УДК 619:612.123.015.3:[546.654:549.752/.757]-022.532:636.932.087.72

СТАН МЕТАБОЛІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ БІЛИХ ЩУРІВ ЗА СУБХРОНІЧНОГО ПЕРОРАЛЬНОГО НАДХОДЖЕННЯ НАНОЧАСТИНОК ОРТОВАНАДАТУ ЛАНТАНУ НА ФОНІ КОРМОВОГО СТРЕСУ

Маслюк Алла Володимирівна
аспірант
Національний науковий центр
«Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини», м. Харків, Україна
ORCID: 0000-0002-4161-8080
maslychok@ukr.net

Оробченко Олександр Леонідович
доктор ветеринарних наук, старший науковий співробітник
Національний науковий центр
«Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини», м. Харків, Україна
ORCID: 0000-0002-0885-7776
toxi-lab@ukr.net

Романько Марина Євгенівна
доктор біологічних наук, старший науковий співробітник
Державний науково-дослідний інститут
лабораторної діагностики і ветеринарно-санітарної експертизи, м. Київ, Україна
ORCID: 0000-0003-0285-5603
marina_biochem@ukr.net

Клочков Володимир Кирилович
кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник
Інститут сцинтиляційних матеріалів, м. Харків, Україна
ORCID: 0000-0002-8080-1195
12fulkv@gmail.com

Єфімова Світлана Леонідівна
доктор фізико-математичних наук, професор, член-кореспондент Національної академії наук України
Інститут сцинтиляційних матеріалів, м. Харків, Україна
ORCID: 0000-0003-2092-1950
ephimovasveta@gmail.com

Кавок Наталія Сергіївна
кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник
Інститут сцинтиляційних матеріалів, м. Харків, Україна
ORCID: 0000-0002-2429-2832
kavok@nas.gov.ua

Курбацька Олена Володимирівна
молодший науковий співробітник
Національний науковий центр
«Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини», м. Харків, Україна
ORCID: 0000-0003-1348-2638
olimp988429@ukr.net

Виходячи із доведених протекторних властивостей наночастинок ортованадату лантану, активованого Європієм (NP $LaVO_4$:Eu^{3+}), можливим напрямом їх застосування є використання у якості кормової добавки, оскільки неорганічні (оксиди, хлориди, нітрати) та органічні (цитрати, кормові дріжджі, збагачені Лантаном) форми Лантану вже застосовуються у світовому тваринництві, позитивно впливаючи на ростові якості свиней і курчат-бройлерів, яєчну продуктивність курей-несучок, покращують добовий приріст і виробництво молока великої рогатої худоби, перетравність поживних речовин раціону овець. Проте ефективність кормової добавки має на увазі тривале введення до організму тварин та повинна підтверджуватися покращенням стану організму в умовах стресового фактора. Тому метою даної роботи було дослідження стану метаболічних показників крові щурів

за субхронічного перорального надходження наночастинок ортованадату лантану на фоні кормового стресу. У роботі використовували дослідні зразки NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ (стрижнеподібна геометрія; розмір 8×80 нм; вихідна концентрація 1,0 г/дм³). Експериментальні дослідження на щурах були проведені на базі віварію ННЦ «ІЕКВМ». У якості об'єкта досліджень було використано 140 статевозрілих щурів-самців лінії Вістар з початковою масою (220–230) 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 І дослідної групи випоювали розчин NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ у дозі 0,2 мг/дм³ (≈ 0,03 мг/кг маси тіла); ІІ дослідної групи – у дозі 1,0 мг/дм³ (≈ 0,15 мг/кг маси тіла) і щурам ІІІ дослідної групи – у дозі 2,0 мг/дм³ (≈ 0,30 мг/кг маси тіла). Випоювання здійснювали протягом 56 діб, потім його завершували і спостерігали за щурами ще 14 діб. Як стресовий фактор використовували незбалансований за поживними речовинами раціон. В результаті виконання роботи установлено, що за умов кормового стресу NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ у дозах 0,2 і 1,0 мг/дм³ питної води (≈ 0,03 і ≈0,15 мг/кг маси тіла) проявляють адаптогенну дію на організм білих щурів із оптимальним терміном застосування – 56 і 28 діб відповідно. Проте, тривале пероральне введення NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ у дозі 2,0 мг/дм³ питної води (≈ 0,30 мг/кг маси тіла) в організмі щурів спричинює гепато(цито-)токсичну дію, що має незворотній характер. Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку є визначення розподілу Лантану в організмі білих щурів за умов кормового стресу.

Ключові слова: *наночастинки ортованадату лантану; кормовий стрес; амінотрансферази; пероксидне окиснення ліпідів; білі щури; цитотоксичність; адаптогенна дія.*

DOI https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2023.1.11

Вступ. Десять років тому у відділі наноструктурних матеріалів імені Ю. В. Малюкіна Інституту сцинтиляційних матеріалів Національної академії наук України (м. Харків) синтезовано та стандартизовано відповідно стабільності та розміру (стрижнеподібної геометрії, розміром 8×80 нм) наночастинки ортованадату лантану, активовані Європієм (NP $LaVO_4:Eu^{3+}$) (Klochkov et al., 2011; Klochkov et al., 2012).

На сьогодні установлено, що колоїдний розчин NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ виявляє властивості гідрофобного «негативного» золю, що свідчить про його агрегаційну стійкість у біологічних рідинах та можливу його взаємодію з біомолекулами з позитивним зарядом. Тобто, його можна використовувати як в експериментах *in vitro*, так і *in vivo* (Grygorova et al., 2013).

У дослідах *in vivo* в присутності NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ криві гемолізу еритроцитів вірогідно не відрізнялися відносно контролю, що свідчить про відсутність їх впливу на адаптацію еритроцитів до осмотичного ушкодження незалежно від складу середовища, також дані наночастинки не мали помітного впливу на осмотичний гемоліз еритроцитів (Maliukina et al., 2018). Наночастинки $LaVO_4:Eu^{3+}$ не демонстрували генотоксичності щодо культур клітин у системі *in vitro*, оскільки у разі їх додавання до культур клітин фібробластів у концентраціях 30; 65 і 130 мкг/см³ кількість клітин з мікроядрами статистично значимо не відрізнялася від нативних культур (без наночастинок), проте вищі концентрації наночастинок (260,0-520,0 мкг/см³) спричиняли відшарування клітин від поверхні та унеможливлювали підрахунок кількості клітин з мікроядрами (Prokopiuk et al., 2022).

В експериментах *in vivo* NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ показали позитивні ефекти у репродуктології: в дозі 0,3 мг/кг маси тіла реєстрували відновлення сперматогенної функції і фертильності щурів-самців із хронічним простатитом, які не поступалися таким за впливу препарату-порівняння (Chystiakova et al., 2020).

Виходячи із доведених протекторних властивостей NP $LaVO_4:Eu^{3+}$, можливим напрямом їх застосування є використання у якості кормової добавки, оскільки неорганічні (оксиди, хлориди, нітрати) та органічні (цитрати, кормові дріжджі, збагачені Лантаном) форми Лантану вже застосовуються у світовому тваринництві, позитивно впливаючи на ростові якості свиней і курчат-бройлерів (Wang & Xu, 2003; Cai et al., 2015; Cai, Nyachoti & Kim, 2018; Tariq et al., 2020), яєчну продуктивність курей-несучок (Wu, Zhang & Yan, 1994; Fang, Huang & Gong, 1994; Durmuş & Bölükbaşı, 2015; Reka, 2019), покращення добових приростів і при виробництві молока ВРХ (Liu et al., 2008; Renner et al., 2011) та перетравність поживних речовин раціону овець (Xun et al., 2014).

З іншого боку біологічна активність цих наночастинок може бути зумовлена не лише наявністю у складі рідкісноземельних елементів, але також впливом ванадію – елементу, який привертає значну увагу дослідників широким діапазоном позитивних ефектів у біологічних системах (Goc, 2006; Gruzewska et al., 2014; Scibior et al., 2020).

Проте ефективність кормової добавки має на увазі тривале введення до організму тварин та повинна підтверджуватися покращенням стану організму в умовах стресового фактора. Слід зазначити, що перед застосуванням ветеринарних препаратів та кормових добавок сільськогосподарським тваринам необхідно проводити їх дослідження на лабораторних тваринах, тому **метою** даної роботи стало дослідження стану метаболічних показників крові щурів за субхронічного переорального надходження наночастинок ортованадату лантану на фоні кормового стресу.

Матеріал і методи досліджень. Дослідження проводили у лабораторії токсикологічного моніторингу Національного наукового центру «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини» Національної академії аграрних наук (ННЦ «ІЕКВМ» НААН; м. Харків).

У роботі використовували дослідні зразки наночастинок ортованадату лантану, активованих Європієм (NP $LaVO_4:Eu^{3+}$) (стрижнеподібної геометрії, розміром 8×80 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 сцинтиляційних матеріалів НАН України (рис. 1).

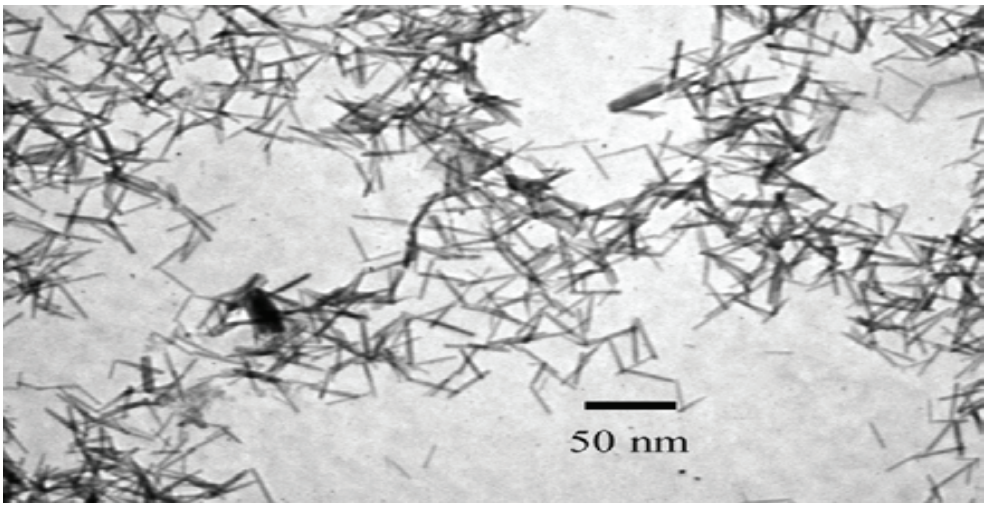

Рис. 1. Електронне зображення NP $LaVO_4:Eu^{3+}$: просвічуюча електронна мікроскопія; TEM-125K; Selmi, Україна (Maliukina et al., 2018)

Експериментальні дослідження на щурах були проведені на базі віварію ННЦ «ІЕКВМ». У якості об'єкта досліджень було використано 140 статевозрілих щурів-самців лінії *Вістар* з початковою масою (220-230) 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 І дослідної групи випоювали розчин наночастинок ортованадату лантану 0,2 мг/дм^3 (≈ 0,03 мг/кг маси тіла); ІІ дослідної групи – 1,0 мг/дм^3 (≈ 0,15 мг/кг маси тіла) і щурам ІІІ дослідної групи – 2,0 мг/дм^3 (≈ 0,3 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 у якості монокорму використовували «Суміш зернову поживну гранульовану для годівлі тварин». Вміст поживних речовин у раціоні визначали відповідно до нормативних документів: вміст сирого протеїну визначали за методом К'єльдаля згідно вимог ДСТУ ISO 5983:2003, сирої клітковини – вимог ДСТУ ISO 6865:2004, сирого жиру – вимог ДСТУ ISO 6492:2003 відповідно. Визначення вмісту вітамінів проводили згідно вимог ДСТУ 4687:2006, мікроелементів – вимог ДСТУ EN 14082:2019 відповідно. Результати досліджень зведені в таблицю 1.

Перед початком введення наночастинок щурів витримували на вищевказаному раціоні протягом 14 діб. Показником наявності кормового стресу вважали не набування щурами усіх груп кондиційної маси протягом досліду. Через 14; 28; 42 та 56 діб після початку введення розчинів наночастинок і через 14 діб після його припинення, під час CO_2-наркозу проводили декапітацію 7 щурів з кожної групи, відбирали проби крові для подальших біохімічних досліджень.

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 експе-

Таблиця 1

Якісний склад раціону експериментальних білих щурів «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 сирої клітковини, %	11,90	4,60	+ 7,3
Вітамін B_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).*

риментальних тварин і дотримання принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях». Дослідження дозволені та затверджені Комісією з біоетичної експертизи ННЦ «ІЕКВМ» (прот. № 3-21 від 16.02.2021 р).

Токсикодинаміку дослідних наночастинок вивчали за станом біохімічних маркерів крові експериментальних тварин. У плазмі крові щурів визначали вміст загального холестерину (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) – загально-прийнятими біохімічними методами, як описано в довіднику Влізла В. В. зі співавт. (Vlizlo et al., 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 тварин 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 довжини хвиль 233 і 247 нм (значення ДК виражали у мкмоль/л, а МДА – в одиницях питомого поглинання (ΔD) у 1,0 $см^3$). Каталазну активність (КФ 1.11.1.6) у плазмі крові визначали з використанням H_2O_2 та розчину амонію молібденовокислого спектрофотометрично за довжини хвилі 410 нм. 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 $FeSO_4$ у 0,002 N HCl; за довжини хвилі 535 нм; виражали у % інгібіції утворення ТБК-активних продуктів. Дослідження проводили відповідно до методичних рекомендацій (Stegnij et al., 2009)/

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням пакета програм дисперсійного аналізу (ANOVA) StatPlus 7.6.5.0 (AnalystSoft Inc., США). Вірогідність отриманих результатів оцінювали за критерієм Тьюкі (HSD різниці середніх) за рівня вірогідності 95,0 % ($P < 0,05$).

Результати досліджень. Клінічні спостереження за щурами як контрольної, так і I; II і III дослідних груп, показали, що загальний стан організму тварин протягом 56-добового введення NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ був задовільний: тварини були рухливі, адекватно реагували на зовнішні подразники. У щурів не спостерігали порушень апетиту, дихання, сечовиділення, дефекації та зовнішнього вигляду (шерсть була блискуча, гладенька, чиста). Слід зазначити, що загибелі тварин у всіх дослідних групах за весь термін спостереження не зафіксовано.

Оскільки NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ можуть проявляти антиоксидантні властивості дослідження були спрямовані на визначення структурних показників ліпідного обміну, інтенсивності процесів ПОЛ та функціональні маркери стану печінки в організмі дослідних щурів.

Значення концентрації загального холестеролу (ЗХС) у плазмі крові щурів I дослідної групи, які отримували NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ у дозі 0,2 мг/л питної води, з 14- по 42-гу добу введення мали тенденцію до зниження, а на 56-ту добу і через 14 діб після припинення введення – до підвищення, але ці зміни були не вірогідними. У II дослідній групі (1,0 мг/л питної води) спостерігали дещо іншу картину: зниження концентрації ЗХС на 14-ту добу досліду становило 4,5 % ($P < 0,05$), на 28-му добу спостерігали тенденцію до зниження, на 42-гу добу – зниження за контрольний показник на 3,7 % ($P < 0,05$), тоді як на 56-ту добу і через 14 діб після припинення введення наночастинок статистичних змін показника не спостерігали. За введення NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ в дозі 2,0 мг/л питної води (III дослідна група) вміст ЗХС у плазмі крові щурів на 14-ту добу досліду за значенням мав тенденцію до зниження, на 28- і 42-гу добу – знижувався на 4,5 і 7,3 % ($P < 0,05$), тоді як на 56-ту добу і після припинення введення мав тенденцію до підвищення щодо контролю (табл. 2).

Установлено, що за введення NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ в дозі 0,2 мг/л питної води (I дослідна група) концентрація ЗЛ у плазмі крові щурів на 14- і 28-му добу статистично не змінювалася за значенням відносно контролю, на 42- і 56-ту добу – знижувалась на 6,5 і 4,6 % ($P < 0,05$), а через 14 діб після припинення введення – знов наближалась до контрольних значень показника. Схожу динаміку реєстрували і за введення вищих доз наночастинок: у II та III дослідних групах (1,0 та 2,0 мг/л питної води) на 14- і 28-му добу рівень показника не відрізнявся від контролю, на 42- і 56-ту добу – знижувався у середньому на 5,6 і 5,6 % ($P < 0,05$) та на 7,8 і 4,6 % ($P < 0,05$), а через 14 діб після припинення введення NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ – наближався до контрольного рівня відповідно (табл. 2).

Уміст ТГЛ у плазмі крові щурів I дослідної групи, які отримували NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ у дозі 0,2 мг/л питної води, за значенням не набував вірогідних відхилень від контрольного показника протягом усього терміну досліджень. У II дослідній групі (1,0 мг/л питної води) концентрація ТГЛ на 14-ту добу перевищувала контроль на 5,9 % ($P < 0,05$), на 28- і 42-гу добу – знижувалась на 8,4 і 6,4 % ($P < 0,05$) відповідно, тоді як, починаючи з 42-ї доби й до завершення експерименту – її статистичних змін не спостерігали. За введення NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ в дозі 2,0 мг/л питної води значення показника у щурів III дослідної групи на 14-ту добу не мали вірогідних відхилень, на 28- і 42-гу добу – знижувалися на 7,5 і 7,3 % ($P < 0,05$), на 56-ту добу – не мали змін, тоді як через 14 діб після припинення – підвищувалися на 4,7 % ($P < 0,05$) відносно контролю відповідно (табл. 2).

Під час дослідження концентрації первинних продуктів ПОЛ встановлено, що за введення наночастинок в дозі 0,2 мг/л питної води (I дослідна група) вміст ДК у плазмі крові тварин на 14- і 28-му добу вірогідно не змінювався, на 42- і 56-ту добу – знижувався на 4,1 і 5,7 % ($P < 0,05$), залишаючись нижчим за контрольний рівень й через 14 діб після припинення введення на 6,9 % ($P < 0,05$) відповідно. У щурів II дослідної групи (1,0 мг/л питної води) протягом усього терміну досліджень не спостерігали вірогідних змін показника відносно контролю. У тварин III дослідної групи (2,0 мг/л питної води) на 14- і 28-му добу статистичних змін рівня ДК у плазмі крові не

Таблиця 2

Динаміка показників ліпідного обміну в плазмі крові щурів, які отримували з питною водою NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ у діапазоні доз (M±m; n=7)

Групи тварин		Терміни досліджень, доба				
		14	28	42	56	14 після припинення введення
ЗХС, ммоль/дм³						
Контроль		2,46±0,028	2,45±0,017	2,46±0,012	2,38±0,018	2,37±0,025
Дослідні	I	2,39±0,024	2,39±0,027	2,39±0,027	2,43±0,022	2,42±0,019
	II	2,35±0,023*	2,37±0,026	2,37±0,020*	2,39±0,022	2,35±0,031
	III	2,39±0,030	2,34±0,015*	2,28±0,018*	2,41±0,020	2,43±0,028
ЗЛ, г/дм³						
Контроль		0,88±0,022	1,00±0,021	1,07±0,015	1,08±0,012	1,02±0,016
Дослідні	I	0,90±0,019	1,00±0,018	1,00±0,016*	1,03±0,010*	1,03±0,012
	II	0,87±0,009	1,00±0,015	1,01±0,018*	1,02±0,010*	1,03±0,017
	III	0,88±0,014	0,91±0,013	1,00±0,011*	1,03±0,011*	1,03±0,014
ТГЛ, ммоль/дм³						
Контроль		1,01±0,010	1,07±0,009	1,10±0,017	1,08±0,010	1,07±0,008
Дослідні	I	1,05±0,013	1,06±0,009	1,08±0,010	1,09±0,012	1,06±0,006
	II	1,07±0,009*	0,98±0,008*	1,03±0,010*	1,08±0,012	1,08±0,007
	III	1,02±0,013	0,99±0,012*	1,02±0,014*	1,09±0,009	1,12±0,012*

*Примітки тут і далі: I дослідна група – NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ у дозі 0,2 мг/л (≈ 0,03 мг/кг маси тіла); II дослідна група – NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ у дозі 1,0 мг/л (≈ 0,15 мг/кг маси тіла); III дослідна група – NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ у дозі 2,0 мг/л (≈ 0,30 мг/кг маси тіла); * – (P < 0,05) – різниця вірогідна проти значень показників у тварин контрольної групи.*

виявляли, тоді як на 42- і 56-ту добу після введення – спостерігали підвищення показника у середньому на 8,4 і 6,6 % (P < 0,05) відповідно, яке через 14 діб після припинення введення наночастинок було вже не вірогідним відносно контрольного рівня показника (табл. 3).

Концентрація МДА у плазмі крові щурів I дослідної групи (0,2 мг/л питної води) з 14- по 56-ту добу досліду статистично не відрізнялась відносно її контрольного рівня, але через 14 діб після припинення введення наночастинок – знижувалася на 6,5 % (P < 0,05) (табл. 3). У плазмі крові тварин II дослідної групи (1,0 мг/л питної води) вміст МДА за значенням протягом усього терміну досліджень вірогідних змін не набував. Але, за введення NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ у дозі 2,0 мг/л питної води (III дослідна група) значення показника МДА у плазмі крові щурів на (28-56)-ту добу мали тенденцію щодо підвищення, яку через 14 діб після припинення введення не спостерігали (табл. 3).

Значення загальної АОА у плазмі крові щурів I дослідної групи (0,2 мг/л питної води), починаючи з 28-ї та на 42-; 56-ту добу після введення і через 14 діб після припинення введення зростали у середньому на 8,4 % та 13,7 %; 8,9 % і 8,7 % (P < 0,05) відповідно відносно контрольного рівня показника. У плазмі крові щурів II дослідної групи (1,0 мг/л питної води) рівень загальної АОА за % інгібіції підвищувався лише на 28- і 42-гу добу після введення на 5,7 % і 5,8 % (P < 0,05), а на 56-ту добу та через 14 діб після припинення введення – за значенням наближався до контрольного рівня показника. За введення наночастинок у дозі 2,0 мг/л питної води (III дослідна група) спостерігали дещо іншу тенденцію у динаміці змін: рівень показника на 28- і 42-гу добу після введення перевищував контрольний показник на 16,5 і 6,5 % (P < 0,05), а на 56-ту та через 14 діб після припинення введення – знижувався на 6,9 та 6,8 % (P < 0,05) відповідно (табл. 3).

Рівень каталазної активності в плазмі крові щурів I дослідної групи (0,2 мг/л питної води) протягом терміну введення наночастинок знижувався відносно контрольного показника, що на 14-; 28-; 42- та 56-ту добу після початку введення у середньому складало 46,2 %; 13,5 %; 18,4 % та 12,1 % (P < 0,05), тоді як через 14 діб після припинення введення наночастинок – навпаки, зростав на 15,5 % (P < 0,05) відповідно. У плазмі крові щурів II дослідної групи (1,0 мг/л питної води) якщо спочатку досліду (на 14-ту діб після введення) активність каталази знижувалась на 32,6 % (P < 0,05), тоді як через 28 і 42 доби – спостерігали лише тенденцію до зниження, через 56 діб – її значення були вірогідно низькими у середньому на 20,0 %, а через 14 діб після припинення введення – наближались до контрольного рівня ензиму відповідно. У плазмі крові щурів III дослідної групи (2,0 мг/л питної води) ензиматична активність, починаючи з 14-ї та до 56-ї доби надходження NP $LaVO_4:Eu^{3+}$, знижувалася відносно контролю у середньому на 22,4 % (P < 0,05), а її значення через 14 діб після припинення введення наночастинок наближались до рівня контрольної активності показника (табл. 4).

Установлено, що активність АЛТ у плазмі крові щурів I дослідної групи (0,2 мг/л питної води) на 28- та 42-ту добу після введення NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ знижувалась відносно контролю, що у середньому становило 33,4 та 23,8 % (P < 0,05), починаючи з 56-ї доби та через 14 діб після припинення введення значення ензиматичної активності підвищувались та статистично не відрізнялись від її контрольного рівня відповідно. Активність АЛТ у плазмі крові щурів II і III дослідних груп (1,0 і 2,0

Таблиця 3

Динаміка показників інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів та її загальної антиокиснювальної регуляції у плазмі крові щурів, які отримували з питною водою NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ у діапазоні доз (M±m; n=7)

Групи тварин		Терміни досліджень, доба				
		14	28	42	56	14 після припинення введення
ДК, мкмоль/дм³						
Контроль		38,80±0,24	36,66±0,16	36,66±0,26	37,75±0,22	39,75±0,14
Дослідні	I	38,33±0,27	36,01±0,25	35,17±0,17*	35,60±0,26*	37,00±0,20
	II	38,77±0,18	36,01±0,29	35,94±0,19	37,53±0,29	38,88±0,32
	III	38,01±0,28	36,63±0,21	39,75±0,23*	40,26±0,23*	39,31±0,22
МДА, ΔD/см³						
Контроль		7,43±0,068	7,06±0,046	6,98±0,068	7,15±0,045	7,51±0,063
Дослідні	I	7,30±0,120	7,04±0,063	6,85±0,100	6,90±0,079	7,02±0,038*
	II	7,33±0,099	7,05±0,031	6,94±0,062	7,10±0,120	7,52±0,067
	III	7,23±0,096	7,15±0,039	7,18±0,061	7,33±0,030	7,46±0,074
Загальна АОА, % інгібіції						
Контроль		62,47±0,54	61,19±0,45	61,61±0,38	60,72±0,47	60,48±0,73
Дослідні	I	61,11±0,58	66,35±0,49*	68,93±0,51*	66,14±0,73*	65,77±0,78*
	II	64,83±0,87	64,68±0,51*	64,12±0,55*	61,23±0,42	59,67±0,55
	III	64,09±0,80	71,27±0,55*	64,57±0,41*	56,52±0,47*	56,39±0,61*

Таблиця 4

Динаміка рівня каталазної активності та активності амінотрансфераз у плазмі крові щурів, які отримували з питною водою NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ у діапазоні доз (M±m; n=7)

Групи тварин		Терміни досліджень, доби				
		14	28	42	56	14 після припинення введення
Активність каталази, мкат/дм³						
Контроль		7,22±0,10	7,88±0,15	10,88±0,15	14,85±0,13	6,31±0,15
Дослідні	I	3,89±0,10*	6,82±0,17*	8,88±0,12*	13,06±0,16*	7,28±0,31*
	II	4,86±0,14*	7,34±0,14	10,75±0,20	11,88±0,17*	6,55±0,12
	III	6,46±0,12*	6,33±0,17*	9,44±0,14*	8,04±0,15*	6,40±0,15
Активність АЛТ, ммоль/год×дм³						
Контроль		3,48±0,024	3,38±0,024	2,69±0,025	2,60±0,023	2,12±0,018
Дослідні	I	3,40±0,030	2,25±0,029*	2,05±0,038*	2,56±0,050	2,20±0,029
	II	2,64±0,055*	2,05±0,028*	1,57±0,026*	2,06±0,034*	2,15±0,040
	III	2,15±0,024*	1,51±0,040*	1,41±0,032*	1,94±0,047*	2,25±0,025*
Активність АСТ, ммоль/год×дм³						
Контроль		3,02±0,039	2,96±0,030	2,72±0,052	2,49±0,030	2,05±0,035
Дослідні	I	2,80±0,041*	2,64±0,068*	2,48±0,046*	2,78±0,037*	2,55±0,050*
	II	2,69±0,035*	2,34±0,051*	1,69±0,048*	1,74±0,042*	1,77±0,040*
	III	2,07±0,052*	2,11±0,023*	1,90±0,040*	2,19±0,024*	1,85±0,042*

мг/л питної води) також знижувалась протягом терміну введення за її контрольні значення (P < 0,05): через 14 діб – на 24,1 і 38,2 %, через 28 діб – на 39,3 і 55,3 %, через 42 доби – на 41,6 і 47,6 % та на 56-ту добу – на 20,8 і 25,4 % відповідно. Проте, через 14 діб після припинення введення наночастинок значення ензиматичної активності в щурів II дослідної групи вже не набували статистичних змін, а III дослідної групи – підвищувалися відносно таких у контролі у середньому на 6,1 % (P < 0,05) відповідно (табл. 4).

Активність іншої амінотрансферази – АСТ у плазмі крові щурів I дослідної групи (0,2 мг/л питної води), починаючи з 14-ї та до 42-ї доби введення наночастинок знижувалась щодо значень контрольного показника, що у середньому складало 9,0 % (P < 0,05), тоді як через 56 діб введення і через 14 діб після припинення введення наночастинок її рівень зростав відповідно на 11,6 і 24,4 % (P < 0,05). Активність АСТ у плазмі крові щурів II і III дослідних груп (1,0 і 2,0 мг/л питної води) мала однаковий характер змін: протягом усього терміну надходження NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ її значення були нижчими за показник контрольної групи, що на 14-; 28-; 42- та 56 діб після введення наночастинок зниження становило 10,9 і 31,5 %; 20,9 і 28,7 %; 37,9 і 30,1 % та 30,1 і 12,0

% (P < 0,05) відповідно. Проте, через 14 діб після припинення введення NP $LaVO_4$:Eu^{3+} у плазмі крові щурів II і III дослідних груп активність цього ензиму залишалась зниженою за значенням у середньому на 13,7 і 9,8 % (P < 0,05) відповідно відносно контролю (табл. 4).

Отже, під час розрахунку коефіцієнту де Рітіса (кількісне співвідношення активності АСТ до активності АЛТ) встановлено, що середній його показник за весь термін досліду в щурів контрольної групи становив 0,94; за введення NP $LaVO_4$:Eu^{3+} у дозі 0,2 мг/л питної води (I дослідна група) – 1,08; у дозі 1,0 мг/л питної води (II дослідна група) – 0,98 і у дозі 2,0 мг/л питної води (III дослідна група) – 1,13 (рис. 2).

Слід зазначити, що коефіцієнт де Рітіса за значенням у середньому у всіх групах знаходився у межах фізіологічної норми (0,91-1,75), проте після припинення введення NP $LaVO_4$:Eu^{3+} залишався в межах нормативних значень у щурів І дослідної групи, тоді як II і III дослідних груп – був нижчим межі його референтного рівня.

Обговорення. На сьогодні бракує досліджень щодо з'ясування токсико-біохімічного характеру дії наночастинок рідкісноземельних металів в експериментах *in vivo*. Погляди деяких вчених свідчать (Borysevych, 2009; Greulich et al., 2012; Kutsan et al., 2016; Vrček et al., 2016), що головною особливістю металів у нанорозмірному стані є їх менша токсичність порівняно з традиційно використовуваними солями відповідних металів.

Отже, за підсумком отриманих результатів біохімічних досліджень щодо інтенсивності процесів ПОЛ (за рівнем утворення первинних і кінцевих продуктів ліпопероксидації) та їх антиокиснювальної регуляції (за рівнем основних субстратів ліпопероксидації, загальної та ензимної ланки АОА) можна підкреслити наступне. Для наночастинок ортованадату лантану характерним є дозозалежне зниження структурних показників ліпідного обміну: за введення NP $LaVO_4$:Eu^{3+} у дозі 0,2 мг/дм^3 питної води у крові щурів реєстрували лише тенденції до зниження ЗХС, ТГЛ та ЗЛ (P < 0,05)) з 14- по 42-гу добу введення,

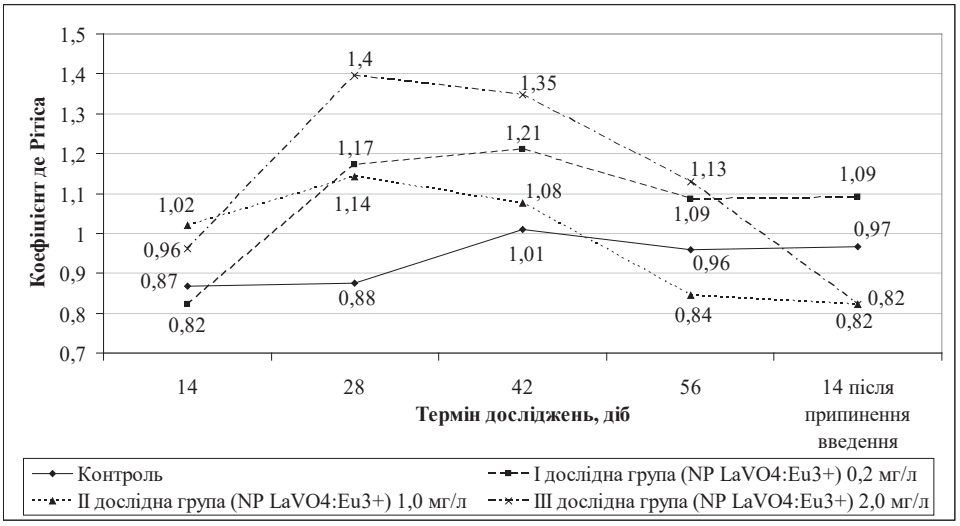

Рис. 2. Динаміка показника коефіцієнту де Рітіса у плазмі крові щурів за умов уведення з водою NP $LaVO_4$:Eu^{3+} у діапазоні доз (M±m; n=7)

тоді як за введення наночастинок у вищих дозах (1,0 і 2,0 мг/дм^3 питної води) визначали їх вірогідне зниження відносно контролю та, починаючи з 56-ї доби досліду, їх часткове відновлення до фізіологічних значень показників. Поряд з цим, за введення NP $LaVO_4$:Eu^{3+} у дозах 0,2 і 1,0 мг/дм^3 питної води призводило до зниження утворення токсичних продуктів ліпопероксидації (ДК і МДА; (P < 0,05)) на тлі підвищення загальної АОА та коливальних змін її ензимної ланки – каталазної активності, що може носить адаптаційно-компенсаторний характер.

Так, визначене посилення загальної АОА вказує про адаптаційну індукцію структурних ендогенних антиоксидантів (наприклад, аскорбат, SH-групи, GSH, церулоплазмін, цитохром, металотіонеїни тощо) в організмі щурів під впливом NP $LaVO_4$:Eu^{3+} за умов перебігу кормового стресу, а гальмування каталазної активності – є ілюстрацією компенсаторного витрачання ензиматичної ланки АОС. Визначена активація каталази на тлі уповільнення інтенсивності процесів ліпопероксидації (за зниженням рівня продуктів ПОЛ), у щурів І дослідної групи на 56-ту добу після введення та через 14 діб після припинення введення наночастинок є адаптивною реакцією пристосування клітин до підвищення в організмі дослідних тварин інтенсивності катаболічних процесів (Marques et al., 2015; Serova et al., 2016; Dyomshina et al., 2017).

Враховуючи на те, що NP $LaVO_4$:Eu^{3+} у дозі 0,2 мг/дм^3 питної води здатні сприяти уповільненню інтенсифікації процесів ПОЛ (за рівнем утворення продуктів ліпопероксидації) в організмі щурів, як опосередковано, так й безпосередньо, через процеси нормалізації вільнорадикального окиснення блокується цитолітичний синдром, тобто наночастинки металів у певних дозах можуть виступати як антиоксиданти – «пастки» радикалів (Prylutska et al., 2008; Falfushynska et al., 2013). Проте, більш стабільний рівень продуктів ліпопероксидації в крові щурів II дослідної групи (1,0 мг/дм^3 питної води) можна пояснити тим, що окиснювальні форми протеїнів модифікуються за рахунок продуктів ПОЛ через протеолітичні системи

та індукцію фактору транскрипції в Т-лімфоцитах (Russel & Fukunga, 1990; Oliver et al., 1998).

На більш виражений ступень пошкодження біомембран клітин у щурів, яким перорально вводили NP $LaVO_4$:Eu^{3+} у дозі 2,0 мг/л питної води, вказує надлишкове накопичення в їх організмі первинних продуктів ПОЛ дієнових кон'югатів на 42- і 56-ту добу після введення, що характеризувалося спочатку посиленням загальної АОА, а у подальшому – виснаженням обох ланок АОС (витрачання структурних АО-ресурсів з 56-ї доби поряд із зниженням каталазної активності – на усіх строках досліджень; ($P < 0,05$)), чому передувало на 28- і 42-гу добу експерименту компенсаторне витрачання основних субстратів ліпопероксидації (ЗЛ; ЗХС; ТГЛ; ($p<0,05$)). Проте, отримані результати слугуватимуть ознакою розвитку деструктивних протеолітичних процесів в організмі тварин цієї групи та свідчать про цитотоксичний вплив NP $LaVO_4$:Eu^{3+} у надмірній дозі на мембрани клітин.

Слід зазначити, що у даному випадку (за умов тривалого надходження з питною водою 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 $LaVO_4$:Eu^{3+}. Це є ознакою розвитку деструктивних процесів, пов'язане з денатурацією антиоксидантних ензимів токсичними продуктами ліпопероксидації, похідними окиснювальної модифікації білків та іншими метаболітами. Отже, визначена інтенсифікація процесів ПОЛ у тварин за впливу NP $LaVO_4$:Eu^{3+} у дозі 2,0 мг/л питної води зумовлена, очевидно, їх прооксидантним впливом. Отже, цитотоксична дія NP $LaVO_4$:Eu^{3+} є дозозалежною та носить мембранотропний характер. Очевидно, що у тварин цієї групи не вдається призупинити пошкодження у клітинних мембранах через компенсаторні реакції, тому відбувається розвиток окисного стресу через інтенсифікацію процесів окисної модифікації білків на фоні надвисоких значень первинних продуктів ліпопероксидації – ДК і фізіологічних кінцевого продукту – МДА, що носить руйнівний характер (Jia et al., 2009). Вважають, що молекулярні механізми посилення реактивності клітин крові за впливу наночастинок металів проявляється у вивільненні внутрішньоклітинного Ca^{2+}, активації Src-кіназ, фосфорилюванні внутрішньоклітинних білків (Prylutska et al., 2012). Так, висока гемосумісність графену зумовлена поєднанням його гідрофільних властивостей з екрануванням негативного заряду гідроксильних і карбоксильних груп, за цитотоксичної дії – збільшується гідрофільна взаємодія, наслідком якої є активна акумуляція наночастинок на клітинній мембрані та порушення її цілісності.

Відомо, що ураження або інгібіція активності природної АОС, функція якої полягає у запобіганні спонтанного окиснення, призводить через ушкодження біомембран до змін важливих метаболічних процесів – інактивації ензимів та розладу головних систем детоксикації (Rosenberger, 1990; Bono, 1994). На підвищення інтенсивності деструктивних процесів у печінці тварин через розвиток оксидативного стресу за впливу наночастинок металів вказує також динаміка гепатоспецифічних ензимів у плазмі крові щурів. У щурів І дослідної групи (0,2 мг/дм^3 питної води) на початкових термінах досліджень ((14-42)-га доба) визначали гальмування ензиматичної активності обох амінотрансфераз, але, починаючи з 56-ї доби, реєстрували індукцію активності АЛТ і АСТ, яка супроводжувалась підвищенням її значень ($P < 0,05$) та зберігалася вищою за контрольний рівень у фізіологічних межах й через 14 діб після припинення надходження NP $LaVO_4$:Eu^{3+}. Це вказує на спроможність наночастинок сприяти відновленню процесів переамінування в печінці тварин у фізіологічних межах.

Активність амінотрансфераз (АЛТ і АСТ; ($P < 0,05$)) у щурів за введення NP $LaVO_4$:Eu^{3+} у дозах 1,0 і 2,0 мг/дм^3 питної води знижувалась з часом впродовж введення, а зміни її значень не набували зворотного характеру в плазмі крові щурів цих груп навіть через 14 діб після припинення введення наночастинок. Отже, визначені зміни активності амінотрансфераз призвели до зниження коефіцієнту де Рітіса у щурів ІІ і ІІІ дослідних груп після припинення введення NP $LaVO_4$:Eu^{3+}. Визначене стабільне пригнічення активності АЛТ за впливу наночастинок підвищених дозах пояснюється, насамперед, розвитком протеолітичних процесів, та свідчать не лише про перенаправлення метаболічних процесів (Bono, 1994), а й про порушення енергетичних процесів у організмі щурів під час біотрансформації металів. При цьому, АСТ здатна брати участь у забезпеченні цитоплазми субстратами для глюконеогенезу при перетворенні пірувату до глюкози (Begriche et al., 2011; Joshi et al., 2014; Shan et al., 2015).

Отже, характер змін біохімічних маркерів цитотоксичності наночастинок металів залежить від їх дози (концентрації), тривалості впливу та може значно відрізнятись у межах одного класу наноматеріалів. Проте, з'ясування біохімічної і токсикологічної характеристики дії дослідних наночастинок металів дозволяє теоретично обґрунтувати безпечні регламенти їх використання на цільових тваринах і птиці.

Висновки. За підсумком результатів біохімічних досліджень встановлено, що за умов кормового стресу NP $LaVO_4$:Eu^{3+} у дозах 0,2 і 1,0 мг/дм^3 питної води (≈ 0,03 і ≈ 0,15 мг/кг маси тіла) викликають адаптогенну дію на організм білих щурів із оптимальним терміном застосування – 56 і 28 діб відповідно. Мембранопротективні ефекти NP $LaVO_4$:Eu^{3+} у організмі щурів цих дослідних груп у цілому виявлялися у відновленні процесів переамінування, уповільненні утворення продуктів ПОЛ (зниження рівня ДК і МДА; ($P < 0,05$)) у фізіологічних межах поряд із визначеним посиленням загальної АОА та адаптаційною активацією каталази ($P < 0,05$) у порівнянні з тваринами контрольної та ІІІ дослідної груп відповідно. Проте, тривале пероральне введення NP $LaVO_4$:Eu^{3+} у дозі 2,0 мг/дм^3 питної води (≈ 0,30 мг/кг маси тіла) в організмі щурів спричинюють гепато(цито-)токсичну дію, що має незворотній характер та супроводжується зниженням рівня структурних показників ліпідного обміну (ЗХС, ТГЛ та ЗЛ; ($P < 0,05$)), витрачанням обох ланок антиоксидантних ресурсів (зниження загальної АОА та каталазної активності; ($P < 0,05$)) та індукцією інтенсивності процесів ліпопероксидації (надмірне утворення токсичних

мембранальтеруючих продуктів – ДК; (P < 0,05)) поряд із визначеною гіперензимемією АЛТ і гіпоензимемією АСТ (P < 0,05) відповідно.

Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку є дослідження розподілу Лантану в організмі білих щурів за умов кормового стресу.

Бібліографічні посилання:

1. Begriche, K., Massart, J., & Robin, M.-A. (2011). Drug-induced toxicity on mitochondria and lipid metabolism: Mechanistic diversity and deleterious consequences for the liver. J Hepatol, 54, 773–794.
2. Bono, D. P. (1994). Free radicals and antioxidants in vascular biology: the roles of reaction kinetics, environment and substrate turnover. QJM, 87(8), 445–453.
3. Borysevych, V. B. (2009). Nanotekhnolohiia u veterynarnii medytsyni (vprovadzhennia innovatsiinykh tekhnolohii) [Nanotechnology in veterinary medicine (introduction of innovative technologies)]. K.: TOV Nanomaterialy i nanotekhnolohii. 232. (in Ukrainian)
4. Cai, L., Nyachoti, C. M., & Kim, I. H. (2018). Impact of rare earth element-enriched yeast on growth performance, nutrient digestibility, blood profile, and fecal microflora in finishing pigs. Canadian Journal of Animal Science, 98(2), 347–353. https://doi.org/10.1139/cjas-2017-0089
5. 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. Livestock Science, 172, 43–49. https://doi.org/10.1016/j.livsci.2014.11.013
6. Chystiakova, E.Ie., Smolienko, N.P., Bielkina, I.O., Korenieva, Ye.M., Klochkov, V.K. & Velychko N.F. (2020). Vykorystannia nanochastynok ortovanadativ ridkisnozemelnykh elementiv dlia korektsii reproduktyvnykh rozladiv v eksperymenti [The use of orthovanadate nanoparticles of rare earth elements for the correction of reproductive disorders in an experiment]. Zdobutky ta dosiahnennia prykladnykh ta fundamentalnykh nauk XXI stolittia: materialy mizhnarodnoi naukovoi konferentsii (7 serpnia, Cherkasy, Ukraina: MTsND), 1, 112-115. https://doi.org/10.36074/07.08.2020.v1.10 (in Ukrainian)
7. 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.
8. Diet. Meat Free Rat and Mouse Diet (SF00-100) (2015): URL: https://www.specialtyfeeds.com/new/wp-content/uploads/2022/06/meat_free_rm.pdf
9. DSTU 4687:2006. Kombikormy, premiksy, vitaminni preparaty, produktsiia ptakhivnytstva. Metody vyznachennia vitaminiv A, E, V2 ta karotynoidiv [Compound feed, premixes, vitamin preparations, poultry products. Methods of determination of vitamins A, E, B2 and carotenoids]. Kyiv: Derzhspozhyvstandart Ukrainy, 20. (in Ukrainian)
10. DSTU EN 14082:2019. Produkty kharchovi. Vyznachennia vmistu svyntsiu, kadmiiu, tsynku, midi, zaliza ta khromu metodom atomno-absorbtsiinoi spektrometrii (AAS) pislia sukhoho ozolennia [Food products. Determination of lead, cadmium, zinc, copper, iron and chromium content by atomic absorption spectrometry (AAS) after dry ashing] (EN 14082:2003, IDT). Kyiv: Derzhspozhyvstandart Ukrainy, 18. (in Ukrainian)
11. DSTU ISO 5983:2003. Kormy dlia tvaryn. Vyznachennia vmistu azotu i obchyslennia vmistu syroho bilka metodom Kieldalia [Fodder for animals. Determination of nitrogen content and calculation of crude protein content by the Kjeldahl method.]. Vved. 2005-07-01. Kyiv : Derzhspozhyvstandart Ukrainy, 2007, 12. (in Ukrainian)
12. DSTU ISO 6492:2003. Kormy dlia tvaryn. Vyznachennia vmistu zhyru [Fodder for animals. Determination of fat content]. Vved. 2005-07-01. Kyiv : Derzhspozhyvstandart Ukrainy, 2005, 12. (in Ukrainian)
13. DSTU ISO 6865:2004. Kormy dlia tvaryn. Vyznachennia vmistu syroi klitkovyny metodom promizhnoho filtruvannia [Fodder for animals. Determination of the content of crude fiber by the method of intermediate filtration]. Vved. 2004-11-30. Kyiv : Derzhspozhyvstandart Ukrainy, 2004, 14. (in Ukrainian)
14. Durmuş, O., & Bölükbaşı, Ş. C. (2015). Biological activities of lanthanum oxide in laying hens. The Journal of Applied Poultry Research, pfv052. https://doi.org/10.3382/japr/pfv052
15. Dyomshina, O. O., Ushakova, G. O., & Stepchenko, L. M. (2017). The effect of biologically active feed additives of humilid substances on the antioxidant system in liver mitochondria of gerbils. Reg. Mech. Biosyst, 8(2), 185–190.
16. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe. Strasbourg, 1986, 53.
17. Falfushynska, H. I., Hnatyshyna, L. L., Turta, O. O., Stoliar, O. B., Mitina, N. Ie., Zaichenko, O. S. & Stoika, R. S. (2013). Funktsii metalotioneiniv na systemy antyoksydantnoho zakhystu za dii kobalt- ta tsynkvmisnykh nanokompozytiv na karasia sribliastoho Carassius auratus gibelio [Functions of metallothioneins on antioxidant protection systems under the action of cobalt- and zinc-containing nanocomposites on silver crucian carp Carassius auratus gibelio]. Ukr Biochem J, 85(3), 52–61. https://doi.org/10.15407/ubj85.03.052 (in Ukrainian)
18. Fang J, Huang Y, & Gong H. (1994). A study of feeding rare earth elements to black-bone silky fowl. Fujian J. Husb. Vet., 3, 28-9.
19. Goc, A. (2006). Biological activity of vanadium compounds. Open Life Sciences, 1(3). 314–332 https://doi.org/10.2478/s11535-006-0029-z
20. Greulich, C., Braun, D., Peetsch, A., Diendorf, J., Siebers, B., Epple, M., & Köller, M. (2012). The toxic effect of silver ions and silver nanoparticles towards bacteria and human cells occurs in the same concentration range. RSC Advances, 2(17), 6981. doi:10.1039/c2ra20684f
21. Grygorova, G. V., Klochkov, V. K., Sedyh, O. O., & Malyukin, Yu. V. (2013). Coagulation of Colloidal Solutions of Rod-Like Luminescent Nanoparticles nLaVO4: Eu3+. Chemistry, Physics and Technology of Surface, 4(2), 202-210.

22. Gruzewska, K., Michno, A., Pawelczyk, T., & Bielarczyk, H. (2014). Essentiality and toxicity of vanadium supplements in health and pathology. J. Physiol. Pharmacol. 65(5), 603-611.
23. Jia, H. Y., Liu, Y., Zhang, X. J., Han, L., Du, L. B., Tian, Q., & Xu, Y. C. (2009). Potential Oxidative Stress of Gold Nanoparticles by Induced-NO Releasing in Serum. Journal of the American Chemical Society, 131(1), 40–41. https://doi.org/10.1021/ja808033w
24. Joshi, M., Sodhi, K. S., & Pandeyetal, R. (2014). Cancer chemotherapy and hepatotoxicity: anupdate. IndoAm J Pharm Res, 4(6), 2976–2984.
25. Klochkov, V. K., Grigorova, A. V., Sedyh, O. O. & Yu.V. Malyukin (2012). Characteristics of $nLnVO_4$: Eu^{3+}(Ln = La, Gd, Y, Sm) sols with nanoparticles of different shapes and sizes. J. Appl. Spectrosc., 79(5), 726-730. https://doi.org/10.1007/s10812-012-9662-7
26. Klochkov, V. K., Malyshenko, A. I., Sedykh, O. O., & Y. V. Malyukin (2011). Wet chemical synthesis and characterization of luminescent colloidal nanoparticles: $ReVO_4$: Eu^{3+}(Re = La, Gd, Y) with rodlike and spindlelike shape. Functional materials, 18(1), 111-115. http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/135437
27. Kutsan, O. T., Romanko, M. Ie., Orobchenko, O. L., & Ushkalov, V. O. (2016). Toksyko-biokhimichna otsinka nanometaliv za systemnymy markeramy pry zastosuvanni u veterynarnii medytsyni [Toxico-biochemical assessment of nanometals by systemic markers when used in veterinary medicine]. Kharkiv: NTMT. 328. (in Ukrainian)
28. Liu, Q., Wang, C., Huang, Y. X., Dong, K. H., Yang, W. Z., & Wang, H. (2008). Effects of lanthanum on rumen fermentation, urinary excretion of purine derivatives and digestibility in steers. Animal Feed Science and Technology, 142(1-2), 121–132. https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2007.08.002
29. Maliukina, M. Iu., Piliai, L. V., Siedykh, O.O., Klochkov, V. K., & Kavok, N.S. (2018). Ahrehatsiina stiikist nanochastynok na osnovi ridkisnozemelnykh elementiv v riznomu mikrootochenni ta biolohichnykh seredovyshchakh [Aggregation stability of nanoparticles based on rare earth elements in various microenvironments and biological environments]. Biofizychnyi visnyk, (40), 5-16. https://doi.org/10.26565/2075-3810-2018-40-01 (in Ukrainian)
30. Marques, G. L., Neto, F. F., & Oliveira, C. A. (2015). Oxidative damage in the aging heart: An experimental rat model. The Open Cardiovasc. Med. J., 9, 78–82.
31. Oliver, A. E., Crowe, L. M., & Crowe, J. H. (1998). Method for dehydration-tolerance: depression of the phase transition temperature in dry membranes and carbohydrate vitrification. Seed Sci Res, 8(2), 211–221.
32. Prokopiuk V.Yu., Tkachenko, A.S., Onishchenko A.I…. Klochkov, V.K. (2022). LaVO4: Eu3+ nanoparticles show no genotoxicity on fibroblast cultures. The International research and practice conference “Nanotechnology and nanomaterials” (NANO-2022). Abstract Book of participants of the International research and practice conference, 25–27 August 2022, Lviv. Edited by Dr. Olena Fesenko. Kyiv: LLC APF POLYGRAPH SERVICE, 238.
33. Prylutska, S. V., Rotko, D. M., Prylutskyi, Yu. I., & Rybalchenko, V. K. (2012). Toksychnist vuhletsevykh nanostruktur u systemakh in vitro ta in vivo [Toxicity of carbon nanostructures in in vitro and in vivo systems]. Such Probl Toks Kharch Khim Bezpeky, 3–4(58–59), 49–57. (in Ukrainian)
34. Prylutska, S. V., Grynyuk, I. I., Matyshevska, O. P., Prylutskyy, Y. I., Ritter, U., & Scharff, P. (2008). Anti□ oxidant Properties of C60 Fullerenes in vitro. Fuller, Nanotub Carbon Nanostruct, 16(5-6), 698–705. https://doi.org/10.1080/15363830802317148
35. Reka, D., Thavasiappan, V., Selvaraj, P., Arivuchelvan, A. & Visha, P. (2019). Influence of rare earth elements on production performance in post peak layer chickens Journal of Entomology and Zoology Studies, 7(2), 292-295.
36. Renner, L., Schwabe, A., Döll, S., Höltershinken, M., & Dänicke, S. (2011). Effect of rare earth elements on beef cattle growth performance, blood clinical chemical parameters and mitogen stimulated proliferation of bovine peripheral blood mononuclear cells in vitro and ex vivo. Toxicology Letters, 201(3), 277–284. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.01.014
37. Rosenberger, G. (1990). Die klinische Untersuchung des Rindes / G. Dirksen, H.-D. Gründer, M. Stöber (Hrsg.). 3 Aufl. Berlin ; Hamburg : Paul Parey, 1990, 531.
38. Russel, N. J., & Fukunga, N. A. (1990). Comparison of thermal adaptation of membrane lipids in psychrophilic and thermophilic bacteria. FEMS Microbiol Rev, 75(2–3), 171–182.
39. Scibior, A., Pietrzyk, L., Plewa, Z., & Skiba, A. (2020). Vanadium: Risks and possible benefits in the light of a comprehensive overview of its pharmacotoxicological mechanisms and multi-applications with a summary of further research trends. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 126508. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126508
40. Serova, D., Taran, O., & Domshyna, O. (2016). Biolohichna aktyvnist preparativ na osnovi huminovykh rechovyn u pechintsi pishchanok [Biological activity of preparations based on humic substances in the liver of gerbils]. Visn. Dnipr. un–tu. Biolohiia, Ekolohiia, 24(2), 410–415. (in Ukrainian)
41. Shan, H., Yan, R., & Diaoetal, J. (2015). Involvement of caspases and their upstream regulators in myocardial apoptosis in a rat model of selenium deficiency-induced dilated cardiomyopathy. J Trace Elements Med Biol, 31, 85–91.
42. Stattia 26 Zakonu Ukrainy № 5456-VI vid 16.10.2012 r. (2012). «Pro zakhyst tvaryn vid zhorstokoho povodzhennia» [On the protection of animals from cruel treatment]. (in Ukrainian)
43. Stegnij, B.T., Kovalenko, L.V., Roman'ko, M.Je., Ushkalov, V.O., Dolec'kyj, S.P., Bojko, V.S., Krotovs'ka, Ju.M. & Matjusha, L.V. (2009). Metodychni rekomendacii' «Metody perekysnogo okysnennja lipidiv ta jogo reguljacija u biologichnyh ob’jektah». [Methodical recommendations “Methods of peroxide oxidation of lipid and that regulation in biological processes”]. 64. (in Ukrainian)
44. 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. https://doi.org/10.5713/ajas.19.0242
45. Vlizlo, V. V., Fedoruk, R. S., & Ratych, I. B. (2012). Laboratorni metody doslidzhen u biolohii, tvarynnytstvi ta

veterynarnii medytsyni : dovidnyk [Laboratory methods of research in biology, animal husbandry and veterinary medicine: a handbook] / pid red. Vlizla V.V., Lviv, SPOLOM, 764. (in Ukrainian)

46. Vrček, I. V., Žuntar, I., Petlevski, R., Pavičić, I., Dutour Sikirić, M., Ćurlin, M., & Goessler, W. (2016). Comparison ofin vitrotoxicity of silver ions and silver nanoparticles on human hepatoma cells. Environmental Toxicology, 31(6), 679–692. https://doi.org/10.1002/tox.22081

47. Wang, M.Q., Xu, Z.R. (2003). Effect of supplemental lanthanum on the growth performance of pigs. Asian-Australas. J. Anim. Sci.., 16, 1360-1363. https://doi.org/10.5713/ajas.2003.1360

48. Wu J, Zhang Z, & Yan J. (1994). An inital study on effect of adding rare earth element on productivity of egg laying breeder hens. Ning. Xia Sci. Technol. Farming For., 4, 36-8.

49. Xun, W., Shi, L., Hou, G., Zhou, H., Yue, W., Zhang, C., & Ren, Y. (2014). Effect of Rare Earth Elements on Feed Digestibility, Rumen Fermentation, and Purine Derivatives in Sheep. Italian Journal of Animal Science, 13(2), 3205. https://doi.org/10.4081/ijas.2014.3205

Masliuk A. V., *PhD student, National Scientific Center «Institute of Experimental and Clinical Veterinary Medicine», Kharkiv, Ukraine*

Orobchenko O. L., *Doctor of Veterinary Sciences, Senior Researcher, National Scientific Center «Institute of Experimental and Clinical Veterinary Medicine», Kharkiv, Ukraine*

Romanko M. Ye., *Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher, State Scientific Research Institute of Laboratory Diagnostics and Veterinary and Sanitary Expertise, Kyiv, Ukraine*

Koreneva Yu. M., *Junior Research Fellow, National Scientific Center «Institute of Experimental and Clinical Veterinary Medicine», Kharkiv, Ukraine*

Klochkov V. K., *Candidate of Chemical Sciences, Senior Researcher, Institute for Scintillation Materials NAS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine*

Yefimova S. L., *Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor, Corresponding member of the National Academy of Sciences of Ukraine, Institute for Scintillation Materials NAS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine*

Kavok N. S., *Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Institute for Scintillation Materials NAS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine*

Kurbatska O. V., *Junior Researcher, National Scientific Center «Institute of Experimental and Clinical Veterinary Medicine», Kharkiv, Ukraine*

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

Based on the proven protective properties of nanoparticles of lanthanum orthovanadate activated by europium (NP $LaVO_4:Eu^{3+}$), a possible direction of their application is the use as a feed additive, since inorganic (oxides, chlorides, nitrates) and organic (citrates, fodder yeast, enriched) lanthanum is already are used in the world animal husbandry, positively affecting the growth qualities of pigs and broiler chickens, egg productivity of laying hens, improve the daily gain and milk production of cattle, the digestibility of nutrients in the diet of sheep. However, the effectiveness of the feed additive implies a long-term introduction into the body of animals and should be confirmed by an improvement in the state of the body under conditions of a stress factor. Therefore, the purpose of this work was to study the state of metabolic parameters of the blood of rats with subchronic oral intake of lanthanum orthovanadate nanoparticles against the background of feed stress. Experimental samples of NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ (rod-shaped geometry; size 8×80 nm; initial concentration 1.0 g/dm^3) were used in the work. Experimental studies on rats were carried out on the basis of the vivarium of the NSC «IEKVM». The object of research was 140 mature male Wistar rats with an initial weight of 220–230 g were used as the object of research. Four groups of animals, 35 rats each, were formed according to the principle of analogues. During the experiment, animals of the control group received drinking water without additives; rats of the experimental group I were fed with a solution of NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ at a dose of 0.2 mg/dm^3 (≈0.03 mg/kg of body weight); II experimental group - at a dose of 1.0 mg/dm^3 (≈ 0.15 mg/kg body weight) and rats III experimental group – at a dose of 2.0 mg/dm^3 (≈ 0.30 mg/kg body weight). Drinking was carried out for 56 days, then it was completed and the rats were observed for another 14 days. An unbalanced diet for nutrients was used as a stress factor. As a result of the work, it was found that under feed stress NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ in doses of 0.2 and 1.0 mg/dm^3 of drinking water (≈0.03 and ≈0.15 mg/kg of body weight) have an adaptogenic effect on the body of whites. rats with the optimal period of application – 56 and 28 days, respectively. However, long-term oral administration of NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ at a dose of 2.0 mg/dm^3 of drinking water (≈0.30 mg/kg of body weight) in rats has a hepato(cyto-)toxic effect, which is irreversible and is accompanied. The prospect of further research in this direction is to determine the distribution of Lanthanum in the body of white rats under food stress.

Key words: *lantanum orthovanadate nanoparticles; feed stress; aminotransferases; lipid peroxidation; white rats; cytotoxicity; adaptogenic action.*