Khrabko MI, Fedoruk RS, Khrabko MI, Martsinko EE, Denys HH. Microelements content in tissues of female F<sub>0</sub> rats and F<sub>1</sub> males at the watering of nano and chemically synthesized germanium citrate. *Biol. Tvarin*. 2017; 19 (1): 125–134. DOI: 10.15407/animbio19.01.125. (in Ukrainian)
25. Khrabko M, Fedoruk R, Kropyvka S, Tesarivska U. The regulatory effect of different doses of germanium citrate on physiological and biochemical processes in the body male F<sub>2</sub>. *Bull. Taras Shevchenko Nat. Univer. Kyiv. Ser. Biol.* 2017; 1 (73): 66–69. DOI: 10.17721/1728\_2748.2017.73.66-69.
26. Kikish IB, Kovalchuk II, Lesyk YV, Kovalska LM. Mineral composition and qualitative indicators of beekeeping products by bee feeding with citrates Co and Ge. *Sci. Tech. Bull. State Sci. Res. Cont. Inst. Vet. Med. Prod. Fodder Add. Inst. Anim. Biol.* 2021; 22 (2): 149–156. DOI: 10.36359/scivp.2021-22-2.18.
27. Kim E, Hwang SU, Yoon JD, Jeung EB, Lee E, Kim DY, Hyun SH. Carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132) treatment during *in vitro* culture protects fertilized porcine embryos against oxidative stress induced apoptosis. *J. Reprod. Dev.* 2017; 63 (6): 581–590. DOI: 10.1262/jrd.2017-020.
28. Kim E, Jeon Y, Kim DY, Lee E, Hyun SH. Antioxidative effect of carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132) on IVM of porcine oocytes and subsequent embryonic development after parthenogenetic activation and IVF. *Theriogenol.* 2015; 84 (2): 226–236. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2015.03.006.
29. Kondrasiy LA, Yakubchak ON, Maliuk NO, Kaplunenko VH. The quality variation of raw milk under preparation based on citrate Zn and Ge. *Sci. Rep. NULES Ukraine*. 2017; 3(67). DOI: 10.31548/dopovidi2017.03.019. (in Ukrainian)
30. Kondratska OA, Grushka NG, Kaplunenko VG, Pavlovych SI, Sribna VO, Yanchii RI. Protective effect of germanium citrate in endotoxin-induced ovarian dysfunction in mice. *Med. Perspekt.* 2018; 23 (1/1): 71–77. DOI: 10.26641/2307-0404.2018.1(part1).127240. (in Ukrainian)
31. Kosinov MV, Kaplunenko VG. Method for metal carboxylates obtaining “Nanotechnology of obtaining metal carboxylates”. Patent of Ukraine no. 38391. publ. 12.01.2009. Bull. No 1, 2009 p. Available at: <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=128062> (in Ukrainian)
32. Kotsjumbas G, Tesarivska U, Humenetska M, Shumska M. Hematological parameters and morphological characteristics of the spleen in female rats F<sub>1</sub> under influence of nanohermanium citrate, used in different doses. *Sci. Messenger LNU Vet. Med. Biotechnol. Ser. Vet. Sci.* 2017; 19 (77): 45–50. DOI: 10.15421/nvlvet7711. (in Ukrainian)
33. Kovalchuk II, Kykish IB, Kaplunenko VH. Influence of citrate microelements on the reproductive capacity of queen bees. *Actual problems of natural sciences: modern scientific discussions*. A collective monograph. Riga, Baltija Publishing, 2020: 87–110. DOI: 10.30525/978-9934-26-025-4-6. (in Ukrainian)
34. Kresyun NV, Son HO, Godlevsky LS. The influence of niacin-oxietiliden-diphosphonate germanate and electrical stimulations of paleocerebellar cortex upon electroretinogram in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Achiev. Biol. Med.* 2018; 1: 4–8. Available at: <http://biomed.odmu.edu.ua/?p=4741> (in Ukrainian)
35. Kuldonashvili KV, Sheremeta VI, Kaplunenko VG. Nanoaqua-helat germanium affect on the growth of piglets during the prenatal period. *Anim. Breed. Genet.* 2016; 51: 261–266. DOI: 10.31073/abg.51.35.
36. Kuwabara M, Ohba S, Yukawa M. Effect of germanium, poly-trans-[2-carboxyethyl] germasesquioxane on natural killer (NK) activity in dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 2002; 64 (8): 719–721. DOI: 10.1292/jvms.64.719.
37. Lavriv PJ, Kravtsov RJ, Avdosyeva IK. Role of nanopreparation hermacap in prophylactics of salmonellosis and heightening status at calves. *Bull. Agricult. Sci.* 2016; 11: 28–33. DOI: 10.31073/agrovisnyk201611-05.
38. Lee JH, Kim KW, Yoon Y, Lee JY, Kim CJ, Sim SS. Anti-inflammatory effect of germanium-concentrated yeast against paw oedema is related to the inhibition of arachidonic acid release and prostaglandin E<sub>2</sub> production in RBL 2H3 cells. *Autonom. Autacoid Pharmacol.* 2005; 25 (4): 129–134. DOI: 10.1111/j.1474-8673.2005.00335.x.
39. Lee JS, Park JI, Kim SH, Lee HY, Hwang ZZ, Park CB, Sohn TU, Shin S, Kang JK, Kim YB. Oral single- and repeated-dose toxicity studies on *Geranti Bio-Ge yeast*<sup>®</sup>, organic germanium fortified yeasts, in dogs. *J. Toxicol. Sci.* 2004; 29 (5): 555–569. DOI: 10.2131/jts.29.555.
40. Lee JS, Park JI, Kim SH, Park SH, Kang SK, Park CB, Sohn TU, Jang JY, Kang JK, Kim YB. Oral single- and repeated-dose toxicity studies on *Geranti Bio-Ge yeast*<sup>®</sup>, organic germanium fortified yeasts, in rats. *J. Toxicol. Sci.* 2004; 29(5): 541–553. DOI: 10.2131/jts.29.541.



41. Lee SH, Oh KN, Rho SN, Lee BH, Lee HJ. Oral repeated-dose toxicity studies especially in the liver and kidney of rats administered with organic Germanium-fortified yeasts. *Prev. Nutr. Food Sci.* 2006; 11 (2): 115–119. DOI: 10.3746/jfn.2006.11.2.115.
42. Lee SH, Rho SN, Sohn TU. Efficacy study of activation on macrophage in germanium-fortified yeast. *J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem.* 2005; 48 (3): 246–51. Available at: <https://koreascience.kr/article/JAKO200508410620399.kr&sa=U>.
43. Lee WB, Kim IH, Hong JW, Kwon OS, Min BJ, Son GS, Jung YK. Effect of Protein level and dietary germanium biotite on egg production, egg quality and fecal volatile fatty acid in laying hens. *Korean J. Poult. Sci.* 2003; 30 (4): 275–280. Available at: <https://koreascience.kr/article/JAKO200315875828230.kr&sa=U>
44. Li L, Ruan T, Lyu Y, Wu B. Advances in effect of Germanium or germanium compounds on animals — a review. *J. Biosci. Med.* 2017; 5 (7): 56–73. DOI: 10.4236/jbm.2017.57006.
45. Lin CH, Chen SS, Lin YC, Lee YS, Chen TJ. Germanium dioxide induces mitochondria-mediated apoptosis in Neuro-2A cells. *Neurotoxicol.* 2006; 27 (6): 1052–1063. DOI: 10.1016/j.neuro.2006.05.018.
46. Litvinenko D, Kozyr V, Martsynko O. Search for potential anti-hypoxants among original heterometallic complexes of germanium and 3d-metals based on citric and tartaric acids. *Pharmacol. Drug toxicol.* 2016; 6 (51): 60–65. Available at: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/fit\\_2016\\_6\\_9](http://nbuv.gov.ua/UJRN/fit_2016_6_9). (in Ukrainian)
47. Liu CH, Yao FY, Sun FY, Jiang JL, Xiao C. Study on the inhibition effect of caffeic acid Germanium on the U14 tumor in mice and the cell apoptosis mechanisms. *Heilongjiang Anim. Sci. Vet. Med.* 2016; 11: 178–180. DOI: 10.13881/j.cnki.hljxmsy.2016.2122.
48. Lukevics E, Gar TK, Ignatovich LM, Mironov VF. *Biological Activity of Germanium Compounds*. Riga: Zinatne. 1990: 191 p.
49. Lukevics E, Ignatovich L. Biological activity of organogermanium compounds. *Cheminform.* 2003; 34 (45): 279–295. DOI: 10.1002/chin.200345272.
50. Lukianchuk VD, Seifullina II, Martsinko OE, Shevchuk OO. Cerebroprotection by germanium coordination compounds in experimental acute global brain ischemia. *Intern. J. Med. Med. Res.* 2018; 4 (1): 60–66. DOI: 10.11603/ijmmr.2413-6077.2018.1.9253.
51. Matyushkina MV, Godovan VV, Mudrik LM, Grydina TL. Antimicrobial properties of new coordination compounds of metals with citric acid. *Odesa Med. J.* 2014; 4: 13–17. Available at: <http://journal.odmu.edu.ua/?p=2454>. (in Ukrainian)
52. Menchikov LG, Ignatenko MA. Biological activity of organogermanium compounds (a review). *Pharm. Chem. J.* 2012; 46: 635–638. DOI: 10.1007/s11094-013-0860-2.
53. Midula P, Wiche O, Wiese P, Andráš P. Concentration and bioavailability of toxic trace elements, germanium, and rare earth elements in contaminated areas of the Davidschacht dump-field in Freiberg (Saxony). *Freiberg Ecol. Online.* 2017; 1 (2): 101–112. Available at: [https://tu-freiberg.de/sites/default/files/media/institut-fuer-biowissenschaften-10447/ag\\_biologie/FECO/feco\\_2\\_s101-112\\_midula\\_et\\_al\\_ree\\_ge\\_publ\\_09-04-2017.pdf](https://tu-freiberg.de/sites/default/files/media/institut-fuer-biowissenschaften-10447/ag_biologie/FECO/feco_2_s101-112_midula_et_al_ree_ge_publ_09-04-2017.pdf)
54. Mulder P, Van Den Hoek AM, Kleemann R. The CCR2 inhibitor propagermanium attenuates diet-induced insulin resistance, adipose tissue inflammation and non-alcoholic steatohepatitis. *PLoS ONE.* 2017; 12 (1): e0169740. DOI: 10.1371/journal.pone.0169740.
55. Mylostiva D. Influence of germanium citrate on the defensive antioxidative system of rats organism. *Sci. Tech. Bull. State Sci. Res. Cont. Inst. Vet. Med. Prod. Fodder Add. Inst. Anim. Biol.* 2017; 18 (2): 34–37. Available at: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ntbibt\\_2017\\_18\\_2\\_7](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ntbibt_2017_18_2_7) (in Ukrainian)
56. Nagasawa T, Sato K, Kasumi T. Efficient alkaline isomerization of lactose to lactulose in the presence of an organogermanium compound. *J. Appl. Glycosci.* 2017; 64 (2): 27–32. DOI: 10.5458/jag.jag.JAG-2016\_018.
57. Nakamura T, Nagura T, Akiba M, Sato K, Tokuji Y, Ohnishi M, Osada K. Promotive effects of the dietary organic Germanium poly-trans-[(2-Carboxyethyl) Germasesquioxane] (Ge-132) on the secretion and antioxidative activity of bile in rodents. *J. Health Sci.* 2010; 56 (1): 72–80. DOI: 10.1248/jhs.56.72.
58. Nakamura T, Nagura T, Sato K, Ohnishi M. Evaluation of the effects of dietary organic Germanium, Ge-132, and raffinose supplementation on caecal flora in rats. *Biosci. Microbiota Food Health.* 2012; 31 (2): 37–45. DOI: 10.12938/bmfh.31.37.
59. Nakamura T, Takeda T, Tokuji Y. The oral intake of organic germanium, Ge-132, elevates  $\alpha$ -tocopherol levels in the plasma and modulates hepatic gene expression profiles to promote immune activation in mice. *Int. J. Vitam. Nutr. Res. Suppl.* 2015; 84 (3–4): 183–195. DOI: 10.1024/0300-9831/a000205.
60. Nefodova OO, Halperin OI, Shatorna VF. The influence of cerium and germanium citrates on the process of embryogenesis of rat on the background of cadmium intoxication. *Bull. Probl. Biol. Med.* 2019; 1 (1/148): 273–278. DOI: 10.29254/2077-4214-2019-1-1-148-273-278.
61. Négrel P, Ladenberger A, Reimann C, Birke M, Sadeghi M. GEMAS: source, distribution patterns and geochemical behaviour of Ge in agricultural and grazing land soils at European continental scale. *Appl. Geochem.* 2016; 72: 113–124. DOI: 10.1016/j.apgeochem.2016.07.004.
62. Nischemenko N, Kaplunencko V, Emelianenko A. Embryonic development of quails in the incubating eggs processing solution aquachelate germanium. *Sci. Bull. the Lviv Nat. Univer. Vet. Med. Biotechnol. S. Z. Gzhytsky. Ser. Vet. Sci.* 2014; 16 (2/2): 258–264. Available at: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/nvlnu\\_2014\\_16\\_2%282%29\\_44](http://nbuv.gov.ua/UJRN/nvlnu_2014_16_2%282%29_44). (in Ukrainian)
63. Nizhenkovska I, Narokha V, Bakun A, Bruzgina T. Research of the influence of germanium coordination compounds with niacin and oxyethylidendiphosphonic acid on fatty acid composition of blood serum lipids. *ScienceRise: Pharm. Sci.* 2017; 1 (5): 32–35. DOI: 10.15587/2519-4852.2017.91071. (in Ukrainian)
64. Nizhenkovska I, Narokha V, Savosko S. The study of hepatoprotective properties of the complex of germanium with nicotinic acid in doxorubicin intoxication. *Ukr. Biopharm. J.* 2015; 5 (40): 33–36. Available at: <http://ir.library.nmu.com/handle/123456789/1517>. (in Ukrainian)
65. Oh C, Li M, Kim EH, Park JS, Lee JC, Ham SW. Cheminform abstract: antioxidant and radical scavenging activities of ascorbic acid derivatives conjugated with organogermanium. *Cheminform.* 2011; 42 (16): 3513–3514. DOI: 10.1002/chin.201116213.
66. Pi J, Zeng J, Luo JJ, Yang PH, Cai JY. Synthesis and biological evaluation of Germanium(IV)-polyphenol complexes as potential anti-cancer agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013; 23 (10): 2902–2908. DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.03.061.
67. Ponomarenko OM, Samchuk AI, Vovk KV, Shvajka ID, Grodzynska GA. Germanium determination in environmental object by the method of mass spectrometry with inductively coupled plasma. *Ukr. Chem. J.* 2019; 85 (4): 110–113. DOI: 10.33609/0041-6045.85.4.2019.110-113.
68. Qu J. The biological functions of Germanium and its application in the poultry industry. *Feed China.* 2006; 9: 20–26.
69. Rosenberg E. Germanium: environmental occurrence, importance and speciation. *Rev. Environ. Sci. Bio/Technol.* 2009; 8: 29. DOI: 10.1007/s11157-008-9143-x.
70. Ruiz AG, Sola PC, Palmerola NM. Germanium: current and novel recovery processes. In: Lee S. (ed.). *Advanced material and device applications with germanium*. London, In Tech Open, 2018. DOI: 10.5772/intechopen.77997.
71. Sabbioni E, Fortaner S, Bosisio S, Farina M, Del Torchio R, Edel J, Fischbach M. Metabolic fate of ultratrace levels of GeCl<sub>4</sub> in the rat and *in vitro* studies on its basal cytotoxicity and carcinogenic potential in Balb/3T3 and HaCaT cell lines. *J. Appl. Toxicol.* 2010; 30 (1): 34–41. DOI: 10.1002/jat.1469.

72. Sakhandia IV. Preparations of germanium and their use in medicine. *Ukr. Sci. Med. Youth J.* 2014; 4 (84): 83–86. DOI: 10.32345/USMJ.84.2014. (in Ukrainian)
73. Seifullina II, Martsinko EE, Afanasenko EV. Design and synthesis of new homo- and heterometal coordination compounds of Germanium(IV) for preparation of low toxic drugs with a wide therapeutic action. *Odesa Nat. Univer. Herald. Chem.* 2015; 20 (4/56): 6–18. DOI: 10.18524/2304-0947.2015.4(56).56690.
74. Seifullina II, Martsinko EE, Khristova NM, Chebanenko EA. Molecular complexes of germanium tetrachloride with niacin, nicotinic amide, isonicotinic hydrazide and their pharmacological actions. *Odesa Nat. Univer. Herald. Chem.* 2016; 21 (2/58): 18–28. DOI: 10.18524/2304-0947.2016.2(58).74777.
75. Shatorna VF, Abramov SV, Sorokin VO, Davydenko IV, Chernilovskaya SV, Kopatskaya MV, Velikorodny VI. Liver morphogenesis under the influence of cadmium salts at the end of embryogenesis and in the postnatal period of development and search for possible ways to reduce the hepatotoxicity of cadmium in experiment. *Bull. Probl. Biol. Med.* 2021; 4 (162): 280–284. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-4-162-280-284.
76. Shatorna VF, Harets VI, Nefodova OO, Halperin OI, Deforz G, Gruzd VV. Experimental determination of the influence of citrates of metals to embryotoxicity of cadmium salts in embryogenesis of rats. *World Med. Biol.* 2019; 2 (68): 210–214. DOI: 10.26724/2079-8334-2019-2-68-210-214.
77. Shimada Y, Sato K, Masaki M, Nakamura T, Tokuji Y. Quantitative assessment of the interactions between the organogermanium compound and saccharides using an NMR reporter molecule. *Carbohydr. Res.* 2021; 499: 108199. DOI: 10.1016/j.carres.2020.108199.
78. Shimada Y, Sato K, Takeda T, Tokuji Y. The organogermanium compound Ge-132 interacts with nucleic acid components and inhibits the catalysis of adenosine substrate by adenosine deaminase. *Biol. Trace Element Res.* 2018; 181 (1): 164–172. DOI: 10.1007/s12011-017-1020-4.
79. Siwulski M, Budzyńska S, Rzymiski P, Gąsecka M, Niedzielski P, Kalač P, Mleczeck M. The effects of germanium and selenium on growth, metalloid accumulation and ergosterol content in mushrooms: experimental study in *Pleurotus ostreatus* and *Ganoderma lucidum*. *Eur. Food Res. Technol.* 2019; 245: 1799–1810. DOI: 10.1007/s00217-019-03299-9.
80. Sobolev OI, Gutij BV, Sobolieva SV, Borshch OO, Kushnir IM, Petryshak RA, Naumyk OS, Kushnir VI, Petryshak OY, Zhelavskiy MM, Todoruk VB, Sus HV, Levkivska ND, Vysotskij AO, Magrelo NV. A Review of germanium environmental distribution, migration and accumulation. *Ukr. J. Ecol.* 2020; 10 (2): 200–208. DOI: 10.15421/2020\_86
81. Song C, Jing X. Advance in physical and chemical properties of Germanium and nutrition functions in animals. *Chinese J. Anim. Sci.* 2005; 41: 64–66.
82. Stadnyk AM, Byts GO, Stadnyk OA. Biological role of germanium in animals and humans. *Sci. Bull. the Lviv Nat. Univer. Vet. Med. Biotechnol. S. Z. Gzhysky.* 2006; 8 (2/1): 174–185. (in Ukrainian)
83. Stoika RS. *Multifunctional Nanomaterials for Biology and Medicine: Molecular Design, Synthesis and Application.* Kyiv, Naukova dumka, 2017: 364 p. (in Ukrainian)
84. Sutton J, Ellwood MJ, Maher WA, Croot PL. Oceanic distribution of inorganic germanium relative to silicon: Germanium discrimination by diatoms. *Global Biogeochem. Cycl.* 2010; 24 (2): 1–13. DOI: 10.1029/2009GB003689.
85. Tan C, Xiao L, Chen W, Chen S. Germanium in ginseng is low and causes no sodium and water retention or renal toxicity in the diuretic-resistant rats. *Exp. Biol. Med.* 2015; 240 (11): 1505–1512. DOI: 10.1177/1535370215571874.
86. Tattis A, Zupanets IA, Shebeko SK, Otrishko IA, Grintsov YF. Study of hepatoprotective properties of the “Altsinara” drug under conditions of acute hepatitis development in rats. *Odesa Med. J.* 2016; 5: 5–11. Available at: <http://journal.odmu.edu.ua/?p=4493>
87. Tesarivska U. Ethological reactions in F<sub>2</sub> weaning female and male rats influenced by different doses of germanium citrate. *Sci. Tech. Bull. State Sci. Res. Cont. Inst. Vet. Med. Prod. Fodder Add. Inst. Anim. Biol.* 2020; 21 (1): 228–234. DOI: 10.36359/scivp.2020-21-1.28. (in Ukrainian)
88. Tesarivska U, Fedoruk R, Shumska M. Reproductive function of rat females and postnatal development of F<sub>1</sub> and F<sub>2</sub> offspring for the actions of different doses of nanogermanium citrate. *Sci. Bull. the Lviv Nat. Univer. Vet. Med. Biotechnol. S. Z. Gzhysky. Ser. Vet. Sci.* 2016; 18 (3/71): 124–129. DOI: 10.15421/nlvvet7128.
89. Tezuka T, Higashino A, Akiba M, Nakamura T. Organogermanium (Ge-132) suppresses activities of stress enzymes responsible for active oxygen species in monkey liver preparation. *Adv. Enzyme Res.* 2017; 5 (2): 13–23. DOI: 10.4236/aer.2017.52002.
90. Velichko VA, Yakubchak ON, Kaplunenko VG, Avdosieva IK. The influence of *Hermacap* on the improvement of cows milk-raw indicators quality. *Sci. Tech. Bull. State Sci. Res. Cont. Inst. Vet. Med. Prod. Fodder Add. Inst. Anim. Biol.* 2017; 18 (2): 114–122. (in Ukrainian)
91. Vlizlo V, Bashchenko M, Iskra R, Fedoruk R, Zhukorskyi O, Mezentseva L. Nanotechnologies and their application in animal husbandry and veterinary medicine. *Bull. Agr. Sci.* 2015; 93 (11): 5–9. DOI: 10.31073/agrovisnyk201511-01. (in Ukrainian)
92. Vlizlo VV, Fedoruk RS, Iskra RJ. Biological effect of functional nanomaterials in various species of animals. *Bull. Agr. Sci.* 2018; 11: 80–86. DOI: 10.31073/agrovisnyk201811-11.
93. Wada T, Hanyu T, Nozaki K, Kataoka K, Kawatani T, Asahi T, Sawamura N. Antioxidant activity of Ge-132, a synthetic organic germanium, on cultured mammalian cells. *Biol. Pharm. Bull.* 2018; 41 (5): 749–753. DOI: 10.1248/bpb.b17-00949.
94. Wen P, Zhao XY, Ao Y, Qi GM, Liu ZY. The effect of two types of germanium compound on the production performance of meat chicken. *Feed Rev.* 2000; 4: 4–6.
95. Wiche O, Székely B, Moschner C, Heilmeyer H. Germanium in the soil-plant system — a review. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2018; 25 (32): 31938–31956. DOI: 10.1007/s11356-018-3172-y.
96. Yakubchak OM, Yermak AV. The influence of hermanium citrate on the indicators of quality and safety of natural honey. *Sci. Rep. NULES Ukraine.* 2019; 2 (78). DOI: 10.31548/dopovidi2019.02.019. (in Ukrainian)
97. Yang F, Gong L, Jin H, Pi J, Bai H, Wang H, Cai H, Yang P, Cai J. Chrysin-organogermanium(IV) complex induced *Colo205* cell apoptosis-associated mitochondrial function and anti-angiogenesis. *Scanning.* 2015; 37: 246–257. DOI: 10.1002/sca.21205.
98. Yang F, Jin H, Pi J, Jiang JH, Liu L, Bai HH, Yang PH, Cai JY. Anti-tumor activity evaluation of novel chrysin-organogermanium(IV) complex in MCF-7 cells. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013; 23 (20): 5544–5551. DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.08.055.
99. Yoshinari O, Shiojima Y, Igarashi K. Hepatoprotective effect of germanium-containing *Spirulina* in rats with D-galactosamine- and lipopolysaccharide-induced hepatitis. *Brit. J. Nutr.* 2013; 111 (1): 135–140. DOI: 10.1017/S0007114513001943.

## Germanium compounds and their role in animal body

R. S. Fedoruk<sup>1</sup>, I. I. Kovalchuk<sup>2</sup>, L. M. Mezentseva<sup>3</sup>, U. I. Tesarivska<sup>4</sup>, A. Z. Pylypets<sup>1</sup>, V. H. Kaplunenko<sup>5</sup>  
rostislavfedoruk@gmail.com

<sup>1</sup>Institute of Animal Biology NAAS,  
38 V. Stus str., Lviv, 79034, Ukraine

<sup>2</sup>Stepan Gzhytsky National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv,  
50 Pekarska str., Lviv, 79010, Ukraine

<sup>3</sup>The National Academy of agrarian sciences of Ukraine,  
9 Mykhailo Omelyanovych-Pavlenko str., Kyiv, 01010, Ukraine

<sup>4</sup>Scientific Research Control Institute of Veterinary Medical Products and Fodder Additives,  
11 Donetska str., Lviv, 79019, Ukraine

<sup>5</sup>Nanomaterials and Nanotechnologies LLC,  
27 Vasylykivska str., Kyiv, 03022, Ukraine

Last years literature data and separate research results analysis was carried out concerning biological influence of Germanium compounds at laboratory and productive animals. The article states a comparative effect of mineral and organic Germanium compounds in chemical and biotechnological synthesis, as well as nanotechnological germanium citrate influence on the functioning of the immune, hematological, antioxidant, detoxification, reproductive and nervous systems of animals. The article displays a difference in influence of Germanium compounds on animal body depending on its form, dose and exposure. Benefits of using organic Germanium compounds in chemical, biotechnological and nanotechnological synthesis are highlighted based on a comparative analysis of the own research results, as well as other authors. Functioning analysis of a separate body organs, body systems as well as animal body in total was conducted after animals been exposed to short-term and long-lasting action of various Germanium compounds. Studies results for various Germanium compounds toxicity, their impact on animal productivity and product quality are stated based on the available literature. Comparison of influence effect for some drugs, biologically active additives and products containing Germanium compounds on the animal body was documented. Conclusions are made about the advantages of biological action of organic Germanium compounds, made by biotechnological synthesis using yeast *Saccharomyces cerevisiae*, and Germanium citrate, obtained on the basis of nanotechnology, regarding the prospects of its use in animal husbandry and veterinary medicine.

**Key words:** organogermanium compounds, animals, biological processes, toxicity, physiological systems, functions, reproduction