

Науковий вісник Львівського національного університету
ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького.

Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University
of Veterinary Medicine and Biotechnologies.

Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print

ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet10911

<https://nvlvet.com.ua/index.php/journal>

UDC 619:612.123.015.3:[546.662:549.752/.757]-022.532:636.932.087.72

The state of metabolic parameters of the blood in white rats under conditions of long-term oral administration of gadolinium orthovanadate nanoparticles under food stress

A. V. Masliuk¹, O. L. Orobchenko¹✉, M. Ye. Romanko¹, Yu. M. Koreneva¹, V. K. Klochkov²,
S. L. Yefimova², N. S. Kavok²

¹National Scientific Center «Institute of Experimental and Clinical Veterinary Medicine» NAAS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²Institute for Scintillation Materials NAS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Article info

Received 03.02.2023

Received in revised form

06.03.2023

Accepted 07.03.2023

National Scientific Center
Institute of Experimental and
Clinical Veterinary Medicine,
Pushkinska Str., 83, Kharkiv,
61023, Ukraine.
Tel.: +38-097-379-72-13
E-mail: toxi-lab@ukr.net

Masliuk, A. V., Orobchenko, O. L., Romanko, M. Ye., Koreneva, Yu. M., Klochkov, V. K., Yefimova, S. L., & Kavok, N. S. (2023). The state of metabolic parameters of the blood in white rats under conditions of long-term oral administration of gadolinium orthovanadate nanoparticles under food stress. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences*, 25(109), 67–78. doi: 10.32718/nvlvet10911

The prohibition of using antibiotics with growth-stimulating properties in the European Union led to the search for new, safer, more effective, and cheaper feed additives. One of these substances was rare earth elements (REE, atomic numbers 57–71) due to their low toxicity and protective and antioxidant properties. At the same time, higher efficiency of organic forms of REE was noted. Thanks to this, it is possible to assume their even more pronounced effect in nano-sized form as feed additives and the need to conduct research in this direction. Therefore, this work aims to study the metabolic parameters of the blood in rats under long-term oral administration of nanoparticles of one of the representatives of rare earth elements – gadolinium orthovanadate (NP GdVO₄:Eu³⁺) under food stress. Experimental samples of gadolinium orthovanadate nanoparticles activated by Europium (spindle-shaped geometry; size 8×25 nm; initial concentration 1.0 g/dm³) were used in work. Experimental studies on rats were carried out based on the vivarium of the NSC “IEKVM”. The object of research was 140 mature male Wistar rats with an initial weight of 180–200 g. Four groups of animals, 35 rats each, were formed according to the principle of analogs. During the experiment, animals of the control group received drinking water without additives; rats of the I experimental group were given a solution of NP GdVO₄:Eu³⁺ at a dose of 0.2 mg/dm³ (≈ 0.03 mg/kg of body weight); II research group – at a dose of 1.0 mg/dm³ (≈ 0.15 mg/kg of body weight) and rats of III research group – at a dose of 2.0 mg/dm³ (≈ 0.30 mg/kg of body weight). Drinking was carried out for 56 days, then it was completed, and the rats were observed for another 14 days. A nutritionally unbalanced diet was used as a stress factor. Taking into account the results of biochemical studies, the adaptogenic effect of NP GdVO₄:Eu³⁺ in the range of doses of 0.2–1.0 mg/dm³ of drinking water (≈ 0.03–0.15 mg/kg of body weight) on the body of white rats was established under conditions of food stress with optimal duration of action – 28–42 days. Under the conditions of administration at a dose of 2.0 mg/dm³ of drinking water (≈ 0.30 mg/kg of body weight), a hepatic(cyto-)toxic effect of nanoparticles was detected, which was accompanied by an irreversible decrease in the structural indicators of lipid metabolism, the consumption of antioxidant resources and the induction of intensity processes of lipid peroxidation against the background of alanine aminotransferase hyperenzymemia.

Key words: gadolinium orthovanadate nanoparticles, feed stress, aminotransferases, lipid peroxidation, white rats, cytotoxicity, adaptogenic action.

Стан метаболічних показників крові білих щурів за субхронічного перорального надходження наночастинок ортованадату гадолінію на фоні кормового стресу

А. В. Маслюк¹, О. Л. Оробченко¹✉, М. Є. Романько¹, Ю. М. Коренева¹, В. К. Клочков²,
С. Л. Єфімова², Н. С. Кавок²

¹Національний науковий центр “Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини” НААН України, м. Харків, Україна

²Інститут сцинтиляційних матеріалів НАН України, м. Харків, Україна

Заборона у Європейському Союзі застосування антибіотиків з ростостимулювальними властивостями спровокувала потребу пошуку нових більш безпечних, ефективних та дешевих кормових добавок. Одними з таких речовин виявилися рідкісноземельні елементи (РЗЕ, атомні номери 57–71), завдяки низькій токсичності, протекторним та антиоксидантним властивостям. При цьому виявлено вищу ефективність органічних форм РЗЕ, що дозволяє зробити припущення про ще більш виражену їх дію у нанорозмірній формі як кормових добавок і необхідність проводити дослідження в цьому напрямі. Тому метою даної роботи стало дослідження метаболічних показників крові щурів за субхронічного перорального надходження наночастинок одного з представників рідкісноземельних елементів – ортованадату гадолінію ($NP\ GdVO_4:Eu^{3+}$) на фоні кормового стресу. У роботі використовували дослідні зразки наночастинок ортованадату гадолінію, активованих Європієм (веретеноподібна геометрія; розмір 8×25 нм; вихідна концентрація $1,0$ г/дм³). Експериментальні дослідження на щурах були проведені на базі віварію ННЦ “ІЕКВМ”. Як об’єкт досліджень було використано 140 статевозрілих щурів-самців лінії Wistar з початковою масою (180–200) г. За принципом аналогів було сформовано 4 групи тварин по 35 щурів у кожній. Упродовж експерименту тварини контрольної групи отримували питну воду без добавок; щурам I дослідної групи випоювали розчин $NP\ GdVO_4:Eu^{3+}$ у дозі $0,2$ мг/дм³ ($\approx 0,03$ мг/кг маси тіла); II дослідної групи – у дозі $1,0$ мг/дм³ ($\approx 0,15$ мг/кг маси тіла) і щурам III дослідної групи – у дозі $2,0$ мг/дм³ ($\approx 0,30$ мг/кг маси тіла). Випоювання здійснювали протягом 56 днів, потім його завершували і спостерігали за щурами ще 14 днів. Як стресовий фактор використовували незбалансований за поживними речовинами раціон. Враховуючи результати біохімічних досліджень, за умов кормового стресу встановлено адаптогенну дію $NP\ GdVO_4:Eu^{3+}$ у діапазоні доз $0,2$ – $1,0$ мг/дм³ питної води ($\approx 0,03$ – $0,15$ мг/кг маси тіла) на організм білих щурів із оптимальним терміном дії – 28–42 доби, тимчасом як за введення у дозі $2,0$ мг/дм³ питної води ($\approx 0,30$ мг/кг маси тіла) виявлено гепато(цитотоксичну)-токсичну дію наночастинок, що супроводжується незворотним зниженням структурних показників ліпідного обміну, витрачанням антиоксидантних ресурсів та індуцією інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів на фоні гіперензимемії аланінамінотрансферази.

Ключові слова: наночастинок ортованадату гадолінію; кормовий стрес; амінотрансферази; пероксидне окиснення ліпідів; білі щури; цитотоксичність; адаптогенна дія.

Вступ

Майже два століття тому, в 1787 році, Карл Алекс Арреніус зібрав незвичайний чорний мінерал з польового шпату кар’єру в Іттербі поблизу Стокгольма. З цього мінералу, пізніше названого гадолінітом, Юхан Гадолін добув у 1794 році землю “ітрій” – суміш кількох рідкісноземельних оксидів. Так почалося відкриття та виділення рідкісноземельних елементів (РЗЕ), але це було лише в 1907 році (Evans, 1996; Haque et al., 2014; Klinger, 2015). Назва “рідкісноземельні елементи” історично склалася в кінці XVIII – на початку XIX століття, коли помилково вважали, що мінераловмісні елементи двох підгруп: церієвої та ітрієвої – рідко зустрічаються в земній корі – “рідкі землі”.

Нині рідкісноземельні метали (рідкісноземельні елементи; РЗЕ; РЗМ) – група з 17 елементів, що включає Лантан, Скандій, Ітрій і лантаніди (атомні номери 57–71) (Rare earth element geochemistry, 1984).

Як показує аналіз літературних даних, LD₅₀ сполук РЗЕ для лабораторних тварин за умов одноразового перорального введення становить від 2000,0 до >10000,0 мг/кг маси тіла (Wald, 1990; Redling, 2006), тобто за токсичністю їх можна зарахувати до IV–V класів (малотоксичні та практично нетоксичні речовини), а за безпечністю – до III–IV класів (помірно та малонебезпечні речовини) (Kotsiumbas, 2005).

Починаючи з 2006 року, в Європейському Союзі через стурбованість громадськості щодо передачі і

розвитку мультирезистентних бактерій, які є небезпечними для здоров’я людини, для використання у тваринництві були заборонені всі антибіотики з ростостимулювальними властивостями. Такі обмеження спровокували потребу пошуку нових більш безпечних, ефективних та дешевих кормових добавок як альтернативу кормовим антибіотикам, одними з таких речовин виявилися РЗЕ завдяки своїй низькій токсичності (Rambeck et al., 1999; Redling, 2006; Abdelnour et al., 2019).

Ou X. et al. (2000) було запропоновано чотири можливі механізми ростостимулювальної дії РЗЕ: посилення ензиматичної активності, поліпшення протеїнового обміну, пригнічення росту патогенних бактерій і сприяння секретії травних рідин у травний канал. Дещо пізніше до них було додано протизапальну та імуностимулюючу дію РЗЕ (Flachowski, 2003), а у 2010 році – як можливі механізми посилення ефектів РЗЕ – встановлено їхній вплив на гормональну діяльність і підвищення клітинної проліферації (He et al., 2010). При цьому виявлено вищу ефективність органічних форм РЗЕ (Cai et al., 2015; Tariq et al., 2020), що дозволяє зробити припущення про ще більш виражену дію наночастинок РЗЕ як кормових добавок і необхідність проводити дослідження в цьому напрямі.

Досить недавно (у 2011–2012 рр.) у відділі наноструктурних матеріалів імені Ю. В. Малюкіна Інституту сцинтиляційних матеріалів НАН України (м. Харків) синтезовано та стандартизовано відповід-

но до стабільності та розміру (веретеноподібної геометрії, розміром 8×25 нм) наночастинки ортованадату гадолінію активовані Європієм (NP GdVO₄:Eu³⁺) (Klochkov et al., 2011; Klochkov et al., 2012).

В експериментах *in vitro* NP GdVO₄:Eu³⁺ проявили ензимоподібні властивості: у водних розчинах спостерігали пригнічення утворення супероксид-аніона (подібно до дії супероксиддисмутази) та прискорення розкладання перексиду водню (подібно до дії каталази) (Maksimchuk et al., 2021). Антиоксидантні властивості NP GdVO₄:Eu³⁺ спостерігали також під час рентгенівського опромінення водних розчинів, незважаючи на те, що наночастинки поглинають м'який рентген, який застосовувався в експерименті. У водних розчинах за присутності наночастинок виявлено зменшення концентрації гідроксильних радикалів як основного продукту радіолізу води, а отже, NP GdVO₄:Eu³⁺ мають радіопротекторні властивості (Maksimchuk et al., 2020).

Дані наночастинки вже апробовані у практиці ветеринарного акушерства: розроблено комплексні вітамінно-гормональні нанопрепарати “Каплаестрол + OV”, “Каплаестрол + OV Zn”, “Карафанд”, “Карафанд+OV, Zn”. Вони забезпечують нормалізацію показників гомеостазу та поліпшення структури фетоплацентарного комплексу і відповідно розвитку плодів завдяки оптимізації стану систем прооксидантно/антиоксидантного захисту та кисневого метаболізму й застосовуються для терапії корів та кіз за гіпогонадізму (Fedorenko et al., 2017), підвищення життєздатності новонароджених ягнят (Skliarov & Koshevoi, 2016), превенції патології гонад аліментарно-дефіцитного генезу у самців (Naumenko, & Koshevoy, 2019; Koshevoi & Naumenko, 2022).

Виходячи із доведених протекторних властивостей NP GdVO₄:Eu³⁺, можливим напрямом їхнього застосування є використання як кормової добавки, що має на увазі тривале введення до організму тварин, поряд з цим ефективність добавки повинна підтверджуватися покращенням стану організму в умовах стресового фактора. Варто зазначити, що перед застосуванням ветеринарних засобів і кормових добавок сільськогосподарським тваринам необхідно проводити їх дослідження на лабораторних тваринах. Раніше проведеними дослідженнями на щурах лінії Вістар було доведено, що тривале пероральне надходження наночастинок ортованадату гадолінію в організм тварин, що утримувалися в умовах стандартного збалансованого раціону віварію – як молодих, так і щурів, які старіють, справляє позитивну дію на організм за низкою фізіологічних та біохімічних показників (Nikitchenko et al., 2020; Nikitchenko et al., 2021).

Мета дослідження

Метою даної роботи стало дослідження метаболічних показників крові щурів за субхронічного перео-

рального надходження наночастинок ортованадату гадолінію на фоні кормового стресу.

Матеріал і методи досліджень

Дослідження проводили у лабораторії токсикологічного моніторингу Національного наукового центру “Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини” НААН України (м. Харків).

У роботі використовували дослідні зразки наночастинок ортованадату гадолінію, активованих Європієм (NP GdVO₄:Eu³⁺) (веретеноподібної геометрії, розміром 8×25 нм), з вихідною концентрацією $1,0$ г/дм³. Дослідні зразки наночастинок синтезовано та стандартизовано відповідно стабільності та розміру у відділі наноструктурних матеріалів імені Ю.В. Малюкіна Інституту скінтіляційних матеріалів НАН України (рис. 1).

Експериментальні дослідження на щурах були проведені на базі віварію ННЦ “ІЕКВМ”. Як об'єкт досліджень було використано 140 статевозрілих щурів-самців лінії *Wistar* з початковою масою (180–200) г. За принципом аналогів було сформовано 4 групи тварин по 35 щурів у кожній. Упродовж експерименту тварини контрольної групи отримували питну воду без добавок; щурам I дослідної групи випоювали розчин NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі $0,2$ мг/дм³ ($\approx 0,03$ мг/кг маси тіла); II дослідної групи – у дозі $1,0$ мг/дм³ ($\approx 0,15$ мг/кг маси тіла) і щурам III дослідної групи – у дозі $2,0$ мг/дм³ ($\approx 0,30$ мг/кг маси тіла) відповідно. Випоювання здійснювали протягом 56 діб, потім його завершували і спостерігали за щурами ще 14 діб. Лабораторні тварини мали вільний доступ до води і корму.

Для годівлі щурів як монокорм використовували “Суміш зернову поживну гранульовану для годівлі тварин”. Вміст поживних речовин у раціоні визначали відповідно до таких нормативних документів: вміст сирого протеїну проводили за методом К'ельдаля згідно з вимогами ДСТУ ISO 5983:2003; сирі клітковини – вимогами ДСТУ ISO 6865:2004; сирого жиру – вимогами ДСТУ ISO 6492:2003; вміст вітамінів – вимогами ДСТУ 4687:2006; мікроелементів – вимогами ДСТУ EN 14082:2019. Результати досліджень зведені в таблицю 1.

Перед початком введення NP GdVO₄:Eu³⁺ щурів витримували на вищевказаному раціоні протягом 14 діб. Показником наявності кормового стресу вважали ненабування щурами усіх груп кондиційної маси протягом досліду. Через 14; 28; 42 та 56 діб після початку введення розчинів NP GdVO₄:Eu³⁺ і через 14 діб після його припинення – під час CO₂ наркозу декапітували по 7 щурів з кожної групи, відбирали проби крові для подальших біохімічних досліджень.

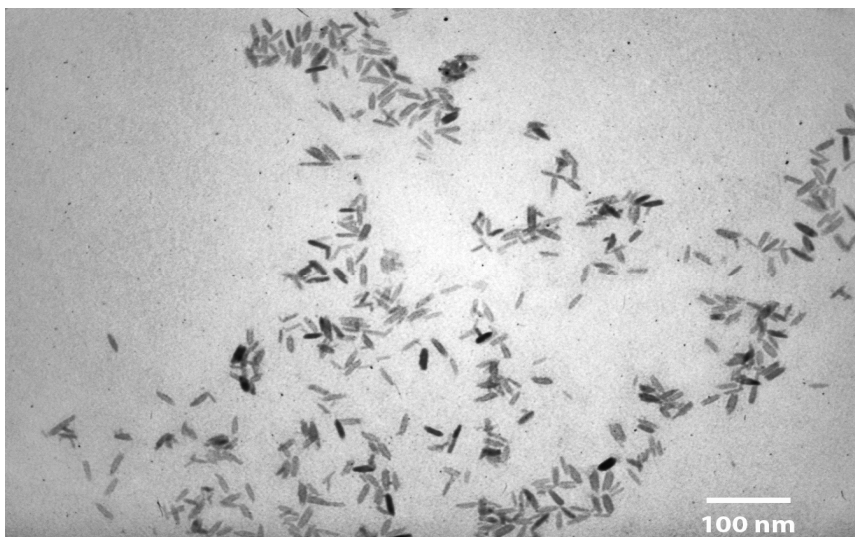


Рис. 1. Електронне зображення NP GdVO₄:Eu³⁺: просвічуюча електронна мікроскопія; ТЕМ-125К; Selmi, Україна (Maliukin, 2017)

Таблиця 1

Якісний склад раціону шурів “Суміш зернова поживна гранульована для годівлі тварин”

Показник	Фактично визначено	Норма*	± до норми
Вуглеводи, г/100 г	64,57	59,30	+ 5,27
Енергетична цінність, МДж	14,07	14,00	+ 0,07
Масова частка жиру, %	3,12	4,40	- 1,28
Масова частка сирого протеїну, %	12,50	19,60	- 7,1
Масова частка сирової клітковини, %	11,90	4,60	+ 7,3
Вітамін В ₂ , мг/кг	14,00	30,00	- 16,0
Вітамін А, МО/кг	4400,00	10000,0	- 5600,0
Вітамін Е, мг/кг	137,50	100,00	+ 37,5
Селен, мг/кг	0,46	0,10	+ 0,36
Купрум, мг/кг	5,39	16,00	- 10,61
Цинк, мг/кг	42,26	60,00	- 17,74

Примітка. * норма відповідно до (Diet SF00-100, 2015).

Варто зазначити, що маніпуляції над лабораторними тваринами здійснювали відповідно до існуючих нормативних документів (European convention..., 1986; Council Directive 86/609/EEC..., 1986; Stattia 26 Zakonu Ukrainy, 2012), що регламентують організацію робіт із використанням експериментальних тварин і дотримання принципів “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях” (Страсбург, 1986). Дослідження дозволені та затверджені комісією з біоетики ННЦ “ІЕКВМ” (прот. № 3-21, від 16.02.2021).

Токсикодинаміку NPMe вивчали за станом метаболічних маркерів крові експериментальних тварин. У плазмі крові експериментальних шурів визначали вміст загального холестеролу (ЗХС), загальних ліпідів (ЗЛ), тригліцеридів (ТГЛ) та рівень активності індикаторних ензимів аспартатамінотрансферази (АСТ; КФ 2.6.1.1) і аланінамінотрансферази (АЛТ; КФ 2.6.1.2) – загальноприйнятими біохімічними методами, як описано в довіднику Влізла В. В. зі співавт. (Влізла та ін., 2012) з використанням наборів реактивів виробництва CORMAY (Польща) та НВП “Філісіт-Діагностика” (Україна), на спектрофотометрі (SHIMADZU UV-1800, Японія).

Інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у плазмі крові визначали за рівнем утворення його продуктів: первинних – дієнових кон’югатів (ДК) і кінцевих – малонового діальдегіду (МДА) за умов екстракції у суміші гептан-ізопропанол (1:1) за методикою В. Б. Гаврилової і М. І. Мішкорудної (Gavrilova, V. B., & Mishkorudnaja, 1983) за довжини хвиль 233 і 247 нм (значення ДК виражали у мкмоль/л; МДА – в одиницях питомого поглинання (ΔD) у 1,0 см³). Каталазну активність (КФ 1.11.1.6) у плазмі крові визначали з використанням H₂O₂ та розчину амонію молібденовокислого спектрофотометрично за довжини хвилі 410 нм (Koroljuk et al., 1986). Рівень показника загальної антиокиснювальної активності (загальна АОА) у плазмі крові визначали за сумарною здатністю структурних антиоксидантів гальмувати накопичення ТБК-активних продуктів, індукованого в середовищі 25 мМ FeSO₄ у 0,002 N HCl; за довжини хвилі 535 нм; виражали у % інгібіції утворення ТБК-активних продуктів (Teselkin et al., 1998).

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням пакета програм дисперсійного аналізу (ANOVA) StatPlus 7.6.5.0 (AnalystSoft Inc., США). Вірогідність отриманих ре-

зультатів оцінювали за критерієм Тьюкі (HSD різниці середніх) за рівня вірогідності 95,0 % ($P < 0,05$).

Результати та їх обговорення

Результати. Клінічні спостереження за щурами як контрольної, так і I і II дослідних груп показали, що загальний стан організму тварин протягом 56-добового введення NP GdVO₄:Eu³⁺ був задовільний: щури були рухливі, адекватно реагували на зовнішні подразники. У щурів не спостерігали порушень апетиту, дихання, сечовиділення, дефекації та зовнішнього вигляду (шерсть була блискуча, гладенька, чиста). А за введення NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 2,0 мг/дм³, починаючи з 28-ї доби введення спостерігали зниження маси тіла тварин, поряд з цим на 42 та 56 добу відзначали порушення акту дефекації – розрідження фекалій у 70,0 та 25,0 % тварин відповідно, щури були не досить активні, шерсть тьмяна, скуйовджена, а на 14 добу після припинення введення наночастинок – маса щурів не відрізнялася від тварин контрольної групи, зовнішній вигляд також наближався до рівня контрольної групи.

Оскільки NP GdVO₄:Eu³⁺ можуть проявляти антиоксидантні властивості, біохімічні дослідження в основному були спрямовані на структурні показники ліпідного обміну, інтенсивності процесів пероксидно-

го окиснення ліпідів та функціональні маркери стану печінки в організмі дослідних щурів.

Так, концентрація ЗХС у плазмі крові щурів I дослідної групи, які отримували NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 0,2 мг/л питної води ($\approx 0,03$ мг/кг маси тіла), через 14 діб введення мала тенденцію до підвищення, на 28 добу досліді знижувалася щодо контролю на 17,8 % ($P < 0,05$), на 42 добу залишалася нижчою на 11,3 % ($P < 0,05$), на 56 добу – підвищувалася на 8,3 % ($P < 0,05$) і мала тенденцію до підвищення через 14 діб після припинення введення наночастинок щодо контролю. У II дослідній групі (NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 1,0 мг/л питної води) ($\approx 0,15$ мг/кг маси тіла) спостерігали дещо схожу картину. Проте іншою була тенденція до зниження концентрації ЗХС у плазмі крові щурів на 14 добу досліді, на 28 і 42 добу значення показника були нижчими за контрольний показник на 17,8 і 7,4 % ($P < 0,05$) відповідно, а на 56 добу зростали на 23,2 % і через 14 діб після припинення введення мали тенденцію до підвищення. За введення NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 2,0 мг/л питної води ($\approx 0,3$ мг/кг маси тіла) (III дослідна група) концентрація ЗХС у плазмі крові щурів на 14; 28 і 42 добу досліді знижувалася щодо контролю на 13,1; 16,0 і 6,9 %, тимчасом як на 56 добу і після припинення введення – підвищувалася на 26,8 і 26,9 % ($P < 0,05$) відповідно (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка показників ліпідного обміну в плазмі крові щурів, які отримували з питною водою NP GdVO₄:Eu³⁺ у діапазоні доз (M \pm m; n = 7)

Групи тварин	Терміни досліджень, доби					
	14	28	42	56	14 після припинення введення	
ЗХС, мМоль/дм ³						
Контроль	2,29 \pm 0,028	2,19 \pm 0,042	2,04 \pm 0,036	1,68 \pm 0,017	1,60 \pm 0,039	
Дослідні	I	2,39 \pm 0,027	1,80 \pm 0,029*	1,81 \pm 0,036*	1,82 \pm 0,046*	1,74 \pm 0,026
	II	2,21 \pm 0,029	1,80 \pm 0,039*	1,89 \pm 0,039*	2,07 \pm 0,032*	1,69 \pm 0,034
	III	1,99 \pm 0,047*	1,84 \pm 0,027*	1,90 \pm 0,026*	2,13 \pm 0,036*	2,03 \pm 0,044*
ЗЛ, г/дм ³						
Контроль	0,91 \pm 0,023	1,37 \pm 0,020	1,29 \pm 0,025	1,23 \pm 0,022	1,10 \pm 0,020	
Дослідні	I	1,00 \pm 0,028	1,00 \pm 0,018*	1,07 \pm 0,024*	1,13 \pm 0,024*	1,05 \pm 0,028
	II	0,96 \pm 0,027	0,96 \pm 0,029*	1,06 \pm 0,023*	1,09 \pm 0,017*	1,01 \pm 0,024
	III	1,00 \pm 0,025	1,09 \pm 0,020*	1,03 \pm 0,024*	0,96 \pm 0,027*	0,94 \pm 0,018*
ТГЛ, мМоль/дм ³						
Контроль	3,02 \pm 0,039	2,87 \pm 0,032	2,50 \pm 0,026	2,34 \pm 0,025	2,08 \pm 0,031	
Дослідні	I	2,79 \pm 0,024*	2,73 \pm 0,041*	2,47 \pm 0,038	2,39 \pm 0,033	2,15 \pm 0,026
	II	2,58 \pm 0,022*	2,65 \pm 0,024*	2,45 \pm 0,028	2,42 \pm 0,032	2,13 \pm 0,030
	III	2,34 \pm 0,038*	2,55 \pm 0,037*	2,27 \pm 0,035*	2,18 \pm 0,031*	2,32 \pm 0,023*

Примітки: I – NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 0,2 мг/л ($\approx 0,03$ мг/кг маси тіла); II – NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 1,0 мг/л ($\approx 0,15$ мг/кг маси тіла); III – NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 2,0 мг/л ($\approx 0,30$ мг/кг маси тіла); * – ($P < 0,05$) – проти значень показників у тварин контрольної групи

Під час дослідження концентрації ЗЛ у плазмі крові щурів встановлено, що за введення NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 0,2 мг/л питної води (I дослідна група) концентрація ЗЛ на 14 добу мала тенденцію до підвищення, на 28 добу досліді знижувалася на 27,0 % ($P < 0,05$), на 42 і 56 добу була нижчою за контрольний показник на 17,1 і 8,1 % ($P < 0,05$) відповідно і через 14 діб після припинення введення наночастинок значення показника наближались до їх контро-

льного рівня. Схожу динаміку реєстрували і за введення вищих доз наночастинок. У II дослідній групі (NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 1,0 мг/л питної води): на 14 добу концентрація ЗЛ мала тенденцію до підвищення, на 28 добу – знижувалася на 29,9 % ($P < 0,05$), на 42 і 56 добу – була нижчою за контрольний показник на 17,8 і 11,4 % ($P < 0,05$) і через 14 діб після припинення введення наночастинок – мала тенденцію до зниження. У III дослідній групі (NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі

2,0 мг/л питної води) на 14 добу досліду спостерігали тенденцію до підвищення показника, тимчасом як на 28; 42 і 56 добу введення і через 14 діб після припинення введення наночастинок – його значення були нижчими за контрольний рівень на 20,4; 20,2; 22,0 і 17,3 % ($P < 0,05$) відповідно (табл. 2).

Концентрація ТГЛ у плазмі крові щурів I дослідної групи, які отримували NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 0,2 мг/л питної води, через 14 і 28 діб введення знижувалася на 7,6 і 4,9 % ($P < 0,05$), а, починаючи з 42 доби і до завершення експерименту – статистичних змін показника щодо його контрольного рівня не спостерігали. У II дослідній групі (NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 1,0 мг/л питної води) концентрація ТГЛ на 14 і 28 добу досліду була нижчою за контроль на 14,6 і 7,7 %, тимчасом як, починаючи з 42 доби і до завершення експерименту, статистичних відхилень їх значень не визначали. За введення NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 2,0 мг/л питної води (III дослідна група) концентрації ТГЛ у плазмі крові щурів на 14; 28; 42 і 56 добу досліду знижувалася на 22,5; 11,1; 9,2 і 6,8 % ($P < 0,05$), тимчасом як через 14 діб після припинення введення значення показника зростали на 11,5 % ($P < 0,05$) щодо контролю (табл. 2).

Під час дослідження концентрації первинних продуктів ПОЛ у плазмі крові встановлено, що за введення NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 0,2 мг/л питної води ($\approx 0,03$ мг/кг маси тіла) (I дослідна група) рівень ДК на 14 добу перевищував показник контрольної групи на 6,1 % ($P < 0,05$), на 28 добу досліду мав тенденцію до підвищення, на 42 добу – знижувався за значенням на 12,2 % ($P < 0,05$), на 56 добу – залишався нижчим на 57,4 % ($P < 0,05$) і через 14 діб після припинення введення – статистично не відрізнявся від контрольного показника. У тварин II дослідної групи (NP

GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 1,0 мг/л питної води) ($\approx 0,15$ мг/кг маси тіла) спостерігали таку динаміку: на 14 добу концентрація ДК не змінювалася вірогідно, на 28; 42 і 56 добу досліду – перевищувала контрольний рівень показника на 7,7; 4,9 і 6,6 % ($P < 0,05$) і через 14 діб після припинення введення наночастинок була на контрольному рівні відповідно. У III дослідній групі (NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 2,0 мг/л питної води) ($\approx 0,30$ мг/кг маси тіла) спостерігали підвищення концентрації ДК у плазмі крові щурів протягом усього періоду експерименту: на 14; 28; 42; 56 після введення і через 14 діб після припинення введення наночастинок – на 4,5; 9,7; 11,0; 13,3 і 4,9 % ($P < 0,05$) відповідно (табл. 3).

Концентрація МДА у плазмі крові щурів I дослідної групи, які отримували NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 0,2 мг/л питної води, протягом терміну введення наночастинок знижувалася за значенням щодо контрольного показника: через 14 діб на 3,9 %, через 28 – на 4,6 %, через 42 і 56 діб – на 4,8 % і 4,1 % ($P < 0,05$) відповідно; через 14 діб після припинення введення – вірогідних змін показника не спостерігали (табл. 3). У II дослідній групі (NP GdVO₄:Eu³⁺ 1,0 мг/л питної води) концентрація МДА на 14 добу досліду була нижчою за контроль на 6,3 % ($P < 0,05$), тимчасом як на 28 добу перевищувала ($P < 0,05$) контрольний показник на 4,6 %, а починаючи з 42-ї доби і до кінця експерименту вірогідних відхилень не спостерігали. За введення NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 2,0 мг/л питної води (III дослідна група) концентрація МДА у плазмі крові щурів на 14 добу досліду статистично не змінювалася, на 28 і 42 добу – зростала щодо контролю на 4,5 і 5,4 % ($P < 0,05$), тимчасом як на 56 добу і через 14 діб після припинення введення – не відрізнялась від контрольного рівня показника (табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка показників інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів та її антиокиснювальної регуляції у плазмі крові щурів, які отримували з питною водою NP GdVO₄:Eu³⁺ у діапазоні доз ($M \pm m$; $n = 7$)

Групи тварин	Терміни досліджень, доби				
	14	28	42	56	14 після припинення введення
ДК, мкмоль/дм ³					
Контрольна	51,51 ± 0,59	51,22 ± 0,48	49,40 ± 0,39	46,32 ± 0,53	43,45 ± 0,32
I	54,63 ± 0,53*	53,03 ± 0,50	43,38 ± 0,46*	43,80 ± 0,49*	43,46 ± 0,34
Дослідні	51,95 ± 0,49	55,14 ± 0,53*	51,84 ± 0,52*	49,40 ± 0,42*	44,68 ± 0,44
III	53,83 ± 0,41*	56,19 ± 0,57*	54,85 ± 0,49*	52,50 ± 0,56*	45,57 ± 0,42*
МДА, ΔD/см ³					
Контрольна	9,86 ± 0,094	9,35 ± 0,083	9,26 ± 0,075	9,00 ± 0,076	8,30 ± 0,051
I	9,48 ± 0,084*	8,92 ± 0,059*	8,82 ± 0,053*	8,63 ± 0,062*	8,30 ± 0,074
Дослідні	9,24 ± 0,065*	9,78 ± 0,060*	9,46 ± 0,084	8,84 ± 0,052	8,40 ± 0,048
III	9,75 ± 0,072	9,77 ± 0,052*	9,77 ± 0,066*	8,90 ± 0,067	8,54 ± 0,075
Загальна АОА, % інгібіції					
Контроль	63,36 ± 0,89	62,08 ± 0,61	62,50 ± 0,63	61,61 ± 0,66	61,37 ± 0,70
I	65,58 ± 0,87	69,24 ± 0,73*	69,82 ± 0,59*	69,03 ± 0,55*	67,66 ± 0,78*
Дослідні	61,62 ± 0,80	57,55 ± 0,62*	57,45 ± 0,85*	55,50 ± 0,61*	56,56 ± 0,63
III	61,20 ± 0,62	55,27 ± 0,66*	54,44 ± 0,53*	52,41 ± 0,62*	54,28 ± 0,61*

Примітки: I – NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 0,2 мг/л ($\approx 0,03$ мг/кг маси тіла); II – NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 1,0 мг/л ($\approx 0,15$ мг/кг маси тіла); III – NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 2,0 мг/л ($\approx 0,30$ мг/кг маси тіла); * – ($P < 0,05$) – проти значень показників у тварин контрольної групи.

Значення загальної АОА у плазмі крові щурів I дослідної групи, які отримували NP GdVO₄:Eu³⁺ 0,2 мг/л питної води, протягом терміну введення були вищими за контрольний показник: через 14 діб введення мали тенденцію до зростання, а через 28; 42; 56 діб після введення та 14 діб після припинення введення вірогідно зростали у середньому на 11,5 %; 11,7 %; 10,3 % та 10,2 % відповідно щодо контрольного рівня показника.

У плазмі крові щурів II дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 1,0 мг/л питної води) рівень загальної АОА за % інгібіції впродовж експерименту поступово знижувався: на 14 добу після введення її значення мали тенденцію до зниження, на 28; 42 і 56 добу – знижувалися у середньому на 7,3 %; 8,5 % і 11,4 % (P < 0,05), а через 14 діб після припинення введення – статистично не відрізнялися відносно контрольного рівня показника. За введення NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 2,0 мг/л питної води (III дослідна група) спостерігали подібну тенденцію у динаміці показника: рівень загальної АОА за значенням також поступово витрачався відносно контролю та мав тенденцію до зниження на 14 добу, а на 28; 42; 56 добу введення та через 14 діб після введення – набував вже вірогідного зниження на 11,0 %; 12,9 %; 16,3 % та 11,6 % (P < 0,05) відповідно (табл. 3).

Активність каталази у плазмі крові щурів I дослідної групи, які отримували NP GdVO₄:Eu³⁺ 0,2 мг/л питної води (≈ 0,03 мг/кг маси тіла), протягом терміну введення була нижчою за контрольний показник (P < 0,05): через 14 діб на 40,9 %, через 28 – на 23,1 %, через 42 доби – на 11,6 %, через 56 – на 18,0 % і через 14 діб після припинення введення – на 21,5 % відповідно. Аналогічне за тенденцією, але більш виражене пригнічення каталазної активності протягом експерименту спостерігали у плазмі крові щурів II дослідної

групи (NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 1,0 мг/л питної води) (≈ 0,15 мг/кг маси тіла) (p < 0,05): через 14 діб на 44,1 %, через 28 – на 63,3 %, через 42 – на 29,9 %, через 56 – на 17,1 % і через 14 діб після припинення введення – на 65,8 % відповідно. За введення NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 2,0 мг/л питної води (III дослідна група) (≈ 0,30 мг/кг маси тіла) рівень активності каталази у плазмі крові щурів на 14 добу досліді знижувався на 20,2 % (P < 0,05), на 28 добу спостерігали лише тенденцію до зниження, тоді як на 42; 56 добу і через 14 діб після припинення введення – знову реєстрували гальмування відносної активності цього ензиму в контрольних тварин, що складало 54,2; 30,2 і 57,3 % (P < 0,05) відповідно (табл. 4).

Активність АЛТ у плазмі крові щурів I дослідної групи, які отримували NP GdVO₄:Eu³⁺ 0,2 мг/л питної води, протягом терміну введення була нижчою за контрольний показник (P < 0,05): через 14 діб на 30,3 %, через 28 – на 23,2 %, через 42 доби – на 38,3 %, через 56 – на 35,6 % і через 14 діб після припинення введення – на 9,6 % відповідно. Активність АЛТ у плазмі крові щурів II дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 1,0 мг/л питної води) мала коливальний характер змін: на 14 добу досліді була нижчою за контроль на 27,2 % (P < 0,05), тимчасом як через 28; 42 і 56 діб – перевищувала контрольний рівень ензиматичної активності на 25,7; 34,2 і 15,2 % (P < 0,05) відповідно; через 14 діб після припинення введення знову знижувалася на 14,9 % (P < 0,05) щодо контролю. У крові щурів III дослідної групи, навпаки, реєстрували іншу картину: активність ензиму за впливу NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 2,0 мг/л питної води на 14; 28; 42 і 56 добу перевищувала контрольний показник на 9,6; 69,3; 57,9 і 35,2 % (P < 0,05) відповідно, а через 14 діб після припинення введення – знижувалася на 14,4 % (P < 0,05) (табл. 4).

Таблиця 4

Динаміка рівня каталазної активності та активності амінотрансфераз у плазмі крові щурів, які отримували з питною водою NP GdVO₄:Eu³⁺ у діапазоні доз (M ± m; n = 7)

Групи тварин	Терміни досліджень, доби					
	14	28	42	56	14 після припинення введення	
Активність каталази, мкат/дм ³						
Контроль	8,35 ± 0,128	8,28 ± 0,169	5,57 ± 0,123	4,55 ± 0,119	6,82 ± 0,140	
Дослідні	I	4,93 ± 0,110*	6,37 ± 0,116*	4,93 ± 0,133*	3,73 ± 0,110*	5,35 ± 0,129*
	II	4,66 ± 0,120*	3,04 ± 0,127*	3,91 ± 0,113*	3,78 ± 0,113*	2,33 ± 0,122*
	III	6,66 ± 0,138*	7,79 ± 0,138	2,55 ± 0,119*	3,18 ± 0,119*	2,91 ± 0,121*
Активність АЛТ, ммоль/год×дм ³						
Контроль	2,28 ± 0,026	2,41 ± 0,050	2,40 ± 0,055	2,50 ± 0,055	2,08 ± 0,037	
Дослідні	I	1,59 ± 0,057*	1,85 ± 0,032*	1,48 ± 0,050*	1,61 ± 0,058*	1,88 ± 0,047*
	II	1,66 ± 0,054*	3,03 ± 0,051*	3,22 ± 0,041*	2,88 ± 0,058*	1,77 ± 0,037*
	III	2,50 ± 0,045*	4,08 ± 0,045*	3,79 ± 0,045*	3,38 ± 0,047*	1,78 ± 0,049*
Активність АСТ, ммоль/год×дм ³						
Контроль	3,08 ± 0,049	2,95 ± 0,058	3,10 ± 0,057	2,83 ± 0,056	2,65 ± 0,040	
Дослідні	I	2,82 ± 0,053*	2,91 ± 0,043	2,71 ± 0,053*	2,88 ± 0,045	2,62 ± 0,050
	II	2,52 ± 0,043*	1,90 ± 0,050*	1,75 ± 0,051*	1,45 ± 0,048*	1,70 ± 0,043*
	III	2,32 ± 0,050*	1,99 ± 0,044*	1,87 ± 0,057*	1,46 ± 0,052*	1,17 ± 0,047*

Примітки: I – NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 0,2 мг/л (≈ 0,03 мг/кг маси тіла); II – NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 1,0 мг/л (≈ 0,15 мг/кг маси тіла); III – NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 2,0 мг/л (≈ 0,30 мг/кг маси тіла); * – (P < 0,05) – проти значень показників у тварин контрольної групи

Активність АСТ у плазмі крові щурів I дослідної групи, які отримували NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 0,2 мг/л питної води, через 14 і 42 доби після введення була нижчою за контрольний показник на 8,4 і 12,6 % (P < 0,05), тимчасом як через 28; 56 діб і через 14 діб після припинення введення вірогідних відхилень значень ензиму від контролю не фіксували. Активність АСТ у плазмі крові щурів II дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 1,0 мг/л питної води) протягом усього терміну досліджень була нижчою за її контрольний показник: на 14; 28; 42; 56 добу і через 14 діб після припинення введення зниження активності становило 18,2; 35,6; 43,5; 48,8 і 35,8 % (P < 0,05) відповідно. Аналогічну картину спостерігали і у тварин III дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 2,0 мг/л питної води): активність АСТ знижувалася за значенням на 14; 28; 42; 56 добу і через 14 діб після припинення введення – на

24,7; 32,5; 39,7; 48,4 і 55,8 % (P < 0,05) відповідно (табл. 4).

Під час розрахунку коефіцієнту де Рітца (коефіцієнт кількісного співвідношення активності АСТ до активності АЛТ) встановлено, що середній його показник за весь термін досліду у плазмі крові щурів контрольної групи становив 1,25; за введення NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 1,0 мг/л питної води (II дослідна група) – 0,83 і у дозі 2,0 мг/л питної води (III дослідна група) – 0,60 відповідно (рис. 2).

Варто зазначити, що коефіцієнт де Рітца (за фізіологічного референтного рівня (0,91 – 1,75) після припинення введення наночастинок приходив до фізіологічних значень у тварин I і II дослідних групах, тимчасом як у III дослідній групі він залишався нижчим за нижні значення межі референтного рівня показника.

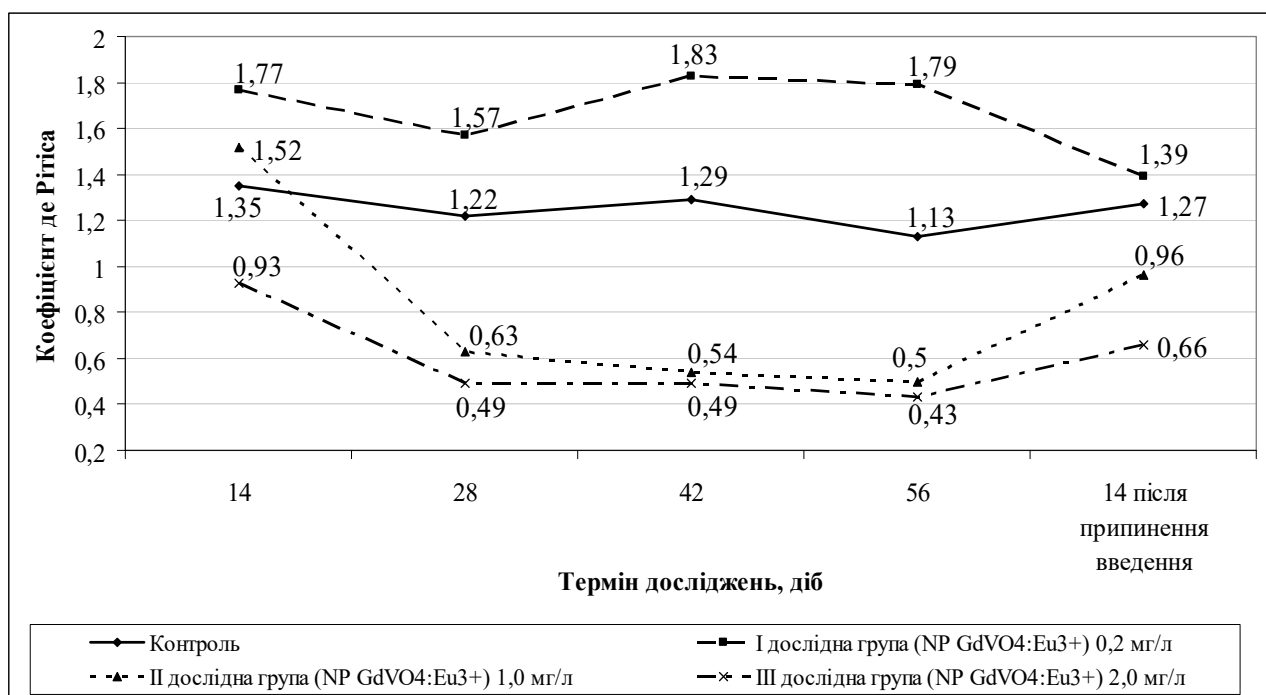


Рис. 2. Динаміка коефіцієнта де Рітца у плазмі крові щурів за умов введення з водою NP GdVO₄:Eu³⁺ у діапазоні доз (M ± m; n = 7)

Обговорення. Розглядаючи молекулярні механізми негативної дії стрес-факторів на живий організм, варто зазначити, що вільнорадикальна теорія стресів отримала найбільший розвиток в останні роки (Pomatto & Davies, 2018; Di Meo & Venditti, 2020; Hitchler & Domann, 2021).

Будь-яка стресова реакція організму в нормі супроводжується коротко- або довгочасним збільшенням кількості активних форм Оксигену (АФО). Це зумовлено адаптацією організму до екстремальних умов, за яких АФО відіграють роль вторинних месенджерів, беручи участь у сигнальній трансдукції та активації факторів транскрипції і відповідних генів, зокрема тих, що кодують ензими-антиоксиданти. АФО беруть участь у метаболізмі клітин як вторинні месенджери у разі передачі регуляторного сигналу від міжклітинних сигнальних молекул і їх мембранних рецепторів на внутрішньоклітинні регуляторні систе-

ми, які контролюють експресію генів (Donaldson et al., 2003; Slobodian et al., 2021; Vasylyev et al., 2021; Vyslotska et al., 2021).

У розвитку стресового стану розрізняють три послідовні стадії: занепокоєння (мобілізації), резистентності й виснаження. На стадії занепокоєння в організмі прискорюються процеси розпаду органічних речовин у тканинах (катаболізм), формується негативний азотистий баланс, підвищується проникність стінок кровоносних судин. Ця стадія триває 4–48 год. За дуже сильного стрес-фактора тварина гине. Якщо її захисні сили не перемогли стрес, то настає стадія резистентності. На цій стадії нормалізується обмін речовин, відбуваються процеси анаболізму, підвищуються вміст лейкоцитів, рівень кортикостероїдних гормонів та маса тіла. Тривалість стадії резистентності – від кількох годин до кількох днів, а можливо, й тижнів. Якщо дія стресора припинилася й організм

нормалізує обмін речовин, то розвиток стресу закінчується на стадії резистентності. Якщо ж стресор продовжує впливати, адаптаційні можливості вичерпуються, розвиток припиняється і починається стадія виснаження: виникають дистрофічні зміни в органах і тканинах, в обміні провідне місце займає катаболізм. Тривалий вплив стресора призводить до зміни обміну речовин та загибелі тварин (Fan et al., 2002; Dahiya et al., 2007; Harmata, 2018).

За дії антиоксидантів (вітаміну С, N-ацетилицистеїну і атаксантину) *in vitro* на модель клітин гепатоцелюлярної карциноми печінки людини (HepG2) всі три речовини були ефективними щодо зменшення накопичення жиру в гепатоцитах: зменшувалися ліпідні краплі, концентрація тригліцеридів, знижувалося утворення АФО і наявність клітин апоптозом та експресією генів ендоплазматичного ретикулуму (Yang et al., 2018). В інших дослідженнях (Orobchenko, 2011) – надходження до організму курей-несучок добавок інших антиоксидантів альфа-токоферолу ацетату та натрію селеніту в дозах 1000,0 та 1,0 г/т з кормом протягом 28 діб викликало у птиці гіпохолестеринемію та гіполіпідемію та узгоджується з отриманими нами результатами: зниженням показників ліпідного обміну в організмі щурів протягом тривалого введення NP GdVO₄:Eu³⁺, що підтверджує ствердження щодо потенційної антиоксидантної дії наночастинок металів.

За підсумком отриманих результатів біохімічних досліджень щодо інтенсивності процесів ПОЛ (за рівнем утворення токсичних мембран-альтеруєчих продуктів ліпопероксидації) та їх регуляції (за рівнем основних субстратів ліпопероксидації, каталазої активності та загальної АОА) можна підкреслити таке. У щурів I дослідної групи, які одержували NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 0,2 мг/л питної води ($\approx 0,03$ мг/кг маси тіла) впродовж 56 діб, загалом спостерігали гальмування інтенсивності процесів ПОЛ (за зниження рівня утворення ДК і МДА; (P < 0,05), яке супроводжувалося зниженням рівня основних субстратів ліпопероксидації – ЗХС, ЗЛ і ТГЛ (P < 0,05) та характеризувалося адаптаційною індукцією структурних ендогенних антиоксидантів (наприклад, аскорбат, SH-групи, GSH, церулоплазмін, цитохром, металотіонеїни тощо – за посилення загальної АОА (2-га стадія стресу); (P < 0,05) та компенсаторним витрачанням ензиматичної ланки АОС (за зниження активності каталази; (P < 0,05)). Як опосередковано, так й безпосередньо, через процеси нормалізації вільнорадикального окиснення активно блокується цитолітичний синдром, тобто NPMe в цьому розмірі можуть виступати як антиоксиданти – “пастки” радикалів (Prylutska et al., 2008; Falfushynska et al., 2013).

Результати позитивного впливу при кормовому стресі найнижчої із застосованих у роботі доз добре узгоджується з даними щодо протекторного впливу NP GdVO₄:Eu³⁺ при пероральному надходженні 20,0 мкг/кг в організм щурів у моделі карагінан-індукованого кишкового запалення (Tkachenko et al., 2021).

У щурів II дослідної групи, яким задавали за аналогічним регламентом NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 1,0 мг/л

питної води ($\approx 0,15$ мг/кг маси тіла), навпаки, з 28 по 56 добу введення реєстрували індукцію інтенсивності процесів ПОЛ за надмірним утворенням токсичних первинних продуктів – ДК (P < 0,05), що також супроводжувалося витрачанням субстратів ліпопероксидації (P < 0,05) та обох ланок системи антиокиснювального захисту в цей термін досліджень, проте дані процеси мали зворотний ефект, оскільки через 14 діб після припинення введення наночастинок досліджувані показники набували контрольних значень, що також характерне для 2-ї стадії стресу.

На більш виражений ступінь пошкодження біомембран клітин у щурів, яким вводили NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 2,0 мг/л питної води ($\approx 0,30$ мг/кг маси тіла), вказує надлишкове накопичення в їх організмі як первинних, так і кінцевих продуктів ПОЛ – ДК (на усіх строках досліджень) і МДА (на 28 і 42 добу введення) та гіперензимемією АЛТ (P < 0,05), що супроводжувалося компенсаторним витрачанням як структурних ресурсів (ЗЛ; ЗХС; ТГЛ; загальна АОА; (P < 0,05), так і функціональної антиокиснювальної активності каталази і активності АСТ (P < 0,05) – на усіх строках досліджень відповідно. Варто зазначити, що в даному випадку (за умов тривалого потрапляння наночастинок у дозі 2,0 мг/л питної води) динаміка більшої частки показників не мала зворотного характеру, залишаючись на початковому рівні змін навіть через 14 діб після припинення введення NP GdVO₄:Eu³⁺ (3 стадія стресу). Це є ознакою розвитку деструктивних процесів, пов'язаних з денатурацією антиоксидантних ензимів токсичними продуктами ліпопероксидації, окиснювальної модифікації білків та інших метаболітів (Guéraud et al., 2010; Mostafa Abd El-Aal, 2012; Sharifi-Rad et al., 2020; Dimova et al., 2022).

На відміну від цього за відсутності кормового стресу жодних порушень у показниках прооксидантно-антиоксидантного балансу при тривалому надходженні наночастинок (0,3 мг/кг) навіть у старих тварин не спостерігалося. Навпаки, було виявлено, що нормалізація цих показників у сироватці крові та печінці супроводжувалася уповільненням процесів старіння організму щурів та збільшенням їхньої виживаності (Nikitchenko et al., 2020; Nikitchenko et al., 2021).

На підвищення інтенсивності деструктивних процесів у печінці тварин через розвиток оксидативного стресу за впливу наночастинок металів на фоні кормового стресу вказує також динаміка ензимів у плазмі крові щурів (Li et al., 2015; Samrot et al., 2022).

Визначена інтенсифікація процесів ПОЛ у тварин внаслідок тривалого потрапляння з водою NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозах 1,0 і 2,0 мг/л зумовлена, очевидно, їх прооксидантним впливом за умов кормового стресу, а цитотоксична дія є дозозалежною та носить мембранотропний характер.

Висновки

За субхронічного введення білим щурам з питною водою наночастинок GdVO₄:Eu³⁺ на фоні кормового стресу встановлено зниження структурних показників ліпідного обміну (P < 0,05) до 42-ї доби введення в дозах 0,2–1,0 мг/дм³ питної води ($\approx 0,03$ – $0,15$ мг/кг

маси тіла), тимчасом як за введення NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 2,0 мг/дм³ (≈ 0,3 мг/кг маси тіла) воно було максимальним, а показник ЗЛ не відновлювався через 14 діб після припинення введення. Поряд з цим показники ПОЛ мали перевищення контролю (P < 0,05) протягом 42 діб (ДК) і усього терміну досліджень (МДА) та зниження (P < 0,05) з 28 доби показника загальної АОА за введення NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозах 1,0 і 2,0 мг/дм³ відповідно. За введення наночастинок у дозі 0,2 мг/дм³ питної води – обидва показники знижувалися (P < 0,05): ДК, починаючи з 42 доби, а МДА – протягом усього терміну досліджень, тимчасом як показник загальної АОА був вищим за контроль (P < 0,05), починаючи з 28 доби дослідження. Ензиматична активність каталази була нижчою (P < 0,05) за її контрольну активність протягом усього терміну досліджень на усіх концентраціях NP GdVO₄:Eu³⁺, з максимальним вираженням за рівня 1,0 мг/дм³, тимчасом як активність амінотрансфераз (АЛТ і АСТ) за введення NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 0,2 мг/дм³ була нижчою або на рівні контролю поряд зі значним підвищенням АЛТ і зниженням АСТ (P < 0,05) за введення у дозах 1,0 і 2,0 мг/дм³, що призвело до зниження коефіцієнту де Рітца у середньому до 0,83 і 0,66 відповідно.

Отже, враховуючи результати біохімічних досліджень, за умов кормового стресу встановлено адаптогенну дію NP GdVO₄:Eu³⁺ в діапазоні доз 0,2–1,0 мг/дм³ питної води (≈ 0,03–0,15 мг/кг маси тіла) на організм білих щурів із оптимальним терміном дії 28–42 доби відповідно, але поряд із цим NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 2,0 мг/дм³ питної води (≈ 0,30 мг/кг маси тіла) в організмі щурів за тривалого введення спричинюють гепато(цито-)токсичну дію, що супроводжується незворотним зниженням структурних показників ліпідного обміну, витрачанням антиоксидантних ресурсів та індукцією інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів на фоні гіперензимемії аланінамінотрансферази.

Перспективи подальших досліджень. Дослідити метаболічний стан крові щурів за субхронічного перорального надходження наночастинок ортованадату лантану на фоні кормового стресу.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References

- Abdelnour, S. A., Abd El-Hack, M. E., Khafaga, A. F., Noreldin, A. E., Arif, M., Chaudhry, M. T., ..., & Abdel-Daim, M. M. (2019). Impacts of rare earth elements on animal health and production: Highlights of cerium and lanthanum. *Sci Total Environ*. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.02.2.
- Cai, L., Park, Y. S., Seong, S. I., Yoo, S. W., & Kim, I. H. (2015). Effects of rare earth elements-enriched yeast on growth performance, nutrient digestibility, meat quality, relative organ weight, and excreta microflora in broiler chickens. *Livest Sci*, 172, 43–49. DOI: 10.1016/j.livsci.2014.11.013.
- Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. *Official Journal of the European Communities L 358*, 1986, 1–29.
- Dahiya, J. P., Hoehler, D., Van Kessel, A. G., & Drew, M. D. (2007). Effect of Different Dietary Methionine Sources on Intestinal Microbial Populations in Broiler Chickens. *Poultry Sci*, 86(11), 2358–2366. DOI: 10.3382/ps.2007-00133.
- Di Meo, S., & Venditti, P. (2020). Evolution of the Knowledge of Free Radicals and Other Oxidants. *Oxidative Med Cell Longev*, 2020, 9829176. DOI: 10.1155/2020/9829176.
- Diet. Meat Free Rat and Mouse Diet (SF00-100) (2015).
- Dimova, M., Tugai, A., Tugai, T., Iutynska, G., Dordevic, D., & Kushkevych, I. (2022). Molecular Research of Lipid Peroxidation and Antioxidant Enzyme Activity of *Comamonas testosteroni* Bacterial Cells under the Hexachlorobenzene Impact. *Int J Mol Sci*, 23, 11415. DOI: 10.3390/ijms231911415.
- Donaldson, K., Stone, V., Borm, P. J. A., Jimenez, L. A., Gilmour, P. S., Schins, R. P. F., ... & MacNee, W. (2003). Oxidative stress and calcium signaling in the adverse effects of environmental particles (PM10). *Free Radic Biol Med*, 34(11), 1369–1382. DOI: 10.1016/s0891-5849(03)00150-3.
- DSTU 4687:2006. Kombikormy, premiksy, vitaminni preparaty, produktsiia ptakhivnytstva. Metody vyznachennia vita-miniv A, E, V2 ta karotynoidiv. Kyiv: Derzhspozhyvstandart Ukrainy, 20 (in Ukrainian).
- DSTU EN 14082:2019. Produkty kharchovi. Vyznachennia vmistu svyntsiu, kadmiu, tsynku, midi, zaliza ta khromu metodom atomno-absorbtsiinoi spektrometrii (AAS) pislia sukhooho ozolennia (EN 14082:2003, IDT). Kyiv: Derzhspo-zhyvstandart Ukrainy, 18 (in Ukrainian).
- DSTU ISO 5983:2003. Kormy dlia tvaryn. Vyznachennia vmistu azotu i obchyslennia vmistu syroho bilka metodom Kieldalia. Vved. 2005-07-01. Kyiv : Derzhspozhyvstandart Ukrainy, 2007, 12 (in Ukrainian).
- DSTU ISO 6492:2003. Kormy dlia tvaryn. Vyznachennia vmistu zhyru. Vved. 2005-07-01. Kyiv : Derzhspozhyvstandart Ukrainy, 2005, 12 (in Ukrainian).
- DSTU ISO 6865:2004. Kormy dlia tvaryn. Vyznachennia vmistu syroi klitkovyny metodom promizhnoho filtruvania. Vved. 2004-11-30. Kyiv : Derzhspozhyvstandart Ukrainy, 2004, 14 (in Ukrainian).
- European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe. Strasbourg, 1986, 53.
- Evans, C. H. (1996). Episodes from the History of the Rare Earth Elements. DOI: 10.1007/978-94-009-0287-9.
- Falfushynska, H. I., Hnatyshyna, L. L., Turta, O. O., & Stoika, R. S. (2013). Funktsii metalotioneiniv na systemy antyoksydantnoho zakhystu za dii kobalt- ta

- tsynkvmisnykh nanokompozytiv na karasia sribliastoho *Carassius auratus gibelio*. Ukr Biochem J, 85(3), 52–61. DOI: 10.15407/ubj85.03.052 (in Ukrainian).
- Fan, M. Z., Adeola, O., Asem, E. K., & King, D. (2002). Postnatal ontogeny of kinetics of porcine jejunal brush border membrane-bound alkaline phosphatase, aminopeptidase N and sucrase activities. *Comparative Biochem Physiol Part A: Molec & Integrative Physiol*, 132(3), 599–607. DOI: 10.1016/s1095-6433(02)00102-2.
- Fedorenko, S. Ya., Skliarov, P. M., & Koshevoi, V. P. (2017). Efektyvnist terapii koriv ta kiz z hipohonadyzmom za vykorystannia nanopreparatu «Kaplaestrol + OV». *Naukovyi visnyk Lvivskoho natsionalnoho un-tu vet. med. ta biotekhnologii im. S. Z. Gzhytskoho*, 19(82), 192–195. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/nvlnuvmbvn_2017_19_82_4_2 (in Ukrainian).
- Flachowski, G. (2003). Huhn und Schwein und Seltene Erden. *Wirtschaft Erleben*, 1, 6–7.
- Gavrilova, V. B., & Mishkorudnaja, M. I. (1983). Spektrofotometricheskoe opredelenie sodержanija gidropere-kisej lipidov v plazme krovi. *Lab Delo*, 3, 33–35 (in Russian).
- Guéraud, F., Atalay, M., Bresgen, N., Cipak, A., Eckl, P. M., Huc, L., ... & Uchida, K. (2010). Chemistry and biochemistry of lipid peroxidation products. *Free Radic Res*, 44(10), 1098–1124. DOI: 10.3109/10715762.2010.498477.
- Haque, N., Hughes, A., Lim, S., & Vernon, C. (2014). Rare Earth Elements: Overview of Mining, Mineralogy, Uses, Sustainable Environ Imp Res, 3(4), 614–635. DOI: 10.3390/resources3040614.
- Harmata, L. S. (2018). Imunofiziologichna adaptatsiia orhanizmu perepeliv za dii stresu ta vykorystannia alimenta-rynykh chynnykiv : dys. ... kand. vet. nauk : 03.00.13; MON, Lvivskiy natsionalnyi un-tet vet. med. ta biotekhnol. im. S. Z. Gzhytskoho, Lviv (in Ukrainian).
- He, M. L., Wehr, U., & Rambeck, W. A. (2010). Effect of low doses of dietary rare earth elements on growth performance of broilers. *J Anim Physiol Anim Nutr*, 94(1), 86–92. DOI: 10.1111/j.1439-0396.2008.00884.x.
- Hitchler, M. J., & Domann, F. E. (2021). The epigenetic and morphogenetic effects of molecular oxygen and its derived reactive species in development. *Free Radic Biol Med*, 170, 70–84. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.
- Klinger, J. M. (2015). A historical geography of rare earth elements: From discovery to the atomic age. *Extract Indust Society*, 2(3), 572–580. DOI: 10.1016/j.exis.2015.05.006.
- Klochkov, V. K., Grigorova, A. V., Sedyh, O. O., & Malyukin, Yu. V. (2012). Characteristics of nLnVO₄ : Eu³⁺(Ln = La, Gd, Y, Sm) sols with nanoparticles of different shapes and sizes. *J Appl Spectrosc*, 79(5), 726–730. DOI: 10.1007/s10812-012-9662-7.
- Klochkov, V. K., Malyshenko, A. I., Sedykh, O. O., & Malyukin, Yu. V. (2011). Wet chemical synthesis and characterization of luminescent colloidal nanoparticles: ReVO₄ : Eu³⁺(Re = La, Gd, Y) with rodlike and spindle-like shape. *Funct Mater*, 18(1), 111–115.
- Koroljuk, M. A., Ivanova, L. I., Majorova, I. G., & Tokarev, V. E. (1988). Metod opredelenija aktivnosti kata-lazy. *Lab Delo*, 1, 16–19 (in Russian).
- Koshevoi, V., & Naumenko, S. (2022). Porivnialna efektyvnist zasobiv korektsii neplidnosti knuriv. *Tezy dopov. KhX Vseukr. nauk.-prakt. molodykh vchenykh, prysviach. 90-richchiu vid dnia narodzhennia d. b. n., prof., chl.-kor. NA-AN, zasluženoho diiacha nauky i tekhniky Ukrainy Makara Ivana Arsentiiovycha* (19 travnia 2022 roku, m. Lviv), *Bioloģiia tvaryn: nauk.-teoret. zhurn.*, 24(2), 43 (in Ukrainian).
- Kotsiumbas, I. Ya. (2005). *Doklinichni doslidzhennia veterynarnykh likarskykh zasobiv*. Lviv: Triada plus (in Ukrainian).
- Li, S., Tan, H.-Y., Wang, N., Zhang, Z.-J., Lao, L., Wong, C.-W., & Feng, Y. (2015). The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases. *Int J Molec Sci*, 16(11), 26087–26124. DOI: 10.3390/ijms161125942.
- Maksimchuk, P. O., Hubenko, K. O., Seminko, V. V., Karbivskii, V. L., Tkachenko, A. S., Onishchenko, A. I., Prokopyuk, V. Yu., & Yefimova S. L. (2021). High antioxidant activity of gadolinium-yttrium orthovanadate nanoparticles in cell-free and biological milieu. *Nanotechnology*, 33(5), 055701. DOI: 10.1088/1361-6528/ac3.
- Maksimchuk, P. O., Yefimova, S. L., Omielaieva, V. V., Hubenko, K. O., Klochkov, V. K., Opolonin, O. D., & Malyukin Yu. V. (2020). X-ray Induced Hydroxyl Radical Generation by GdYVO₄:Eu³⁺ Nanoparticles in Aqueous Solution: Main Mechanisms. *Crystals*, 10(5), 370. DOI: 10.3390/cryst1005037.
- Maliukin, Yu. V. (2017). Novitni liuminestsentni nanomaterialy: fundamentalni vlastyvoli, biomedychni ta tekhnichni zastosuvannia. *Visn Nac Acad Nauk Ukr*, 12, 28–34. DOI: 10.15407/visn2017.12.028 (in Ukrainian).
- Mostafa Abd El-Aal, H. A. H. (2012). Lipid Peroxidation End-Products as a Key of Oxidative Stress: Effect of Antioxidant on Their Production and Transfer of Free Radicals. *Lipid Peroxid*, 63–88. DOI: 10.5772/45944.
- Naumenko, S. V., & Koshevoy, V. I. (2019). Treatment activities in males with gonadodystrophy using drugs based on nanobiomaterials. *J Vet Med Biotechnol Biosaf*, 5(4), 10–12. DOI: 10.36016/JVMBBS-2019-5-4-3.
- Nikitchenko, Y. V., Klochkov, V. K., Kavok, N. S., Averchenko, K. A., Karpenko, N. A., Nikitchenko, I. V., & Bozhkov, A. I. (2021). Anti-aging Effects of Antioxidant Rare-Earth Orthovanadate Nanoparticles in Wistar Rats. *Biological Trace Element Research*, 199(11), 4183–4192. DOI: 10.1007/s12011-020-02531-y.
- Nikitchenko, Y. V., Klochkov, V. K., Kavok, N. S., Karpenko, N. A., Yefimova, S. L., Nikitchenko, I. V., & Bozhkov, A. I. (2020). Age-Related Effects of Orthovanadate Nanoparticles Involve Activation of GSH-Dependent Antioxidant System in Liver Mitochondria. *Biological Trace Element Research*, 199(2), 649–659. DOI: 10.1007/s12011-020-02196-7.
- Orobchenko, O. L. (2011). Farmako-toksykologichna otsinka alfa-tokoferolu atsetatu ta selenitu natriiu za sumi-snoho yikh zastosuvannia kuram-nesuchkam : dys. ... kand. vet. nauk : 16.00.04.; NAAN Ukrainy, In-t eksperym. i klinich. vet. medytsyny, Kharkiv (in Ukrainian).

- Ou, X., Guo, Z., & Wang, J. (2000). The effects of rare earth element additive in feed on piglets. *Livest Poult Ind*, 4, 194–198.
- Pomatto, L. C. D., & Davies, K. J. A. (2018). Adaptive homeostasis and the free radical theory of ageing. *Free Radic Biol Med*, 124, 420–430. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.
- Prylutska, S. V., Grynyuk, I. I., Matyshevska, O. P., Prylutskyi, Y. I., Ritter, U., & Scharff, P. (2008). Anti-oxidant Properties of C60 Fullerenes in vitro. *Fuller, Nanotub Carbon Nanostruct*, 16(5-6), 698–705. DOI: 10.1080/15363830802317148.
- Rambeck, W., He, M., Chang, J., Arnold, R., Henkelmann, R., & Lin, X., (1999). Possible role of rare earth elements as growth promoters. *Proc Societ Nutr Physiol Germany*, 311–317.
- Rare earth element geochemistry. (1984). *Developments in Geochemistry* edited by Henderson, P. ELSEVIER. Amsterdam - Oxford - New York - Tokyo 1984, 510. ISBN 0-444-42148-3 (Vol. 2).
- Redling, K. (2006). *Rare Earth Elements in Agriculture with Emphasis on Animal Husbandry*. Dissertation, LMU München: Faculty of Veterinary Medicine. DOI: 10.5282/edoc.5936.
- Samrot, A. V., Ram Singh, S. P., Deenadhayalan, R., Rajesh, V. V., Padmanaban, S., & Radhakrishnan, K. (2022). Nanoparticles, a Double-Edged Sword with Oxidant as Well as Antioxidant Properties – A Review. *Oxygen*, 2, 591–604. DOI: 10.3390/oxygen2040039.
- Sharifi-Rad, M., Anil Kumar, N. V., Zucca, P., Varoni, E. M., Dini, L., Panzarini, E., ... & Sharifi-Rad, J. (2020). Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Front Physiol*, 11. DOI: 10.3389/fphys.2020.00694.
- Skliarov, P. M., & Koshevoi, V. P. (2016). Rozrobka sposobu pidvyshchennia zhyttiezdatnosti novonarodzhenykh yahniat z vykorystanniam nanobiomaterialiv. *Naukovyi visnyk Natsionalnoho un-tu bioresursiv i pryrodokorystuvannia Ukrainy*, Ser. : Vet. med., yakist i bezpeka produktsii tvarynyntstva, 237, 292–297 (in Ukrainian).
- Slobodian, S. O., Gutyj, B. V., Darmohray, L. M., & Povochnikov, M. G. (2021). Antioxidant status of the organisms of young bulls in the conditions of lead-cadmium load and effect of correcting factors. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 12(2), 315–320. DOI: 10.15421/022142.
- Stattia 26 Zakonu Ukrainy № 5456-VI vid 16.10.2012 r. (2012). «Pro zakhyst tvaryn vid zhorstokoho povodzhennia» (in Ukrainian).
- Tariq, H., Sharma, A., Sarkar, S., Ojha, L., Pal R.P., & Mani, V. (2020). Perspectives for rare earth elements as feed additive in livestock – A review. *Asian-Australas J Anim Sci*, 33(3), 373–381. DOI: 10.5713/ajas.19.0242.
- Teselkin, Ju. O., Babenkova, I. V., Ljubickij, O. B., Klebanov, G. I., & Vladimirov, Ju. A. (1998). Opreделение antioksidantnoj aktivnosti plazmy krovi s pomoshh'ju sistemy gemoglobin-peroksid vodoroda-ljuminol. *Vopr Med Him*, 44(1), 70–76 (in Russian).
- Tkachenko, A., Pogozhykh, D., Onishchenko, A., Myasoedov, V., Podrigalo, L., Klochkov, V.,... & Kavok, N. (2021). Gadolinium Orthovanadate GdVO₄: Eu³⁺ Nanoparticles Ameliorate Carrageenan-Induced Intestinal Inflammation. *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences*, 11, 40–48. DOI: 10.29169/1927-5951.2021.11.06.
- Vasylyev, D., Priimenko, B., Aleksandrova, K., Mykhalchenko, Y., Gutyj, B., Mazur, I., Magrelo, N., Sus, H., Dashkovskyy, O., Vus, U., & Kamratska, O. (2021). Investigation of the acute toxicity of new xanthine xenobiotics with noticeable antioxidant activity. *Ukrainian Journal of Ecology*, 11(1), 315–318. DOI: 10.15421/2021_47.
- Vlizlo, V. V., Fedoruk, R. S., & Ratyck, I. B. (2012). *Laboratorni metody doslidzen u biologii, tvarynyntstvi ta veterynarii medytsyni: dovidnyk*. Lviv: SPOLOM (in Ukrainian).
- Vyslotska, L. V., Gutyj, B. V., Kozenko, O. V., Khalak, V. I., Chornyj, M. V. Martyshuk, T. V., Krempa, N. Yu., Vozna, O. Ye., & Todoruk, V. B. (2021). System of antioxidant protection of the body of piglets under the action of feed additive “Sylimevit”. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences*, 23(104), 10–17. DOI: 10.32718/nvlvet10402.
- Wald, P. H. (1990). A review of the literature on the toxicity of rare-earth metals as it pertains to the engineering demonstration system surrogate testing. *United States*. DOI: 10.2172/7259188.
- Yang, J.-P., Shin, J.-H., Seo, S.-H., Kim, S.-G., Lee, S., & Shin, E.-H. (2018). Effects of Antioxidants in Reducing Accumulation of Fat in Hepatocyte. *Int J Molec Sci*, 19(9), 2563. DOI: 10.3390/ijms19092563.