

ГЕМАТОЛОГІЧНІ І БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ОРГАНІЗМУ ЩУРІВ F₂ У ПЕРІОД ТРИВАЛОГО ВИПОЮВАННЯ НАНО-Ge ЦИТРАТУ

Р. С. Федорук¹, У. І. Тесарівська², М. І. Храбко¹, М. М. Цап¹, О. П. Долайчук¹, С. Й. Кропивка³
ecology@inenbiol.com.ua

¹Інститут біології тварин НААН,
вул. В. Стуса, 38, м. Львів, 79034, Україна

²ДНДКІ ветпрепаратів і кормових добавок,
вул. Донецька, 11, м. Львів, 79019, Україна

³Львівський національний університет ветеринарної медицини
та біотехнологій імені С. З. Гжицького,
вул. Пекарська, 50, м. Львів, 79010, Україна

У статті наведені результати експериментальних досліджень впливу десятикратно відмінних (20 і 200 мкг Ge) доз цитрату Ge, отриманого методом нанотехнології, на гематологічний і біохімічний профіль організму самців щурів F₂ другого приплоду.

Встановлено, що застосування з питною водою нано-Ge цитрату в дозах 20 і 200 мкг Ge/кг м. т. впродовж чотирьох місяців характеризується зниженням кількості еритроцитів у крові самців обох груп, а тромбоцитів — тільки за дії 20 мкг Ge, з підвищенням у тварин цієї групи моноцитів порівняно з контролем. Обговорюється можливість посилення депонуючої функції організму щурів стосовно еритроцитів і лейкоцитів за дії цитрату Ge. У крові самців дослідних груп відзначено підвищення вмісту альбуміну, Са, Р, ТАГ, що вказує на стимулювальний вплив цитрату Ge на її транспортну функцію, забезпечення органів і систем структурними та енергетичними елементами. За дії нано-Ge цитрату у крові самців дослідних груп посилюється вплив ензимної ланки АОЗ з підвищенням її СОД і ГП-активності та зниженням інтенсивності процесів пероксидації ліпідів. Застосовані дози нано-Ge цитрату сприяють зростанню імунфізіологічної реактивності організму самців з підвищенням вмісту молекул середньої маси, циркулюючих імунних комплексів, сіалових кислот і церулоплазміну в їх крові порівняно з концентрацією цих компонентів у крові тварин контрольної групи.

Ключові слова: ГЕМАТОЛОГІЧНІ ТА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ, ГЛІКОПРОТЕЇНИ, ЩУРИ, ДОЗИ НАНО-Ge ЦИТРАТУ, КРОВ, ВИПОЮВАННЯ

HAEMATOLOGICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS OF THE F₂ RATS' ORGANISM IN A PERIOD OF PROLONGED WATERING OF NANO-Ge CITRATE

R. S. Fedoruk¹, U. I. Tesarivska², M. I. Khrabko¹, M. M. Tsap¹, O. P. Dolaychuk¹, S. I. Kropyvka³
ecology@inenbiol.com.ua

¹Institute of Animal Biology NAAS,
38 Vasyl Stus str., Lviv 79034, Ukraine

²State Scientific-Research Control Institute
of Veterinary Medical Products and Feed Additives,
11 Donetska str., Lviv 79019, Ukraine

³Lviv National University of Veterinary Medicine
and Biotechnologies named after S. Z. Gzhytsky,
50 Pekarska str., Lviv 79010, Ukraine

In the article the results of experimental studies of the impact of different tenfold (20 and 200 µg Ge) doses of Ge citrate, obtained by nanotechnology method, on hematological and biochemical profile of the organism of the F₂ male rats of second offspring are shown.

It was established that the use of nano-Ge citrate at doses 20 and 200 µg Ge/kg of body weight with drinking water during four months leads to decrease of red blood cell number in both groups of males and to

decrease platelets only under action of 20 μg of Ge, with increase of monocytes in animals of this group compared to the control. The possibility of strengthening the deponation functions of the rat organism for erythrocytes and leukocytes under the actions of the Ge citrate were discussed. In the blood of males in the research groups an increase of the albumin, Ca, P, TAG were noted that indicates a stimulatory effect of Ge citrate on its transport function and supplying structural and energy elements for organs and systems. Under the action of nano-Ge citrate in the blood of males in research groups an influence of enzymatic link of the antioxidant support network grows with the increase of SOD and HP-activity and decrease of lipid peroxidation intensity. The applied doses of nano-Ge citrate promote an increase of immunophysiological reactivity of the males' organisms with the increase of content of middle mass molecules, circulating immune complexes, sialic acid and ceruloplasmin in their blood compared to the concentration of these components in the blood of animals in the control group.

Keywords: HEMATOLOGICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS, GLYCOPROTEINS, RATS, DOSES OF NANO-Ge CITRATE, BLOOD, WATERING

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОРГАНИЗМА КРЫС F_2 В ПЕРИОД ДЛИТЕЛЬНОЙ ВЫПОЙКИ НАНО-GE ЦИТРАТА

Р. С. Федорук¹, У. И. Тесаривская², М. И. Храбко¹, М. М. Цан¹, О. П. Долайчук¹, С. Й. Кропивка³
ecology@inenbiol.com.ua

¹Институт биологии животных НААН,
ул. В. Стуса, 38, г. Львов, 79034, Украина

²Государственный научно-исследовательский контрольный институт
ветеринарных препаратов и кормовых добавок,
ул. Донецкая, 11, г. Львов, 79019, Украина

³Львовский национальный университет ветеринарной медицины
и биотехнологий имени С. З. Гжицкого,
ул. Пекарская 50, г. Львов, 79010, Украина

В статье приведены результаты экспериментальных исследований влияния десятикратно разных (20 и 200 мкг Ge) доз цитрата Ge, полученного методом нанотехнологии, на гематологический и биохимический профиль организма самцов крыс F_2 второго приплода.

Установлено, что применение с водой нано-Ge цитрата в дозах 20 и 200 мкг Ge/кг м. т. в течение четырех месяцев характеризуется снижением количества эритроцитов в крови самцов обеих групп, а тромбоцитов — только за действия 20 мкг Ge, с повышением у животных этой группы моноцитов по сравнению с контролем. Обсуждается возможность усиления депонирующей функции организма крыс относительно эритроцитов и лейкоцитов при действии цитрата Ge. В крови самцов опытных групп отмечено повышение содержания альбумина, Ca, P, TAG, что указывает на стимулирующее влияние цитрата Ge на ее транспортную функцию, обеспечение органов и систем структурными и энергетическими элементами. При действии нано-Ge цитрата в крови самцов опытных групп усиливается влияние энзимного звена АОЗ с повышением СОД и ГП-активности и снижением интенсивности процессов пероксидации липидов. Примененные дозы нано-Ge цитрата способствуют росту иммунофизиологической реактивности организма самцов с повышением содержания молекул средней массы, циркулирующих иммунных комплексов, сиаловых кислот и церулоплазмينا в их крови по сравнению с концентрацией этих компонентов в крови животных контрольной группы.

Ключевые слова: ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ГЛИКОПРОТЕИНЫ, КРЫСЫ, ДОЗЫ НАНО-Ge ЦИТРАТА, КРОВЬ, ВИПАИВАНИЕ

У дослідженнях багатьох авторів доведено різновекторний вплив сполук Ge на фізіологічні процеси в організмі людини і тварин [1, 17, 22]. Відзначено, що Ge може зумовлювати імуностимулюючий, гепатопротекторний, антиоксидантний і анаболічний вплив [9, 10, 12, 16].

Використання мінеральних та органічних сполук Ge, отриманих методами хімічного синтезу та нанотехнології, а також препаратів на їх основі набуває широкого поширення в медичній практиці [9, 14, 17, 18] та ветеринарії [3, 20, 21]. Цьому сприяє унікальна технологія отримання

аквананокрбоксилатів Ge на основі лимонної, фумарової, пропіонової та інших карбонових кислот, вперше розроблена в Україні [2, 23].

Встановлено широкий спектр біологічних ефектів від застосування цитрату Ge, отриманого цим методом, у птахівництві [10, 12], скотарстві [3], свинарстві [15], бджільництві [13]. Доведено стимулювальний вплив цієї сполуки на резистентність, ріст і розвиток організму, його репродуктивну й антиоксидантну здатність, м'ясу продуктивність [12, 15, 19, 21].

У дослідженнях на лабораторних тваринах нами з'ясовано окремі механізми впливу різних доз нано-Ge цитрату на перебіг фізіолого-біохімічних процесів в організмі самок і самців щурів залежно від статі, періодів онтогенетичного розвитку, фізіологічного стану [4, 5, 8]. Встановлено особливості біологічної дії різних доз нано-Ge цитрату за умов тривалого його вигоювання у період росту і розвитку самиць щурів F_0 , F_1 , їх вагітності та лактації [4, 8, 11], його ембріональну і фетальну токсичність [7, 8, 21]. Вивчено низку фізіологічних і токсикологічних показників організму самців і самиць щурів F_1 залежно від застосованої дози та тривалості вигоювання цитрату Ge [7, 11].

Метою цих досліджень ставили вивчення гематологічного і біохімічного профілю організму молодих самців щурів F_2 , отриманих з другого приплоду самиць F_1 , яким постійно вигоювали відповідні дози нано-Ge цитрату.

Матеріали і методи

Дослідження проведені на 3-ох групах самців, по 5–7 тварин у кожній, білих лабораторних щурів F_2 з другого приплоду самиць F_1 , яким у періоди вирощування, першої і другої вагітності та лактації вигоювали з водою нано-Ge цитрат (HGeЦ) з розрахунку 20 мкг Ge (I група) і 200 мкг/кг маси тіла (м. т.) (II група). Водний розчин цитрату Ge з рН 1,3, виготовленого методом нанотехнології [23], одержаний від ТОВ «Наноматеріали і нанотехнології», м. Київ, містив 1,2 г Ge/дм³. Контрольна група самців, крім комбікорму, отримувала питну воду без додавання HGeЦ. Тварин дослідних і контрольної груп утримували у віварії ДНДКІ ветеринарних препаратів та кормових добавок

в умовах, що відповідали чинним ветеринарно-санітарним вимогам і зоотехнічним нормам годівлі та напування. Формування I і II дослідних і контрольної груп самців щурів F_2 з дотриманням вимог щодо аналогів за масою тіла та віком і збереженням вигоювання HGeЦ з розрахунку 20 мкг (I група) і 200 мкг/кг м. т. (II група) проводили в день їх відлучення від самиць F_1 (37-а доба). Після досягнення віку 115–125 днів по 5–7 самців з кожної групи піддавали евтаназії з використанням CO_2 для знерухомлення, з дотриманням біоетичних норм [6], брали кров з шлуночків серця для лабораторних досліджень. У крові визначали кількість еритроцитів, лейкоцитів та їх форм, тромбоцитів, гематокрит, вміст гемоглобіну з використанням гематологічного аналізатора «Mythic vet 18» (Швейцарія). У сироватці крові досліджували вміст загального білка, альбуміну, креатиніну, Са, Р, триацилгліцеролів (ТАГ), активність АсАТ і АлАТ на біохімічному аналізаторі «Humalyzer 2000». Також визначали вміст гідроперекисів ліпідів (ГПЛ), ТБК-активних продуктів, активність супероксиддисмуази (СОД), каталази (КАТ), глутатіонпероксидази (ГП), вміст імуноглобулінів (Ig), молекул середньої маси (МСМ), циркулюючих імунних комплексів (ЦК), гексоз, зв'язаних з білками (ГЗБ), сіалових кислот (СК) і церулоплазміну за методиками, описаними в довіднику [24], оцінювали стан імунофізіологічної реактивності організму самців.

Статистичне опрацювання одержаних результатів проводили з використанням комп'ютерної програми *Microsoft Excel*. Вірогідність міжгрупових різниць результатів враховували за коефіцієнтом Стьюдента ($P < 0,05$) порівняно з контролем.

Результати й обговорення

Застосування десятикратно відмінних доз нано-Ge цитрату зумовлювало неоднаково виражений його вплив на біохімічні та гематологічні показники організму самців щурів F_2 . Зокрема, у крові тварин I групи, яким вигоювали 20 мкг Ge, зменшувалася кількість тромбоцитів ($P < 0,01$), проте за дії вищої дози в II групі цей показник зберігав рівень контрольної групи (табл. 1). Аналогічна тенденція

Гематологічні показники самців щурів F₂ з 2-го приплоду у 4-місячному віці за дії різних доз цитрату германію (M±m, n=4–6)
Hematological parameters of male rats F₂ from the 2nd offspring at the age of 4 months under the influence of different doses of Germanium citrate (M±m, n=4–6)

| Показники Indices | Одиниці вимірювання Units of measurement | Групи тварин / Groups of animals | | |
|----------------------|--|--|-------------|-----------------------|
| | | дослідні — мкг Ge/кг м. т. research — µg Ge/kg b.w. | | контрольна control |
| | | I — 20 | II — 200 | K |
| Лейкоцити / WBC | 10 ⁹ /л (l) | 4,38±0,73 | 4,73±0,70 | 6,75±1,03 |
| Лімфоцити / LYM | 10 ⁹ /л (l) | 2,92±0,83 | 3,83±0,47 | 5,15±0,86 |
| Моноцити / MON | 10 ⁹ /л (l) | 0,82±0,31 | 0,55±0,13 | 0,80±0,15 |
| Гранулоцити / GRA | 10 ⁹ /л (l) | 0,62±0,31 | 0,32±0,10 | 0,60±0,07 |
| Лімфоцити / L/YM | % | 75,4±8,73 | 82,2±2,61 | 79,3±0,97 |
| Моноцити / MON | % | 14,4±0,37* | 11,0±1,37 | 11,7±0,94 |
| Гранулоцити / GRA | % | 10,2±1,26 | 6,8±1,68 | 9,0±0,29 |
| Еритроцити / RBC | 10 ¹² /л (l) | 6,5±0,81 | 6,2±0,44* | 7,7±0,14 |
| Гемоглобін / HGB | г/л g/l | 125,8±15,74 | 142,3±6,26 | 138,8±2,53 |
| Гематокрит / HCT | л/л l/l | 0,34±0,04 | 0,39±0,02 | 0,38±0,01 |
| Тромбоцити / PLT | 10 ⁹ /л (l) | 321,5±64,41** | 678,0±80,72 | 681,5±47,51 |

Примітка: у цій та наступних таблицях * — P<0,05; ** — P<0,01; *** — P<0,001.

Note: in this and the following tables * — P<0.05; ** — P<0.01; *** — P<0.001.

невірогідних міжгрупових різниць відзначена для вмісту гемоглобіну. Кількість еритроцитів була меншою у крові самців обох дослідних груп, що вірогідно виражено за дії більшої дози Ge. У тварин дослідних груп відзначено тенденцію до невірогідного зниження показників білої крові — кількості лейкоцитів, лімфоцитів, а також моноцитів і гранулоцитів у II групі. Вказані відмінності зумовлювали аналогічну спрямованість різниць у показниках лейкограми між дослідними та контрольною групами з вірогідним підвищенням відсотків моноцитів у крові тварин I групи.

Отже, аналіз гематологічних показників вказує на відсутність дозозалежного вірогідно вираженого стимулювального впливу нано-Ge цитрату на кількість клітин у крові, що може зумовлюватися посиленням резервування еритроцитів та лейкоцитів в органах і тканинах, які виконують функцію їх депонування.

Аналіз біохімічних показників вказує на більш виражену біологічну дію обох застосованих доз Ge в організмі самців щурів. Зокрема, у крові тварин дослідних груп встановлено вищий вміст альбуміну (P<0,001), Ca (P<0,05), P (P<0,01), ТАГ (P<0,01; P<0,001) на тлі її вірогідно нижчої АсАТ-активності в II групі (табл. 2). Це вказує на посилення транспортної та струк-

турно-забезпечуючої функції крові щурів за дії як 20, так і 200 мкг Ge. Характерним є різновекторний вплив цих доз на показники білкового, мінерального та ліпідного обміну, що відзначали й інші автори за дії як мінеральних [1, 9, 14, 16, 20], так і органічних [10, 12, 15] сполук Ge.

Біохімічний вплив застосованих доз Ge сприяв активації системи антиоксидантного захисту організму тварин дослідних груп та зниженню його прооксидантної активності. Про це свідчить вірогідне підвищення СОД і ГП-активності крові самців дослідних груп на тлі нижчого вмісту в ній ГПЛ і ТБК-активних продуктів (табл. 2). Однак інгібування прооксидантних процесів в організмі більше виражено у самців II дослідної групи за дії вищої дози Ge, що підтверджується вірогідним зниженням вмісту ГПЛ і ТБК-активних продуктів у крові самців цієї групи. Посилення антиоксидантного захисту в організмі тварин за дії сполук Ge відзначали й інші дослідники [14, 20, 25]. Вказується, що вплив сполук Ge на АОЗ формується з підвищення активності ГП, СОД і КА. Органічні сполуки Ge здатні пригнічувати пероксидацію з одночасною активацією антиоксидантного захисту організму та нормалізацією співвідношення легко- і важкоокиснюваних фракцій фосfolіпідів [20, 25].

Таблиця 2

**Біохімічні показники крові самців щурів F₂ з 2-го приплоду у 4-місячному віці
за дії різних доз цитрату германію (M±m, n=4-7)**
**Biohimichal blood parameters of male rats F₂ from the 2nd offspring at the age of 4 months
under the influence of different doses of Germanium citrate (M±m, n=4-7)**

| Показники Indices | Групи тварин / Groups of animals | | |
|---|--|--------------|-----------------------|
| | дослідні — мкг Ge/кг м. т. research — µg Ge/kg b.w. | | контрольна control |
| | I — 20 | II — 200 | K |
| Загальний білок, г/л / Crude protein, g/l | 74,6±5,81 | 75,6±4,43 | 82,1±1,82 |
| Альбумін, г/л / Albumin, g/l | 39,5±1,19*** | 38,6±1,87*** | 29,8±0,67 |
| Креатинін, мкмоль/л / Creatinine, mkMol/l | 76,3±2,05 | 80,2±2,19 | 80,6±1,43 |
| Кальцій, ммоль/л / Calcium, mMol/l | 2,92±0,19* | 2,79±0,18* | 2,28±0,11 |
| Фосфор, ммоль/л / Phosphorus, mMol/l | 2,76±0,07** | 2,30±0,09** | 1,85±0,06 |
| Триацилгліцероли, ммоль/л / Triacylglycerols, mMol/l | 1,05±0,08** | 1,49±0,08*** | 0,75±0,03 |
| АсАТ, мккат/л / AsAT, mkkat/l | 0,54±0,05* | 0,81±0,07 | 0,69±0,02 |
| АлАТ, мккат/л / AlAT, mkkat/l | 0,69±0,022 | 0,66±0,05 | 0,39±0,04 |
| Каталаза, мМоль/мг білка/хв. / Catalase, mMol/mg protein/min | 4,57 ±0,62 | 4,62± 0,17 | 4,45±0,08 |
| СОД, ум. од./мг білка / Superoxide dismutase, a.u./ mg protein | 1,85 ±0,02* | 1,79±0,05 | 1,30±0,06 |
| ГП, нМоль/хв/мг білка / Glutathione peroxidase, nMol/min/mg protein | 61,1± 1,05** | 64,4 ±1,93* | 58,4±0,73 |
| ГПЛ, од.Е/мл / Lipid hydroperoxide, E/ml | 0,89±0,02 | 0,87±0,01** | 1,10±0,02 |
| ТБК-активність, нмоль/мл / ТВК-activity, nMol/ml | 4,6±0,21 | 4,7±0,05* | 5,0±0,05 |

Аналіз імунофізіологічного впливу застосованих доз Ge за вмістом імуноглобулінів, глікопротеїнових комплексів та їх моноукрів вказує на вірогідно виражені відмінності цих показників у крові самців дослідних і контрольної груп. Зокрема, за дії HGeЦ вірогідно підвищувався в межах фізіологічних величин вміст МСМ, ЦІК і церулоплазміну у крові тварин обох дослідних груп, а СК — тільки II групи (табл. 3). Це може вказувати на здатність цитрату Ge у застосованих дозах посилювати

імунофізіологічну реактивність організму самців щурів, що для вмісту ЦІК та СК більше виражено за дії вищої дози. Стимулювальний вплив нано-Ge цитрату на вміст глікопротеїнів і моноукрів їх вуглеводневих компонентів відзначено й в інших роботах [4, 5, 16]. Характерно, що застосування як нижчих (2,5–5 мкг Ge/кг м. т.), так і вищих (2 мг/кг м. т.) доз сприяло активації глікопротеїнового обміну, формуванню і надходженню в кров імунних комплексів у щурів різного віку.

Таблиця 3

Вміст імунних комплексів і глікопротеїнів у крові самців щурів F₂ з 2-го приплоду у віці 4 місяці (M±m, n=4)
**The contents of immune complexes and glycoproteins in the blood of F₂ male rats from the 2nd offspring
at the age of 4 months, M±m, n=4**

| Показники Indices | Групи тварин / Groups of animals | | |
|---|--|---------------|-----------------------|
| | дослідні — мкг Ge/кг м. т. research — µg Ge/kg b.w. | | контрольна control |
| | I — 20 | II — 200 | K |
| Молекули середньої маси, ум.од. / Middle mass molecules, a.u. | 0,32±0,003*** | 0,26±0,002*** | 0,22±0,002 |
| Циркулюючі імунні комплекси, ум.од. / CIC, a.u. | 108,0±2,51*** | 116,0±2,08*** | 68,2±1,84 |
| Гексози, зв'язані з білками, г/л / Hexoses bound to proteins, g/l | 5,46±0,05 | 5,20±0,02* | 5,32±0,05 |
| Сіалові кислоти, ум. од. / Sialic acid, a.u. | 259,0±2,71 | 272,8±3,57** | 250,8±3,57 |
| Церулоплазмін, ум. од. / Ceruloplasmin, a.u. | 425,3±6,52* | 416,8±5,66* | 395,5±5,95 |
| Імунні глобуліни, г/л / Immunoglobulins, a.u. | 4,9±0,61 | 3,1±0,26 | 3,9±0,44 |

Одержані результати вказують на певні закономірності біологічної дії обох застосова-

них доз нано-Ge цитрату в самців щурів у період завершення фізіологічного дозрівання

організму, проте для показників оксидативних процесів, ГЗБ і сіалових кислот більше вираженим є вплив дози 200 мкг Ge/кг м. т., ніж 20 мкг.

Висновки

1. Випоювання самцям щурів F₂ різних доз нано-Ge цитрату характеризується їх інгібуючим впливом на гематологічні показники зі зниженням кількості еритроцитів на тлі підвищення вмісту альбуміну, Са, Р, ТАГ у крові, що може стимулювати її транспортну функцію, забезпечення органів і систем структурними та енергетичними елементами.

2. У крові самців дослідних груп за дії нано-Ge цитрату на органо-тканинний розподіл біотичних елементів в організмі, порівняно з контролем, посилюється вплив ензимної ланки АОЗ з підвищенням її СОД і ГП-активності та знижується інтенсивність процесів пероксидації ліпідів, що більше виражено у тварин, які отримували 200 мкг Ge.

3. Застосування 20 і 200 мкг Ge/кг м. т. самцям щурів F₂ сприяє зростанню імунофізіологічної активності організму з підвищенням вмісту МСМ, ЦК, СК і церулоплазміну в їхній крові порівняно з контрольною групою.

Перспективи подальших досліджень.

Враховуючи широкий спектр біологічної дії Ge, доцільним є вивчення антагоністичних і синергічних зв'язків Ge з іншими мікромакроелементами в організмі, вплив нано-Ge цитрату на тривалість життя тварин.

1. Asai K., Tomizawa S., Sato R. Effects of organic germanium compound on spontaneously hypertensive rats. *Rep. Asai Germanium Res. Inst.*, 1972, no. 1, pp. 21–23.

2. Borisevich V. B., Kaplunenko V. G., Kosinov N. V. *Nanomaterials in biology. Fundamentals of nanoveterinary*. Kyiv, WA "Avicenna", 2010, 416 p. (in Ukrainian).

3. Byts H.O. Prevention of gastroenteritis in calves with using medications of selenium and germanium. *Scientific Herald of LNAV named after S. Z. Gzhytsky*, 2010. vol. 12, no. 3 (1), pp. 3–6. (in Ukrainian)

4. Dolaychuk O. P., Fedoruk R. S., Kovalchuk I. I., Kropyvka S. I. Physiological and biochemical processes in the organisms of rats when feeding them with different amounts of germanium citrate. *The Animal Biology*, 2015, vol. 17, no. 2, pp. 50–56. (in Ukrainian)

5. Dolaychuk O. P., Fedoruk R. S., Kropyvka S. Y. Physiological reactivity and antioxidant defense system of the animal organism induced by Germanium, Chromium, and Selenium "nanoaquacitrates". *Agricultural Science and Practice*, 2015, vol. 2 (2), pp. 50–55. (in Ukrainian)

6. European convention for the protection of vertebrate animals used for experiment and other scientific purposes. Coun. of Europe, Strasbourg, 1986, 53 p.

7. Fedoruk R. S., Khrabko M. I., Dolaychuk O. P., Tsap M. M. The growth and development of the F₁ rats when watering them, and female-mothers of different doses of germanium citrate. Collection of works of Scientific symposium with international participation "Zootechnical science — an important factor for the European type of the agriculture", Moldova, Maximovca, 2016, pp. 780–785.

8. Fedoruk R. S., Khrabko M. I., Tsap M. M., Martsynko O. E. Growth, development and reproductive function of female rats and their offspring viability at the conditions of the watering of different doses of citrate germanium. *The Animal biology*, 2016, vol. 18, no. 3, pp. 97–106. (in Ukrainian)

9. Godovan V. V., Kresyun V. I., Seifullin I. J., Voloshenko B. A. New biologically active substances on the basis of germanium. *Clinical Pharmacy*, 2000, vol. 4, no. 4, pp. 66–67. (in Ukrainian)

10. Hunchak O. V., Kaplunenko V. G. Effect of germanium supplements in feed for productive as geese reared for meat. *Manufacturing and processing of livestock products*, 2015, vol. 1, pp. 156–159. (in Ukrainian)

11. Khrabko M. I., Fedoruk R. S. Growth and development of F₁ male rats' organism and its immunophysiological activity during the period watering them different doses of nanotechnology and chemically synthesized germanium citrate. *Bulletin of Kyiv National Taras Shevchenko University, Problems of regulation of physiological functions*, 2016, vol. 2, no. 21, pp. 39–43. (in Ukrainian)

12. Kovalenko L. V. Evaluation of the stimulating effect of nanoaquachelates of germanium on the natural resistance of animals. *Scientific Herald of NULES of Ukraine*, Series: Veterinary medicine, quality and safety of products of stock-raising, 2012, vol. 172, no. 1, pp. 203–209. (in Ukrainian)

13. Kovalchuk I. I. Heavy metals and lipids in the tissue and bee production at traditional and organic bee-keeping conditions and the ways of their levels' correction. Autoref. of PhD thesis in vet. science. Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies named after S. Z. Gzhytsky, Lviv, 2015, 41 p. (in Ukrainian)

14. Kresyun V. I., Shemonayeva K. F., Vidavska A. G. Pharmacological characterization of compounds of germanium. *Clinical Pharmacy*, 2004, no. 4, pp. 65–68. (in Ukrainian)

15. Kuldonashvili K. V., Sheremeta V. I., Kaplunenko V. G. Nanoacqualate of germanium effect on the

growth of piglets during the prenatal period. *Animal Breeding and Genetic*, 2016, vol. 51, pp. 261–266. (in Ukrainian)

16. Lukevics E. J., Gard T. K., Ignatovich L. M., Mironov V. F. *The biological activity of compounds of germanium*. Riga, Zinatne, 1990, 191 p.

17. Lukyanchuk V. D., Nemyatyh O. D. Influence of coordination compounds of germanium with nicotinic acid on the activity of enzymes of energy obmela under extreme oxygen-deficient state. *Ukrainian Journal of Extreme Medicine named after G. O. Mozhaev*, 2003, no. 1, pp. 62–66. (in Ukrainian)

18. Sahanda I. V. Preparations germanium and their use in medicine. *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*, 2014, vol. 4, no. 84, pp. 83–86. (in Ukrainian)

19. Shatorna V. F., Garets V. I., Savenkova O. O., Kolosova I. I. The influence of heavy metals and nano-metals to the condition of reproductive function in experiment. *Tavria Medical and Biological Messenger*, 2013, vol. 16, no. 1, pp. 246–250. (in Ukrainian)

20. Stadnik A. M., Byts G. A., Stadnyk O. A. The biological role of germanium in animals and humans. *Scientific Messenger of LNAVU named after S. Z. Gzhytsky*, 2006, vol. 2, no. 1, pp. 174–85. (in Ukrainian)

21. Tesarivska U. I., Fedoruk R. S., Shumska M. I. Reproductive function of rat females and postnatal development of F₁ and F₂ offspring for the actions of different doses of nanogermanium citrate. *Scientific Messenger of LNUVMBT named after S. Z. Gzhytsky*, 2016, vol. 18, no. 3 (71), pp. 124–129. (in Ukrainian)

22. Thayer J. S. Germanium compounds in biological systems. *Rev. Silicon, Germanium, Tin, Lead Compd.*, 1985, vol. 8, no. 2–3, pp. 133–155.

23. Ukraine patent for utility model number 38391. IPC (2006): C07C 51/41, C07F 5/00, C07F 15/00, C07C 53/126 (2008.01), C07C 53/10 (2008.01), A23L 1/00, B82B 3/00. Method metal carboxylates “Nanotechnology receiving metal carboxylates”. Kosinov M. V., Kaplunenko V. G. Publish. 12.01.2009, Bull. no. 1. (in Ukrainian)

24. Vlizlo V. V., Fedoruk R. S., Ratych I. B. *Laboratory methods of investigation in biology, stock-breeding and veterinary*. A reference book. Ed. by V. V. Vlizlo. Lviv, Spolom, 2012, 764 p. (in Ukrainian)

25. Xie W., Chen X., Yang K. Effects of selenium and germanium on lipid peroxidation in rats fed with low selenium grain. *Zonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 1996, vol. 30, no. 2, pp. 88–90.