

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БІОРЕСУРСІВ І
ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МАСЛЮК АЛЛА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 619:579.843.4.083.13.043:615.9:637.07:636.085.34)

ДИСЕРТАЦІЯ

**ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА
НАНОЧАСТИНОК ОРТОВАНАДАТІВ ГАДОЛІНІЮ І ЛАНТАНУ**

21 – «Ветеринарна медицина»

211 – «Ветеринарна медицина»

Подається на здобуття освітньо-наукового ступеня
доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ А. В. Маслюк

Науковий керівник: Ушкалов Валерій Олександрович, доктор ветеринарних
наук, професор, академік НААН;

Київ – 2024

АНОТАЦІЯ

Маслюк А.В. Фармако-токсикологічна характеристика наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 211 – Ветеринарна медицина. – Національний університет біоресурсів і природокористування України, Київ, 2024.

Дисертаційна робота виконана згідно з тематичними планами наукових досліджень лабораторії токсикологічного моніторингу ННЦ «ІЕКВМ», у рамках галузевої програми 34 Забезпечення стабільного епізоотичного благополуччя та продовольчої безпеки України у контексті реалізації стратегії МЄБ-ВООЗ-ФАО «Єдине здоров'я» (Єдине здоров'я, біологічна та продовольча безпека) (2021-2025 рр.) за завданням: «Дослідження впливу на організм тварин факторів навколишнього середовища (наночастки, важкі метали, мікотоксини, тощо) та розроблення сучасної системи забезпечення якості і безпечності сільськогосподарської продукції за основними маркерами контролю» (номер державної реєстрації 0121U108350); за ініціативною тематикою ДНДІЛДВСЕ (2018-2028 рр.) «Розробка нових та вдосконалення існуючих підходів, методів та засобів моніторингу та лабораторних досліджень (випробувань) показників безпечності та окремих показників якості об'єктів санітарних заходів, побічних продуктів тваринного походження, кормових добавок, преміксів, кормів, ґрунту і води» (номер державної реєстрації 0181U100597) та в рамках науково-дослідної роботи НУБіП України № 110/4-пр-2023 «Конструювання засобів діагностики збудників актуальних ендемічних зоонозів з високим генетичним та фенотиповим потенціалом патогенності».

У дисертаційній роботі вирішено науково-прикладне завдання в рамках проблеми біобезпечності (токсичності, фармако- та токсикодинаміки і кінетики) наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану, а саме: здійснено скринінг якості інкубаційних яєць та кормів для курей м'ясного напрямку

продуктивності за показниками вмісту вітамінів та мікроелементів та проведено його аналіз; встановлено параметри токсичності за показниками фармако- та токсикодинаміки наночастинок ортованадатів рідкісноземельних елементів (гадолінію і лантану) з використанням білих щурів за умов кормового стресу в субхронічному експерименті; досліджено фармакодинаміку наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану в організмі курчат-бройлерів; розроблено методику визначення гадолінію і лантану в біологічному матеріалі та проведено її валідацію; визначено фармакокінетику рідкісноземельних елементів в організмі курчат-бройлерів; досліджено показники якості м'яса курчат-бройлерів у разі застосування наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану; систематизовано рекомендації відносно визначення антибактеріальної дії та параметрів цитотоксичності наночастинок металів на моделі прокариотичних і еукаріотичних клітин.

Наукова новизна одержаних результатів полягає у тому, вперше в Україні здійснено скринінг якості інкубаційних яєць та кормів для курей м'ясного напрямку продуктивності за показниками вмісту вітамінів та мікроелементів та проведено його аналіз. Установлено, що у кормах і яйцях наявна тенденція до зменшення вмісту вітамінів B₂ та E, каротиноїдів, і селену. Вперше досліджено фармако- та токсикодинаміку наночастинок ортованадатів рідкісноземельних елементів (гадолінію і лантану) з використанням білих щурів за умов кормового стресу в субхронічному експерименті, встановлено адаптогенну дію обох РЗМ у діапазоні доз ($\approx 0,03\text{--}0,15$ мг/кг маси тіла), що відповідає $(0,2\text{--}1,0)$ мг/дм³ питної води. Вперше в Україні розроблено та валідовано методику визначення РЗМ (лантану і гадолінію) у біологічних зразках з використанням атомно-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми (ICP OES) та адаптовано методику підготовки проб у різних матрицях (патент № 154111). Одержані валідаційні дані задовольняють вимоги Настанови Eurachem та Гармонізованої настанови IUPAC з валідації в одній лабораторії, а методика визначення РЗМ у біологічних зразках є придатною для конкретного застосування відповідно до ISO/IEC 17025:2019. Вперше досліджено вплив наночастинок ортованадатів

гадолінію і лантану на організм курчат-бройлерів, встановлено параметри фармакодинаміки та фармакокінетики, а також показники якості м'яса, отриманого від них. Установлено, що застосування ортованадатів гадолінію і лантану курчатам-бройлерам з питною водою у концентрації 0,2 мг/дм³ протягом 10 діб, спричиняє зниження окремих показників обміну ліпідів (ЗХС і ТГЛ), небілкових сполук азоту (сечова кислота) та показників ПОЛ на фоні активації обміну вуглеводів та активності гепатоспецифічних ензимів, сприяє кращому засвоєнню вітамінів В₂, А і Е та мікроелементів – селену, міді і цинку, призводить до підвищення масової частки протеїну і зниженню масової частки жиру в м'ясі. У цьому разі наночастинки ортованадату гадолінію проявляють здатність до «матеріальної» кумуляції, про що засвідчує вміст гадолінію в усіх досліджуваних органах і тканинах, тоді як наночастинки ортованадату лантану у значно менших кількостях засвоюються в організмі. Уперше в Україні систематизовано рекомендації стосовно визначення антибактеріальної дії та встановлено параметри цитотоксичності наночастинок металів на моделі прокаріотичних і еукаріотичних клітин.

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що на основі вивчення фармакодинаміки наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану в організмі курчат-бройлерів розроблено Науково-методичні рекомендації «Застосування наночастинок ортованадатів рідкісноземельних металів (гадолінію і лантану) при вирощуванні курчат-бройлерів», які розглянуто і схвалено методичною комісією Національного наукового центру «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини»: протокол № 11 від 20 жовтня 2023 р. Згідно з рекомендаціями для підвищення стресостійкості організму курчат-бройлерів та засвоюваності окремих вітамінів та мікроелементів корму слід з першої по десятю добу життя додавати у питну воду ортованадат гадолінію або лантану в кількості 0,2 мг/дм³. Забій птиці проводити не раніше 30 добового віку.

Для кращого розуміння процесів фармако- і токсикокінетики РЗМ та подальшого контролю гадолінію і лантану в органах і тканинах продуктивних

тварин розроблено «Методичні рекомендації щодо визначення рідкісноземельних металів у біологічних зразках методом оптико-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми». Методичні рекомендації розглянуті та схвалені на засіданні Вченої ради Державного науково-дослідного інституту з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи (протокол № 1 від 17.02.2023 р.). З метою встановлення параметрів біобезпечності та можливої токсичності наночастинок металів розроблено Методичні рекомендації «Визначення антибактеріальної дії та параметрів біосумісності/цитотоксичності наночастинок металів на моделі прокаріотичних і еукаріотичних клітин». Методичні рекомендації схвалено і рекомендовано до друку Вченою радою Національного університету біоресурсів і природокористування України, протокол № 4 від 25.10.2023 р.

Основні результати роботи. Здійснено скринінг та проведено аналіз скринінгу якості інкубаційних яєць і кормів для курей м'ясного напрямку продуктивності за показниками вмісту вітамінів (B₂, A, E), каротиноїдів та мікроелементів (цинк, мідь, селен). За результатами скринінгу констатовано, що за умов вирощування репродуктивного поголів'я курей м'ясного напрямку продуктивності наявні відхилення в бік нестачі за вмістом вітаміну B₂ (відсоток проб нижче норми для жовтку яєць та кормів складав 94,9 і 4,0 %), каротиноїдів (для жовтку яєць – 52,3 %), вітаміну E (для жовтку яєць та кормів – 9,7 та 12,7 %) і селену (для жовтку яєць і кормів – 9,5 і 26,8 %).

Досліджено параметрами фармако- та токсикодинаміки наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану в організмі білих щурів; встановлено адаптогенну дію NP GdVO₄:Eu³⁺ та NP LaVO₄:Eu³⁺ в діапазоні доз (\approx 0,03–0,15 мг/кг маси тіла), що відповідає їх концентрації 0,2–1,0 мг/дм³ питної води із оптимальним терміном дії – 42 доби для гадолінію та 56 діб для лантану, що проявляється відновленням процесів переамінування, активацією системи антиоксидантного захисту організму (ензимна і неензимна ланки) з одночасним зниженням показників обміну ліпідів ($p < 0,05$). Поряд із цим NP GdVO₄:Eu³⁺ та NP LaVO₄:Eu³⁺ у дозі (\approx 0,30 мг/кг маси тіла), що відповідає концентрації

2,0 мг/дм³ питної води, в організмі за тривалого застосування спричинюють гепато(cito-)токсичну дію, що супроводжується незворотнім зниженням показників обміну ліпідів та антиоксидантного захисту, індукцією інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів на фоні гіперензимемії аланінамінотрансферази ($p < 0,05$).

Розроблено та валідовано методику визначення гадолінію і лантану в біологічних зразках з використанням атомно-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми (ICP OES). Одержані валідаційні дані задовольняють вимоги Настанови Eurachem та Гармонізованої настанови IUPAC з валідації в одній лабораторії.

Досліджено фармакодинаміку NP GdVO₄:Eu³⁺, NP LaVO₄:Eu³⁺ і їх суміші за концентрації 0,2 мг/дм³ у питній воді (середнє значення дози 0,09 (0,13-0,05) мг/кг маси тіла) та препарату-порівняння в організмі курчат-бройлерів. Установлено, що за 10 добового їх застосування курчатам-бройлерам, у сироватці крові знижуються окремі показники обміну ліпідів (ЗХС і ТГЛ), небілкових сполук азоту (сечова кислота) та показників ПОЛ на фоні активації обміну вуглеводів та активності гепатоспецифічних ензимів, а також стимулювання обміну вітамінів і мікроелементів, що підтверджує їх антиоксидантний вплив. Проте найкраще себе проявили NP GdVO₄:Eu³⁺, а також реєстрували пролонговану дію наночастинок обох елементів та їх суміші, про що засвідчує вищевказаний ефект через 5 діб після припинення їх застосування.

Установлено, що застосування впродовж 10 діб курчатам-бройлерам води, яка містила 0,2 мг/дм³ NP GdVO₄:Eu³⁺, 0,2 мг/дм³ NP LaVO₄:Eu³⁺ і їх суміш у концентрації 0,2 мг/дм³ кожного елементу (середнє значення дози 0,09 (0,13-0,05) мг/кг маси тіла) підвищує біодоступність вітамінів В₂, А і Е та мікроелементів селену, міді і цинку з ефектом пролонгації після припинення застосування.

Досліджено фармакокінетику РЗМ в організмі курчат-бройлерів та установлено кумулятивні властивості NP GdVO₄:Eu³⁺, про що засвідчує вміст гадолінію в усіх досліджуваних органах і тканинах (основну кількість гадолінію

протягом терміну досліджень визначали у травному каналі курчат (max 4518,00±43,66 мг/кг у товстому кишечнику із вмістом на 10 добу застосування), а основними органами, в яких відбувається його накопичення, є печінка (max 2298,00±33,73 мг/кг через 5 діб введення моноортованадату) та легені (max 2024,00±53,26 мг/кг через 5 діб після припинення застосування суміші NP). Наночастинки $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ у менших кількостях накопичуються у внутрішніх органах порівняно з гадолінієм, повільно всмоктуються з кишечника птиці, а їх кількість у товстому кишечнику із вмістом становила 8751,00±68,11 мг/кг на 10 добу застосування).

Маса тіла курчат-бройлерів, яким випоювали воду, що містила NP $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$, NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ і їх суміш у концентрації 0,2 мг/дм³ (середнє значення дози 0,09 (0,13-0,05) мг/кг маси тіла) протягом усього терміну досліджень вірогідно не відрізнялася від контролю, проте через 5 діб після припинення застосування NP $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ спостерігали тенденцію до підвищення маси тіла курчат, яка становила 5,8 %; NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ і суміші обох видів наночастинок – по 3,0 % відповідно. Застосування упродовж 10 діб NP $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ не впливало на вміст сухої речовини і вологи, а також золи в м'ясі, проте сприяло збільшенню ($p < 0,05$) масової частки протеїну (в середньому на 8,4 %) і зменшенню ($p < 0,05$) масової частки жиру (10,6 % на 10 добу застосування). Застосування NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$, суміші NP $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ + NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ призводило до збільшення ($p < 0,05$) масової частки сухої речовини (в середньому на 14,2 %) протягом періоду застосування, за одночасного збільшення ($p < 0,05$) масової частки протеїну (в середньому на 6,5 %) і золи (у середньому в 2,0 рази), а уміст жиру був на рівні контролю та препарату-порівняння, що сприяло підвищенню енергетичної цінності м'яса.

Систематизовано рекомендації відносно визначення антибактеріальної дії та параметрів цитотоксичності наночастинок металів на моделі прокаріотичних і еукаріотичних клітин, що полегшить оцінку токсичності інших наночастинок РЗМ.

Ключові слова: білі щури; біобезпечність; курчата-бройлери,

наночастинки ортованадату гадолінію; наночастинки ортованадату лантану; токсичність; фармако- і токсикодинаміки; фармако- і токсикокінетика.

ANNOTATION

Masliuk A.V. Pharmacotoxicological characteristics of gadolinium and lanthanum orthovanadate nanoparticles. – Qualifying scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 211 – Veterinary Medicine – National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv, 2024.

The dissertation was carried out in accordance with the thematic research plans of the laboratory of toxicological monitoring of the NSC "IECV" within the framework of the branch program 34 Ensuring stable epizootic well-being and food security of Ukraine in the context of the implementation of the OIE-WHO-FAO strategy "One Health" (One Health, Biological and Food Security) (2021-2025) on the task: "Investigation of the impact of environmental factors on the animal body (nanoparticles, heavy metals, mycotoxins, etc.) and development of a modern system for ensuring the quality and safety of agricultural products by the main control markers" (state registration number 0121U108350); on the initiative topic of the State Scientific Research Institute for Laboratory Diagnostics and Veterinary and Sanitary Expertise (2018-2028).) "Development of new and improvement of existing approaches, methods and means of monitoring and laboratory research (testing) of safety indicators and individual quality indicators of sanitary measures, animal products, feed additives, feed premixes, feeds, soil, and water" (state registration number 0181U100597) and within the framework of the research work of NULES of Ukraine No. 110/4-pr-2023 "Design of diagnostic tools for pathogens of current endemic zoonoses with high genetic and phenotypic pathogenicity potential".

The dissertation solves a scientific and applied problem within the framework of the problem of biosafety (toxicity, pharmacological and toxicodynamics and kinetics) of gadolinium and lanthanum orthovanadates nanoparticles, namely screening of the

quality of hatching eggs and feed for meat-producing chickens in terms of vitamins and trace elements and its analysis; toxicity parameters were established in terms of pharmacodynamics and toxicodynamics of nanoparticles of rare earth elements (gadolinium and lanthanum) orthovanadates using white rats under conditions of feed stress in a subchronic experiment; pharmacodynamics of gadolinium and lanthanum orthovanadates nanoparticles in the body of broiler chickens was investigated; a methodology for determining gadolinium and lanthanum in biological material was developed and validated; the pharmacokinetics of rare earth elements in the body of broiler chickens was determined; the quality indicators of broiler chickens meat in the case of using gadolinium and lanthanum orthovanadates nanoparticles were investigated; recommendations for determining the antibacterial effect and cytotoxicity parameters of metal nanoparticles on prokaryotic and eukaryotic cell models were systematized.

The scientific novelty of the results is that the quality of hatching eggs and feed for meat-producing chickens was screened for vitamins and trace elements and analyzed for the first time in Ukraine. It was found that there is a tendency to reduce the content of vitamins B₂ and E, carotenoids, and selenium in feed and eggs. For the first time, the pharmacodynamics and toxicodynamics of nanoparticles of rare earth elements (gadolinium and lanthanum) orthovanadates were studied using white rats under conditions of feed stress in a subchronic experiment. The adaptogenic effect of both REEs in the dose range (≈ 0.03 - 0.15 mg/kg body weight), corresponding to (0.2-1.0) mg/dm³ of drinking water, was established.

For the first time in Ukraine, a method for the determination of REEs (lanthanum and gadolinium) in biological samples using inductively coupled plasma atomic emission (ICP OES) was developed and validated, and the methodology for sample preparation in different matrices was adapted (patent No. 154111). The obtained validation data satisfy the requirements of the Eurachem Guideline and the IUPAC Harmonized Guideline for Single Laboratory Validation, and the method for determining REEs in biological samples is suitable for specific applications in accordance with ISO/IEC 17025:2019.

For the first time, the effect of gadolinium and lanthanum orthovanadates nanoparticles on the body of broiler chickens was studied, the parameters of pharmacodynamics and pharmacokinetics, as well as the quality of meat obtained from them were determined. It was found that administration of gadolinium and lanthanum orthovanadates to broiler chickens with drinking water at a concentration of 0.2 mg/dm^3 for 10 days caused a decrease in certain lipid metabolism parameters (total cholesterol and triglycerides), non-protein nitrogen compounds (uric acid) and lipid peroxidation indicators against the background of activation of carbohydrate metabolism and activity of hepatospecific enzymes, promotes better absorption of vitamins B₂, A and E and trace elements - selenium, copper and zinc, leads to an increase in the mass fraction of protein and a decrease in the mass fraction of fat in the meat. In this case, gadolinium orthovanadate nanoparticles show the ability to "materially" accumulate, as evidenced by the content of gadolinium in all organs and tissues studied, while lanthanum orthovanadate nanoparticles are absorbed in the body in much smaller amounts. For the first time in Ukraine, the recommendations for determining the antibacterial effect were systematized and the parameters of cytotoxicity of metal nanoparticles were established on a model of prokaryotic and eukaryotic cells.

The practical significance of the results obtained is that, based on the study of the pharmacodynamics of gadolinium and lanthanum orthovanadates nanoparticles in the body of broiler chickens, Scientific and Methodological Recommendations "Application of rare earth metal orthovanadates (gadolinium and lanthanum) nanoparticles in the rearing of broiler chickens" were developed, which were reviewed and approved by the Methodological Commission of the National Scientific Center "Institute of Experimental and Clinical Veterinary Medicine": Protocol No. 11 of October 20, 2023. According to the recommendations, to increase the stress resistance of broiler chickens and the absorption of certain vitamins and trace elements of feed, gadolinium or lanthanum orthovanadate in the amount of 0.2 mg/dm^3 should be added to drinking water from the first to the tenth day of life. Poultry should be slaughtered no earlier than 30 days of age.

To better understand the processes of REEs pharmaco- and toxicokinetics and further monitoring of gadolinium and lanthanum in organs and tissues of productive animals, the "Methodological Recommendations for the Determination of Rare Earth Metals in Biological Samples by Optical Emission Inductively Coupled Plasma" were developed. The methodological recommendations were reviewed and approved at a meeting of the Academic Council of the State Research Institute for Laboratory Diagnostics and Veterinary and Sanitary Expertise (Protocol No. 1 of February 17, 2023). To establish the parameters of biosafety and possible toxicity of metal nanoparticles, the Guidelines "Determination of antibacterial effect and parameters of biocompatibility/cytotoxicity of metal nanoparticles on prokaryotic and eukaryotic cell models" were developed. The Methodological Recommendations were approved and recommended for publication by the Academic Council of the National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Protocol No. 4 of 25.10.2023.

Main results of the work. Screening and analysis of the quality of hatching eggs and feed for meat-producing chickens in terms of vitamins (B₂, A, E), carotenoids, and trace elements (zinc, copper, selenium) were performed. According to the results of the screening, it was stated that under the conditions of rearing reproductive stock of meat chickens, there are deviations towards a lack of vitamin B₂ (the percentage of samples below the norm for egg yolk and feed was 94, 9 and 4.0%), carotenoids (52.3% for egg yolk), vitamin E (9.7% and 12.7% for egg yolk and feed) and selenium (9.5% and 26.8% for egg yolk and feed). The parameters of pharmaco- and toxicodynamics of gadolinium and lanthanum orthovanadate nanoparticles in the body of white rats were investigated; the adaptogenic effect of NP GdVO₄:Eu³⁺ and NP LaVO₄:Eu³⁺ in the dose range (\approx 0.03-0.15 mg/kg body weight), which corresponds to their concentration of 0.2-1.0 mg/dm³ of drinking water with optimal duration of action – 42 days for gadolinium and 56 days for lanthanum, which is manifested by the restoration of transamination processes, activation of the antioxidant defense system (enzymatic and non-enzymatic links) with a simultaneous decrease in lipid metabolism ($p < 0.05$).

Along with this, NP GdVO₄:Eu³⁺ and NP LaVO₄:Eu³⁺ at a dose (\approx 0.30 mg/kg body weight) corresponding to a concentration of 2.0 mg/dm³ of drinking water in the body during prolonged application cause hepato(cyto)toxic effects, accompanied by an irreversible decrease in lipid metabolism and antioxidant protection, induction of the intensity of lipid peroxidation processes against the background of alanine aminotransferase hyperenzymemia ($p < 0.05$).

A method for the determination of gadolinium and lanthanum in biological samples using inductively coupled plasma atomic emission (ICP OES) was developed and validated. The obtained validation data meet the requirements of the Eurachem Guideline and the IUPAC Harmonized Guideline for Single Laboratory Validation.

The pharmacodynamics of NP GdVO₄:Eu³⁺, NP LaVO₄:Eu³⁺ and their mixture at a concentration of 0.2 mg/dm³ in drinking water (mean dose value 0.09 (0.13-0.05) mg/kg body weight) and the comparison drug in broiler chickens was studied. It was found that after 10 days of their administration to broiler chickens, some indicators of lipid metabolism (total cholesterol and triglycerides), non-protein nitrogen compounds (uric acid), and lipid peroxidation indicators in the blood serum decreased against the background of activation of carbohydrate metabolism and activity of hepatospecific enzymes, as well as stimulation of the metabolism of vitamins and trace elements, which confirms their antioxidant effect. However, NP GdVO₄:Eu³⁺ showed the best performance, and a prolonged effect of nanoparticles of both elements and their mixture was recorded, as evidenced by the above effect 5 days after their termination.

It was found that the use of water containing 0.2 mg/dm³ NP GdVO₄:Eu³⁺, 0.2 mg/dm³ NP LaVO₄:Eu³⁺ and their mixture at a concentration of 0.2 mg/dm³ of each element (mean dose value 0.09 (0.13-0.05) mg/kg body weight) increases the bioavailability of vitamins B₂, A and E and trace elements selenium, copper and zinc with a prolongation effect after termination of use.

The pharmacokinetics of REEs in the body of broiler chickens was investigated and the cumulative properties of NP GdVO₄:Eu³⁺, as evidenced by the content of

gadolinium in all studied organs and tissues (the main amount of gadolinium during the study period was determined in the digestive tract of chickens (max 4518.00 ± 43.66 mg/kg in the large intestine with the content on the 10th day of application), and the main organs in which its accumulation occurs are the liver (max 2298.00 ± 33.73 mg/kg after 5 days of monoorthovanadate administration) and lungs (max 2024.00 ± 53.26 mg/kg 5 days after termination of the NP mixture). NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ accumulate in smaller amounts in the internal organs compared to gadolinium, they are slowly absorbed from the intestines of poultry, and their amount in the large intestine with the content was 8751.00 ± 68.11 mg/kg on the 10th day of administration).

The body weight of broiler chickens fed water containing NP $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$, NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ and their mixture at a concentration of 0.2 mg/dm^3 (mean dose value 0.09 ($0.13-0.05$) mg/kg body weight) during the entire period of research did not differ significantly from the control, but 5 days after the termination of NP $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ administration a tendency to increase the body weight of chickens was observed, which was 5.8% ; NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ and mixtures of both types of nanoparticles - 3.0% , respectively.

The use of NP $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ for 10 days did not affect the content of dry matter and moisture, as well as ash in meat, but contributed to an increase ($p < 0.05$) in the mass fraction of protein (on average by 8.4%) and a decrease ($p < 0.05$) in the mass fraction of fat (10.6% on the 10th day of application). The use of NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$, a mixture of NP $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ + NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ resulted in an increase ($p < 0.05$) in the mass fraction of dry matter (on average by 14.2%) during the application period, with a simultaneous increase ($p < 0.05$) in the mass fraction of protein (on average by 6.5%) and ash (on average by 2.0 times), and the fat content was at the level of the control and comparison preparation, which contributed to an increase in the energy value of meat.

The systematization of recommendations for determining the antibacterial effect and cytotoxicity parameters of metal nanoparticles on prokaryotic and eukaryotic cell models will facilitate the assessment of the toxicity of other rare earth

metal nanoparticles.

Keywords: white rats; biosafety; broiler chickens, gadolinium orthovanadate nanoparticles; lanthanum orthovanadate nanoparticles; toxicity; pharmaco- and toxicodynamics; pharmaco- and toxicokinetics.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Монографія

1. Оробченко О. Л., Романко М. Є., Палій А. П., Палій А. П., Павліченко О. В., Коваленко Л. В., Ярошенко М. О., Коренєва Ю. М., Курбацька О. В., Маслюк А. В. Основи токсикологічної безпеки кормів у сільському господарстві: монографія. Харків, 2023. 698 с. *(Маслюк А. В. проведено аналіз літературних та нормативних даних щодо токсикологічної безпеки кормів із залишковими кількостями кокцидіостатиків, антибіотиків та антибактеріальних препаратів, ферментів та ферментних препаратів, амінокислот, гормонів, консервантів, антиоксидантів і транквілізаторів, ароматичних та пігментних речовин, вітамінних препаратів, також даних щодо застосування нанотехнологій у кормовиробництві. Оробченку О. Л. належить ідея написання монографії, планування підрозділів та аналіз літературних даних. Романко М. Є. проведено аналіз літературних даних щодо токсичних речовин природного походження, отруйних рослин пасовищ і сінокосів, отруєнь рослинами, що містять алкалоїди, атропін, глікозиди (ціаноглікозиди, тіоглікозиди, сапонін-глікозиди, серцеві глікозиди), лактон-протоанемонін, ефірні олії і смолисті речовини. Палієм Анатолієм проведено аналіз літературних даних щодо отруєння тварин рослинами, що містять фотосенсибілізуючі речовини, знижують згортання крові, містять глікоалкалоїди, накопичують оксалати і нітрати, містять фермент тіаміназу, накопичують мінеральні сполуки зольних елементів, згруповано дані відносно токсичних речовини макух та шротів, отруєнь, пов'язаних з кормовими рослинами, що викликають механічні ушкодження органів і тканин тварин та описав загальні заходи профілактики токсикозів, пов'язаних з отруйними рослинами. Палієм Андрієм проаналізовано та згруповано літературні та нормативні дані щодо впливу мікотоксинів на якість кормів, загальних принципів лікування мікотоксикозів, загальних заходів профілактики мікотоксикозів та допустимих рівні мікотоксинів в кормах, детоксикації кормів та сировини, а також наявних сорбентів мікотоксинів. Павліченко О.*

В. проведено аналіз літературних даних відносно отруєнь тварин кормами, що містять фосфорорганічні і хлорорганічні сполуки, карбамати, синтетичні піретроїди, гербіциди, десіканти й дефоліанти, ретарданти й регулятори росту рослин, родентициди (зооциди), а також описано нормативні дані щодо пестицидів, агрохімікатів та діоксинів у кормах. Коваленко Л. В. проведено аналіз літературних даних, сформовано підрозділ монографії щодо загальних відомостей про корми та кормові отруєння. Ярошенко М. О. проведено аналіз літературних даних щодо умов, що сприяють росту мікроміцетів, описано наступні мікотоксикози тварин: афлатоксикоз, фузаріотоксикози, охратоксикози, пеніцилотоксикози, треморгенотоксикози, клавіцепстоксикози, стахіботріотоксикози, дендродохіотоксикози, міротеціотоксикози та пітомікотоксикози, а також опрацьовано літературні дані відносно отруєнь тварин кормами, що містять патогенні бактерії. Коренєвою Ю. М. проведено аналіз літературних і нормативних даних відносно отруєння тварин кормами з надлишком макро-, мікроелементів і важких металів. Курбацькою О. В. на основі власних досліджень підготовлено підрозділ монографії «Лабораторна діагностика отруєнь», проведено аналіз літературних даних щодо радіаційної безпеки кормів, а також отруєнь тварин кормами, що містять надлишок натрію хлориду, карбаміду та амонійних сполук).

Статті у наукових фахових виданнях України

2. **Маслюк А. В.,** Оробченко О. Л., Романько М. Є., Шуляк С. В. Моніторинг якості харчових й інкубаційних курячих яєць за показниками вмісту вітамінів та мікроелементів. Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин. 2021. № 22 (2). С. 247–261. *(Маслюк А. В. проведено аналіз літературних даних та моніторингові дослідження якості харчових й інкубаційних курячих яєць за показниками вмісту вітамінів (А, В₂ і каротиноїдів), підготовлено публікацію до друку.*

Оробченко О. Л. проведено моніторингові дослідження якості харчових й інкубаційних курячих яєць за показниками вмісту вітаміну Е і селену. Романько М. Є. проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів. Шуляк С. В. проведено моніторингові дослідження якості харчових й інкубаційних курячих яєць за показниками вмісту мікроелементів (цинк і мідь).

3. **Masliuk A. V.,** Orobchenko O. L., Romanko M. Ye., Gerilovych I. O., Chechet O. M., Shuliak S. V. Monitoring of feed for chickens by the content of vitamins and microelements. Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety. 2021. № 7 (3). P. 32–45. *(Masliuk A. V. проведено аналіз літературних даних та моніторингові дослідження кормів для курей за показниками вмісту вітамінів (А, В₂ і каротиноїдів), підготовлено публікацію до друку. Orobchenko O. L. проведено моніторингові дослідження кормів для курей за показниками вмісту вітаміну Е і селену. Romanko M. Ye. проведено збір результатів та порівняльний аналіз наявних досліджень, які найближче до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження та відмінності. Gerilovych I. O. проведено статистичну обробку отриманих результатів. Chechet O. M. організовано проведення моніторингових досліджень, здійснено аналіз отриманих результатів. Shuliak S. V. проведено моніторингові дослідження кормів для курей за показниками вмісту мікроелементів (цинк, мідь).*

4. **Маслюк А. В.,** Оробченко О. Л., Романько М. Є., Коренева Ю. М., Клочков В. К., Єфімова С. Л., Кавок Н. С. Стан метаболічних показників крові білих щурів за субхронічного перорального надходження наночастинок ортованадату гадолінію на фоні кормового стресу. Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З.Гжицького. Серія: Ветеринарні науки. 2023. Т. 25. № 109. С. 67–78. *(Маслюк А. В. сформульовано мету проведених досліджень, проведено аналіз літературних даних та досліджено метаболічні показники крові білих щурів за субхронічного перорального надходження наночастинок*

ортованадату гадолінію на фоні кормового стресу, підготовлено публікацію до друку. Оробченко О. Л. здійснено планування експерименту, проведено аналіз отриманих даних. Романько М. Є. проведено збір результатів та порівняльний аналіз наявних досліджень, які найближче до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження та відмінності. Кореневою Ю. М. проведено відбір матеріалу для досліджень, здійснено інтерпретацію отриманих результатів. Клочковим В. К. синтезовано наночастинки ортованадату гадолінію та стандартизовано відповідно стабільності та розміру. Єфімовою С. Л. проведено статистичну обробку отриманих результатів. Кавок Н. С. визначено і узгоджено з авторами перелік біохімічних показників для досліджень, підготовлено проби плазми крові для біохімічних досліджень).

5. Маслюк А. В., Оробченко О. Л., Романько М. Є., Клочков В. К., Єфімова С. Л., Кавок Н. С., Курбацька О. В. Стан метаболічних показників крові білих щурів за субхронічного перорального надходження наночастинок ортованадату лантану на фоні кормового стресу. Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина. 2023. № 1 (60). С. 63–73. *(Маслюк А. В. проведено аналіз літературних даних та досліджено метаболічні показники крові білих щурів за субхронічного перорального надходження наночастинок ортованадату лантану на фоні кормового стресу, підготовлено публікацію до друку. Оробченко О. Л. здійснено планування експерименту, проведено аналіз отриманих даних. Романько М. Є. проведено збір результатів та порівняльний аналіз наявних досліджень, які найближче до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження та відмінності. Клочковим В. К. синтезовано наночастинки ортованадату лантану та стандартизовано відповідно стабільності та розміру. Єфімовою С. Л. проведено статистичну обробку отриманих результатів. Кавок Н. С. визначено і узгоджено з авторами перелік біохімічних показників для досліджень, підготовлено проби плазми крові для біохімічних досліджень. Курбацькою О. В. проведено відбір матеріалу для досліджень, здійснено інтерпретацію отриманих результатів)..*

6. Чечет О. М., Шуляк С. В., **Маслюк А. В.**, Романько М. Є., Доброжан Ю. В., Малімон З. В., Бардик І. Ю., Ступак О. В., Оробченко О. Л., Ушкалов В. О. Валідація методу визначення рідкісноземельних металів у біологічних зразках методом атомно-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми (ICP OES). Наукові доповіді Національного університету біоресурсів і природокористування України. 2023. № 2 (102). *(Маслюк А. В. проведено аналіз літературних даних, узагальнено та проаналізовано результати зі встановлення валідаційних характеристик методу визначення рідкісноземельних металів у біологічних зразках методом атомно-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми (ICP OES), підготовлено публікацію до друку. Чечет О. М. організовано проведення досліджень з валідації методу визначення рідкісноземельних металів у біологічних зразках, сформульовано актуальність проведення досліджень. Шуляк С. В. досліджено специфічність методики. Романько М. Є. проведено збір результатів та порівняльний аналіз наявних досліджень, які найближче до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження та відмінності. Доброжан Ю. В. визначено лінійність та робочий діапазон методики. Малімон З. В. досліджено точність, правильність і збіжність методики. Бардик І. Ю. визначено межю детектування і межю визначення методики. Ступак О. В. визначено оптимальні довжини хвиль емісії для гадолінію і лантану, оптимальні об'єм/масу наважок для визначення вмісту гадолінію і лантану. Оробченко О. Л. проведено статистичну обробку отриманих результатів. Ушкаловим В. О. визначено оптимальні умови роботи оптико-емісійного спектрометру)*

7. **Маслюк А. В.**, Бардик І. Ю., Шуляк С. В., Оробченко О. Л., Ушкалов В. О., Клочков В. К., Єфімова С. Л. Фармакокінетика рідкісноземельних металів в організмі курчат-бройлерів за умов застосування ортованадатів гадолінію і лантану. Сучасне птахівництво. 2023. № 3–4. С. 244–245. *(Маслюк А. В. проведено аналіз літературних даних та досліджено фармакокінетику гадолінію і лантану в організмі курчат-бройлерів, підготовлено публікацію до друку. Бардик І. Ю. проведено відбір матеріалу для*

досліджень та інтерпретацію отриманих результатів. Шуляк С. В. проведено збір результатів та порівняльний аналіз наявних досліджень, які найближче до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження та відмінності. Оробченко О. Л. здійснено первинний відбір патологічного матеріалу для досліджень та підготовка проб. Ушкаловим В. О. здійснено планування експерименту, проведено аналіз отриманих даних. Клочковим В. К. синтезовано наночастинки ортованадату гадолінію і лантану та стандартизовано відповідно стабільності та розміру. Єфімовою С. Л. проведено статистичну обробку отриманих результатів).

**Стаття у науковому виданні,
включеному до міжнародних наукометричних баз даних
Scopus та/або Web of Science Core Collection**

8. **Masliuk A.**, Lozhkina O., Orobchenko O., Klochkov V., Yefimova S., Kavok N. Pathomorphological changes in the duodenum of rats in case of subchronic peroral administration of gadolinium orthovanadate nanoparticles against the background of food stress. Slovenian Veterinary Research. 2023. Vol. 60 (2). P. 75–93. (Masliuk A. проведено аналіз літературних даних та вивчено патоморфологічні зміни у дванадцятипалій кишці білих щурів за субхронічного переорального надходження наночастинок ортованадату гадолінію на фоні кормового стресу, підготовлено публікацію до друку. Lozhkina O. проведено підготовку гістологічних препаратів для дослідження та описано наявні зміни. Orobchenko O. здійснено планування експерименту, проведено аналіз отриманих даних. Klochkov V. синтезовано наночастинки ортованадату гадолінію, проведено порівняльний аналіз наявних досліджень, які найближче до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження та відмінності. Yefimova S. проведено статистичну обробку отриманих результатів. Kavok N. проведено макроскопічну оцінку внутрішніх органів щурів та здійснено первинний відбір патологічного матеріалу для досліджень).

Патент України на корисну модель

9. Чечет О. М., Шуляк С. В., **Маслюк А. В.**, Бардик І. Ю., Марковець Ю. В., Доброжан Ю. В., Романько М. Є., Оробченко О. Л. Спосіб визначення вмісту макро- і мікроелементів (есенційних, важких та рідкісноземельних металів) у кормах та біологічному матеріалі з використанням оптико-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми: деклараційний патент України на корисну модель № 154111 МПК (2006) G01N 21/01 (2006.01), G01N 33/00, G01N 33/48 (2006.01); заявник і власник патенту Державний науково-дослідний інститут з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи; заявлено 21.03.23; опубліковано 11.10.2023; Бюл. № 41. 4 с. *(Маслюк А. В. проведено патентний пошук та розроблено спосіб визначення вмісту рідкісноземельних металів у кормах та біологічному матеріалі з використанням оптико-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми. Чечет О. М. організовано проведення досліджень з визначення вмісту макро- і мікроелементів (есенційних, важких та рідкісноземельних металів) у кормах та біологічному матеріалі з використанням оптико-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми, сформульовано актуальність проведення досліджень. Шуляк С. В. розроблено спосіб визначення вмісту макроелементів у кормах та біологічному матеріалі. Бардик І. Ю. розроблено спосіб визначення вмісту есенційних мікроелементів у кормах. Марковець Ю. В. розроблено спосіб визначення вмісту есенційних мікроелементів у біологічному матеріалі. Доброжан Ю. В. розроблено спосіб визначення вмісту важких металів у кормах та біологічному матеріалі. Романько М. Є. проведено збір результатів та порівняльний аналіз наявних досліджень, які найближче до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження та відмінності. Оробченко О. Л. проведено статистичну обробку отриманих результатів).*

Науково-практичні рекомендації

10. Коваленко Л. В., **Маслюк А. В.**, Коренева Ю. М., Курбацька О. В., Клочков В. К., Єфімова С. Л., Кавок Н. С. Науково-методичні рекомендації

«Застосування наночастинок ортованадатів рідкісноземельних металів (гадолінію і лантану) при вирощуванні курчат-бройлерів». Харків, 2023. 52 с. (Маслюк А. В. проаналізовано та узагальнено результати досліджень щодо наночастинок ортованадатів рідкісноземельних металів (гадолінію і лантану) при вирощуванні курчат-бройлерів, підготовлено методичні рекомендації до публікації. Коваленко Л. В. проведено збір результатів та порівняльний аналіз наявних досліджень, які найближче до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження та відмінності. Кореневою Ю. М. проведено відбір матеріалу для досліджень, здійснено інтерпретацію отриманих результатів. Курбацькою О. В. проведено відбір матеріалу для досліджень, здійснено інтерпретацію отриманих результатів. Клочковим В. К. синтезовано наночастинок ортованадату гадолінію і лантану та стандартизовано щодо стабільності та розміру. Єфімовою С. Л. проведено статистичну обробку отриманих результатів. Кавок Н. С. визначено й узгоджено з авторами перелік біохімічних показників для досліджень, підготовлено проби плазми крові для біохімічних досліджень).

11. **Маслюк А. В.**, Давидовська Л. О., Безпалько О. О., Мачуський О. В., Ушкалов В. О., Виговська Л. М., Мельник В. В., Романько М. Є., Оробченко О. Л., Ушкалов А. В., Мартинюк О. Г., Стародуб М. Ф. Методичні рекомендації «Визначення антибактеріальної дії та параметрів біосумісності/цитотоксичності наночастинок металів на моделі прокариотичних та еукаріотичних клітин». Київ, 2023. 44 с. (Маслюк А. В. проаналізовано та узагальнено результати досліджень щодо антибактеріальної дії та параметрів біосумісності/цитотоксичності наночастинок металів на моделі прокариотичних та еукаріотичних клітин. Давидовською Л. О. проведено аналіз літературних даних щодо культур клітин еу- та прокариотичних організмів (бактерій). Безпалько О. О. проведено аналіз літературних даних відносно методів культивування клітин прокариотичних організмів дослідних штампів та ліофільного (сублімаційного) висушування біомаси та деліофілізації/регідратації (відновлення життєздатності)

клітин прокаріотичних організмів. Мачуським О. В. проведено аналіз літературних даних щодо отримання препаратів сумарних мембранних фракцій бактеріальних клітин. Ушкаловим В. О. організовано узагальнення результатів досліджень щодо антибактеріальної дії та параметрів біосумісності/цитотоксичності наночастинок металів на моделі прокаріотичних та еукаріотичних клітин. Виговською Л. М. на основі результатів власних досліджень сформовані підрозділи методичних рекомендацій з визначення біохімічних параметрів структурно-функціонального стану прокаріотичних клітин за контактної взаємодії з *NPMe* та після ліофілізації/регідратації, визначення інтенсивності приросту біомаси прокаріотичних клітин та визначення інтенсивності питомої дихальної активності прокаріотичних клітин. Мельник В. В. проведено аналіз літературних даних та оформлено підрозділи методичних рекомендацій з визначення питомої H^+ -АТФ-азної активності мембранної фракції прокаріотичних клітин, визначення Na^+ , K^+ -АТФ-азної активності мембранної фракції еукаріотичних клітин та визначення лактатдегідрогеназної активності цитозольної фракції еукаріотичних клітин. Романько М. Є. проведено аналіз літературних даних та оформлено підрозділи методичних рекомендацій щодо визначення інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів у мембранних фракціях прокаріотичних клітин, визначення інтенсивності процесів окиснювальної модифікації білків у мембранних фракціях прокаріотичних клітин, визначення активності каталази у мембранних фракціях прокаріотичних клітин та визначення загальної антиокиснювальної активності у мембранних фракціях прокаріотичних клітин. Оробченко О. Л. проведено аналіз літературних даних та оформлено підрозділ методичних рекомендацій відносно визначення антибактеріальної дії наночастинок металів. Ушкаловим А. В. проведено аналіз літературних даних та оформлено підрозділ методичних рекомендацій відносно скринінгу токсичності з використанням інфузорій *Tetrahymena pyriformis*. Мартинюким О. Г. проведено аналіз літературних даних та оформлено

підрозділ методичних рекомендацій з визначення цитотоксичної дії наночастинок металів у культурі клітин. Стародубом М. Ф. проведено аналіз літературних даних, підготовлено методичні рекомендації до публікації).

12. Чечет О. М., Шуляк С. В., **Маслюк А. В.**, Романко М. Є., Оробченко О. Л., Малімон З. В., Доброжан Ю. В., Бардик І. Ю., Марковець Ю. В. Методичні рекомендації щодо визначення рідкоземельних металів у біологічних пробах методом оптично-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми. Київ, 2023. 28 с. *(Маслюк А. В. проаналізовано та узагальнено результати досліджень щодо визначення рідкоземельних металів у біологічних пробах методом оптично-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми. Чечет О. М. організовано проведення досліджень з визначення вмісту рідкісноземельних металів у біологічних пробах методом оптично-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми, сформульовано актуальність проведення досліджень. Шуляк С. В. проведено збір та аналіз отриманих даних. Романько М. Є. проведено збір результатів та порівняльний аналіз наявних досліджень, які найближче до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження та відмінності. Оробченко О. Л. проведено статистичну обробку отриманих результатів. Малімон З. В. досліджено точність, правильність і збіжність методики. Доброжан Ю. В. визначено лінійність та робочий діапазон методики. Бардик І. Ю. визначено межу детектування і межу визначення методики. Марковець Ю. В. проведено аналіз літературних даних, підготовлено методичні рекомендації до публікації).*

Тези наукових доповідей

13. **Маслюк А. В.** Клінічні та патологоанатомічні зміни у білих щурів за впливу наночастинок ортованадату лантану в умовах субхронічного токсикологічного експерименту. Science as a Basis for the Development of Modern Countries: International Scientific-Practical Conference, Bratislava, Slovakia, January 27–28. Bratislava, 2022. P. 95–100.

14. **Маслюк А. В.,** Оробченко О. Л. Клінічні та патологоанатомічні зміни у білих щурів за впливу наночастинок ортованадату гадолінію в умовах субхронічного токсикологічного експерименту. Єдине здоров'я – 2022: Міжнародна наукова конференція, присвячена 100-річчю кафедр факультету ветеринарної медицини, м. Київ, 22–24 вересня 2022 року: тези доповіді. Київ, 2022. С. 138–140. *(Маслюк А. В. проведено збір та аналіз літературних даних, здійснено експериментальні дослідження, підготовлено тези до друку. Оробченко О. Л. здійснено планування експерименту, проведено аналіз отриманих даних).*

15. **Маслюк А. В.,** Оробченко О. Л., Шуляк С. В. Динаміка вмісту вітаміну Е і Селену у печінці білих щурів за впливу наночастинок ортованадату гадолінію в субхронічному токсикологічному експерименті. Сучасний стан розвитку ветеринарної медицини, науки і освіти: Міжнародна науково-практична конференція, присвячена 35-річчю заснування факультету ветеринарної медицини, м. Житомир, 12–13 жовтня 2022 року: тези доповіді. Житомир, 2022. С. 91–96. *(Маслюк А. В. проведено збір та аналіз літературних даних, проаналізовано отримані в експерименті дані, підготовлено тези до друку. Оробченко О. Л. здійснено планування експерименту та статистичну обробку даних. Шуляк С. В. проведено визначення вмісту вітаміну Е і селену у печінці білих щурів).*

16. **Маслюк А. В.** Динаміка маси курчат-бройлерів за умов перорального введення добавок наночастинок рідкісноземельних елементів. «Сучасні епідемічні виклики в концепції «Єдине здоров'я»: IV щорічна міжнародна науково-практична конференція, м. Тернопіль, 23–24 травня 2023 року: тези доповіді. Тернопіль, 2023. С. 43.

17. **Маслюк А. В.,** Ушкалов В. О., Оробченко О. Л. Перспектива застосування наночастинок ортованадатів рідкісноземельних елементів (гадолінію і лантану) у птахівництві. Актуальні аспекти розвитку ветеринарної медицини в умовах євроінтеграції: Міжнародна науково-практична конференція науково-педагогічних працівників та молодих науковців, м. Одеса,

14–15 вересня 2023 року: тези доповіді. Одеса, 2023. С. 91–94. (Маслюк А. В. узагальнено літературні та експериментальні дані, підготовлено тези до друку. Ушкаловим В. О. проведено порівняльний аналіз наявних досліджень, які найближче до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження та відмінності. Орбченко О. Л. проведено збір та аналіз літературних даних).

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	29
Вступ	30
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	37
1.1 Рідкісноземельні метали: історія відкриття, властивості та поширення	37
1.2 Токсикологічна характеристика гадолінію і лантану	42
1.3 Біологічні властивості та перспективи застосування наночастинок рідкісноземельних елементів	47
1.4 Застосування рідкісноземельних металів у тваринництві	54
1.5 Методи визначення рідкісноземельних металів та їх залишкові кількості в субстратах тваринного походження	60
1.6 Висновок з огляду літератури	64
РОЗДІЛ 2. УМОВИ ТА МЕТОДИКА ПРОВЕДЕННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ	67
2.1 Мареріали досліджень	67
2.2 Методи досліджень	72
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ	81
3.1 Якість інкубаційних яєць і кормів для курей м'ясного напрямку продуктивності за показниками вмісту вітамінів та мікроелементів	81
3.2 Фармако- та токсикодинамічні властивості наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану в організмі білих щурів	85
3.2.1 Клінічні та патоморфологічні зміни в організмі білих щурів за дії наночастинок ортованадату гадолінію	85
3.2.2 Біохімічні показники плазми крові білих щурів за впливу наночастинок ортованадату гадолінію	101
3.2.3 Клінічні та патоморфологічні зміни в організмі білих щурів за дії наночастинок ортованадату лантану	119
3.2.4 Біохімічні показники плазми крові білих щурів за впливу наночастинок ортованадату лантану	135

	28
3.3 Розроблення методики визначення гадолінію і лантану в біологічному матеріалі та проведення її валідації	152
3.4 Вплив наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану на організм курчат-бройлерів	159
3.4.1 Клінічний стан та маса тіла курчат-бройлерів за дії ортованадатів гадолінію і лантану	159
3.4.2 Біохімічні показники сироватки крові курчат-бройлерів за впливу наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану	160
3.4.3 Обмін вітамінів (B ₂ , A, E) та мікроелементів (Se, Cu, Zn) в організмі курчат-бройлерів за впливу наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану	169
3.4.4 Фармакокінетичні властивості наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану в організмі курчат-бройлерів	180
3.4.5 Якість курятини у разі застосування наночастинок ортованадатів	186
3.5 Розроблення рекомендацій з визначення антибактеріальної активності (дії) та параметрів біосумісності/цитотоксичності наночастинок рідкісноземельних металів	193
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	196
Висновки	218
Пропозиції виробництву	222
Список використаних джерел літератури	223
Додатки	260

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

- АЛАТ – аланінамінотрансфераза
- АОА – антиоксидантна активність,
- АсАТ – аспартатамінотрансфераза
- ДК – діє нові кон'югати
- ЗХС – загальний холестерол
- ККК – коефіцієнт конверсії корму
- КМ – коефіцієнти маси
- ЛДГ – лактатдегідрогеназа
- МДА – малоновий діальдегід
- МДР – максимально допустимий рівень
- МЕ – мікроелементи
- ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів
- РЗМ – рідкісноземельні метали
- РЗЕ – рідкісноземельні елемент
- ТГЛ – тригліцериди
- DL₅₀ (Dosis letalis) – середня летальна доза
- NP – наночастинки
- NP GdVO₄:Eu³⁺ – наночастинки ортованадату гадолінію активовані Європієм
- NP LaVO₄:Eu³⁺ – наночастинки ортованадату гадолінію активовані Європієм
- RSD – відносне стандартне відхилення
- USEPA (United States Environmental Protection Agency) – Агентство з охорони навколишнього середовища США

ВСТУП

Вирощування бройлерів у Україні є досить ефективним тому, що забезпечує високу якість м'яса, скороспілість птиці, низькі витрати кормів, високий рівень механізації і автоматизації виробництва, швидку оборотність оборотних фондів, окупність капітальних вкладень і високий рівень рентабельності [1, 2]. Проте, птиця сучасних кросів відібрана за високою швидкістю росту, більш чутлива до різноманітних стресів, а для реалізації закладеного генетичного потенціалу потребує уведення до корму підвищеної кількості вітамінів та мікроелементів [3, 4].

Зважаючи на це, велика увага приділяється природним (вітаміни А, С і Е, мікроелементи селен, цинк, мідь) та синтетичним антиоксидантам (в тому числі синтезованим з використанням нанотехнологій) [5, 6]. Так, на сьогодні одним з пріоритетних наноматеріалів з антиоксидантним ефектом є наночастинки рідкісноземельних металів (церію, гадолінію, лантану та ін.). Діоксид церію та ортованадат гадолінію володіють вираженими антиоксидантними властивостями, можуть активізувати обмін протеїнів та інших поживних речовин, шляхом стимулювання гормонів, таких як гормон росту і трийодтиронін, індукувати синтез металотіонеїнів та підвищувати вміст глутатіону в печінці; встановлена їх антимікробна та противірусна дія; додавання різних кількостей діоксиду церію до корму сприяло значному збільшенню виробництва яєць і їх маси, покращенню якості інкубаційних яєць курей-несучок, підвищенню міцності яєчної шкаралупи [7-10].

Проте, залишаються відкритими питання щодо біобезпечності, а саме: установлення нетоксичної та ефективної дози наночастинок рідкісноземельних металів для корекції стресових станів, зокрема, кормової етіології. Потребують доопрацювання питання фармако- і токсикодинаміки (вивчення субхронічної токсичності), фармако- і токсикокінетики (встановлення закономірностей розподілу рідкісноземельних металів в організмі птиці) та дослідження параметрів якості отриманої продукції птахівництва. Необхідна систематизація рекомендацій відносно визначення антибактеріальної дії та параметрів

цитотоксичності наночастинок металів на моделі прокаріотичних і еукаріотичних клітин.

Отже, детальне вивчення біобезпечності (токсичності, фармако- та токсикодинаміки і кінетики) наночастинок рідкісноземельних металів надасть змогу встановити оптимальні дози їх препаратів для курчат-бройлерів, що сприятиме запобіганню негативного впливу як стресових факторів, так і надлишку новітніх антиоксидантів на організм птиці та навколишнє середовище.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана впродовж 2020–2024 рр. у лабораторії токсикологічного моніторингу Національного наукового центру «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини» згідно з тематичними планами наукових досліджень, відповідно до завдання: 34.03.00.01 Ф «Дослідження впливу на організм тварин факторів навколишнього середовища (наночастки, важкі метали, мікотоксини, тощо) та розроблення сучасної системи забезпечення якості і безпечності сільськогосподарської продукції за основними маркерами контролю» (номер державної реєстрації 0121U108350, 2021-2025 рр.); науково-дослідному хіміко-токсикологічному відділі та науково-дослідному патоморфологічному відділі Державного науково-дослідного інституту лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи (ДНДІЛДВСЕ) за ініціативною тематикою ДНДІЛДВСЕ (2018-2028 рр.) «Розробка нових та вдосконалення існуючих підходів, методів та засобів моніторингу та лабораторних досліджень (випробувань) показників безпечності та окремих показників якості об'єктів санітарних заходів, побічних продуктів тваринного походження, кормових добавок, преміксів, кормів, кормів, ґрунту і води» (номер державної реєстрації 0181U100597), а також в рамках науково-дослідної роботи кафедри епізоотології, мікробіології і вірусології факультету ветеринарної медицини Національного університету біоресурсів і природокористування України (НУБіП України) № 110/4-пр-2023 «Конструювання засобів діагностики збудників актуальних ендемічних зоонозів з високим генетичним та фенотиповим потенціалом патогенності».

Мета і завдання досліджень. Метою роботи було надати фармако-токсикологічну характеристику наночастинкам ортованадатів гадолінію і лантану з використанням білих щурів та курчат-бройлерів.

Для досягнення цієї мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- провести скринінг якості інкубаційних яєць та кормів для курей м'ясного напрямку продуктивності за показниками вмісту вітамінів та мікроелементів;
- установити параметри фармако- і токсикодинаміки наночастинок ортованадатів рідкісноземельних елементів (гадолінію і лантану) для білих щурів за умов кормового стресу в субхронічному експерименті;
- розробити методику визначення гадолінію і лантану в біологічному матеріалі та провести її валідацію;
- дослідити фармакодинаміку наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану в організмі курчат-бройлерів;
- визначити фармакокінетику наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану в організмі курчат-бройлерів;
- розробити рекомендації стосовно визначення антибактеріальної дії та параметрів цитотоксичності наночастинок металів на моделі прокаріотичних і еукаріотичних клітин.

Об'єкт дослідження – фармако-токсикологічна характеристика наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану для організму тварин.

Предмет дослідження – комбікорми для курей та інкубаційні яйця, параметри фармако- і токсикодинаміки (біохімічні показники сироватки крові білих щурів та курчат за застосування наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану, параметри фармакокінетики (розподіл гадолінію і лантану в організмі курчат-бройлерів), показники якості м'яса курчат-бройлерів).

Методи дослідження: фармако-токсикологічні (субхронічна токсичність), загально-клінічні (огляд і оцінка загального стану організму білих щурів і курчат-бройлерів), біохімічні (дослідження крові, плазми та сироватки крові: показники обміну ліпідів, перекисного окислення ліпідів, вітамінів А, Е,

B₂, мікроелементів Se, Zn, Cu, активність каталази, АсАТ АлАТ, концентрація сечової кислоти, глюкози. Дослідження печінки на уміст вітамінів А, Е, В₂ та мікроелементів Se, Zn, Cu), патологоанатомічні, гістоморфологічні (дослідження мікроскопічної будови внутрішніх органів), фізикохімічні (визначення показників якості м'яса), інструментальні (рідинна хроматографія, атомна адсорбція, оптико-емісійна спектрометрія, спектрофотометрія) та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів полягає у тому, вперше в Україні проведено скринінг якості інкубаційних яєць і кормів для курей м'ясного напрямку продуктивності за показниками вмісту вітамінів та мікроелементів та здійснено його аналіз. Установлено, що у кормах і яйцях наявна тенденція до зменшення вмісту вітамінів В₂ та Е, каротиноїдів і селену. Вперше досліджено фармако- та токсикодинаміку наночастинок ортованадатів рідкісноземельних елементів (гадолінію і лантану) в організмі білих щурів за умов кормового стресу в субхронічному експерименті, установлено адаптогенну дію обох РЗМ у діапазоні доз ($\approx 0,03\text{--}0,15$ мг/кг маси тіла), що відповідає $(0,2\text{--}1,0)$ мг/дм³ питної води.

Уперше в Україні розроблено та валідовано методику визначення РЗМ (лантану і гадолінію) у біологічних зразках з використанням атомно-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми (ICP OES) та адаптовано методику підготовки проб у різних матрицях (патент №154111). Одержані валідаційні дані задовольняють вимоги Настанови Eurachem та Гармонізованої настанови IUPAC з валідації в одній лабораторії, а методика визначення РЗМ у біологічних зразках є придатною для конкретного застосування відповідно до ISO/IEC 17025:2019.

Уперше досліджено вплив наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану на організм курчат-бройлерів, визначено параметри фармакодинаміки та фармакокінетики, а також показники якості м'яса, отриманого від них. Установлено, що застосування ортованадатів гадолінію і лантану курчатам-бройлерам упродовж 10 діб у концентрації $0,2$ мг/дм³ питної води (середній

показник дози – 0,09 мг/кг маси тіла) спричиняє зниження окремих показників обміну ліпідів (ЗХС і ТГЛ), небілкових сполук азоту (сечова кислота) та показників ПОЛ на фоні активації обміну вуглеводів та активності гепатоспецифічних ензимів, сприяє кращому засвоєнню вітамінів В₂, А і Е та мікроелементів селену, міді і цинку, забезпечує до підвищення масової частки протеїну і зниження масової частки жиру в курятині. У цьому разі для NP GdVO₄:Eu³⁺ властиво виражене засвоєння, про що засвідчує вміст гадолінію в усіх досліджуваних органах і тканинах, тоді як NP LaVO₄:Eu³⁺ – у меншій кількості засвоюються організмом. Уперше в Україні проведено систематизацію рекомендацій відносно визначення антибактеріальної дії та параметрів цитотоксичності наночастинок металів на моделі прокаріотичних і еукаріотичних клітин.

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що на основі результатів вивчення фармакодинаміки наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану в організмі курчат-бройлерів розроблено Науково-методичні рекомендації «Застосування наночастинок ортованадатів рідкісноземельних металів (гадолінію і лантану) при вирощуванні курчат-бройлерів», які розглянуто і схвалено методичною комісією Національного наукового центру «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини»: протокол № 11 від 20 жовтня 2023 р. Відповідно з вказаними методичними рекомендаціями для підвищення стресостійкості організму курчат-бройлерів та засвоюваності поживних речовин раціону рекомендується з першої по десятю добу життя випоювати з питною водою ортованадат гадолінію або лантану в концентрації 0,2 мг/дм³. Забій птиці на м'ясо проводити не раніше 30 добового віку.

Для контролю вмісту гадолінію і лантану в органах і тканинах продуктивних тварин розроблено Методичні рекомендації щодо визначення рідкісноземельних металів у біологічних зразках методом оптико-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми. Методичні рекомендації розглянуті та схвалені на засіданні Вченої ради Державного науково-дослідного інституту з лабораторної

діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи (протокол №1 від 17.02.2023 р.).

З метою встановлення параметрів біобезпечності та можливої токсичності наночастинок металів розроблено Методичні рекомендації «Визначення антибактеріальної дії та параметрів біосумісності/цитотоксичності наночастинок металів на моделі прокаріотичних і еукаріотичних клітин», які схвалено і рекомендовано до друку Вченою радою НУБіП України, протокол № 4 від 25.10. 2023 р.

Особистий внесок здобувача. Дисертанткою здійснено пошук та аналіз літературних джерел вітчизняних та зарубіжних авторів за темою дисертаційної роботи, на основі якого підібрано дози рідкісноземельних елементів для експериментальних досліджень; розроблено схему експериментальних досліджень та узагальнено отримані результати; сформульовано висновки та практичні пропозиції виробництву. Дисертантка виражає щиру подяку завідувачу відділу наноструктурних матеріалів Інституту сцинтиляційних матеріалів НАН України (м. Харків) доктору фізико-математичних наук Єфімовій С.Л. та старшому науковому співробітнику даного відділу кандидату хімічних наук Клочкову В.К. за люб'язно надані для дослідження зразки наночастинок ортованадату гадолінію і лантану; кандидату ветеринарних наук, старшому науковому співробітнику, завідувачу науково-дослідного патоморфологічного відділу ДНДІЛДВСЕ Ложкіній О.В. за консультації і надану допомогу у дослідженні морфологічного стану печінки та тонкого відділу кишечника білих щурів; кандидату ветеринарних наук, старшому досліднику, завідувачу науково-дослідного хіміко-токсикологічного відділу ДНДІЛВСЕ Шуляк С.В. та провідному фахівцю цього відділу Бардику І.Ю. за консультації і надану допомогу в розробці методики визначення гадолінію і лантану у біологічних зразках.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації були обговорені та схвалені на звітних сесіях Вченої ради ННЦ «ІЕКВМ» у 2020–2022 рр.. та НУБіП України – у 2023–2024 рр. Результати експериментальної

частини дисертації були викладені та обговорені на наукових конференціях різного рівня, а саме: International scientific-practical conference «Science as a basis for the development of modern countries» (Bratislava, Slovakia. 2022, January 27-28); Міжнародній науковій конференції присвяченій 100-річчю кафедр факультету ветеринарної медицини «ЄДИНЕ ЗДОРОВ'Я - 2022» (Київ, 22-24 вересня 2022 року); Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій 35-річчю заснування факультету ветеринарної медицини «Сучасний стан розвитку ветеринарної медицини, науки і освіти» (Житомир, 12-13 жовтня 2022 року); IV щорічній міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні епідемічні виклики в концепції «Єдине здоров'я» (Тернопіль, 23-24 травня 2023 року); Міжнародній науково-практичній конференції науково-педагогічних працівників та молодих науковців «Актуальні аспекти розвитку ветеринарної медицини в умовах євроінтеграції» (Одеса, 14–15 вересня 2023 року).

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 17 наукових праць, в тому числі: 6 статей у фахових наукових виданнях України; одна стаття у періодичних наукових виданнях інших держав, які входять до складу Європейського Союзу; патент України на корисну модель; монографія; 3 методичні рекомендації та 5 тез доповідей на наукових конференціях.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 278 сторінках та включає: анотацію, вступ, огляд літератури, матеріали та методи виконання роботи, результати власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки, пропозиції виробництву, список використаних джерел літератури, додатки. Робота ілюстрована 34 таблицями та 24 рисунками. Список літератури містить 296 джерел.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Рідкісноземельні метали: історія відкриття, властивості та поширення

Майже два з половиною століття тому, у 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, але це було лише в 1907 році [11-14]. Назва «рідкісноземельні елементи» історично склалася в кінці XVIII – початку XIX століття, коли помилково вважали, що мінераловміщуючі елементи двох підродин: церієвої та ітрієвої – рідко трапляються в земній корі – «рідкі землі».

Нині рідкісноземельні метали (рідкісноземельні елементи, РЗЕ, РЗМ) – група з 17 елементів, що включає лантан, скандій, ітрій і лантаноїди (атомні номери 57-71) (рис. 1.1) [11].

Group IA																		VIIIB																									
1	H																	2	He																								
3	Li	4	Be																	5	B	6	C	7	N	8	O	9	F	10	Ne												
11	Na	12	Mg																	13	Al	14	Si	15	P	16	S	17	Cl	18	Ar												
		Group VIII																IB		IIB																							
19	K	20	Ca	21	Sc	22	Ti	23	V	24	Cr	25	Mn	26	Fe	27	Co	28	Ni	29	Cu	30	Zn	31	Ga	32	Ge	33	As	34	Se	35	Br	36	Kr								
37	Rb	38	Sr	39	Y	40	Zr	41	Nb	42	Mo	43	Tc	44	Ru	45	Rh	46	Pd	47	Ag	48	Cd	49	In	50	Sn	51	Sb	52	Te	53	I	54	Xe								
55	Cs	56	Ba	57	La	72	Hf	73	Ta	74	W	75	Re	76	Os	77	Ir	78	Pt	79	Au	80	Hg	81	Tl	82	Pb	83	Bi	84	Po	85	At	86	Rn								
87	Fr	88	Ra	89	Ac																																						
											58	Ce	59	Pr	60	Nd	61	Pm	62	Sm	63	Eu	64	Gd	65	Tb	66	Dy	67	Ho	68	Er	69	Tm	70	Yb	71	Lu					
											90	Th	91	Pa	92	U	93	Np	94	Pu	95	Am	96	Cm	97	Bk	98	Cf	99	Es	100	Fm	101	Md	102	No	103	Lw					

Рис. 1.1 Місце рідкісноземельних елементів у періодичній системі Д.І. Менделєєва згідно з [11].

РЗЕ – тугоплавкі речовини сріблясто-білого кольору. Празеодим та неодим мають жовтуватий відтінок. Для всіх РЗЕ характерний поліморфізм. Унікальними є магнітні властивості $4f$ -елементів. Більшість з них, за винятком ітербію та лютецію, що мають заповнений f -підрівень, є парамагнетиками. Деякі елементи ітрієвої підгрупи за зниження температури переходять у феромагнітний стан. Наприклад, гадоліній стає феромагнетиком вже за температури 20 °C [15, 16].

Всі елементи даної групи мають схожі хімічні властивості (найбільш характерна ступінь окиснення +3, але може бути і +4). У формі простих речовин РЗЕ легко вступають у хімічні реакції: відповідно до значень стандартних електродних потенціалів більшість із них за хімічною активністю нагадують магній. Разом з тим, вони менш активні, ніж кальцій. Лантаноїди – сильні відновники. За підвищення температури РЗЕ легко окиснюються з утворенням оксидів Ln_2O_3 . Однак є виключення, наприклад, церій утворює оксид CeO_2 , а тербій та празеодим – складні оксидні фази (Pr_6O_{11} , Tb_4O_7). Ітрій, завдяки міцній оксидній плівці, не окиснюється киснем повітря до 1000 °C. В результаті сплавлення з сіркою утворюються сульфіди Ln_2S_3 , а за взаємодії із галогенами – тригалогеніди LnHal_3 . Реакція із воднем відбувається із виділенням тепла, але для її ініціювання необхідне нагрівання до 400 °C. У цьому разі утворюються сірі порошки EH_2 та EH_3 , які часто є нестехіометричними. Взаємодією простих речовин можна отримати також фосфіди LnP та карбіди Ln_2C_3 . РЗЕ за нагрівання витісняють водень із води. РЗЕ легко витісняють водень із розбавлених розчинів кислот, а у плавиковій та фосфорній кислотах метали вкриваються захисною плівкою нерозчинних солей. Із лугами лантаноїди не реагують [17-19].

Рідкісноземельних металів насправді більше, ніж впливає з їхньої назви, але їх отримання, обробка та очищення є складними з багатьох технічних і екологічних причин. Ці 17 елементів, які поділяються на підмножини легких рідкісноземельних (Sc, La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu) і важких рідкісноземельних елементів (Y, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu) залежно від їхньої атомної маси,

містяться у природних родовищах у всьому світі. Важкі рідкоземельні елементи часто складніше знайти [20, 21].

Майже 80 % світових запасів РЗМ і така ж частка від світової кількості підприємств з їх видобутку та переробки сконцентровано у Китаї. Ще одним ключовим гравцем у цій галузі є Австралія, один із найбільших переробників РЗЕ за межами Китаю (трохи більше 15 %). Відносно невеликі запаси РЗЕ мають росія, Бразилія і Таїланд (2,2; 1,5 і 1,2 % відповідно). Слід зазначити, що багато регіонів, у тому числі Європейський Союз, мають достатньо цих ресурсів, але їм не вистачає досвіду інших країн, таких як Китай, у сфері обробки і виробництва магнітів. Тим паче що індустрія рідкісноземельних елементів стає об'єктом критики екоактивістів через те, що багато РЗЕ належать до числа радіоактивних, а під час видобутку можуть потрапляти у ґрунтові води. Видобуток і переробка також можуть призводити до порушення екосистеми і викиду в атмосферу небезпечних побічних продуктів [22, 23].

Практичне використання РЗМ розпочалося у другій половині ХІХ сторіччя. Сполуки РЗМ використовували у виробництві газокрапельних ковпачків для освітлювальних газових та керосинових ліхтарів. Тривалий час ковпачки та кремені для запальничок залишались майже єдиною сферою використання РЗМ. Швидкий прогрес у цій області було здійснено у другій половині ХХ сторіччя у зв'язку з розвитком авіакосмічної, електронної, нафтохімічної, атомної та інших галузей промисловості.

Структура використання РЗМ наступна:

Каталізатори (крекінг нафти) – 39 %;

Металургія – 20 %;

Скло та кераміка – 35 %;

Лазери, магніти, гранати, люмінофори – 6 % [24].

Використання РЗЕ в металургії базується на високій їх спорідненості до неметалів, внаслідок чого вони використовуються в якості розкислювачів та десульфурізаторів сталі. Сполуки РЗЕ з неметалами переходять у шлак, за рахунок цього здійснюється очистка розплаву та покращення механічних

властивостей сталі. РЗМ широко використовуються як легуючі добавки, наприклад, для отримання високоміцного чавуну. Добавки РЗМ ефективні для отримання високоміцних низьколегованих сталей, для автомобілебудування і трубопроводів великого діаметра. В кольоровій металургії РЗМ найбільш широко використовуються для легування магнієвих сплавів з метою підвищення міцності, пластичності, стійкості проти окиснення. РЗМ використовують для легування сплавів алюмінію та титану з метою отримання оптимальної структури та властивостей [25, 26].

Сполуки РЗЕ, насамперед, оксиди, входять до складу каталізаторів різноманітного призначення. Найбільше розповсюдження отримали каталізатори для крекінгу нафти. Розроблені та використовуються каталізатори у вигляді кульок оксиду алюмінію з покриттям із оксиду церію, для допалювання токсичних елементів, вихлопних газів, двигунів внутрішнього згоряння [27, 28].

В оптичній промисловості широко використовуються індивідуальні високочисті оксиди РЗЕ для знебарвлення й фарбування скла, надання йому здатності пропускати або поглинати різне випромінювання (інфрачервоне, ультрафіолетове та інше), підвищувати їх термостійкість. Для фарбування скла додають оксиди РЗЕ – від десятих долей відсотка до декількох відсотків. Забарвлення скла відповідає забарвленню тих або інших іонів лантанодів. Скло з оксидами РЗЕ має високу прозорість, підвищену термостійкість та стабільність, стійкість до рекристалізації, дуже чисті кольори. Пофарбоване скло використовується в оптичному приладобудуванні та виробництві предметів широкого вжитку [29, 30].

РЗЕ використовують для отримання високоякісної кераміки. Оксид ітрію широко використовується для отримання стабілізованої кераміки на основі діоксиду цирконію, який стійкий до високих температур – до 2200 °С. Хроміти лантану і ітрію леговані кальцієм, стронцієм, магнієм мають високу вогнетривкість та термостійкість. Кераміка з них використовується для виготовлення елементів-нагрівачів електричних печей, які працюють в

окислювальній атмосфері та за температури до (1600-1900) °С [31].

В електроніці використовують велику кількість матеріалів, в яких РЗЕ є або основними компонентами або легуючими добавками, за рахунок яких матеріал отримує необхідні електрофізичні властивості. Наприклад, титанат барію, легований лантаном, використовується для керамічних височастотних конденсаторів. Кераміка на основі BaTiO_3 , легованого лантаном, ітрієм та іншими РЗМ, використовується для виготовлення датчиків температури, в елементах радіоелектронної апаратури для їх термостатування. Сполуки РЗЕ зі структурою гранату використовують для виготовлення міцних твердотільних керамічних генераторів та для ювелірних виробів. Fe-Y гранат використовують для високоякісних магнітних головок відеокамер [32, 33].

Відомі сотні люмінофорів, які містять РЗЕ. Їх можна розділити на дві групи: люмінофори для ламп та люмінофори для телебачення, екранів осцилографів, радіолокаційних приладів та приладів нічного бачення [34].

Для постійних магнітів з високою енергією найбільш ефективними є інтерметалідні сполуки легких РЗЕ. Це магнітні матеріали SmCo_5 (мікродвигуни, динаміки, генератори НВЧ, магнетрони). Магнітна енергія таких матеріалів, як $\text{Nd}_2\text{Fe}_{14}\text{B}$ або $\text{Pr}_{17}\text{Fe}_{16.5}\text{B}_5\text{Cu}_{1.5}$ у декілька разів перевищує магнітну енергію кращих сплавів на основі заліза. Матеріали цих груп використовують для сепарації слабомагнітних руд (ільменіт–рутил) [24, 35, 36, 37]. Гідриди РЗЕ, особливо інтерметалоїди, перспективні як акумулятори водню. Вони поглинають на одиницю маси більше водню, ніж індивідуальні РЗЕ, вони дешевші та дозволяють створювати матеріали, які працюють в різних інтервалах температур [38].

РЗЕ використовують в ядерній техніці для виготовлення стрижнів та захисних пристроїв [25]. Деякі ізотопи, які утворилися в ядерному реакторі, знаходять використання в медицині, наприклад: ^{147}Pm (прометій) використовується в батарейках для стимуляторів серця, слухових апаратах [39]; ^{170}Tm – для портативних медичних та технічних «рентгенівських» апаратів [40].

На використанні РЗМ у сільському господарстві зупинимося детальніше далі після висвітлення фармако-токсикологічних характеристик рідкісноземельних елементів.

Отже, нині як у Світі так і в Україні зростає увага до РЗМ, що зумовлено їх унікальними властивостями і, як наслідок широкого застосування у різних галузях народного господарства. Надмірне використання РЗМ неминуче призведе до накопичення їх у об'єктах навколишнього середовища (в тому числі й у тваринницькій продукції), що зумовлює пошук і розробку оптимальних методик їх визначення та контролю РЗМ.

1.2 Токсикологічна характеристика гадолінію і лантану

Як показує аналіз літературних даних DL_{50} сполук гадолінію і лантану для лабораторних тварин за умов одноразового перорального введення становить від 2000,0 до >10000,0 мг/кг маси тіла [41, 42] (табл. 1.1), тобто за токсичністю їх можна віднести до IV-V класів (малотоксичні та практично не токсичні речовини), а за безпечністю – до III-IV класів (помірно та мало небезпечні речовини) [43].

Симптоми гострої токсичності у щурів після внутрішньовенної ін'єкції хлориду Gd включали утруднене дихання, млявість, спазми кишечника та діарею. DL_{50} за внутрішньовенного введення становила 550 мг/кг [44].

Spencer A.J. (1997) [45] досліджували гостру токсичність гадолінію хлориду у щурів. Щурам вводили одноразово внутрішньовенно гадолінію хлорид в дозах від 0,07, 0,14 до 0,35 мМоль/кг. Було виявлено вплив на морфологічні показники крові та органи щурів, які отримували $GdCl_3$ у дозах 0,14 і 0,35 мМоль/кг маси тіла. Ці ефекти проявлялися збільшенням кількості лейкоцитів, підвищенням активності АлАТ і АсАТ, ЛДГ, збільшенням протромбінового часу, ЗХС і ТГЛ, а також зменшенням кількості тромбоцитів, вмісту альбуміну і глюкози в сироватці крові. Вплив на тканини включав відкладення мінералів у капілярному руслі (особливо легенів та нирок) та

фагоцитоз мінералів мононуклеарними фагоцитами. Також виявляли некроз селезінки та печінки і збільшення маси обох органів. Негативний вплив контрастної речовини з гадолінієм на селезінку та печінку було виявлено у дослідженнях Nakamura R., et al., 2022 [46].

Таблиця 1.1

Токсичність сполук гадолінію і лантану за перорального застосування лабораторним тваринам [41, 42]

Сполука	Вид тварин	DL ₅₀ , мг/кг маси тіла
Гадолінію нітрат	Білі щури (самці)	5000,0
Гадолінію нітрат	Білі щури (самки)	3805,0
Гадолінію хлорид	Білі миші	>2000,0
Гадолінію оксид	Білі щури	2000,0-10000,0
Лантану нітрат	Білі щури	4500,0
Лантану хлорид	Білі щури	4200,0
Лантану оксид	Білі щури	>10000,0
Лантану ацетат	Білі щури	10000,0
Лантану нітратамоній	Білі щури	3400,0
Лантану хлорид	Білі миші	2354,0
Лантану сульфат	Білі щури	>5000,0

За згодовування щурам корму, який містив 1,0 % GdCl₃ протягом 12 тижнів не виявили негативного впливу на ріст та гематологічні показники (кількість еритроцитів, тромбоцитів, уміст загального гемоглобіну та показник гематокриту). Не було встановлено макроскопічних та мікроскопічних змін в органах. Однак була виявлена перинуклеарна вакуолізація паренхіми клітин печінки у самців щурів [47].

Інгаляційна токсичність оксиду гадолінію була досліджена на мишах [44]. Миші були під впливом номінальної концентрації 30,0 мг/м³ повітря упродовж 6 годин на добу, 5 днів на тиждень. У мишей виявляли пневмонію, яка не була зумовлена тривалістю впливу. Кальцифікацію легенів спостерігали у (32-95) % мишей, яка також не залежала від тривалості впливу оксиду гадолінію. Дослідники дійшли висновку, що концентрація 17,9 мг Gd/м³ повітря був

рівнем ефекту Франка (явний доказ несприятливого ефекту).

Нанесення розчину 1,0 мг гадолінію хлориду на слизову оболонку ока кролів спричиняло посилене кліпання та незначне почервоніння слизової, але не спричиняло кон'юнктивіту або будь-якого пошкодження рогівки чи райдужної оболонки. Нанесення розчину $GdCl_3$ на неушкоджену шкіру кролів не спричиняло подразнення, тоді як у разі нанесення на пошкоджену шкіру спостерігали подразнювальну дію [42].

Vassallo D.V. et al. (2011) відзначили, що введення гадолінію хлориду навіть у низьких дозах стимулює утворення вільних радикалів і ангіотензину II, що призводить до вазоконстрикції ендотелію судин [48].

Рідкісним, але характерним токсичним ефектом гадолінію є нефрогенний системний фіброз, який тісно пов'язаний з використанням медичної візуалізації (контрастні речовини на основі гадолінію) у пацієнтів із тяжкою або термінальною стадією захворювання нирок. Цей стан, в основному, проявляється потовщенням та гіперпігментацією шкіри [49, 50, 51].

Мутагенність і цитотоксичність Gd оцінювали з використанням лімфоцитів периферичної крові людини [52]. Для встановлення цитотоксичності, клітини піддавали впливу гадолінію у концентраціях від 0,0015 до 0,5 мМ протягом 24 годин. Середньолетальна концентрація (CL_{50}) для цитотоксичності становила 0,063 мМ. Мутагенність Gd була оцінена з використанням мікроядерного аналізу, аналізу одноланцюгового розриву ДНК та незапланованого синтезу ДНК. Кількість мікроядер значно збільшувалася за концентрацій 0,250 і 0,625 мМ. Слід зазначити, що одноланцюгові розриви ДНК і позаплановий синтез ДНК були значно збільшені за дії 0,025 мМ. Установлені результати показують, що хромосомні ефекти є більш вираженими, ніж індукція мікроядер за мутагенного впливу гадолінію.

Канцерогенність імплантатів гадолінію була визначена на мишах після підшкірного введення 200 міліграмових гранул за довічної експозиції [44]. В результаті не встановили різниці в захворюваності на саркому між тваринами дослідної і контрольної груп (з фіктивною імплантацією).

He M.L. et al. (2003) згодовували щурам корм, який містив La (у вигляді $\text{LaCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$) у кількостях 75,0 і 150,0 мг/кг протягом 18 діб. Не було встановлено впливу на ріст та розвиток щурів, клінічного прояву отруєння також не спостерігали. Біохімічні показники сироватки крові були у межах фізіологічних значень, окрім вмісту глюкози, концентрація якої була значно нижче від показників контролю, також у щурів, які отримували корм, що містив La у кількості 150,0 мг/кг корму було встановлено збільшення маси тимуса на 20,0 % [53].

У разі введення до корму мишей комбінованої дієти РЗЕ, яка містила 400,0 мг/кг La (у формі оксиду), протягом трьох поколінь не відмічали негативного впливу на показники смертності, захворюваності, швидкість росту, гематологічні показники, морфологічний розвиток, дозрівання, розмноження, розмір посліду та продуктивність лактації [44].

У дослідженнях Qin F.H. et al. (2018) білим щурам протягом 90 діб вводили лантану нітрат в дозах 0; 1,5; 6,0; 24;0 та 144;0 мг/кг маси тіла. У щурів, яким лантану нітрат вводили у дозі 144,0 мг/кг маси тіла було встановлене зменшення споживання корму, а також значне зниження маси тіла і окремих органів. У цьому дослідженні також показано, що NOAEL лантану нітрату становить 24,0 мг/кг маси тіла на добу [54].

Лантану хлорид був високотоксичним для легеневих альвеолярних макрофагів *in vitro* (CL_{50} 52 мкМ), тоді як лантану оксид проявляв значно меншу токсичність (CL_{50} 980 мкМ) [55]. Автори дійшли висновку, що La є цитотоксичним для легеневої тканини. Більш пізніми дослідженнями це було підтверджено в дослідженнях *in vivo* [56].

Мутагенні властивості La вивчали з використанням широкого спектру незалежних тест-систем визначення мутагенності та кластогенності, включаючи тест Еймса, цитогенетичний аналіз *in vitro*, аналіз генної мутації з використанням клітин яєчників китайського хом'яка, мікроядерний тест кісткового мозку щура *in vivo*, кістки миші *in vivo*, мікроядерний тест кісткового мозку та аналіз незапланованого синтезу ДНК у печінці щурів *in*

vitro/in vivo [57]. Жодної мутагенної активності не спостерігали в тесті Еймса або під час аналізу з використанням клітин яєчників китайського хом'яка. Однак у цитогенетичному аналізі *in vitro* спостерігали хромосомні аберації, які були пов'язані з явною клітинною токсичністю. Дослідники дійшли висновку, що La не є генотоксичним.

У дослідженнях Yongxing W. et al. (2000) [58] La і Gd були вказані як можливі мутагенні фактори для первинних периферичних лімфоцитів людини. Сполуки LaCl_3 і GdCl_3 пригнічували ріст лейкемічних клітинних ліній HL-60 і NB4 відповідно, і одночасно LaCl_3 не мав інгібуючої дії на нормальні гемопоетичні клітини-попередники кісткового мозку [59].

Нітрати лантану та церію зменшують проліферацію лінії клітин остеобласта людини MG63 у поєднанні з радіоактивним випромінюванням [60].

Цитотоксичність лантану проявляється завдяки некротичній дії, а генотоксичність завдяки збільшенню утворення АФК у клітинах Jurkat і периферичних лімфоцитах людини [61], а йонні форми La^{3+} і Tb^{3+} спричиняли порушення калієвих каналів на плазматичній мембрані клітин HEK293 [62]. Лантаноїди можуть зменшувати утворення АТФ і життєздатність клітин HepG2, а також можуть зменшувати потенціал мітохондріальної мембрани. [63].

Отже, сполуки гадолінію і лантану за токсичністю для лабораторних тварин за одноразового перорального введення відносяться до IV-V класів (малотоксичні та практично не токсичні речовини), а за безпечністю – до III-IV класів (помірно та мало небезпечні речовини), проте деякі з них спричиняють негативні ефекти за інших шляхів введення, а також володіють цитотоксичністю, що потребує проведення досліджень з більш тривалої дії на організм лабораторних і продуктивних тварин. Вищесказане підтверджується наявністю ряду суперечностей в даних літератури, зокрема відсутністю чи наявністю токсичного ефекту за тривалого введення РЗЕ. Також залишаються відкритими питання відносно показників токсичності наночастинок РЗЕ.

1.3 Біологічні властивості та перспективи застосування наночастинок рідкісноземельних елементів

Наноматеріали займають проміжне положення між окремими атомами (молекулами) та макроструктурами і мають унікальні фізико-хімічні властивості, завдяки малому розміру, хімічному складу, структурі, великій площі поверхні та формі, що радикально відрізняє їх від властивостей таких речовин у формі макроскопічних дисперсій. У нанорозмірному стані можна виділити наступні фізико-хімічні особливості поведінки речовин: збільшення хімічного потенціалу на міжфазній межі високої кривизни; більшу питому поверхню наноматеріалів, що підвищує їх адсорбційну ємність, призводить до зміни їх розчинності, реакційної і каталітичної здатності наночастинок та їх компонентів; індукції продукування вільних радикалів і активних форм кисню та порушення біологічних структур; невеликі розміри та різноманітність форм наночастинок (наночастинки внаслідок своїх малих розмірів можуть зв'язуватися з нуклеїновими кислотами, білками, трансформуватись у структури мембран, проникати у клітинні органели і, таким чином, змінювати функції біоструктур); високу адсорбційну активність (у зв'язку з високорозвинутою поверхнею наночастинки володіють властивостями високоефективних адсорбентів і здатністю поглинати на одиницю своєї маси у декілька разів більше адсорбованих речовин, ніж макроскопічні дисперсії); високу здатність до кумуляції. Усі вищевказані властивості наночастинок забезпечують значний вплив на живий організм за досить низької концентрації [98].

Слід зазначити, що як і для неорганічних форм РЗЕ, так і для їх наночастинок у сфері застосування для сільськогосподарських тварин і птиці найбільш вивченим є церій. Унікальна біологічна активність нанодисперсного діоксиду церію обумовлена двома факторами: низькою токсичністю і високою кисневою нестехіометрією. Roudbaneh S. Z. K. et al. (2019) встановлено низьку токсичність діоксиду церію, що забезпечує відносну безпечність застосування

його наночастинок *in vivo* [99]. Киснева нестехіометрія зумовлює активність нанодисперсного CeO_2 в окисно-відновних процесах живих клітин, зокрема у разі інактивації активних форм кисню [100]. Однією з властивостей наноформи CeO_2 є здатність після участі в окисно-відновному процесі відновлюватися до вихідного стану за порівняно невеликий проміжок часу, що забезпечує можливість багаторазового використання даних наночастинок [101, 102]. Наночастинки оксиду церію є потужними антиоксидантами, які нині мають велику перспективу застосування як потенційні лікарські засоби захворювань, коли окислювальний стрес є основним патогенетичним чинником [103, 104].

Установлено летальну дозу (DL_{50}) нанокристалічного CeO_2 : вона перевищує 2000,0 мг/кг, що свідчить про низьку токсичність сполуки та дає можливість застосовувати його в дослідках *in vivo* [105].

Так, наночастинки CeO_2 були застосовані для сільськогосподарської птиці різних напрямків продуктивності. Курчатам-бройлерам кросу ROSS 308 упродовж 58 діб до питної води додавали нанодисперсний діоксид церію 1-5 нм у кількості 8,6 мг/л протягом перших 14 діб, а відповідно до групи після 7 і 14 добової перерви курс повторювали. Автори встановили позитивну дію наночастинок діоксиду церію на продуктивність курчат-бройлерів: введення CeO_2 забезпечувало тенденцію до стабільного збільшення інтенсивності росту птиці у період випоювання, тоді як введення добавки з інтервалом 14 діб вірогідно вплинуло на приріст маси тіла. Виявлені зміни, на думку науковців, зумовлені гепатопротекторною дією наночастинок церію, яка виражалася у активації протеїнового та ліпідного обмінів [106].

Уведення за таким же регламентом CeO_2 курям-несучкам кросу *Ломан Браун* призводило до підвищення несучості у середньому на 7,5 % та збереженості поголів'я на 4,3 %. Окрім цього застосування CeO_2 не призводило до негативного впливу на біохімічні показники крові птиці та не спричиняло накопичення церію в яйцях та паренхіматозних органах курей [107].

Випоювання перепелам нанокристалічного CeO_2 в концентрації 1,0 мМоль/л питної води позитивно впливало на їх яєчну продуктивність:

несучість перепілок підвищувалася на 7,8 %, маса яєць – на 16,9 %, інтенсивність несучості – на 6,7 %. За концентрації 0,1-10,0 мМоль/л наноцерій не накопичувався в яйцях та паренхіматозних органах птиці [108]. Також позитивний вплив нано CeO_2 відмічено на інтенсивність росту та споживання корму молодняком перепілок [109].

Zosenko et al. (2021) вивчали м'ясну продуктивність перепелів породи *Фараон* за вживання нанокристалічного діоксиду церію. З питною водою птиця дослідної групи отримувала нанокристалічний діоксид церію у складі кормової добавки Наноцерій у дозі 8,6 мг на літр води упродовж 35 діб. Уведення кормової добавки Наноцерій у питну воду для молодняку перепелів підвищувало їх збереженість на 4,2 %, масу тіла і абсолютний середньодобовий приріст – на 20,3 і 0,48 г відповідно, сприяло збільшенню їх передзабійної маси на 19,3 г, напівпатраної тушки – на 18,0 г, патраної – на 17,5 г порівняно з показниками перепелів контрольної групи. Тушки перепелів дослідної групи характеризувались вищим виходом їстівних частин порівняно з птицею, яка споживала питну воду без добавок [110].

У відділі наноструктурних матеріалів імені Ю.В. Малюкіна Інституту сцинтиляційних матеріалів Національної академії наук України (м. Харків) у 2011-2012 рр. синтезовано та стандартизовано відповідно стабільності та розміру (веретеноподібної геометрії, розміром 8×25 нм) наночастинки ортованадату гадолінію активовані Європієм ($\text{NP GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$) [111, 112].

У експериментах *in vitro* $\text{NP GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ проявили ензимоподібні властивості: у водних розчинах спостерігали пригнічення утворення супероксид-аніона (подібно до дії супероксиддисмутази) та прискорення розкладання пероксиду водню (подібно до дії каталази) [113]. Антиоксидантні властивості $\text{NP GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ 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 [114], а отже, $\text{NP GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$

мають радіопротекторні властивості.

В інших дослідженнях встановлено, що за культивування фібробластів впродовж 24 годин з NP $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ у концентрації 30,0 мкг/мл конфлюентність моношару та форма клітин мало відрізнялася від культур без додавання наночастинок. За концентрації наночастинок 65,0 мкг/мл конфлюентність моношару незначно зменшувалася, між клітинами з'являлися проміжки, клітини набували веретеноподібної форми. З підвищенням концентрації до 130,0 мкг/мл зміни прогресували, клітини втрачали адгезію та відокремлюватися. Після культивування клітин протягом 1 доби з наночастинками у концентраціях (260,0-520,0) мкг/мл конфлюентність моношару різко зменшувалася, більшість клітин були відокремлені від поверхні пластику, або набували округлу форму. Автори дійшли висновку, що у порівнянні з іншими, раніше застосованими методами дослідження токсичності NP $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$, вивчення морфологічних властивостей адгезії клітин та конфлюентності моношару виявилось найбільш чутливим методом, що вказує на необхідність подальшого дослідження механізмів токсичності, пов'язаних з елементами цитоскелету або адгезивними молекулами [115].

Значного прогресу у вивченні даного виду NP досягнуто у репродуктології як гуманній, так і ветеринарній. Встановлено, що NP $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ є практично нетоксичною сполукою (DL_{50} *per os* для білих щурів більше 5000,0 мг/кг маси тіла), а їх вплив у тому числі й на сперматогенез, залежить від клінічного стану організму тварин, дози та тривалості застосування. Так, у 6 місячних інтактних щурів за застосування NP протягом 30 діб у дозах 0,03, 0,3 та 3,0 мг/кг у спермограмі статистично вірогідно збільшувалась лише частка патологічних форм сперміїв. За надходження впродовж 70 діб NP $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ у мінімальній або максимальній дозах значного впливу на сперматогенез інтактних щурів не виявлено. Використання НЧ ортованадату гадолінію у дозі 0,3 мг/кг призводило до статистично вірогідного зменшення загальної концентрації сперміїв (на 47,0 %), концентрації морфологічно нормальних гамет (на 50,0 %), їхньої рухливості (на

35,0 %) та збільшення відсотку патологічних форм (на 50,0 %), порівняно з показниками у тварин контрольної групи. Натомість, у 10 місячних щурів-самців з модельною гіпофертильністю (в спермограмі яких наявна менша загальна концентрація сперміїв, концентрація морфологічно нормальних гамет та відзначається зменшена плідність), введення NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 0,3 мг/кг впродовж 70 діб нормалізувало усі досліджувані показники спермограми за виключенням рухливості клітин, яка зменшувалась, та сприяло нормалізації плідності [116-120].

Розроблено комплексний вітамінно-гормональний нанопрепарат «Каплаестрол + OV» для використання у способі терапії корів та кіз за гіпогонадізму. До складу препарату входять каротин, сумарні естрогени і NP GdVO₄:Eu³⁺. «Каплаестрол + OV» вводили інтраабдомінально у дозі 0,02 мл/кг маси тіла, цебто 10,0 мл для корови і 1,0 мл – для кози; кратність введення – 3–5 разів, курс терапії – 9–20 діб, інтервал – 3–4 доби. За апробації препарату встановлено його позитивний вплив на показники гомеостазу та структурно-функціональний стан статевих органів – збільшення показників вмісту в сироватці крові β-каротину, вітаміну А; оптимізацію балансу прооксидантно-антиоксидантної системи; позитивні зміни у системі метаболізму кисню; підвищення рівня естрогенів у сироватці крові, нормалізацію колпоцитогам, термограм і сонограм. На заключному етапі визначено, що застосування нанопрепарату «Каплаестрол + OV» забезпечує високий терапевтичний ефект під час лікування корів та кіз за гіпогонадізму, зокрема із загальної кількості оброблених тварин ознаки еструсу виявили у 87,5 % корів та у 75,0 % кіз. У цьому випадку тривалість періоду від початку обробок до відновлення яєчників складала 27,3 доби у корів і 34,2 доби – у кіз, а тривалість періоду від початку обробок до еструсу – 40,6 та 51,2 доби відповідно. Натомість у контролі за період дослідження (90 діб) у жодної з тварин не встановлено відновлення яєчників і відповідно вияву ознак еструсу [121].

Розроблено ефективний спосіб підвищення життєздатності новонароджених ягнят з використанням створеного на основі нанобіоматеріалів

комплексного препарату «Каплаестрол + OV Zn» (містить NP $GdVO_4:Eu^{3+}$), який забезпечує нормалізацію показників гомеостазу та поліпшення структури фетоплацентарного комплексу і відповідно розвитку плодів завдяки оптимізації стану систем прооксидантно - антиоксидантного захисту та кисневого метаболізму. Порівняно з показниками у тварин контрольної групи збільшувалася маса новонароджених ягнят на 11,7 %, маса послідів – на 8,6 %, площа плаценти – на 8,7 % і кількість котиледонів – на 4,6 % [122].

Пероральне уведення кнурам за гіпофертильності препарату «Карафанд», який містить NP $GdVO_4:Eu^{3+}$, у дозі 0,0125 мг/кг маси тіла (за NP) сприяє переважному збільшенню рухливості сперміїв на 35,5 % і їх концентрації на 8,3 %, об'єму еякуляту на 23,1 %, а також зменшує вміст сперміїв із морфологічними аномаліями на 48,9 %, посилює стероїдогенез, що характеризується зростанням рівня тестостерону у сироватці крові в 2,5 рази [123].

Інший комплексний препарат «Карафанд+OV,Zn» рекомендовано для превенції патології гонад аліментарно-дефіцитного генезу у самців. За його перорального уведення бугаям і кнурам спостерігали активацію антиоксидантної системи захисту організму, покращення обміну білків та мінеральних речовин, зменшення інтенсивності процесів ліпопероксидації [124, 125].

Дослідження NP $GdVO_4:Eu^{3+}$ можливо стануть підґрунтям до використання їх у геронтології, оскільки їх застосування з питною водою (0,25—0,30 мг/кг маси тіла на добу) щурам, що старіють, призвело до вірогідного збільшення виживаємості (медіана виживаємості щурів контрольної групи становила 900 діб, тоді як щурів дослідної групи – 1010). Також було встановлено нормалізацію прооксидантно-антиоксидантного балансу в печінці та крові тварин, що старіють [126]. Дослідженнями проведеними Tkachenko A. et al. (2021) у гастроентерології було встановлено терапевтичну дозу NP $GdVO_4:Eu^{3+}$, яка становила 0,02 мг/кг маси тіла за індукованого запалення кишечника. Пероральне введення наночастинок покращувало морфологічну

будову тонкого кишечника, знижувало швидкість інфільтрації імунних клітин, не впливаючи на інтенсивність апоптозу [127].

Ще одним перспективним РЗЕ у наноформі є ортованадат лантану активований Європієм (NP LaVO₄:Eu³⁺) (стрижнеподібної геометрії, розміром 8×80 нм), синтезований там же, де і NP GdVO₄:Eu³⁺, проте він є менш дослідженим. На сьогодні встановлено, що колоїдний розчин NP LaVO₄:Eu³⁺ виявляє властивості гідрофобного «негативного» золю, що засвідчує про його агрегативну стійкість у біологічних рідинах та можливу взаємодію з біологічними молекулами з позитивним зарядом. Цебто, його можна використовувати як в експериментах *in vitro*, так і *in vivo* [128].

Наночастинки LaVO₄:Eu³⁺ не проявляли генотоксичності проти культур фібробластів *in vitro*, оскільки у разі їх додавання до культур клітин фібробластів у концентраціях 30-65-130 мкг/мл кількість клітин з мікроядрами статистично значимо не відрізнялася від культур клітин, до яких наночастинки не додавали, проте NP у вищих концентраціях (260,0-520,0 мкг/мл) спричиняли відшарування клітин від поверхні та унеможлилювали підрахунок кількості клітин з мікроядрами [129].

У присутності NP LaVO₄:Eu³⁺ криві гемолізу еритроцитів достовірно не відрізняються від показника контролю, що засвідчує про відсутність їх впливу на адаптацію еритроцитів до осмотичного ушкодження незалежно від складу середовища. Також вказані NP не проявляли впливу на осмотичний гемоліз [130].

В експериментах *in vivo* з NP LaVO₄:Eu³⁺ було отримано позитивні результати в репродуктології зокрема NP в дозі 0,3 мг/кг маси тіла відновлювали сперматогенну функцію і фертильність щурів-самців із хронічним простатитом та не поступалися за цими показниками препарату порівняння [131].

Не дивлячись на досить широке всебічне вивчення біобезпечності наночастинок слід також зазначити, що рекомендації відносно первинного визначення біобезпечності наночастинок є розрізненими та не

систематизованими, хоча їх на сьогодні досить багато в доступній літературі [98], особливо добре описані методики із застосуванням про- та еукаріотичних клітин.

Отже, застосування наночастинок РЗЕ в Україні завдяки їх позитивним ефектам стає актуальним, про що засвідчує розробка, зокрема, ветеринарних препаратів для покращення репродуктивної функції сільськогосподарських тварин і птиці, проте інформації відносно використання РЗЕ у якості кормових добавок досить мало, а рекомендації відносно первинного визначення біобезпечності наночастинок є розрізненими та не систематизованими, хоча їх на сьогодні досить багато в доступній літературі. Найбільш вивченими в цьому плані є церій (його нанокристалічний діоксид) у разі застосування птиці різних напрямків продуктивності, а перспективними, завдяки своїм антиоксидантним властивостям, високій біодоступності та безпечності є ортованадати гадолінію і лантану. Відносно мало наукової інформації щодо тривалого впливу NP РЗЕ на живий організм, оскільки дія будь-яких NP залежить від багатьох факторів (віку, наявності норми чи патології та стресових факторів, термінів введення та ін.), тому пріоритетним і не вивченим питанням залишається відпрацювання дози кратності та тривалості застосування NP РЗЕ в умовах інтенсивного ведення тваринництва (тобто за наявності стресових умов).

1.4 Застосування рідкісноземельних елементів у тваринництві

Уперше застосовувати РЗЕ у сільському господарстві почали в Китаї з метою підвищення урожайності сільськогосподарських культур і продуктивності тварин [64].

У Європейському Союзі, починаючи з 2006 року 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 рідкісноземельними властивостями. Такі обмеження спровокували потребу пошуку нових більш безпечних, ефективних

та дешевих кормових добавок як альтернативу кормовим антибіотикам [65], одними з таких речовин виявилися РЗЕ [42]. Проте, потенціал стимулювання росту тварин РЗЕ не було описано в науковій літературі до 1999 року [66].

Ou X. et al. (2000) було запропоновано чотири можливі механізми рістстимулювальної дії РЗЕ: посилення ензиматичної активності, поліпшення протеїнового обміну, пригнічення росту патогенних бактерій і сприяння секреції травних соків у травний канал [67]. Дещо пізніше до них було додано протизапальну та імуностимулюючу дію РЗЕ (Flachowski G., 2003) [68], а у 2010 році – як можливі механізми посилення ефектів РЗЕ – встановлено їх вплив на гормональну діяльність і підвищення клітинної проліферації [69].

Найбільш вивченими РЗЕ за застосування у тваринництві є Се і La [70]. Так, значну стимуляцію росту за дії РЗЕ спостерігали у свиней: додавання суміші РЗЕ (38,0 % $\text{LaCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 52,1 % $\text{CeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 3,0 % $\text{PrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ та 6,9 % хлоридів інших РЗЕ) у кількості 300 мг/кг корму протягом двох місяців призвело до підвищення приросту маси тіла (на 19,0 % і 12,0 %) і коефіцієнту конверсії корму (ККК) (на 11,0 % і 3,0 %) відповідно через один і два місяці відгодівлі [71]. У цьому ж дослідженні не спостерігали накопичення залишків РЗЕ у м'язах, печінці та нирках свиней, що дозволило авторам рекомендувати добавку РЗЕ як безпечну та недорогу альтернативу для стимуляції росту у свинарстві.

В іншому дослідженні монодобавка La у кількості 100,0 мг/кг сухої речовини корму для свиней сприяла збільшенню середньодобового приросту та ККК на 12,95 та 6,78 % відповідно [72]. Крім того, у вищезазначеному дослідженні також повідомлялося, що залишки La у відібраних органах (найдовший м'яз спини, печінка, нирки та підшлункова залоза) залишалися незмінними у разі застосування добавок La.

Cai L., Nyachoti C.M. & Kim I.H. (2018) було досліджено вплив органічної форми РЗЕ на показники росту свиней. У цьому випадку свиням трьох груп уводили у корм кормові дріжджі збагачені РЗЕ (2,82 % La і 4,71 % Се) у кількостях 500,0; 1000,0 та 1500,0 мг/кг корму. Тваринам IV групи (група

порівняння), до корму додавали антибіотик тіамулін у кількості 500,0 мг/кг. Свиням контрольної групи згодовували корми основного раціону. Було відмічено, що середньодобові прирости, споживання корму, співвідношення приросту до корму, загальна перетравність сухої речовини і валової енергії лінійно підвищувалися зі збільшенням кількості дріжджів з РЗЕ порівняно лише з тваринами контрольної групи, тоді як продуктивність свиней, які отримували РЗЕ, була на рівні тварин, які отримували антибіотик тіамулін. Тому РЗЕ можна розглядати як можливу ефективну та безпечну заміну кормових антибіотиків [73].

Поряд із цим Kraatz M. et al. (2006) [74] встановили, що додавання РЗЕ-цитрату (преміксу, що містив переважно органічні цитратні сполуки 23,3 % La, 68,2 % Ce, 8,0 % Pr і 0,4 % Nd) у кількості 200,0 мг/кг сухої речовини корму для відлучених поросят не мало значного впливу на ККК та фекальну мікробіоту. Про незначний вплив додавання РЗЕ на засвоюваність поживних речовин корму у свиней також повідомили Halle I., Böhme H., Schnug E. (2003) [75].

Додавання РЗЕ до корму для курей-несучок (30,0–1000,0 мг/кг корму) призвело до збільшення несучості на 3,0–15,0 %, виводимості на 5,0–15,0 % і покращення ефективності конверсії корму - від 2,0 до 22,0 %, а також приросту маси тіла – від 4,0 до 14,0 % [76, 77].

Durmuş O., & Bölükbaşı Ş.C. (2015) досліджували вплив різних рівнів оксиду лантану в кормах для 22-тижневих курей *Lohman LSL* (0,0; 100,0; 200,0; 300,0 і 400,0 мг/кг) на несучість, якість яєць, перекисне окиснення ліпідів та деякі показники сироватки крові курей-несучок. Додавання оксиду лантану до корму для птиці не вплинуло на його споживання та масу яєць. Однак, додавання до корму 100,0 і 200,0 мг/кг оксиду лантану спричинило значне збільшення одиниць Хау та міцності на розрив яєчної шкаралупи. У кількості 300,0 мг/кг корму оксид лантану спричиняв значне зниження концентрації МДА у сироватці крові, а за введення у корм оксиду лантану у кількості 400,0 мг/кг значно збільшувалася продуктивність курей [78].

Reka D. et al. (2019) [79] протягом 8 тижнів вводили в корм курей-несучок

породи *Білий леггорн* віком 52 тижні рідкоземельні елементи (лантан і церій): 0,250 мг/кг (лантану 100,0 мг і 150,0 мг церію) та 500,0 мг/кг (200,0 мг лантану і 300,0 мг церію). У результаті досліджень встановлено, що середнє добове споживання птицею корму з нижчим вмістом РЗЕ був вірогідно меншим порівняно з контролем, а несучість, ККК та маса яєць значно збільшувалися у птиці обох груп. В іншій серії досліджень за внесення у корм для курей-несучок РЗЕ у кількості 250,0 мг/кг значного підвищення зазнавали концентрації Са і Р в плазмі крові курей протягом двох місяців згодовування, тоді як за внесення РЗЕ у кількості 500,0 мг/кг корму – підвищення концентрації даних макроелементів спостерігали лише протягом першого місяця [80].

Додавання кормових дріжджів, збагачених РЗЕ (42,3 мг/кг La та 70,65 мг/кг Се), у дозі 1500,0 мг/кг призвело до покращення засвоюваності поживних речовин та якості м'яса курчат-бройлерів. Однак істотного впливу на показники росту, відносну масу органів і мікрофлору посліду не виявлено [81].

Раніше He M.L., Wehr U. & Rambeck W.A. (2010) [69] порівняли вплив дози та форми (органічних і неорганічних сполук) РЗЕ на продуктивність курчат-бройлерів. У разі додавання у корм для курчат-бройлерів суміші РЗЕ-хлоридів (LaCl₃ 380,0 мг/кг; СеCl₃ 520,0 мг/кг; PrCl₃ 30,0 мг/кг та хлоридів інших РЗЕ 70,0 мг/кг) у кількості 40,0 мг/кг корму та суміші РЗЕ-цитратів (La-цитрат 210,0 мг/кг; Се-цитрат 670,0 мг/кг; Pr-цитрат 120,0 мг/кг) у кількості 70,0 мг/кг корму, було встановлено, що суміш РЗЕ-цитратів сприяла збільшенню приросту маси тіла на 5,0 %, тоді як додавання РЗЕ-хлоридів не сприяло приросту маси тіла порівняно з контролем. В іншому експерименті названі дослідники додавали до корму для курчат-бройлерів суміш РЗЕ-хлоридів у кількості 70,0 мг/кг і РЗЕ-цитратів у кількостях 70,0 і 100,0 мг/кг. Встановлено, що лише ККК підвищився на 3,4 % у птиці, яка отримувала РЗЕ-цитрати у кількостях 70,0 та 100,0 мг/кг порівняно з показниками у птиці, корм якої містив РЗЕ-хлориди і показниками птиці контрольної групи. Однак на біохімічні показники сироватки крові суттєво не впливали доза та форма РЗЕ у кормі [82].

Поряд із цим додавання La у вигляді хлориду (LaCl_3) або оксиду (La_2O_3) у кількостях 100,0; 200,0; 300,0 і 400,0 мг/кг сухої речовини корму для курей-бройлерів не спричиняло суттєвого впливу на ріст, якість м'яса, морфологічні та біохімічні показники крові [83].

Zhang B. and Shao L. (1995) повідомили, що оптимальна концентрація рідкісноземельного нітрату на показники росту 10-добових курей-бройлерів через 60 діб становила 300,0 мг/кг корму [83]. Додавання РЗЕ (38,7 % рідкісноземельних оксидів La_2O_3 , Ce_2O_3 , Nd_2O_3) у кількості 300,0; 400,0 і 600,0 мг/кг корму збільшували приріст маси тіла на 20,3; 18,6 і 6,6 % відповідно, порівняно з показником у птиці контрольної групи [65].

За застосування органічних рідкісноземельних сполук у кількості 100,0 мг/кг корму протягом одного місяця несучість курей зростала на 3,4 %, та у цьому разі значно покращувалися запліднюваність яєць, рівень виведення курчат і їх збереженість. У іншій серії дослідів за застосування РЗЕ упродовж 7 тижнів в концентраціях 0,03 % і 0,04 % відповідно курям-несучкам породи *Пекінська біла* віком 53 тижні було встановлено покращення показників несучості на 7,1 і 3,6 % відповідно, а також збільшувалася маса яєць [85].

У досліді на курах породи *ISA Браун* 52 тижневого віку за умов 5-тижневого введення у корм кормових дріжджів, збагачених РЗЕ, у кількостях 500,0 (La 14,1 мг/кг; Ce 23,6 мг/кг) і 1000,0 мг/кг (La 28,2 мг/кг; Ce 47,1 мг/кг) корму було встановлено дозозалежне збільшення несучості, коефіцієнту засвоєння Нітрогену у травному каналі птиці. Також незначного підвищення зазнавали показники якості яєць на останньому етапі досліді [86].

Zohravi M. (2007) було встановлене помітне підвищення концентрації Ca у сироватці крові японських перепелів за відносно низького вмісту РЗЕ в кормах (50,0 і 100,0 мг/кг) [87].

Додавання рідкісноземельних оксидів (переважно La 22,0 %, Ce 45,0 % і Nd 15,0 % оксидів) і рідкісноземельних нітратів у кількостях 600,0 і 800,0 мг/кг корму для великої рогатої худоби на відгодівлі та дійних корів покращило добовий приріст і виробництво молока відповідно [42].

Окрім того, Liu Q. et al. (2008) [88] виявили, що додавання LaCl_3 у кількості 900,0 мг для бичка на добу вірогідно покращувало бродіння в рубці та перетравлення корму. Дослідження показали, що додавання РЗЕ знижує величину рН рубця, що призводить до збільшення популяції целюлозоруйнуючих бактерій, які, у свою чергу, покращують перетравність корму у жуйних. Подібні результати опублікували Renner L. et al. (2011) [89] за умов введення у корм РЗЕ-цитрату (34,30 % La, 58,09 % Се та 7,61 % інших РЗЕ) у кількості 300,0 мг/кг у бугайців на відгодівлі, проте введення супроводжувалося високою проліферацією моноклеарних клітин периферичної крові, цебто РЗЕ стимулювали імунну систему великої рогатої худоби.

В іншому дослідженні цитратна форма РЗЕ (57,9 % Се, 34,0 % La, 6,5 % Pr, 1,6 % інших РЗЕ) у кількості 200,0 мг/кг сухої речовини корму для жуйних не вплинула на споживання корму та показники продуктивності. [90].

Дослідженнями китайських науковців встановлено, що збільшення маси тіла та ККК відбувається у відгодівельного молодняка великої рогатої худоби віком 6 місяців після введення в корм рідкісноземельних нітратів (22,0 % La, 45,0 % Се і 15,0 % Nd) у кількості 600,0 мг/кг (5,0 мг/добу/кг маси тіла) протягом 76 діб [91]. Додавання такого ж складу суміші рідкісноземельних оксидів у корм лактуючих корів покращувало їх продуктивність: збільшувався надій, а також відсоток жиру в молоці. У цьому разі найкращі показники встановлено за введення суміші РЗЕ в кількості 800,0 мг/кг корму [92].

Meyer U. et al. (2006) повідомили про збільшення маси тіла та ККК на 14,6 і 7,8 % відповідно у телят тижневого віку після додавання 200,0 мг/кг цитратів рідкісноземельних елементів до замітника молока [93]. Поряд з цим у досліді на 6 тижневих телятах жодних ефектів відносно маси тіла не було зареєстровано після застосування РЗЕ [94].

Xun W. et al. (2014) повідомили про лінійну позитивну кореляцію між рівнем РЗЕ в кормах та перетравністю поживних речовин в організмі овець [95].

У дослідженнях на кролицях, яким до злучки і під час сукрільності у корм вводили оксид церію (CeO) в кількостях 100,0; 200,0 і 300,0 мг/кг, встановлено вірогідне збільшення кроленят у гнізді, маси гнізда, а також маси і виживаності ембріонів, їх середнього розміру, особливо виражені за введення CeO 200,0 мг/кг корму. Смертність кроленят за введення CeO в кількостях 100,0 і 200,0 мг/кг корму знижувалася на 20,88-68,01 і 34,14-45,10 % [96].

Експерименти з РЗЕ були проведені також на рибі: введення у корм для карасів хелату РЗЕ-хітозану у кількості 0,08 % підвищувало активність кишкової амілази, ліпази та протеази [97].

Отже, з аналізу джерел наукової літератури встановлено, що введення РЗЕ в корм для сільськогосподарських тварин, птиці і риби призводить до стимулювання росту, підвищення продуктивності, покращення засвоюваності поживних речовин без негативного впливу на стан організму, але поряд із цим наводяться результати, у яких РЗЕ не проявляють наведених ефектів. Нині найбільш вивченими РЗЕ в контексті застосування у тваринництві є Церій і Лантан. Дані відносно застосування сполук гадолінію у якості кормових добавок відсутні або не конкретизовані, оскільки його використовували в сумішах РЗЕ у незначних кількостях. Ефективність РЗЕ залежить від багатьох факторів: виду, віку, напрямку продуктивності тварин тощо. Відмічено вищу ефективність органічних форм РЗЕ, що дозволяє зробити припущення про ще більш виражену дію наночастинок РЗЕ у якості кормових добавок і необхідність проводити дослідження в цьому напрямі.

1.5 Методи визначення рідкісноземельних металів та їх залишкові кількості в субстратах тваринного походження

Збільшення використання РЗЕ у сільському господарстві, тваринництві та медицині вимагає точного визначення їх залишкових кількостей у зразках різного походження. Окрім того, визначення РЗЕ стає все більш важливим з огляду на збільшення їх у навколишньому середовищі в плані питання безпеки

продуктів харчування. Нині в науковій літературі описано багато методів якісного та кількісного визначення РЗЕ. До них належать різні спектрометричні методи, наприклад, атомно-абсорбційна та емісійна спектроскопія (AAS та AES/OES), а також мас-спектрометрія (MS), які зазнали значних змін завдяки використанню індуктивно зв'язаної плазми (ICP-AES та ICP-MS). Крім того, існують хроматографічні методи (HPLC), нейтронно - активаційний аналіз (NAA) [132-136], рентгенофлуоресцентний аналіз (X-rayFA) [137, 138] і полярографічні методи, які використовуються рідко [139, 140].

Найточнішими аналітичними методами визначення РЗЕ у зразках біологічного походження (в т.ч. у тканинах тварин і людини) є NAA та ICP-MS.

Принцип NAA був запропонований Hevesy G. і Levi H. у 1936 році, після виявлення нейтрона Джеймсом Чедвіком у 1932 р. [141]. Проте практичного застосування NAA набув лише після Другої світової війни, а саме після розробки пристроїв, що генерують нейтрони, зокрема, ядерних реакторів, які створювали високі потоки нейтронів ($10^{12} \text{ см}^{-2}\text{с}^{-1}$ і вище). Більше ніж 20 років – з середини 1960-х до кінця 1980-х NAA залишався найбільш широко використовуваним методом аналізу рідкісноземельних елементів (РЗЕ), а також ряду інших елементів, присутніх на рівні мікроелементів у геолого-біологічних матеріалах [142].

Принципи нейтронної активації полягає в тому, що атомне ядро, в яке потрапляє нейтрон (n), може зазнавати різноманітних ядерних реакцій, залежно від енергії нейтрона. За кінетичних енергій від низьких до середніх (нижче одного мільйона електронвольт (MeV) переважають (n, γ) реакції, тобто нейтрон захоплюється ядром, яке потім випромінює γ -випромінювання. Вища кінетична енергія нейтрона спричиняє такі реакції, як (n, p), у перебігу яких нейтрон захоплюється і протон (p) випромінює, або, (n, α) – спричиняє випромінювання α -частинок (ядер гелію). Інтенсивність випромінювання пропорційна вмісту елемента в зразку [143-147].

Зазвичай розрізняють два типи NAA: інструментальний NAA (INAA) і радіохімічний NAA (RNAA). За INAA підрахунок γ -випромінювання

здійснюється після нейтронного опромінення без подальших маніпуляцій зі зразком. INAA, зазвичай дозволяє аналізувати одночасно приблизно 15–20 елементів (Na, Sc, Cr, Mn, Fe, Co, Sb, Cs, La, Ce, Nd, Sm, Eu, Tb, Yb, Lu, Hf, Ta, Th, U), залежно від їх концентрації. У разі RNAA зразок хімічно обробляється після опромінення щоб відокремити необхідний елемент(и) від матриці перед підрахунком фотопіків. Це, звичайно, потребує спеціальних умов, займає багато часу і створює додаткові радіоактивні відходи. Усі РЗЕ, в принципі, доступні для RNAA [148-151].

Межі детектування РЗЕ у разі застосування NAA становлять 0,00003-0,2 мкг [152], тому він є ефективним і чутливим інструментом для аналізу РЗЕ у різних галузях – археології, геології, рослинництві, ґрунтознавстві, медицині, аналізі продуктів харчування, тканин та органів тварин [152-157]. Проте нині його роль значно зменшилася через виведення з експлуатації ядерних дослідницьких реакторів у деяких лабораторіях світу, а також через розвиток конкурентоспроможних технологій, а саме (ICP-AES та ICP-MS). Як INAA, так і RNAA мало чутливі до забруднення зразку, оскільки не потрібне попереднє його опромінення. З іншого боку, для завершення NAA потрібно багато часу (один місяць або більше) через необхідність загасання короточасної активності, щоб зменшити фон під час підрахунку γ -променів [136].

ICP-MS також є досить чутливим методом, як INAA, межі детектування для РЗЕ становлять 0,0405-0,5038 нг [158].

ICP-MS заснований на атомізації та іонізації зразка за умов високої температури плазми. Система спектрометра включає прилад введення зразка, аргонову плазму, область розділу з двома апертурами, ряд іонних лінз, квадрупольну масу спектрометра і систему детектування, яка підключена до комп'ютера. Зразок, зазвичай у рідкій формі, закачується у систему введення зразка, що складається з камери розпилувача і небулайзера. Далі у вигляді аерозолі з використанням інжектора пробки потрапляє в основу плазми. Плазма, як правило, утворюється інтенсивною взаємодією магнітного поля з тангенціальним потоком газу (аргону), що тече зі швидкістю приблизно

15,0 дм³/хв через концентричну кварцову трубку (пальник). У цьому випадку газ іонізується. Під час іонізації джерелом електронів від іскри високої напруги він утворює плазмовий розряд із дуже високою температурою (~10 000 К) на відкритому кінці трубки. Переміщаючись різними зонами нагріву плазмотрона за атмосферного тиску, аерозоль зразка висушується, випаровується, атомізується та іонізується. Таким чином, коли він нарешті досягає аналітичної зони плазми, за приблизно від 6000 до 7000 К існують лише збуджені атоми та іони, які представляють елементарний склад зразку [159-163].

Окрім еколого-геологічної сфери застосування ICP-MS успішно використовували у своїх працях Eisele N. (2003) Tautenhahn J. (2004) для визначення РЗЕ в кормах для свиней та внутрішніх органах свиней [164] і риби [165]. Fujimori et al., 1999 було встановлено, що вміст РЗЕ у крові великої рогатої худоби коливається від 0,90 пг/г для Тm до 1880,0 пг/г для Се [166]. Fleckenstein et al. (2004) використовували ICP-MS для визначення вмісту РЗЕ у різних органах бройлерів (для екстракції матеріалу зразка було застосовано мікрохвильову екстракцію під тиском) і виявляли РЗЕ у нирках, печінці та жирі на рівні 5,0-100,0 мг/кг [167].

У своїх дослідженнях Schwabe A. et al., 2012 телятам німецької голштинської породи вводили у корм РЗЕ-цитрат, що містив церій (57,9 %), лантан (34,0 %) і празеодим (6,5 %), 100,0; 200,0 та 300,0 мг/кг сухої речовини корму. У результаті концентрації усіх введених у корм РЗЕ, в печінці, нирках і грудній кістці зазнавали значного лінійного підвищення зі збільшенням дози добавок цитрату РЗЕ, тоді як концентрація РЗЕ у м'язовій тканині залишалася незмінною. У печінці тварин вміст La становив 22,0–482,0 мкг/кг, Се – 37,0–719,0 мкг/кг і Pr 4,0–73,30 мкг/кг сухої речовини. У м'язовій тканині вміст La, Се та Pr був найменшим і становив 3,0–5,0 мкг/кг, 5,0–7,0 мкг/кг та 0,5-0,7 мкг/кг сухої речовини відповідно [168].

Отже, нині для визначення РЗЕ в різних об'єктах застосовується декілька аналітичних методів визначення, найкращими і найточнішими з яких є нейтронно активаційний аналіз (НАА) та масс-спектрометрія з індуктивно

зв'язаною плазмою (ICP-MS). Основним недоліком NAA є значна тривалість дослідження та потреба у спеціальних приладах, які є джерелами радіоактивного випромінювання, тоді як основний недолік ICP-MS це пробопідготовка до аналізу, на етапі якої можливі втрати РЗЕ. Аналіз літератури свідчить про те, що РЗЕ здатні до накопичення у тканинах і органах сільськогосподарських тварин, тому потребують доопрацювання питання методик визначення РЗЕ у біологічних об'єктах та вивчення їх фармако та токсикокінетики.

1.6. Висновок з огляду літератури

Нині як у світі так і в Україні зростає увага до РЗМ, що зумовлено їх унікальними властивостями, і як наслідок широким застосуванням у різних галузях народного господарства. Збільшення використання РЗМ неминуче призведе до накопичення їх у об'єктах навколишнього середовища (в тому числі й у тваринницькій продукції), що потребує і розробку оптимальних методів їх визначення та контролю.

Сполуки гадолінію і лантану для лабораторних тварин за умов одноразового перорального введення за токсичністю відносяться до IV-V класів (малотоксичні та практично не токсичні речовини), а за безпечністю – до III-IV класів (помірно та мало небезпечні речовини), проте деякі з них мають негативні ефекти за інших шляхів введення, а також володіють цитотоксичністю, що потребує проведення досліджень з більш тривалої дії на організм лабораторних і тим більше продуктивних тварин для виявлення віддалених ефектів. Вищесказане підтверджується наявністю ряду суперечностей в даних літератури зокрема відсутністю чи наявністю токсичного ефекту за тривалого застосування РЗЕ.

З аналізу джерел наукової літератури встановлено, що введення РЗЕ в корм сільськогосподарських тварин, птиці і риби призводить до ефекту стимулювання росту, підвищення продуктивності, покращення засвоюваності

поживних речовин без негативного впливу на стан організму, але поряд із цим наводяться результати, у яких РЗЕ не мають жодного вищевказаного ефекту. Найбільш вивченими РЗЕ в контексті застосування у тваринництві нині є церій і лантан. Дані відносно застосування сполук гадолінію, у якості кормових добавок, відсутні або не конкретизовані, оскільки його використовували в сумішах РЗЕ у незначних кількостях. Відмічено більшу ефективність органічних форм РЗЕ, що дозволяє зробити припущення про ще більш виражену дію наночастинок РЗЕ у якості кормових добавок і необхідність проводити дослідження в цьому напрямку.

Застосування наночастинок РЗЕ в Україні завдяки їх позитивним ефектам набуває поширення, про що засвідчує розробка, зокрема, ветеринарних препаратів для покращення репродуктивної функції сільськогосподарських тварин і птиці, проте інформації відносно використання РЗЕ у якості кормових добавок досить мало, а рекомендації відносно первинного визначення біобезпечності наночастинок є розрізненими та не систематизованими, хоча їх на сьогодні досить багато в доступній літературі. Найбільш вивченими в цьому плані є Церій (його нанокристалічний діоксид) у разі застосування птиці різних напрямків продуктивності, а перспективними, завдяки своїм антиоксидантним властивостям, високій біодоступності та безпечності є ортованадати гадолінію і лантану. Відносно мало наукової інформації щодо тривалого впливу NP РЗЕ на живий організм, оскільки дія будь-яких NP залежить від багатьох факторів (віку, наявності норми чи патології та стресових факторів, термінів введення та ін.), тому пріоритетним і недостатньо вивченими питаннями залишається визначення дози та тривалого застосування NP РЗЕ в умовах інтенсивного ведення тваринництва (цебто за наявності стресових умов).

Найкращими і найточнішими аналітичними методами визначення РЗЕ в різних об'єктах нині є нейтронно-активаційний аналіз (NAA) та мас-спектрометрія з індуктивно зв'язаною плазмою (ICP-MS). Кожен із цих методів має свої недоліки, зокрема, для NAA це значна тривалість дослідження та потреба у спеціальних приладах, які є джерелами радіоактивного

випромінювання, а основним недоліком ICP-MS є недосконала пробопідготовка до аналізу, на етапі якої можливі втрати РЗЕ.

Аналіз літератури свідчить про те, що РЗЕ здатні до накопичення у тканинах і органах сільськогосподарських тварин, тому потребують розробки методи визначення РЗЕ у біологічних об'єктах, а також дослідження фармако- і токсикокінетики.

РОЗДІЛ 2

УМОВИ ТА МЕТОДИКА ПРОВЕДЕННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Матеріали досліджень

Робота виконана впродовж 2020–2024 рр. у лабораторії токсикологічного моніторингу Національного наукового центру «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини» (ННЦ «ІЕКВМ»), науково-дослідному хіміко-токсикологічному та науково-дослідному патоморфологічному відділах Державного науково-дослідного інституту лабораторної діагностики і ветеринарно-санітарної експертизи (ДНДІЛДВСЕ), а також на кафедрі епізоотології, мікробіології і вірусології факультету ветеринарної медицини Національного університету біоресурсів і природокористування України (НУБіП України) за загальною схемою, наведеною на рис. 2.1.

Дисертаційна робота виконана згідно з тематичними планами наукових досліджень лабораторії токсикологічного моніторингу ННЦ «ІЕКВМ», у рамках галузевої програми 34 Забезпечення стабільного епізоотичного благополуччя та продовольчої безпеки України у контексті реалізації стратегії МЄБ-ВООЗ-ФАО «Єдине здоров'я» (Єдине здоров'я, біологічна та продовольча безпека) (2021-2025 рр.) за завданням: «Дослідження впливу на організм тварин факторів навколишнього середовища (наночастки, важкі метали, мікотоксини, тощо) та розроблення сучасної системи забезпечення якості і безпечності сільськогосподарської продукції за основними маркерами контролю» (номер державної реєстрації 0121U108350); за ініціативною тематикою ДНДІЛДВСЕ (2018-2028 рр.) «Розробка нових та вдосконалення існуючих підходів, методів та засобів моніторингу та лабораторних досліджень (випробувань) показників безпечності та окремих показників якості об'єктів санітарних заходів, побічних продуктів тваринного походження, кормових добавок, преміксів, кормів, ґрунту і води» (номер державної реєстрації 0181U100597) та в рамках науково-дослідної роботи НУБіП України № 110/4-пр-2023 «Конструювання засобів діагностики збудників актуальних ендемічних зоонозів з високим генетичним та фенотиповим потенціалом патогенності».



Рис. 2.1. Загальна схема проведення досліджень

Під час першого етапу досліджень проводили скринінг і аналіз скринінгу якості інкубаційних яєць та кормів для курей м'ясного напрямку продуктивності за показниками вмісту вітамінів (каротин, вітаміни А, Е, В₂) та мікроелементів (цинк, мідь, селен) упродовж 5 років (2017-2021 рр.).

Завданням другого етапу досліджень було встановити параметри фармако- і токсикодинаміки наночастинок ортованадатів рідкісноземельних елементів (гадолінію і лантану) з використанням білих щурів за умов кормового стресу в субхронічному експерименті.

У роботі використовували дослідні зразки наночастинок ортованадату гадолінію (NP GdVO₄:Eu³⁺) (веретеноподібної форми, розміром 8×25 нм) та ортованадату лантану (NP LaVO₄:Eu³⁺) (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. 2.2).

Експериментальні дослідження на щурах були проведені на базі віварію ННЦ «ЛЕКВМ». У якості об'єкта досліджень для кожного виду наночастинок (гадоліній та лантан) було використано по 140 статевозрілих щурів-самців лінії *Wistar* з початковою масою тіла 180-200 г. За принципом аналогів було сформовано 4 групи тварин по 35 щурів у кожній. Упродовж експерименту тварини I контрольної групи отримували питну воду без добавок, щурам II дослідної групи випоювали розчин наночастинок ортованадату гадолінію 0,2 мг/дм³ (\approx 0,03 мг/кг маси тіла); III дослідної групи – 1,0 мг/дм³ (\approx 0,15 мг/кг маси тіла); щурам IV дослідної групи – 2,0 мг/дм³ (\approx 0,3 мг/кг маси тіла). Випоювання здійснювали упродовж 56 діб, а після його завершення здійснювали спостереження за щурами упродовж 14 діб. Щури мали вільний доступ до води і корму. Аналогічний дослід було проведено з застосуванням ортованадату лантану.

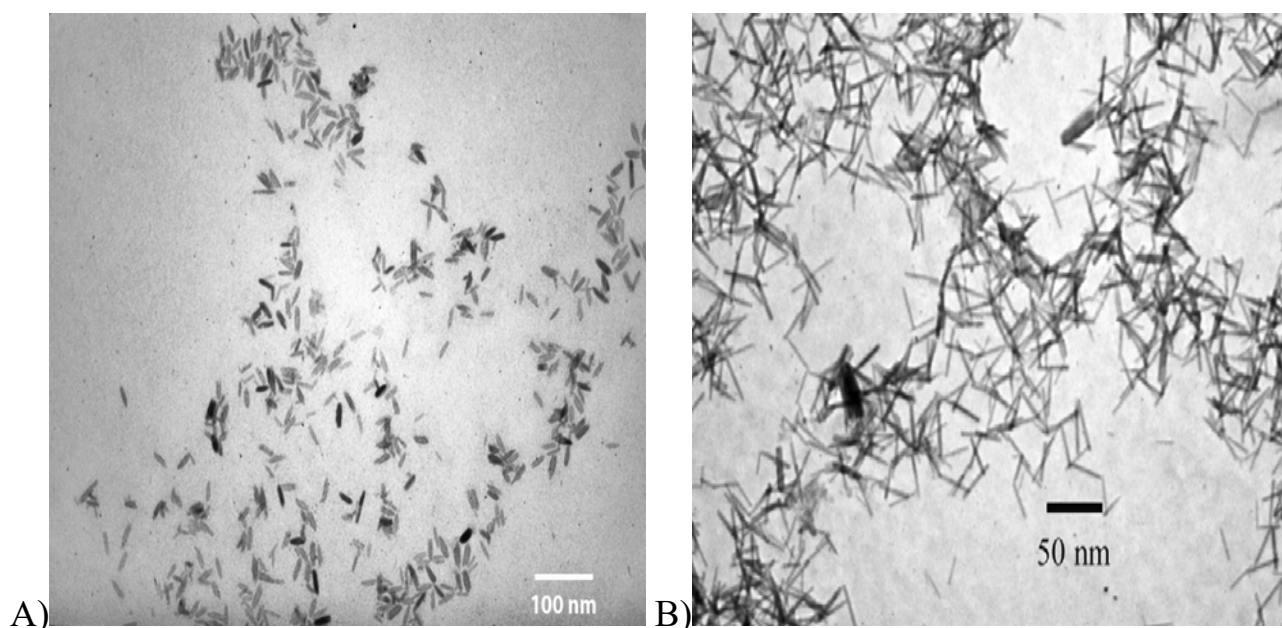


Рис. 2.2. Фотографія (просвічуюча електронна мікроскопія, TEM-125К, Selmi, Україна) наночастинок: А) $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$; В) $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ [7, 130].

До початку застосування досліджуваних наночастинок (гадоліній, лантан) щурів утримували з використанням вищевказаного корму протягом 14 діб. Показником наявності кормового стресу вважали не набування щурами усіх груп кондиційної маси протягом досліду.

Упродовж досліду проводили спостереження за клінічним станом тварин усіх груп: звертали увагу на поведінку, реакцію на зовнішні подразники, наявність апетиту, стан шкіри, колір слизових оболонок, частоту дихання та дефекації, зміни кольору та консистенції фекалій тощо [43]. Через 14, 28, 42 та 56 діб від початку вipoювання розчинів наночастинок і через 14 діб після його припинення у стані CO_2 наркозу декапітували по 7 щурів з кожної групи, відбирали проби крові для токсико-біохімічних досліджень та проводили патологоанатомічний розтин [179], під час якого також відбирали проби печінки та тонкого відділу кишечника для гістоморфологічних досліджень.

Маніпуляції над лабораторними тваринами здійснювали відповідно до існуючих нормативних документів [181–183], 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» протокол № 3-21.

Під час третього етапу роботи досліджували фармакодинаміку наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану та їх фармакокінетику в організмі курчат-бройлерів. У рамках етапу виконували два завдання. Перше – дослідити фармакодинаміку наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану в організмі курчат-бройлерів та визначити їх вплив на показники якості м'яса; друге – розробити методику визначення гадолінію і лантану у біологічному матеріалі, провести її валідацію та дослідити їх фармакокінетику в організмі курчат-бройлерів.

З метою вирішення першого завдання проведено дослід на курчатах-бройлерах кросу *Cobb 500* (n=150) на базі віварію ДНДЛДВСЕ. Птицю утримували за оптимальних умов: температура у приміщенні (28 ± 4) °C за відносної вологості повітря (60–70) %; цикл освітлення день–ніч упродовж експерименту складав (15–9) год із забезпеченням 18-ти разової зміни об'єму повітря у приміщенні віварію за годину.

Маніпуляції з птицею здійснювали відповідно до існуючих нормативних документів [181–183], 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» протокол № 3-22.

За принципом аналогів було сформовано 5 груп добових курчат-бройлерів (n=30): курчата II дослідної групи протягом 10 діб отримували питну воду, яка містила NP $GdVO_4:Eu^{3+}$ у концентрації 0,2 мг/дм³, III дослідної групи – питну воду, яка містила NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ у концентрації 0,2 мг/дм³, IV дослідної групи – питну воду, яка містила NP $GdVO_4:Eu^{3+}$ та NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ у концентрації по 0,2 мг/дм³ питної води (в середньому курчата отримували 0,09 (0,13-0,05) мг/кг маси тіла NP). Курчата V дослідної групи з метою

порівняння антиоксидантної дії отримували воду, яка містила ветеринарний вітамінний препарат Девівіт Комплекс у кількості 0,3 мл/дм³; курчата I (контрольної) групи отримували питну воду без добавок. Через 10 діб застосування NP припиняли та спостерігали за курчатами ще 5 діб. Загальний термін досліджень склав 15 діб.

Через 5 і 10 діб від початку та через 10 діб після припинення застосування наночастинок сполук рідкісноземельних металів з питною водою з кожної групи у стані CO₂ наркозу піддавали евтаназії по 10 курчат з системою відбору проб крові для визначення фармакокінетики та фармакодинаміки NP GdVO₄:Eu³⁺ та NP LaVO₄:Eu³⁺ в організмі птиці. Також були відібрані проби стегнових м'язів для визначення показників якості. Перед евтаназією птицю зважували.

На четвертому етапі роботи на основі літературних даних було систематизовано рекомендації відносно визначення антибактеріальної дії та параметрів цитотоксичності наночастинок металів на моделі прокаріотичних і еукаріотичних клітин.

2.2 Методи досліджень

На першому етапі роботи дослідження вмісту вітамінів у комбікормах та яйцях проведено згідно [169-173] спектрометрично та флюориметрично (фотометр КФК-3-01, «Зомз», рф; флуорометр ФЛЮОРАТ-02-2М, ЛЮМЕКС, рф); мікроелементів – з використанням методів атомно-абсорбційної спектрометрії (ДСТУ EN 14082:2019) [174] (Спектрометр Varian 240 Z, США) та рентгенофлуоресцентного аналізу [175] (Рентгенофлуоресцентний спектрометр Спектроскан Макс G, рф).

На другому етапі роботи для годівлі щурів використовували моно корм «Суміш зернова поживна гранульована для годівлі тварин». Якісний склад корму визначали відповідно до наступних нормативних документів. Уміст сирого протеїну визначали за допомогою методу К'ельдаля згідно з ДСТУ ISO 5983:2003 [176], сирого клітковини – згідно з ДСТУ ISO 6865:2004 [177], сирого

жиру – згідно з ДСТУ ISO 6492:2003 [178]. Уміст вітамінів згідно з ДСТУ 4687:2006 [173], мікроелементів – відповідно до ДСТУ EN 14082:2019 [174]. Результати досліджень наведено у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Якісний склад корму для щурів «Суміш зернова поживна гранульована для годівлі тварин»

Показник	Фактично визначено	Норма [180]	± 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
Мідь, мг/кг	5,39	16,00	- 10,61
Цинк, мг/кг	42,26	60,00	- 17,74

Токсикодинаміку наночастинок металів досліджували за станом біохімічних маркерів крові піддослідних тварин. У плазмі крові піддослідних щурів визначали уміст загального холестерину (ЗХС), загальних ліпідів (ЗЛ), тригліцеридів (ТГЛ) та активність індикаторних ензимів аспаратамінотрансферази (АсАТ, КФ 2.6.1.1) і аланінамінотрансферази (АЛАТ, КФ 2.6.1.2) – загальноприйнятими біохімічними методами, як описано в довіднику Влізла В. В. зі співавт. (2012) [172] з використанням наборів реактивів виробництва CORMAY (Польща) та НВП «Філісіт-Діагностика»

(Україна), за допомогою спектрофотометра (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) згідно методики В. Б. Гаврилової і М. І. Мішкорудної [184] за довжини хвиль 233 і 247 нм.

Значення ДК виражали у мкМоль/л, а МДА – в одиницях питомого поглинання (ΔD) в $1,0 \text{ см}^3$. Активність каталази (К. Ф. 1.11.1.6) у плазмі крові визначали спектрофотометрично за довжини хвилі 410 нм з використанням H_2O_2 та розчину амонію молібденовокислого [185]. Показник 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 та виражали у % інгібіції утворення ТБК-активних продуктів [186].

Окрім цього у плазмі крові та печінці шурів визначали уміст вітамінів А і В₂, відповідно до [170-173] спектрометрично та флюориметрично (фотометр КФК-3-01, «Зомз», рф; флуорометр ФЛЮОРАТ-02-2М, ЛЮМЄКС, рф), уміст вітаміну Е – спектрофотометрично (SHIMADZU UV-1800, Японія) відповідно до методичних рекомендацій [169]. Уміст селену, цинку та міді у печінці визначали з використанням методу атомно-абсорбційної спектрометрії з електротермічною атомізацією (Спектрометр Varian 240 Z, США) [174].

Гістоморфологічні дослідження були проведені згідно загальноприйнятих методик у науково-дослідному патоморфологічному відділі ДНДІЛДВСЕ.

Відбір та фіксація патологічного матеріалу. Шматочки органу відбирали з різних його ділянок. За наявності в органах (тканинах) видимих патоморфологічних змін – шматочки відбирали на межі ділянки із видимими патоморфологічними змінами та без видимих змін.

Для збереження будови тканин та клітин відібрані шматочки органів фіксували. Для цього використовували 10 % водний розчин нейтрального

формаліну, об'єм якого повинен у 20-40 разів перевищувати об'єм відібраного матеріалу. Посуд з відібраним матеріалом і залитим формаліном щільно закривали і залишали у витяжній шафі за кімнатної температури. Через добу фіксує рідину змінювали. Через 5-7 діб вирізали шматочки завтовшки 2-3 мм через усю товщу органа (тканини) та закладали у пластикові касети. Останні маркували і поміщали у фіксує рідину (10 % водний розчин нейтрального формаліну) ще на одну добу.

Рештки органів (тканин) упаковували, маркували (зазначивши номер робочого протоколу, дату надходження зразка) і зберігали у 10 % розчині формаліну до отримання результатів досліджень.

Гістологічна обробка відібраних зразків (табл. 2.2)

Таблиця 2.2

Методика обробки тканин в автоматі для гістологічної обробки тканин карусельного типу STP – 120

Назва реагенту	Концентрація, %	Час обробки, хв.	Температура, °C
Формалін	10 %, нейтральний	60	20-25
Вода водопровідна	-	60	20-25
Етанол	70	90	20-25
Етанол	80	90	20-25
Етанол	90	90	20-25
Етанол	96	60	20-25
Етанол	96	60	20-25
Етанол	96	60	20-25
Ксилол	-	90	20-25
Ксилол	-	90	20-25
Парафін гістологічний	-	120	62
Парафін гістологічний	-	120	62

Програма розрахована на 16,5 год. Реактиви для обробки необхідно змінювати після трьох циклів обробки.

Формування парафінових блоків. Парафінові блоки формували з використанням станції заливання в парафін, використовуючи спеціальні форми та касети.

Форми переносили на заливочну площадку блоку дозування, за допомогою пінцета розміщували шматочки органів у потрібному положенні, накривали касетою та заливали парафіном. Форму переносили на охолоджуючу площадку до повного застигання парафіну. Сформований парафіновий блок виймали.

Мікротомування. Перед мікротомуванням готували предметні скельця, які знежирювали у суміші рівних об'ємів етанолу та ефіру з наступним фламбуванням у полум'ї спиртівки. Скло маркували, вказуючи номер робочого протоколу, дату надходження зразків та індекс зразка. Зрізи завтовшки 5-7 мкм виготовляли з використанням ротаційного мікротома, системи переносу зрізів та водяної бані. Отримані зрізи розправляли на поверхні води (температура +45 °C), потім їх переносили на підготовлене предметне скло і залишали для сушіння.

Фарбування препаратів гематоксиліном та еозином. Безпосередньо перед фарбуванням здійснювали видалення парафіну із зрізів наклеєних на скло. Депарафінізацію проводили розчинником парафіну (ксилол, органічний розчинник). Для видалення залишків розчинника зрізи переносили у спирт, після цього вони були готові до фарбування (процедуру здійснювали у апараті для фарбування HMS 70, який вмонтований у витяжну шафу). Програма розрахована на 1 год. 10 хв (табл. 2.3).

Також у роботі використовувати диференційне фарбування (табл. 2.4).

Заведення гістопрепаратів. Пофарбовані зрізи заводили у заключаюче середовище, накривали покривним склом та залишали для сушіння.

Світлова мікроскопія препаратів. Пофарбовані препарати досліджували під світловим мікроскопом за малого (об. $\times 5$, 10, 20) та великого (об. $\times 40$)

збільшення за допомогою мікроскопу Axioskop 40 («Carl Zeiss», Німеччина) та програмного забезпечення для отримання знімків.

Таблиця 2.3

Методика депарафінізації та фарбування зрізів в автоматі для фарбування тканин лінійного типу

Назва реагенту	Концентрація, %	Час обробки, хв.
Ксилол	-	5
Ксилол	-	5
Етанол	96	5
Етанол	96	5
Вода водопровідна	-	5
Гематоксилін	-	10
Вода водопровідна	-	5
Еозин спиртовий	0,3	1
Вода водопровідна	-	5
Етанол	70	5
Етанол	96	5
Етанол	96	5
Карбол-ксилол	3:1	5
Ксилол	-	5

Таблиця 2.4

Методика фарбування зрізів за Ван-Гізон

Назва реагенту	Концентрація, %	Час обробки, хв.
1	2	3
Ксилол	-	5
Ксилол	-	5
Етанол	96	5
Етанол	96	5
Вода проточна	-	5

<i>Кінець таблиці 2.4</i>		
1	2	3
Гематоксилін Вейгерта	-	3-5
Вода проточна	-	5
Вода проточна	-	5
Пікрофуксин	10:1	2-3
Вода проточна	-	10-15 сек.
Етанол	96	2-3
Етанол	96	2-3
Карбол-ксилол	3:1	5
Ксилол	-	5

На третьому етапі досліджень для годівлі курчат використовували комбікорм «ПК 5 1-2 тижні Старт бройлер», попередньо визначивши вміст поживних речовин у ньому відповідно до методів [173–178] (табл. 2.5).

Під час клінічного обстеження птиці звертали увагу на поведінку, реакцію на зовнішні подразники, наявність апетиту, стан шкіри та пір'я, колір слизових оболонок, частоту дихання та дефекації, зміни кольору та консистенції фекалій тощо [43].

У сироватці крові експериментальних курчат-бройлерів визначали вміст загального холестерину (ЗХС), загальних ліпідів (ЗЛ), тригліцеридів (ТГЛ), загальних протеїнів, глюкози, сечової кислоти та активність індикаторних ензимів аспартатамінотрансферази (АсАТ, КФ 2.6.1.1) і аланінамінотрансферази (АлАТ, КФ 2.6.1.2) – загально-прийнятими біохімічними методами, як описано в довіднику Влізла В. В. зі співавт. (2012) [172] 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 сироватці 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 (1985); за довжини хвилі 233 і 247 нм; значення ДК виражали у мкМоль/л, а МДА – в одиницях питомого поглинання у 1,0 мл ($\Delta D/\text{мл}$) [184].

Таблиця 2.5

Якісний склад комбікорму для курчат-бройлерів (комбікорм «ПК 5 1-2 тиждень Старт бройлер»)

Показник	Фактично визначено	Норма [187, 188]	± до норми
Вуглеводи, г/100 г	57,18	Не нормується	–
Енергетична цінність, ккал	376,09	290,00	+ 86,09
Масова частка жиру, %	6,69	Не нормується	–
Масова частка сирого протеїну, %	21,79	21,00-22,00	В нормі
Масова частка сирій клітковини, %	2,80	Не більше 3,0	В нормі
Вітамін В ₂ , мг/кг	8,28	9,00	– 0,72
Вітамін А, МО/кг	7920,00	10000,00-13000,00	– 2080
Вітамін Е, мг/кг	212,50	80,00	+ 132,50
Селен, мг/кг	0,172	0,35	– 0,178
Мідь, мг/кг	38,67	15,00	+ 23,67
Цинк, мг/кг	144,99	100,00	+ 44,99

У сироватці крові та печінці курчат також визначали вміст вітамінів А, Е і В₂, та мікроелементів (Zn, Cu, Se) відповідно до стандартних операційних процедур хіміко-токсикологічного відділу ДНДЛіВСЕ та методикою [169-174]. Окрім цього були визначені показники якості м'яса курчат-бройлерів (масова частка вологи та сухої речовини відповідно до ДСТУ ISO 1442:2005 [189],

сирого протеїну – ДСТУ ISO 937:2005 [190], жиру – ДСТУ ISO 1443:2005 [191] і золи – ДСТУ ISO 936:2008 [192], розрахована енергетична цінність).

Для вирішення другого завдання на базі науково-дослідного хіміко-токсикологічного відділу ДНДІЛДВСЕ було розроблено методику визначення рідкісноземельних металів у біологічних об'єктах методом оптико-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми з використанням оптико-емісійного спектрометра ICP (ICP-OES) PlasmaQuant PQ 9000 (Німеччина) та відпрацьовано спосіб підготовки біологічного матеріалу тваринного походження для дослідження з використанням мікрохвильової системи Milestone Ethnos D з програмним забезпеченням EasyWAVE або EasyCONTROL (Мікрохвильовий мінералізатор Microwave Laboratory Systems «Milestone», Італія).

Методику валідовано відповідно до вимог Рішення Комісії 2002/657/ЕС [193] та згідно з ДСТУ EN ISO/IEC 17025:2019 [194] п. 7.2. про необхідність підтвердження того, що методи відповідають поставленому завданню, такими параметрами як: лінійність, межа детектування, межа виявлення методу, точність (процент повернення), (специфічність), прецизійність (збіжність і відтворюваність), стабільність.

Розроблену методику було використано для визначення вмісту рідкісноземельних елементів (гадолінію і лантану) в органах курчат (м'язовий відділ шлунка, тонкий та товстий відділи кишечника, печінка, легені, головний мозок, пір'я+шкіра, стегнові м'язи, серце, нирки) у динаміці експерименту.

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 % ($p < 0,05$).

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1 Якість інкубаційних яєць і кормів для курей м'ясного напрямку продуктивності за показниками вмісту вітамінів та мікроелементів

За період 2017-2021 рр. проведено дослідження та здійснено аналіз комбікормів на вміст вітаміну А – 169 проб, вітаміну Е – 79 проб, вітаміну В₂ – 126 проб, цинку – 191 проба, міді – 183 проби, селену – 164 проби; жовтків інкубаційних яєць на вміст каротиноїдів – 44 проби, вітаміну А – 153 проби, вітаміну Е – 106 проб, вітаміну В₂ – 158 проб. В інкубаційних яйцях визначали вміст цинку – у 136 пробах, міді – у 128 пробах, селену – у 103 пробах.

Середній уміст вітаміну А в досліджуваних комбікормах становив $18240,04 \pm 36,94$ МО/кг (min 17366,59 – max 19631,89 МО/кг) та перевищував верхню межу норми [195] на 43,3 %. Слід зазначити, що упродовж усього періоду досліджень не виявляли проб комбікормів зі зниженим вмістом вітаміну А.

Уміст вітаміну Е у досліджуваних комбікормах становив $219,93 \pm 2,02$ мг/кг (min 180,6 – max 267,02 мг/кг) та перевищував верхню межу норми [169] в середньому на 10,0 %. Проте, виявляли проби комбікорму, уміст вітаміну Е в яких був нижче нормативних значень. Зокрема, кількість таких проб становила: у 2017 році – 17,6 %, у 2018 – 17,6 %, у 2019 – 10,5 %, у 2020 – 14,0 %, та у 2021 році – 8,3 %, що в середньому становить 12,7 % проб від загальної кількості досліджуваних за 5 років.

Середній уміст вітаміну В₂ у досліджуваних комбікормах становив $7,92 \pm 0,13$ мг/кг (min 4,60 – max 10,61 мг/кг), та перевищував верхню межу норми [196] на 28,3 %. Проте, виявляли проби комбікормів, уміст вітаміну В₂ у яких був нижче нормативних значень. Так, у 2017 р. кількість таких проб становила 10,7%, у 2018 – 6,5%, що становить в середньому 4,0% проб від загальної кількості досліджених за 5 років.

Уміст цинку у комбікормах для курей м'ясного напрямку продуктивності

становив $118,32 \pm 1,31$ мг/кг (min 80,09 – max 147,62 мг/кг). Згідно норм, уміст цього мікроелементу в комбікормах (орієнтовний показник, відповідно до вказівок з експлуатації кросів птиці) повинен становити не менше 100,0 мг/кг. Однак, за період досліджень виявляли проби комбікормів, уміст цинку в яких був менше 100,0 мг/кг. Зокрема, у 2017 році кількість проб такого корму становила 17,1%, у 2018 – 10,5 %, у 2019 – 38,1 %, у 2020 – 16,2 %, тоді як у 2021 році усі – 100,0 % проб комбікорму відповідали нормі. Окрім того виявляли проби комбікормів, в яких уміст цинку перевищував МДР – 120 мг/кг [196], а кількість таких проб становила 47,1% від загальної кількості досліджених за 5 років.

Середній уміст міді у комбікормах для курей м'ясного напрямку продуктивності становив $20,28 \pm 0,31$ мг/кг (min 11,53 – max 29,87 мг/кг) та був у межах норми (орієнтовний показник, відповідно до вказівок з експлуатації кросів птиці - не менше 16,0 мг/кг). Проте, у комбікормах для репродуктивного поголів'я курей м'ясного напрямку продуктивності упродовж усього періоду досліджень виявляли найбільшу кількість проб з вмістом міді менше 16,0 мг/кг, зокрема: у 2017 році – 35,9 %; у 2018 – 25,0 %; у 2019 – 19,5 %, тоді як у пробах комбікормів відібраних у 2020 і 2021 роках уміст міді був у межах орієнтовного показника. Із 183 досліджених проб комбікормів уміст міді був меншим від норми у 33, що становить 18%. Перевищення максимально допустимого рівня міді у комбікормах (25,0 мг/кг) [196] протягом 5-річного терміну досліджень виявляли у 16,9 % проб.

Уміст селену у комбікормах для птиці м'ясного напрямку продуктивності становив $0,34 \pm 0,01$ мг/кг (min 0,17 – max 0,48 мг/кг), що згідно середнього значення відповідає нормі (орієнтовний показник, відповідно до вказівок з експлуатації кросів птиці - не менше 0,3 мг/кг відповідно). Проте, у певній частині проб комбікормів уміст селену був нижче орієнтовного показника. Зокрема, у 2017 році кількість таких проб становила – 23,7 %, у 2018 – 45,0 %, у 2019 – 10,8 %, у 2020 – 9,7 % тоді, як у 2021 році – 27,8 %. Таким чином, із 164 проб комбікормів досліджених на уміст селену, у 44 пробах його уміст був

нижче норми, що становить 26,8%. Перевищень максимально допустимого рівня селену у комбікормах (0,5 мг/кг) [196] упродовж терміну досліджень не виявляли.

Середній вміст каротиноїдів у жовтках яєць, які були досліджені упродовж 5 років, становив $17,27 \pm 0,35$ мг/кг (min 12,58 – max 21,28 мг/кг), що нижче норми (не менше 18,0 мг/кг) [197]. Аналіз вмісту каротиноїдів по роках показав, що у 2017 році вміст каротиноїдів у жовтках інкубаційних яєць був у межах встановленої норми в 56,3 % проб, тоді як показник нижче норми реєстрували у 43,7 % проб; у 2018 році в межах встановленої норми було 62,5 % проб, тоді як показник нижче норми реєстрували у 37,5 % проб; у 2019 – 57,1% проб жовтків яєць містили каротиноїди в межах встановленої норми, а нижче норми – 42,9 % проб; у 2020 і 2021 роках в межах норми визначали 33,3 % проб, тоді як показник нижче норми реєстрували у 66,7 % проб. Середній показник умісту каротиноїдів у жовтках яєць за 5 років був у межах визначеної норми в 47,7 % проб, тоді як показник нижче норми реєстрували у 52,3 % проб.

Уміст вітаміну А у жовтках інкубаційних яєць упродовж 5-річного терміну досліджень складав $8,00 \pm 0,03$ мг/кг (min 7,10 – max 9,50 мг/кг). Слід зазначити, що середній показник вмісту вітаміну А у жовтках інкубаційних яєць був у межах норми (не менше 7,0 мг/кг) [197], а протягом усього періоду досліджень не виявляли проб з вмістом вітаміну А нижче норми.

Середній вміст вітаміну Е упродовж 5-річного терміну досліджень у жовтках яєць становив $364,71 \pm 1,54$ мг/кг (min 304,49 – max 393,51 мг/кг), що відповідає встановленій нормі (не нижче 350,0 мг/кг) [169]. Аналіз вмісту вітаміну Е у жовтках яєць по роках показав, що у 2017 році вміст вітаміну Е у жовтках яєць був нижче норми у 15,8 % проб; у 2018 році - у 14,3 % проб; у 2019 році - у 21,1 % проб; у 2020 році - у 18,2 % проб та у 2021 році - у 9,1 % проб. Середній вміст вітаміну Е у жовтках яєць упродовж 5-річного терміну досліджень був у межах норми у 84,9% проб, тоді як показник нижче встановленої норми реєстрували у 15,1 % проб.

Середній показник вмісту вітаміну В₂ у жовтках інкубаційних яєць курей м'ясного напрямку продуктивності становив $4,84 \pm 0,02$ мг/кг (min 4,50 – max 5,93 мг/кг), що хоча незначно, проте нижче норми (не нижче 5,0 мг/кг) [197]. Упродовж п'яти років, під час яких проводили визначення вітаміну В₂ у жовтку яєць, його уміст майже в усіх пробах був нижче встановленої норми. Зокрема, у 2017 році кількість проб, у яких його уміст не досягав показника норми становила 94,1%; у 2019 – 96,9%; у 2021 році – 89,4%, тоді як у 2018 та 2020 роках уміст вітаміну В₂ був менше норми у 100% досліджених проб жовтка яєць. Таким чином, за 5 років досліджень було виявлено лише 5,1% проб жовтка яєць, які містили вітамін В₂ у кількості не менше встановленої норми.

Середній рівень цинку у вмісті інкубаційних яєць, який визначали у продовж 5 років, становив $13,63 \pm 0,19$ мг/кг (min 5,62 – max 19,84 мг/кг) та не перевищував встановлений максимально допустимий рівень (50,0 мг/кг) [198]. Поряд з цим, середній показник рівня Цинку у вмісті інкубаційних яєць курей м'ясного напрямку продуктивності відповідав нормативному показнику (не менше 9,84 мг/кг) [199]. Зниження показника рівня цинку у вмісті інкубаційних яєць курей м'ясного напрямку продуктивності відносно встановленої норми реєстрували лише у 2017 році у 35,3 % проб, що вплинуло на середній показник за п'ятирічний термін дослідження: у 4,4 % проб вмісту яєць рівень цинку був нижче норми.

Середній рівень міді у вмісту яєць за 5 років досліджень становив $1,67 \pm 0,04$ мг/кг (min 0,58 – max 2,95 мг/кг), та не перевищував максимально допустимий рівень (3,0 мг/кг) [198] і відповідав нормативному показнику (не менше 0,083 мг/кг) [200].

Середній вміст селену, що був визначений упродовж 5 років досліджень у жовтках інкубаційних яєць, становив $0,760 \pm 0,004$ мг/кг (min 0,620 – max 0,849 мг/кг) та не перевищував максимально допустимий рівень (1,0 мг/кг) і відповідав нормативному показнику (0,7-0,8 мг/кг) [169]. Зниження показника вмісту селену у жовтку інкубаційних яєць відносно встановленої норми реєстрували: у 2017 році в 9,1 % проб; у 2018 році в 9,5 % проб; у 2019 році в

5,3 % проб; у 2020 році в 13,0 % проб та у 2021 році в 10,5 % проб. Таким чином, було встановлено, що лише у 9,7% проб жовтка інкубаційних яєць, уміст селену був нижче норми.

Отже, дослідження показали, що у комбікормі, який використовується для вирощування репродуктивного поголів'я курей м'ясного напрямку продуктивності уміст вітаміну А був у межах нормативних значень в усіх досліджених пробах, тоді як уміст вітаміну Е був нижче показника нормативних значень у 12,7% проб комбікорму, а вітамін В₂ у 4,0% проб комбікорму.

Уміст цинку перевищував нормативний показник у 47% проб комбікорму; уміст міді у 18% досліджених проб був менше нормативних значень та майже у 17% проб перевищував показник МДР, а уміст селену був меншим від нормативних значень у 26,8% проб комбікорму.

Уміст вітаміну А у жовтку яєць був у межах нормативних значень в усіх досліджених пробах, тоді як уміст каротиноїдів, вітаміну Е та вітаміну В₂ був меншим від нормативних значень у 52,3%, 15,2 та 94,9% проб жовтка яєць відповідно.

Рівень міді у вмістимому яєць був у межах нормативних значень в усіх досліджуваних пробах, тоді як рівень цинку та селену був менше нормативних значень у 4,4 та 9,7% досліджених проб відповідно.

Результати розділу опубліковано в наукових працях [201, 202].

3.2 Фармако- та токсикодинамічні властивості наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану в організмі білих щурів

3.2.1 Клінічні та патоморфологічні зміни в організмі білих щурів за дії наночастинок ортованадату гадолінію

Клінічні спостереження за щурами I (контрольної), II і III дослідних груп (концентрація ортованадату гадолінію 0,2 та 1,0 мг/дм³ відповідно) показали, що загальний стан організму тварин упродовж 56 днів застосування

наночастинок ортованадату гадолінію з питною водою був задовільний: щури були рухливими, адекватно реагували на зовнішні подразники. У щурів не спостерігали порушень апетиту, дихання, сечовиділення, дефекації та зовнішнього вигляду (шерсть була блискучою, гладенькою, чистою). У разі застосування з питною водою наночастинок ортованадату гадолінію в концентрації $2,0 \text{ мг/дм}^3$ щурам IV дослідної групи, на 28 добу та у послідуєчий період спостерігали зниження маси тіла тварин. На 42 та 56 доби поряд з цим відзначали виділення розріджених фекалій у 70,0 та 25,0 % тварин відповідно. Щури були малоактивні, шерсть тьмяна, скуйовджена. На 14 добу після припинення застосування наночастинок ортованадату гадолінію маса тіла щурів IV дослідної групи не відрізнялася від показника тварин контрольної групи, а також відновлювався їх зовнішній вигляд. Загибелі тварин за весь термін спостереження в усіх дослідних та контрольній групах не спостерігали.

На рис. 3.1 наведена динаміка маси тіла щурів упродовж періоду досліджень. Так, за застосування наночастинок ортованадату гадолінію в дозі ($\approx 0,03 \text{ мг/кг}$ маси тіла), що відповідало концентрації $0,2 \text{ мг/дм}^3$ питної води (II дослідна група) протягом усього періоду досліджень не спостерігали вірогідних змін маси тіла щурів порівняно з показником тварин контрольної групи. За введення наночастинок ортованадату гадолінію в концентрації $1,0 \text{ мг/дм}^3$ питної води (доза $\approx 0,15 \text{ мг/кг}$ маси тіла, щури III дослідної групи) у період з 14 по 56 доби не відмічали змін маси тіла, тоді як після припинення застосування наночастинок ортованадату гадолінію їх маса перевищувала показник у тварин контрольної групи на 7,4 % ($p < 0,05$). Маса тіла щурів у IV дослідної групи, яким з питною водою застосовували наночастинок ортованадату гадолінію в концентрації $2,0 \text{ мг/дм}^3$ (доза $\approx 0,30 \text{ мг/кг}$ маси тіла) на 14 добу не відрізнялася від маси тіла тварин контрольної групи, тоді як на 28 та 42 доби зменшувалася ($p < 0,05$) – на 17,8 і 18,3 % відповідно. Через 56 діб маса тіла щурів IV дослідної групи була меншою від показника контролю на 24,8 % ($p < 0,05$), а через 14 діб після припинення застосування наночастинок ортованадату гадолінію їх маса тіла не відрізнялася від показника у тварин

контрольної групи.

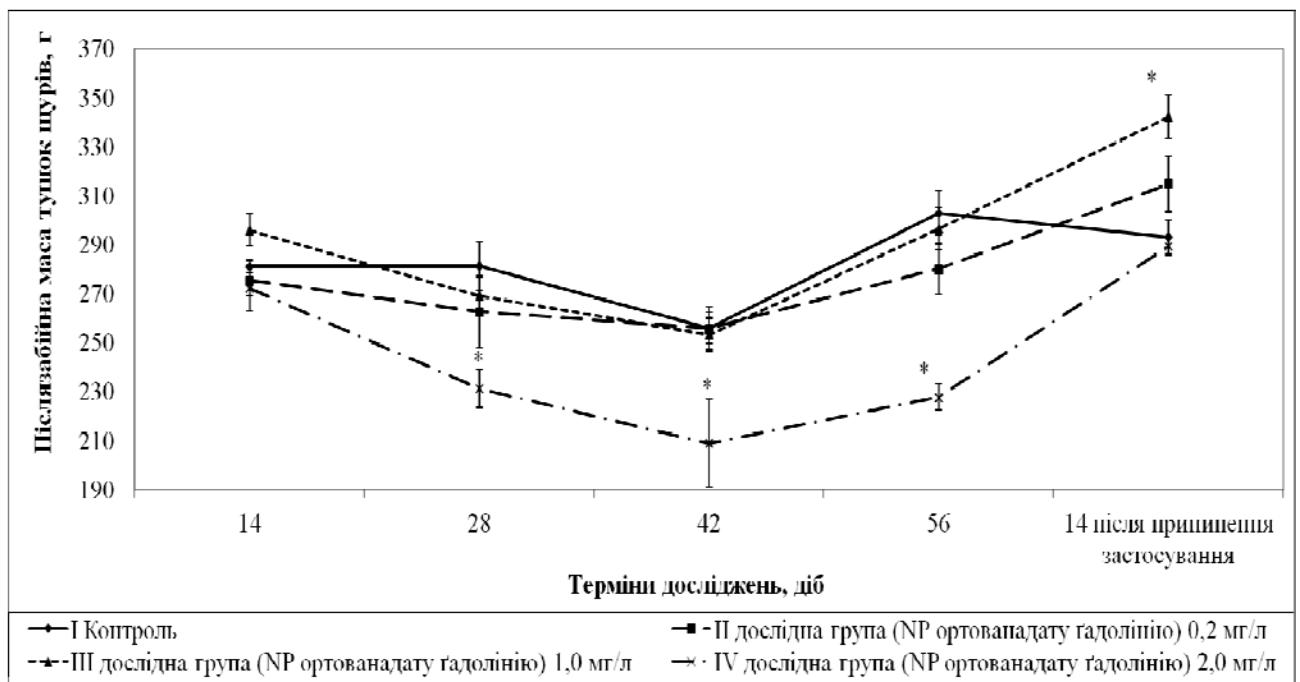


Рис. 3.1. Динаміка післязабійної маси щурів у разі застосування наночастинок ортованадату гадолінію.

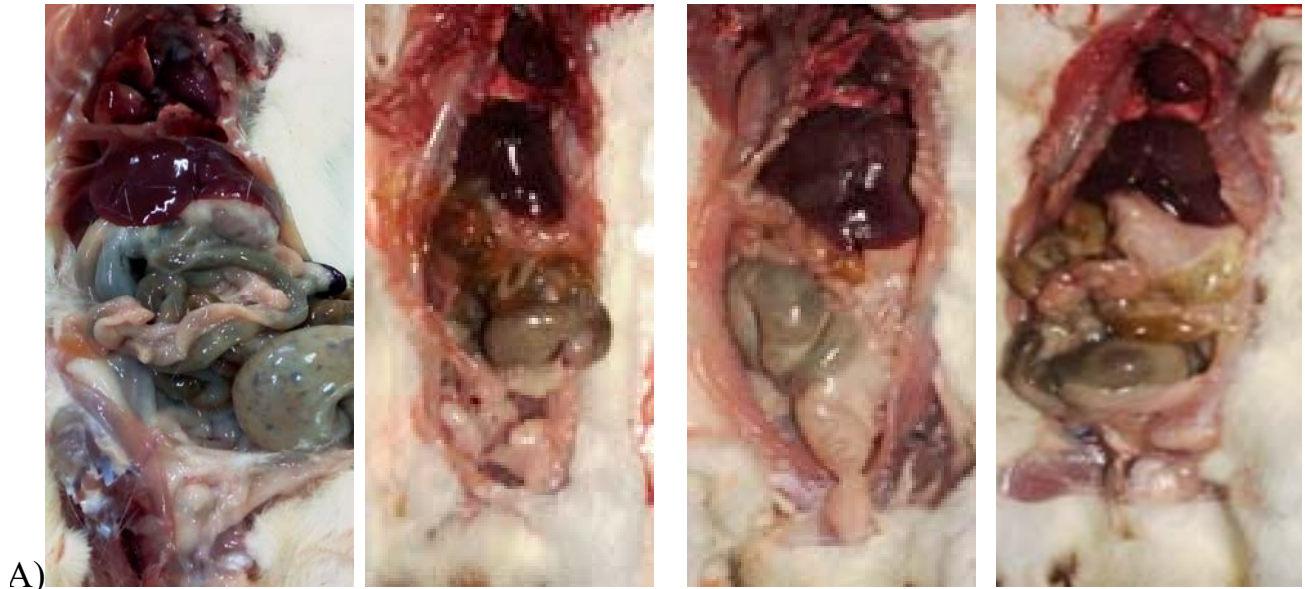
Під час проведення патологоанатомічного розтину щурів II і III дослідних груп, незалежно від періоду досліджень, видимих патологоанатомічних змін встановлено не було. Не реєстрували змін слизових оболонок ротової порожнини, трахеї, глотки та стравоходу; у шлунку виявляли залишки корму; гіперемію підшкірної клітковини не спостерігали; серце не збільшене в об'ємі, конусоподібної форми, консистенція міокарду пружна; печінка коричневого кольору, пружної консистенції, не збільшена в об'ємі; селезінка та підшлункова залоза – без змін; нирки коричневого кольору, не збільшені в об'ємі; судини брижі тонкого кишечника не кровонаповнені, ознак запалення в шлунку, тонкому та товстому відділах кишечника не виявлено. Було встановлено лише розширення товстого відділу кишечника у щурів III дослідної групи на 56 добу дослідю.

У щурів IV дослідної групи (отримували наночастинок ортованадату гадолінію 2,0 мг/дм³ питної води), починаючи з 42 доби дослідю спостерігали

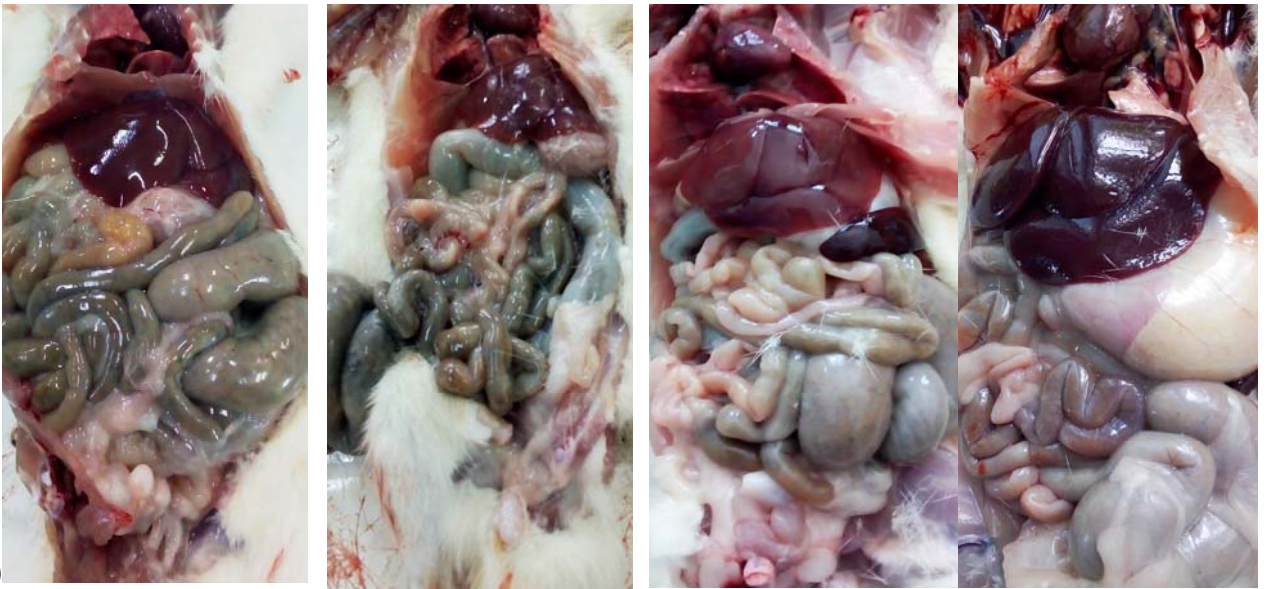
ознаки запалення тонкого відділу кишечника, а на 56 добу досліду – печінка була світлокоричневого кольору, незначно збільшена в об'ємі, дряблїої консистенції; також відзначали здуття товстого відділу кишечника. Слід зазначити, що встановлені зміни були відсутні через 14 діб після припинення застосування наночастинок ортованадату гадолінію (рис. 3.2).

Установлено вірогідне збільшення ($p < 0,05$) коефіцієнтів маси (КМ) головного мозку та внутрішніх органів щурів IV дослідної групи (наночастинки ортованадату гадолінію в концентрації 2,0 мг/дм³). Зокрема, КМ головного мозку щурів IV дослідної групи на 28, 42 та 56 доби досліду перевищував показник контролю на 27,0; 21,4 та 25,0 % відповідно, але не відрізнявся від контролю через 14 діб після припинення застосування наночастинок вказаної сполуки. Також спостерігали збільшення КМ серця на 19,5 % ($p < 0,05$) (42 доба досліду), який перевищував показник контролю на 16,7 % ($p < 0,05$) навіть після припинення вживання наночастинок гадолінію. У ці ж періоди досліджень було встановлено зниження КМ селезінки щурів IV дослідної групи на 28,3 та 20,0 % відповідно ($p < 0,05$). Коефіцієнт маси печінки щурів IV дослідної групи через 28 діб після застосування наночастинок ортованадату гадолінію був меншим, ніж у контролі на 18,2 % ($p < 0,05$), та перевищував показник контролю на 16,6 % ($p < 0,05$) на 56 добу досліду. Через 14 діб після припинення застосування наночастинок вказаної сполуки, КМ печінки тварин IV дослідної групи був на рівні контролю. Коефіцієнт маси легенів і нирок у щурів IV дослідної групи вірогідно збільшувався ($p < 0,05$) лише на 56 добу досліду на 21,3 і 14,7 % відповідно (табл. 3.1).

У тварин III дослідної групи (концентрація ортованадату гадолінію 1,0 мг/дм³) зміни КМ спостерігали на 14 добу від початку застосування наночастинок, зокрема: КМ селезінки збільшувався на 53,3 %, легенів – на 30,2 %, нирок – на 16,9 % ($p < 0,05$). На 56 добу досліду було встановлено збільшення КМ нирок на 16,0 %, а через 14 діб після припинення досліду зменшувався КМ селезінки на 24,4 % ($p < 0,05$). В інші періоди досліджень змін КМ у тварин III дослідної групи не спостерігали (табл. 3.1).



A)



B)



B)

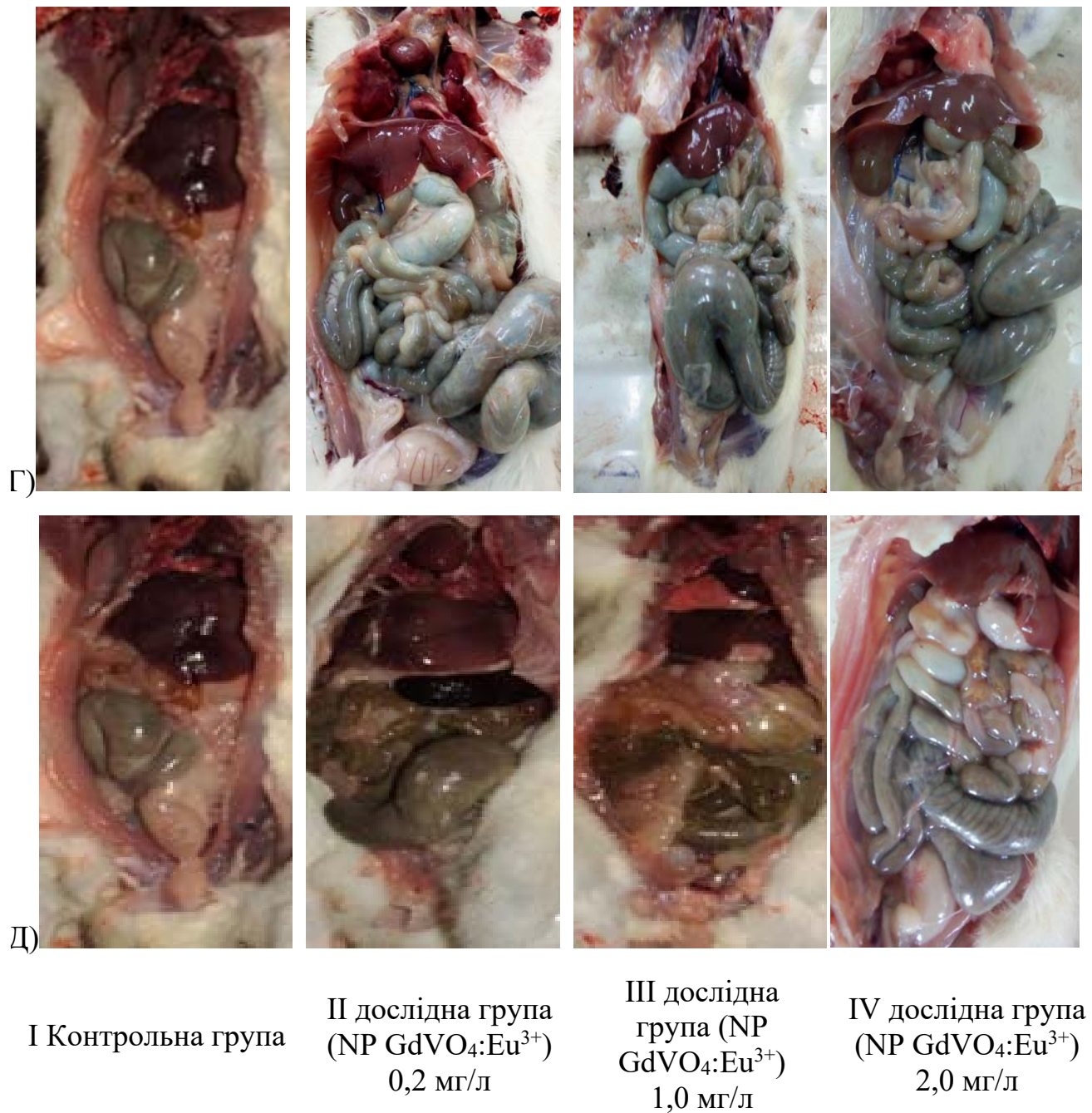


Рис. 3.2. Патологоанатомічна картина внутрішніх органів щурів: А) на 14 добу досліду; Б) на 28 добу досліду; В) на 42 добу досліду; Г) на 56 добу досліду; Д) через 14 діб після припинення застосування наночастинок ортованадату гадолінію.

Таблиця 3.1

Коефіцієнти маси внутрішніх органів щурів, які отримували питну воду з різною концентрацією наночастинок ортованадату гадолінію, ($M \pm m$, $n=7$)

Група	Період досліджень, через	Головний мозок	Серце	Селезінка	Печінка	Легені	Нирки	
I Контрольна група	14 діб	0,58±0,03	0,36±0,01	0,30±0,01	3,05±0,09	0,86±0,03	0,77±0,02	
	28 діб	0,63±0,03	0,38±0,02	0,35±0,05	3,41±0,08	0,85±0,06	0,83±0,04	
	42 доби	0,70±0,02	0,41±0,01	0,46±0,01	3,35±0,09	1,06±0,03	0,81±0,04	
	56 діб	0,60±0,02	0,39±0,02	0,38±0,02	3,49±0,09	0,89±0,03	0,75±0,01	
	14 діб після припинення	0,61±0,02	0,36±0,02	0,45±0,03	3,64±0,13	0,99±0,03	0,88±0,02	
Дослідні	II	14 діб	0,62±0,01	0,39±0,03	0,51±0,06*	3,04±0,05	1,06±0,04*	0,80±0,02
		28 діб	0,70±0,04	0,42±0,03	0,33±0,01	2,66±0,05	1,10±0,04	0,81±0,03
		42 доби	0,69±0,01	0,43±0,01	0,38±0,04	3,10±0,11	1,04±0,08	0,81±0,03
		56 діб	0,63±0,02	0,37±0,01	0,35±0,03	3,35±0,07	0,88±0,04	0,79±0,02
		14 діб після припинення	0,57±0,02	0,35±0,01	0,38±0,01	3,27±0,06	0,93±0,04	0,79±0,01
	III	14 діб	0,59±0,02	0,40±0,03	0,46±0,02*	3,15±0,08	1,12±0,07*	0,90±0,02*
		28 діб	0,64±0,02	0,45±0,04	0,39±0,05	3,06±0,15	0,96±0,07	0,83±0,02
		42 доби	0,70±0,03	0,41±0,01	0,38±0,02	2,91±0,36	0,98±0,05	0,90±0,04
		56 діб	0,63±0,01	0,34±0,01	0,35±0,02	3,50±0,04	0,92±0,03	0,87±0,03*
		14 діб після припинення	0,55±0,01	0,37±0,01	0,34±0,01*	3,55±0,09	0,90±0,04	0,92±0,04
	IV	14 діб	0,65±0,02	0,37±0,01	0,28±0,01	2,88±0,06	1,03±0,05	0,85±0,02
		28 діб	0,80±0,04*	0,45±0,10	0,24±0,02	2,79±0,13*	1,00±0,05	0,83±0,04
		42 доби	0,85±0,04*	0,49±0,02*	0,33±0,03*	3,36±0,10	1,06±0,04	0,86±0,01
		56 діб	0,75±0,03*	0,40±0,02	0,33±0,03	4,07±0,17*	1,08±0,06*	0,86±0,02*
		14 діб після припинення	0,62±0,02	0,42±0,01*↑	0,36±0,03*	3,39±0,09	1,04±0,02	0,83±0,02

Примітки: II – NP GdVO₄:Eu³⁺ 0,2 мг/дм³; III – NP GdVO₄:Eu³⁺ 1,0 мг/дм³; IV – NP GdVO₄:Eu³⁺ 2,0 мг/дм³;

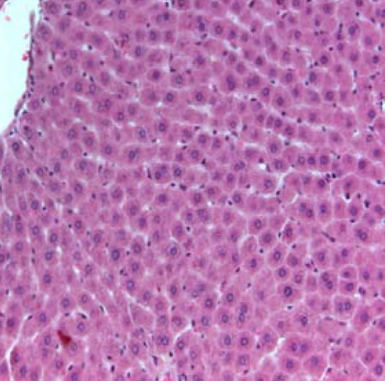
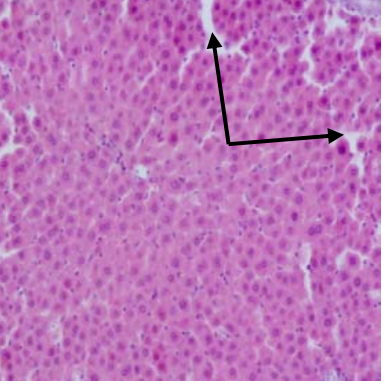
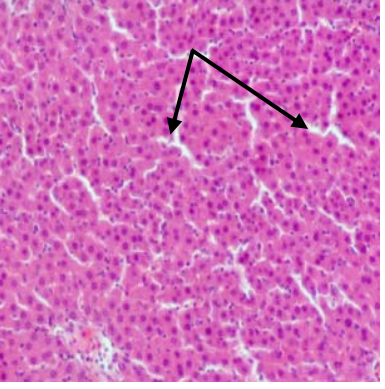
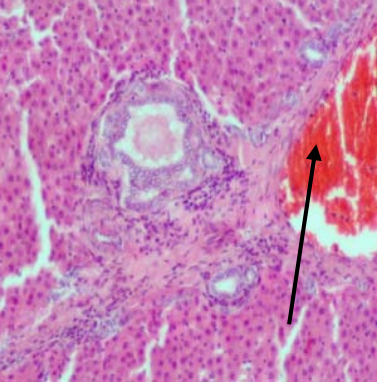
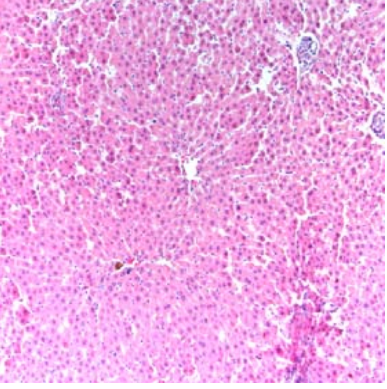
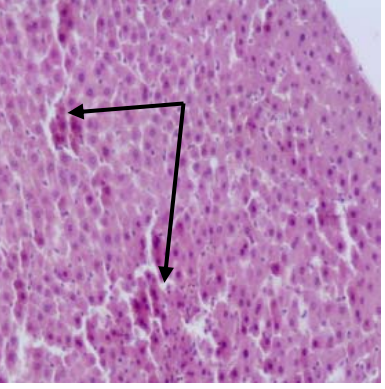
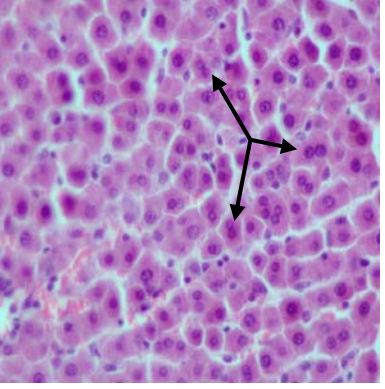
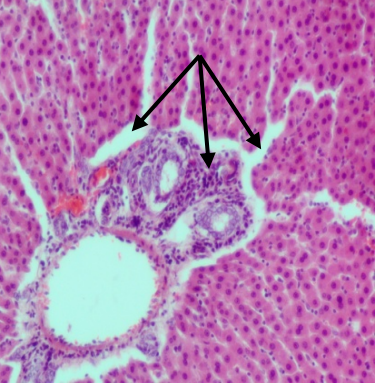
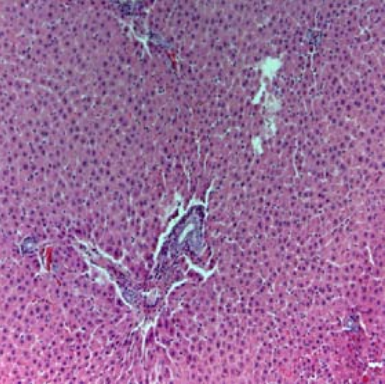
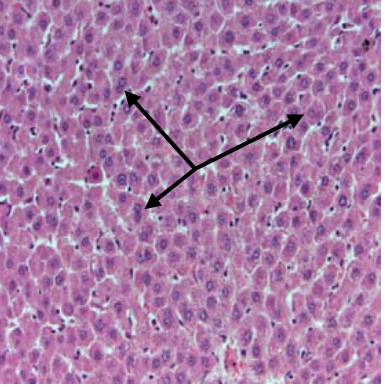
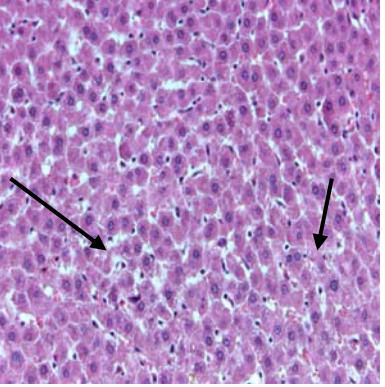
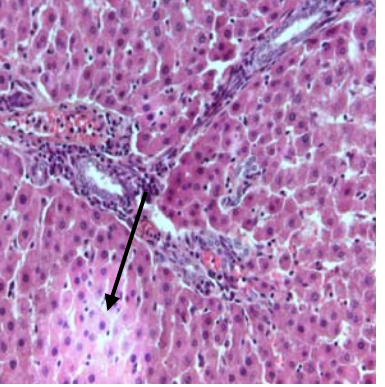
* – $p < 0,05$ – порівняно з показниками у щурів контрольної групи.

У щурів II дослідної групи (концентрація наночастинок ортованадату гадолінію $0,2 \text{ мг/дм}^3$ питної води) на 14 добу досліду спостерігали лише збільшення КМ селезінки та легенів на 70,0 і 23,3 % ($p < 0,05$) відповідно (табл. 3.1).

Під час мікроскопії гістопрепаратів печінки звертали увагу на збереженість архітекtonіки, часточкову будову печінки, стан сполучнотканинної стромы та печінкових клітин (розміщення, форму, забарвленість, структуру цитоплазми гепатоцитів, наявність, кількість і величину ядер), стан судин.

У тварин I (контрольної) групи протягом усього періоду досліду експерименту архітекtonіка печінки була збережена. Балкова структура печінкових часточок без змін. Судини тріади та міждолькових капілярів звичайного наповнення. Структура гепатоцита (чотирьох- або шестикутна) збережена, ядра (переважно одне, рідше два) мають центральне положення, чітко виражений хроматин, цитоплазма однорідно забарвлена, рожевого кольору (на 28 добу досліду виявляли незначну кількість двоядерних гепатоцитів, а через 14 діб після припинення застосування наночастинок ортованадату гадолінію відзначали незначну лімфо-гістіоцитарну переваскулярну інфільтрацію поодиноких судин мікроциркулярного русла). Жовчні протоки добре розвинені (рис. 3.3).

У щурів II дослідної групи ($\text{NP GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ в дозі $\approx 0,03 \text{ мг/кг}$ маси тіла, що відповідало $0,2 \text{ мг/дм}^3$ питної води) встановлено, що упродовж 56 добового застосування та після припинення застосування наночастинок ортованадату гадолінію архітекtonіка та балкова структура печінки була збережена (за винятком незначного порушення архітекtonіки печінки через 14 діб застосування наночастинок); судини помірно кровонаповненні; структура гепатоцитів збережена з чіткими контурами, цитоплазма інтенсивно забарвлена у рожевий колір, однорідна.

I Контрольна група	II дослідна NP GdVO ₄ :Eu ³⁺ 0,2 мг/дм ³ питної води	III дослідна NP GdVO ₄ :Eu ³⁺ 1,0 мг/ дм ³ питної води	IV дослідна NP GdVO ₄ :Eu ³⁺ 2,0 мг/ дм ³ питної води
1) 	1) 	1) 	1) 
2) 	2) 	2) 	2) 
3) 	3) 	3) 	3) 

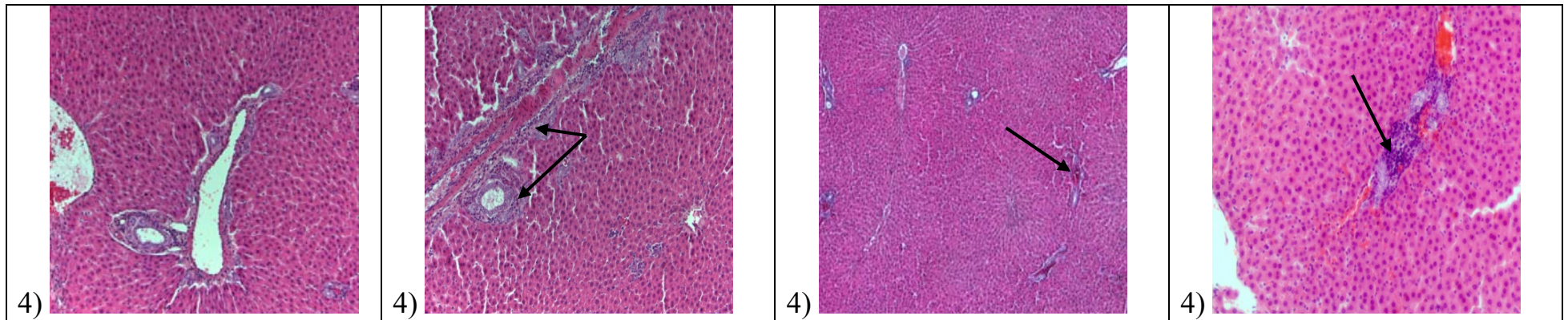


Рис. 3.3. Гістоморфологічна структура печінки щурів. I контрольна група - патоморфологічна норма: Гематоксилін та еозин, 1) $\times 200$; (2-4) $\times 50$; II дослідна група: 1) Порушення архітекτονіки - ділянки з нерівномірно розширеними пересинусоїдними просторами; 2) Активація окремих груп гепатоцитів. Гематоксилін та еозин, $\times 100$; 3) Двоядерні гепатоцити. Гематоксилін та еозин, $\times 200$; 4) Лімфо-гістіоцитарна переваскулярна інфільтрація поодиноких судин мікроциркулярного русла. Гематоксилін та еозин, $\times 100$; III дослідна група: 1) Нерівномірно розширені пересинусоїдні простори. Гематоксилін та еозин, $\times 100$; 2) Двоядерні гепатоцити. Гематоксилін та еозин, $\times 200$; 3) Зерниста дистрофія. Гематоксилін та еозин, $\times 200$; 4) Незначний перицелюлярний набряк. Гематоксилін та еозин, $\times 50$; IV дослідна група: 1) Повнокрів'я окремих центральних вен та сладж-феномен у просвіті окремих більших судин. Гематоксилін та еозин, $\times 100$; 2) Розширення пересинусоїдних просторів. Виражений периваскулярний набряк. Гематоксилін та еозин, $\times 100$; 3) Поодинокі вогнища мікронекрозів (окремі ділянки мають зони некробіозу); 4) Проліферація клітин лімфоїдного типу в ділянках окремих триад. Гематоксилін та еозин, $\times 100$.

Характерними змінами у щурів II дослідної групи протягом усього терміну досліджень були: активація окремих груп гепатоцитів (цитоплазма таких клітин неоднорідна, інтенсивніше забарвлена у рожевий колір, ядра гепатоцитів з чітким контуром, але різного розміру, форми та інтенсивності забарвлення, окремі ядра були з ознаками каріопікнозу або каріолізису) та епітелію жовчних проток (клітини були дещо збільшені, цитоплазма і ядра чітко контуровані, інтенсивно забарвлені), а також наявність двоядерних гепатоцитів та незначна лімфо-гістіоцитарна переваскулярна інфільтрація поодиноких судин мікроциркулярного русла (зберігалася через 14 діб після припинення застосування наночастинок). Виняток становили розширення перисинусоїдних просторів, наявність гепатоцитів, контури яких не чітко виражені, цитоплазма неоднорідно забарвлена, зерниста, ядра з ознаками каріопікнозу або каріолізису на 56 добу застосування NP GdVO₄:Eu³⁺ в концентрації 0,2 мг/дм³ питної води. Слід зазначити, що через 14 діб після припинення застосування наночастинок вищевказаних змін не реєстрували (рис. 3.3).

У щурів III дослідної групи, яким застосовували NP GdVO₄:Eu³⁺ в дозі $\approx 0,15$ мг/кг маси тіла (1,0 мг/дм³ питної води), встановлено, що за весь період дослідження архітектоніка та балкова структура печінки була збережена (за винятком незначного порушення архітектоніки печінки через 28 діб застосування наночастинок); судини тріади та міждолькових капілярів, у переважній більшості, звичайного наповнення; структура гепатоцитів збережена, чітко окресленої форми, цитоплазма однорідно забарвлена у рожевий колір, ядра розміщені у центрі, мають чіткий контур, округлої форми, хроматин чітко виражений. Характерним для гістоморфологічної структури печінки щурів III дослідної групи упродовж дослідження було: незначна кількість двоядерних гепатоцитів та незначна проліферація клітин лімфоїдного типу в ділянках окремих тріад; нерівномірно розширені перисинусоїдні простори; незначна лімфо-гістіоцитарна переваскулярна інфільтрація поодиноких судин мікроциркулярного русла та активація епітелію жовчних проток (клітини були дещо збільшені, цитоплазма і ядра чітко контуровані, інтенсивно забарвлені).

Лише на 56 добу застосування NP GdVO₄:Eu³⁺ у концентрації 1,0 мг/дм³ питної води у печінці щурів спостерігали гепатоцити, контури яких у переважній більшості згладжені, цитоплазма неоднорідно забарвлена, зерниста, ядра гепатоцитів округлі, мали центральне положення, світлі, з ознаками каріопікнозу або каріолізису. Слід зазначити, що через 14 діб після припинення застосування наночастинок ортованадату гадолінію, у печінці щурів ще спостерігали гепатоцити, контури яких не чітко виражені, цитоплазма неоднорідно забарвлена, зерниста, ядра з ознаками каріопікнозу або каріолізису та вогнищеву активацію гепатоцитів (цитоплазма насичено інтенсивно забарвлена у рожевий колір), каріопікноз, гіперхроматоз ядер і незначний перичелюлярний набряк (рис. 3.3).

У щурів IV дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺ в дозі \approx 0,3 мг/кг маси тіла, що відповідало 2,0 мг/дм³ питної води) встановлено, що за весь період дослідження архітектоніка та балкова структура печінки була збережена. Проте, спостерігали патологічні зміни системи кровообігу органу, уже з 28 доби застосування наночастинок ортованадату гадолінію, зокрема: повнокрів'я окремих центральних вен; встановлено складж-феномен у просвіті окремих більших судин (поодинокі) та набряк ендотелію судин, який частково спостерігався також й через 14 діб після припинення застосування досліджуваної сполуки. Також виявляли патологічні зміни структури гепатоцитів, зокрема на 14 і 28 добу застосування ортованадату гадолінію стан гепатоцитів вже був нерівномірно виражений; поодинокі гепатоцити мали не чітко виражені контури, цитоплазма неоднорідно забарвлена, зерниста, ядра з ознаками каріопікнозу або каріолізису межували з клітинами з нормальною структурою; на 42 добу такий стан реєстрували у переважній більшості гепатоцитів, а на 56 добу в ділянках тріад виявляли гепатоцити зміненої форми (видовжені та прямокутні), а також поодинокі вогнища мікронекрозів (окремі ділянки мали зони некробіозу); через 14 діб після припинення застосування наночастинок досліджуваної сполуки; структура гепатоцитів у переважній більшості була збережена, проте, спостерігали поодинокі мікронекрози.

Характерним для мікроскопічних змін у печінці IV групи протягом усього терміну досліджень було: дифузна активація окремих груп гепатоцитів, набряк епітелію жовчних проток, наявність двоядерних гепатоцитів, нерівномірно розширені пересинусоїдні простори та проліферація клітин лімфоїдного типу в ділянках окремих тріад. Слід зазначити, що через 14 діб після припинення застосування NP GdVO₄:Eu³⁺ в концентрації 2,0 мг/дм³ питної води, зберігалися розширення перисинусоїдних просторів та активація гепатоцитів (рис. 3.3).

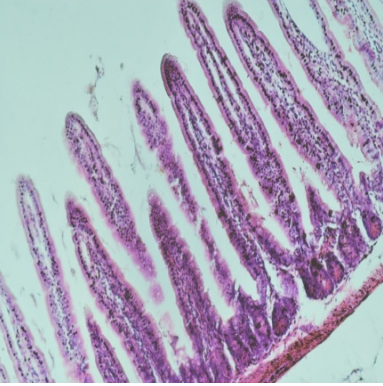
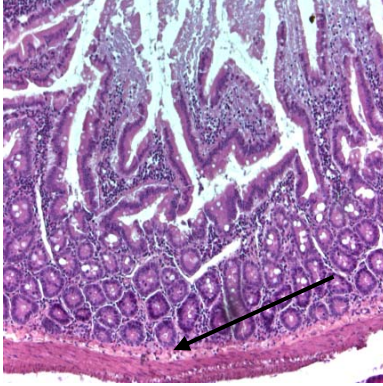
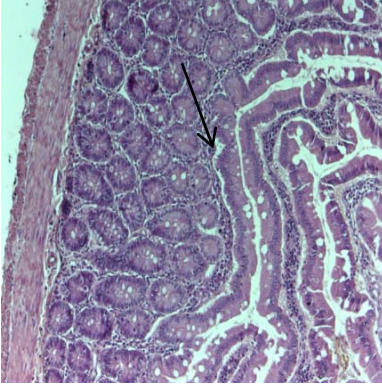
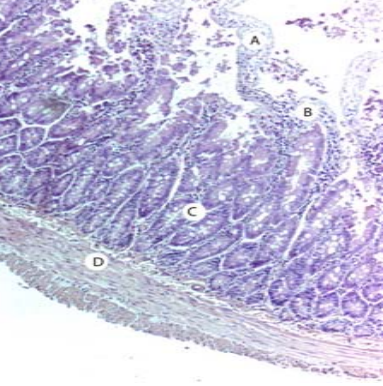
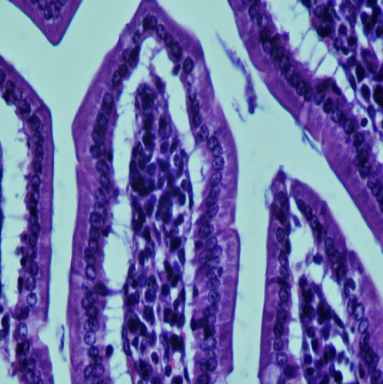
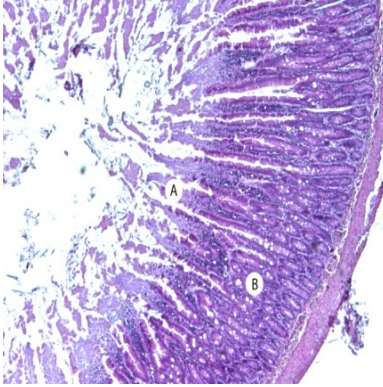
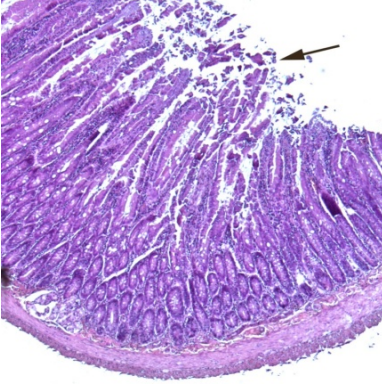
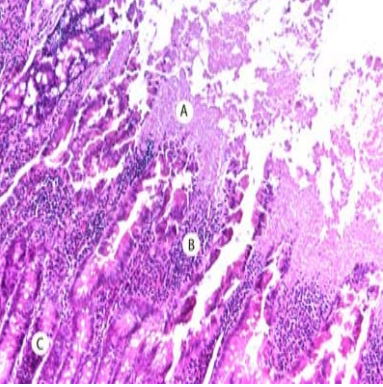
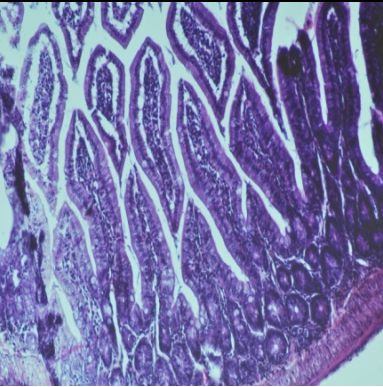
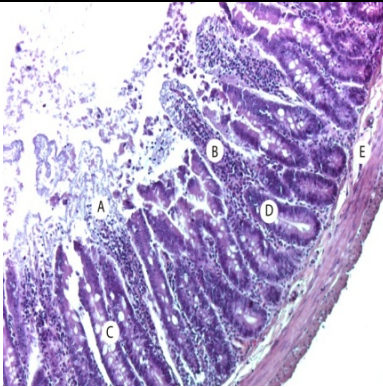
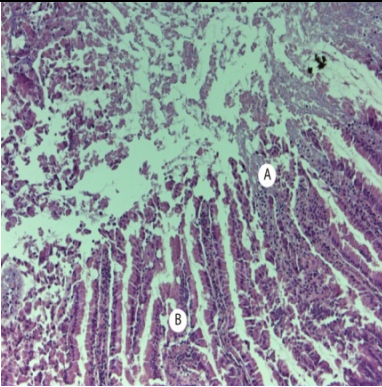
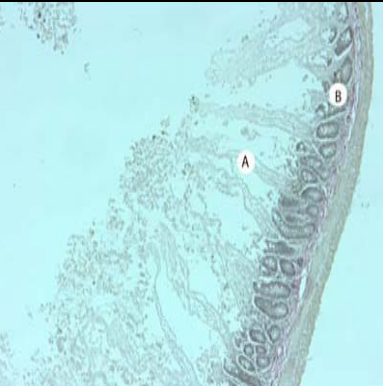
Під час мікроскопії гістопрепаратів дванадцятипалої кишки звертали увагу на стан ентероцитів, келихоподібних та ацидофільних клітин, крипт (ворсинок), власної пластинки, лактеалі та стан судин.

Гістологічними дослідженнями фрагментів дванадцятипалої кишки щурів I (контрольної) групи встановлено, що розмежування шарів добре виражено, ворсинки цілісні, епітелій вкриває поверхню рівномірно. Ядра ентероцитів помірно базофільні, округлі, однакові за розміром, розташовані на базальному полюсі клітин. Келихоподібні клітини контуровані, вакуолі прозорі, округлі. Ацидофільні клітини визначаються добре. Просвіт крипт вільний. Лімфоцити, плазматичні клітини та фібробласти власної пластинки розподілені рівномірно, мають контуроване, базофільне ядро. Просвіт лактеалі помірний. М'язова пластинка цілісна, цитоплазма клітин оксифільна, ядра контуровані, базофільні. Судини підслизової основи помірно кровонаповнені або спалі. Ретикулярні волокна оксифільні, рівномірно зафарбовані. Кількість фіброцитів та лімфоцитів у підслизовій основі помірна. М'язові шари цілісні, структуровані, ядра клітин добре контуровані, базофільні, цитоплазма оксифільна, прошарок між волокнами визначається. Забарвлення препарату рівномірне. Незначна фуксинофілія спостерігається в структурах підслизової основи та м'язових шарах. Ядра клітин епітелію, лімфоцитів та фібробластів зафарбовані у коричнево-чорний колір, міжклітинна речовина у світло коричневий. Сполучнотканинні структури зафарбовані у червоний колір (рис. 3.4).

У щурів II дослідної групи за застосування NP GdVO₄:Eu³⁺ в дозі $\approx 0,03$ мг/кг маси тіла, що відповідало 0,2 мг/дм³ питної води, у тонкому

кишечнику виявляли наступні зміни: збільшення келихоподібних клітин, гіперплазію ентероцитів окремих крипт, потовщення ворсинок та інфільтрацію лімфоцитами власної пластинки, а в кінцевий період застосування NP GdVO₄:Eu³⁺ (56 доба дослідження) реєстрували деструктивні зміни епітелію верхівок ворсинок (десквамацію та фрагментацію), проте через 14 діб після припинення його застосування спостерігали відновлення дванадцятипалої кишки, яка за мікроскопічною будовою була аналогічною, як у тварин контрольної групи: ворсинки були цілісні, рівномірно вкриті шаром епітелію; ядра ентероцитів – базифільні, контуровані, цитоплазма нейтрофільна; келихоподібні клітини добре визначалися, вакуолі були прозорі; ацидофільні клітини диференціювалися; ядра лімфоцитів та плазмоцитів власної пластинки були контуровані, базифільні; відмічали незначну інфільтрацію власної пластинки; судини підслизової основи помірно кровонаповнені; сполучна тканина підслизової основи була структурована, а м'язові шари добре розмежовані (рис. 3.4).

У щурів III дослідної групи, яким застосовували NP GdVO₄:Eu³⁺ в концентрації 1,0 мг/дм³ питної води ($\approx 0,15$ мг/кг маси тіла), через 42 доби виявляли збільшенням келихоподібних клітин ворсинок та крипт, а у період з 42 до 56 доби застосування ортованадату гадолінію реєстрували некроз епітелію верхівок окремих ворсинок, фрагментацію цитоплазми, десквамацію епітелію та некроз власної пластинки. Протягом усього дослідження спостерігали наявність лімфоцитарної інфільтрації власної пластинки. Однак через 14 діб після припинення застосування наночастинок ортованадату гадолінію спостерігали відновлення цілісності ворсинок, але окремі з них залишалися потовщеними за рахунок збільшення розміру лімфоцитів та плазмоцитів основної пластинки, келихоподібні клітини крипт були збільшеними, а ентероцити окремих крипт мали ознаки гіперплазії (рис. 3.4).

I Контрольна група	II дослідна NP GdVO ₄ :Eu ³⁺ 0,2 мг/дм ³ питної води	III дослідна NP GdVO ₄ :Eu ³⁺ 1,0 мг/ дм ³ питної води	IV дослідна NP GdVO ₄ :Eu ³⁺ 2,0 мг/ дм ³ питної води
1) 	1) 	1) 	1) 
2) 	2) 	2) 	2) 
3) 	3) 	3) 	3) 

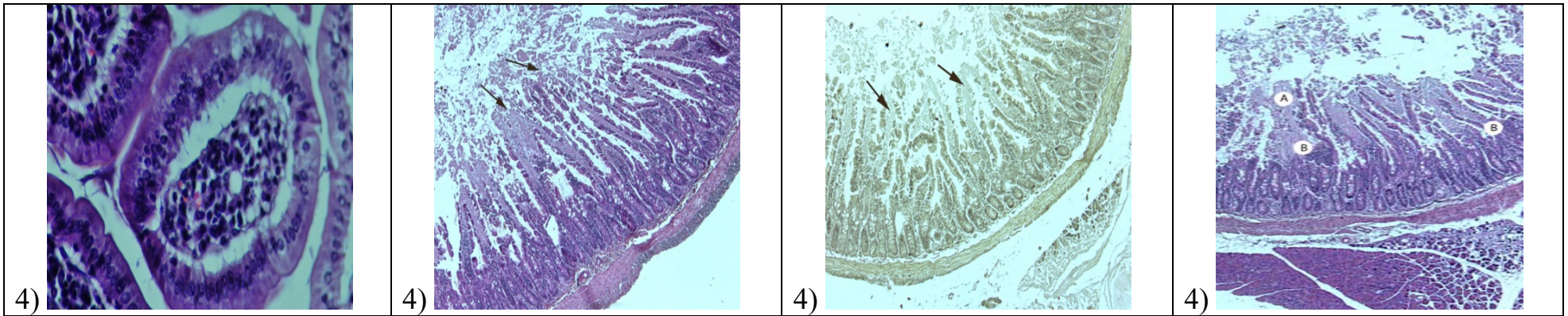


Рис. 3.4. Гістоморфологічна структура дванадцятипалої кишки щурів. I контрольна група - патоморфологічна норма. 1) Дванадцятипала кишка щура. Гематоксилін та еозин, $\times 100$; 2) Ворсинка проксимальної частини, поздовжній зріз. Гематоксилін та еозин, $\times 400$; 3) Проксимальна частина. Гематоксилін та еозин, $\times 100$; 4) Ворсинка проксимальної частини, поперечний зріз. Гематоксилін та еозин, $\times 400$; II дослідна група: 1) Лімфоцитарна інфільтрація власної пластинки. Гематоксилін та еозин, $\times 100$; 2) Некроз верхівок ворсинок (A). Гіпертрофія келихоподібних клітин (B). Гематоксилін та еозин, $\times 50$; 3) Деструкція епітелію та власної пластинки ворсинок (A). Лімфоцитарна інфільтрація власної пластинки (B), гіпертрофія келихоподібних клітин (C) та гіперплазія ентероцитів крипт (D). набряк підслизової основи (E). Гематоксилін та еозин, $\times 100$; 4) Десквамація епітелію ворсинок. Гематоксилін та еозин, $\times 50$; III дослідна група: 1) Лімфоцитарна інфільтрація власної пластинки. Гематоксилін та еозин, $\times 200$; 2) Десквамація епітелію ворсинок. Гематоксилін та еозин, $\times 50$; 3) Некроз та десквамація епітелію верхівок окремих ворсинок (A). Лімфоїдна інфільтрація власної пластинки окремих ворсинок (B). Гематоксилін та еозин, $\times 100$; 4) Десквамація епітелію та некроз власної пластинки верхівок ворсинок. Ван Гізон, $\times 50$; IV дослідна група: 1) Дистрофія та некроз епітелію ворсинок (A). Лімфоїдна інфільтрація власної пластинки (B), гіперплазія крипт (C). набряк м'язового шару (D). Гематоксилін та еозин, $\times 100$; 2) Дистрофія та некроз епітелію ворсинок (A). Лімфоїдна інфільтрація основної пластинки (B). Гіперплазія епітелію крипт (C). Гематоксилін та еозин, $\times 100$; 3) Некроз ворсинок (A) та атрофія слизової оболонки (B). Ван Гізон, $\times 50$; 4) Десквамація епітелію, некроз верхівок ворсинок (A) та лімфоцитарна інфільтрація власної пластинки (B). Гематоксилін та еозин, $\times 50$.

У тонкому кишечнику щурів IV дослідної групи, яким застосовували NP $GdVO_4:Eu^{3+}$ в концентрації $2,0 \text{ мг/дм}^3$ питної води ($\approx 0,30 \text{ мг/кг}$ маси тіла), вже на 14 добу спостерігали дистрофічні зміни: некроз та втрату внутрішньої структури ворсинок, збільшення крипт, потовщення та набряк циркулярного м'язового шару, надмірну лімфоцитарну інфільтрацію власної пластинки. За подальшого застосування наночастинок ортованадату гадолінію (28-56 доби) дистрофічні зміни у товстому кишечнику щурів прогресували: ворсинки були ознаками руйнації верхівок (в окремих випадках вони були зруйновані повністю). У цей період досліджу спостерігали гомогенізацію власної пластинки, збільшення келихоподібних клітин та видовження крипт, а також гіперплазію епітелію. Вплив ортованадату гадолінію у дозі $\approx 0,30 \text{ мг/кг}$ маси тіла, що відповідає концентрації $2,0 \text{ мг/дм}^3$ питної води, супроводжувався значними ознаками руйнування слизової оболонки кишечника щурів: у просвіті кишечника відзначали фрагменти тканин ворсинок, а в окремих випадках від ворсинок залишалися тільки оболонки з базальної мембрани та стінок судин, спостерігали атрофію слизового шару в цілому, а також відзначали значну інфільтрацію лімфоцитами елементів слизової оболонки. Через 14 діб після припинення застосування ортованадату гадолінію у концентрації 2 мг/дм^3 спостерігали лише часткові ознаки відновлення структури слизової оболонки: зберігалися окремі фрагменти епітеліального покриву та базальної мембрани, між криптами знаходилися ділянки лімфоїдної інфільтрації, а загалом практично у всіх ворсинках слизової оболонки мав місце некроз власної пластинки (рис. 3.4).

3.2.2 Біохімічні показники плазми крові білих щурів за впливу наночастинок ортованадату гадолінію

Концентрація загального холестеролу (ЗХС) у плазмі крові щурів II дослідної групи, для яких у питну воду додавали NP $GdVO_4:Eu^{3+}$ у концентрації $0,2 \text{ мг/дм}^3$, через 14 діб мала тенденцію до підвищення, а на 28 добу досліджу знижувалася відносно контролю на $17,8 \%$ ($p < 0,05$). На 42 добу

концентрація ЗХЛ також була нижчою на 11,3 % ($p < 0,05$) від показника контролю, а на 56 добу підвищувалася відносно контролю на 8,3 % ($p < 0,05$). Через 14 діб після припинення застосування NP GdVO₄:Eu³⁺ спостерігали лише тенденцію до підвищення концентрації ЗХС. У плазмі крові щурів III дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺ 1,0 мг/дм³ питної води) через 14 діб спостерігали лише тенденцію до зниження концентрації ЗХС, тоді як на 28 і 42 доби досліді концентрація була нижчою за контрольний показник на 17,8 і 7,4 % ($p < 0,05$) відповідно, а на 56 добу перевищувала показник у щурів контрольної групи на 23,2 % ($p < 0,05$). Через 14 діб після припинення застосування NP GdVO₄:Eu³⁺ концентрації ЗХС у плазмі крові щурів III дослідної групи мала тенденцію до підвищення. За застосування наночастинок ортованадату гадолінію в концентрації 2,0 мг/дм³ питної води щури (IV дослідної групи) концентрація ЗХС у плазмі крові на 14, 28 і 42 доби досліді вірогідно знижувалася відносно контролю на 13,1; 16,0 і 6,9 % відповідно ($p < 0,05$), тоді як на 56 добу та через 14 діб після припинення застосування – зростала на 26,8 і 26,9 % відповідно ($p < 0,05$) (табл. 3.2).

За застосування наночастинок ортованадату гадолінію в концентрації 0,2 мг/дм³ питної води (щури II дослідної групи) концентрація ЗЛ у їх плазмі крові на 14 добу мала тенденцію до підвищення, а на 28, 42 та 56 доби досліді знижувалася на 27,0; 17,1 та 8,1 % відповідно ($p < 0,05$). Через 14 діб після припинення застосування наночастинок ортованадату гадолінію щурам II дослідної групи концентрація ЗЛ у їх плазмі крові була близькою до показника тварин контрольної групи. Застосування щурам II дослідної групи в концентрації (NP GdVO₄:Eu³⁺ 1,0 мг/дм³ питної води супроводжувалося на 14 добу досліді тенденцією до збільшення концентрації ЗЛ у плазмі крові, тоді як через 28, 42 та 56 діб їх концентрація знижувалася на 29,9; 17,8 та 11,4 % відповідно ($p < 0,05$), порівняно з показником у плазмі крові щурів контрольної групи.

Таблиця 3.2.

Показники обміну ліпідів у щурів, за застосування наночастинок ортованадату гадолінію ($M \pm m$, $n=7$)

Група тварин	Період досліджень, доба				
	14	28	42	56	14 після припинення застосування
ЗХС, мМоль/дм ³					
I Контрольна	2,29±0,028	2,19±0,042	2,04±0,036	1,68±0,017	1,60±0,039
II дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 0,2 мг/дм ³	2,39±0,027	1,80±0,029*	1,81±0,036*	1,82±0,046*	1,74±0,026
III дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 1,0 мг/дм ³	2,21±0,029	1,80±0,039*	1,89±0,039*	2,07±0,032*	1,69±0,034
IV дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 2,0 мг/дм ³	1,99±0,047*	1,84±0,027*	1,90±0,026*	2,13±0,036*	2,03±0,044*
ЗЛ, г/дм ³					
I Контрольна	0,91±0,023	1,37±0,020	1,29±0,025	1,23±0,022	1,10±0,020
II дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 0,2 мг/дм ³	1,00±0,028	1,00±0,018*	1,07±0,024*	1,13±0,024*	1,05±0,028
III дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 1,0 мг/дм ³	0,96±0,027	0,96±0,029*	1,06±0,023*	1,09±0,017*	1,01±0,024
IV дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 2,0 мг/дм ³	1,00±0,025	1,09±0,020*	1,03±0,024*	0,96±0,027*	0,94±0,018*
ТГЛ, мМоль/дм ³					
I Контрольна	3,02±0,039	2,87±0,032	2,50±0,026	2,34±0,025	2,08±0,031
II дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 0,2 мг/дм ³	2,79±0,024*	2,73±0,041*	2,47±0,038	2,39±0,033	2,15±0,026
III дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 1,0 мг/дм ³	2,58±0,022*	2,65±0,024*	2,45±0,028	2,42±0,032	2,13±0,030
IV дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 2,0 мг/дм ³	2,34±0,038*	2,55±0,037*	2,27±0,035*	2,18±0,031*	2,32±0,023*

Примітка: * – $p < 0,05$ – порівняно з показником у тварин контрольної групи.

Через 14 діб після припинення застосування наночастинок ортованадату гадолінію концентрація ЗЛ у плазмі щурів III дослідної групи мала тенденцію до зниження. У щурів IV дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺ у концентрації 2,0 мг/дм³ питної води) на 14 добу досліду спостерігали тенденцію до підвищення концентрації ЗЛ у їх плазмі крові, тоді як через 28, 42 і 56 діб застосування ортованадату гадолінію та 14 діб після припинення його застосування концентрація ЗЛ у плазмі крові тварин IV дослідної групи була нижча від показника контролю на 20,4; 20,2; 22,0 і 17,3 % відповідно (p<0,05) (табл. 3.2).

Концентрація тригліцеридів (ТГЛ) у плазмі крові щурів II дослідної групи, яким застосовували NP GdVO₄:Eu³⁺ у концентрації 0,2 мг/дм³ питної води, через 14 і 28 діб знижувалася відносно контролю на 7,6 і 4,9 % (p<0,05) відповідно, на 42 добу і до закінчення досліду вірогідної різниці порівняно з показником у щурів контрольної групи не спостерігали. У щурів III дослідної групи, для яких введена доза NP GdVO₄:Eu³⁺ становила ≈0,15 мг/кг маси тіла (1,0 мг/дм³ питної води), концентрація ТГЛ у плазмі крові на 14 і 28 доби досліду була меншою за показник у тварин контрольної групи на 14,6 і 7,7 % (p<0,05) відповідно, а через 42 доби, і до закінчення досліду вірогідної різниці не спостерігали. За застосування наночастинок ортованадату гадолінію в дозі ≈0,30 мг/кг маси тіла (2,0 мг/дм³ питної води) щурам IV дослідної групи призводило до зниження концентрації ТГЛ у їх плазмі крові на 14, 28, 42 і 56 доби досліду порівняно з показниками контролю на 22,5; 11,1; 9,2 і 6,8 % (p<0,05) відповідно, тоді як через 14 діб після припинення застосування NP GdVO₄:Eu³⁺ концентрація ТГЛ зростала на 11,5 % (p<0,05) (табл. 3.2).

У разі застосування щурам II дослідної групи наночастинок ортованадату гадолінію в дозі ≈0,03 мг/кг маси тіла (0,2 мг/дм³ питної води) концентрація ДК у їх плазмі крові на 14 добу перевищувала показник у щурів контрольної групи на 6,1 % (p<0,05); на 28 добу досліду їх концентрація дещо знижувалася, проте мала тенденцію до підвищення, а на 42 добу була меншою від показника контролю на 12,2 % (p<0,05). На 56 добу концентрація ДК у плазмі крові щурів

II дослідної групи була нижчою за контрольний показник на 57,4 % ($p < 0,05$), а через 14 діб після припинення застосування наночастинок ортованадату гадолінію близькою до показника у щурів контрольної групи. У плазмі крові щурів III дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺ 1,0 мг/дм³ питної води) концентрація ДК на 14 добу досліду була на рівні показника у тварин контрольної групи; через 28 діб досліду зростала на 7,7 % порівняно з показником контролю ($p < 0,05$), а на 42 і 56 доби досліду перевищувала показник у тварин контрольної групи на 4,9 і 6,6 % відповідно ($p < 0,05$). Через 14 діб після припинення застосування наночастинок концентрація ДК у плазмі крові щурів III дослідної групи була на рівні показника контролю. У плазмі крові щурів IV дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺ 2,0 мг/дм³ питної води) концентрація ДК була більшою від показника у тварин контрольної групи через 14 діб на 4,5%; 28 діб – на 9,7%; 42 доби – на 11,0%; 56 діб – на 13,3% а через 14 діб після припинення застосування препарату на 4,9 % відповідно ($p < 0,05$) (табл. 3.3).

Концентрація малонового діальдегіду (МДА) у плазмі крові щурів II дослідної групи, які отримували NP GdVO₄:Eu³⁺ у дозі $\approx 0,03$ мг/кг маси тіла (0,2 мг/дм³ питної води), через 14 діб від початку застосування була нижчою від показника контролю на 3,9 %, через 28 – на 4,6 %, через 42 доби – на 4,8 %, через 56 – на 4,1 % ($p < 0,05$), а через 14 діб після припинення застосування наночастинок різниця була невірогідною. У щурів III дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺ 1,0 мг/дм³ питної води) концентрація МДА у плазмі крові на 14 добу досліду була меншою від показника у контролі на 6,3 % ($p < 0,05$), тоді як на 28 добу перевищувала показник у тварин контрольної групи на 4,6 % ($p < 0,05$). На 42 та 56 доби застосування наночастинок ортованадату гадолінію, а також через 14 діб після припинення їх застосування змін концентрації МДА порівняно з контролем не спостерігали. За застосування наночастинок ортованадату гадолінію щурам IV дослідної групи у дозі $\approx 0,30$ мг/кг маси тіла (2,0 мг/дм³ питної води), концентрація МДА у плазмі крові тварин на 14 добу не відрізнялася від показника у щурів контрольної групи.

Таблиця 3.3.

Показники перекисного окиснення ліпідів у плазмі крові щурів за застосування наночастинок ортованадату гадолінію, ($M \pm m$, $n=7$)

Група тварин	Період досліджень, доба				
	14	28	42	56	14 після припинення застосування
ДК, мкМоль/дм ³					
I Контрольна	51,51±0,59	51,22±0,48	49,40±0,39	46,32±0,53	43,45±0,32
II дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 0,2 мг/дм ³	54,63±0,53*	53,03±0,50	43,38±0,46*	43,80±0,49*	43,46±0,34
III дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 1,0 мг/дм ³	51,95±0,49	55,14±0,53*	51,84±0,52*	49,40±0,42*	44,68±0,44
IV дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 2,0 мг/дм ³	53,83±0,41*	56,19±0,57*	54,85±0,49*	52,50±0,56*	45,57±0,42*
МДА, ΔD/см ³					
I Контрольна	9,86±0,094	9,35±0,083	9,26±0,075	9,00±0,076	8,30±0,051
II дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 0,2 мг/дм ³	9,48±0,084*	8,92±0,059*	8,82±0,053*	8,63±0,062*	8,30±0,074
III дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 1,0 мг/дм ³	9,24±0,065*	9,78±0,060*	9,46±0,084	8,84±0,052	8,40±0,048
IV дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 2,0 мг/дм ³	9,75±0,072	9,77±0,052*	9,77±0,066*	8,90±0,067	8,54±0,075
Загальна АОА, % інгібіції					
I Контрольна	63,36±0,89	62,08±0,61	62,50±0,63	61,61±0,66	61,37±0,70
II дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 0,2 мг/дм ³	65,58±0,87	69,24±0,73*	69,82±0,59*	69,03±0,55*	67,66±0,78*
III дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 1,0 мг/дм ³	61,62±0,80	57,55±0,62*	57,45±0,85*	55,50±0,61*	56,56±0,63
IV дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 2,0 мг/дм ³	61,20±0,62	55,27±0,66*	54,44±0,53*	52,41±0,62*	54,28±0,61*

Примітка: * – $p < 0,05$ – порівняно з показником у тварин контрольної групи.

На 28 і 42 доби спостерігали підвищення концентрації МДА порівняно з контролем на 4,5 і 5,4 % відповідно ($p < 0,05$), тоді як на 56 добу і через 14 діб після припинення застосування концентрація МДА не відрізнялася від показника контролю (табл. 3.3).

Значення загальної АОА у плазмі крові щурів II дослідної групи, які отримували NP $GdVO_4:Eu^{3+}$ в концентрації 0,2 мг/дм³ питної води, упродовж досліду були вищими від показників у тварин контрольної групи: через 14 діб на 3,5 % (тенденція до зростання), а через 28; 42; 56 діб застосування та через 14 діб після припинення застосування наночастинок вірогідно зростали на 11,5 %; 11,7 %; 10,3 % та 10,2 % відповідно ($p < 0,05$) порівняно з показником у щурів контрольної групи. У плазмі крові щурів III дослідної групи (NP $GdVO_4:Eu^{3+}$ в концентрації 1,0 мг/дм³ питної води) показник загальної АОА упродовж досліду зменшувався і на 14 добу застосування вказаної сполуки був меншим від показника контролю на 2,8% (тенденція до зменшення), а на 28; 42; 56 доби різниця становила 7,3 %; 8,5 % і 11,4 % відповідно ($p < 0,05$). Через 14 діб після припинення застосування наночастинок досліджуваної сполуки показник загальної АОА не відрізнявся від контролю. За застосування наночастинок ортованадату гадолінію в концентрації 2,0 мг/дм³ питної води (IV дослідна група) на 14 добу досліду спостерігали зменшення загальної АОА на 3,4%, а через 28; 42; 56 діб показник АОА був меншим, ніж у щурів контрольної групи на 11,0 %; 12,9 % та 16,3 % відповідно ($p < 0,05$). Через 14 діб після припинення застосування наночастинок ортованадату гадолінію показник АОА дещо зростав, але був меншим від показника контролю на 11,3 % ($p < 0,05$) (табл. 3.3).

Активність каталази у плазмі крові щурів II дослідної групи, які отримували NP $GdVO_4:Eu^{3+}$ в дозі $\approx 0,03$ мг/кг маси тіла (0,2 мг/дм³ питної води), протягом періоду досліду знижувалася і була меншою за контрольний показник ($p < 0,05$): через 14 діб на 40,9 %, через 28 діб – на 23,1 %, через 42 доби – на 11,6 %, через 56 діб – на 18,0 %, а через 14 діб після припинення застосування досліджуваної сполуки на 21,5 % ($p < 0,05$). Більш вираженим було

зниження активності каталази у плазмі крові щурів III дослідної групи – (NP GdVO₄:Eu³⁺ в концентрації 1,0 мг/дм³ питної води). Так, через 14 діб її активність була меншою від показника у щурів контрольної групи на 44,1 %, через 28 діб – на 63,3 %; через 42 доби – на 29,9 %; через 56 діб – на 17,1 % (p<0,05), а через 14 діб після припинення застосування наночастинок досліджуваної сполуки на 65,8 % меншою від контролю (p<0,05). За застосування наночастинок ортованадату гадолінію в концентрації 2,0 мг/дм³ питної води щури (IV дослідної групи) активність каталази їх у плазмі крові на 14 добу досліду була меншою на 20,2 % від показника контролю (p<0,05); на 28 добу – лише на 6,0 %, тоді як на 42 та 56 доби і через 14 діб після припинення застосування NP GdVO₄:Eu³⁺ її активність була меншою ніж у тварин контрольної групи на 54,2; 30,2 і 57,3 % відповідно (p<0,05) (табл. 3.4).

Активність АЛАТ у плазмі крові щурів II дослідної групи, які отримували NP GdVO₄:Eu³⁺ в концентрації 0,2 мг/дм³ питної води була меншою від показника у тварин контрольної групи (p<0,05): через 14 діб на 30,3 %, через 28 діб – на 23,2 %, через 42 доби – на 38,3 %, через 56 діб – на 35,6 %, а через 14 діб після припинення застосування наночастинок сполуки на 9,6 %. Активність АЛАТ у плазмі крові щурів III дослідної групи, які отримували NP GdVO₄:Eu³⁺ в дозі ≈0,15 мг/кг маси тіла (1,0 мг/дм³ питної води), на 14 добу досліду була нижчою за показник контролю на 27,2 % (p<0,05), тоді як через 28, 42 і 56 діб перевищувала показник у тварин контрольної групи (p<0,05) на 25,7; 34,2 і 15,2 % відповідно, а через 14 діб після припинення застосування наночастинок знову знижувалася відносно контролю на 14,9 % (p<0,05). Активність АЛАТ у плазмі крові щурів IV дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺ 2,0 мг/дм³ питної води) на 14, 28, 42 і 56 добу перевищувала контрольний показник на 9,6; 69,3; 57,9 і 35,2 % відповідно (p<0,05), а через 14 діб після припинення застосування наночастинок – знижувалася відносно контролю на 14,4 % (p<0,05) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4.

Активність ензимів у плазмі крові щурів за застосування наночастинок ортованадату гадолінію, ($M \pm m$, $n=7$)

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

Примітка: * – $p < 0,05$ – порівняно з показником у тварин контрольної групи.

Активність АсАТ у плазмі крові щурів II дослідної групи, які отримували NP GdVO₄:Eu³⁺ в дозі $\approx 0,03$ мг/кг маси тіла (0,2 мг/дм³ питної води), на 14 і 42 доби їх застосування була нижче за контрольний показник на 8,4 і 12,6 % ($p < 0,05$), тоді як через 28 і 56 діб та через 14 діб після припинення застосування наночастинок її активність була на рівні контролю. У плазмі крові щурів III дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺ 1,0 мг/дм³ питної води), активність АсАТ протягом усього терміну досліджень була нижчою за показник у тварин контрольної групи через 14, 28, 42, 56 діб та 14 діб після припинення застосування наночастинок на 18,2; 35,6; 43,5; 48,8 і 35,8 % відповідно ($p < 0,05$). Активність АсАТ у щурів IV дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺ 2,0 мг/дм³ питної води): на 14, 28, 42, 56 доби та через 14 діб після припинення застосування наночастинок була меншою від показника у тварин контрольної групи на 24,7; 32,5; 39,7; 48,4 і 55,8 % відповідно ($p < 0,05$) (табл. 3.4).

Коефіцієнт де Рітіса (відношення активності АсАТ до АлАТ) за весь період досліду у щурів I контрольної групи у середньому становив 1,25; у разі застосування NP GdVO₄:Eu³⁺ в дозі $\approx 0,03$ мг/кг маси тіла (0,2 мг/дм³ питної води) – 1,67; за застосування NP GdVO₄:Eu³⁺ в концентрації 1,0 мг/дм³ питної води (щури III дослідної групи) – 0,83, а за застосування NP GdVO₄:Eu³⁺ в концентрації 2,0 мг/дм³ питної води (щури IV дослідної групи) – 0,60. Слід зазначити, що коефіцієнт де Рітіса (нормативні значення 0,91-1,75) після припинення застосування ортованадату гадолінію приходив до нормативних значень у плазмі крові щурів II і III дослідних груп, тоді як у тварин IV дослідної групи він залишався нижче межі референтного значення (рис. 3.5).

Концентрація вітаміну В₂ у плазмі крові щурів II дослідної групи (наночастинок ортованадату гадолінію 0,2 мг/дм³ питної води) вірогідно перевищувала показник у тварин контрольної групи протягом усього періоду досліду. Так, на 14 добу концентрація вітаміну В₂ була більшою від контролю на 54,8 %, на 28 добу – у 2,3 рази, на 42 добу – на 25,1 %, на 56 добу – на 24,1 %, а через 14 діб після припинення застосування ортованадату гадолінію у вказаній концентрації – на 24,0 %. У плазмі крові щурів III дослідної групи (NP

GdVO₄:Eu³⁺ 1,0 мг/дм³ питної води) концентрація вітаміну В₂ на 14 добу перевищувала показник контролю на 52,9 %, на 28 добу – у 2,1 рази, на 42 добу – на 35,7 %, на 56 добу – на 43,5 %, а через 14 діб після припинення застосування наночастинок – на 24,9 % (p<0,05).

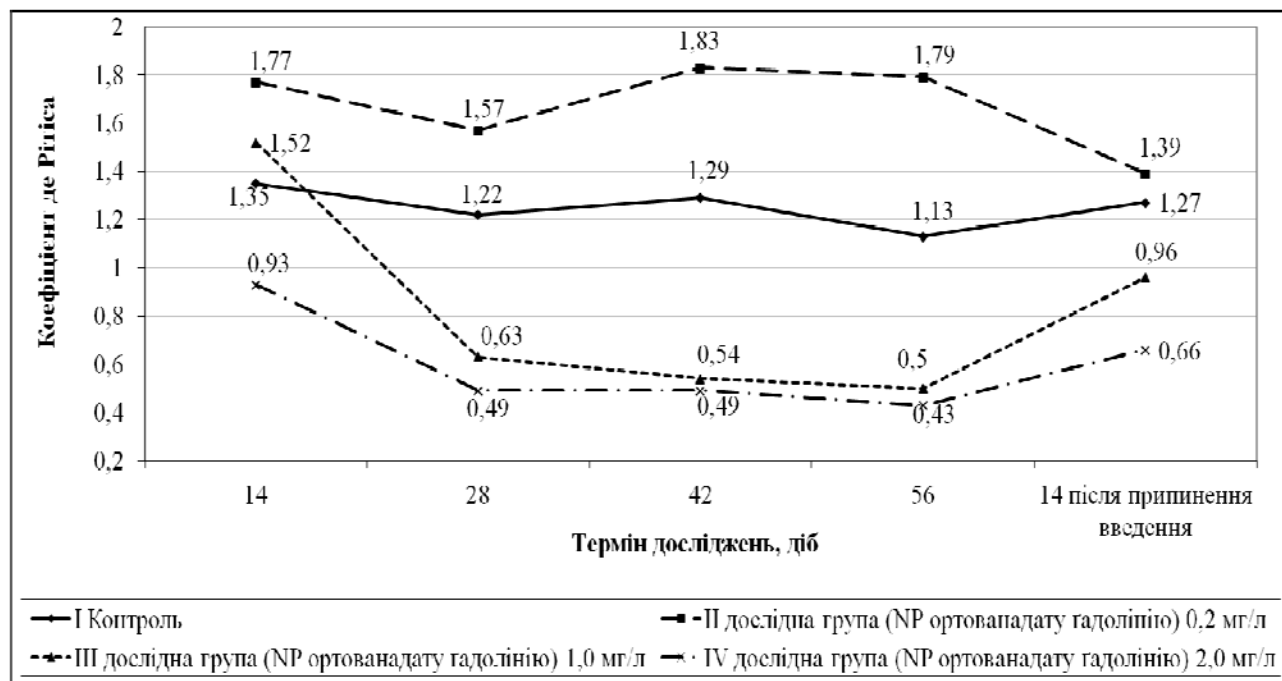


Рис. 3.5. Коефіцієнт де Рітиса у плазмі крові щурів за застосування наночастинок ортованадату гадолінію у різних дозах, (M±m, n=7).

У щурів IV дослідної групи за застосування наночастинок ортованадату гадолінію в дозі $\approx 0,30$ мг/кг маси тіла (2,0 мг/дм³ питної води) на 14 і 28 доби спостерігали вірогідне збільшення концентрації вітаміну В₂ у плазмі крові відносно контролю на 89,1 % і 2,4 рази відповідно; на 42 добу концентрація вітаміну В₂ зменшувалася порівняно з контролем на 35,3 % (p<0,05). Через 56 діб концентрація вітаміну В₂ у щурів IV дослідної групи була близькою до контролю, а через 14 діб після припинення застосування наночастинок перевищувала контроль на 13,9 % (p<0,05) (табл. 3.5).

Концентрація вітаміну А в плазмі крові щурів II дослідної групи, яким застосовували ортованадат гадолінію в дозі $\approx 0,03$ мг/кг маси тіла (0,2 мг/дм³ питної води) упродовж дослідження не відрізнялася від контролю.

Таблиця 3.5.

Концентрація деяких вітамінів у плазмі крові щурів, яким застосовували наночастинки ортованадату гадолінію ($M \pm m, n=7$)

Група тварин	Період досліджень, доба				
	14	28	42	56	14 після припинення застосування
Вітамін В ₂ , нМоль/дм ³					
I Контрольна	173,98±3,63	149,06±3,18	139,89±3,05	120,36±3,04	99,56±3,19
II дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 0,2 мг/дм ³	269,29±4,40*	341,11±2,93*	174,99±4,23*	149,32±3,49*	123,47±2,72*
III дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 1,0 мг/дм ³	265,99±3,56*	315,33±3,65*	189,90±3,22*	172,73±3,71*	124,37±3,23*
IV дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 2,0 мг/дм ³	328,91±3,97*	355,4±5,18*	90,52±3,36*	121,59±3,00	113,43±2,37*
Вітамін А, мМоль/дм ³					
I Контрольна	5,20±0,30	3,78±0,3	5,41±0,12	5,51±0,24	5,71±0,27
II дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 0,2 мг/дм ³	5,35±0,23	3,88±0,38	6,12±0,22	6,42±0,26	6,02±0,26
III дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 1,0 мг/дм ³	3,47±0,24*	5,20±0,20*	6,63±0,27*	7,14±0,27*	6,84±0,26*
IV дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 2,0 мг/дм ³	3,27±0,21*	5,92±0,37*	7,04±0,32*	7,35±0,34*	6,33±0,29
Вітамін Е, мМоль/дм ³					
I Контрольна	18,19±0,18	17,63±0,17	17,82±0,12	17,45±0,21	16,52±0,16
II дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 0,2 мг/дм ³	17,82±0,17	17,17±0,16	16,80±0,14*	16,80±0,20	16,52±0,23
III дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 1,0 мг/дм ³	18,56±0,20	16,98±0,21	16,89±0,22	17,26±0,18	17,17±0,17
IV дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 2,0 мг/дм ³	18,93±0,26	18,50±0,19*	18,37±0,22*	17,72±0,21	17,91±0,27*

Примітка: * – $p < 0,05$ – порівняно з показником у тварин контрольної групи.

У плазмі крові щурів III дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺ 1,0 мг/дм³ питної води) на 14 добу досліду концентрація вітаміну А була нижче показника контролю на 33,3 % (p<0,05), тоді як на 28; 42; 56 доби та через 14 діб після припинення застосування наночастинок ортованадату гадолінію перевищувала показник у тварин контрольної групи на 37,6; 22,6; 29,6 і 19,8 % відповідно (p<0,05). За застосування наночастинок ортованадату гадолінію в концентрації 2,0 мг/дм³ питної води (щури IV дослідної групи), на 14 добу досліду концентрація вітаміну А в їх плазмі крові знижувалася порівняно з контролем на 37,1 % (p<0,05), тоді як на 28; 42 і 56 доби перевищувала показник у тварин контрольної групи на 56,6; 30,1 і 34,8 % відповідно (p<0,05), а через 14 діб після припинення застосування була на рівні показника контролю (табл. 3.5).

Концентрація вітаміну Е в плазмі крові щурів II дослідної групи (наночастинок ортованадату гадолінію 0,2 мг/дм³ питної води) лише на 42 добу досліду була меншою від показника у тварин контрольної групи на 5,7 % (p<0,05), тоді як в інші періоди досліду була на рівні контролю. У плазмі крові щурів III дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺ 1,0 мг/дм³ питної води) концентрація вітаміну Е в усі періоди досліджень була на рівні показника у тварин контрольної групи. Концентрація вітаміну Е в плазмі крові щурів IV дослідної групи (наночастинок ортованадату гадолінію 2,0 мг/дм³ питної води) лише на 14 і 56 доби була на рівні показника у тварин контрольної групи, тоді як на 28 і 42 доби та через 14 діб після припинення застосування ортованадату гадолінію перевищував показник контролю на 4,9; 3,1 та 8,4 % відповідно (p<0,05) (табл. 3.5).

За застосування щурам II дослідної групи наночастинок ортованадату гадолінію в дозі $\approx 0,03$ мг/кг маси тіла (0,2 мг/дм³ питної води) уміст вітаміну В₂ в печінці перевищував показник у тварин контрольної групи на 14 добу у 2,1 рази, на 28 добу – у 4,1 рази, на 42 добу – у 6,2 рази, на 56 добу – у 3,8 рази, а через 14 діб після припинення застосування наночастинок – у 1,5 рази (p<0,05) (табл. 3.6).

Таблиця 3.6.

Уміст деяких вітамінів у печінці щурів, яким застосовували наночастинки ортованадату гадолінію ($M \pm m$, $n=7$)

Група тварин	Період досліджень, доба				
	14	28	42	56	14 після припинення застосування
Вітамін В ₂ , мг/кг					
I Контрольна	2,72±0,07	1,63±0,04	2,00±0,07	3,57±0,07	3,33±0,06
II дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 0,2 мг/дм ³	5,80±0,11*	6,65±0,06*	12,39±0,09*	13,56±0,06*	4,96±0,07*
III дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 1,0 мг/дм ³	6,06±0,10*	5,15±0,10*	10,84±0,11*	9,37±0,06*	5,15±0,07*
IV дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 2,0 мг/дм ³	12,23±0,12*	13,26±0,14*	4,86±0,06*	1,80±0,05*	3,10±0,06
Вітамін А, мг/кг					
I Контрольна	3,60±0,09	3,40±0,08	3,80±0,08	3,40±0,10	4,20±0,08
II дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 0,2 мг/дм ³	4,80±0,17*	4,60±0,07*	5,60±0,10*	5,40±0,10*	5,20±0,08*
III дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 1,0 мг/дм ³	6,00±0,12*	4,80±0,12*	4,80±0,12*	5,80±0,08*	5,30±0,07*
IV дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 2,0 мг/дм ³	6,60±0,12*	5,40±0,13*	5,40±0,09*	4,20±0,10*	4,20±0,15*
Вітамін Е, мг/кг					
I Контрольна	24,36±0,54	38,00±0,63	42,94±0,38	45,46±0,49	60,61±0,46
II дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 0,2 мг/дм ³	25,60±0,27	51,64±0,46*	50,82±0,64*	68,23±0,57*	68,73±0,45*
III дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 1,0 мг/дм ³	33,02±0,68*	36,92±0,50	48,19±0,60	47,89±0,44*	76,41±0,38*
IV дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 2,0 мг/дм ³	40,77±0,58*	42,58±0,49*	44,21±0,54	31,53±0,55*	48,82±0,41*

Примітка: * – $p < 0,05$ – порівняно з показником у тварин контрольної групи.

У щурів III дослідної групи, яким застосовували наночастинки ортованадату гадолінію в концентрації $\text{NP GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ 1,0 мг/дм³ питної води, уміст вітаміну В₂ у печінці був більшим від показника контролю на 14 добу у 2,2 рази; 28 добу – у 3,2 рази, 42 добу – у 5,4 рази, 56 добу – у 2,6 рази, а через 14 діб після припинення застосування ортованадату гадолінію – у 1,5 рази ($p < 0,05$). За застосування наночастинок ортованадату гадолінію в концентрації 2,0 мг/дм³ питної води (щури IV дослідної групи) на 14 і 28 доби спостерігали збільшення концентрації вітаміну В₂ у їх печінці порівняно з контролем в 4,5 і 8,2 рази відповідно ($p < 0,05$); на 42 добу уміст вітаміну В₂ був більшим, ніж у тварин контрольної групи в 2,4 рази ($p < 0,05$); на 56 добу – майже у 2 рази меншим ніж в контролі ($p < 0,05$), а через 14 діб після припинення застосування наночастинок не відрізнявся від контролю (табл. 3.6).

Уміст вітаміну А у печінці щурів II дослідної групи, яким застосовували наночастинки ортованадату гадолінію в концентрації 0,2 мг/дм³ питної води, був більшим, ніж у тварин контрольної групи, зокрема: через 14 діб на 33,3 %, 28 добу – 35,3 %, 42 добу – 47,4 %, через 56 діб – на 58,8 %, а через 14 діб після припинення застосування препарату – на 23,8 % ($p < 0,05$). У печінці щурів III дослідної групи, яким застосовували наночастинки ортованадату гадолінію в концентрації 1,0 мг/дм³ питної води, уміст вітаміну А був більшим від показника у тварин контрольної групи ($p < 0,05$) через 14 діб – на 66,9 %, 28 діб – на 41,2 %, 42 доби – 26,3 %, 56 діб – на 70,6 %, а через 14 діб після припинення його застосування – на 26,2 % ($p < 0,05$). Уміст вітаміну А в печінці щурів IV дослідної групи, яким застосовували наночастинки ортованадату гадолінію в концентрації 2,0 мг/дм³ питної води, перевищував показник контролю через 14 діб – на 83,3 %; 28 діб – на 59,1 %; 42 доби – на 42,1 %; 56 діб – на 23,5 % ($p < 0,05$), а через 14 діб після припинення застосування наночастинок вірогідно не відрізнявся від контролю (табл. 3.6).

За застосування щурам II дослідної групи наночастинок ортованадату гадолінію в концентрації 0,2 мг/дм³ питної води уміст вітаміну Е у їх печінці на 14 добу майже не відрізнявся від показника у тварин контрольної групи, тоді як

у наступні періоди досліджень перевищував контрольний показник ($p < 0,05$): через 28 діб на 35,9 %; 42 добу – 18,4 %; 56 діб – на 50,1 %, а через 14 діб після припинення застосування наночастинок – на 13,4 %. У щурів III дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺ 1,0 мг/дм³ питної води) уміст вітаміну Е в печінці на 14 добу перевищував показник у тварин контрольної групи на 35,6 % ($p < 0,05$); через 28 і 56 діб був на рівні показника контролю, через 42 доби перевищував показник у тварин контрольної групи на 12,2 %, а через 14 діб після припинення застосування наночастинок – на 26,1 % ($p < 0,05$). За застосування наночастинок ортованадату гадолінію в концентрації 2,0 мг/дм³ питної води щурам IV дослідної групи уміст вітаміну Е в печінці на 14 і 28 доби перевищував показник у тварин контрольної групи ($p < 0,05$) на 67,4 і 12,1 % відповідно, тоді як на 42 добу досліду був більший лише на 5,3 % ($p < 0,05$), а на 56 добу і через 14 діб після припинення застосування наночастинок, вміст вітаміну Е у печінці був нижчим від контролю ($p < 0,05$) на 30,6 і 19,5 % відповідно (табл. 3.6).

Уміст селену у печінці щурів II дослідної групи, яким застосовували ортованадат гадолінію в дозі $\approx 0,03$ мг/кг маси тіла (0,2 мг/дм³ питної води), на 14 добу був на рівні показника контролю, тоді як на 28; 42; 56 доби і через 14 діб після припинення введення наночастинок був нижчим, ніж у тварин контрольної групи ($p < 0,05$) на 27,6; 21,9; 15,7 і 19,7 % відповідно. У печінці щурів III дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺ в концентрації 1,0 мг/дм³ питної води, $\approx 0,15$ мг/кг маси тіла), уміст селену на 14 добу досліду був меншим ніж у тварин контрольної групи на 24,1 % ($p < 0,05$), на 28 добу хоча був меншим, але суттєво не відрізнявся від контролю, на 42 добу відзначали тенденцію до підвищення його вмісту у печінці, а на 56 добу – вміст селену перевищував показник контролю на 9,4 % ($p < 0,05$). Через 14 діб після припинення застосування наночастинок ортованадату гадолінію у печінці щурів II дослідної групи реєстрували зниження вмісту селену на 30,0 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем (табл. 3.7).

Таблиця 3.7.

Уміст деяких мікроелементів у печінці щурів за застосування наночастинок ортованадату гадолінію ($M \pm m$, $n=7$)

Група тварин	Період досліджень, доба				
	14	28	42	56	14 після припинення застосування
Селен, мг/кг					
I Контрольна	1,12±0,05	1,34±0,05	1,28±0,03	1,27±0,01	1,20±0,04
II дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 0,2 мг/дм ³	1,13±0,07	0,97±0,05*	1,00±0,05*	1,05±0,04*	0,97±0,03*
III дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 1,0 мг/дм ³	0,85±0,05*	1,26±0,03	1,39±0,02	1,39±0,03*	0,84±0,04*
IV дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 2,0 мг/дм ³	0,75±0,05*	1,16±0,04*	1,32±0,04	1,40±0,04*	0,69±0,02*
Мідь, мг/кг					
I Контрольна	4,75±0,05	4,48±0,06	4,38±0,04	4,44±0,05	4,28±0,04
II дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 0,2 мг/дм ³	4,89±0,07	4,55±0,08	4,65±0,04*	4,65±0,03*	4,30±0,05
III дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 1,0 мг/дм ³	5,03±0,07*	4,80±0,05*	4,62±0,03*	3,99±0,05*	4,00±0,07*
IV дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 2,0 мг/дм ³	5,38±0,03*	5,22±0,05*	5,21±0,05*	4,10±0,04*	4,03±0,08*
Цинк, мг/кг					
I Контрольна	42,93±0,34	42,18±0,44	41,98±0,58	33,80±0,34	32,58±0,39
II дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 0,2 мг/дм ³	42,81±0,36	43,49±0,38	45,18±0,41*	36,90±0,52*	33,36±0,45
III дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 1,0 мг/дм ³	35,01±0,37*	38,19±0,51*	34,43±0,54*	31,24±0,44*	33,31±0,66
IV дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 2,0 мг/дм ³	36,93±0,51*	39,88±0,41*	36,73±0,38*	32,04±0,39*	33,76±0,67

Примітка: * – $p < 0,05$ – порівняно з показником у тварин контрольної групи.

Схожою була динаміка вмісту селену у печінці щурів IV дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺ в концентрації 2,0 мг/дм³ питної води, ≈0,30 мг/кг маси тіла): на 14 і 28 доби досліду спостерігали зниження вмісту селену у печінці щурів на 33,0 і 13,4 % відповідно, на 42 добу його уміст був вищим, ніж у контролі, проте показник був не вірогідним, а на 56 добу досліду перевищував показник контролю на 10,2 % (p<0,05). Через 14 діб після припинення застосування наночастинок ортованадату гадолінію реєстрували зниження вмісту селену у печінці щурів IV дослідної групи на 42,5 % (p<0,05) (табл. 3.7).

За введення щурам II дослідної групи ортованадату гадолінію в дозі ≈0,03 мг/кг маси тіла (0,2 мг/дм³ питної води) збільшення вмісту міді у печінці тварин відносно контролю спостерігали протягом усього періоду досліду, проте вірогідними були показники лише через 42 і 56 діб і становили 6,2 і 4,7 % відповідно. У печінці щурів III дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺ в концентрації 1,0 мг/дм³ питної води) уміст міді був більшим від показника контролю через 14, 28 і 42 доби досліду на 5,9; 7,1 і 5,5 % (p<0,05) відповідно, тоді як на 56 добу і через 14 діб після припинення застосування наночастинок реєстрували зниження його вмісту на 10,1 і 6,5 % відповідно порівняно з контролем (p<0,05). Як і у тварин III дослідної групи вміст міді у печінці щурів IV дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺ в концентрації 2,0 мг/дм³ питної води) через 14, 28 і 42 доби досліду був більшим від показника контролю на 13,3; 16,5 і 18,9 % (p<0,05) відповідно. На 56 добу досліду і через 14 діб після припинення застосування наночастинок вміст міді у печінці щурів IV дослідної групи був меншим на 7,7 і 5,8 % порівняно з контролем (p<0,05) (табл. 3.7).

За застосування наночастинок ортованадату гадолінію з питною водою в концентрації 0,2 мг/дм³ уміст міді в печінці щурів I дослідної групи на 14 і 28 доби досліду не відрізнявся від показника у тварин контрольної групи, тоді як на 42 і 56 доби був вищим від контролю (p<0,05) на 7,6 і 9,2 % відповідно, а через 14 діб після припинення застосування наночастинок не відрізнявся від контролю. У печінці щурів III дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺ в концентрації 1,0 мг/дм³ питної води) на 14, 28, 42 і 56 доби досліду вміст цинку був меншим

ніж в контролі на 18,4; 9,4; 18,0 і 7,6 % відповідно ($p < 0,05$), тоді як через 14 діб після припинення застосування наночастинок його уміст вірогідно не відрізнявся від контролю. Подібною була закономірність умісту цинку за періодами досліду у печінці щурів IV дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺ в концентрації 2,0 мг/дм³ питної води): на 14, 28, 42 і 56 доби досліду його уміст був меншим від показника контролю на 14,0; 5,5; 12,5 і 5,2 % відповідно ($p < 0,05$), тоді як через 14 діб після припинення застосування наночастинок сполуки вірогідно не відрізнявся від контролю (табл. 3.7).

3.2.3 Клінічні та патоморфологічні зміни в організмі білих щурів за дії наночастинок ортованадату лантану.

Клінічні спостереження за щурами як контрольної, так і дослідних груп, показали, що загальний стан організму тварин протягом 56 добового застосування наночастинок ортованадату лантану 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). Загибелі тварин за весь період спостереження в усіх дослідних групах не спостерігали.

На рис. 3.6 наведена динаміка маси тіла щурів упродовж досліду. Так, у разі застосування наночастинок ортованадату лантану з питною водою в концентрації 0,2 мг/дм³ протягом усього досліду не спостерігали вірогідної різниці між масою тіла щурів II дослідної та I контрольної груп.

За застосування наночастинок ортованадату лантану в концентрації 1,0 мг/дм³ питної води, з 14 по 28 добу не спостерігали різниці між масою тіла щурів I контрольної та III дослідної груп, тоді як на 42 і 56 доби досліду було встановлено тенденцію до збільшення маси тіла тварин III дослідної групи на 10,9 і 6,9 % відповідно порівняно з контролем. Через 14 діб після припинення застосування наночастинок ортованадату лантану маса тіла щурів III дослідної групи перевищувала показник контролю на 11,6 % ($p < 0,05$).

Маса тіла щурів у IV дослідній групі, які отримували наночастинок

ортованадату лантану в концентрації 2,0 мг/дм³ питної води на 14 добу досліду була на рівні показника у тварин контрольної групи; на 28 і 42 доби перевищувала показник контролю на 4,6 і 14,1 %; тоді як на 56 добу була більшою, ніж у тварин контрольної групи на 29,3 % ($p < 0,05$). Після припинення застосування наночастинок ортованадату лантану маса тіла щурів IV дослідної групи перевищувала показник контролю на 6,9 %, проте не вірогідно.

Патологоанатомічний розтин щурів II і III дослідних груп показав відсутність органічних змін в усі періоди досліду. Колір шерстного покриву трупів щурів був білим з блискучим відтінком, слизові оболонки без змін, витікань з ротової, носової порожнин та ануса не спостерігали.

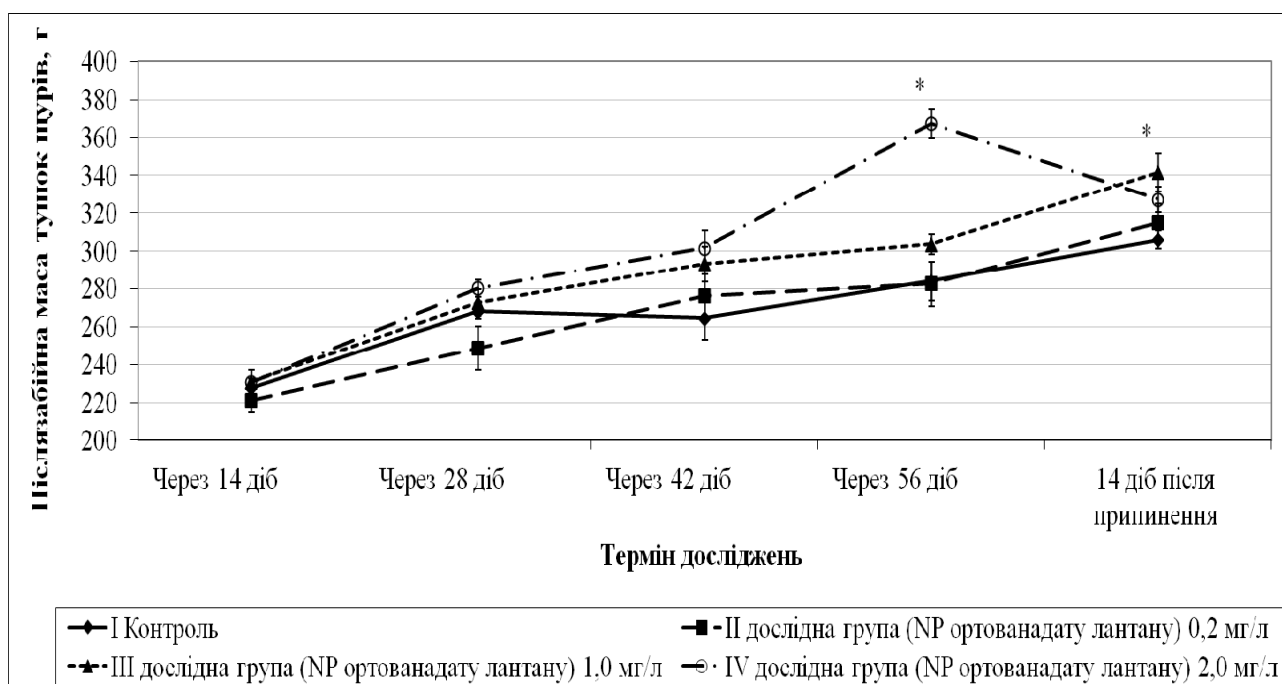


Рис. 3.6. Післязабійна маса тіла щурів за застосування наночастинок ортованадату лантану ($M \pm m$, $n=7$), * – $p < 0,05$ – порівняно з показником у тварин контрольної групи).

На розтині щурів контрольної та II і III дослідних груп не реєстрували змін слизових оболонок ротової порожнини, трахеї, глотки та стравоходу; у шлунку спостерігали залишки корму; гіперемію підшкірної клітковини не

відмічали; серце не збільшене в об'ємі, конусоподібної форми, консистенція міокарду пружна; печінка коричневого кольору, пружної консистенції, не збільшена в об'ємі; селезінка та підшлункова залоза – без змін; нирки коричневого кольору, не збільшені в об'ємі; судини брижі тонкого кишечника не кровонаповнені, ознак запалення в шлунку, тонкому та товстому кишечнику не виявлено. У щурів IV дослідної групи (отримували наночастинки ортованадату лантану в концентрації $2,0 \text{ мг/дм}^3$ питної води), починаючи з 28 доби досліду спостерігали здуття у сліпій кишці, а на 56 добу досліду – окрім цього печінка була світло-коричневого кольору, незначно збільшена в об'ємі, дряблї консистенції. Слід зазначити, що наведені зміни зникали через 14 діб після припинення застосування розчину наночастинок (рис. 3.7).

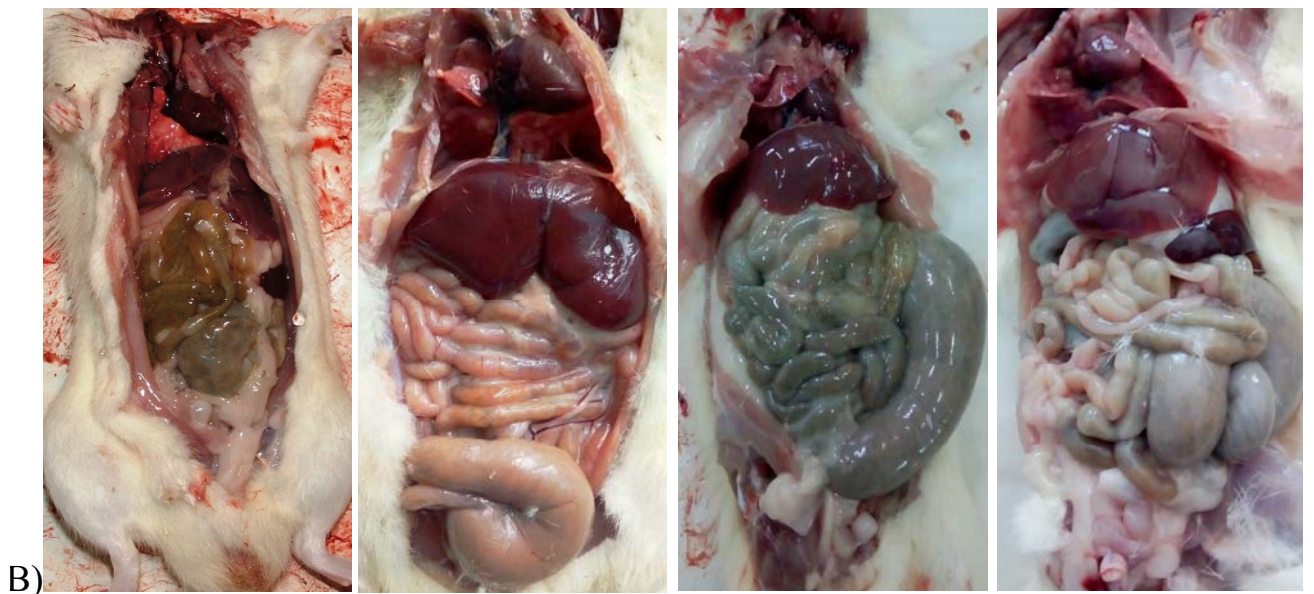
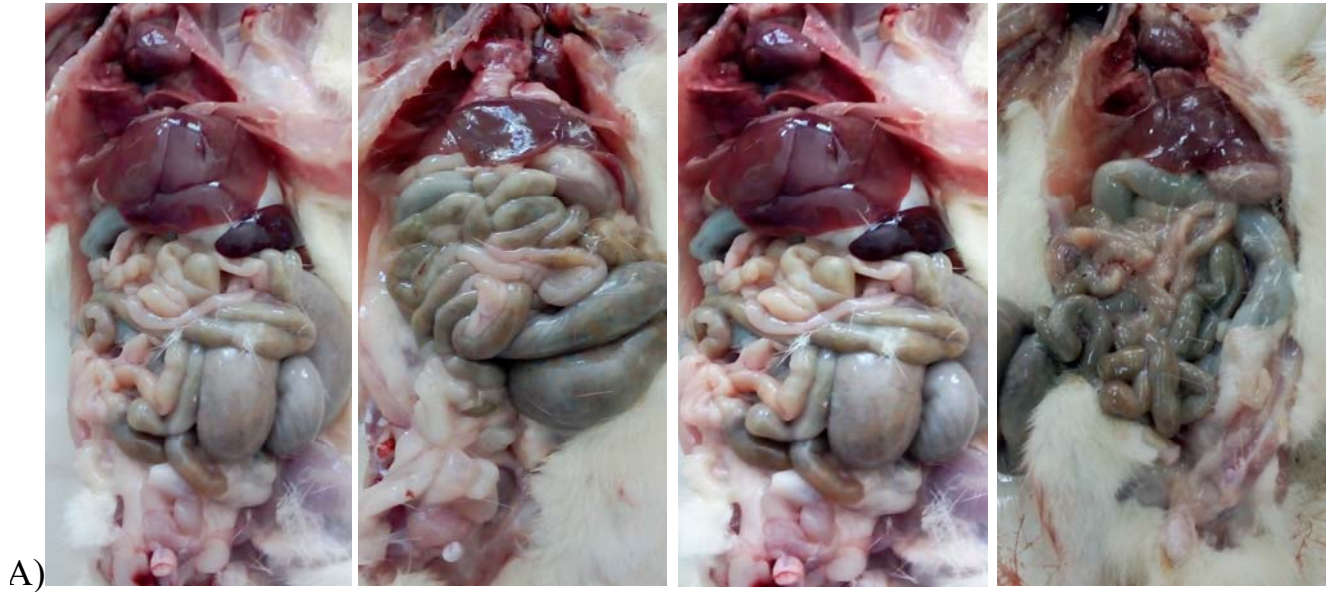
У щурів II дослідної групи, яким застосовували ортованадат лантану в концентрації $0,2 \text{ мг/дм}^3$ питної води, спостерігали зниження КМ легень порівняно з показником контролю на 14 добу після застосування $\text{NP LaVO}_4\text{:Eu}^{3+}$ ($p < 0,05$); збільшення КМ селезінки на 28 добу досліду на $20,8\%$ ($p < 0,05$) та печінки на $8,8\%$ ($p < 0,05$) – через 14 діб після припинення застосування досліджуваної сполуки.

У щурів III дослідної групи (наночастинки ортованадату лантану в концентрації $1,0 \text{ мг/дм}^3$ питної води) на 14 добу КМ легень був більшим, ніж у тварин контрольної групи на $9,1\%$ ($p < 0,05$), тоді як КМ селезінки перевищував показник контролю ($p < 0,05$) через 28 діб на $16,7\%$; 42 доби – на $17,0\%$, 56 діб – на $8,1\%$, а через 14 діб після припинення застосування наночастинок ортованадату лантану – на $13,2\%$. КМ печінки був більшим від показника контролю на 42 і 56 доби застосування наночастинок ортованадату лантану та через 14 діб після припинення його застосування на $8,4$; $8,3$ та $7,8\%$ відповідно.

За застосування наночастинок ортованадату лантану щурам IV дослідної групи ($2,0 \text{ мг/дм}^3$ питної води) через 14 діб спостерігали збільшення КМ серця на $11,9\%$ ($p < 0,05$); через 42 і 56 діб зниження КМ селезінки ($p < 0,05$) на $21,3$ та $21,6\%$ відповідно. Встановлено збільшення КМ печінки порівняно з показником у щурів контрольної групи ($p < 0,05$) через 14 діб застосування

наночастинок ортованадату лантану на 12,9 %, 28 діб – на 8,8 %, 42 доби – на 12,1 %, 56 діб – на 9,2 % (табл. 3.8).

Під час мікроскопії гістопрепаратів печінки звертали увагу на збереженість архітектоніки, часточкової будови печінки, стан сполучнотканинної строми, стан печінкових клітин (розміщеність, форму, забарвленість, структуру цитоплазми гепатоцитів, наявність, кількість і розмір ядер), стан судин, а гістопрепаратів дванадцятипалої кишки – на стан ентероцитів, келихоподібних та ацидофільних клітин, крипт (ворсинок), власної пластинки, лактеалі та стан судин.



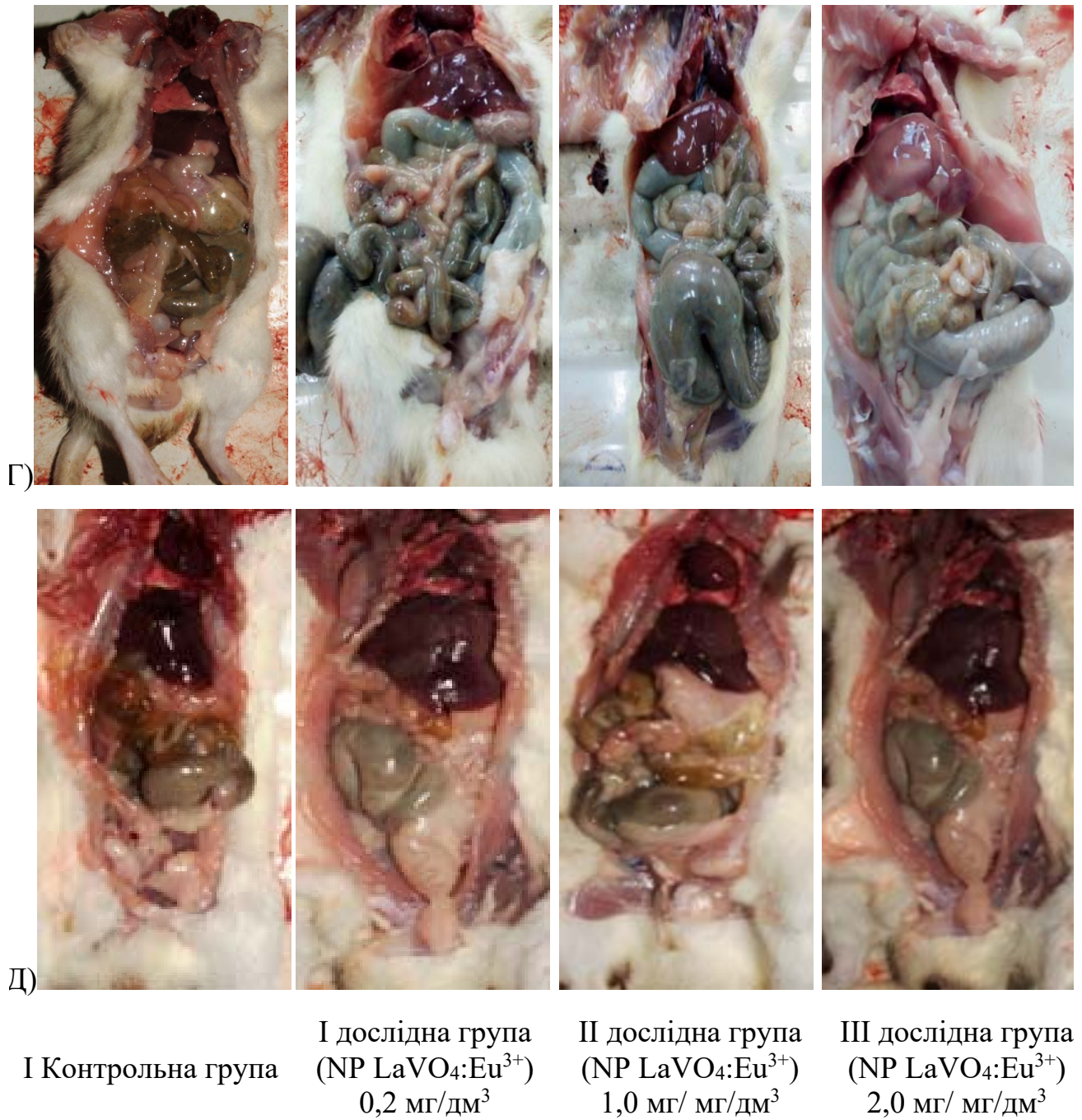


Рис. 3.7. Патологоанатомічні зміни у внутрішніх органах щурів: А) на 14 добу дослідю; Б) на 28 добу; В) на 42 добу; Г) на 56 добу; Д) через 14 діб після припинення застосування наночастинок.

Таблиця 3.8.

Коефіцієнти маси внутрішніх органів щурів, яким застосовували наночастинки ортованадату лантану ($M \pm m$,

$n=7$)

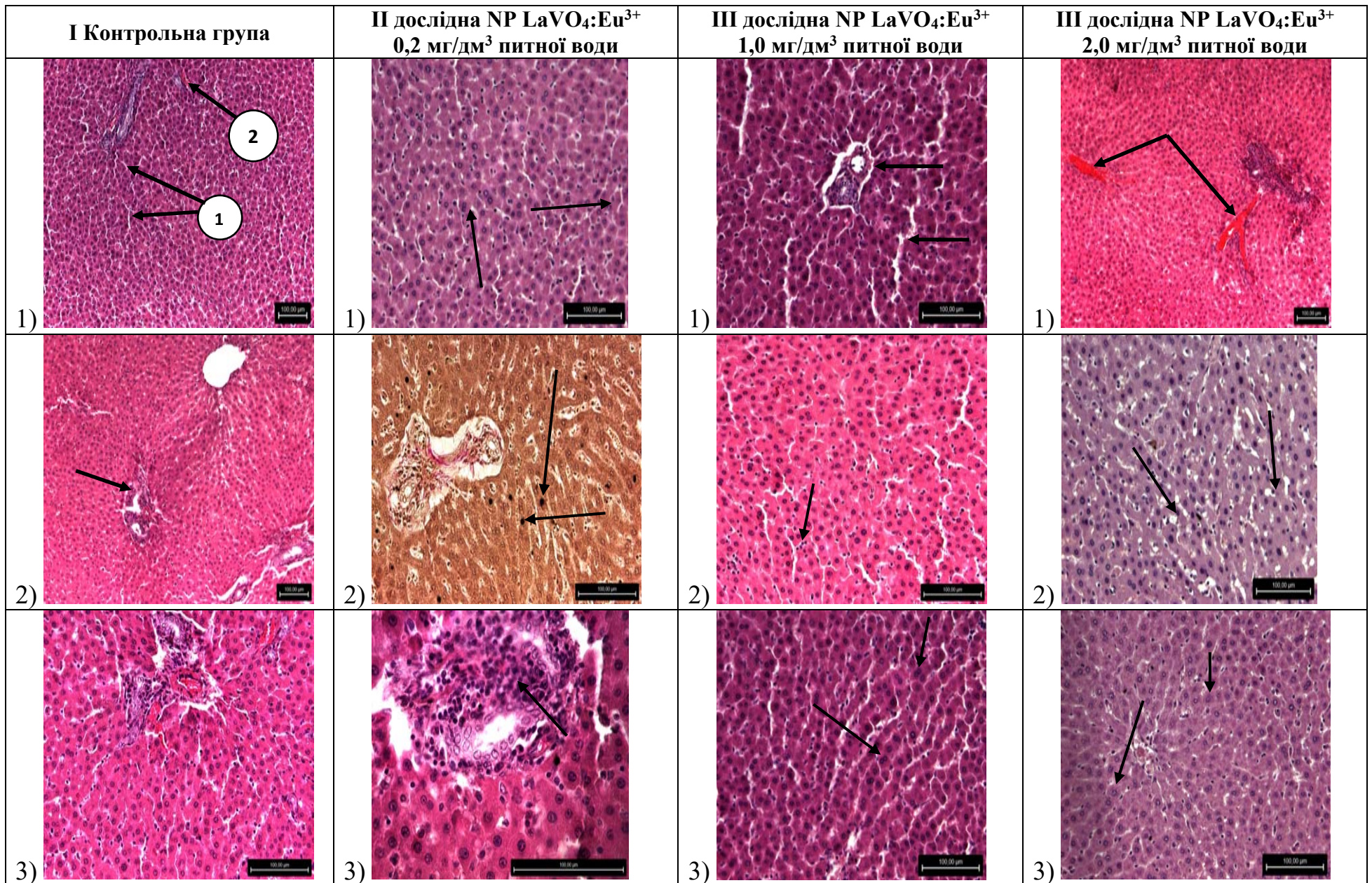
Групи	Період досліджень, через	Головний мозок	Серце	Селезінка	Печінка	Легені	Нирки	
I Контрольна група	14 діб	0,75±0,02	0,42±0,01	0,57±0,02	3,34±0,04	0,88±0,02	0,88±0,02	
	28 діб	0,61±0,01	0,37±0,01	0,48±0,01	3,54±0,05	0,80±0,02	0,78±0,02	
	42 доби	0,59±0,01	0,42±0,01	0,47±0,02	2,97±0,08	0,93±0,03	0,77±0,01	
	56 діб	0,57±0,02	0,39±0,01	0,37±0,01	3,15±0,04	0,90±0,03	0,76±0,02	
	14 діб після припинення	0,59±0,02	0,39±0,01	0,38±0,01	3,08±0,04	0,89±0,03	0,71±0,02	
Дослідна	II	14 діб	0,79±0,03	0,43±0,01	0,58±0,02	3,54±0,05	0,76±0,01*	0,88±0,02
		28 діб	0,63±0,02	0,37±0,01	0,58±0,02*	3,48±0,06	0,84±0,02	0,85±0,01
		42 доби	0,58±0,01	0,39±0,004	0,49±0,02	3,08±0,05	1,02±0,04	0,83±0,04
		56 діб	0,59±0,02	0,37±0,02	0,38±0,004	3,06±0,06	0,94±0,03	0,84±0,04
		14 діб після припинення	0,55±0,01	0,35±0,01	0,39±0,01	3,35±0,07*	0,88±0,02	0,71±0,02
	III	14 діб	0,69±0,01	0,40±0,01	0,55±0,02	3,43±0,07	0,96±0,02*	0,86±0,02
		28 діб	0,69±0,01	0,39±0,01	0,56±0,03*	3,58±0,05	0,83±0,02	0,79±0,02
		42 доби	0,62±0,01	0,36±0,01	0,55±0,01*	3,22±0,04*	0,91±0,03	0,82±0,03
		56 діб	0,58±0,01	0,38±0,01	0,40±0,01*	3,41±0,03*	0,95±0,04	0,84±0,01
		14 діб після припинення	0,55±0,02	0,37±0,01	0,43±0,01*	3,32±0,05*	0,85±0,03	0,74±0,01
	IV	14 діб	0,74±0,01	0,47±0,01*	0,52±0,03	3,77±0,08*	0,86±0,01	0,81±0,01
		28 діб	0,62±0,01	0,40±0,01	0,52±0,02	3,85±0,07*	0,81±0,02	0,83±0,02
		42 доби	0,57±0,02	0,39±0,01	0,37±0,01*	3,33±0,07*	0,90±0,04	0,84±0,02
		56 діб	0,56±0,02	0,39±0,01	0,29±0,01*	3,44±0,07*	0,79±0,01	0,73±0,01
		14 діб після припинення	0,55±0,01	0,37±0,01	0,35±0,01	3,04±0,04	0,85±0,02	0,68±0,03

Примітки: I - NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ 0,2 мг/дм³; II - NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ 1,0 мг/дм³; III - NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ 2,0 мг/дм³; * – $p < 0,05$

– порівняно з показником у тварин контрольної групи.

У щурів контрольної групи протягом усього дослідження архітектура печінки була збережена. Балкова структура печінкових часточок збережена. Судини тріади та міждолькових капілярів звичайного наповнення. Структура гепатоцита (чотириох- або шестикутна) збережена, ядра (переважно одне, рідше два) мають центральне положення, чітко виражений хроматин, цитоплазма однорідно забарвлена, рожевого кольору. Жовчні протоки добре розвинені. Однак, відмічали наступні зміни: на 14 добу дослідження – дифузний набряк стромы, просвіти синусоїдів були дещо розширені, відмічали повнокрів'я окремих центральних вен та сладж-феномен в просвіті окремих крупніших судин (поодинокі); на 28 добу спостерігали незначну лімфо-гістіоцитарну переваскулярну інфільтрацію поодиноких судин мікроциркуляторного русла, а через 14 діб після припинення введення виявляли незначний перисинусоїдний набряк (рис. 3.8).

У щурів I дослідної групи, яким застосовували NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ в концентрації $0,2 \text{ мг/дм}^3$, структура печінки була без видимих змін: балкова структура печінкових часточок збережена. Мало місце поодинокі порушення архітектури – ділянки з нерівномірно розширеними перисинусоїдними просторами межують з ділянками, морфологічний стан яких наближений до нормального стану печінки. На 14 добу відзначали дифузний набряк стромы та незначний периваскулярний набряк, повнокрів'я окремих центральних вен та сладж-феномен окремих крупніших судин (поодинокі). Структура гепатоцитів збережена. Ядра гепатоцитів типової округлої форми, розміщуються центрально, візуалізується ядрце з рівномірно розташованим хроматином (починаючи з 28 доби застосування спостерігали 70-80 % ядер з гіперхроматозом). Цитоплазма дещо гранульована, помітна легка зернистість, в окремих ділянках межі клітин зливаються. Відмічали незначну кількість двоядерних гепатоцитів, активацію епітелію жовчних проток – клітини дещо збільшені, цитоплазма і ядра чітко контуровані, інтенсивно забарвлені та незначну лімфо-гістіоцитарну переваскулярну інфільтрацію поодиноких судин мікроциркуляторного русла.



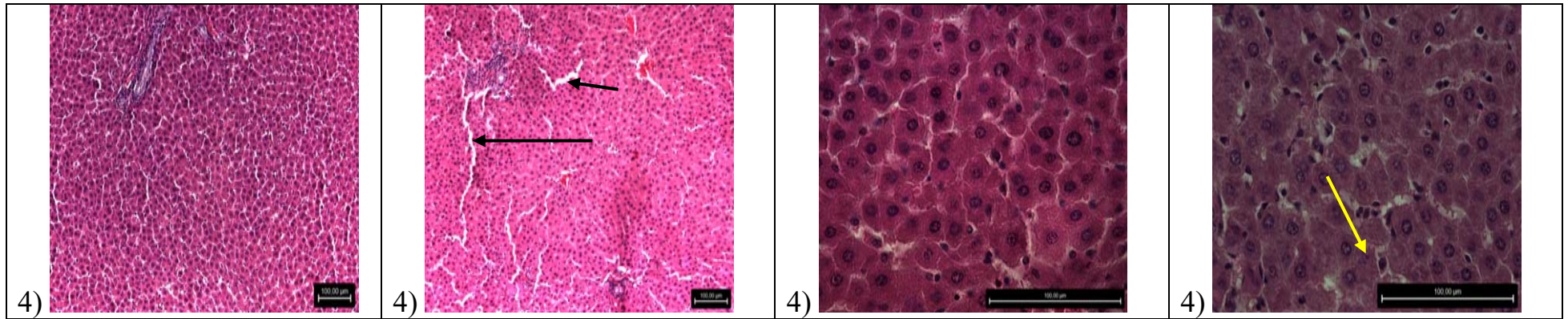


Рис. 3.8. Гістоморфологічна структура печінки щурів I (контрольної) групи: 1) Дифузний набряк строми (1), сладж-феномен (2). Гематоксилін та еозин, $\times 100$; 2) Лімфо-гістіоцитарна переваскулярна інфільтрація судин. Гематоксилін та еозин, $\times 100$; Гематоксилін та еозин, 3) $\times 200$; 4) $\times 100$; II дослідної групи (NP LaVO₄:Eu³⁺ 0,2 мг/дм³ питної води): 1) Двоядерні гепатоцити. Гематоксилін та еозин, $\times 200$; 2) Гіперхроматоз ядер. Ван Гізон, $\times 200$; 3) Лімфо-гістіоцитарна переваскулярна інфільтрація судини. Гематоксилін та еозин, $\times 400$; 4) Нерівномірно розширені пересинусоїдні простори. Гематоксилін та еозин, $\times 100$; III дослідної групи (NP LaVO₄:Eu³⁺ 1,0 мг/дм³ питної води). 1) Набряк. Гематоксилін та еозин, $\times 200$; 2) Активація гепатоцитів. Гематоксилін та еозин, $\times 200$; 3) Двоядерні гепатоцити. Гематоксилін та еозин, $\times 200$; 4) Зерниста дистрофія. Гематоксилін та еозин, $\times 400$; IV дослідної групи (NP LaVO₄:Eu³⁺ 2,0 мг/дм³ питної води). 1) Венозна гіперемія. Гематоксилін та еозин, $\times 100$; 2) Набряк. Гематоксилін та еозин, $\times 100$; 3) Зерниста дистрофія. Гематоксилін та еозин, $\times 200$; 4) Каріолізіс. Гематоксилін та еозин, $\times 400$.

На 56 добу поодинокі відзначали зернисту дистрофію окремих гепатоцитів. Слід зазначити, що процеси активації епітелію жовчних проток та наявність двоядерних гепатоцитів зберігалися і через 14 діб після припинення застосування наночастинок ортованадату лантану (рис. 3.8).

У щурів III дослідної групи, яким застосовували NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ в концентрації $1,0 \text{ мг/дм}^3$ питної води балкова структура печінкових часточок збережена. Архітектоніка печінки збережена. Судини помірно кровонаповнені. Морфологічний стан гепатоцитів не відрізняється від печінки щурів I дослідної групи. Структура гепатоцита збережена, чітко окреслена форма, цитоплазма однорідно забарвлена у рожевий колір, ядра розміщені центрально, мають чіткий контур, округлої форми, чітко виражений хроматин. Виявляли незначну кількість двоядерних гепатоцитів та гіперхроматоз ядер. Відмічали поодинокі ділянки активації клітин: цитоплазма була більш насиченого інтенсивного кольору. На 28 добу застосування наночастинок, спостерігали дифузний набряк строми та незначний периваскулярний набряк, складж-феномен окремих крупніших судин (поодинокі). На 56 добу реєстрували дифузну активацію окремих груп гепатоцитів у ділянках окремих триад, деякі гепатоцити були зміненої форми – мали видовженість та прямокутність, а деякі мали не чітко виражені контури, неоднорідне зернисте забарвлення цитоплазми, ядра з ознаками каріопікнозу або каріолізису. Через 14 діб після припинення застосування наночастинок морфологічний стан гепатоцитів був наближений до гістоморфологічної норми, за винятком наявності поодиноких клітин з не чітко вираженими контурами, неоднорідним зернистим забарвленням цитоплазми, ядрами з ознаками каріопікнозу або каріолізису (рис. 3.8).

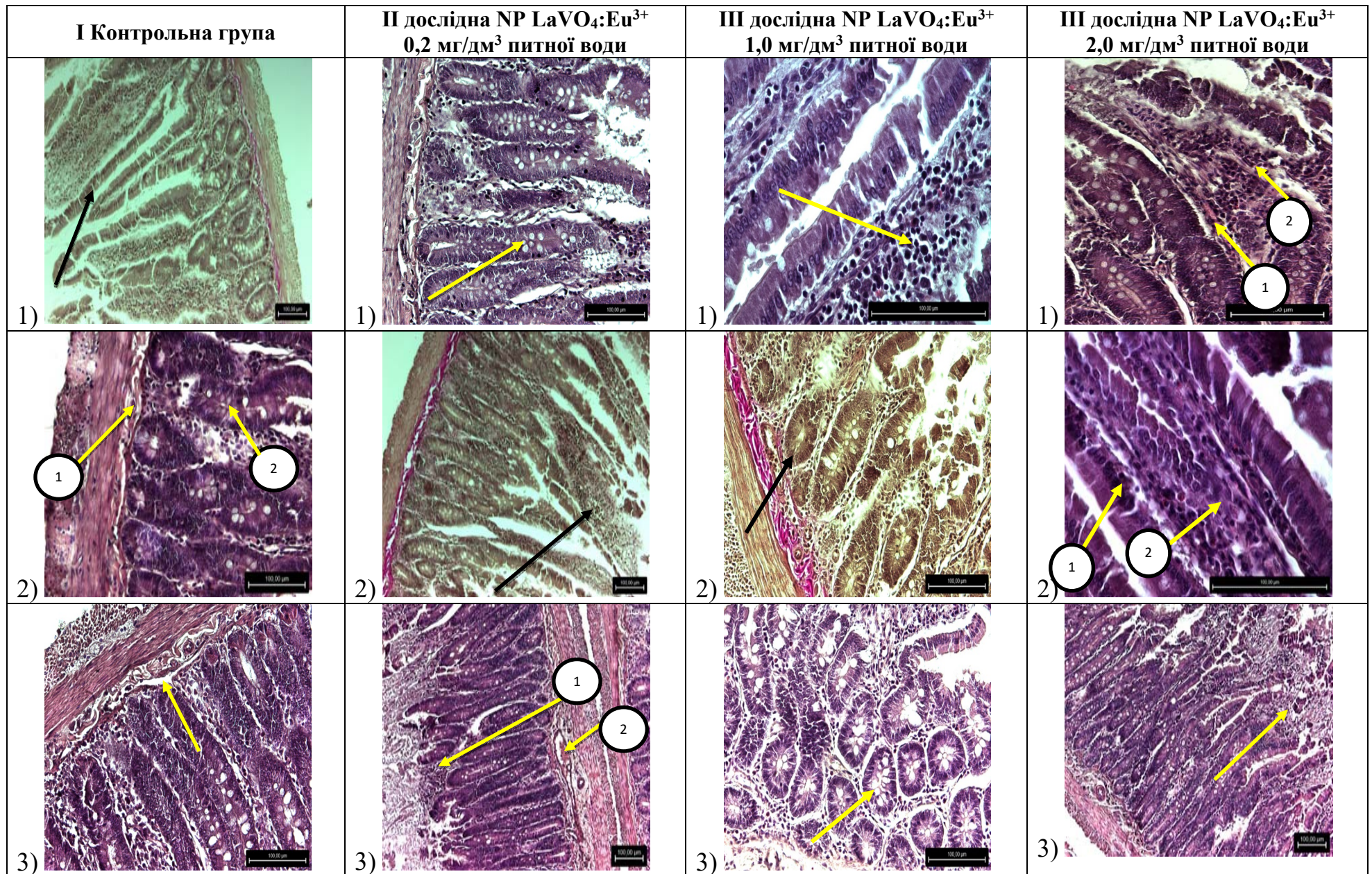
У щурів IV дослідної групи через 14 діб після застосування NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ $2,0 \text{ мг/л}$ питної води балкова структура печінкових часточок була збережена. Судини помірно кровонаповнені. У переважній більшості структура гепатоцитів збережена, цитоплазма однорідно забарвлена, рожевого кольору, ядра гепатоцитів округлі, мають центральне положення, світлі з чіткими контурами та з рівномірно розташованим хроматином. Наявні

гепатоцити, ядра яких чітко оконтуровані, інтенсивно забарвлені (гіперхроматоз ядер). Мала місце поодинокі активація гепатоцитів. Через 28 діб від початку застосування наночастинок ортованадату лантану, спостерігали незначний набряк строми, повнокрів'я окремих центральних вен, сладж-феномен у просвіті окремих більших судин (поодинокі), незначну кількість двоядерних гепатоцитів та активацію епітелію жовчних проток. На 56 добу на фоні збереженої архітектоніки печінки відзначали вогнищеву венозну гіперемію, стан гепатоцитів був не рівномірно виражений (деякі мали не чітко виражені контури, неоднорідне зернисте забарвлення цитоплазми, ядра з ознаками каріопікнозу або каріолізісу). Місцями відзначали активацію гепатоцитів та периваскулярну проліферацію лімфоїдних клітин. Через 14 діб після припинення застосування наночастинок морфологічний стан гепатоцитів був наближений до гістоморфологічної норми, за винятком вогнищевої венозної гіперемії, активації гепатоцитів та поодинокі клітин з нерівномірно вираженим станом (рис. 3.8).

Морфологічна характеристика зразків кишечника у щурів контрольної та дослідних груп наведена нижче. Так, гістологічними дослідженнями фрагментів дванадцятипалої кишки щурів I (контрольної) групи встановлено, що розмежування шарів добре виражено, ворсинки переважно цілісні, збережені на всьому протязі, в переважній більшості однорідні за розміром і формою. Подекуди відмічали неоднорідність висоти і ширини ворсинок, місцями вони були хаотично розміщені та поодинокі некротизування верхівок ворсинок. Епітеліальний шар добре сформований, типової циліндричної форми; епітелій вкриває поверхню рівномірно, місцями визначали незначну десквамацію його поверхневого шару. Ядра ентероцитів помірно базофільні із чітким хроматином, округлі, переважно однакові за розміром, розташовані на базальному полюсі клітин. Келихоподібні клітини контуровані, вакуолі переважно прозорі, округлі. Ацидофільні клітини визначаються добре. Крипти цілісні. Просвіт крипт вільний. Власна пластинка розвинена добре, дещо набрякла, з помірною лімфоцитарною інфільтрацією. Плазматичні клітини та

фібробласти власної пластинки розподілені рівномірно, мають контуроване, базофільне ядро. М'язова пластинка цілісна дещо набрякла, цитоплазма клітин оксифільна, ядра контуровані, базофільні. Судини підслизової основи помірно кровонаповнені. Кількість фіброцитів та лімфоцитів в підслизовій основі помірна. Шари м'язової оболонки цілісні, структуровані, ядра клітин добре контуровані, базофільні, цитоплазма оксифільна, прошарки пухкої волокнистої сполучної тканини між гладкими м'язовими клітинами визначаються. Забарвлення препарату рівномірне. Незначна фуксинофілія спостерігається в структурах підслизової основи та шарах м'язової оболонки. У просвіті в наявності незначна кількість десквамованого епітелію та неперетравлених решток корму (рис. 3.9).

За застосування щурам II дослідної групи $\text{NP LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ в концентрації $0,2 \text{ мг/дм}^3$ питної води встановлено, що упродовж всього періоду (56 діб) у тонкому кишечнику виявляли наступні зміни: добре виражене розмежування оболонок стінки кишки та їх шарів. Ворсинки, в основному, цілісні, рівномірно вкриті шаром епітелію (з 28 по 56 добу виявляли незначну кількість деструктурованих ворсинок з фрагментованим, або злущеним епітеліальним шаром). Виявляли збільшення висоти ворсинок у порівнянні з контролем. Окремі ворсинки потовщені за рахунок збільшення кількості лімфоцитів та плазмоцитів у власній пластинці. Келихоподібні клітини крипт збільшені. Ентероцити окремих крипт мають ознаки гіперплазії; ядра гіперхромні. Ядра ентероцитів базофільні, контуровані, цитоплазма інтенсивно нейтрофільна. Ацидофільні клітини диференціюються. У власній пластинці визначаються лімфоцити та плазматичні клітини. В окремих ворсинках спостерігається лімфоцитарна інфільтрація власної пластинки та деструктурованість, більш виражені через 28 діб застосування наночастинок. Підслизова основа структурована, оксифільна (на 42 добу спостерігали розволоknеність структур).



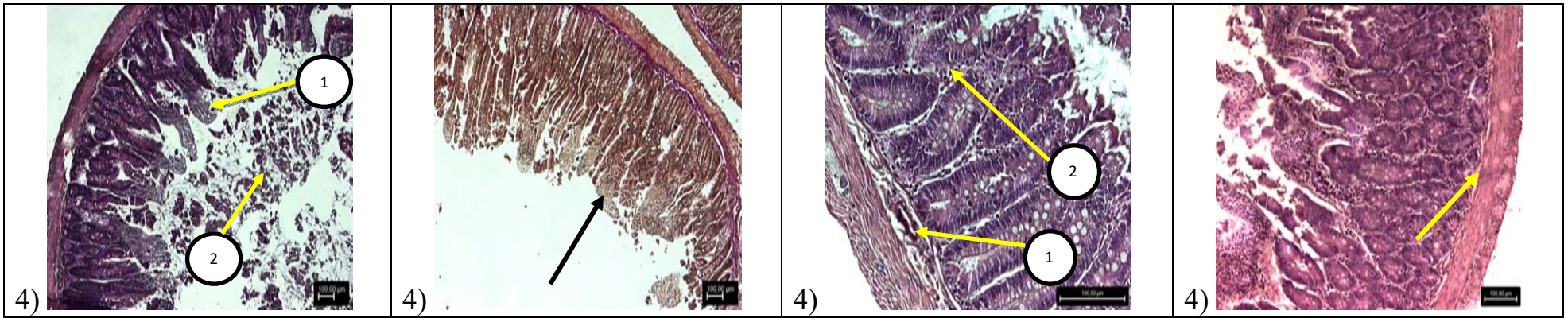


Рис. 3.9. Гістоморфологічна структура дванадцятипалої кишки щурів I (контрольної) групи: 1) Ворсинки цілісні, рівномірно вкриті шаром епітелію. Ван Гізон, $\times 100$; 2) Кровоносні судини у підслизовій основі (1) та крипти у власній пластинці слизової оболонки (2). Гематоксилін та еозин, $\times 200$; 3) Набряк підслизової основи. Гематоксилін та еозин., $\times 200$; 4) Десквамація епітелію, неоднорідність висоти і ширини ворсинок (1), неперетравлені рештки корму (2). Ван Гізон, $\times 50$; II дослідної групи (NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ 0,2 мг/дм³ питної води): 1) Збільшення келихоподібних клітин, Гематоксилін та еозин, $\times 200$; 2) Лімфоцитарна інфільтрація. Ван Гізон, $\times 100$; 3) Інфільтрація клітинами лімфоїдного ряду власної пластинки (1), розширені кровоносні судини (2). Гематоксилін та еозин. $\times 100$; 4) Десквамація поверхневого епітелію ворсинок. Ван Гізон, $\times 50$; III дослідної групи (NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ 1,0 мг/дм³ питної води). 1) Інфільтрація клітинами лімфоїдного ряду власної пластинки. Гематоксилін та еозин, $\times 400$; 2) Гіперплазія ентероцитів. Ван Гізон, $\times 200$; 3) Збільшена кількість келихоподібних клітин. Гематоксилін та еозин, $\times 200$; 4) Кишечник шура. Розширення кровоносних судин підслизової основи (1), інфільтрація клітинами лімфоїдного ряду власної пластинки (2). Гематоксилін та еозин, $\times 200$; IV дослідної групи (NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ 2,0 мг/дм³ питної води). 1) Розширення кровоносних судин (1), розростання сполучної тканини та інфільтрація клітинами лімфоїдного ряду (2). Гематоксилін та еозин, $\times 200$; 2) Гіперхроматоз клітин епітелію (1) і інфільтрація власної пластинки клітинами лімфоїдного ряду (2). Гематоксилін та еозин, $\times 400$; 3) Десквамація поверхневого епітелію. Гематоксилін та еозин, $\times 100$; 4) Підслизова основа слабо виражена. Гематоксилін та еозин, $\times 100$.

Просвіт окремих дуоденальних (бруннерових) залоз збільшений, цитоплазма мукоцитів слабо оксифільна, містить значну кількість вакуолей. Ядра клітин базофільні. Шари м'язової оболонки чітко розмежовані, відмічали потовщення (рис. 3.9).

У щурів III дослідної групи, яким застосовували NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ в концентрації $1,0 \text{ мг/дм}^3$ питної води встановлено, що у тонкому відділі кишечника виявляли наступні зміни: оболонки і шари стінки дванадцятипалої кишки добре розмежовані. Ворсинки цілісні, рівномірно вкриті шаром епітелію, починаючи з 42 доби верхівки ворсинок потовщені, завдяки лімфоїдній інфільтрації, а також місцями спостерігається інфільтрація власної пластинки лімфоцитами та десквамація епітелію. Келихоподібні клітини ворсинок та крипт дещо збільшені, вакуолі містять базофільні гранули. Ацидофільні клітини мають різні ступені диференціації у залежності від тривалості застосування наночастинок ортованадату лантану. Кількість плазматичних клітин, лімфоцитів та фібробластів власної пластинки помірна, а на 28 добу спостерігали лімфоцитарну інфільтрацію власної пластинки. М'язова пластинка цілісна, а через 56 діб досліду циркулярний шар м'язової оболонки незначно потовщений. Еластичні волокна підслизової основи структуровані, цілісні, оксифільні. Просвіт окремих бруннерових залоз збільшений, цитоплазма мукоцитів слабо оксифільна, містить значну кількість вакуолей (рис. 3.9).

За застосування упродовж 56 діб щурам IV дослідної групи NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ в концентрації $2,0 \text{ мг/дм}^3$ питної води у дванадцятипалій кишці виявляли наступні зміни: розмежування оболонок і їх шарів добре виражене. Встановлено десквамацію поверхневого епітелію, а на 28 добу – ознаки руйнації верхівок: епітеліальний шар фрагментований, або відсутній, ентероцити верхівок пікноморфні, власна пластинка гомогенізована, нейтрофільна та інфільтрована лімфоцитами. В окремих випадках підслизова основа слабо виражена, а ворсинки були зруйновані повністю. Слід зазначити, що через 14 діб після припинення введення наночастинок в усіх ворсинках слизової оболонки спостерігали некроз власної пластинки, і у цьому випадку

зберігалися окремі фрагменти епітеліального покриву та базальної мембрани. Також протягом дослідження спочатку спостерігали збільшення келихоподібних клітин, а починаючи з 28 доби – їх зменшення. Ацидофільні клітини диференціюються слабо. Крипти збільшені, ядра ентероцитів базофільні, щільно прилягають одне до одного. У власній пластинці помірний набряк, а на 56 добу реєстрували розростання (гіперплазію) сполучної тканини власної пластинки. Циркулярний шар м'язової оболонки дещо набряклий, слабооксифільний. В просвіті кишечника спостерігається багато слизу (рис. 3.9).

3.2.4 Біохімічні показники плазми крові білих щурів за впливу наночастинок ортованадату лантану

Уміст загального холестеролу (ЗХС) у плазмі крові щурів II дослідної групи, які отримували NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ 0,2 мг/дм³ питної води, з 14 по 42 добу застосування мав тенденцію до зменшення, а на 56 добу і через 14 діб після припинення застосування – до збільшення, порівняно з показниками у тварин контрольної групи. У плазмі крові щурів III дослідної групи (NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ 1,0 мг/дм³ питної води) спостерігали зменшення умісту ЗХС на 14 добу дослідження на 4,5 % порівняно з контролем ($p < 0,05$), тоді як на 28 добу спостерігали лише тенденцію до зменшення. На 42 добу дослідження уміст ЗХС у плазмі крові щурів був меншим за показник у тварин контрольної групи на 3,7 % ($p < 0,05$), тоді як на 56 добу і через 14 діб після припинення застосування наночастинок вірогідних змін порівняно з контролем не спостерігали. За застосування наночастинок ортованадату лантану в концентрації 2,0 мг/дм³ питної води щурам IV дослідної групи, уміст ЗХС у їх плазмі крові на 14 добу дослідження мав тенденцію до зменшення, а на 28 і 42 доби був меншим від показника у тварин контрольної групи на 4,5 і 7,3 % ($p < 0,05$), тоді як на 56 добу та через 14 діб після припинення застосування досліджуваної сполуки його уміст мав лише тенденцію до збільшення (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Показники обміну ліпідів в плазмі крові щурів, яким застосовували наночастинки ортованадату лантану (M±m, n=7)

Група тварин	Період досліджень, доба				
	14	28	42	56	14 після припинення застосування
ЗХС, мМоль/дм ³					
I Контрольна	2,46±0,028	2,45±0,017	2,46±0,012	2,38±0,018	2,37±0,025
II дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 0,2 мг/дм ³	2,39±0,024	2,39±0,027	2,39±0,027	2,43±0,022	2,42±0,019
III дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 1,0 мг/дм ³	2,35±0,023*	2,37±0,026	2,37±0,020*	2,39±0,022	2,35±0,031
IV дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 2,0 мг/дм ³	2,39±0,030	2,34±0,015*	2,28±0,018*	2,41±0,020	2,43±0,028
ЗЛ, г/дм ³					
I Контрольна	0,88±0,022	1,00±0,021	1,07±0,015	1,08±0,012	1,02±0,016
II дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 0,2 мг/дм ³	0,90±0,019	1,00±0,018	1,00±0,016*	1,03±0,010*	1,03±0,012
III дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 1,0 мг/дм ³	0,87±0,009	1,00±0,015	1,01±0,018*	1,02±0,010*	1,03±0,017
IV дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 2,0 мг/дм ³	0,88±0,014	0,91±0,013	1,00±0,011*	1,03±0,011*	1,03±0,014
ТГЛ, мМоль/дм ³					
I Контрольна	1,01±0,010	1,07±0,009	1,10±0,017	1,08±0,010	1,07±0,008
II дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 0,2 мг/дм ³	1,05±0,013	1,06±0,009	1,08±0,010	1,09±0,012	1,06±0,006
III дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 1,0 мг/дм ³	1,07±0,009*	0,98±0,008*	1,03±0,010*	1,08±0,012	1,08±0,007
IV дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 2,0 мг/дм ³	1,02±0,013	0,99±0,012*	1,02±0,014*	1,09±0,009	1,12±0,012*

Примітка: * – p<0,05 – порівняно з показником у тварин контрольної групи.

Уміст загальних ліпідів (ЗЛ) у плазмі крові щурів II дослідної групи (наночастинки ортованадату лантану в концентрації $0,2 \text{ мг/дм}^3$ питної води) на 14 і 28 доби не відрізнявся від контрольного показника, тоді як на 42 і 56 доби досліді був меншим ніж в контролі на $6,5$ і $4,6 \%$ ($p < 0,05$), а через 14 діб після припинення застосування наночастинок дорівнював контролю. Подібними були зміни показника ЗЛ у плазмі крові щурів III дослідної групи ($\text{NP LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ $1,0 \text{ мг/дм}^3$ питної води). Зокрема, на 14 і 28 доби уміст ЗЛ не відрізнявся від показника у тварин контрольної групи; на 42 і 56 доби досліді був меншим від контролю на $5,6$ і $5,6 \%$ ($p < 0,05$). Через 14 діб після припинення застосування наночастинок уміст ЗЛ у плазмі щурів II дослідної групи не відрізнявся від контролю. У щурів IV дослідної групи ($\text{NP LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ $2,0 \text{ мг/дм}^3$ питної води) на 14 добу досліді уміст ЗЛ у їх плазмі крові був на рівні контролю, тоді як на 28, 42 і 56 доби їх уміст був меншим ніж у тварин контрольної групи ($p < 0,05$) на $9,0$; $6,5$ і $4,6 \%$ відповідно. Через 14 діб після припинення застосування наночастинок ортованадату лантану концентрація ЗЛ не відрізнявся від контролю (табл. 3.9).

Уміст тригліцеридів (ТГЛ) у плазмі крові щурів II дослідної групи, які отримували $\text{NP LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ $0,2 \text{ мг/дм}^3$ питної води, був на рівні показників у тварин контрольної групи упродовж досліді. У щурів III дослідної групи ($\text{NP LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ $1,0 \text{ мг/дм}^3$ питної води) уміст ТГЛ у їх плазмі крові на 14 добу перевищував контроль ($p < 0,05$) на $5,9 \%$; на 28 і 42 доби досліді був нижчим від контролю на $8,4$ і $6,4 \%$ ($p < 0,05$) відповідно. На 42 добу та послідувачі терміни досліді, змін умісту ТГЛ у плазмі крові щурів II дослідної групи не спостерігали. За застосування наночастинок ортованадату лантану в дозі $2,0 \text{ мг/дм}^3$ питної води (щури IV дослідної групи) уміст ТГЛ у їх плазмі крові на 14 добу не відрізнявся від показника контролю; на 28 і 42 доби досліді знижувалася порівняно з контролем на $7,5$ і $7,3 \%$ ($p < 0,05$) відповідно. На 56 добу уміст тригліцеридів був на рівні показника контролю, тоді як через 14 діб після припинення застосування $\text{NP LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ уміст ТГЛ збільшувався на $4,7 \%$ ($p < 0,05$) (табл. 3.9).

Уміст дієнових кон'югатів (ДК) у плазмі крові щурів II дослідної групи (наночастинки ортованадату лантану в дозі 0,2 мг/л питної води) на 14 і 28 доби вірогідно не відрізнявся від контролю; на 42 добу був меншим на 4,1 % ($p < 0,05$), а на 56 добу - на 5,7 % ($p < 0,05$). Через 14 діб після припинення застосування наночастинок, уміст ДК у плазмі крові щурів I дослідної групи був нижчим від показника у тварин контрольної групи на 6,9 %. У плазмі крові щурів III дослідної групи (NP LaVO₄:Eu³⁺ 1,0 мг/дм³ питної води) упродовж періоду дослідження спостерігали лише тенденцію до зменшення вмісту дієнових кон'югатів. У плазмі крові щурів IV дослідної групи (NP LaVO₄:Eu³⁺ 2,0 мг/дм³ питної води) збільшення вмісту ДК спостерігали на 42 і 56 доби дослідження на 3,4 та 6,6 % відповідно ($p < 0,05$), тоді як через 14 діб після припинення застосування наночастинок ортованадату лантану змін умісту ДК не спостерігали (табл. 3.10).

Рівень малонового діальдегіду (МДА) у плазмі крові щурів II дослідної групи, яким застосовували NP LaVO₄:Eu³⁺ 0,2 мг/дм³ питної води, за період від 14 до 56 доби не відрізнявся від показника у тварин контрольної групи, тоді як через 14 діб після припинення застосування наночастинок його рівень знижувався на 6,5 % ($p < 0,05$). У плазмі крові щурів III дослідної групи (NP LaVO₄:Eu³⁺ 1,0 мг/дм³ питної води) спостерігали тенденцію до зниження рівня МДА протягом усього періоду дослідження. За застосування наночастинок ортованадату лантану в концентрації 2,0 мг/дм³ питної води (щери IV дослідної групи) рівень МДА у їх плазмі крові не відрізнялася від показника у тварин контрольної групи (табл. 3.10).

Показник загальної АОА у плазмі крові щурів II дослідної групи, яким застосовували NP LaVO₄:Eu³⁺ 0,2 мг/дм³ питної води через 14 діб застосування мав тенденцію до зниження, тоді як через 28; 42; 56 діб застосування та 14 діб після припинення застосування наночастинок зростав на 8,4 %; 13,7 %; 8,9 % та 8,7 % відповідно, порівняно з показником у тварин контрольної групи ($p < 0,05$).

Показники перекисного окиснення ліпідів у плазмі крові щурів за застосування наночастинок ортованадату лантану ($M \pm m$, $n=7$)

Група тварин	Період досліджень, доба				
	14	28	42	56	14 після припинення застосування
ДК, мкМоль/дм ³					
I Контрольна	38,80±0,24	36,66±0,16	36,66±0,26	37,75±0,22	39,75±0,14
II дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 0,2 мг/дм ³	38,33±0,27	36,01±0,25	35,17±0,17*	35,60±0,26*	37,00±0,20
III дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 1,0 мг/дм ³	38,77±0,18	36,01±0,29	35,94±0,19	37,53±0,29	38,88±0,32
IV дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 2,0 мг/дм ³	38,01±0,28	36,63±0,21	39,75±0,23*	40,26±0,23*	39,31±0,22*
МДА, ΔD/см ³					
I Контрольна	7,43±0,068	7,06±0,046	6,98±0,068	7,15±0,045	7,51±0,063
II дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 0,2 мг/дм ³	7,30±0,120	7,04±0,063	6,85±0,100	6,90±0,079	7,02±0,038*
III дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 1,0 мг/дм ³	7,33±0,099	7,05±0,031	6,94±0,062	7,10±0,120	7,52±0,067
IV дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 2,0 мг/дм ³	7,23±0,096	7,15±0,039	7,18±0,061	7,33±0,030	7,46±0,074
Загальна АОА, % інгібіції					
I Контрольна	62,47±0,54	61,19±0,45	61,61±0,38	60,72±0,47	60,48±0,73
II дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 0,2 мг/дм ³	61,11±0,58	66,35±0,49*	68,93±0,51*	66,14±0,73*	65,77±0,78*
III дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 1,0 мг/дм ³	64,83±0,87	64,68±0,51*	64,12±0,55*	61,23±0,42	59,67±0,55
IV дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 2,0 мг/дм ³	64,09±0,80	71,27±0,55*	64,57±0,41*	56,52±0,47*	56,39±0,61*

Примітка: * – $p < 0,05$ – порівняно з показником у тварин контрольної групи.

У плазмі крові щурів III дослідної групи (NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ 1,0 мг/дм³ питної води) показник загальної АОА на 14 добу досліду мав тенденцію до підвищення; на 28 і 42 доби перевищував показник контролю на 5,7 і 5,8 % відповідно ($p < 0,05$), тоді як на 56 добу та через 14 діб після припинення застосування наночастинок – не відрізнявся від контролю. За застосування наночастинок ортованадату лантану в дозі 2,0 мг/дм³ питної води (щури IV дослідної групи), показник загальної АОА у їх плазмі крові на 14 добу мав тенденцію до підвищення, тоді як на 28 і 42 доби перевищував контрольний показник на 16,5 і 6,5 % відповідно, а на 56 добу та через 14 діб після припинення застосування наночастинок – знижувався на 6,9 та 6,8 % ($p < 0,05$) відповідно (табл. 3.10).

Активність каталази у плазмі крові щурів II дослідної групи, які отримували NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ 0,2 мг/дм³ питної води, протягом періоду застосування наночастинок була нижчою від показника у щурів контрольної групи ($p < 0,05$): через 14 діб на 46,2 %, через 28 – на 13,5 %, через 42 доби – на 18,4 %, через 56 діб – на 12,1 %, тоді як через 14 діб після припинення застосування наночастинок зростала на 15,5 % ($p < 0,05$). У плазмі крові щурів III дослідної групи (NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ 1,0 мг/дм³ питної води) через 14 діб активність каталази знижувалася на 32,6 % ($p < 0,05$) порівняно з показником контролю, через 28 і 42 доби – спостерігали лише тенденцію до зниження, а через 56 діб була нижчою від контролю на 20,0 % ($p < 0,05$). Через 14 діб після припинення застосування наночастинок активність каталази була на рівні показника контролю. За застосування наночастинок ортованадату лантану в концентрації 2,0 мг/дм³ питної води (щури IV дослідної групи) активність каталази у їх плазмі крові на 14 добу досліду знижувалася на 10,5 % порівняно з контролем ($p < 0,05$), через 28 діб – на 19,7 % ($p < 0,05$), через 42 і 56 доби – на 13,3 і 45,9 % відповідно ($p < 0,05$). Через 14 діб після припинення застосування NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ вірогідних змін активності каталази порівняно з контролем не відмічали (табл. 3.11).

Активність ензимів у плазмі крові щурів за застосування наночастинок ортованадату лантану ($M \pm m$, $n=7$)

Група тварин	Період досліджень, доба				
	14	28	42	56	14 після припинення застосування
Активність каталази, мкат/дм ³					
I Контрольна	7,22±0,095	7,88±0,149	10,88±0,148	14,85±0,133	6,31±0,151
II дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 0,2 мг/дм ³	3,89±0,104*	6,82±0,165*	8,88±0,123*	13,06±0,155*	7,28±0,313*
III дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 1,0 мг/дм ³	4,86±0,142*	7,34±0,140	10,75±0,195	11,88±0,171*	6,55±0,123
IV дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 2,0 мг/дм ³	6,46±0,120*	6,33±0,168*	9,44±0,142*	8,04±0,154*	6,40±0,149
Активність аланінамінотрансферази, мМоль/год×дм ³					
I Контрольна	3,48±0,024	3,38±0,024	2,69±0,025	2,60±0,023	2,12±0,018
II дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 0,2 мг/дм ³	3,40±0,030	2,25±0,029*	2,05±0,038*	2,56±0,050	2,34±0,029*
III дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 1,0 мг/дм ³	2,64±0,055*	2,05±0,028*	1,57±0,026*	2,06±0,034*	2,15±0,040
IV дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 2,0 мг/дм ³	2,15±0,024*	1,51±0,040*	1,41±0,032*	1,94±0,047*	2,25±0,025*
Активність аспартатамінотрансферази, мМоль/год×дм ³					
I Контрольна	3,02±0,039	2,96±0,030	2,72±0,052	2,49±0,030	2,05±0,035
II дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 0,2 мг/дм ³	2,80±0,041*	2,64±0,068*	2,48±0,046*	2,78±0,037*	2,55±0,050*
III дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 1,0 мг/дм ³	2,69±0,035*	2,34±0,051*	1,69±0,048*	1,74±0,042*	1,77±0,040*
IV дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 2,0 мг/дм ³	2,07±0,052*	2,11±0,023*	1,90±0,040*	2,19±0,024*	1,85±0,042*

Примітка: * – $p < 0,05$ – порівняно з показником у тварин контрольної групи.

Активність АлАТ у плазмі крові щурів II дослідної групи, яким застосовували NP LaVO₄:Eu³⁺ 0,2 мг/дм³ питної води, упродовж періоду застосування наночастинок була нижчою за показник у тварин контрольної групи: через 14 діб спостерігали тенденцію до зниження, а через 28 і 42 доби була нижчою на 33,4 і 23,8 % відповідно ($p < 0,05$); через 56 діб відмічали лише тенденцію до зниження. Через 14 діб після припинення застосування наночастинок її активність зростала на 10,4 % порівняно з контролем ($p < 0,05$). Активність АлАТ у плазмі крові щурів III дослідної групи, які отримували NP LaVO₄:Eu³⁺ 1,0 мг/дм³ питної води, упродовж застосування сполуки була нижче за показник контролю ($p < 0,05$): через 14 діб – на 24,1 %, через 28 діб – на 39,3 %, через 42 доби – на 41,6 % та через 56 діб на 20,8 %. Через 14 діб після припинення застосування наночастинок ортованадату лантану активність АлАТ не відрізнялася від контролю. У плазмі крові щурів IV дослідної групи, які отримували NP LaVO₄:Eu³⁺ 2,0 мг/дм³ питної води на 14, 28, 42 і 56 доби активність була нижче за контрольний показник на 38,2; 55,3; 47,6 і 25,4 % відповідно ($p < 0,05$), а через 14 діб після припинення застосування наночастинок – перевищувала показник контролю на 6,1 % ($p < 0,05$) (табл. 3.11).

Активність АсАТ у плазмі крові щурів II дослідної групи, які отримували NP LaVO₄:Eu³⁺ 0,2 мг/дм³ питної води, через 14, 28 і 42 доби була нижче за показник у тварин контрольної групи на 7,3; 10,8 і 8,8 % відповідно ($p < 0,05$), тоді як через 56 діб і через 14 діб після припинення застосування наночастинок вказаної сполуки спостерігали підвищення активності АсАТ на 11,6 і 24,4 % відповідно ($p < 0,05$). У плазмі крові щурів III дослідної групи, які отримували NP LaVO₄:Eu³⁺ 1,0 мг/дм³ питної води, активність АсАТ протягом усього періоду дослідження була нижчою за показник контрольної групи. Так через 14, 28, 42, 56 діб та через 14 діб після припинення застосування наночастинок ортованадату лантану різниця становила 10,9; 20,9; 37,9; 30,1 і 13,7 % відповідно ($p < 0,05$). Подібні зміни активності АсАТ спостерігали і у плазмі крові щурів IV дослідної групи (NP LaVO₄:Eu³⁺ 2,0 мг/дм³ питної води).

Зокрема, її активність через 14, 28, 42, 56 діб і 14 діб після припинення застосування наночастинок ортованадату лантану знижувалася порівняно з показником у тварин контрольної групи на 31,5; 28,7; 30,1; 12,0 і 9,8 % відповідно ($p < 0,05$) (табл. 3.11).

Коефіцієнт де Рітіса (відношення показника активності АсАТ до АлАТ) за весь період досліду у щурів I (контрольної) групи становив 0,94; у щурів II дослідної групи (NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ 0,2 мг/дм³ питної води) – 1,08; у щурів III дослідної групи (NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ 1,0 мг/дм³ питної води) – 0,98; у щурів IV дослідної групи (NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ 2,0 мг/дм³ питної води) – 1,13 (рис. 3.10).

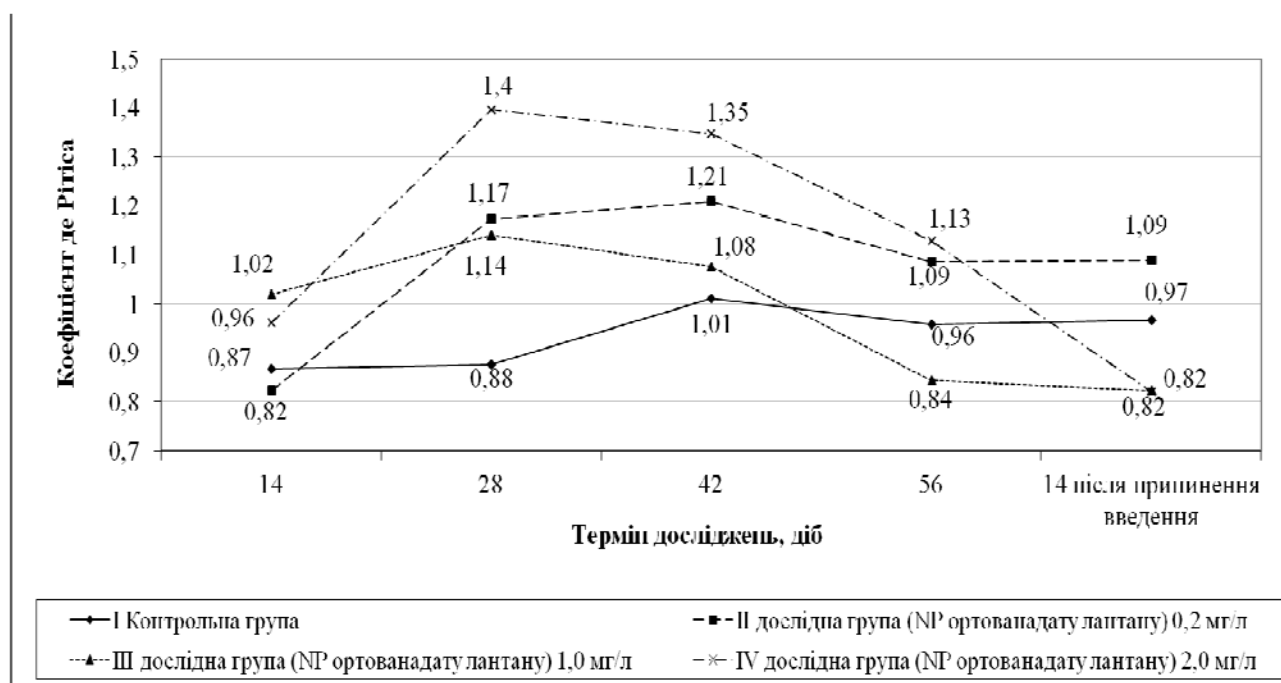


Рис. 3.10. Коефіцієнт де Рітіса у плазмі крові щурів за застосування наночастинок ортованадату лантану, ($M \pm m$, $n=7$).

Коефіцієнт де Рітіса у щурів I (контрольної) та дослідних груп був у межах референтних показників у період застосування наночастинок ортованадату лантану (0,91-1,75), проте після припинення їх застосування залишався в межах нормативних значень у тварин II дослідної групи, тоді як у щурів III і IV дослідних груп був нижче межі референтного рівня.

За застосування наночастинок ортованадату лантану щурам II дослідної

групи ($0,2 \text{ мг/дм}^3$ питної води) уміст вітаміну B_2 у плазмі крові був вищим від показника контролю протягом періоду застосування ($p < 0,05$), зокрема через 14 діб у 2,4 рази; через 28 діб на 51,1 %; через 42 доби на 35,8 %; через 56 діб у 2,2 рази, тоді як через 14 діб після припинення застосування наночастинок вірогідних змін не спостерігали. У плазмі крові щурів III дослідної групи (NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ $1,0 \text{ мг/дм}^3$ питної води) уміст вітаміну B_2 був більшим за показник у щурів контрольної групи упродовж усього періоду ($p < 0,05$): на 14 добу у 2,1 рази, на 28 добу – 3,6 рази, на 42 добу – 2,2 рази, на 56 добу – 1,9 рази, а через 14 діб після припинення застосування наночастинок перевищував показник контролю майже в 1,2 рази. За застосування наночастинок ортованадату лантану в дозі $2,0 \text{ мг/л}$ питної води (щури IV дослідної групи) на 14, 28 і 42 доби спостерігали у їх плазмі крові підвищення ($p < 0,05$) умісту вітаміну B_2 порівняно з контролем у 3,3; 4,3 і 2,2 рази відповідно. Через 56 діб спостерігали лише тенденцію до підвищення умісту вітаміну B_2 , а через 14 діб після припинення застосування наночастинок його уміст у плазмі крові щурів IV дослідної групи не відрізнявся від контролю (табл. 3.12).

Уміст вітаміну А в плазмі крові щурів II дослідної групи (застосовували наночастинок ортованадату лантану в концентрації $0,2 \text{ мг/дм}^3$ питної води) на 14 добу досліду був більшим від контролю на 20,9 % ($p < 0,05$); на 28 добу спостерігали тенденцію до підвищення, а на 42 і 56 доби досліду перевищував показник у щурів контрольної групи на 25,6 і 26,7 % відповідно ($p < 0,05$). Через 14 діб після припинення застосування наночастинок уміст вітаміну А у плазмі крові щурів II дослідної групи не відрізнявся від контрольного показника. У щурів III дослідної групи (NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ $1,0 \text{ мг/дм}^3$ питної води) на 14 добу досліду уміст вітаміну А в плазмі крові мав тенденцію до підвищення, тоді як на 28 і 42 доби застосування наночастинок перевищував показник контролю на 30,0 і 55,8 % відповідно ($p < 0,05$), на 56 добу мав тенденцію до підвищення, а через 14 діб після припинення застосування наночастинок був вищим за показник контролю на 27,1 % ($p < 0,05$).

Таблиця 3.12.

Уміст деяких вітамінів у плазмі крові щурів за застосування наночастинок ортованадату лантану, (M±m, n=7)

Група тварин	Період досліджень, доба				
	14	28	42	56	14 після припинення застосування
Вітамін В ₂ , нМоль/дм ³					
I Контрольна	47,99±1,24	57,93±6,15	51,79±1,84	54,89±2,54	51,80±3,44
II дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 0,2 мг/дм ³	113,61±5,47*	87,52±4,18*	70,35±2,55*	118,77±3,00*	48,27±1,98
III дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 1,0 мг/дм ³	100,15±4,84*	209,13±5,77*	112,94±5,88*	106,14±4,31*	61,55±1,20*
IV дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 2,0 мг/дм ³	157,41±5,24*	251,02±8,73*	112,43±3,25*	64,42±2,67	48,29±1,95
Вітамін А, мМоль/дм ³					
I Контрольна	3,06±0,09	2,23±0,14	1,56±0,05	1,61±0,06	1,33±0,08
II дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 0,2 мг/дм ³	3,70±0,11*	2,56±0,12	1,96±0,08*	2,04±0,07*	1,31±0,06
III дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 1,0 мг/дм ³	3,31±0,13	2,90±0,05*	2,43±0,12*	1,77±0,07	1,69±0,07*
IV дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 2,0 мг/дм ³	3,52±0,12*	3,85±0,14*	2,64±0,11*	1,93±0,10*	1,91±0,11*
Вітамін Е, мМоль/дм ³					
I Контрольна	16,70±0,17	16,52±0,10	16,80±0,05	16,80±0,05	17,08±0,06
II дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 0,2 мг/дм ³	17,26±0,14	17,26±0,05*	17,53±0,09*	17,91±0,10*	18,47±0,09*
III дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 1,0 мг/дм ³	17,08±0,19	16,80±0,10	17,00±0,10	17,63±0,07*	18,65±0,08*
IV дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 2,0 мг/дм ³	17,26±0,13	17,45±0,13*	18,10±0,09*	18,00±0,09*	19,30±0,13*

Примітка: * – p<0,05 – порівняно з показником у тварин контрольної групи.

За застосування наночастинок ортованадату лантану в дозі 2,0 мг/дм³ питної води (щури IV дослідної групи) уміст вітаміну А у їх плазмі крові був більшим від контролю упродовж усього дослідження ($p < 0,05$): через 14 діб на 15,0 %; 28 діб – на 72,6 %; 42 доби – на 69,2 %; через 56 діб – на 19,9 %; а через 14 діб після припинення застосування наночастинок – на 43,6 % (табл. 3.12).

За застосування щурам II дослідної групи наночастинок ортованадату лантану в концентрації 0,2 мг/дм³ питної води, уміст вітаміну Е у їх плазмі крові на 14 добу мав тенденцію до зростання, а надалі, через 28, 42, 56 і через 14 діб після припинення застосування наночастинок перевищував показник контролю на 4,5; 4,3; 6,6 і 8,1 % відповідно ($p < 0,05$). У щурів III дослідної групи (NP LaVO₄:Eu³⁺ 1,0 мг/дм³ питної води) з 14 по 42 добу дослідження уміст вітаміну Е у плазмі крові мав тенденцію до підвищення, а на 56 добу дослідження і через 14 діб після припинення застосування наночастинок перевищував контроль на 4,9 і 9,2 % відповідно ($p < 0,05$). У щурів IV дослідної групи, яким застосовували наночастинок ортованадату лантану в дозі 2,0 мг/дм³ питної води на 14 добу спостерігали тенденцію до підвищення умісту вітаміну Е у їх плазмі крові, тоді як на 28, 42, 56 доби застосування та через 14 діб після припинення застосування, його уміст перевищував показник у тварин контрольної групи ($p < 0,05$) на 5,6; 7,7; 7,1 та 13,0 % відповідно (табл. 3.12).

За застосування щурам II дослідної групи наночастинок ортованадату лантану в концентрації 0,2 мг/дм³ питної води уміст вітаміну В₂ у їх печінці через 14 діб від початку дослідження мав тенденцію до збільшення, тоді як на 28 добу перевищував показник у тварин контрольної групи лише в 1,2 рази; на 42 добу – у 2,8 рази, на 56 добу – у 3,2 рази, а через 14 діб після припинення застосування наночастинок – у 3 рази. Уміст вітаміну В₂ у печінці щурів III дослідної групи (NP LaVO₄:Eu³⁺ 1,0 мг/дм³ питної води) був вищим від показника у тварин контрольної групи, зокрема: через 14 діб дослідження у 1,5 рази, через 28 діб – у 2,6 рази; через 42 доби – у 3,7 рази; через 56 діб – у 3,3 рази, а через 14 діб після припинення застосування наночастинок – у 2,8 рази відповідно ($p < 0,05$) (табл. 3.13).

Таблиця 3.13.

Уміст деяких вітамінів у печінці щурів за застосування наночастинок ортованадату лантану ($M \pm m$, $n=7$)

Група тварин	Період досліджень, доба				
	14	28	42	56	14 після припинення застосування
Вітамін B ₂ , мг/кг					
I Контрольна	1,38±0,05	1,27±0,06	1,20±0,04	1,31±0,04	1,75±0,05
II дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 0,2 мг/дм ³	1,55±0,04	1,50±0,03*	3,30±0,07*	4,16±0,09*	5,23±0,07*
III дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 1,0 мг/дм ³	2,08±0,06*	3,34±0,06*	4,40±0,05*	4,34±0,05*	4,92±0,07*
IV дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 2,0 мг/дм ³	2,35±0,04*	3,04±0,06*	5,05±0,08*	4,72±0,10*	4,68±0,06*
Вітамін A, мг/кг					
I Контрольна	1,20±0,02	1,20±0,05	0,98±0,07	1,40±0,03	1,20±0,04
II дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 0,2 мг/дм ³	1,20±0,04	3,60±0,04*	4,20±0,04*	2,40±0,06*	1,60±0,07*
III дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 1,0 мг/дм ³	3,60±0,04*	4,50±0,04*	5,40±0,03*	3,00±0,07*	2,40±0,05*
IV дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 2,0 мг/дм ³	3,00±0,07*	4,50±0,07*	4,20±0,05*	3,60±0,03*	3,40±0,06*
Вітамін E, мг/кг					
I Контрольна	44,22±0,46	59,77±0,68	67,27±0,52	65,51±0,63	69,22±0,99
II дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 0,2 мг/дм ³	53,58±0,32*	75,34±0,46*	77,57±0,63*	77,28±0,99*	79,42±0,64*
III дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 1,0 мг/дм ³	68,78±1,01*	67,70±0,85*	75,04±0,68*	86,91±0,83*	80,13±0,86*
IV дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 2,0 мг/дм ³	83,24±0,63*	68,60±0,82*	54,93±0,79*	64,56±0,63	77,21±0,65*

Примітка: * – $p < 0,05$ – порівняно з показником у тварин контрольної групи.

За застосування шурам IV дослідної групи ортованадату лантану в концентрації $2,0 \text{ мг/дм}^3$ питної води уміст вітаміну B_2 у їх печінці через 14 діб перевищував показник контролю у 1,7 рази; через 28 діб – у 2,4 рази, через 42 доби – у 4,2 рази, через 56 діб – у 3,6 рази, а через 14 діб після припинення застосування наночастинок – у 2,7 рази ($p < 0,05$).

Уміст вітаміну А в печінці щурів II дослідної групи, яким застосовували наночастинок ортованадату лантану в дозі $0,2 \text{ мг/л}$ питної води через 14 діб не відрізнявся від показника контролю, тоді як через 28, 42, 56 і через 14 діб після припинення застосування наночастинок перевищував показник контролю ($p < 0,05$) у 3,0; 4,3; 1,7 та 1,3 рази відповідно. У печінці щурів III дослідної групи ($\text{NP LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ $1,0 \text{ мг/дм}^3$ питної води) уміст вітаміну А перевищував показник у тварин контрольної групи в усі періоди досліджень ($p < 0,05$): через 14 діб у 3,0 рази; через 28 діб – у 3,8 рази; через 42 доби – у 5,5 разів; через 56 діб – у 2,1 рази, а через 14 діб після припинення застосування наночастинок – у 2,0 рази. Подібну закономірність умісту вітаміну А спостерігали у печінці щурів IV дослідної групи за застосування наночастинок ортованадату лантану в концентрації $2,0 \text{ мг/дм}^3$ питної води. Так уміст вітаміну А у печінці щурів IV дослідної групи перевищував показник контролю через 14 діб у 2,5 рази; через 28 діб – у 3,8 рази; через 42 доби – у 4,3 рази; через 56 діб – у 2,6 рази, а через 14 діб після припинення застосування наночастинок – у 2,8 рази (табл. 3.13).

За застосування наночастинок ортованадату лантану в концентрації $0,2 \text{ мг/дм}^3$ питної води шурам II дослідної групи уміст вітаміну Е у печінці протягом усього терміну досліду перевищував показник контролю ($p < 0,05$), через 14 діб – на 21,2 %; через 28 діб – на 26,0 %, через 42 доби – на 15,3 %, через 56 діб – на 18,0 %, а через 14 діб після припинення застосування наночастинок – на 14,7 %. У печінці щурів III дослідної групи ($\text{NP LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ $1,0 \text{ мг/дм}^3$ питної води) уміст вітаміну Е через 14 діб був більшим ніж у щурів контрольної групи на 55,5 % ($p < 0,05$); через 28, 42, 56 діб і через 14 діб після припинення застосування наночастинок на 13,3; 11,6; 32,7 і 15,8 % відповідно ($p < 0,05$). За застосування наночастинок ортованадату лантану в концентрації

2,0 мг/дм³ питної води щурам IV дослідної групи уміст вітаміну Е в їх печінці на 14 добу перевищував показник у тварин контрольної групи – на 88,2 % ($p < 0,05$); через 28 діб на 14,8 % ($p < 0,05$), тоді як на 42 добу був меншим на 18,3 % ($p < 0,05$), а на 56 добу – не відрізнявся від контролю. Через 14 діб після припинення застосування наночастинок уміст вітаміну Е був вірогідно більшим від контролю ($p < 0,05$) на 11,5 % (табл. 3.13).

За застосування наночастинок ортованадату лантану в концентрації 0,2 мг/дм³ питної води щурам II дослідної групи, уміст селену в їх печінці перевищував показник контролю протягом 56 діб ($p < 0,05$) на 14; 28; 42 та 56 добу відповідно в 4,1; 3,7; 2,2 та 1,8 рази, тоді як через 14 діб після припинення застосування наночастинок не відрізнявся від контролю. У печінці щурів III дослідної групи (NP LaVO₄:Eu³⁺ 1,0 мг/дм³ питної води) уміст селену також був більшим від показника у тварин контрольної групи через 14 діб на 270%; 28 діб – на 93,6%; 42 доби – на 50,3%; 56 діб – на 39,0% ($p < 0,05$), тоді як через 14 діб після припинення застосування наночастинок не відрізнявся від контролю. У печінці щурів IV дослідної групи (NP LaVO₄:Eu³⁺ 2,0 мг/дм³ питної води) уміст селену також був більшим від показника контролю через 14; 28; 42 та 56 діб досліду на 85,5; 89,3; 52,1 та 84,1 % відповідно ($p < 0,05$), тоді як через 14 діб після припинення застосування наночастинок не відрізнявся від контролю (табл. 3.14).

Уміст міді у печінці щурів II дослідної групи, яким застосовували наночастинок ортованадату лантану в концентрації 0,2 мг/дм³ питної води через 14, 28 і 42 доби був нижчим від показника у тварин контрольної групи на 6,1; 10,8 і 6,5 % відповідно ($p < 0,05$), тоді як через 56 діб спостерігали тенденцію до зниження, а через 14 діб після припинення застосування наночастинок тенденцію до підвищення. У печінці щурів III дослідної групи (NP LaVO₄:Eu³⁺ 1,0 мг/дм³ питної води) уміст міді на 14 і 28 доби досліду був близьким до показника контролю, тоді як на 42 і 56 доби та через 14 діб після припинення застосування наночастинок спостерігали підвищення його умісту порівняно з контролем на 11,1; 15,2 і 19,9 % відповідно ($p < 0,05$).

Таблиця 3.14.

Уміст окремих мікроелементів у печінці щурів за застосування наночастинок ортованадату лантану,
($M \pm m$, $n=7$)

Група тварин	Період досліджень, доба				
	14	28	42	56	14 після припинення застосування
Селен, мг/кг					
I Контрольна	0,30±0,03	0,33±0,01	0,46±0,03	0,45±0,01	0,61±0,01
II дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 0,2 мг/дм ³	1,21±0,02*	1,20±0,03*	1,02±0,04*	0,82±0,02*	0,62±0,03
III дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 1,0 мг/дм ³	0,81±0,02*	0,63±0,02*	0,69±0,03*	0,62±0,01*	0,65±0,03
IV дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 2,0 мг/дм ³	0,55±0,02*	0,62±0,01*	0,70±0,03*	0,82±0,03*	0,68±0,01
Мідь, мг/кг					
I Контрольна	3,79±0,05	3,53±0,03	3,23±0,02	3,23±0,03	3,16±0,04
II дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 0,2 мг/дм ³	3,56±0,04*	3,15±0,04*	3,02±0,05*	3,13±0,04	3,27±0,03
III дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 1,0 мг/дм ³	3,73±0,04	3,62±0,02	3,59±0,04*	3,72±0,05*	3,79±0,04*
IV дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 2,0 мг/дм ³	4,07±0,07*	3,89±0,05*	3,79±0,03*	3,36±0,04	3,42±0,04*
Цинк, мг/кг					
I Контрольна	43,72±0,46	40,24±0,36	36,69±0,50	37,93±0,57	31,33±0,36
II дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 0,2 мг/дм ³	43,38±0,35	53,63±0,75*	53,35±0,53*	56,09±0,53*	36,76±0,40*
III дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 1,0 мг/дм ³	45,61±0,56	41,85±0,50	38,53±0,55	42,58±0,53*	34,78±0,47*
IV дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺), 2,0 мг/дм ³	44,79±0,60	40,83±0,64	41,18±0,50*	38,05±0,30	33,70±0,45*

Примітка: * – $p < 0,05$ – порівняно з показником у тварин контрольної групи.

У щурів IV дослідної групи, яким застосовували (NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ 2,0 мг/дм³ питної води) уміст міді у печінці на 14, 28 і 42 доби досліду був більшим від показника у тварин контрольної групи на 7,4; 10,2 і 17,3 % відповідно ($p < 0,05$), тоді як на 56 добу досліду відмічали лише тенденцію до підвищення, а через 14 діб після припинення застосування наночастинок уміст міді підвищувався на 8,2 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем (табл. 3.14).

Через 14 діб після застосування наночастинок ортованадату лантану в концентрації 0,2 мг/дм³ питної води, у печінці щурів II дослідної групи уміст цинку був на рівні показника контролю, тоді як на 28, 42, 56 доби та через 14 діб після припинення застосування наночастинок його уміст був вищим ($p < 0,05$) від показника у тварин контрольної групи на 33,3; 45,4; 47,9 і 17,3 % відповідно. У печінці щурів III дослідної групи (NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ 1,0 мг/дм³ питної води) на 14, 28 і 42 доби досліду уміст цинку був на рівні показника контролю, тоді як на 56 добу і через 14 діб після припинення застосування наночастинок його уміст перевищував показник контролю на 12,3 і 11,0 % відповідно ($p < 0,05$). У щурів IV дослідної групи (NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ 2,0 мг/дм³ питної води) уміст цинку у печінці на 14, 28 і 56 доби був на рівні показника у тварин контрольної групи, тоді як на 42 добу і через 14 діб після припинення застосування ортованадату лантану був вищим ($p < 0,05$) від контролю на 12,2 і 7,6 % відповідно (табл. 3.14).

Отже, результати клінічних, патогістологічних та біохімічних досліджень засвідчують про те, що безпечною для білих щурів є концентрація наночастинок ортованадату гадолінію та ортованадату лантану 0,2-1,0 мг/дм³ питної води ($\approx 0,03$ -0,15 мг/кг маси тіла) за застосування упродовж 42 і 56 діб відповідно.

У концентрації 2,0 мг/дм³ питної води наночастинок ортованадату гадолінію та лантану спричиняють порушення в організмі щурів, що піддаються реєстрації уже через 14 діб.

Результати досліджень опубліковано в наукових працях [203-208].

3.3 Розроблення методики визначення гадолінію і лантану в біологічному матеріалі та її валідація

На етапі розробки методики було підібрано довжини хвиль емісії для елементів та адаптовано методику підготовки проб у різних матрицях. Так, програмним забезпеченням оптико-емісійного спектрометра (ICP-OES) PlasmaQuant PQ 9000 було запропоновано по 4 довжини хвиль для визначення РЗМ. У результаті досліджень встановлено, що оптимальною довжиною хвилі емісії для гадолінію була 342,247 нм, а для лантану – 379,478 нм, оскільки у разі їх застосування спостерігали максимальну інтенсивність сигналу приладу, що перевищувало сигнал максимальної довжини хвилі на 5,0 і 5,4 % ($p < 0,05$) відповідно (табл. 3.15).

Таблиця 3.15.

Оптимальні довжини хвиль емісії для гадолінію і лантану ($M \pm m$, $n=6$)

Елементи \ Показники	Довжина хвилі емісії, нм	Значення інтенсивності сигналу, сигн/с
Гадоліній	417,204	44118,33±290,34*
	294,364	46456,17±740,38
	342,247	48193,50±1054,75*
	287,424	45919,33±1115,78
Лантан	423,828	68001,00±627,67
	408,672	69729,17±874,83
	379,478	72883,00±643,69*
	333,749	69133,00±687,08

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з показниками за максимальної довжини хвилі

Для адаптації методики підготовки проб у різних матрицях для мінералізації зразків відбирали різний об'єм проб сироватки крові - 1,0; 0,8 і 0,6 см³ та маси печінки і нирок курчат-бройлерів - 0,7; 0,6 і 0,5 г із однаковим

вмістом РЗМ. До проби додавали 5,0 см³ концентрованої нітратної кислоти (HNO₃) та вносили в систему Milestone Ethnos Easy з автоклавами ротора високого тиску HPR-1000/10S. За результатами досліджень були встановлені оптимальний об'єм сироватки крові та маса наважок печінки і нирок, що становили 0,8 см³; 0,6 і 0,5 г (табл. 3.16).

Таблиця 3.16.

Оптимальний об'єм/маса наважки для визначення вмісту гадолінію та лантану у біологічних зразках (M±m, n=6)

Біологічна матриця/об'єм (см ³), маса (г)		Інтенсивність сигналу приладу, сигн/с	
		Гадоліній	Лантан
Сироватка крові	1,0	43340,67±1100,58	68921,83±663,92
	0,8	43968,17±686,79	70205,00±688,01
	0,6	43079,50±897,82	69131,67±775,41
Печінка	0,7	43193,83±868,92	69672,33±831,44
	0,6	44901,33±372,75*	70672,33±540,11
	0,5	42586,17±484,71	68286,33±919,97*
Нирки	0,7	43400,17±435,07	69215,83±290,90
	0,6	43563,00±271,68	69534,83±244,64
	0,5	43736,33±603,53	69647,50±354,96

Примітка. * – p<0,05 порівняно з показниками за максимального об'єму/наважки

Оскільки за вищевказаних значень наважок отримували максимальні значення інтенсивності сигналу приладу, причому для печінки за наважки 0,6 г у разі визначення вмісту гадолінію інтенсивність сигналу приладу була на 5,4 % вищою (p<0,05), ніж за 0,7 г (табл. 3.16).

Установлені оптимальні умови роботи ІСР (ІІІ режим): швидкість потоку газу небулайзера (Аргону) 0,6 дм³/хв., витрата газу плазми 14,0 дм³/хв, час затримки – 80,0 с, швидкість подачі зразку – 1,0 см³/хв, потужність – 13000,0 Вт (табл. 3.17). Проте слід зазначити, що вірогідних змін не відмічали за умов І-ІІІ режимів, тоді як за ІV режиму значення обох елементів були нижчими

($p < 0,05$) за I режим на 4,8 та 2,3 % відповідно.

Таблиця 3.17.

Оптимальні умови роботи ІСР спектрометра, ($M \pm m$, $n=6$)

Умови роботи			Інтенсивність сигналу приладу, сигн/с	
			Гадоліній	Лантан
I	Швидкість потоку газу небулайзера, $\text{дм}^3/\text{хв}$	0,8	43373,83 $\pm 417,82$	69592,00 $\pm 414,29$
	Витрата газу плазми, $\text{дм}^3/\text{хв}$	16,0		
	Час затримки, с	100,0		
	Швидкість подачі зразку, $\text{см}^3/\text{хв}$	1,4		
	Потужність, Вт	15000,0		
II	Швидкість потоку газу небулайзера, $\text{дм}^3/\text{хв}$	0,7	43474,83 $\pm 388,23$	69935,67 $\pm 618,94$
	Витрата газу плазми, $\text{дм}^3/\text{хв}$	15,0		
	Час затримки, с	90,0		
	Швидкість подачі зразку, $\text{см}^3/\text{хв}$	1,2		
	Потужність, Вт	14000,0		
III	Швидкість потоку газу небулайзера, $\text{дм}^3/\text{хв}$	0,6	43468,67 $\pm 358,89$	70319,00 $\pm 582,23$
	Витрата газу плазми, $\text{дм}^3/\text{хв}$	14,0		
	Час затримки, с	80,0		
	Швидкість подачі зразку, $\text{см}^3/\text{хв}$	1,0		
	Потужність, Вт	13000,0		
IV	Швидкість потоку газу небулайзера, $\text{дм}^3/\text{хв}$	0,5	41303,67 $\pm 469,345^*$	68025,33 $\pm 498,37^*$
	Витрата газу плазми, $\text{дм}^3/\text{хв}$	13,0		
	Час затримки, с	70,0		
	Швидкість подачі зразку, $\text{см}^3/\text{хв}$	0,8		
	Потужність, Вт	12000,0		

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно із показниками за максимального об'єму/наважки

Наступний етап роботи включав валідацію методу, а саме: процес установлення аналітичних вимог та підтвердження того, що можливості даного методу відповідають поставленим завданням. Невід'ємною частиною цього є оцінювання характеристик методу. Валідацію розробленого методу проводили

для підтвердження того, що за своїми характеристиками метод придатний для конкретного застосування згідно ISO/IEC 17025:2019 п. 7.2., про необхідність підтвердження відповідності методу відповідають поставленому завданню [195, 209, 210].

Дослідженнями специфічності методики встановлювали, наскільки вона забезпечує недвозначне виявлення та визначення певного аналіту в суміші без взаємного впливу з боку інших компонентів, які можуть очікуватись в матриці (домішки, близькі рівні хімічних сполук, продукти розпаду, інгредієнти плацебо). У результаті досліджень як гадолінію так і лантану не фіксували випадків взаємного впливу.

Робочий діапазон або інтервал – оцінювали перевіркою того, як даний аналітичний метод забезпечує точність, правильність і лінійність за визначення зразків, які вміщують аналіт на межі інтервалу і всередині його. Визначали як ту область, де результати мають прийнятну невизначеність. Нижня межа робочого діапазону визначається лімітом кількісного визначення, а верхня – точкою, де рівень зміни реакції на одиницю зміни концентрації є недостатнім. Так, робочим діапазоном для гадолінію визначено 1,0-500,0 мкг/кг(л), а для лантану – 0,5-500,0 мкг/кг(л).

Лінійність та робочий діапазон дають змогу більш точно оцінювати отримані результати. Лінійність це – здатність показати, що результати тесту є пропорційні концентрації аналіту в зразку в межах даного інтервалу, встановленого для методу. Нахил регресійної лінії і його варіація дає математичну ступінь лінійності. Лінійність оцінювали шляхом візуальної перевірки графіків 6-ти вимірювальних калібрувальних зразків гадолінію і лантану, опрацьованих програмним забезпеченням приладу, що зазначено на рисунках 3.11 і 3.12 відповідно. Методика визначення була лінійною в межах 0-30,0 мкг/дм³ для обох елементів.

Точність і правильність визначали за допомогою проби з добавкою, оскільки вона характеризує близькість отриманих результатів до істинного значення і оцінювали за похибкою визначення. Мінімальна точність кількісного

методу, згідно Директиви Ради 96/23 ЄС щодо застосування аналітичних методів та роз'яснення результатів 2004/657/ЄС наведена в таблиці 3.18.

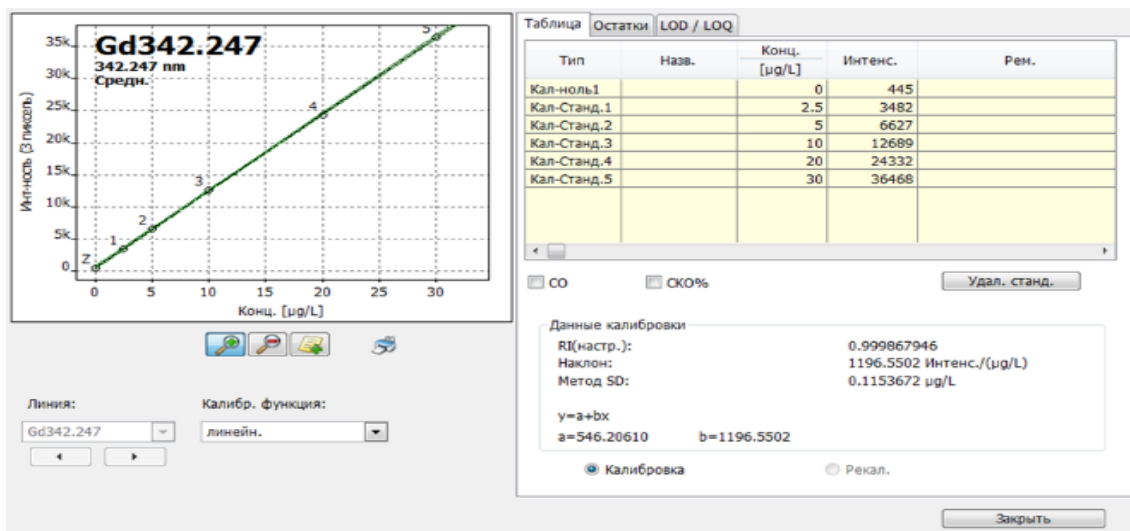


Рис. 3.11. Лінійність на оптимальній хвилі емісії для гадолінію.

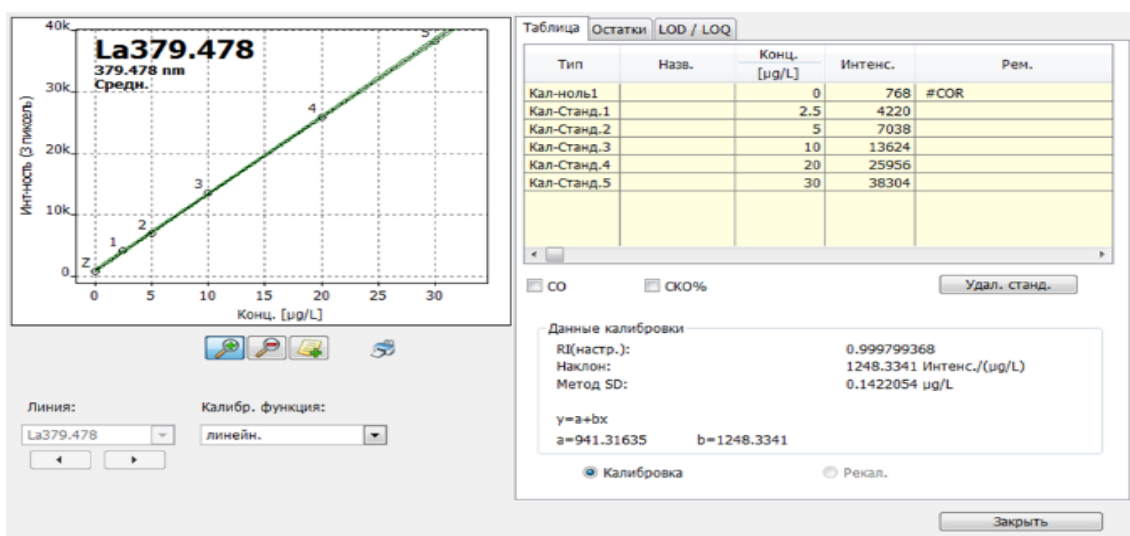


Рис. 3.12. Лінійність на оптимальній хвилі емісії для лантану.

Як видно із наведених даних точність методу цілком відповідає нормативним вимогам (табл. 3.18).

Відтворюваність визначали багаторазовим дослідженням зразків в різних умовах, оскільки це характеристика якості результатів вимірювань, яка

відображає близькість один до одного результатів повторних спостережень в умовах. Недостатня стабільність досліджуваної речовини або матричних елементів у зразку протягом збереження або аналізу, може спричинити істотні відхилення в результатах аналізу. Слід зазначити, що для обох РЗМ фактична внутрішньолабораторна відтворюваність знаходилася в межах відповідних нормативних показників. Результати досліджень наведені в табл. 3.19.

Таблиця 3.18.

Точність та правильність методики визначення гадолінію і лантану з використанням ICP OES

Назва компоненту	Концентрація аналіту	Регламентоване значення точності, %	Фактичне значення точності, %
Гадоліній	< 1 мкг/кг	100% ± 20%	96,0
Гадоліній	>1 мкг/кг до 10 мкг/кг	100% ± 10%	97,2
Гадоліній	≥ 10 мкг/кг	100% ± 10%	98,1
Лантан	< 1 мкг/кг	100% ± 20%	96,1
Лантан	>1 мкг/кг до 10 мкг/кг	100% ± 10%	97,4
Лантан	≥ 10 мкг/кг	100% ± 10%	98,5

Таблиця 3.19.

Відтворюваність методики визначення гадолінію і лантану з використанням ICP OES

Назва компоненту	Масова частка, мкг/л	Нормативна внутрішньолабораторна відтворюваність, %	Фактична внутрішньолабораторна відтворюваність, %
Гадоліній	>0,01-0,1	20	13,2
Гадоліній	>0,10-1,0	15	9,10
Гадоліній	>1,0	10	4,80
Лантан	>0,01-0,1	20	11,0
Лантан	>0,10-1,0	15	7,80
Лантан	>1,0	10	5,02

Збіжність (повторюваність) – показник короткотривалих коливань результатів досліджень, критерієм цього показнику є стандартне відхилення паралельних величин. За вмісту аналітів у зразку в межах $>0,01-0,1$ мкг/кг(дм³) прийнятне значення RSD не повинно перевищувати 20 %, тобто результати визначення збіжності методики визначення гадолінію і лантану з використанням ICP OES задовольняють нормативні (табл. 3.20).

Таблиця 3.20.

Збіжність (повторюваність) методики визначення гадолінію і лантану з використанням ICP OES

Назва компоненту	Масова частка, мкг/л	Нормативні показники збіжності (повторюваності), %	Фактичні показники збіжності (повторюваності), %
Гадоліній	$>0,01-0,1$	20	4,2
Гадоліній	$>0,10-1,0$	15	3,5
Гадоліній	$>1,0$	10	1,4
Лантан	$>0,01-0,1$	20	4,1
Лантан	$>0,10-1,0$	15	3,2
Лантан	$>1,0$	10	2,2

Межа детектування LOD (Limit of Detection) або межа виявлення аналітичного методу – статистично визначається, як деякий множник, рівний подвоєному (двохсигмовий критерій) або потроєному (трьохсигмовий критерій) стандартному відхиленню. Дана кількість чисельно дорівнює подвоєній величині стандартного відхилення $2S_0$. У результаті досліджень встановлено, що для гадолінію і лантану LOD становить 0,1 та 0,05 мкг/кг(дм³) відповідно.

Для оцінювання межі кількісного визначення LOQ (Limit of Quantitation) (найнижчий рівень вмісту аналіту в матричній пробі) проводили 10 кратне аналізування тестових проб з низькою концентрацією аналіту. LOQ обчислювали як концентрацію аналіту, що дорівнює отриманому стандартному відхиленню (s_0') на низьких рівнях концентрації, помноженому на коефіцієнт k . У Рекомендаціях IUPAC прийнято значення за умовчанням $k = 10$, і якщо

стандартний відхил є приблизно постійний за низьких концентрацій, цей множник відповідає відносному стандартному відхиленню (RSD), що дорівнює 10 %. Тому важливим критерієм є значення межі кількісного визначення методу для вірної інтерпретації і достовірності результатів аналізу. У результаті досліджень встановлено, що для гадолінію і лантану LOQ становить 1,0 та 0,5 мкг/кг(дм³) відповідно. Проте слід зазначити, що прилад може визначати і кількості РЗЕ менші за межу визначення, але похибка RSD становитиме більше 15,0 %, а це знижуватиме достовірність результатів аналізу.

Отже, на основі експериментальних даних встановлено, що методика визначення гадолінію і лантану є чутливою та селективною. Багатоелементний метод аналізу характеризується низькими межами виявлення та широким діапазоном детекції. За оцінки придатності методу встановлено параметри детектування та визначено валідаційні характеристики. Одержані валідаційні дані задовольняють вимоги Настанови Eurachem та Гармонізованої настанови IUPAC з валідації в одній лабораторії. Метод ICP OES визначення РЗМ у біосубстратах є простим у використанні, із застосуванням швидкого та ефективного методу підготовки проб, дає змогу визначати РЗМ в широкому діапазоні. Це дозволяє застосувати метод ICP OES за призначенням та отримувати дані високої точності.

Результати підрозділу опубліковані в наукових працях [211-213].

3.4 Вплив наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану на організм курчат-бройлерів

3.4.1 Клінічний стан та маса тіла курчат-бройлерів за дії наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану

Клінічні спостереження показали, що стан курчат-бройлерів усіх дослідних груп упродовж дослідження був задовільний. Птиця була активною, добре споживала корм і воду, а маса тіла збільшувалася. Загибелі птиці протягом

періоду досліджень не спостерігали.

Слід зазначити, що маса тіла курчат дослідних груп протягом усього терміну досліджень вірогідно не відрізнялася від контролю, проте через 5 діб після припинення застосування NP $GdVO_4:Eu^{3+}$ тенденція до збільшення маси тіла курчат-бройлерів становила 5,8 %, NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ і суміші обох видів наночастинок – по 3,0 % відповідно, тоді як у птиці V групи, яка отримувала стандартні форми вітамінів маса тіла майже не відрізнялася від контролю (рис. 3.13).

Під час патологоанатомічного розтину не встановлено видимих змін у птиці усіх груп.

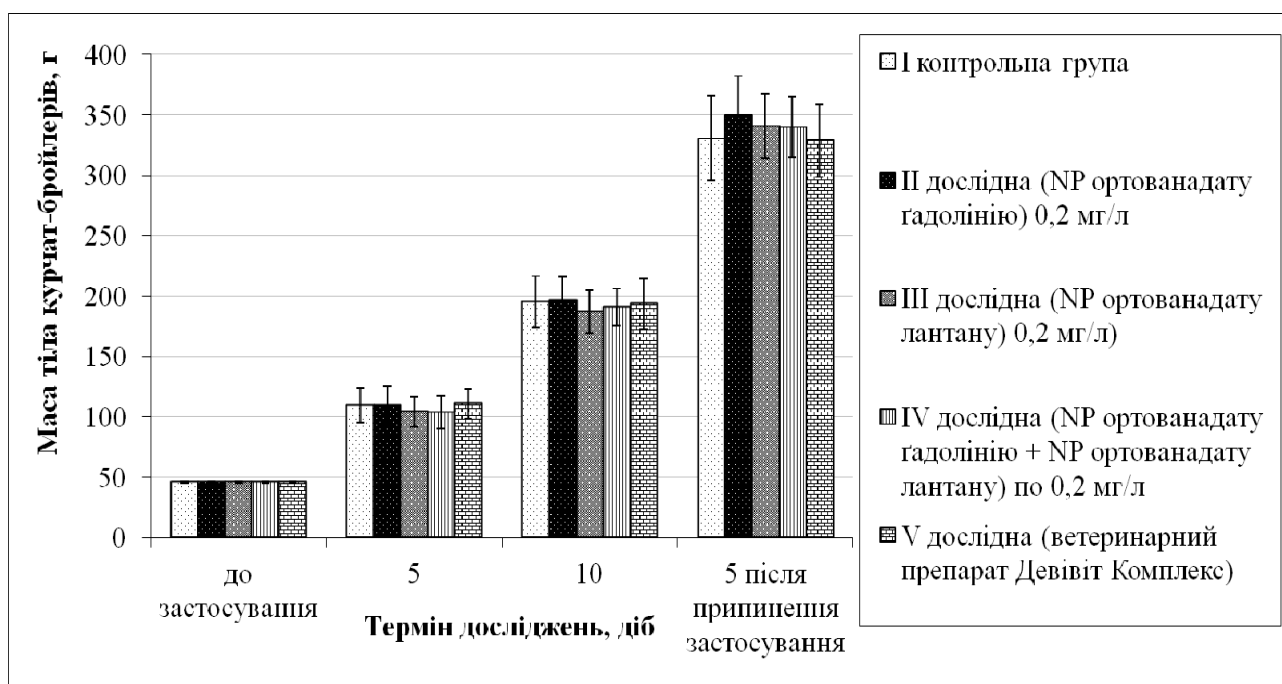


Рис. 3.13. Маса тіла курчат-бройлерів ($M \pm m$, $n=30$).

3.4.2 Біохімічні показники сироватки крові курчат-бройлерів за впливу наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану.

Біохімічними дослідженнями сироватки крові курчат-бройлерів були встановлені зміни показників обміну ліпідів, показників ПОЛ та активності ензимів. Так, концентрація ЗХС у сироватці крові курчат II дослідної групи (NP

GdVO₄:Eu³⁺, 0,2 мг/дм³ питної води) на 5 добу після застосування сполуки перевищувала показник контролю ($p < 0,05$) на 10,2 %; через 10 діб – була меншою від контролю на 19,7 % ($p < 0,05$), а через 5 діб після припинення застосування наночастинок ортованадату зменшувалася на 21,4 % ($p < 0,05$). За застосування NP LaVO₄:Eu³⁺ (0,2 мг/дм³ питної води) курчатам-бройлерам III дослідної групи концентрація ЗХС у їх сироватці крові була меншою від показника у птиці контрольної групи через 5 діб на 7,8 % ($p < 0,05$), через 10 діб – на 23,4 %; через 5 діб після припинення застосування сполуки – на 31,4 % ($p < 0,05$). У курчат-бройлерів IV дослідної групи, яким упродовж 10 діб застосовували з питною водою наночастинок ортованадату гадолінію та лантану по 0,2 мг/дм³, концентрація ЗХС у сироватці крові мала тенденцію до зниження, а через 5 діб після припинення застосування вказаних сполук була нижчою від показника у птиці контрольної групи на 26,5 % ($p < 0,05$). За застосування курчатам-бройлерам V дослідної групи вітамінного препарату Девівіт комплекс, концентрація ЗХС у їх сироватці крові мала тенденцію до зниження упродовж 10 діб, тоді як через 5 діб після припинення застосування була нижчою від показника контролю на 23,8 % ($p < 0,05$) (табл. 3.21).

Концентрація ЗЛ у сироватці крові курчат II дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺) через 5 діб після їх застосування перевищувала показник контрольної групи ($p < 0,05$) на 6,0 %; через 10 діб – була нижчою на 10,9 % ($p < 0,05$), тоді як через 5 діб після припинення застосування наночастинок гадолінію перевищувала контроль на 22,1 % ($p < 0,05$). За застосування наночастинок лантану (NP LaVO₄:Eu³⁺) птиці III дослідної групи концентрація ЗЛ у їх сироватці крові перевищувала показник контролю через 5 діб на 24,0 % ($p < 0,05$); через 10 діб – на 21,1 % ($p < 0,05$), а через 5 діб після припинення його застосування на 12,7 % ($p < 0,05$).

Таблиця 3.21

Показники обміну ліпідів у сироватці крові курчат-бройлерів за застосування наночастинок рідкісноземельних металів ($M \pm m$, $n=10$)

Період досліджень, діб	Група тварин				
	I Контрольна	II дослідна (NP $GdVO_4:Eu^{3+}$) 0,2 мг/дм ³	III дослідна (NP $LaVO_4:Eu^{3+}$) 0,2 мг/дм ³	IV дослідна (NP $GdVO_4:Eu^{3+}$ і $LaVO_4:Eu^{3+}$) по 0,2 мг/дм ³	V дослідна препарат Девівіт комплекс
ЗХС, ммоль/дм ³					
Через 5 діб	5,28±0,08	5,82±0,10*	4,87±0,10*	4,98±0,11	5,17±0,09
Через 10 діб	5,17±0,09	4,15±0,08*	3,96±0,07*	4,82±0,09	5,01±0,11
Через 5 діб після припинення застосування	5,13±0,08	4,03±0,08*	3,52±0,09*	3,77±0,08*	3,91±0,09*
ЗЛ, г/дм ³					
Через 5 діб	3,17±0,03	3,36±0,03*	3,93±0,03*	3,74±0,02*	3,21±0,03
Через 10 діб	3,03±0,04	2,70±0,04*	3,67±0,02*	3,17±0,03	2,76±0,04*
Через 5 діб після припинення застосування	2,44±0,02	2,98±0,03*	2,75±0,04*	3,27±0,07*	2,45±0,03
ТГЛ, ммоль/дм ³					
Через 5 діб	0,69±0,02	0,22±0,01*	0,47±0,02*	0,78±0,02*	0,39±0,01*
Через 10 діб	0,64±0,02	0,34±0,01*	0,24±0,01*	0,48±0,01*	0,40±0,01*
Через 5 діб після припинення застосування	0,67±0,01	0,45±0,01*	0,50±0,01*	0,58±0,01*	0,60±0,01*

Примітка: * – $p < 0,05$ – порівняно з показниками у курчат-бройлерів контрольної групи.

Через 5 діб після застосування суміші наночастинок курчатам IV дослідної групи концентрація ЗЛ у їх сироватці крові була більшою відносно контролю на 18,0 % ($p < 0,05$), через 10 діб – спостерігали лише тенденцію до підвищення, тоді як через 5 діб після припинення застосування знову була більшою порівняно з контролем на 34,0 % ($p < 0,05$). За застосування вітамінного препарату Девівіт комплекс спостерігали зниження ($p < 0,05$) концентрації ЗЛ через 10 діб досліду, на 8,9 %, тоді як в інші періоди досліду (через 5 діб та через 5 діб після припинення застосування) змін не спостерігали (табл. 3.21).

Концентрація ТГЛ у сироватці крові курчат II дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺) через 5 та через 10 діб знижувалася порівняно з контролем ($p < 0,05$) на 68,1 і 46,9 % відповідно, а через 5 діб після припинення застосування була меншою від контролю на 32,8 %. Подібні зміни концентрації ТГЛ спостерігали у сироватці крові курчат III дослідної групи (NP LaVO₄:Eu³⁺). Так, через 5 і 10 діб після застосування вказаної сполуки їх концентрація була меншою від показника контролю на 31,9 і 62,5 % ($p < 0,05$) відповідно, а через 5 діб після припинення застосування – на 13,4 % ($p < 0,05$). Через 5 діб після застосування наночастинок обох сполук (птиця IV дослідної групи) концентрація ТГЛ у сироватці крові курчат підвищувалася порівняно з контролем на 13,0 % ($p < 0,05$); через 10 діб – була меншою від контролю на 25,0 % ($p < 0,05$), а через 5 діб після припинення застосування – на 13,4 % ($p < 0,05$). За застосування птиці вітамінного препарату Девівіт комплекс (птиця V дослідної групи) концентрація ТГЛ у сироватці крові курчат була нижчою від контролю в усі періоди досліджень: через 5 діб на 43,5 %; через 10 діб – на 37,5 %, а через 5 діб після припинення його застосування – на 10,4 % ($p < 0,05$) (табл. 3.21).

Упродовж періоду досліду концентрація дієнових кон'югатів у сироватці крові курчат усіх дослідних груп була меншою від показника контролю ($p < 0,05$). Так, концентрація ДК у сироватці крові курчат II дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺) через 5 і 10 діб від початку застосування та через 5 діб після припинення застосування була нижчою від контролю на 29,6; 59,1 та 56,7 %

відповідно ($p < 0,05$). У сироватці крові птиці III дослідної групи (NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$) концентрація ДК була меншою від показника у птиці контрольної групи через 5 і 10 діб від початку застосування на 34,8 % та 44,1 % відповідно ($p < 0,05$), а через 5 діб після припинення застосування на 55,4 % ($p < 0,05$). У сироватці крові птиці IV дослідної групи (NP $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3++}$ та NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$) концентрація ДК через 5 діб була нижчою від контролю на 25,1 %, через 10 діб – на 37,1 %, а через 5 діб після припинення застосування на 51,0 % ($p < 0,05$). За застосування курчатам V дослідної групи вітамінного препарату Девівіт комплекс концентрація ДК у їх сироватці крові була нижчою від контролю через 5 діб на 44,5%; через 10 діб – на 71,3%, а через 5 діб після припинення його застосування на 45,8 % ($p < 0,05$) (табл. 3.22).

Концентрація МДА у сироватці крові курчат-бройлерів дослідних груп також була нижчою від показника контролю упродовж дослідів. Так, концентрація МДА у сироватці крові курчат II дослідної групи (NP $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$) через 5 і 10 діб застосування та через 5 діб після припинення застосування була нижчою від контролю на 6,4; 47,7 та 34,6 % відповідно ($p < 0,05$). У сироватці крові птиці III дослідної групи (NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$) концентрація МДА через 5 та 10 діб застосування сполуки була меншою від контролю на 8,0 та 17,8 % відповідно ($p < 0,05$), тоді як через 5 діб після припинення застосування – на 34,6 % ($p < 0,05$). Концентрація МДА у сироватці крові птиці IV дослідної групи (NP $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3++}$ та NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$) через 5 діб мала тенденцію до зниження, через 10 діб – була нижчою від показника контролю на 22,5 % ($p < 0,05$), а через 5 діб після припинення застосування – на 29,2 % ($p < 0,05$). Застосування вітамінного препарату Девівіт комплекс птиці V дослідної групи супроводжувалось зниженням концентрації МДА у сироватці крові курчат через 5 діб на 32,0 % ($p < 0,05$); через 10 діб – на 47,3% ($p < 0,05$), а через 5 діб після припинення застосування – на 28,0 % (табл. 3.22).

Активність АЛАТ у сироватці крові курчат II дослідної групи (застосовували NP $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$) не відрізнялася від показника у птиці контрольної групи протягом усього періоду досліджень.

Пероксидне окиснення ліпідів та активність амінотрансфераз у сироватці крові курчат-бройлерів за застосування наночастинок сполук гадолінію, лантану та вітамінного препарату Девівіт комплекс (M±m, n=10)

Період досліджень, діб	Група тварин				
	I Контрольна	II дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 0,2 мг/дм ³	III дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺) 0,2 мг/дм ³	IV дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺ і LaVO ₄ :Eu ³⁺) по 0,2 мг/дм ³	V дослідна препарат Девівіт комплекс
ДК, мкМоль/дм ³					
Через 5 діб	12,37±0,29	8,71±0,18*	8,06±0,22*	9,26±0,19*	6,86±0,21*
Через 10 діб	13,50±0,28	5,52±0,14*	7,55±0,21*	8,49±0,32*	3,88±0,18*
Через 5 діб після припинення застосування	15,86±0,27	6,86±0,16*	7,08±0,18*	7,77±0,21*	8,60±0,17*
МДА, ΔD/см ³					
Через 5 діб	2,50±0,04	2,34±0,03*	2,30±0,03*	2,38±0,03	1,70±0,04*
Через 10 діб	2,58±0,03	1,35±0,03*	2,12±0,03*	2,00±0,03*	1,36±0,03*
Через 5 діб після припинення застосування	3,18±0,06	2,08±0,05*	2,08±0,05*	2,25±0,03*	2,29±0,03*
Активність аланінамінотрансферази, мМоль/год×дм ³					
Через 5 діб	0,55±0,01	0,55±0,01	0,62±0,01*	0,57±0,01	0,58±0,01
Через 10 діб	0,57±0,01	0,55±0,01	0,58±0,01	0,64±0,01*	0,59±0,01
Через 5 діб після припинення застосування	0,58±0,01	0,60±0,01	0,73±0,01*	0,68±0,01*	0,59±0,01
Активність аспартатамінотрансферази, мМоль/год×дм ³					
Через 5 діб	5,70±0,15	5,80±0,11	5,80±0,12	5,90±0,11	6,00±0,14
Через 10 діб	6,10±0,09	5,60±0,10*	5,80±0,11	5,80±0,08	6,80±0,17*
Через 5 діб після припинення застосування	6,30±0,12	5,80±0,11*	6,40±0,10	5,90±0,12	6,80±0,11*

Примітка: * – p<0,05 – порівняно з показниками у курчат-бройлерів контрольної групи.

У сироватці крові курчат III дослідної групи (застосовували NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$) через 5 діб застосування активність АлАТ була вищою від показника контролю на 12,7 % ($p < 0,05$), через 10 діб – на рівні контролю, а через 5 діб після припинення застосування вказаної сполуки перевищувала контроль на 25,9 % ($p < 0,05$). Через 5 діб після застосування наночастинок обох металів (птиця IV дослідної групи) не спостерігали вірогідної різниці активності АлАТ, тоді як через 10 діб застосування та через 5 діб після припинення застосування її активність перевищувала контроль на 12,3 і 17,2 % відповідно ($p < 0,05$). За застосування вітамінного препарату Девівіт комплекс птиці V дослідної групи, активність АлАТ у її сироватці крові не відрізнялася від показника у курей контрольної групи протягом усього періоду досліджень (табл. 3.22).

Активність АсАТ у сироватці крові курчат-бройлерів II дослідної групи (застосовували NP $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$), через 5 діб після застосування не відрізнялась від контролю, тоді як через 10 діб та через 5 діб після припинення застосування її активність була нижчою від контролю на 8,2 і 7,9 % відповідно ($p < 0,05$). За застосування NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ птиці III дослідної групи і NP $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ птиці IV дослідної групи активність АсАТ у сироватці крові курчат-бройлерів вказаних груп не відрізнялася від показника контрольної групи протягом усього періоду досліджень. За застосування вітамінного препарату Девівіт комплекс курчатам V дослідної групи активність АсАТ у сироватці крові через 5 діб після застосування не відрізнялася від показника контролю, тоді як через 10 діб та через 5 діб після припинення застосування перевищувала показник у курчат контрольної групи на 11,5 і 7,9 % ($p < 0,05$) (табл. 3.22).

Концентрація загальних протеїнів у сироватці крові курчат усіх дослідних груп не відрізнялася від показників курчат-бройлерів контрольної групи в усі періоди досліду (табл. 3.23).

Концентрація глюкози у сироватці крові курчат-бройлерів дослідних груп перевищувала показник у птиці контрольної групи в усі періоди досліду. Зокрема, концентрація глюкози у сироватці крові курчат II дослідної групи (NP $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$) через 5 і 10 діб після застосування вказаної сполуки та через 5 діб

після припинення застосування була вищою від показника контролю на 12,6; 18,8 та 14,2 % відповідно ($p < 0,05$). У сироватці крові курчат-бройлерів III дослідної групи (застосовували NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$) концентрація глюкози була вищою від контролю на 12,0; 20,1 та 9,6 % ($p < 0,05$) відповідно через 5 і 10 діб після застосування вказаної сполуки та через 5 діб після припинення її застосування. У курей IV дослідної групи (застосовували NP $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ + NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$) концентрація глюкози у сироватці крові через 5 діб була вищою від контролю на 9,2 % ($p < 0,05$); через 10 діб – на 23,0 % ($p < 0,05$) та через 5 діб після припинення застосування на 7,0 %. Застосування вітамінного препарату Девівіт комплекс курчатам V дослідної групи супроводжувалося зростанням концентрації глюкози у сироватці крові через 5 і 10 діб застосування препарату та через 5 діб після припинення його застосування на 7,0; 17,7 та 11,2 % відповідно ($p < 0,05$) (табл. 3.23).

Концентрація сечової кислоти у сироватці крові курчат дослідних груп упродовж усього терміну досліджень була нижчою ($p < 0,05$) за контрольний показники. Так, її концентрація у сироватці крові курчат II дослідної групи (NP $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$) через 5 діб після застосування мала тенденцію до зниження, через 10 діб та через 5 діб після припинення застосування була нижчою за показник контрольної групи на 7,6 та 37,0 % відповідно ($p < 0,05$). У сироватці крові курчат-бройлерів III дослідної групи (NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$) концентрація сечової кислоти через 5 і 10 діб застосування та через 5 діб після припинення застосування була нижчою від показника контрольної групи на 11,3; 9,1 та 30,1 % відповідно ($p < 0,05$). Застосування (NP $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ + NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$) птиці IV дослідної групи супроводжувалося зменшенням концентрації сечової кислоти через 5 діб на 17,0 % порівняно з контролем, через 10 діб – на 19,7 %, а через 5 діб після припинення застосування на 32,9 % ($p < 0,05$). За застосування вітамінного препарату Девівіт комплекс курчатам V дослідної групи концентрація сечової кислоти у сироватці крові була нижчою від контролю на 11,3; 4,5 та 16,4 % відповідно через 5, 10 діб застосування препарату та через 5 діб після припинення його застосування ($p < 0,05$) (табл. 3.23).

Концентрація загального протеїну, глюкози та сечової кислоти у сироватці крові курчат-бройлерів, яким застосовували досліджувані препарати ($M \pm m$, $n=10$)

Період досліджень, діб	Група тварин				
	I Контрольна	II дослідна (NP $GdVO_4:Eu^{3+}$) 0,2 мг/дм ³	III дослідна (NP $LaVO_4:Eu^{3+}$) 0,2 мг/дм ³	IV дослідна (NP $GdVO_4:Eu^{3+}$ і $LaVO_4:Eu^{3+}$) по 0,2 мг/дм ³	V дослідна препарат Девівіт комплекс
Загальні протеїни, г/л					
Через 5 діб	43,68±0,63	43,56±0,48	42,88±0,47	43,79±0,37	43,00±0,51
Через 10 діб	43,91±0,44	43,34±0,42	44,36±0,28	43,68±0,41	45,27±0,24
Через 5 діб після припинення застосування	42,65±0,34	42,94±0,40	43,28±0,32	43,68±0,35	43,28±0,26
Глюкоза, мМоль/л					
Через 5 діб	11,54±0,17	12,99±0,19*	12,93±0,25*	12,60±0,22*	12,35±0,12*
Через 10 діб	11,18±0,22	13,28±0,28*	13,43±0,24*	13,75±0,25*	13,16±0,28*
Через 5 діб після припинення застосування	11,18±0,28	12,77±0,27*	12,25±0,21*	11,96±0,20	12,43±0,28*
Сечова кислота, мМоль/л					
Через 5 діб	0,53±0,016	0,52±0,014	0,47±0,015*	0,44±0,012*	0,47±0,014*
Через 10 діб	0,66±0,014	0,61±0,015*	0,6±0,013*	0,53±0,01*	0,63±0,01*
Через 5 діб після припинення застосування	0,73±0,011	0,46±0,01*	0,51±0,009*	0,49±0,01*	0,61±0,009*

Примітка: * – $p < 0,05$ – порівняно з показниками у курчат-бройлерів контрольної групи.

3.4.3 Обмін вітамінів (B₂, A, E) та мікроелементів (Se, Cu, Zn) в організмі курчат-бройлерів за впливу наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану

Застосування наночастинок гадолінію і лантану птиці дослідних груп призводило до змін концентрації вітамінів, як у сироватці крові так і вмісту їх у печінці. Так, концентрація вітаміну B₂ у сироватці крові курчат II дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺) через 5 діб застосування перевищувала показник у птиці контрольної групи на 22,3 %, через 10 діб – на 52,6 %, а через 5 діб після припинення застосування досліджуваної сполуки була на рівні контролю. У сироватці крові птиці III дослідної групи (NP LaVO₄:Eu³⁺) через 5 і 10 діб концентрація вітаміну B₂ перевищувала контроль (p<0,05) на 12,1 і 31,5 % відповідно, тоді як через 5 діб після припинення застосування знижувалася (p<0,05) на 25,7 % порівняно з контролем. У курчат IV дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺+ NP LaVO₄:Eu³⁺), концентрація вітаміну B₂ у сироватці крові через 5 діб після початку застосування знижувалася порівняно з контролем на 6,2 % (p<0,05), тоді як через 10 діб вона була вищою на 29,8 % (p<0,05), а через 5 діб після припинення застосування нижчою від контролю на 33,3 % (p<0,05). За застосування вітамінного препарату Девівіт комплекс птиці V дослідної групи, концентрація вітаміну B₂ у сироватці крові перевищувала контроль (p<0,05) в усі періоди досліджень на 29,8; 58,6 та 72,6 % відповідно через 5 і 10 діб застосування та через 5 діб після припинення застосування (табл. 3.24).

Дослідження засвідчили, що концентрація вітаміну A перевищувала контроль у сироватці крові курчат-бройлерів усіх дослідних груп (p<0,05), в усі періоди досліду. Зокрема, концентрація вітаміну A у сироватці крові курчат II дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺) через 5 і 10 діб після застосування та через 5 діб після припинення застосування перевищувала контрольний показник у 1,4; у 2,7 та у 2,9 рази (p<0,05) відповідно. У сироватці крові курчат III дослідної групи (NP LaVO₄:Eu³⁺) концентрація вітаміну A була більшою від контролю на 35,7 %; 66,8 % та 250% (p<0,05). У курчат IV дослідної групи, яким застосовували NP GdVO₄:Eu³⁺+ NP LaVO₄:Eu³⁺, через 5 діб після

Таблиця 3.24

Концентрація деяких вітамінів у сироватці крові курчат-бройлерів за застосування досліджуваних препаратів ($M \pm m$, $n=10$)

Період досліджень, діб	Група тварин				
	I Контрольна	II дослідна (NP $GdVO_4:Eu^{3+}$) 0,2 мг/дм ³	III дослідна (NP $LaVO_4:Eu^{3+}$) 0,2 мг/дм ³	IV дослідна (NP $GdVO_4:Eu^{3+}$ і $LaVO_4:Eu^{3+}$) по 0,2 мг/дм ³	V дослідна препарат Девівіт комплекс
Вітамін В ₂ , нМоль/дм ³					
Через 5 діб	68,24±0,77	83,46±0,90*	76,51±0,86*	64,00±0,64*	88,59±1,59*
Через 10 діб	50,18±1,28	76,55±1,08*	65,97±0,80*	65,15±0,81*	79,59±1,61*
Через 5 діб після припинення застосування	21,29±0,51	20,14±0,48	15,81±0,55*	14,21±0,41*	36,75±0,58*
Вітамін А, мМоль/дм ³					
Через 5 діб	5,68±0,07	8,14±0,06*	7,71±0,07*	7,14±0,10*	13,57±0,16*
Через 10 діб	2,14±0,06	5,71±0,07*	3,57±0,06*	2,14±0,07	5,71±0,05*
Через 5 діб після припинення застосування	1,43±0,06	4,14±0,07*	3,57±0,07*	3,57±0,06*	4,29±0,07*
Вітамін Е, мМоль/дм ³					
Через 5 діб	22,50±0,38	24,60±0,46*	23,90±0,51	22,10±0,36	26,80±0,74*
Через 10 діб	21,80±0,55	25,10±0,49*	24,80±0,53*	22,40±0,57	28,60±0,48*
Через 5 діб після припинення застосування	21,00±0,32	22,80±0,44*	22,10±0,56	21,70±0,31	23,80±0,43*

Примітка: * – $p < 0,05$ – порівняно з показниками у курчат-бройлерів контрольної групи.

застосування концентрація вітаміну А була вищою за контроль на 25,7 % ($p < 0,05$); через 10 діб – не відрізнялася від контролю, а через 5 діб після припинення застосування перевищувала показник птиці контрольної групи у 2,5 рази ($p < 0,05$). Застосування вітамінного препарату Девівіт комплекс курчатам-бройлерам V дослідної групи сприяло збільшенню концентрації вітаміну А в сироватці крові у 2,4; 2,7 та 3,0 рази ($p < 0,05$) відповідно через 5 і 10 діб застосування та через 5 діб після припинення застосування (табл. 3.24).

Концентрація вітаміну Е в сироватці крові курчат-бройлерів наведена у таблиці 3.24. У сироватці крові курчат II і V дослідних груп, яким застосовували NP GdVO₄:Eu³⁺ і Девівіт комплекс відповідно, через 5 і 10 діб застосування та через 5 діб після припинення застосування концентрація вітаміну Е перевищувала ($p < 0,05$) контрольний показник на 9,3; 15,1 та 8,6 % і 18,1; 31,2 та 12,3 % відповідно. У сироватці крові курчат-бройлерів III дослідної групи (NP LaVO₄:Eu³⁺) вірогідне перевищення концентрації вітаміну Е спостерігали лише на 10 добу застосування, яке становило 13,8 %, тоді як в інші періоди досліджень (5 доба застосування та через 5 діб після припинення застосування сполуки) його концентрація не відрізнялася від контролю. У сироватці крові птиці IV дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺+ NP LaVO₄:Eu³⁺) концентрація вітаміну Е не відрізнялася від показника контролю в усі періоди дослідження (табл. 3.24).

Уміст вітаміну B₂ у печінці курчат-бройлерів II і V дослідних груп, яким застосовували NP GdVO₄:Eu³⁺ і Девівіт комплекс відповідно, через 5 і 10 діб після застосування та через 5 діб після припинення застосування перевищував ($p < 0,05$) контрольний показник на 12,9 %; 57,2 % та у 2,6 рази і 51,0 %; 93,3 % та у 3,2 рази відповідно. За застосування NP LaVO₄:Eu³⁺ курчатам-бройлерам III дослідної групи через 5 діб спостерігали зниження у печінці вмісту вітаміну B₂ на 45,6 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем, тоді як через 10 діб застосування вказаної сполуки та через 5 діб після припинення застосування вміст у печінці вітаміну B₂ перевищував ($p < 0,05$) показники контролю на 24,9 % та у 2,1 рази відповідно. У курчат-бройлерів IV дослідної групи (застосовували NP

GdVO₄:Eu³⁺+ NP LaVO₄:Eu³⁺) через 5 і 10 діб реєстрували зниження вмісту вітаміну B₂ у печінці на 57,5 і 20,1 %, а через 5 діб після припинення застосування його вміст перевищував ($p < 0,05$) показник контролю на 28,2 % (табл. 3.25).

Уміст вітаміну А у печінці курчат II і V дослідних груп, яким застосовували NP GdVO₄:Eu³⁺ і Девівіт комплекс відповідно, через 5 і 10 діб після їх застосування та через 5 діб після припинення застосування перевищував ($p < 0,05$) показник у птиці контрольної групи на 25,8; 29,0 та 31,8 % і 21,0 %; 280% та 62,2 % відповідно. За застосування NP LaVO₄:Eu³⁺ птиці III дослідної групи через 5 діб спостерігали тенденцію до підвищення вмісту вітаміну А у печінці, тоді як через 10 діб застосування та через 5 діб після припинення застосування його вміст у печінці перевищував ($p < 0,05$) показники контролю на 61,3 та 50,0 % відповідно. У печінці курчат IV дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺+ NP LaVO₄:Eu³⁺) через 5 діб спостерігали зниження вмісту вітаміну А на 10,5 %, тоді як через 10 діб застосування та через 5 діб після припинення застосування його вміст перевищував ($p < 0,05$) показники контролю у 2,1 рази та на 25,3 % відповідно (табл. 3.25).

Уміст вітаміну Е у печінці курчат-бройлерів II і V дослідних груп через 5 і 10 діб після їх застосування та через 5 діб після припинення застосування перевищував ($p < 0,05$) показник у птиці контрольної групи на 9,4; 13,5 та 11,6 % і 27,9; 54,5 та 31,9 % відповідно. За застосування NP LaVO₄:Eu³⁺ курчатам-бройлерам III дослідної групи, через 5 діб спостерігали тенденцію до підвищення вмісту вітаміну Е у печінці, тоді як через 10 діб після застосування та через 5 діб після припинення введення його вміст у печінці перевищував ($p < 0,05$) показник у птиці контрольної групи на 11,5 та 9,7 % відповідно. У печінці курчат IV дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺+ NP LaVO₄:Eu³⁺) уміст вітаміну Е через 5 діб застосування та через 5 діб після припинення застосування вказаних сполук мав тенденцію до підвищення, а на 10 добу досліду спостерігали показник, що перевищував контроль на 15,5 % ($p < 0,05$) (табл. 3.25).

Уміст деяких вітамінів у печінці курчат-бройлерів за застосування досліджуваних препаратів ($M \pm m$, $n=10$)

Період досліджень, діб	Група тварин				
	I Контрольна	II дослідна (NP $GdVO_4:Eu^{3+}$) 0,2 мг/дм ³	III дослідна (NP $LaVO_4:Eu^{3+}$) 0,2 мг/дм ³	IV дослідна (NP $GdVO_4:Eu^{3+}$ і $LaVO_4:Eu^{3+}$) по 0,2 мг/дм ³	V дослідна препарат Девівіт комплекс
Вітамін B ₂ , мг/кг					
Через 5 діб	2,94±0,04	3,32±0,06*	1,60±0,04*	1,25±0,03*	4,44±0,07*
Через 10 діб	2,69±0,04	4,23±0,05*	3,36±0,05*	2,15±0,04*	5,20±0,06*
Через 5 діб після припинення застосування	2,02±0,06	5,31±0,05*	4,33±0,04*	2,59±0,04*	6,48±0,05*
Вітамін A, мг/кг					
Через 5 діб	24,80±0,27	31,20±0,57*	25,80±0,21	22,20±0,34*	30,00±0,57*
Через 10 діб	18,60±0,53	24,00±0,66*	30,00±0,61*	52,80±0,73*	85,50±0,92*
Через 5 діб після припинення застосування	29,60±0,60	39,00±0,63*	44,40±0,72*	37,10±0,64*	48,00±0,84*
Вітамін E, мг/кг					
Через 5 діб	12,36±0,19	13,52±0,16*	13,24±0,18	13,11±0,26	15,81±0,29*
Через 10 діб	12,12±0,17	13,76±0,38*	13,51±0,26*	14,00±0,37*	18,73±0,25*
Через 5 діб після припинення застосування	11,55±0,19	12,89±0,24*	12,67±0,16*	12,38±0,23	15,24±0,22*

Примітка: * – $p < 0,05$ – порівняно з показниками у курчат-бройлерів контрольної групи.

Концентрація селену в сироватці крові курчат II дослідної групи, яким застосовували NP GdVO₄:Eu³⁺, через 5 діб мала тенденцію до зниження, через 10 діб – знижувалася порівняно з контролем на 16,8 % (p<0,05), а через 5 діб після припинення застосування – перевищувала показник контролю на 49,7 % (p<0,05). У сироватці крові курчат III дослідної групи (NP LaVO₄:Eu³⁺), концентрація селену через 5 діб після застосування вказаної сполуки підвищувалася на 24,3 % (p<0,05), через 10 діб спостерігали тенденцію до зниження, а через 5 діб після припинення застосування концентрація селену була вищою від контролю на 48,6 % (p<0,05). Концентрація селену у сироватці крові курчат IV дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺+ NP LaVO₄:Eu³⁺) через 5 діб застосування порівняно з контролем знижувалася (p<0,05) на 26,6 %, тоді як через 10 діб застосування та через 5 діб після припинення застосування вказаної сполуки підвищувалася на 87,2 % та 2,5 рази (p<0,05) порівняно з контролем. За застосування курчатам-бройлерам вітамінного препарату Девівіт комплекс (V дослідна група) концентрація селену у їх сироватці крові була нижчою від контролю через 5 та 10 діб від початку застосування препарату на 25,8 і 50,3 % (p<0,05) відповідно, а через 5 діб після припинення застосування – не відрізнялася від контролю (табл. 3.26).

Концентрація міді в сироватці крові курчат II дослідної групи, яким застосовували NP GdVO₄:Eu³⁺ суттєво не відрізнялася від показника у птиці контрольної групи, проте на 5 добу застосування та через 5 діб після припинення застосування спостерігали тенденцію до підвищення, а на 10 добу – до зниження. У сироватці крові курчат III дослідної групи (NP LaVO₄:Eu³⁺) через 5 діб застосування концентрація міді зростала на 60,0 % (p<0,05), через 10 діб спостерігали тенденцію до зниження, а через 5 діб після припинення застосування вказаної сполуки концентрація була вищою за контроль на 42,3 % (p<0,05). Концентрація міді у сироватці крові курчат IV дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺+ NP LaVO₄:Eu³⁺) через 5 діб застосування підвищувалася порівняно з контролем у 2 рази (p<0,05).

Концентрація окремих мікроелементів у сироватці крові курчат-бройлерів за застосування досліджуваних препаратів (M±m, n=10)

Період досліджень, діб	Група тварин				
	I Контрольна	II дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 0,2 мг/дм ³	III дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺) 0,2 мг/дм ³	IV дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺ і LaVO ₄ :Eu ³⁺) по 0,2 мг/дм ³	V дослідна препарат Девівіт комплекс
Селен, мкг/дм ³					
Через 5 діб	267,30±5,64	252,90±5,63	332,10±7,22*	196,10±6,43*	197,70±6,84*
Через 10 діб	149,10±4,01	124,10±2,94*	132,30±2,96	279,10±6,37*	74,40±6,50*
Через 5 діб після припинення застосування	178,90±5,10	267,90±4,85*	266,30±5,80*	443,40±13,61*	184,90±6,82
Мідь, мкг/дм ³					
Через 5 діб	99,90±4,22	110,30±3,27	159,80±4,31*	200,20±4,89*	169,80±7,37*
Через 10 діб	169,80±8,10	160,30±8,57	159,70±8,53	179,60±5,26	110,10±4,26*
Через 5 діб після припинення застосування	260,40±8,56	290,10±9,58	370,20±8,94*	649,60±10,93*	260,10±7,11
Цинк, мг/дм ³					
Через 5 діб	3,19±0,08	2,86±0,09*	2,46±0,07*	2,51±0,06*	2,98±0,09
Через 10 діб	3,60±0,08	2,81±0,06*	3,50±0,06	3,58±0,07	1,90±0,04*
Через 5 діб після припинення застосування	3,76±0,06	3,62±0,08	4,82±0,06*	5,46±0,08*	4,43±0,08*

Примітка: * – p<0,05 – порівняно з показниками у курчат-бройлерів контрольної групи.

Через 10 діб спостерігали тенденцію до підвищення, а через 5 діб після припинення застосування, її концентрація була вищою за контроль у 2,5 рази ($p < 0,05$). За застосування вітамінного препарату Девівіт комплекс курчатам-бройлерам V дослідної групи, концентрація міді у їх сироватці крові через 5 діб застосування перевищувала контроль ($p < 0,05$) на 70,0 %; через 10 діб вірогідно знижувалася на 35,3 % ($p < 0,05$), а через 5 діб після припинення застосування не відрізнявся від показника птиці контрольної групи (табл. 3.26).

Концентрація цинку в сироватці крові курчат II дослідної групи, яким застосовували NP $GdVO_4:Eu^3$, була нижчою від контролю протягом усього періоду досліду, проте на 5 і 10 добу застосування різниця була вірогідною і становила 10,3 і 21,9 % відповідно, а через 5 діб після припинення застосування спостерігали тенденцію до зниження. У сироватці крові курчат III і IV дослідних груп, яким застосовували NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ і NP $GdVO_4:Eu^{3+}$ NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ відповідно, концентрація цинку через 5 діб застосування була нижчою ($p < 0,05$) порівняно з контролем на 22,9 і 21,3 % відповідно; на 10 добу – спостерігали тенденцію до зниження, а через 5 діб після припинення застосування перевищувала ($p < 0,05$) показник контролю на 28,2 і 45,2 % відповідно. За застосування вітамінного препарату Девівіт комплекс курчатам-бройлерам V дослідної групи концентрація цинку у їх сироватці крові через 5 діб застосування мала тенденцію до зниження; через 10 діб – була нижчою на 47,2 %, а через 5 діб після припинення застосування перевищувала показник контролю ($p < 0,05$) на 17,8 % (табл. 3.26).

Уміст Селену у печінці курчат II дослідної групи, яким застосовували NP $GdVO_4:Eu^{3+}$ перевищував ($p < 0,05$) показник контролю протягом усього періоду досліду. Зокрема на 5, 10 доби застосування та через 5 діб після припинення застосування різниця становила 11,9; 10,3 та 12,8 % відповідно. Уміст селену у печінці курчат III дослідної групи (застосовували NP $LaVO_4:Eu^{3+}$) через 5 діб мав тенденцію до підвищення: через 10 діб – був вищим від показника контролю на 17,7 % ($p < 0,05$), тоді як через 5 діб після припинення застосування знижувався порівняно з контролем на 12,8 % ($p < 0,05$). За застосування

курчатам IV дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺+ NP LaVO₄:Eu³⁺) через 5 і 10 діб спостерігали тенденцію до підвищення умісту селену в печінці, тоді як через 5 діб після припинення застосування вказаних сполук уміст селену знижувався порівняно з контролем на 15,8 % ($p < 0,05$). За застосування вітамінного препарату Девіт комплекс курчатам V дослідної групи, через 5 діб застосування і через 5 діб після припинення застосування спостерігали тенденцію до підвищення умісту селену у їх печінці, а на 10 добу застосування – вірогідне підвищення на 8,2 % ($p < 0,05$) (табл. 3.27).

Уміст міді у печінці курчат II дослідної групи, яким застосовували (NP GdVO₄:Eu³⁺), перевищував показники у птиці контрольної групи протягом усього дослідного періоду, проте на 5 добу застосування спостерігали лише тенденцію до підвищення, а через 10 діб застосування і через 5 діб після припинення застосування його уміст був вищим на 44,7 та 36,0 % відповідно ($p < 0,05$). У курчат-бройлерів III дослідної групи (NP LaVO₄:Eu³⁺), IV дослідної групи (NP GdVO₄:Eu³⁺+ NP LaVO₄:Eu³⁺) та V дослідної групи (вітамінний препарат Девіт комплекс), закономірність розподілу міді у печінці була схожою. Зокрема, на 5 добу після застосування досліджуваних препаратів уміст міді у печінці курчат-бройлерів III дослідної групи був меншим від показника контролю на 9,0%; IV дослідної групи – на 4,8%, V дослідної групи – на 19,8 % ($p < 0,05$). Через 10 діб після застосування вказаних препаратів уміст міді у печінці птиці III, IV та V дослідних груп був більшим від показника контролю ($p < 0,05$) на 43,9; 48,7 і 43,7 % відповідно, а через 5 діб після припинення застосування вказаних сполук перевищував контроль ($p < 0,05$) на 54,9; 56,3 та 49,0 % відповідно (табл. 3.27).

Уміст цинку у печінці курчат II дослідної групи, яким застосовували (NP GdVO₄:Eu³⁺), через 5 діб мав тенденцію до зниження, тоді як через 10 діб та через 5 діб після припинення застосування спостерігали підвищення ($p < 0,05$) його умісту на 18,0 та 9,8 % відповідно. Уміст цинку у печінці курчат III дослідної групи (NP LaVO₄:Eu³⁺) перевищував ($p < 0,05$) показник птиці контрольної групи на 5 і 10 доби застосування та через 5 діб після припинення

застосування сполуки на 6,3; 24,9 та 11,6 % відповідно. У курчат-бройлерів IV дослідної групи, яким застосовували (NP GdVO₄:Eu³⁺+ NP LaVO₄:Eu³⁺) та V дослідної групи, яким застосовували Девіт комплекс, уміст цинку у їх печінці залежно від часу досліджень був наступним: через 5 діб нижчим від показника контролю ($p < 0,05$) на 16,2 і 14,4 %; через 10 діб – перевищував контроль ($p < 0,05$) на 18,0 і 15,6 %; а через 5 діб після припинення застосування був більшим ніж в контролі ($p < 0,05$) на 13,9 і 21,8 % відповідно (табл. 3.27).

Отже, застосування курчатам-бройлерам дослідних груп упродовж 10 діб наночастинок ортованадатів гадолінію, лантану і їх суміші з питною водою за концентрації 0,2 мг/дм³ (середнє значення дози 0,09(0,13-0,05) мг/кг маси тіла) у порівнянні з препаратом Девіт комплекс супроводжувалося зниженням у сироватці крові показників обміну ліпідів – загального холестеролу та тригліцеридів; протеїнів – сечової кислоти; ПОЛ – дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду за активації обміну вуглеводів, підвищенням активності аспарагінової та аланінової амінотрансфераз, стимулюванням обміну досліджуваних вітамінів (А, Е, В₂) та мікроелементів (мідь, цинк, селен), що засвідчує їх антиоксидантну дію, а збереження ефекту через 5 діб після припинення застосування – пролонгований ефект.

Окрім того, застосування курчатам-бройлерам дослідних груп упродовж 10 діб наночастинок ортованадатів гадолінію, лантану і їх суміші з питною водою у концентрації 0,2 мг/дм³ (середнє значення дози 0,09(0,13-0,05) мг/кг маси тіла) сприяє підвищенню біодоступності вітамінів В₂, А і Е, що проявляється збільшенням їх умісту у сироватці крові від 8,6 % до 3,2 разів ($p < 0,05$) порівняно з контролем та препаратом порівняння; біодоступності мікроелементів від 17,8 % до 2,5 разів ($p < 0,05$), збільшенням депонування вітамінів у печінці від 9,4 % до 4,6 разів, мікроелементів від 6,3 до 56,3 % ($p < 0,05$). Збільшення умісту вітамінів та мікроелементів у сироватці крові курчат-бройлерів без додаткового їх уведення в корм, засвідчує здатність наночастинок гадолінію та лантану сприяти їх підвищеному засвоєнню з корму.

Уміст окремих мікроелементів у печінці курчат-бройлерів за застосування досліджуваних препаратів (M±m, n=10)

Період досліджень, діб	Група тварин				
	I Контрольна	II дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺) 0,2 мг/дм ³	III дослідна (NP LaVO ₄ :Eu ³⁺) 0,2 мг/дм ³	IV дослідна (NP GdVO ₄ :Eu ³⁺ і LaVO ₄ :Eu ³⁺) по 0,2 мг/дм ³	V дослідна препарат Девівіт комплекс
Селен, мкг/кг					
Через 5 діб	403,10±4,05	451,10±5,31*	424,10±5,66	428,90±8,91	425,20±9,77
Через 10 діб	339,70±8,46	374,80±9,08*	400,80±5,35*	351,30±5,56	368,20±5,55*
Через 5 діб після припинення застосування	328,10±4,03	370,30±9,01*	285,90±6,67*	276,20±6,12*	342,10±8,82
Мідь, мг/кг					
Через 5 діб	5,45±0,06	5,58±0,05	4,96±0,06*	5,19±0,07*	4,37±0,07*
Через 10 діб	3,96±0,08	5,73±0,06*	5,70±0,08*	5,89±0,07*	5,69±0,08*
Через 5 діб після припинення застосування	3,39±0,06	4,61±0,07*	5,25±0,10*	5,30±0,09*	5,05±0,07*
Цинк, мг/кг					
Через 5 діб	36,82±0,34	36,30±0,28	39,15±0,37*	30,87±0,43*	31,52±0,54*
Через 10 діб	26,82±0,36	31,65±0,60*	33,51±0,42*	31,65±0,56*	31,00±0,56*
Через 5 діб після припинення застосування	27,96±0,51	30,71±0,59*	31,20±0,53*	31,85±0,46*	34,05±0,57*

Примітка: * – p<0,05 – порівняно з показниками у курчат-бройлерів контрольної групи.

3.4.4 Фармакокінетичні властивості наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану в організмі курчат-бройлерів

Дослідження деяких фармакокінетичних показників гадолінію і лантану було проведене з використанням розробленої методики ICP OES. Слід зазначити, що в органах і тканинах курчат контрольної групи не виявляли досліджуваних РЗМ.

Результати визначення вмісту гадолінію в органах і тканинах курчат-бройлерів II дослідної групи, яким з питною водою застосовували NP $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ 0,2 мг/дм³, наведено в таблиці 3.29. Так, найбільшу кількість гадолінію упродовж періоду дослідження визначали у травному каналі курчат (max 4125,00±85,25 мг/кг у товстому кишечнику із вмістом на 10 добу застосування сполуки). Основними органами, в яких концентрувався гадоліній є печінка (max 2298,00±33,73 мг/кг) через 5 діб застосування сполуки та легені (max 1707,00±36,89 мг/кг) через 5 діб застосування сполуки. Дещо нижчим був уміст гадолінію в нирках та м'язовій тканині. Гадоліній досить повільно виводиться із організму, про що засвідчують значні його кількості в органах і тканинах курчат-бройлерів через 5 діб після припинення застосування сполуки, що, на нашу думку, підтверджує його кумулятивні властивості.

Розподіл лантану в організмі курчат-бройлерів III дослідної групи, які з питною водою отримували NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ 0,2 мг/дм³, відрізнявся від гадолінію (табл. 3.29). Основну кількість лантану визначали у м'язовому відділі шлунка, тонкому та товстому відділах кишечника, тоді як у інших органах протягом періоду застосування наночастинок його не виявляли. Значна кількість лантану містилася у шкірі птиці, тоді як у пробах стегових м'язів його кількість була незначною. Через 5 діб після припинення застосування досліджуваної сполуки лантан виявляли в усіх пробах органів і тканин (табл. 3.29).

У курчат-бройлерів IV дослідної групи, які отримували з питною водою NP $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ + NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ по 0,2 мг/дм³ розподіл елементів був подібним до такого у птиці II та III дослідних груп, яким застосовували ортованадат гадолінію та ортованадат лантану відповідно (табл. 3.29).

Таблиця 3.29

Уміст гадолінію і лантану в організмі курчат-бройлерів, за застосування ортованадатів гадолінію і лантану з питною водою ($M \pm m$, $n=5$)

Група курчат-бройлерів Орган, тканина, мкг/кг / Термін досліджень		II дослідна NP GdVO ₄ :Eu ³⁺	IV дослідна NP GdVO ₄ :Eu ³⁺ + NP LaVO ₄ :Eu ³⁺		III дослідна NP LaVO ₄ :Eu ³⁺
			гадоліній	лантан	
1		2	3	4	5
Мязовий відділ шлунка із вмістом	5 діб	3514,00±85,20	4324,00±66,48*	8131,00±86,21**	5137,00±95,70
	10 діб	1545,00±79,05	4492,00±73,15*	6721,00±71,30**	5075,00±88,48
	5 діб після припинення застосування	1230,00±64,12	1413,00±56,18	5008,00±66,26**	2930,00±72,27
Тонкий відділ кишечнику із вмістом	5 діб	1512,00±59,50	1572,00±92,59	1967,00±59,54**	970,50±36,02
	10 діб	1467,00±40,43	1639,00±48,81*	1294,00±22,03**	2598,00±59,03
	5 діб після припинення застосування	1877,00±61,78	1570,00±56,72*	1351,00±38,05	1443,00±35,30
Товстий відділ кишечнику із вмістом	5 діб	2223,00±56,40	3510,00±39,33*	8354,00±96,84**	7119,00±120,91
	10 діб	4125,00±85,25	4518,00±43,66*	8751,00±68,11**	8022,00±70,81
	5 діб після припинення застосування	1738,00±42,94	2070,00±48,00*	6227,00±57,75	6220,00±73,56
Сироватка крові, мкг/дм ³	5 діб	185,20±4,42	48,80±5,70*	Не виявлено	Не виявлено
	10 діб	215,80±4,02	136,60±9,11*	Не виявлено	Не виявлено
	5 діб після припинення застосування	189,60±4,65	114,60±7,95*	129,60±22,25**	212,80±5,55
Печінка	5 діб	2298,00±33,73	1479,00±65,03*	Не виявлено	Не виявлено
	10 діб	2106,00±59,34	1791,00±77,11*	Не виявлено	Не виявлено
	5 діб після припинення застосування	1619,00±46,95	1856,00±77,45*	315,20±17,86**	445,60±12,08

<i>Кінець таблиці 3.29</i>					
1		2	3	4	5
Легені	5 діб	1707,00±36,89	1746,00±84,86	Не виявлено	Не виявлено
	10 діб	1696,00±20,69	1951,00±81,48*	Не виявлено	Не виявлено
	5 діб після припинення застосування	1311,00±27,58	2024,00±53,26*	105,40±6,33**	448,80±9,61
Головний мозок	5 діб	269,00±9,43	284,60±14,70	Не виявлено	Не виявлено
	10 діб	300,40±10,38	270,00±19,05	Не виявлено	Не виявлено
	5 діб після припинення застосування	55,60±7,78	293,40±13,52*	841,60±14,48**	368,40±6,24
Пір'я (пух) і шкіра	5 діб	4915,00±77,35	6279,00±83,84*	8126,00±68,33**	8646,00±72,98
	10 діб	3614,00±68,97	5183,00±96,69*	5800,00±75,98**	6390,00±59,22
	5 діб після припинення застосування	688,60±9,36	990,80±69,81*	1554,00±50,52**	1292,00±80,63
Стегнові м'язи	5 діб	508,80±10,43	497,20±21,96	265,00±16,76**	154,80±9,10
	10 діб	583,20±19,53	615,90±7,37	473,00±19,89**	119,80±9,14
	5 діб після припинення застосування	405,40±9,87	510,40±13,93*	333,00±9,76**	49,60±3,76
Серце	5 діб	690,40±21,76	788,80±15,92*	Не виявлено	Не виявлено
	10 діб	544,40±12,91	769,60±12,36*	Не виявлено	Не виявлено
	5 діб після припинення застосування	473,80±11,79	497,80±11,42	177,20±14,13**	458,00±6,31
Нирки	5 діб	491,60±10,06	528,20±25,26	Не виявлено	Не виявлено
	10 діб	639,00±7,55	655,80±35,82	Не виявлено	Не виявлено
	5 діб після припинення застосування	452,80±10,22	708,20±8,90*	333,40±9,70**	410,80±5,45

Примітка: * – $p < 0,05$ – порівняно з показником у птиці II дослідної групи (гадоліній); ** – $p < 0,05$ – порівняно з показником у птиці III дослідної групи (лантан).

Проте, за порівняння показників у птиці дослідних груп відзначали відмінності за кількісним умістом ($p < 0,05$). Так, через 5 діб уміст гадолінію у м'язовому відділі шлунка курчат IV дослідної групи перевищував відповідний показник у птиці II дослідної групи на 23,1 %, а через 10 діб – на 29% ($p < 0,05$) відповідно, тоді як через 5 діб після припинення застосування різниці не було встановлено. У тонкому відділі кишечника із вмістом у птиці IV дослідної групи рівень гадолінію через 5 діб застосування досліджуваних сполук не відрізнявся від показника у птиці II дослідної групи, тоді як через 10 діб застосування вірогідно перевищував показник у птиці II дослідної групи на 11,7 %, а через 5 діб після припинення застосування був меншим на 16,4 % ($p < 0,05$). У товстому відділі кишечника із вмістом курчат-бройлерів IV дослідної групи, яким застосовували суміш наночастинок РЗМ, через 5 та 10 діб застосування та через 5 діб після припинення застосування спостерігали вірогідно вищий уміст гадолінію ніж у птиці II дослідної групи (застосовували лише NP GdVO₄:Eu³⁺) на 57,9; 9,5 і 19,1 % відповідно, тоді як у сироватці крові курчат IV дослідної групи концентрація гадолінію була меншою ніж у птиці II дослідної групи на 73,7; 36,7 і 39,6 % ($p < 0,05$) відповідно. Уміст гадолінію у печінці курчат IV дослідної групи на 5 та 10 доби застосування вказаної сполуки був нижчий за показники у птиці II дослідної групи на 35,6 і 15,0 % ($p < 0,05$), тоді як через 5 діб після припинення застосування вірогідно перевищував контроль на 14,6 %. У легенях курчат IV дослідної групи вміст гадолінію через 5 діб застосування не відрізнявся від показника у птиці II дослідної групи, тоді як через 10 діб та через 5 діб після припинення застосування перевищував показник у птиці II дослідної групи на 15,0 і 54,4 % відповідно ($p < 0,05$). У головному мозку, стегнових м'язах та нирках курчат-бройлерів IV дослідної групи, уміст гадолінію не відрізнявся від показників у птиці II дослідної групи упродовж періоду застосування ортованадатів обох елементів, а через 5 діб після припинення застосування перевищував показник у птиці II дослідної групи у 5,3 рази та на 25,9 і 56,4 % ($p < 0,05$) відповідно. Уміст гадолінію у серці курчат-бройлерів IV дослідної групи через 5 діб після одночасного застосування

сполук обох елементів перевищував показник за введення лише ортованадату гадолінію (птиця II дослідної групи) на 14,3 %, а через 10 діб – на 41,4 % ($p < 0,05$), тоді як через 5 діб після припинення застосування не відмічали вірогідних змін вмісту гадолінію.

Упродовж періоду застосування досліджуваних сполук спостерігали високій уміст гадолінію у шкірі курчат-бройлерів як IV, так і II дослідних груп, однак його показник у птиці IV групи був вищим, ніж у курчат II групи на 27,8 та 43,4 % відповідно. Через 5 діб після припинення застосування досліджуваних сполук уміст гадолінію у шкірі птиці обох груп значно знижувався порівняно з попередніми періодами дослідження, однак у курчат IV дослідної групи був вищим, ніж у курчат II дослідної групи на 43,8 % ($p < 0,05$) (табл. 3.29).

У м'язовому відділі шлунка курчат-бройлерів IV дослідної групи із вмістом, яким застосовували суміш NP GdVO₄:Eu³⁺+NP LaVO₄:Eu³⁺, протягом усього дослідження через 5 та 10 діб застосування і через 5 діб після припинення застосування уміст лантану був вищим ніж у птиці III дослідної групи (застосовували лише NP LaVO₄:Eu³⁺) на 59,3; 32,4 і 70,9 % ($p < 0,05$), відповідно. Через 5 діб уміст лантану у тонкому і товстому відділах кишечника курчат IV дослідної групи із вмістом перевищував відповідний показник у птиці III дослідної групи у 2 рази та на 17,3 % ($p < 0,05$) відповідно, а через 10 діб – на 50,2 та 9,1 % ($p < 0,05$) відповідно, тоді як через 5 діб після припинення застосування різниця була несуттєвою. Особливістю розподілу лантану є те, що у сироватці крові, печінці, легенях, головному мозку, серці та нирках курчат, як IV дослідної групи так і у курчат III дослідної групи протягом періоду застосування досліджуваних сполук лантан не виявляли, проте через 5 діб після припинення застосування його уміст в головному мозку курчат IV дослідної групи був у 2,3 рази вищим, тоді як у сироватці крові, печінці, легенях, серці і нирках встановлено зниження вмісту лантану – на 39,1; 29,3; 76,5; 61,3 та 18,8 % ($p < 0,05$) відповідно у порівнянні з показником у птиці III дослідної групи. У стегнових м'язах курчат-бройлерів IV дослідної групи, яким

застосовували суміш NP GdVO₄:Eu³⁺+NP LaVO₄:Eu³⁺, протягом усього досліду уміст лантану був вищим порівняно з показником у птиці III дослідної групи (застосовували лише NP LaVO₄:Eu³⁺) в 1,7; у 3,9 та 6,7 рази (через 5 і 10 діб застосування та через 5 діб після припинення застосування) відповідно. Уміст лантану в шкірі курчат IV дослідної групи протягом періоду застосування наночастинок вказаних сполук був нижчим від показника у птиці III дослідної групи: через 5 і 10 діб застосування на 6,0 і 9,2 % відповідно ($p < 0,05$), тоді як через 5 діб після припинення застосування перевищував його на 20,3 % ($p < 0,05$) (табл. 3.29).

Отже, результати дослідження розподілу гадолінію та лантану в організмі курчат-бройлерів II, III та IV дослідних груп засвідчують про те, що найбільшу їх кількість в усі періоди досліджень виявляли в травному каналі птиці – м'язовий відділ шлунка з вмістом, тонкий та товстий відділи кишечника з вмістом.

Досить високим також був уміст обох металів у шкірі птиці усіх дослідних груп, тоді як у стегнових м'язах їх рівні були не високими, але виявляли в усі періоди досліду.

Особливістю розподілу лантану в організмі птиці є те, що через 5 та 10 діб застосування досліджуваних препаратів його не виявляли у сироватці крові, тканинах печінки, легень, головного мозку, серця та нирок, що, на нашу думку, пояснюється його не високою здатністю долати природні бар'єри організму: слизову оболонку кишечника, стінки кровоносних судин, клітинні мембрани органів та гемато-енцефалічний бар'єр.

Наявність гадолінію в усіх досліджуваних органах курчат-бройлерів II та IV дослідних груп незалежно від періоду досліджень засвідчує про його здатність добре долати природні бар'єри організму.

Вважаємо, що з метою подолання стресу та підвищення адаптаційних можливостей організму курчат-бройлерів найбільш доцільними буде застосування наночастинок гадолінію та лантану упродовж 5-10 діб перших двох тижнів їх вирощування.

3.4.5 Якість курятини у разі застосування наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану курчатам-бройлерам

Під час дослідження курятини звертали увагу на показники умісту сухої речовини і вологи, енергетичну цінність, масову частку протеїну, жиру та золи. Так, масова частка сухої речовини у стегнових м'язах курчат-бройлерів II дослідної групи (застосовували NP $GdVO_4:Eu^{3+}$) мала лише тенденцію до підвищення порівняно з контролем протягом усього періоду дослідження. У стегнових м'язах птиці III дослідної групи (застосовували NP $LaVO_4:Eu^{3+}$) масова частка сухої речовини через 5 діб була більшою від показника контролю на 13,2 % ($p < 0,05$), тоді як через 10 діб застосування і через 5 діб після припинення застосування спостерігали лише тенденцію до підвищення. У стегнових м'язах курчат-бройлерів IV дослідної групи (NP $GdVO_4:Eu^{3+}$ + NP $LaVO_4:Eu^{3+}$) через 5 діб застосування масова частка сухої речовини була більшою від показника птиці контрольної групи на 15,2 % ($p < 0,05$), тоді як через 10 діб спостерігали тенденцію до підвищення, а через 5 діб після припинення застосування – до зниження. За застосування вітамінного препарату Девівіт комплекс птиці V дослідної групи, масова частка сухої речовини у стегнових м'язах через 5 діб застосування була вищою за контроль на 9,1 % ($p < 0,05$), тоді як через 10 діб застосування та через 5 діб після припинення застосування спостерігали лише тенденцію до підвищення (рис. 3.14).

Масова частка вологи у стегнових м'язах курчат-бройлерів II дослідної групи (застосовували NP $GdVO_4:Eu^{3+}$) мала тенденцію до зниження порівняно з контролем упродовж усього періоду досліджень ($p < 0,05$). У стегнових м'язах курчат-бройлерів III дослідної групи (застосовували NP $LaVO_4:Eu^{3+}$) масова частка вологи через 5 діб була меншою порівняно з контролем на 4,2 % ($p < 0,05$), тоді як через 10 діб застосування і через 5 діб після припинення застосування спостерігали тенденцію до зниження (рис. 3.15). У стегнових м'язах курчат-бройлерів IV дослідної групи (застосовували NP $GdVO_4:Eu^{3+}$ + NP

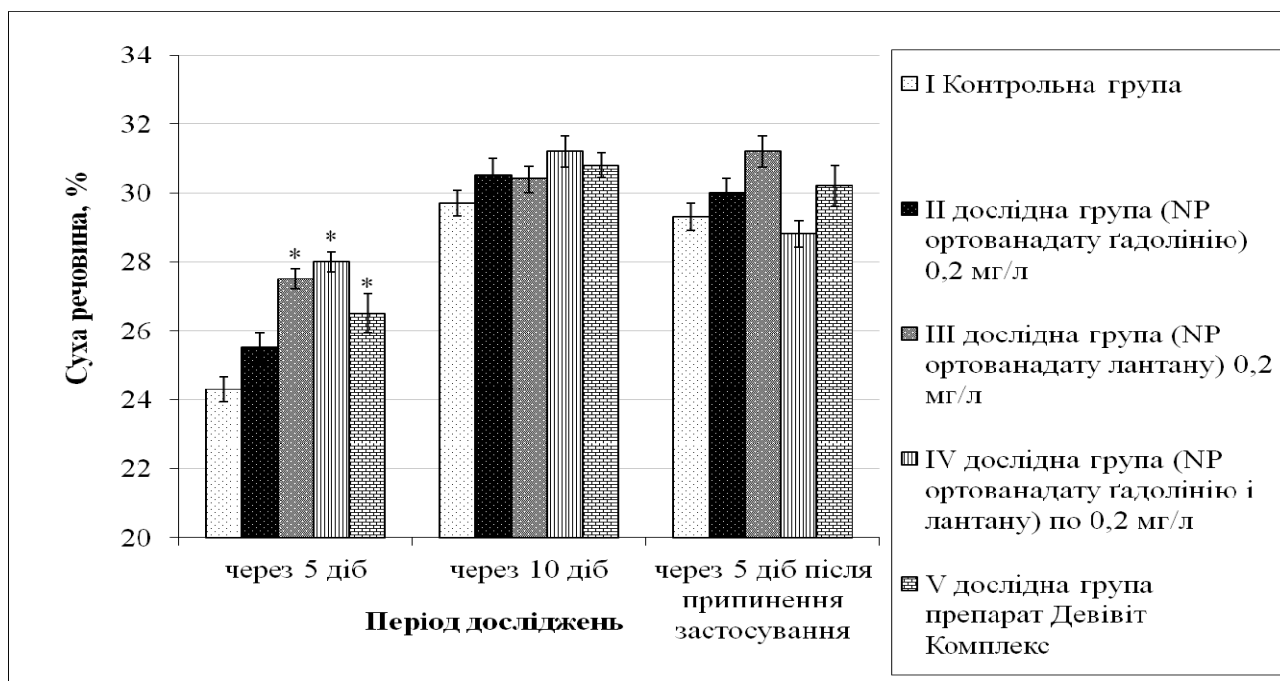


Рис. 3.14. Вміст сухої речовини у стегнових м'язах курчат-бройлерів за застосування досліджуваних препаратів, ($M \pm m$, $n=5$, * – $p < 0,05$ – порівняно з показником у птиці контрольної групи).

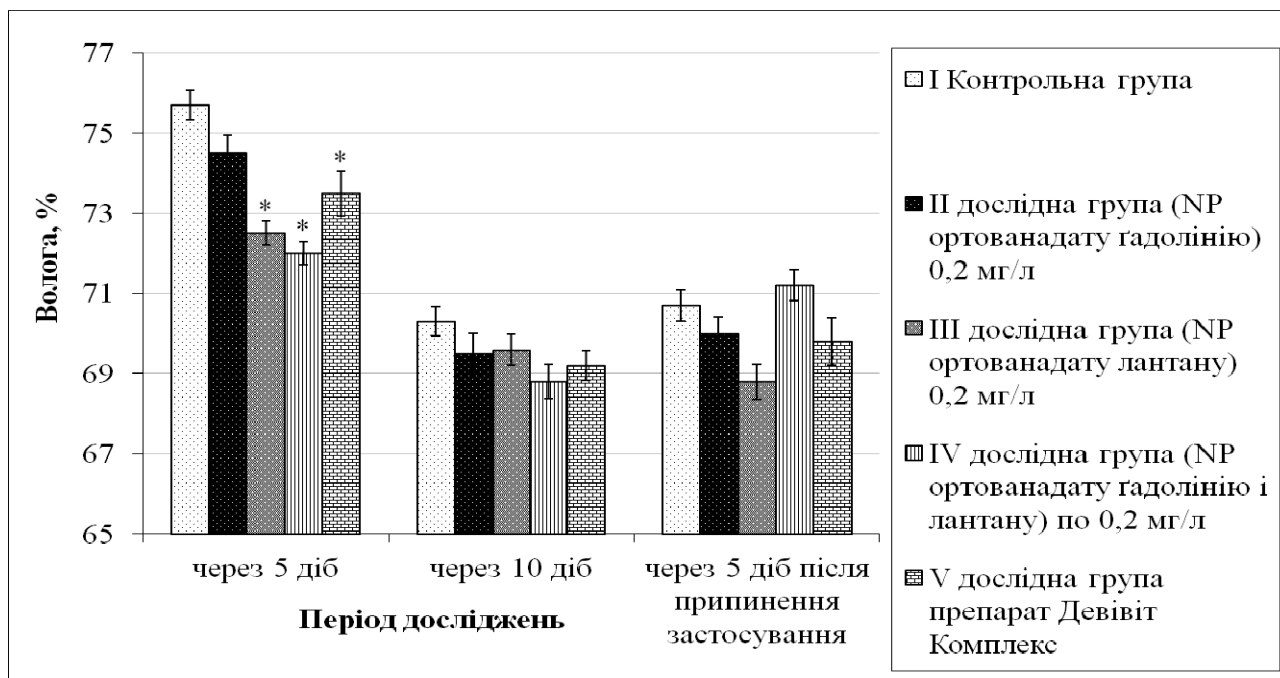


Рис. 3.15. Вміст вологи у стегнових м'язах курчат-бройлерів за застосування досліджуваних препаратів, ($M \pm m$, $n=5$, * – $p < 0,05$ – порівняно з показником у птиці контрольної групи).

LaVO₄:Eu³⁺) через 5 діб спостерігали зниження масової частки вологи порівняно з контролем на 4,9 % ($p < 0,05$), тоді як через 10 діб застосування відзначали тенденцію до зниження, а через 5 діб після припинення застосування – до підвищення. За застосування вітамінного препарату Девівіт комплекс птиці V дослідної групи масова частка вологи у стегнових м'язах курчат через 5 діб застосування була нижчою за показник у птиці контрольної групи на 2,9 % ($p < 0,05$), тоді як на 10 добу застосування та через 5 діб після припинення застосування спостерігали лише тенденцію до зниження (рис. 3.15).

Показники енергетичної цінності стегнових м'язів курчат-бройлерів II дослідної групи (застосовували NP GdVO₄:Eu³⁺) протягом періоду застосування (5 та 10 доби) не відрізнялися від контролю, тоді як через 5 діб після припинення застосування реєстрували підвищення показника енергетичної цінності на 5,6 % ($p < 0,05$) (рис. 3.16).

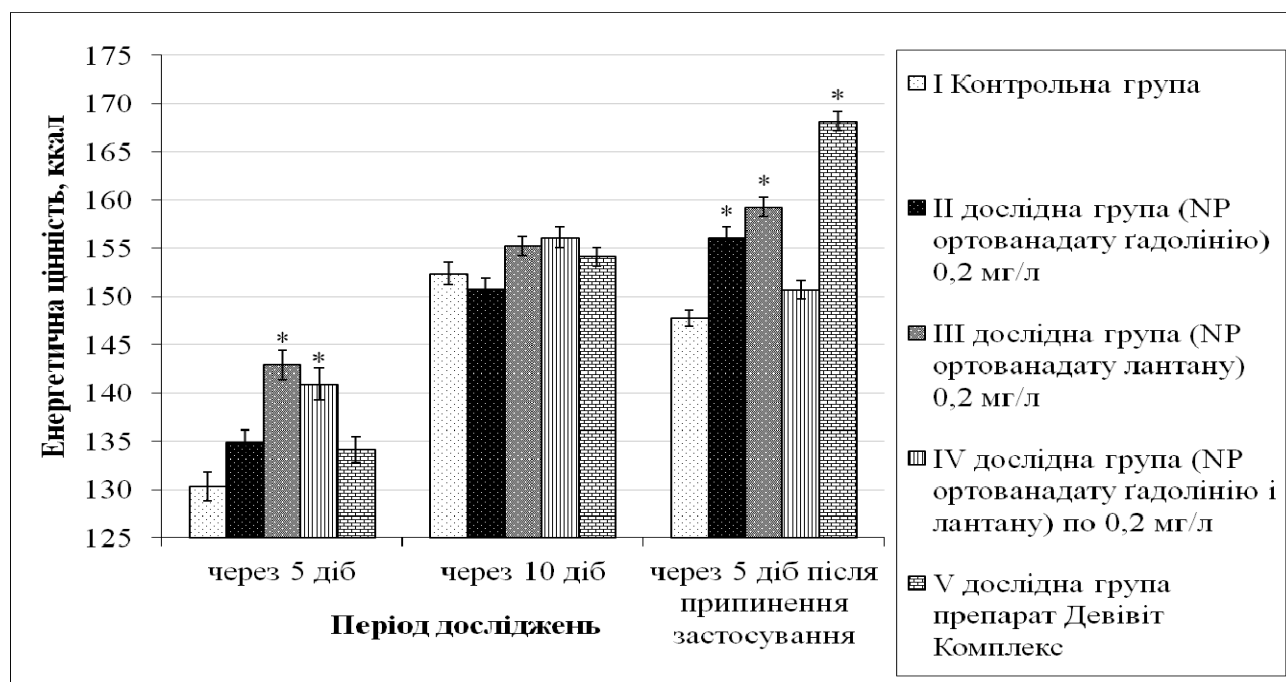


Рис. 3.16. Енергетична цінність стегнових м'язів курчат-бройлерів за застосування досліджуваних препаратів, ($M \pm m$, $n=5$, * – $p < 0,05$ – порівняно з показником у птиці контрольної групи).

Енергетична цінність стегнових м'язів курчат III дослідної групи (застосовували NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$) через 5 діб зростала відносно контролю на 9,7 % ($p < 0,05$), тоді як через 10 діб застосування спостерігали тенденцію до підвищення, а через 5 діб після припинення застосування показник енергетичної цінності знову перевищував контроль на 7,8 % ($p < 0,05$). Енергетична цінність стегнових м'язів курчат-бройлерів IV дослідної групи (NP $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ + NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$) перевищувала показник контролю лише через 5 діб після застосування на 8,1 % ($p < 0,05$), тоді як до закінчення дослідження відмічали тенденцію до підвищення. За застосування вітамінного препарату Девівіт комплекс птиці V дослідної групи енергетична цінність стегнових м'язів протягом періоду застосування мала тенденцію до підвищення, а через 5 діб після припинення застосування перевищувала показник контролю на 13,8 % ($p < 0,05$) (рис. 3.16).

Масова частка протеїну у стегнових м'язах курчат II, III, IV та V дослідних груп через 5 діб застосування досліджуваних препаратів перевищувала контроль на 6,9; 5,8; 10,7 і 5,5 % відповідно ($p < 0,05$). Через 10 діб застосування досліджуваних препаратів – у стегнових м'язах курчат II, III, IV та V дослідних груп масова частка протеїну перевищувала показник контролю на 9,8; 4,8; 4,8 і 6,1 % відповідно ($p < 0,05$), тоді як через 5 діб після припинення їх застосування масова частка протеїну у стегнових м'язах курчат II і III дослідних груп мала тенденцію до підвищення; у стегнових м'язах курчат IV дослідної групи вірогідно знижувалася ($p < 0,05$) порівняно з контролем на 5,1 %, а за застосування вітамінного препарату Девівіт комплекс у птиці V дослідної групи масова частка протеїну не відрізнялася від контролю (рис. 3.17).

У стегнових м'язах курчат II дослідної групи (застосовували NP $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$) через 5 діб показник масової частки жиру майже не відрізнявся від контролю; через 10 діб застосування – знижувався порівняно з контролем на 10,6 % ($p < 0,05$), а через 5 діб після припинення застосування спостерігали підвищення масової частки жиру на 8,7 % ($p < 0,05$) (рис. 3.18).

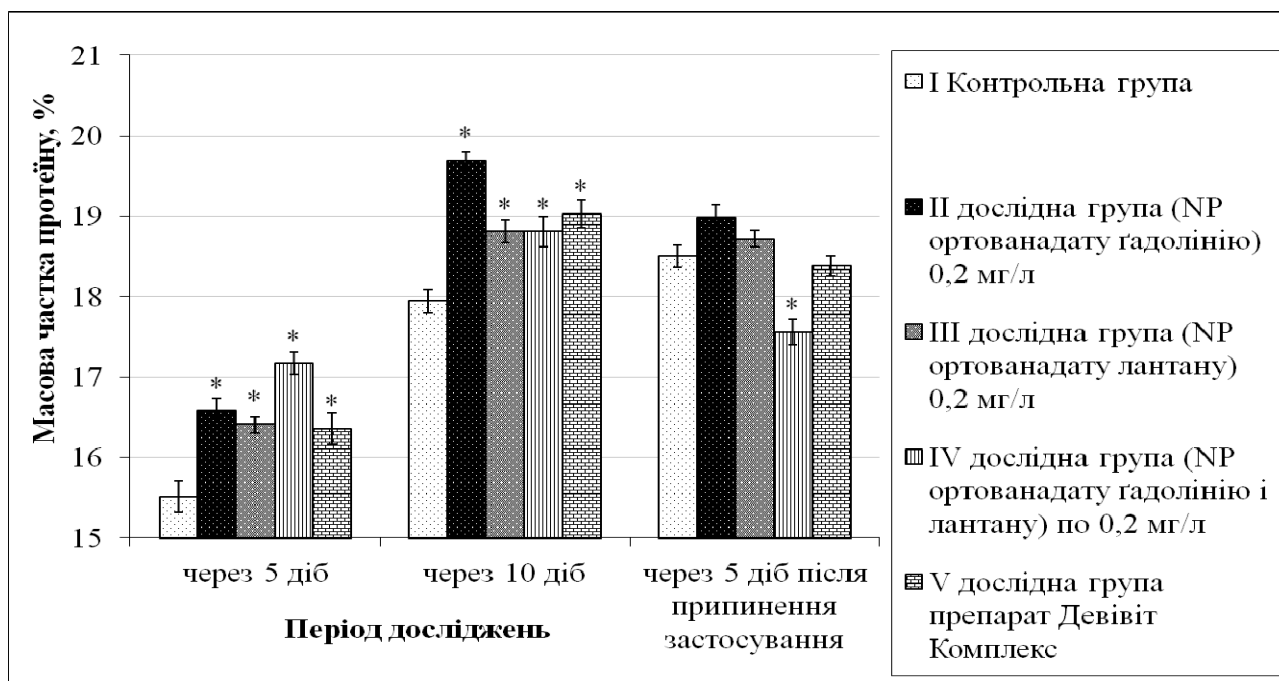


Рис. 3.17. Масова частка протеїну у стегнових м'язах курчат-бройлерів за застосування досліджуваних препаратів ($M \pm m$, $n=5$, * – $p < 0,05$ – порівняно з показником у птиці контрольної групи).

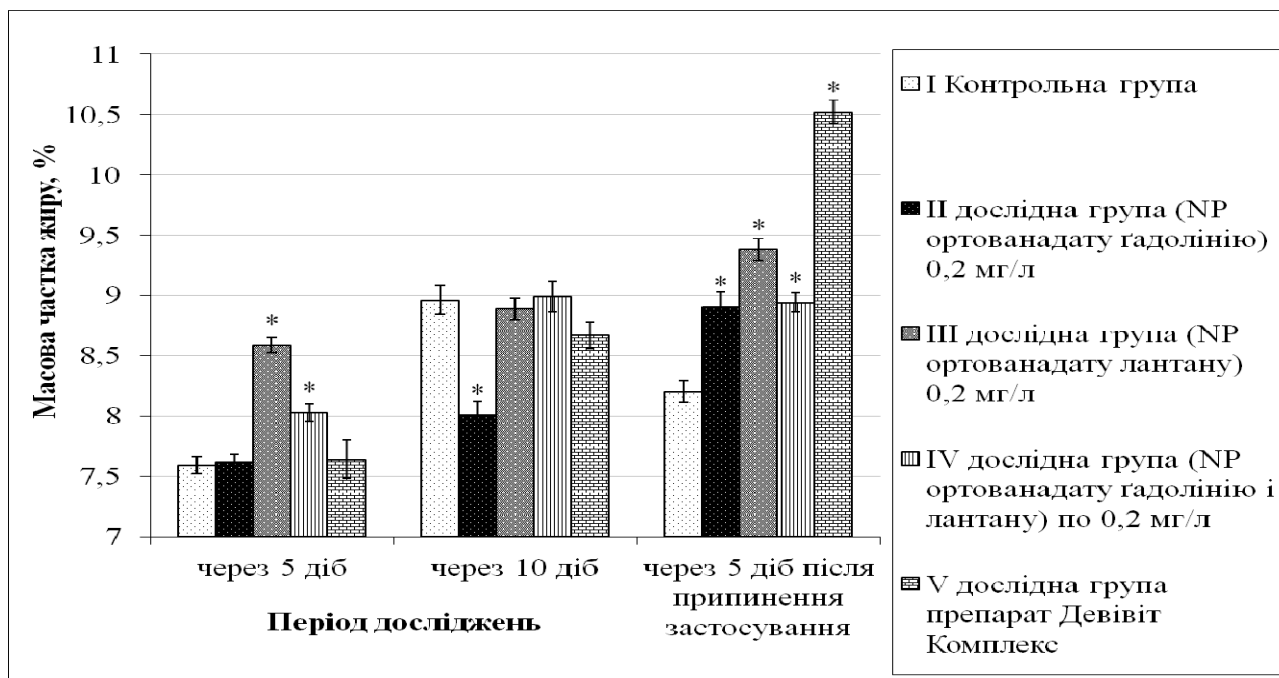


Рис. 3.18. Масова частка жиру у стегнових м'язах курчат-бройлерів за застосування досліджуваних препаратів ($M \pm m$, $n=5$, * – $p < 0,05$ – порівняно з показником у птиці контрольної групи).

У стегнових м'язах курчат III і IV дослідних груп, яким застосовували (NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$) та (NP $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ + NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$) відповідно, через 5 діб спостерігали підвищення масової частки жиру порівняно з показником у птиці контрольної групи на 13,2 і 5,8 % ($p < 0,05$) відповідно, тоді як через 10 діб застосування показники масової частки жиру майже не відрізнялися від контролю, а через 5 діб після припинення застосування перевищували контроль ($p < 0,05$) на 14,4 і 9,0 % відповідно. За застосування вітамінного препарату Девіт комплекс птиці V дослідної групи, протягом 10 діб не спостерігали вірогідної різниці масової частки жиру порівняно з контролем, тоді як через 5 діб після припинення застосування препарату показник масової частки жиру перевищував контроль ($p < 0,05$) на 28,3 % (рис. 3.18).

Масова частка золи у стегнових м'язах курчат-бройлерів II дослідної групи (застосовували NP $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$) не відрізнялася від показника контролю протягом періоду застосування препарату, а через 5 діб після припинення застосування – знижувалася ($p < 0,05$) порівняно з контролем на 19,2 %. У стегнових м'язах курчат-бройлерів III дослідної групи (NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$) через 5 діб застосування масова частка золи зростала порівняно з контролем у 2,1 рази ($p < 0,05$), тоді як через 10 діб застосування спостерігали тенденцію до її зниження, а через 5 діб після припинення застосування масова частка золи знову перевищувала контроль на 19,2 % ($p < 0,05$). У стегнових м'язах курчат IV дослідної групи, яким застосовували (NP $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ + NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$), через 5 і 10 діб застосування спостерігали збільшення масової частки золи порівняно з контролем у 2,3 рази та на 21,4 % відповідно ($p < 0,05$), тоді як через 5 діб після припинення застосування показник масової частки золи мав тенденцію до зменшення. За застосування вітамінного препарату Девіт комплекс птиці V дослідної групи у стегнових м'язах через 5 діб спостерігали збільшення масової частки золи порівняно з показником у птиці контрольної групи у 2,1 рази ($p < 0,05$), через 10 діб спостерігали лише тенденцію до збільшення, тоді як через 5 діб після припинення застосування препарату показник масової частки золи був меншим на 50,0 % ($p < 0,05$) від показника

контролю (рис. 3.19).

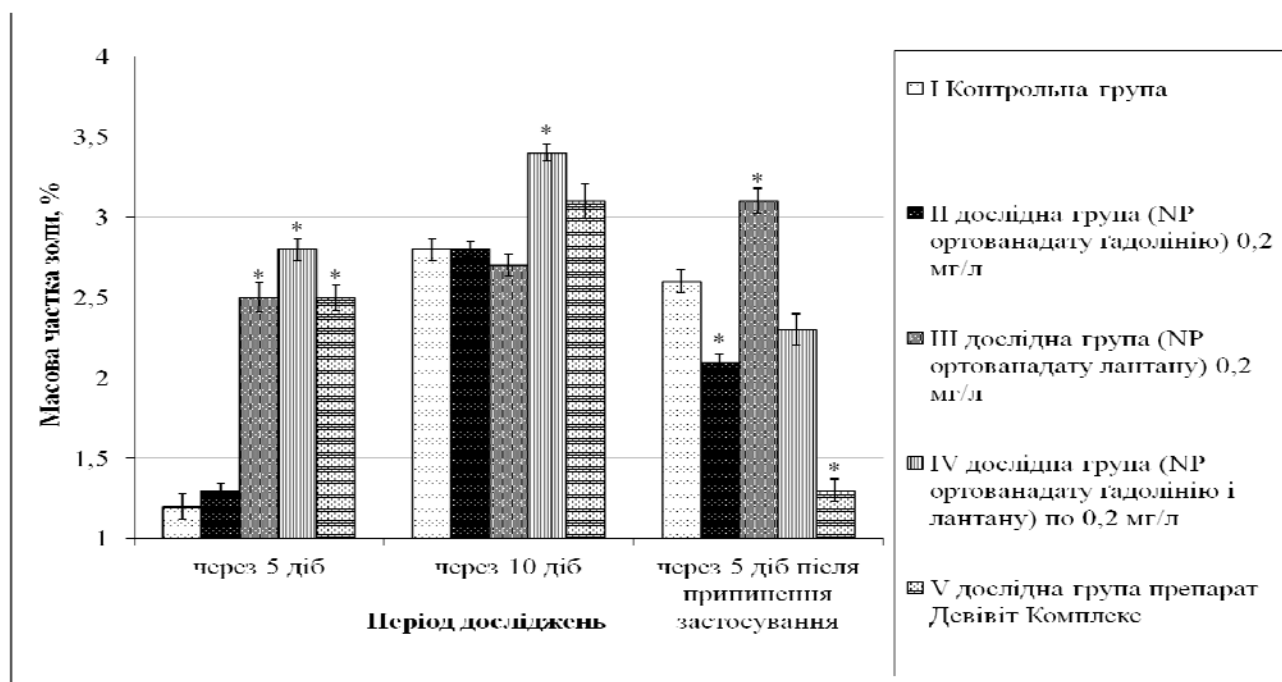


Рис. 3.19. Масова частка золи у стегнових м'язах курчат-бройлерів за застосування досліджуваних препаратів ($M \pm m$, $n=5$, * – $p < 0,05$ – порівняно з показником у птиці контрольної групи).

Таким чином, проведені дослідження засвідчують про те, що застосування курчатам-бройлерам II дослідної групи упродовж 10 днів наночастинок ортованадату гадолінію не проявляло суттєвого впливу на уміст масової частки сухої речовини, масової частки вологи та масової частки золи в стегнових м'язах, однак сприяло збільшенню масової частки протеїну і зменшенню масової частки жиру, що забезпечує енергетичну цінність на рівні показників контролю та птиці, що отримувала препарат порівняння Девіт комплекс (V дослідна група).

Застосування упродовж 10 днів птиці III дослідної групи наночастинок ортованадату лантану та птиці IV дослідної групи наночастинок ортованадатів гадолінію та лантану супроводжувалося збільшенням у стегнових м'язах масових часток сухої речовини, протеїну та золи порівняно з контролем;

умістом жиру був на рівні показника птиці контрольної та V дослідної груп (застосовували препарат порівняння Девівіт комплекс), що сприяє підвищенню енергетичної цінності м'яса.

Після припинення застосування препаратів рідкісноземельних металів спостерігали підвищення енергетичної цінності м'яса курчат-бройлерів II та III дослідних груп (отримували ортованадат гадолінію та ортованадат лантану відповідно) завдяки збільшенню масової частки жиру порівняно з контролем, хоча дещо менше, ніж у разі застосування препарату порівняння (Девівіт комплекс).

Результати розділу опубліковані в наукових працях [214, 215].

3.5 Розроблення рекомендацій з визначення антибактеріальної активності (дії) та параметрів біосумісності/цитотоксичності наночастинок рідкісноземельних металів

Нині у якості моделей для дослідження цитотоксичної дії наночастинок застосовуються:

- культури клітин прокаріотичних організмів (бактерій). Як експериментальні моделі використовуються нативні концентрати періодичних культур прокаріотичних клітин виробничих і тест-штамів: *Salmonella gallinarum* SG-2019/3, *Staphylococcus aureus* St 2017/1, *Salmonella muenchen* Sm-2019/2, *Escherichia coli* Ec-2017/4, *Salmonella virchow* Sv-2019/3, *Citrobacter freundii* KSM-1, штам *Yersinia enterocolitica* PI-11/15, *Escherichia coli* CTM-3, *Klebsiella pneumoniae* SP-15, *Staphylococcus epidermidis* T-7S, а також епізоотичні ізоляти *Pseudomonas aeruginosa* 3/2018, *Proteus Mirabilis* 7/2018, *Staphylococcus Epidermidis* 5/2018, *Candida albicans* 8/2018, *Enterococcus faecalis* 4/2023, або інші з відомими біологічними властивостями, наприклад *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Enterococcus hirae* (ATCC 10541), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Candida parapsilosis* (ATCC 22019), виробничі штами *Escherichia coli* 4; 19; 20; 24; 25 і

57; *Salmonella Enteritidis* 34 і М, *Salmonella Dublin* 12 та *Salmonella Typhimurium* 16; *Pasteurella multocida* штамів «Sm»; 5; 15; 396; 550; 606; 877, 1718; тест-штами *Mycoplasma orale* ATCC 23714; *Mycoplasma arginini* G 230; *Mycoplasma gallisepticum* ATCC 19610 та *Acholeplasma laidlawii* ATCC 23206, *C. jejuni* PI, *L. Monocytogenes* ATCC 19112, *Y. enterocolitica* 12/15-08;

- культури клітин ліній еукаріотичних організмів. Як експериментальні моделі еукаріотичних клітин використовуються пухлинні клітини лінії – U 937 гістіоцитарної лімфоми людини і тест-клітини лінії СНО-К1 яєчника китайського хом'яка, РК-15 й ВНК-21.

До методик оцінки антибактеріальної дії та параметрів біосумісності/цитотоксичності наночастинок металів відносять:

- визначення біосумісності NPMe у гострому експерименті на ізольованих сумарних мембранних фракціях клітин *E. coli* до - (контроль) та після ліофілізації/регідратації, що включає:

- визначення біохімічних параметрів структурно-функціонального стану прокаріотичних клітин за контактної взаємодії з NPMe та після ліофілізації/регідратації;

- визначення інтенсивності приросту біомаси прокаріотичних клітин;

- визначення інтенсивності питомої дихальної активності прокаріотичних клітин;

- визначення питомої H⁺-АТФ-азної активності (К.Ф. 3.6.3.6) мембранної фракції прокаріотичних клітин;

- визначення Na⁺, K⁺-АТФ-азної активності (К.Ф. 3.6.1.3) мембранної фракції еукаріотичних клітин;

- визначення лактатдегідрогеназної активності (К.Ф. 1.1.1.27) цитозольної фракції еукаріотичних клітин;

- визначення інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів у мембранних фракціях прокаріотичних клітин;

- визначення інтенсивності процесів окиснювальної модифікації білків у мембранних фракціях прокаріотичних клітин;

- визначення активності каталази (К.Ф. 1.11.1.6) у мембранних фракціях прокаріотичних клітин;

- визначення загальної антиокиснювальної активності (загальна АОА) у мембранних фракціях прокаріотичних клітин.

- Визначення цитотоксичної дії NPME у культурі клітин, що включає:

- визначення впливу NPME на життєздатність клітин.

- мікротетразолієвий тест (МТТ-тест).

а) МТТ-тест проводиться наступним чином:

б) варіант постановки тесту ММТ

- СРВ-тестування

- визначення рухливості фібробластів

- здатність до розщеплення ДНК.

- визначення генотоксичної дії NPME за методом лужного гель-електрофорезу ізольованих евкаріотичних клітин («ДНК-кометний» тест).

- тест Еймса

- анафазний метод підрахунку хромосомних аберацій у клітинах апікальної меристеми *Allium* сера

- визначення мутагенності та цитотоксичності NP за допомогою тестів на моделях *in vitro* та *Drosophila melanogaster* Mg.

Отже, на основі вище викладеного матеріалу систематизовано рекомендації відносно визначення антибактеріальної дії та параметрів цитотоксичності наночастинок металів на моделі прокаріотичних і евкаріотичних клітин, що полегшить оцінку токсичності інших наночастинок РЗМ.

РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Метою першого завдання роботи було встановити забезпеченість птиці м'ясного напрямку продуктивності вітамінами та мінеральними речовинами, які проявляють антиоксидантні властивості, для подальшої можливої корекції метаболічних порушень завдяки використанню нових наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану. Так, за результатами скринінгу інкубаційних яєць та кормів для курей м'ясного напрямку продуктивності виявлено недостатній уміст вітаміну В₂, каротиноїдів, вітаміну Е і селену, тоді як уміст цинку і міді був у межах референтних рівнів.

Слід зазначити, що у курей м'ясного напрямку продуктивності (МНП) відсоток проб жовтків з низьким умістом каротиноїдів протягом (2017-2019) рр. був стабільним, проте у (2020-2021) рр. спостерігали збільшення кількості проб жовтків з низьким умістом каротиноїдів та вітаміну Е. Майже у 95 % досліджуваних проб жовтків яєць курей було встановлено зниження умісту вітаміну В₂ (в середньому на 3,2 % нижче норми). Усі проби досліджених комбікормів для курей МНП містили вітамін В₂ у межах референтного рівня, тоді як у 63,9 % проб комбікормів уміст вітаміну Е був нижче референтного рівня, а нестачу селену виявляли у 29,3 % досліджуваних проб комбікормів.

Нестача вітаміну В₂ у кормах або порушення його засвоєння, спричиняє токсикоз, який супроводжується виведенням з організму птиці триптофану, гістидину та фенілаланіну. Дефіцит вітаміну В₂ супроводжується порушенням функціонального стану нервової системи та гальмуванням процесів тканинного дихання в організмі птиці. Нестача вітаміну В₂ в раціоні курей-несучок негативно впливає на якість інкубаційних яєць, спричиняє підвищену загибель ембріонів, погіршує якість виведеного молодняку [216].

Дефіцит вітаміну Е у кормах для птиці проявляється збільшенням ембріональної смертності, що зумовлено зменшенням вмісту α -токоферолу в яйцях. Встановлений прямий зв'язок між вмістом вітаміну Е в кормах для племінної птиці та виводимістю і життєздатністю курчат-бройлерів.

Виключення добавок вітаміну Е з раціону курей-несучок, качок та перепілок призводить до швидкого зникнення його запасів у жовтку і суттєво знижує виводимість курчат. У процесі інкубації яєць, одержаних від птиці з дефіцитом вітаміну Е в кормах, ріст і розвиток ембріонів сповільнюється і вони гинуть в перші (2–4) доби інкубації. Курчата, отримані від курей з дефіцитом вітаміну Е не можуть самостійно розбити шкаралупу під час виведення, у них спостерігається патологія серцево-судинної системи [169].

Серед хвороб птиці, спричинених дефіцитом селену, найпоширенішими є – міопатія, ексудативний діатез та енцефаломаліяція у курчат, артрит, ентерит, автоліз нирок, гемоліз еритроцитів, порушення гостроти зору тощо. Надлишок селену у курей проявляється зниженням яйценосності, гальмуванням росту, схудненням, погіршенням виведення курчат, ембріональними аномаліями, ламкістю пір'я. Окрім того, виникають набряки м'язів, шкіри та розвивається макроцитарна анемія [217].

Інтенсифікація процесів виробництва продукції птахівництва супроводжується значним стресом, тому перехід поживних речовин із кормів у яйця залежить не лише від наявності достатньої кількості їх у кормі, а й від ступеню засвоєння та використання їх у метаболічних процесах організму птиці. Отримані дані стали основою для подальших досліджень маркерів біобезпечності наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану – фармако- і токсикодинаміки та кінетики.

Розглядаючи молекулярні механізми негативної дії стрес-факторів на живий організм, слід зазначити, що вільнорадикальна теорія стресів отримала найбільший розвиток в останні роки [218-220].

Будь-яка стресова реакція організму в нормі супроводжується короточасним або довгочасним збільшенням кількості активних форм кисню (АФК). Це зумовлено адаптацією організму до екстремальних умов, за яких АФК відіграють роль вторинних месенджерів, беручи участь у сигнальній трансдукції та активації факторів транскрипції і відповідних генів, зокрема тих, що кодують ензими-антиоксиданти. АФК беруть участь у метаболізмі клітин,

як вторинні месенджери у разі передачі регуляторного сигналу від міжклітинних сигнальних молекул і їх мембранних рецепторів на внутрішньоклітинні регуляторні системи, які контролюють експресію генів [221].

У розвитку стресового стану розрізняють три послідовні стадії: занепокоєння (мобілізації), резистентності й виснаження. На стадії занепокоєння 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, збільшується кількість лейкоцитів, рівень кортикостероїдів та маса тіла. Тривалість стадії резистентності – від кількох годин до кількох діб, а можливо, й тижнів. Якщо дія стресора припинилася й в організмі нормалізується 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 [222-224].

За дії антиоксидантів (вітаміну С, N-ацетилцистеїну і астаксантину) *in vitro* на модель клітин гепатоцелюлярної карциноми печінки людини (HepG2) всі три речовини були ефективними відносно зменшення накопичення жиру в гепатоцитах: зменшувалися ліпідні краплі, концентрація тригліцеридів, знижувалося утворення АФК і наявність клітин з апоптозом та експресією генів ендоплазматичного ретикулуму [225]. У інших дослідженнях [217] – надходження в організм 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 спричиняло у птиці гіпохолестеринемію та гіполіпідемію, що узгоджується з отриманими нами результатами.

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, каталазної активності та загальної АОА) можна підкреслити наступне. У щурів II дослідної групи, яким застосовували NP GdVO₄:Eu³⁺ у концентрації 0,2 мг/дм³ питної води (\approx 0,03 мг/кг маси тіла) упродовж 56 діб, спостерігали гальмування інтенсивності процесів ПОЛ (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 у таких розмірах можуть виступати як антиоксиданти – «пастки» радикалів [226, 227].

Результати позитивного впливу за кормового стресу найменшої із застосованих у роботі концентрацій добре узгоджується з даними щодо протекторного впливу NP GdVO₄:Eu³⁺ за перорального надходження 20,0 мкг/кг в організм щурів у моделі карагінан-індукованого запалення кишечника [127].

У щурів III дослідної групи, яким застосовували за аналогічним регламентом NP GdVO₄:Eu³⁺ у концентрації 1,0 мг/л питної води (\approx 0,15 мг/кг маси тіла), навпаки, з 28 по 56 добу застосування реєстрували індукцію інтенсивності процесів ПОЛ надмірним утворенням токсичних первинних продуктів – ДК (p<0,05), що також супроводжувалось витрачанням субстратів ліпопероксидації (p<0,05) та обох ланок системи антиокиснювального захисту у цей термін досліджень, проте дані процеси мали зворотній 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 застосовували NP GdVO₄:Eu³⁺ у концентрації 2,0 мг/дм³ питної води (\approx 0,30 мг/кг маси тіла), вказує надлишкове накопичення в їх організмі як первинних, так й кінцевих продуктів ПОЛ – ДК (в усі періоди досліджень) і МДА (на 28 і 42 доби застосування) та гіперактивністю АлАТ ($p < 0,05$), що супроводжувалося компенсаторним витрачанням як структурних ресурсів (ЗЛ, ЗХС, ТГЛ, загальної АОА; ($p < 0,05$)), так й функціональної антиокиснювальної активності каталази і активності АсАТ ($p < 0,05$) – в усі періоди досліджень відповідно. Слід зазначити, що у даному випадку (за умов тривалого надходження наночастинок у концентрації 2,0 мг/дм³ питної води) більшість показників не відновлювалися до початкових значень, та були на початковому рівні змін навіть через 14 діб після припинення застосування NP GdVO₄:Eu³⁺ (3 стадія стресу). Це є ознакою розвитку деструктивних процесів, зумовлених з денатурацією антиоксидантних ензимів токсичними продуктами ліпопероксидації, окиснювальної модифікації білків та інших метаболітів [228-231].

За відсутності кормового стресу жодних порушень показників прооксидантно-антиоксидантного балансу під час тривалого надходження наночастинок (0,3 мг/кг маси тіла) навіть у старих тварин не спостерігалось. Навпаки було відмічено, що нормалізація цих показників у сироватці крові та печінці супроводжувалася уповільненням процесів старіння організму щурів, та збільшенням їх виживаємості [232, 233].

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 [234, 235].

Встановлена інтенсифікація процесів ПОЛ у тварин внаслідок тривалого потрапляння з водою NP GdVO₄:Eu³⁺ у концентраціях 1,0 і 2,0 мг/дм³ зумовлена, очевидно, їх прооксидантним впливом за умов кормового стресу, а цитотоксична дія є дозозалежною та носить мембранотропний характер.

Отримані дані підтверджуються гістоморфологічними дослідженнями та встановленими характерними дистрофічними змінами в печінці щурів і тонкому кишечнику.

Слід зазначити, що проведене дослідження є першим для у наночастинок гадолінію та лантану в умовах кормового стресу. Відразу охарактеризуємо стан тварин контрольної групи, оскільки виникає логічне питання: чому кормовий стрес не спричинив значних патологічних змін у дванадцятипалій кишці щурів у порівнянні із змінами у тварин, яким застосовували наночастинок рідкісноземельних металів? Будова слизової оболонки кишечника тварин включає декілька захисних бар'єрів. Це досить добре відображено на схемі (рис. 4.1), запропонованій китайськими дослідниками (НАО et al., 2002) [236].

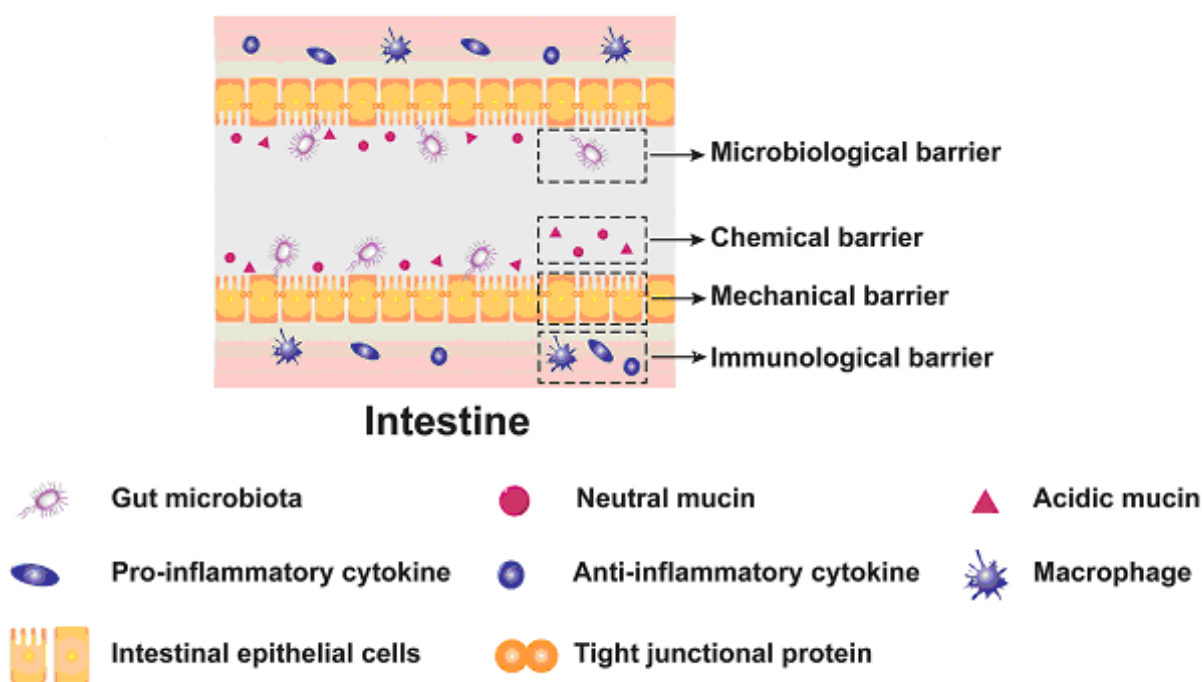


Рис. 4.1. Схематична структура слизової оболонки тонкого кишечника тварин (НАО et al., 2002) [236].

Вони виділяють чотири бар'єри: перший – мікробіологічний (так звана «хороша» мікрофлора), другий – хімічний (включає нейтральний та кислий муцин), третій – механічний бар'єр (епітеліальні клітини кишечника щільно з'єднані білками) і четвертий – це імунологічний (включає макрофаги та цитокіни).

На нашу думку та спираючись на наявні дані літератури [237-239], відсутність патологічних змін у щурів контрольної групи зумовлена з наявністю адаптаційних реакцій кишкової стінки до надмірної кількості клітковини, яка чинила субхронічне механічне подразнення, що супроводжувалося збільшенням синтезу та секреції муцину, який нівелював запальні процеси. Даний механізм приблизно можна охарактеризувати так, як показано (рис. 4.2): клітковина внаслідок механічної дії відшаровує мікробіологічний та хімічний бар'єри і взаємодіє з епітелієм слизової оболонки, стимулюючи утворення муцину, який, в свою чергу, має протизапальні властивості [240] та за рахунок збільшення його кількості попереджує подальше руйнування механічного бар'єру.

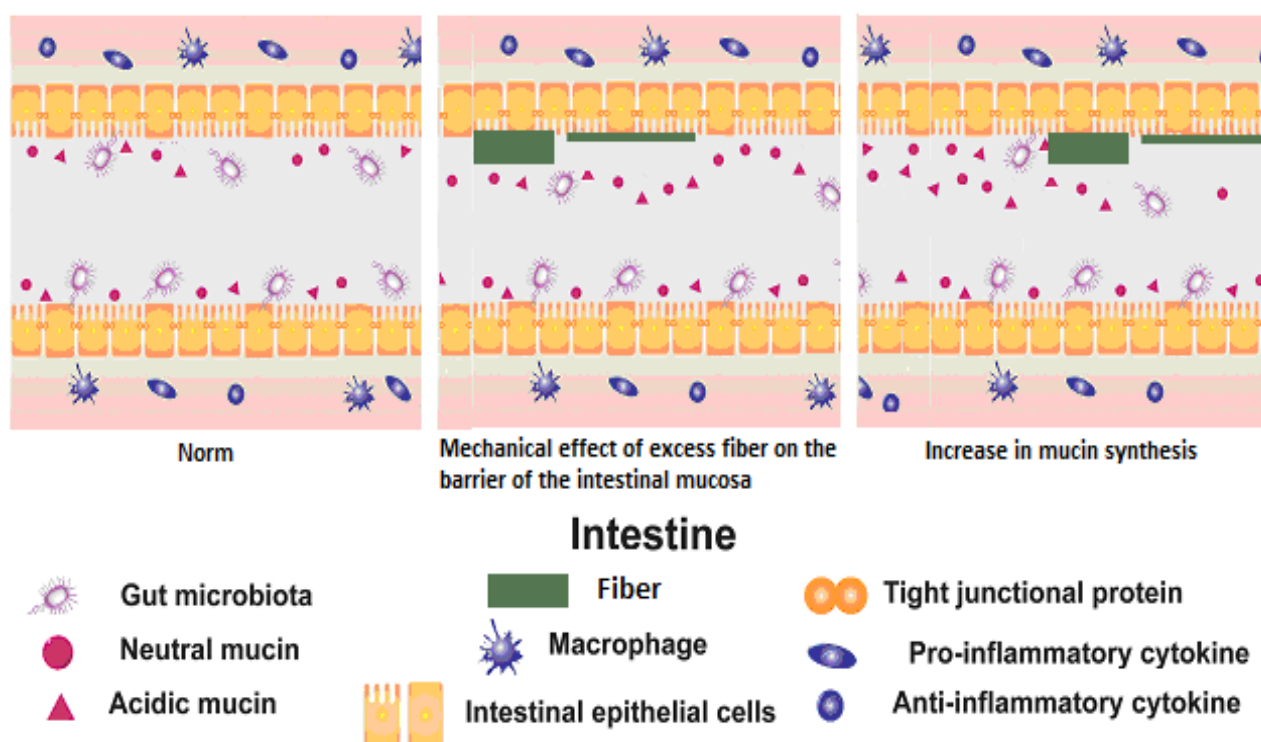


Рис. 4.2. Механізм дії надлишку клітковини на слизову оболонку кишечника.

Окрім цього, декілька авторів не спостерігали жодного або лише незначні видимі зміни морфологічної будови тонкого та товстого відділів кишечника у відповідь на згодовування великої кількості клітковини свиням і щурам [241-244].

Застосування наночастинок дещо змінює механізм адаптації кишкової стінки, причому залежно від дози і часу введення: клітковина відшаровує мікробіологічний та хімічний бар'єри, що створює умови наночастинкам вступати у безпосередній контакт з епітелієм слизової оболонки. Внаслідок цього відбувається активація як клітин ворсинок, так і імунологічного бар'єру, а в подальшому через збільшення секреції муцину частина наночастинок ймовірно зв'язується з його компонентами, частина взаємодіє з бактеріями, а третя частина потрапляє в загальний кровоток чим спричинює загальний вплив на організм (рис. 4.2).

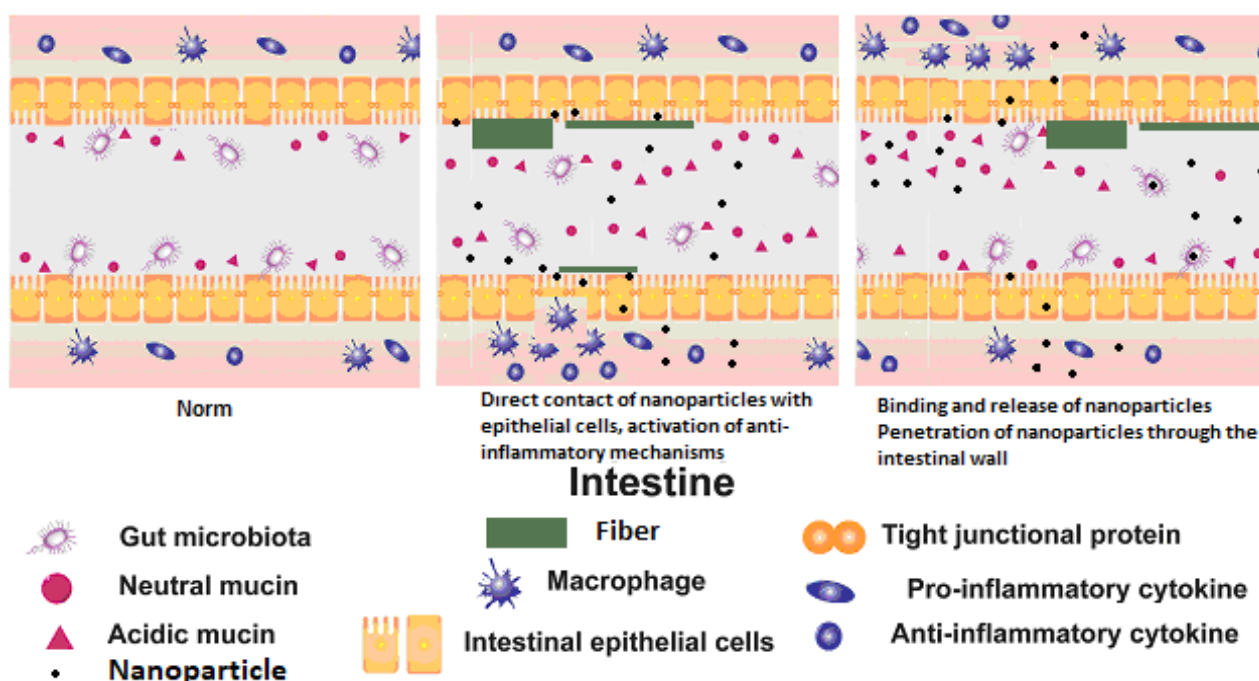


Рис. 4.3. Механізм дії надлишку клітковини разом з наночастинками на слизову оболонку кишечника.

Так, за вживання щуром води, яка містила наночастинки ортованадату гадолінію $0,2 \text{ мг/дм}^3$ ($\approx 0,03 \text{ мг/кг}$ маси тіла) у слизовій оболонці кишечника протягом усього періоду застосування (56 діб) переважають процеси активації механічного й імунологічного бар'єру слизової оболонки, на що вказує збільшення келихоподібних клітин, гіперплазія ентероцитів окремих крипт, потовщення ворсинок та інфільтрація лімфоцитами власної пластинки, які

відновлюються до контрольного рівня після припинення застосування наночастинок. Проте дана активація супроводжується й деструктивними змінами епітелію верхівок ворсинок (десквамацією та фрагментацією). Цебто можна стверджувати про адаптогенний вплив NP GdVO₄:Eu³⁺ в дозі $\approx 0,03$ мг/кг маси тіла (0,2 мг/л питної води).

За збільшенням концентрації наночастинок ортованадату гадолінію в 5 разів (1,0 мг/л питної води ($\approx 0,15$ мг/кг маси тіла)) процеси активації механічного бар'єру тривають до 42 доби, що проявляється збільшенням келихоподібних клітин ворсинок та крипт, а процеси активації імунологічного бар'єру – протягом усього періоду введення за наявності лімфоцитарної інфільтрації власної пластинки. З 42 і до 56 доби застосування наночастинок ортованадату гадолінію відбувається певне виснаження адаптаційних процесів у клітинах епітелію слизової оболонки кишечника щурів, на що вказує наявність ознак некрозу епітелію верхівок окремих ворсинок, фрагментація цитоплазми, десквамація епітелію та некроз власної пластинки. Слід зазначити, що дані зміни також мали зворотній характер, оскільки через 14 діб після припинення застосування наночастинок спостерігали відновлення цілісності ворсинок, але окремі ворсинки все ж були потовщені за рахунок збільшення лімфоцитів та плазмоцитів основної пластинки. Також келихоподібні клітини крипт були збільшеними, а ентероцити окремих крипт мали ознаки гіперплазії. Цебто можна також стверджувати про адаптогенний вплив NP GdVO₄:Eu³⁺ в дозі $\approx 0,15$ мг/кг маси тіла (1,0 мг/дм³ питної води), проте обмежений у часі – 28 діб.

За застосування щурам NP GdVO₄:Eu³⁺ в дозі $\approx 0,3$ мг/кг маси тіла (2,0 мг/дм³ питної води) спостерігали процеси виснаження адаптаційних можливостей слизової оболонки кишечника та надмірну активацію імунологічного бар'єру, що проявлялося дистрофічними змінами вже на 14 добу застосування некрозом та втратою внутрішньої структури ворсинок, збільшенням крипт, потовщенням та набряком циркулярного м'язового шару, надмірною лімфоцитарною інфільтрацією власної пластинки. За застосування

наночастинок гадолінію упродовж 28 діб дистрофічні процеси прогресували: ворсинки мали ознаки руйнації верхівок (в окремих випадках вони були зруйновані повністю), гомогенізацію власної пластинки, збільшення келихоподібних клітин та видовження крипт, спостерігали гіперплазію епітелію, що стало причиною надмірного утворення слизу та загального клінічного прояву у вигляді розрідження фекалій на 42 і 56 доби застосування відповідно. У ці періоди дослідження також відзначали значні ознаки руйнування слизової оболонки кишечника щурів: у просвіті кишечника відзначали фрагменти тканин ворсинок, в окремих випадках від ворсинок залишалися тільки оболонки з базальної мембрани та стінок судин, спостерігали атрофію слизового шару в цілому, також відзначали значну інфільтрацію лімфоцитами елементів слизової оболонки, цебто наявне запалення. Слід зазначити, що через 14 діб після припинення застосування наночастинок гадолінію спостерігали лише часткові ознаки відновлення структури слизової оболонки: зберігалися окремі фрагменти епітеліального покриву та базальної мембрани, між криптами знаходилися ділянки лімфоїдної інфільтрації, а загалом у всіх ворсинках слизової оболонки мав місце некроз власної пластинки. Виходячи з вищевказаного, можна стверджувати про токсичний вплив NP GdVO₄:Eu³⁺ в дозі $\approx 0,3$ мг/кг маси тіла (2,0 мг/л питної води) в умовах кормового стресу.

Окрім дози та зовнішніх факторів (підвищення чи зниження безпосереднього доступу до клітин) токсичність наночастинок залежить від їх властивостей. Так, наприклад, наночастинок золота менші 6,0 нм ефективно проникали у ядро клітини, тоді як великі NP (10,0-16,0 нм) проникали лише через клітинну мембрану і знаходилися в цитоплазмі. Це свідчить про те, що NP менше 10 нм можуть проявляти більш токсичну дію, ніж ті, які більше 10,0 нм [245]. Також на прикладі наночастинок золота встановлено залежність токсичності від їх розміру: NP розміром 15 нм були в 60 разів менш токсичні, ніж NP розміром 1,4 нм для фібробластів, епітеліальних клітин і макрофагів [246]. NP розміром менше 5,0 нм зазвичай долають клітинні бар'єри

неспецифічно, наприклад, через транслокацію, тоді як частинки більшого розміру проникають у клітини шляхом фагоцитозу. Вважають, що розмір NP близько 25,0 нм є оптимальним для піноцитозу [247]. Цебто досліджувані наночастинки ортованадату гадолінію є досить біодоступними для клітин (розмір 8×25 нм), та теоретично можуть чинити негативну дію на клітини.

Ще одним ймовірним фактором токсичності досліджуваних наночастинок у більшій дозі є їх форма (веретеноподібні). Наприклад, порівняння ефектів NP гідроксиапатиту різної форми (голкоподібна, пластинчаста, стрижнеподібна та сферична) на культивованих клітинах BEAS-2B показало, що стрижнеподібні та голчасті NP спричиняють загибель більшої частини клітин, ніж сферичні та паличкоподібні [248]. Цитотоксичний потенціал стрижнеподібних (65,0±15,0 нм) наночастинок ZnO був більшим, ніж сферичних (60,0±20,0 нм) наночастинок ZnO у разі застосування відносно культури мононуклеарних клітин периферичної крові людини і був обмежений проліферативними лімфоцитами. У цьому разі стрижнеподібні NP ZnO продукували більше активних форм кисню порівняно зі сферичними та спричиняли значне пошкодження ДНК вищевказаної культури клітин [249]. Проте, найбільш руйнівні ефекти в організмі спричиняють наночастинки веретеноподібної форми. Також за впливу на організм чітко простежується зв'язок доза – ефект [250, 251].

Подібними були зміни в організмі щурів за застосування наночастинок ортованадату лантану. Слід зазначити, що на сьогодні бракує досліджень щодо з'ясування токсико-біохімічного характеру дії наночастинок рідкісноземельних металів в експериментах *in vivo*. Погляди деяких вчених [98, 252-254] свідчать, що головною особливістю металів у нанорозмірному стані є їх менша токсичність порівняно з традиційно використовуваними солями відповідних металів.

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) відзначаємо наступне. Для наночастинок ортованадату лантану характерним є дозозалежне зниження структурних показників ліпідного обміну: за введення NP LaVO₄:Eu³⁺ у концентрації 0,2 мг/дм³ питної води у плазмі крові щурів реєстрували лише тенденції до зниження ЗХС, ТГЛ та ЗЛ (p<0,05)) з 14 по 42 доби застосування, тоді як за застосування наночастинок у концентраціях (1,0 і 2,0 мг/дм³ питної води) визначали їх вірогідне зниження відносно контролю та, починаючи з 56 доби досліджу – часткове відновлення до фізіологічних значень. Поряд з цим, за застосування NP LaVO₄:Eu³⁺ у концентраціях 0,2 і 1,0 мг/дм³ 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 має 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 LaVO₄:Eu³⁺ 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 I дослідної групи на 56 добу після застосування та через 14 діб після припинення застосування наночастинок є адаптивною реакцією пристосування клітин до підвищення в організмі дослідних тварин інтенсивності катаболічних процесів [255-257].

NP LaVO₄:Eu³⁺ у концентрації 0,2 мг/дм³ питної води здатні сприяти уповільненню інтенсифікації процесів ПОЛ (за рівнем утворення продуктів ліпопероксидації) в організмі щурів, аналогічно наночастинкам ортованадату гадолінію, проте, більш стабільний рівень продуктів ліпопероксидації в крові щурів III дослідної групи (1,0 мг/дм³ питної води) можна пояснити тим, що окиснювальні форми протеїнів модифікуються за рахунок продуктів ПОЛ через

протеолітичні системи та індукцію фактору транскрипції в Т-лімфоцитах [258, 259].

На більш виражений ступінь пошкодження біомембран клітин у щурів, яким застосовували NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ у концентрації $2,0 \text{ мг/дм}^3$ питної води, вказує надлишкове накопичення в їх організмі первинних продуктів ПОЛ - дієнових кон'югатів на 42 і 56 доби після застосування, що характеризувалося спочатку посиленням загальної АОА, а у подальшому – виснаженням обох ланок АОС (витрачання структурних АО-ресурсів з 56 доби поряд із зниженням каталазної активності – в усі періоди досліджень; ($p < 0,05$)), чому передувало на 28 і 42 доби досліду 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 засвідчують про цитотоксичний вплив NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ у надмірній дозі на мембрани клітин.

Слід зазначити, що у даному випадку (за умов тривалого надходження з питною водою наночастинок у концентрації $2,0 \text{ мг/дм}^3$ питної води, більшість показників відновлювалися до нормативних значень, залишаючись на початковому рівні змін навіть через 14 діб після припинення застосування NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$. Це є ознакою розвитку деструктивних процесів, що зумовлене з денатурацією антиоксидантних ензимів токсичними продуктами ліпопероксидації, похідними окиснювальної модифікації білків та іншими метаболітами. Отже, визначена інтенсифікація процесів ПОЛ у тварин за впливу NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ у концентрації $2,0 \text{ мг/дм}^3$ питної води зумовлена, очевидно, їх прооксидантним впливом. Отже, цитотоксична дія NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ 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 значень кінцевого продукту – МДА, що носить руйнівний характер [260]. Вважають, що

молекулярні механізми посилення реактивності клітин крові за впливу наночастинок металів проявляється у вивільненні внутрішньоклітинного Ca^{2+} , активації Src-кіназ, фосфорилуванні внутрішньоклітинних білків [261]. 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 кумуляція наночастинок на клітинній мембрані та порушення її цілісності.

Відомо, що порушення 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 [262, 263]. 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 II дослідної групи (0,2 мг/дм³ питної води) на початкових термінах досліджень ((14-42) доби) відзначали гальмування ензиматичної активності обох амінотрансфераз, але, починаючи з 56 доби, реєстрували індукцію активності АлАТ і АсАТ, яка супроводжувалась підвищенням їх значень ($p < 0,05$) та зберігалася вищою за контрольний рівень у фізіологічних межах й через 14 діб після припинення застосування NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$. Це вказує на спроможність наночастинок сприяти відновленню процесів переамінування в печінці тварин у фізіологічних межах.

Активність амінотрансфераз (АлАТ і АсАТ; ($p < 0,05$)) у щурів за введення NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ у концентраціях 1,0 і 2,0 мг/дм³ питної води знижувалась з часом упродовж періоду застосування. Припинення застосування наночастинок ортованадату лантану щурам III і IV груп на 14 діб не забезпечувало відновлення активності АлАТ і АсАТ до початкового рівня. Зазначені зміни активності амінотрансфераз призвели до зниження коефіцієнту де Рітца у щурів III і IV дослідних груп після припинення застосування NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$. Встановлене стабільне пригнічення активності АлАТ за впливу наночастинок у

високих концентраціях пояснюється, насамперед, розвитком протеолітичних процесів, та свідчать не лише про перенаправлення метаболічних процесів [263], а й про порушення енергетичних процесів у організмі щурів під час біотрансформації металів. У цьому разі, АсАТ здатна брати участь у забезпеченні цитоплазми субстратами для гліюконеогенезу під час перетворення пірувату до глюкози [264-266].

Характер змін біохімічних маркерів цитотоксичності наночастинок металів залежить від їх дози (концентрації), тривалості впливу та може значно відрізнятись у межах одного класу наноматеріалів.

Отже, на основі отриманих даних з біосумісності наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану вдалося встановити безпечний діапазон доз, що становив 0,2-1,0 мг/л питної води або $\approx 0,03-0,15$ мг/кг маси тіла тварин, та спланувати дослідження на курчатах-бройлерах.

Нині кури-бройлери досягають забійної маси вдвічі швидше, ніж 60 років тому. Такі зміни пов'язані з гіперфагією та надмірним відкладенням жиру, головним чином, в організмі бройлерів, які потребують обмеження корму та режиму годівлі. Ожиріння у курей-бройлерів порушує репродуктивні функції та статеву активність і як наслідок змінює їх продуктивність: знижується вихід та якість м'яса, що разом призводить до втрати прибутку [267]. Поряд із цим у курячому ембріоні з 12 по 9 день до вилуплення у жировій тканині були визначені зміни диференціації адипоцитів, синтезу ліпідів, ліполізу, β -окислення жирних кислот і вмісту ліпідів, причому кількість мітохондріальних копій і β -окислення жирних кислот зростали після вилуплення, що вказувало на важливу роль підшкірної жирової тканини у забезпеченні птиці енергією [268].

Саме тому обмін ліпідів у курчат-бройлерів присвячено досить багато наукової літератури, особливо контролю його за біохімічними маркерами у сироватці крові. Так, концентрація певних компонентів у сироватці (плазмі) крові курчат-бройлерів: ЗХС [269] і ТГЛ [270] в основному знижувалася в динаміці застосування вітамінно-мінеральних препаратів, а у разі застосування наночастинок діоксиду церію [271] – підвищувалася концентрація ЗЛ, що

узгоджується з результатами наших досліджень.

Обмін ліпідів тісно пов'язаний з системою антиоксидантного захисту організму курчат-бройлерів та перекисним окисненням ліпідів [272]. Дієнові кон'югати – це первинні продукти ПОЛ, які являють собою токсичні метаболіти, що здатні ушкоджувати ліпопротеїди, білки, нуклеїнові кислоти та ферменти. Під час вільнорадикального окиснення арахідонової кислоти відбувається відрив водню в альфа-положенні у відношенні до подвійного зв'язку, що призводить до його переміщення з утворенням дієнових кон'югатів, які в послідуєчому метаболізуються у вторинні – малоновий діальдегід. Система антиоксидантного захисту організму блокує ці сполуки, перериваючи ланцюгову реакцію [273, 274].

Застосування наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану та їх суміші в концентрації 0,2 мг/дм³ питної води (0,13-0,05 мг/кг маси тіла) призводило до зниження у сироватці крові курчат дослідних груп концентрації первинних і вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів (ДК і МДА), як і за застосування вітамінного препарату, що свідчить про їх антиоксидантну дію, причому з пролонгованим ефектом (зниження спостерігали також і через 5 днів після припинення застосування наночастинок).

Значну роль у нейтралізації токсикантів, в тому числі і продуктів ПОЛ, відіграє печінка, а ступінь її ураження характеризують аланінова та аспарагінова трансамінази. Проте, у птиці активність АсАТ в десять разів перевищує активність АлАТ. Це можна пояснити тим, що реакції переамінування з аланіном, які каталізує АлАТ, в обміні амінокислот у курей відіграють менш важливу роль, ніж такі з АсАТ. АсАТ займає центральне місце в метаболізмі, забезпечуючи субстратами цикл трикарбонових кислот, та відповідно бере участь у регуляції утворення енергії в процесах окисного фосфорилування. Іншими словами АсАТ служить маркером інтенсивності катаболічного вектора в обміні речовин у птиці [275, 276]. Нашими дослідженнями встановлено, що у курчат, які отримували наночастинок ортованадатів відбувалося зниження активності АсАТ у сироватці крові, а

також зниження коефіцієнта Де Рітиса (співвідношення АсАТ до АлАТ), на відміну від показника у птиці контрольної групи, що отримувала вітамінний препарат, у яких обидва показники в динаміці досліду зростали. Така зміна активності амінотрансфераз обумовлена певною гепатопротекторною дією наночастинок, що встановлено в інших дослідженнях [106, 277].

У печінці також синтезуються багаточисленні білки і ліпопротеїни плазми крові, низькомолекулярні біохімічно активні речовини (креатин, 25-оксихолекальциферол, гем), холестерин, кінцевий продукт азотного обміну – сечовина (сечова кислота у птиці) [278, 279]. У наших дослідженнях концентрація загальних протеїнів не зазнавала вірогідних змін протягом експерименту, проте концентрація сечової кислоти в сироватці крові курчат (яким застосовували наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану та їх суміш і вітамінний препарат), знижувалася ($p < 0,05$), що узгоджується з даними Tsekhmistrenko et al., 2020 [106], у разі застосування наночастинок іншого рідкісноземельного елемента (діоксиду церію) і свідчить про активацію протеїнового обміну. Причому концентрація сечової кислоти в сироватці крові птиці знижувалась під дією антиоксидантних препаратів [280-282].

Рідкісноземельні елементи близькі за біохімічними властивостями до кальцію і можуть заміщати його в реакціях [283], тому можуть впливати на обмін фосфору, і як наслідок на енергетичний обмін (вуглеводів). Так, згодовування курчатам-бройлерам корму, у якому мінеральні добавки були замінені на 40%, 60%, 80% і 100% на наночастинок дикальцію-фосфату, призводило як до підвищення концентрації глюкози (за заміни 60%), так і до зниження (40%, 80% і 100% заміни) [284], що частково узгоджується з нашими даними відносно введення наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану (підвищення концентрації глюкози в сироватці крові курчат в усіх дослідних групах на всіх термінах досліджень).

Поряд із цим застосування протягом 10 діб наночастинок ортованадатів рідкісноземельних елементів гадолінію і лантану та їх суміші призводило до різного ступеня підвищення концентрації досліджуваних вітамінів у сироватці

крові, що свідчить про їх краще засвоєння із травного каналу. Зазначаємо, що за порівняння з вітамінним препаратом, значення умісту вітамінів В₂, А і Е у сироватці крові птиці, якій застосовували наночастинки ортованадату гадолінію на певних термінах досліджень не мали вірогідних відхилень, а застосування ортованадату лантану та суміші наночастинок сприяло зниження умісту вітамінів відносно препарату порівняння в межах 5,8-62,5 %. Уміст вітамінів у печінці під час застосування наночастинок обох досліджуваних рідкісноземельних металів був більшим ніж у контролі, але меншим ніж за застосування препарату-порівняння на 7,5-71,9 %. Слід зазначити, що вищевказані тенденції зберігалися і через 5 діб після припинення застосування наночастинок. Такий ефект наночастинок ортованадатів можна пояснити їх позитивним впливом на стінку тонкого кишечника. В дослідженнях Tkachenko et al., 2021 [127] застосування наночастинок GdVO₄:Eu³⁺ у дозі 0,02 мг/кг маси тіла покращувало морфологію тонкої кишки білих щурів, знижувало швидкість інфільтрації імунних клітин, не впливаючи на інтенсивність апоптозу.

Протягом застосування препарату Девіт Комплекс птиці V дослідної групи не встановлено його впливу на концентрацію міді і тенденцію до зниження умісту селену та цинку у сироватці крові курчат-бройлерів, тоді як після припинення застосування вітамінного препарату відмічені тенденції до підвищення умісту мікроелементів, що може бути зумовлене з домінуванням неензимної ланки АОЗ за рахунок введення додаткової кількості вітамінів. Поряд з цим у птиці V дослідної групи переважало депонування усіх досліджуваних мікроелементів у печінці як протягом періоду застосування, так і через 5 діб після припинення застосування препарату. Застосування NP GdVO₄:Eu³⁺ птиці II дослідної групи призводило до збільшення накопичення у печінці курчат селену і міді, починаючи з 5 доби застосування, та цинку, починаючи з 10 доби застосування, зі збереженням встановлених тенденцій після припинення застосування на фоні незначного зниження концентрації цинку і селену в сироватці крові. За застосування NP LaVO₄:Eu³⁺ (птиці III дослідної групи) та суміші NP GdVO₄:Eu³⁺+ NP LaVO₄:Eu³⁺ (птиця

IV дослідної групи) уміст селену в печінці підвищувався лише протягом терміну застосування і знижувався після припинення застосування наночастинок, тоді як уміст міді і цинку перевищував контроль навіть після припинення застосування. Причому за застосування NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ у сироватці крові птиці III дослідної групи на 10 добу застосування спостерігали зниження концентрації усіх досліджуваних мікроелементів, а за застосування суміші ортованадатів концентрація селену і міді була вищою за контрольний показник. За порівняння з показником у птиці, якій застосовували вітамінний препарат та з показником у птиці контрольної групи відхилення умісту мікроелементів у печінці курчат, яким вводили наночастинок становили від 6,5 до 27,7 %, тобто були незначними, а у сироватці крові концентрація міді і селену була більшою майже у 3,8 рази, що підтверджує здатність наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану підвищувати засвоюваність мікроелементів.

Як правило, за окиснювального стресу пригнічується активність антиоксидантних ензимів, таких як каталаза, супероксиддисмутаза та глутатіонпероксидаза, за одночасного виснаження неферментативної системи антиоксидантного захисту, яка представлена вітамінами С, Е та глутатіоном [285, 286], а застосування наночастинок ортованадатів РЗЕ сприяє накопиченню субстратів ензимної і неензимної ланок АОЗ, виходячи з наявних у кормах.

Отримані нами дані доповнюють відомості про механізм антиоксидантної дії наночастинок ортованадатів РЗЕ, встановлений на різних тестових моделях *in vitro* та *in vivo* [113, 235, 236, 287], що дозволяє застосовувати NP $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ та NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ для виробництва кормових добавок та ветеринарних препаратів адаптогенної дії.

Але, якщо наночастинок були біосумісними, то питання біодоступності, зокрема кількісних показників вмісту РЗЕ у продукції птахівництва залишалося відкритим. Для цього було розроблено сучасну методику визначення гадолінію і лантану в біологічних зразках з використанням атомно-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми (ICP OES). Методика продемонструвала хорошу лінійність у

робочому діапазоні 1,0-500,0 мкг/кг(дм³) для гадолінію та 0,5-500,0 мкг/кг(дм³) для лантану; метод є селективним, чутливим, практичним і точним. Межа детектування LOD та межа кількісного визначення LOQ становлять для гадолінію і лантану 0,1 та 0,05 мкг/кг(дм³) та 1,0 і 0,5 мкг/кг(дм³) відповідно. Одержані валідаційні дані задовольняють вимоги Настанови Eurachem та Гармонізованої настанови IUPAC з валідації в одній лабораторії, а методика визначення РЗМ у біологічних зразках є придатною для конкретного застосування відповідно до ISO/IEC 17025:2019.

Установлено, що для наночастинок ортованадату гадолінію властива матеріальна кумуляція. Особливістю розподілу та нагромадження гадолінію є те, що його виявляли в усіх досліджуваних органах та тканинах птиці, як під час застосування препарату, так і після припинення його застосування.

Дослідженнями встановлено, що лантан розподілявся та нагромаджувався в усі періоди досліду лише в м'язовому відділі шлунку з вмістом, тонкому і товстому відділах кишечника з вмістом, шкірі та стегнових м'язах. У серці, легенях, печінці, нирках, головному мозку та сироватці крові лантан виявляли лише через 5 діб після припинення застосування, як у складі монопрепарату, так і у складі суміші сполук.

На нашу думку, причиною такого явища є низька здатність лантану долати природні бар'єри організму – стінки кишечника та кровоносних судин, ендотелію судин, мембрани клітин та ін.

Останнє підтверджується менш вираженим впливом на організм щурів і птиці саме NP LaVO₄:Eu³⁺. Також встановлено накопичення вказаних РЗЕ у продукції птахівництва (печінка, м'язи), що дозволило встановити граничний термін їх застосування (5-10 діб), а саме в основний критичний період під час вирощування бройлерів (перші 2 тижні життя).

Отримані дані частково узгоджуються (зокрема відносно лантану), з показниками фармакокінетики іншого РЗЕ в нанорозмірному стані (діоксиду церію), який не накопичувався у продукції птахівництва [107, 109]. Також Wang M.Q. і Xu Z.R. (2003) не встановили накопичення лантану в тканинах

організму свиней у разі застосування його добавок, що пояснюється повільним всмоктуванням у травному каналі або швидким виведенням з організму тварин [72].

Проведений Idamokoro E. M. і Hosu Y. S. (2022) наукометричний аналіз відносно глобальних тенденцій дослідження використання нанотехнологій для збільшення виробництва м'яса за (1985-2020) роки (усього 656 робіт з наукометричних баз Web of Science і Scopus) свідчить про зростаючу тенденцію в дослідженнях (з річним темпом зростання 25,18 %), спрямовану на розвиток виробництва м'яса з використанням нанотехнологій. Так само все більше вказує на те, що дослідницька робота з нанотехнологіями за виробництва м'яса має перспективу позитивно вплинути на прийняття рішень щодо напрямків досліджень і співпраці, тим самим збільшуючи виробництво м'яса та продуктів з нього в майбутньому [288].

У рамках обговорення повернемося до літературних даних із застосування неорганічних та органічних форм РЗЕ. Так, додавання РЗЕ (38,7 % рідкісноземельних оксидів: La_2O_3 , Ce_2O_3 , Nd_2O_3) 300,0; 400,0 і 600,0 мг/кг корму покращували приріст маси тіла курчат-бройлерів на 20,3; 18,6 і 6,6 % відповідно, порівняно з показником у птиці контрольної групи [65]. Додавання кормових дріжджів, збагачених РЗЕ (42,3 мг/кг La та 70,65 мг/кг Ce), у кількості 1500,0 мг/кг корму призвело до покращення засвоюваності поживних речовин та якості м'яса курчат-бройлерів [81]. У разі додавання в корм для курчат-бройлерів суміші РЗЕ-хлоридів (LaCl_3 380,0 мг/кг; CeCl_3 520,0 мг/кг; PrCl_3 30,0 мг/кг та хлоридів інших РЗЕ 70,0 мг/кг) у кількості 40,0 мг/кг корму і суміші РЗЕ-цитратів (La-цитрат 210,0 г/кг; Ce-цитрат 670,0 г/кг; Pr-цитрат 120,0 г/кг) у кількості 70,0 мг/кг корму було встановлено, що суміш РЗЕ-цитратів сприяла збільшенню приросту маси тіла на 5,0 %, тоді як додавання РЗЕ-хлоридів не спричинило позитивного впливу на приріст маси тіла [82]. Якщо провести певні математичні розрахунки відносно надходження РЗМ в організм курчат-бройлерів, то застосування наночастинок ортованадатів РЗЕ дозволяє, як мінімум, майже в 30 разів знизити ефективну дозу для

покращення якості м'яса в порівнянні з їх неорганічними чи органічними формами (мінімальна доза РЗЕ становить орієнтовно 2,53 мг/кг маси тіла, а за застосування ортованадатів – орієнтовно 0,09 мг/кг маси тіла).

Такий ефект імовірно зумовлений тим, що РЗЕ здатні активізувати обмін білків та інших поживних речовин шляхом стимулювання діяльності гормонів, зокрема гормону росту і трийодтироніну [289], що узгоджується з нашими даними: за введення NP $GdVO_4:Eu^{3+}$ відбувається підвищення масової частки протеїну в м'ясі курчат. Зниження масової частки ліпідів у м'ясі за введення NP $GdVO_4:Eu^{3+}$ можна пояснити антиоксидантною дією наночастинок, що призводить до зменшення загальної кількості ліпідів в організмі, як показано в наших дослідженнях на щурах. РЗЕ, особливо церій і лантан, мають схожі характеристики до кальцію [69, 290], чим можна пояснити підвищення масової частки сухої речовини та золи в м'ясі курчат протягом 10 добового терміну введення NP $LaVO_4:Eu^{3+}$ та суміші NP $GdVO_4:Eu^{3+}$ + NP $LaVO_4:Eu^{3+}$. З іншого боку біологічна активність наночастинок ортованадатів РЗЕ може бути посилена впливом ванадію – елементу, який привертає значну увагу дослідників широким діапазоном позитивних ефектів у біологічних системах [291-293].

Нами також систематизовано тести первинної оцінки токсичності наночастинок металів, що дозволить своєчасно виявляти їх негативні властивості та не допускати потрапляння в організм та продукцію тваринництва. Дана систематизація включена до відповідних методичних рекомендацій [294].

Таким чином, на основі проведених досліджень на лабораторних тваринах і птиці розроблено комплекс рекомендацій відносно біобезпечності наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану та можливості їх застосування курчатам-бройлерам для підвищення стресостійкості організму та засвоюваності поживних речовин корму [295, 296].

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведене комплексне вирішення науково-практичної проблеми, якою передбачено дослідження фармако-токсикологічних властивостей наночастинок ортованадатів гадолінію та лантану, а саме: визначено якість інкубаційних яєць та кормів для курей м'ясного напрямку продуктивності за показниками вмісту вітамінів та мікроелементів; встановлено параметри фармако- і токсикодинаміки наночастинок ортованадатів гадолінію та лантану у білих щурів за умов кормового стресу; досліджено фармакодинаміку наночастинок ортованадатів гадолінію та лантану в організмі курчат-бройлерів; з використанням атомно-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми (ICP OES) розроблено методику визначення гадолінію та лантану в біологічному матеріалі; визначено фармакокінетику гадолінію та лантану в організмі курчат-бройлерів; досліджено якість м'яса курчат-бройлерів у разі застосування наночастинок ортованадатів гадолінію та лантану; систематизовано рекомендації відносно визначення антибактеріальної дії та параметрів цитотоксичності наночастинок металів на моделі прокаріотичних і еукаріотичних клітин.

1. Із загальної кількості досліджених проб кормів, що використовуються для годівлі курей м'ясного напрямку продуктивності, уміст вітаміну В₂ був нижче норми у 4,0 % проб; вітаміну Е – у 12,7 %; селену – у 26,8 % проб. Із загальної кількості досліджених інкубаційних яєць, відсоток проб в жовтках яких уміст вітаміну В₂ був нижче норми становив 94,9 %; каротиноїдів – 52,3 %; вітаміну Е – 9,7 %; селену – 9,5 %, що обґрунтовує необхідність пошуку препаратів (сполук), які покращують біодоступність вищевказаних речовин або володіють відповідними властивостями.

2. В умовах кормового стресу щурів, наночастинок ортованадату гадолінію та ортованадату лантану спричиняли адаптогенну дію за їх застосування з питною водою у концентраціях 0,2 та 1,0 мг/дм³ (\approx 0,03 та

0,15 мг/кг маси тіла), тривалістю 42 та 56 діб відповідно, яка проявляється відновленням процесів переамінування, активацією системи антиоксидантного захисту (зниження ДК і МДА та підвищення АОА на 4,5-57,4 %) за одночасного зниження показників обміну ліпідів ($p < 0,05$). Наночастинки ортованадату гадолінію та лантану у концентрації 2,0 мг/дм³ питної води ($\approx 0,3$ мг/кг маси тіла), спричиняли гепатотоксичну дію, що супроводжується незворотнім зниженням показників обміну ліпідів (до 29,9 %), індукцією процесів пероксидного окислення ліпідів (підвищення ДК і МДА та зниження АОА на 11,5-16,3 %) та зростанням активності аланінамінотрансферази ($p < 0,05$).

3. Випоювання шурам наночастинок ортованадату гадолінію в концентрації 0,2 мг/дм³ упродовж 42 діб, 1,0 мг/дм³ – упродовж 28 діб; наночастинок ортованадату лантану в концентраціях 0,2 та 1,0 мг/дм³ упродовж 56 діб, призводить до збільшення келихоподібних клітин, гіперплазії ентероцитів окремих крипт, потовщення ворсинок та інфільтрації лімфоцитами власної пластинки, які через 14 діб після припинення їх застосування відновлюються до показника у тварин контрольної групи. Випоювання наночастинок ортованадату гадолінію та лантану в концентраціях 2,0 мг/дм³ питної води ($\approx 0,30$ мг/кг маси тіла) в умовах кормового стресу призводить до виснаження адаптаційних можливостей слизової оболонки кишечника, надмірної активації імунологічного бар'єру, що проявляється дистрофічними змінами, які не нівелюються через 14 діб після припинення застосування гадолінію та частково нівелюються за застосування лантану.

4. З використанням атомно-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми (ICP OES) розроблено та валідовано методику визначення гадолінію і лантану в біологічних зразках. Методика є чутливою, селективною, точною та лінійною у робочому діапазоні 1,0-500,0 мкг/кг(дм³) для гадолінію та 0,5-500,0 мкг/кг(дм³) для лантану з межею детектування (LOD) та межею кількісного визначення (LOQ) для гадолінію 0,1 і 1,0 мкг/кг(дм³), а для лантану – 0,05 і 0,5 мкг/кг(дм³). Одержані валідаційні дані задовольняють вимоги Настанови Eurachem та

Гармонізованої настанови IUPAC з валідації в одній лабораторії. Метод ICP OES визначення рідкісноземельних металів у біосубстратах є простим у використанні і дає змогу їх визначити у широкому діапазоні.

5. Випоювання курчатам-бройлерам дослідних груп упродовж 10 діб наночастинок ортованадату гадолінію $0,2 \text{ мг/дм}^3$ (II дослідна), лантану – $0,2 \text{ мг/дм}^3$ (III дослідна), їх суміші – по $0,2 \text{ мг/дм}^3$ кожного (IV дослідна) на фоні препарату-порівняння девівіт комплекс (IV дослідна), супроводжувалося зниженням в сироватці крові концентрації загального холестеролу (від 7,8 до 26,5 %) та тригліцеридів (від 13,4 до 61,8 %) ($p < 0,05$); сечової кислоти (від 7,6 до 37,0 %) ($p < 0,05$); дієнових кон'югатів (від 25,1 до 59,1 %) та малонового діальдегіду (від 6,4 до 34,6 %) ($p < 0,05$); підвищенням рівня глюкози (від 7,0 до 23,0 %) ($p < 0,05$); зростанням активності аланінової амінотрансферази (від 7,9 до 17,2 %) ($p < 0,05$), що засвідчує їх антиоксидантну дію.

6. Випоювання курчатам-бройлерам дослідних груп упродовж 10 діб наночастинок ортованадату гадолінію $0,2 \text{ мг/дм}^3$ (II дослідна), лантану – $0,2 \text{ мг/дм}^3$ (III дослідна), їх суміші – по $0,2 \text{ мг/дм}^3$ кожного (IV дослідна) на фоні препарату-порівняння девівіт комплекс (IV дослідна), забезпечує підвищення біодоступності вітамінів B₂, A і E, що проявляється збільшенням їх умісту у сироватці крові від 8,6 % до 3,2 разів ($p < 0,05$); біодоступності мікроелементів від 17,8 % до 2,5 разів ($p < 0,05$); збільшенням депонування вітамінів у печінці від 9,4 % до 4,6 разів та мікроелементів від 6,3 до 56,3 % ($p < 0,05$), порівняно з контролем та препаратом порівняння. Збільшення умісту вітамінів та мікроелементів у сироватці крові без додаткового уведення в корм, засвідчує здатність наночастинок засвоюватись з корму.

7. У найбільшій кількості гадоліній і лантан накопичувались у товстому відділі кишечника курчат-бройлерів через 10 діб застосування: $4518, \pm 43,66 \text{ мкг/кг}$ – (гадоліній); $8751,51 \pm 68,11 \text{ мкг/кг}$ (лантан). Із внутрішніх органів курчат гадоліній у найбільшій кількості розподілявся у печінку – $2298,00 \pm 33,73 \text{ мкг/кг}$ через 5 діб застосування та легені – $2024,00 \pm 53,26 \text{ мкг/кг}$ через 5 діб після припинення застосування препаратів. Лантан у сироватці крові,

печінці, легенях, головному мозку, стегнових м'язах, серці, нирках курчат-бройлерів виявляли лише через 5 діб після припинення застосування препаратів, що свідчить про нижчу біодоступність наночастинок ортованадату лантану.

8. Маса тіла курчат-бройлерів дослідних груп за період досліду була рівні показника птиці контрольної групи. Застосування птиці II дослідної групи наночастинок ортованадату гадолінію упродовж 10 діб сприяло збільшенню у стегнових м'язах масової частки протеїну на 8,4 % ($p < 0,05$) та зменшенню масової частки жиру на 10,6 % ($p < 0,05$). Застосування птиці III дослідної групи наночастинок лантану та IV дослідної групи суміші ортованадатів гадолінію та лантану упродовж 10 діб сприяло збільшенню масової частки сухої речовини в середньому на 14,2 % ($p < 0,05$); масової частки протеїну в середньому на 6,5 % ($p < 0,05$); золи – у 2,0 рази ($p < 0,05$), а уміст жиру був на рівні контролю та показників у птиці, яка отримувала препарат-порівняння, що сприяло підвищенню енергетичної цінності м'яса.

9. Розроблено рекомендації з визначення антибактеріальної дії та параметрів біосумісності/цитотоксичності наночастинок рідкісноземельних металів, що полегшить оцінку токсичності наночастинок іншого походження.

ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1 Під час вирощування курчат-бройлерів рекомендуємо застосовувати науково-методичні рекомендації: Коваленко Л.В., Маслюк А.В., Коренева Ю.М., Курбацька О.В., Клочков В.К., Єфімова С.Л., Кавок Н.С. Науково-методичні рекомендації «Застосування наночастинок ортованадатів рідкісноземельних металів (гадолінію і лантану) при вирощуванні курчат-бройлерів». Харків: Стиль-Іздат, 2023, 52 с.

2 Для підвищення стресостійкості організму курчат-бройлерів та засвоюваності поживних речовин корму слід з першої по десяту добу життя додавати у питну воду ортованадат гадолінію або лантану в кількості 0,2 мг/дм³. Забій птиці проводити не раніше 30 добового віку.

3 Для кращого розуміння процесів біодоступності РЗМ та подальшого контролю гадолінію і лантану в органах і тканинах продуктивних тварин пропонуємо методичні рекомендації: Маслюк А.В., Шуляк С.В., Чечет О.М., Бардик І.Ю., Марковець Ю.В., Доброжан Ю.В., Оробченко О.Л. Методичні рекомендації щодо визначення рідкісноземельних металів у біологічних зразках методом оптико-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми. Київ: ЦП «КОМПРИНТ», 2023. 28 с.

4 З метою встановлення параметрів біобезпечності та можливої токсичності наночастинок металів розроблено методичні рекомендації: Маслюк А.В., Давидовська Л.О., Безпалько О.О., Мачуський О.В., Ушкалов В.О., Виговська Л.М., Мельник В.В., Романько М.Є., Оробченко О.Л., Ушкалов А.В., Мартинюк О.Г., Стародуб М.Ф.. Методичні рекомендації «Визначення антибактеріальної дії та параметрів біосумісності/цитотоксичності наночастинок металів на моделі прокаріотичних і еукаріотичних клітин». Київ: ЦП «КОМПРИНТ», 2023, 44 с.

5 Одержані результати наукових досліджень рекомендується до використання при підготовці здобувачів вищої освіти за спеціальністю «Ветеринарна медицина» у закладах вищої освіти України.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Muniv, R.M., Voronuy, I.V. (2017). Features of development of the meat poultry farming in the agricultural enterprises of Ukraine. Scientific Messenger LNUVMBT named after S.Z. Gzhytskyj, 19(76), 77–81
<https://doi.org/10.15421/nvlvet7615>
2. Мельник, В. В. Науково-організаційні засади розвитку птахівництва в Україні другої половини ХХ початку ХХІ ст. : монографія / НААН, ННСГБ; наук. ред. акад. НААН В. А. Вергунов. Київ : ТОВ «НВП «Інтерсервіс», 2019. 345. ISBN 978-617-696-952-5
3. M'Sadeq, S. A., Wu, S.-B., Choct, M., & Swick, R. A. (2018). Influence of trace mineral sources on broiler performance, lymphoid organ weights, apparent digestibility, and bone mineralization. Poultry Science, 97(9), 3176–3182.
<https://doi.org/10.3382/ps/pey197>
4. Alagawany, M., Elnesr, S.S., Farag, M.R., Tiwari, R., Yattoo, M.I., Karthik, K., Michalak, I. & Dhama, K. (2020). Nutritional significance of amino acids, vitamins and minerals as nutraceuticals in poultry production and health – a comprehensive review. Vet Q., 41(1), 1-29.
<https://doi.org/10.1080/01652176.2020.1857887>
5. Сакара, В. С. Діагностичні критерії та ефективність застосування хелатів Zn та Mn у комплексі профілактичних заходів за перозу курчат-бройлерів. Дис...доктора філософії, 16.00.01.). – Білоцерківський національний аграрний університет; Національний науковий центр «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини», Харків, 2021, 195.
6. Оробченко, О.Л. Фармакотоксикологічна оцінка наночастинок металів (Ag, Cu, Fe та діоксиду Mn) та експериментально-теоретичне обґрунтування правил їх безпечного використання в птахівництві: дис....док. вет. наук (16.00.04) [Текст] / О.Л. Оробченко; [Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Ґжицького]. Львів, 2017. 492.
7. Малюкін Ю.В. (2017). Новітні люмінесцентні наноматеріали:

фундаментальні властивості, біомедичні та технічні застосування. *Visn. Nac. Acad. Nauk Ukr.* 12, 28-34. <https://doi.org/10.15407/visn2017.12.028>

8. Bolukbaşı, S.C., Al-sagan, A.A., Erhan, M.K. (2016). Effects of cerium oxide supplementation to laying hen diets on performance, egg quality, some antioxidant enzymes in serum and lipid oxidation in egg yolk. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 100 (4), 686–693.

9. Шидловська, О. А. Антивірусна дія наночасток діоксиду церію та нанобіокомполімерів на його основі : дис. ... канд. біол. наук : 03.00.06 / Інститут мікробіології та вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України, 2018. 165.

10. Бітюцький, В.С., Цехмістренко, С.І., Цехмістренко, О.С., Харчишин, В.М. (2018). Використання різних форм церію в аграрному секторі. Аграрна освіта та наука: досягнення, роль, фактори росту. Сучасний розвиток ветеринарної медицини та технологій тваринництва. Інноваційні технології в харчових технологіях: матеріали міжнародної науково-практичної конференції 27-28 вересня. Біла Церква: БНАУ. 38-40.

11. Rare earth element geochemistry. *Developments in Geochemistry* edited by Henderson, P. ELSEVIER. Amsterdam - Oxford - New York - Tokyo 1984. 510. ISBN 0-444-42148-3 (Vol. 2)

12. Klinger, J. M. (2015). A historical geography of rare earth elements: From discovery to the atomic age. *The Extractive Industries and Society*, 2(3), 572–580. <https://doi.org/10.1016/j.exis.2015.05.006>

13. Evans, C. H. (Ed.). (1996). *Episodes from the History of the Rare Earth Elements*. 240. <https://doi.org/10.1007/978-94-009-0287-9>

14. Haque, N., Hughes, A., Lim, S., & Vernon, C. (2014). Rare Earth Elements: Overview of Mining, Mineralogy, Uses, Sustainability and Environmental Impact. *Resources*, 3(4), 614–635. <https://doi.org/10.3390/resources3040614>

15. Söderlind, P., Turchi, P.E., Landa, A. & Lordi, V. (2014). Ground-state properties of rare-earth metals: an evaluation of density-functional theory. *J. Phys. Condens. Matter*. 26(41), 416001. <https://doi.org/10.1088/0953-8984/26/41/416001>

16. Cheng, S.-B., Berkdemir, C., & Castleman, A. W. (2015). Mimicking the

magnetic properties of rare earth elements using superatoms. Proceedings of the National Academy of Sciences, 112(16), 4941–4945. doi:10.1073/pnas.1504714112

17. Voncken, J. H. L. (2015). Physical and Chemical Properties of the Rare Earths. The Rare Earth Elements, 53–72. https://doi.org/10.1007/978-3-319-26809-5_3

18. Zhao, L., Zhang, F.S., & Zhang J. Chemical properties of rare earth elements in typical medical waste incinerator ashes in China. J Hazard Mater. 2008 Oct 30;158(2-3):465-70. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2008.01.091>

19. Buenzli, J.-C.G., Choppin, G.R. Chemical properties of the rare earth elements. Ch. 1. 1989. 445. ISBN 0-444-88199-9

20. Бобров, Є.А. (2021). Нові виклики енергетичній безпеці: попит на критичні мінерали під час переходу до «чистої» енергетики. Вчені записки Університету «КРОК», 3(63). 140-154.

21. Runowski M., Ekner-Grzyb A., Mrówczyńska L., Balabhadra S., Grzyb T., Paczesny J., Zep A., & Lis S. (2014). Synthesis and Organic Surface Modification of Luminescent, Lanthanide-Doped Core/Shell Nanomaterials (LnF₃@SiO₂@NH₂@Organic Acid) for Potential Bioapplications: Spectroscopic, Structural, and in Vitro Cytotoxicity Evaluation. Langmuir, 30(31). 9533–9543. <http://doi.org/10.1021/la501107a>

22. Резнікова Н. В., Панченко В. Г., Іващенко О. А. (2021). Вплив кон'юнктури ринку рідкоземельних елементів на економічну та енергетичну безпеку держав: перспективи інституційного регулювання ресурсного протистояння й інноваційно-технологічного потенціалу конкурентоспроможної зеленої економіки. Ефективна економіка. 7. URL: <http://www.economy.nayka.com.ua/?op=1&z=9068> (дата звернення: 23.12.2022). <http://doi.org/10.32702/2307-2105-2021.7.8>

23. Шпильовий, Л., Білецький В. (2022). Роль рідкісних і рідкісноземельних металів у 5-6 технологічних устроях: перспективи України. Geotechnologies. 5, 40-44.

24. Куцова, В.З., Носко, О.А., Ковзель, М.А. Спеціальні сплави, РЗМ та

благородні метали. Навчальний посібник. Дніпропетровськ: НМетАУ, 2007. 163.

25. Balaram, V. (2019). Rare earth elements: A review of applications, occurrence, exploration, analysis, recycling, and environmental impact. *Geoscience Frontiers*, 10(4), 1285–1303. <https://doi.org/10.1016/j.gsf.2018.12.005>

26. Biesiekierski, A., Li, Y., & Wen, C. (2019). The Application of the Rare Earths to Magnesium and Titanium Metallurgy in Australia. *Advanced Materials*, 1901715. <https://doi.org/10.1002/adma.201901715>

27. Zhang, N., Yan, H., Li, L., Wu, R., Song, L., Zhang, G., ... He, H. (2020). Use of rare earth elements in single-atom site catalysis: a critical review. *Journal of Rare Earths*. <https://doi.org/10.1016/j.jre.2020.11.013>

28. Sauvion, G. N., & Ducros, P. (1985). Catalysis: A growing market for rare earths. *Journal of the Less Common Metals*, 111(1-2), 23–35. [https://doi.org/10.1016/0022-5088\(85\)90165-1](https://doi.org/10.1016/0022-5088(85)90165-1)

29. Hamdalla, T. A., Hanafy, T. A., & Seleim, S. M. (2019). Effect of rare earth elements on the structural and optical properties of PMMA for possible uses in polymer optical communications. *Phase Transitions*, 1–11. <https://doi.org/10.1080/01411594.2019.1597360>

30. Cozmuta, I., & Rasky, D. J. (2017). Exotic Optical Fibers and Glasses: Innovative Material Processing Opportunities in Earth's Orbit. *New Space*, 5(3), 121–140. <https://doi.org/10.1089/space.2017.0016>

31. Li H., Wei F., & Gao R. (2021). Application of Nano Rare Earth Materials. *E3S Web of Conferences*, 257, 01026. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202125701026>

32. Sikander A., Savvilotidou V., Jia X. and Nicomel N. (2018), The presence of rare earth elements and critical metals in waste electric and electronic equipment: challenges for recovery, *Global NEST Journal*, 20(4), 773-777. <https://doi.org/10.30955/gnj.002582>

33. Alonso, E., Wallington, T., Sherman, A., Everson, M., Field, F., Roth, R., & Kirchain, R. (2012). An Assessment of the Rare Earth Element Content of

Conventional and Electric Vehicles. SAE International Journal of Materials and Manufacturing, 5(2), 473–477. <https://doi.org/10.4271/2012-01-1061>

34. Boev, É. I., Rabkin, I. K., Glagoleva, A. A., Glagoleva, M. A., KorsaeV, V. V., Ovchinnikov, V. I., ... Chirkova, R. D. (1988). Luminophores based on rare-earth elements for intensifying screens. Biomedical Engineering, 22(3), 74–78. <https://doi.org/10.1007/bf00556744>

35. Smith Stegen, K. (2015). Heavy rare earths, permanent magnets, and renewable energies: An imminent crisis. Energy Policy, 79, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.enpol.2014.12.015>

36. Lorenz, T., & Bertau, M. (2019). Recycling of rare earth elements from SmCo5-Magnets via solid-state chlorination. Journal of Cleaner Production, 118980. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2019.118980>

37. Klemettinen, Anna, Andrzej Żak, Ida Chojnacka, Sabina Matuska, Anna Leśniewicz, Maja Welna, Zbigniew Adamski, Lassi Klemettinen, and Leszek Rycerz. (2021). "Leaching of Rare Earth Elements from NdFeB Magnets without Mechanical Pretreatment by Sulfuric (H₂SO₄) and Hydrochloric (HCl) Acids" Minerals 11, no. 12: 1374. <https://doi.org/10.3390/min11121374>

38. Suwarno, S., Lototsky, M. V., & Yartys, V. A. (2020). Thermal desorption spectroscopy studies of hydrogen desorption from rare earth metal trihydrides REH₃ (RE=Dy, Ho, Er). Journal of Alloys and Compounds, 155530. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2020.155530>

39. Elkina V, Kurushkin M. (2020). Promethium: To Strive, to Seek, to Find and Not to Yield. Front Chem. Jul 10;8:588. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00588>

40. M. Gebhardt, T. Heuermann, C. Gaida, Z. Wang, M. Lenski, R. Klas, A. Kirsche, C. Liu, S. Hädrich, C. Jauregui, J. Rothhardt, and J. Limpert, "Soft x-ray high order harmonic generation from high power ultrafast thulium-doped fiber lasers," in OSA High-brightness Sources and Light-driven Interactions Congress 2020 (EUVXRAY, HILAS, MICS), L. Assoufid, P. Naulleau, M. Couprie, T. Ishikawa, J. Rocca, C. Haefner, G. Sansone, T. Metzger, F. Quéré, M. Ebrahim-

Zadeh, A. Helmy, F. Laurell, and G. Leo, eds., OSA Technical Digest (Optica Publishing Group, 2020), paper EM2A.7.
<https://doi.org/10.1364/EUVXRAY.2020.EM2A.7>

41. 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. <https://doi.org/10.2172/7259188>

42. Redling, K. (2006). Rare Earth Elements in Agriculture with Emphasis on Animal Husbandry. Dissertation, LMU München: Faculty of Veterinary Medicine <https://doi.org/10.5282/edoc.5936>

43. Коцюмбас І.Я. (2005). Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів. Львів : Тріада плюс. 356 с.

44. Damian P. (2014). A Literature Review of the Health and Ecological Effects of the Rare Earth Elements. Stand Alone Report 14. Damian Applied Toxicology. USA. 50.

45. Spencer AJ, Wilson SA, Batchelor J, Reid A, Pees J, & Harpur E. (1997). Gadolinium Chloride Toxicity in the Rat. Toxicologic Pathology. 25(3), 245-255. <https://doi.org/10.1177/019262339702500301>

46. Nakamura R., Takanezawa Y., Ohshiro Y., Uruguchi S. & Kiyono M. (2022). Effects of chemical forms of gadolinium on the spleen in mice after single intravenous administration. Biochemistry and Biophysics Reports. 29, 101217 <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2022.101217>

47. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Stable (Nonradioactive) Gadolinium (CASRN 7440-54-2) and Soluble Salts. (2018). Superfund Health Risk Technical Support Center National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development U.S. Environmental Protection Agency. EPA/690/R-18/001 FINAL 04-23-2018, 40.

48. Vassallo, D. V., Simões, M. R., Furieri, L. B., Fioresi, M., Fiorim, J., Almeida, E. A. S., ... Salaiques, M. (2011). Toxic effects of mercury, lead and gadolinium on vascular reactivity. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 44(9), 939–946. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2011007500098>

49. Layne, K. A., Dargan, P. I., Archer, J. R. H., & Wood, D. M. (2018). Gadolinium deposition and the potential for toxicological sequelae - A literature review of issues surrounding gadolinium-based contrast agents. *British Journal of Clinical Pharmacology*. <https://doi.org/10.1111/bcp.13718>
50. Reis, S. N., Rocha, S., Santos-Silva, A., Coimbra, S., & Valente, M.J. (2022) Cellular and Molecular Pathways Underlying the Nephrotoxicity of Gadolinium. *Toxicol Sci*. 186(1), 134-148. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab148>
51. Pietsch, H., Jost, G., Frenzel, T., Raschke, M., Walter, J., Schirmer, H., ... Sieber, M. A. (2011). Efficacy and safety of lanthanoids as X-ray contrast agents. *European Journal of Radiology*, 80(2), 349–356. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.10.023>
52. Yongxing, W., Xiaorong, W., & Zichun, H. (2000). Genotoxicity of Lanthanum (III) and Gadolinium (III) in Human Peripheral Blood Lymphocytes. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 64(4), 611–616. <https://doi.org/10.1007/s001280000047>
53. He, M.L., Wang, Y. Z., Xu, Z. R., Chen, M. L., & Rambeck, W. A. (2003). Effect of dietary rare earth elements on growth performance and blood parameters of rats. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 87(5-6), 229–235. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0396.2003.00432.x>
54. Qin, F.H., Zhou, Y.U., Yuan Z.H.I... Xu Dong, J.I.A. (2018). Subchronic Oral Toxicity Evaluation of Lanthanum: A gO-day, Repeated Dose Study in Rats. *Biomed Environ Sci*, 31(5), 363-375. <https://doi.org/10.3967/bes2018.047>
55. Palmer, R. J., Butenhoff, J. L., & Stevens, J. B. (1987). Cytotoxicity of the rare earth metals cerium, lanthanum, and neodymium in vitro: Comparisons with cadmium in a pulmonary macrophage primary culture system. *Environmental Research*, 43(1), 142–156. [https://doi.org/10.1016/s0013-9351\(87\)80066-x](https://doi.org/10.1016/s0013-9351(87)80066-x)
56. Hong, J., Pan, X., Zhao, X., Yu, X., Sang, X., Sheng, L., ... Hong, F. (2013). Molecular mechanism of oxidative damage of lung in mice following exposure to lanthanum chloride. *Environmental Toxicology*, 30(3), 357–365. <https://doi.org/10.1002/tox.21913>

57. Damment, S. J. P. (2005). Evaluation of the potential genotoxicity of the phosphate binder lanthanum carbonate. *Mutagenesis*, 20(1), 29–37. <https://doi.org/10.1093/mutage/gei003>
58. Yongxing, W., Xiaorong, W., and Zichun, H. (2000). Genotoxicity of lanthanum (III) and gadolinium (III) in human peripheral blood lymphocytes. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 64, 611–616. <https://doi.org/10.1007/s001280000047>
59. Dai, Y., Li, J., Li, J., Yu, L., Dai, G., Hu, A., et al. (2002). Effects of rare Earth compounds on growth and apoptosis of leukemic cell lines. *Vitro Cell. Dev. Biol. – Animal* 38, 373–375. [https://doi.org/10.1290/1071-2690\(2002\)038<0373:EORECO>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1290/1071-2690(2002)038<0373:EORECO>2.0.CO;2)
60. Iwahara, L. K. D. F., De Oliveira, M. S., and De Alencar, M. A. V. (2019). Evaluation of the effect of three constituent metals of monazita on the radiosensitivity of human osteoblasts. *J. Environ. Radioact.* 208-209, 106011–106209. <https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2019.106011>
61. Paiva, A. V., De Oliveira, M. S., Yunes, S. N., De Oliveira, L. G., Cabral-Neto, J. B., and De Almeida, C. E. B. (2009). Effects of lanthanum on human lymphocytes viability and DNA strand break. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 82, 423–427. <https://doi.org/10.1007/s00128-008-9596-1>
62. Wang, B., Yan, L., Huo, W., Lu, Q., Cheng, Z., Zhang, J., et al. (2017). Rare Earth elements and hypertension risk among housewives: A pilot study in shanxi Province, China. *Environ. Pollut.* 220, 837–842. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.10.066>
63. Kajjumba, G. W., Attene-Ramos, M., and Marti, E. J. (2021). Toxicity of lanthanide coagulants assessed using four in vitro bioassays. *Sci. Total Environ.* 800, 149556. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.149556>
64. Tommasi, F., Thomas, P. J., Pagano, G., Perono, G. A., Oral, R., Lyons, D. M., ... Trifuoggi, M. (2020). Review of Rare Earth Elements as Fertilizers and Feed Additives: A Knowledge Gap Analysis. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology.* <https://doi.org/10.1007/s00244-020-00773-4>
65. Abdelnour, S. A., Abd El-Hack, M. E., Khafaga, A. F., Noreldin, A. E.,

Arif, M., Chaudhry, M. T., Losacco, C., Abdeen, A. & Abdel-Daim, M. M. (2019). Impacts of rare earth elements on animal health and production: Highlights of cerium and lanthanum. *Science of The Total Environment*, 672, 1021-1032. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.02.2>

66. Rambeck, W., He, M., Chang, J., Arnold, R., Henkelmann, R., Lin, X., (1999). Possible role of rare earth elements as growth promoters. *Proceedings of the Society of Nutrition Physiology Germany*. 311–317.

67. Ou, X., Guo, Z., Wang, J. (2000). The effects of rare earth element additive in feed on piglets. *Livest. Poult. Ind.* 4, 194–198.

68. Flachowski, G., 2003. Huhn und Schwein und Seltene Erden. *Wirtschaft Erleben* 1, 6–7.

69. He, M. L., Wehr, U., & Rambeck, W. A. (2010). Effect of low doses of dietary rare earth elements on growth performance of broilers. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 94(1), 86–92. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2008.00884.x>

70. Pagano, G., Aliberti, F., Guida, M., Oral, R., Siciliano, A., Trifuoggi, M., & Tommasi, F. (2015). Rare earth elements in human and animal health: State of art and research priorities. *Environmental Research*, 142, 215–220. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.06.039>

71. He, M. L., Ranz, D., & Rambeck, W. A. (2001). Study on the performance enhancing effect of rare earth elements in growing and fattening pigs. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 85(7-8), 263–270. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0396.2001.00327.x>

72. 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>

73. 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>

74. Kraatz, M., Taras, D., Manner, K., & Simon, O. (2006). Weaning pig performance and faecal microbiota with and without in-feed addition of rare earth elements. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 90(9-10), 361–368. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2005.00594.x>

75. Halle I., Böhme H., & Schnug E. Investigations on rare earth elements as growth promoting additives in diets for broilers and growing-finishing pigs. In: Kamphuis J, Wolf P, editors. *Proceedings of the 7th Conference of the European Society of Veterinary and Comparative Nutrition (ESVCN) 2003*; Hannover, Germany. 101.

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

77. 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.

78. 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>

79. 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.

80. Reka, D., Thavasiappan, V., Selvaraj, P., & Arivuchelvan, A. (2018). Effect of dietary REE supplementation on blood biochemical parameters in layer chicken. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci.* 7, 181–185. <https://doi.org/10.20546/ijemas.2018.701.020>

81. 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>

82. 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>

83. Igbasan, F.A., & Adebayo, O.S. (2012). Growth response, carcass quality, some haematological and biochemical parameters of broiler chickens fed on diets supplemented with lanthanum salts. *Int. J. Sci. Eng. Res.*, 3, 1-17.

84. Zhang, B., & Shao, L. (1995). Effect of inorganic REE on growth performance of broilers. *Chin. J. Husb.* 31, 38–39.

85. Zhang, A., Li, X., Tian, P., & Liu, Y. (1996). A study of feeding rare earth elements to laying anaphase hens. *J. Husb. Vet.* 15, 9–10.

86. Cai, L., Nyachoti, C. M., Hancock, J. D., Lee, J. Y., Kim, Y. H., Lee, D. H., & Kim, I. H. (2015). Rare earth element-enriched yeast improved egg production and egg quality in laying hens in the late period of peak egg production. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 100(3), 492–498. <https://doi.org/10.1111/jpn.12376>

87. Zohravi, M. (2007). The Effect of Rare Earth Elements on Growth Performance, Tibia Mineralization and Blood Serum of Japanese Quails, Tierärztliche Fakultät. Ludwig-Maximilians-Universität München, Germany, 140.

88. 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>

89. 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>

90. Schwabe A, Meyer U, Flachowsky G, & Dänicke S. (2012). Effects of rare earth elements (REE) supplementation to diets on the health and performance of male and female pre-ruminant calves and growing female calves. *vTI Agric. For. Res.*, 62, 129-36.

91. Zhang, M.H., & Yang, H. (1994). A study of feeding rare earth element

addition to fattening bull. Gansu J. Husb. Vet. 114, 8.

92. Shen, Q. (1991). Application of rare earth elements on animal production. Feed Ind. 12, 21–22.

93. Meyer, U., Spolders, M., Rambeck, W. & Flachowsky, G. (2006). Effect of dietary rare earth elements on growth performance of preruminant female Holstein calves. Proceedings of the Society of Nutrition Physiology, Göttingen, Germany, 67.

94. Miller, T. (2006). Einfluss seltener Erden in der Schweine-und Kälbermast. Ludwig-Maximilians-Universität, München, Germany, 134. <https://doi.org/10.5282/edoc.5202>

95. 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>

96. Akinmuyisitan, I.W., Gbore, F.A. & Adu, O.A. (2015). Reproductive Performance of Growing Female Rabbits (*Oryctolagus Cuniculus*) Fed Diets Supplemented with Cerium Oxide. Journal of Medical and Bioengineering, 4(3), 239-243. <https://doi.org/10.12720/jomb.4.3.239-243>

97. Liu, J., Chen, A.J., Hu, B., Wang, M., Hou, Y.Q. & Huang, F. (2008). Effects of rare earth- chitosan chelate on digestive enzymes activity of *Carassius auratus*. Chi Feed 6:35–38.

98. Куцан, О.Т., Романько, М.Є., Оробченко, О.Л., Ушкалов, В.О. Токсико-біохімічна оцінка нанометалів за системними маркерами при застосуванні у ветеринарній медицині. Харків: НТМТ, 2016. 328. ISBN 978-617-578-256-9

99. Roudbaneh, S. Z. K., Kahbasi, S., Sohrabi, M. J., Hasan, A., Salihi, A., Mirzaie, A., Niyazmand, A., & Vaghar-Lahijani, G. (2019). Albumin binding, antioxidant and antibacterial effects of cerium oxide nanoparticles. Journal of Molecular Liquids, 296, 111839. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111839>

100. Santos, C. A., Ingle, A. P., & Rai, M. (2020). The emerging role of metallic nanoparticles in food. Applied Microbiology and Biotechnology, 104(6),

2373–2383. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10372-x>

101. Shcherbakov, A. B., Zholobak, N. M., & Ivanov, V. K. (2020). Biological, biomedical and pharmaceutical applications of cerium oxide. In *Cerium Oxide (CeO₂): Synthesis, Properties and Applications*, 279–358. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815661-2.00008-6>

102. Gunawan, C., Lord, M. S., Lovell, E., Wong, R. J., Jung, M. S., Mann, R., & Amal, R. (2019). Oxygen-vacancy engineering of cerium-oxide nanoparticles for antioxidant activity. *ACS omega*, 4(5), 9473–9479. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b00521>

103. Estevez, A. Y., Ganesana, M., Trentini, J. F., Olson, J. E., Li, G., Boateng, Y. O., Lipps, J. M., Yablonski, S. E. R., & Erlichman, J. S. (2019). Antioxidant Enzyme-Mimetic Activity and Neuroprotective Effects of Cerium Oxide Nanoparticles Stabilized with Various Ratios of Citric Acid and EDTA. *Biomolecules*, 9(10), 562. <https://doi.org/10.3390/biom9100562>

104. Parra-Robert, M., Casals, E., Massana, N., Zeng, M., Perramón, M., Fernández-Varo, G., Morales-Ruiz, M., Puentes, V., & Casals, G. (2019). Beyond the Scavenging of Reactive Oxygen Species (ROS): Direct effect of cerium oxide nanoparticles in reducing fatty acids content in an In Vitro Model of Hepatocellular Steatosis. *Biomolecules*, 9(9), 425. <https://doi.org/10.3390/biom9090425>

105. Шадура, Ю. М., Бітюцький, В. С., Співак, М. Я., Мельниченко, О. М., Щербаков, О. Б., Демченко, О. А., Жолобак, Н. М. (2015). Доклінічні дослідження гострої токсичності нанокристалічного діоксиду церію. *Вісник ЖНАЕУ: Ветеринарія*. 1, 2(50). 358-363.

106. Tsekhmistrenko, O. S., Bityutskyy, V. S., Tsekhmistrenko, S. I., & Spivak, M. Y. (2020). Influence of cerium dioxide nanoparticles on biochemical indicators in the organism of broiler chicken. *Veterinary Science, Technologies of Animal Husbandry and Nature Management*, 6, 112-117. <https://doi.org/10.31890/vttp.2020.06.20>

107. Шадура, Ю.М., Співак, М.Я., Бітюцький, В.С....Жолобак,, Н.М. (2015). Біохімічні показники та продуктивні якості курей-несучок за

використання наночастинок діоксиду церію. Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва: Збірник наук. праць. Біла Церква: БНАУ, 2(120), 174–177.

108. Співак, М.Я., Демченко, О.А., Жолобак, Н.М....Іванов, В.К. (2013). Вплив нанокристалічного діоксиду церію на яєчну продуктивність перепелів. Сучасне птахівництво, 3, 22-24.

109. Співак, М.Я., Оксамитний В.М., Демченко, О.А....Гриневич, О.І. (2013). Вплив наночастинок діоксиду церію на інтенсивність росту та споживання кормів молодняком перепілок. Ветеринарна медицина, 97, 470-472.

110. Zocenko, V.M., Bitjuc'kyj, V.S., Ostrovs'kyj, D.M., Andrijchuk, A.V. (2021). M'jasna produktyvnist' perepeliv za vypojuvannja nanokrystalichnogo dioksydu ceriju. Zbirnyk naukovykh prac' «Tehnologija vyrobnyctva i pererobky produkciï tvarynnyctva», 1, 57–64. <https://doi.org/10.33245/2310-9289-2021-164-1-57-64>

111. Klochkov, V.K., Grigorova, A.V., Sedyh, O.O. & Malyukin, Yu.V. (2012). Characteristics of $n\text{LnVO}_4 : \text{Eu}^{3+}$ ($\text{Ln} = \text{La}, \text{Gd}, \text{Y}, \text{Sm}$) sols with nanoparticles of different shapes and sizes. J. Appl. Spectrosc., 79(5), 726-730. <https://doi.org/10.1007/s10812-012-9662-7>

112. Klochkov, V.K., Malysenko, A.I., Sedykh, O.O., & Malyukin, Y.V. (2011). Wet chemical synthesis and characterization of luminescent colloidal nanoparticles: $\text{ReVO}_4 : \text{Eu}^{3+}$ ($\text{Re} = \text{La}, \text{Gd}, \text{Y}$) with rodlike and spindlelike shape. Funct. Mater. 18(1), 111-115.

113. 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. <https://doi.org/10.1088/1361-6528/ac3>

114. 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 $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ Nanoparticles in Aqueous Solution: Main

Mechanisms. Crystals. 10(5), 370. <https://doi.org/10.3390/cryst1005037>

115. Прокопюк, В.Ю., Ткаченко, А.С., Єфімова, С.Л., Клочков, В.К., Максимчук, П.О. & Оніщенко А.І. (2022). Вплив наночастинок $GdVO_4:Eu^{3+}$ на морфологію клітин культури фібробластів. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція : тези доповідей V науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю (17 листопада 2022 р.), 292.

116. Koreneva, E.M., Karpenko, N.A., Smolenko, N.P.... Kavok, N.S. (2016). The influence of gadolinium ortovanadate and cerium dioxide nanoparticles on spermogram of adult male rats with neonatal induced disorders of reproductive function. Problems of Endocrine Pathology. 55(1), 48-55. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2016.1.07>

117. Chistyakova, E.Ye., Smolenko, N.P., Belkina, I.O., Korenyeva, Ye.M. & Karpenko, N.O. (2017). Effect of the different doses of nanoparticles gadolinium ortovanadat on the reproductive function of male rats. Bulletin of problems biology and medicine. 3, 2(138), 127-130.

118. Belkina, I.O. (2017). Gonadotoxicity of gadolinium ortovanadate nanoparticles under their chronic exposure. Probl. Endokrinnoi Patol. 61(3), 78-85. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2017.3.11>

119. Belkina, I.O., Smolenko, N.P., Klochkov, V.K.... Karachentsev, Y.I. (2017). The assessment of gadolinium orthovanadate nanoparticles value for neonatally-induced reproductive disease in male rats. Int. J. Physiol. Pathophysiol. 8(4), 299-307. <https://doi.org/10.1615/IntJPhysPathophys.v8.i4.20>

120. Karpenko, N.A., Malukin, Yu.V., Koreneva, E.M.... Pochernyaeva, S.S. (2013). The effects of chronic intake of nanoparticles of cerium dioxide or gadolinium ortovanadate into aging male rats. Proceedings of the International Conference Nanomaterials: Applications and Properties, 2(4), 04NABM28-4.

121. Федоренко, С.Я., Склярів, П.М. & Кошевой, В.П. (2017). Ефективність терапії корів та кіз з гіпогонадізмом за використання нано-препарату «Каплаестрол + ОВ». Науковий вісник Львівського національного

університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, 19 (82), 192-195.

122. Склярів П.М. & Кошевой В.П. (2016). Розробка способу підвищення життєздатності новонароджених ягнят з використанням нанобіоматеріалів. Науковий вісник Національного університету біоресурсів і природокористування України. Серія : Ветеринарна медицина, якість і безпека продукції тваринництва. 237, 292-297.

123. Кошевой, В. & Науменко, С. (2022). Порівняльна ефективність засобів корекції неплідності кнурів. Тези доповідей XX Всеукраїнської науково-практичної молодих вчених, присвяченої 90-річчю від дня народження доктора біологічних наук, професора, члена-кореспондента НААН, заслуженого діяча науки і техніки України Макара Івана Арсентійовича (19 травня 2022 року, м. Львів). Біологія тварин, 24(2), 43.

124. Naumenko, S.V. & Koshevoy, V.I. (2019). Treatment activities in males with gonadodystrophy using drugs based on nanobiomaterials. *Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety*, 5(4), 10–12.

125. Науменко, С.В. (2020). Клініко-економічний аналіз ефективності способів терапії і превенції андрологічних патологій за використання препаратів на основі озонованих і нанобіоматеріалів. Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, 22(99), 120–124.

126. Никитченко, Ю.В., Клочков, В.К., Кавок, Н.С.... Семиноженко, В.П. (2020). Наночастицы ортованадата гадолиния увеличивают выживаемость старых крыс. *Доповіді Національної академії наук України*, 2, 29-36.

127. Tkachenko, A., Pogozhykh, D., Onishchenko, A..... Nakonechna, O. (2021). Gadolinium Orthovanadate GdVO₄:Eu³⁺ Nanoparticles Ameliorate Carrageenan-Induced Intestinal Inflammation. *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences*. 11, 40-48. <https://doi.org/10.29169/1927-5951.2021.11.06>

128. Григорова, А.В., Клочков, В.К., Седых, О.О. & Малюкин, Ю.В. (2013). Коагуляция коллоидных растворов люминесцентных стержнеподобных

наночастиц nLaVO₄:Eu³⁺. Хімія, фізика та технологія поверхні. 4(2). 202-210.

129. 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.

130. Пакулова, О.К., Клочков, В.К., Кавок, Н.С., Костина, И.А., Сопотова, А.С. & Бондаренко, В.А. (2017). Влияние наночастиц на основе редкоземельных элементов на осмотическую адаптацию эритроцитов. Біофізичний вісник. 37 (1). 42-50. <https://doi.org/10.26565/2075-3810-2017-37-05>

131. Чистякова, Е.Є., Смоленко, Н.П., Белкіна, І.О., Коренева, Є.М., Клочков, В.К. & Величко Н.Ф. (2020). Використання наночастинок ортованадатів рідкісноземельних елементів для корекції репродуктивних розладів в експерименті. Здобутки та досягнення прикладних та фундаментальних наук ХХІ століття: матеріали міжнародної наукової конференції (7 серпня, Черкаси, Україна: МЦНД), 1, 112-115. <https://doi.org/10.36074/07.08.2020.v1.10>

132. Zawisza, B., Pytlakowska, K., Feist, B., Polowniak, M., Kita, A., & Sitko, R. (2011). Determination of rare earth elements by spectroscopic techniques: a review. Journal of Analytical Atomic Spectrometry, 26(12), 2373. <https://doi.org/10.1039/c1ja10140d>

133. He, M., Hu, B., Chen, B., & Jiang, Z. (2017). Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry for Rare Earth Elements Analysis. Physical Sciences Reviews, 2(1). <https://doi.org/10.1515/psr-2016-0059>

134. Chen, B., He, M., Zhang, H., Jiang, Z., & Hu, B. (2017). Chromatographic Techniques for Rare Earth Elements Analysis. Physical Sciences Reviews, 2(4). <https://doi.org/10.1515/psr-2016-0057>

135. Dybczyński, R.S., Kulisa, K. (2021). Separation of Rare Earth Elements (REE) by Ion Interaction Chromatography (IIC) Using Diglycolic Acid (ODA) as a

Complexing Agent. *Chromatographia*, 84, 473–482. <https://doi.org/10.1007/s10337-021-04025-y>

136. Stosch, H.-G. (2016). Neutron Activation Analysis of the Rare Earth Elements (REE) – With Emphasis on Geological Materials. *Physical Sciences Reviews*, 1(8). <https://doi.org/10.1515/psr-2016-0062>

137. De Vito, I. (1999). Determination of trace rare earth elements by X-ray fluorescence spectrometry after preconcentration on a new chelating resin loaded with thorin. *Talanta*, 49(4), 929–935. [https://doi.org/10.1016/s0039-9140\(99\)00089-2](https://doi.org/10.1016/s0039-9140(99)00089-2)

138. Nakayama, K., & Nakamura, T. (2005). X-ray Fluorescence Analysis of Rare Earth Elements in Rocks Using Low Dilution Glass Beads. *Analytical Sciences*, 21(7), 815–822. <https://doi.org/10.2116/analsci.21.815>

139. Dubenskaya, L. O., Levitskaya, G. D., & Poperechnaya, N. P. (2005). Use of organic reagents for the voltammetric determination of rare-earth elements. *Journal of Analytical Chemistry*, 60(4), 304–309. <https://doi.org/10.1007/s10809-005-0089-7>

140. Janos, P. & Sulcek, Z. (1990). Methods of determination of rare earth elements. *Chemicke Listy*, 84(3), 264-280.

141. Hevesy, G., & Levi, H. (1936). Action of Slow Neutrons on Rare Earth Elements. *Nature*, 137(3457), 185–185. <https://doi.org/10.1038/137185a0>

142. Potts, P. J. (1992). *A Handbook of Silicate Rock Analysis*. <https://doi.org/10.1007/978-1-4615-3270-5>

143. Glascock, M.D. Neutron activation. In: Alfassi ZB, editor. *Instrumental Multi-Element Chemical Analysis*. Dordrecht, the Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 1998. 93-150.

144. Hamidatou, L., & Benkharfia, H. (2010). Experimental and MCNP calculations of neutron flux parameters in irradiation channel at Es-Salam reactor. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 287(3), 971–975. <https://doi.org/10.1007/s10967-010-0922-9>

145. Khaled, S., Belaid, S., Mouzai, M., Alghem, L., Ararem, A., & Zouranen, B. (2009). Development and application of the cyclic delayed neutron counting technique at Es-Salam research reactor. *Physical and Chemical News*, 45, 39-43.

146. Hamidatou, L., Slamene, H., Akhal, T., Begaa, S., Messaoudi, M., & Boussaad, Z. (2013). NAA Algerian laboratory evaluation processed by WEPAL and IAEA during 2011-2012. *Journal of Analytical Sciences, Methods and Instrumentation*, 3, 184-192

147. Alghem Hamidatou, L. (2019). Overview of Neutron Activation Analysis. *Advanced Technologies and Applications of Neutron Activation Analysis*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.85461>

148. Alghem, L., Ramdhane, M., Khaled, S., & Akhal, T. (2006). The development and application of k₀-standardization method of neutron activation analysis at Es-Salam research reactor. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 556(1), 386–390. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2005.10.017>

149. Hamidatou, L.A., & Ramdhane, M. (2008). Characterization of neutron spectrum at Es-Salam research reactor using Høgdahl convention and Westcott formalism for the k₀-based neutron activation analysis. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 278(3), 627-630.

150. Hamidatou, L., Slamene, H., Akhal, T., & Boulegane, A. (2014). Trace and essential elements determination in baby formulas milk by INAA and k₀-INAA techniques. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 301(3), 659-666.

151. Hamidatou, L.A., Dakar, S., & Boukari, S. (2012). k₀-NAA quality assessment in an Algerian laboratory by analysis of SMELS and four IAEA reference materials using Es-Salam research reactor. *Nuclear Instruments and Methods*, 682, 75-78.

152. Krafka B. Neutronenaktivierungsanalyse an Boden und Pflanzenproben: Untersuchungen zum Gehalt an Lanthanoiden sowie Vergleich der Multielementanalytik mit aufschlussabhängigen Analysemethoden. Dissertation, Technische Universität, München, 1999. 145.

153. Wyttenbach, A., Tobler, L., & Furrer V. (1996). The concentration of Rare Earth Element in plants and in the adjacent soils. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 204(2), 401 – 413.

154. Yusof, A.M., Gill, S.K., Salleh, S., Akyil, S., Hamzah, S., Rahman, S.A., & Wood A.K.H. The Use of Neutron Activation Analysis in Environmental Pollution Studies. In JAERI-Conf. 2001-017; Proceedings of the 2000 Workshop on the Utilization of Research Reactors, 20. - 24. November 2001, Taejon, Korea, 2001.

155. Abdel-Haleem, A. S., Sroor, A., El-Bahi, S. M., & Zohny, E. (2001). Heavy metals and rare earth elements in phosphate fertilizer components using instrumental neutron activation analysis. *Applied Radiation and Isotopes*, 55(4), 569–573. [https://doi.org/10.1016/s0969-8043\(01\)00098-7](https://doi.org/10.1016/s0969-8043(01)00098-7)

156. Li, F., Wang, Y., Zhang, Z., Sun, J., Xiao, H., & Chai, Z.. (2002). Distribution of samarium and yttrium in rats measured by enriched stable isotope tracer technique and INAA. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 251(3), 437–441.

157. Schuller, S., Borger, C., He, M.L., Henkelmann, R., Jadamus, A., Simon, O., & Rambeck W. (2002). Untersuchungen zur Wirkung von Seltenen Erden als mögliche Alternative zu Leistungsförderern bei Schweinen und Geflügel. *Berliner Münchner Tierärztliche Wochenschrift*, 115, 16–23.

158. Li, F., Gong, A., Qiu, L., Zhang, W., Li, J., Liu, Y., ... Yuan, H. (2017). Simultaneous determination of trace rare-earth elements in simulated water samples using ICP-OES with TODGA extraction/back-extraction. *PLOS ONE*, 12(9), e0185302. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185302>

159. Al-Hakkani, M. F. (2019). Guideline of inductively coupled plasma mass spectrometry “ICP–MS”: fundamentals, practices, determination of the limits, quality control, and method validation parameters. *SN Applied Sciences*, 1(7), 791 <https://doi.org/10.1007/s42452-019-0825-5>

160. Alfassi, Z.B. *Instrumental Multi-Element Analysis*, Alfassi, Z. B. (Eds.),. Kluwer Academic Publishers, 1998.

161. Thomas, R. (2001). Spectroscopic tutorial - A beginner's guide to ICP - MS. *Spectroscopy*, 16(4), 38–42.

162. Marabini, M. A., Passariello, B., & Barbaro, M. (1992). Inductively coupled plasma-mass spectrometry: Capabilities and applications. *Microchemical*

Journal, 46(3), 302–312. [https://doi.org/10.1016/0026-265x\(92\)90050-d](https://doi.org/10.1016/0026-265x(92)90050-d)

163. Smarteam. Principle of ICP MS. World Wide Web, http://www.smarteam.com.tw/icp-ms_pr.doc, 2005. accessed 27. November 2005.

164. Eisele, N. (2003). Untersuchungen zum Einsatz Seltener Erden als Leistungsförderer beim Schwein. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität, München, 179. <https://doi.org/10.5282/edoc.1509>

165. Tautenhahn, J. (2004). Effect of different concentrations of Rare Earth Elements on growth of juvenile oreochromis niloticus. Bachelor's thesis, University of Aquaculture University of Stirling, Scotland, 60.

166. Fujimori, E., Hayashi, T., Inagaki, K., & Haraguchi, H. (1999). Determination of lanthanum and rare earth elements in bovine whole blood reference material by ICP-MS after coprecipitation preconcentration with heme-iron as coprecipitant. *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry*, 363(3), 277–282. <https://doi.org/10.1007/s002160051188>

167. Fleckenstein, J., Halle, I., Hu, Z.Y., Flachowsky, G., Schnug, E. (2004). Analyse von Lanthaniden mittels ICP-MS in Futter- und Organproben im Broilermastversuch. Arbeitstagung Mengen und Spurenelemente 24–25.09.2004, Jena, Germany, 22, 981–986.

168. Schwabe, A., Meyer, U., Grün, M., Voigt, K. D., Flachowsky, G., & Dänicke, S. (2012). Effect of rare earth elements (REE) supplementation to diets on the carry-over into different organs and tissues of fattening bulls. *Livestock Science*, 143(1), 5–14. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2011.08.010>

169. Куцан, О.Т. Оробченко, О.Л. (2009). Методичні рекомендації «Контролювання забезпеченості та оптимізація доз вітаміну Е і селену при вирощуванні курей-несучок». «ННЦ «ІЕКВМ». 47.; затверджені державним комітетом ветеринарної медицини (протокол № 1, 23-24 грудня 2009 року).

170. Levchenko, V.I. et al. (2002). *Veterynarna klinichna biokhimiia. Bila Tserkva, Bilotserkivskyi derzhavnyi ahrarnyi universytet*. 400. [in Ukrainian].

171. Menshikov, V.V. (1987). *Laboratory research methods in the clinic: a Handbook*. M.: Medicine. 386. [in Russian].

172. Влізло, В.В., Федорук, Р.С., Ратич, І.Б. (2012). Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині : довідник. / Під ред.. Влізла В.В. Львів, СПОЛОМ. 764.

173. ДСТУ 4687:2006. Комбікорми, премікси, вітамінні препарати, продукція птахівництва. Методи визначення вітамінів А, Е, В2 та каротиноїдів. Київ: Держспоживстандарт України. 20.

174. ДСТУ EN 14082:2019. Продукти харчові. Визначення вмісту свинцю, кадмію, цинку, міді, заліза та хрому методом атомно-абсорбційної спектроскопії (ААС) після сухого озолення (EN 14082:2003, IDT). Київ: Держспоживстандарт України. 18.

175. Куцан О.Т., Оробченко О.Л., Кочергін Ю.А. Токсико-біохімічна характеристика неорганічних елементів та застосування рентгенофлуоресцентного аналізу у ветеринарній медицині. Харків: Планета-прінт, 2014. 300.

176. ДСТУ ISO 5983:2003. Корми для тварин. Визначення вмісту азоту і обчислення вмісту сирого білка методом К'ельдаля. Введ. 2005-07-01. Київ : Держспоживстандарт України, 2007. 12.

177. ДСТУ ISO 6865:2004. Корми для тварин. Визначення вмісту сирої клітковини методом проміжного фільтрування. Введ. 2004-11-30. Київ : Держспоживстандарт України, 2004. 14.

178. ДСТУ ISO 6492:2003. Корми для тварин. Визначення вмісту жиру. Введ. 2005-07-01. Київ : Держспоживстандарт України, 2005. 12.

179. Жаров А. В., Иванов И. В., Стрельников А. П. (2003). Вскрытие и патоморфологическая диагностика болезней животных. М.: Колос, 400.

180. Diet. Meat Free Rat and Mouse Diet (SF00-100) (2015): https://www.specialtyfeeds.com/new/wp-content/uploads/2022/06/meat_free_rm.pdf

181. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe. Strasbourg, 1986, 53.

182. Стаття 26 Закону України № 5456-VI від 16.10.2012 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження».

183. 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.

184. Гаврилова, В.Б., Мишкорудная М.И. (1983). Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лаб. Дело. 3, 33-35.

185. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. (1988). Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1, 16-19.

186. Теселкин, Ю. О., Бабенкова, И. В., Любицкий, О. Б., Клебанов, Г. И., Владимиров, Ю. А. (1998). Определение антиоксидантной активности плазмы крови с помощью системы гемоглобин-пероксид водорода-люминол. Вопросы медицинской химии, 44(1), 70-76.

187. Cobb500 Broiler Performance & Nutrition Supplement (2022). 16. <https://www.cobb-vantress.com/assets/Cobb-Files/product-guides/5502e86566/2022-Cobb500-Broiler-Performance-Nutrition-Supplement.pdf>

188. ДСТУ 4120 – 2002. Комбікорми повнораціонні для сільськогосподарської птиці. Технічні умови. Введ. 2002-30-09. Київ : Держспоживстандарт України, 2002. 12.

189. ДСТУ ISO 1442:2005. М'ясо та м'ясні продукти. Метод визначення вмісту вологи (контрольний метод). Введ. 2008-03-01. Київ : Держспоживстандарт України, 2008. 9.

190. ДСТУ ISO 937:2005. М'ясо та м'ясні продукти. Визначення вмісту азоту (контрольний метод). Введ. 2007-07-01. Київ : Держспоживстандарт України, 2007. 11.

191. ДСТУ ISO 1443:2005. М'ясо та м'ясні продукти. Визначення загального вмісту жиру. Введ. 2008-03-01. Київ : Держспоживстандарт України, 2008. 9.

192. ДСТУ ISO 936:2008. М'ясо та м'ясні продукти. Метод визначення масової частки загальної золи. Введ. 2008.09.01. Київ : Держспоживстандарт

України, 2008. 10.

193. 2002/657/EC: Commission Decision of 12 August 2002 implementing Council Directive 96/23/EC concerning the performance of analytical methods and the interpretation of results (Text with EEA relevance) (notified under document number C(2002) 3044) OJ L 221, 17.8.2002, 8–36. <http://data.europa.eu/eli/dec/2002/657/oj>

194. ДСТУ EN ISO/IEC 17025:2019. Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій. Введ. 2021-01-01. Київ : ДП «УкрНДНЦ» 2020. 24.

195. Мельник, А.Ю., Левченко, В.І., Папченко І.В., ... Надточій В.П. Метаболічні хвороби сільськогосподарської птиці : Методичні рекомендації для підготовки фахівців ОКР «магістр» – 8.110101 напряму “Ветеринарна медицина” та слухачів Інституту післядипломного навчання, керівників і спеціалістів ветеринарної медицини. Біла Церква. 2013, 31.

196. Перелік максимально допустимих рівнів небажаних речовин у кормах та кормовій сировині для тварин, затверджений Міністерством аграрної політики та продовольства України 19.03.2012, Наказ № 131, зареєстровано в Міністерстві юстиції України 5 квітня 2012 р., № 503/20816. 2012. URL: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/z0503-12>

197. Шоміна, Н.В., Катеринич, О.О., Лисиченко, М.Л., Міленін Д.М. Технологічні операції передінкубаційної обробки яєць сільськогосподарської птиці : методичний посібник. Бірки. 2018, 32.

198. ДСТУ 5028:2008. Яйця курячі харчові. Технічні умови. Введ. 2010–01–01. Київ : Держспоживстандарт України, 2008. 18.

199. Оробченко, О.Л. (2013). Моніторингові дослідження вмісту неорганічних елементів у продукції птахівництва. Сучасне птахівництво, 4(125), 4-9.

200. Скурихин, И.М., Волгарев, М.Н. Химический состав пищевых продуктов. Книга 2: Справочные таблицы содержания аминокислот, жирных кислот, витаминов, макро- и микроэлементов, органических кислот и

углеводов. М.: Агропромиздат, 1987. 360.

201. Маслюк, А.В., Оробченко, О.Л., Романько, М.Є., & Шуляк, С.В. (2021). Моніторинг якості харчових й інкубаційних курячих яєць за показниками вмісту вітамінів та мікроелементів. Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин, 22(2), 247-261. <https://doi.org/10.36359/scivp.2021-22-2.29>

202. Masliuk, A.V., Orobchenko, O.L., Romanko, M.Ye., Gerilovych, I.O., Chechet, O.M. & Shuliak, S.V. (2021) Monitoring of feed for chickens by the content of vitamins and microelements. Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety, 7(3), 32-45. <https://doi.org/10.36016/JVMBBS-2021-7-3-5>

203. Masliuk, A., Lozhkina, O., Orobchenko, O., Klochkov, V., Yefimova, S., & Kavok, N. (2023). Pathomorphological changes in the duodenum of rats in case of subchronic peroral administration of gadolinium orthovanada-te nanoparticles against the background of food stress. Slovenian veterinary research, 60(2), 75–93. <https://doi.org/10.26873/SVR-1672-2023>

204. Маслюк А.В., Оробченко О.Л., Романько М.Є., Коренева Ю.М., Клочков В.К., Єфімова С.Л., & Кавок Н.С. (2023). Стан метаболічних показників крові білих щурів за субхронічного перорального надходження наночастинок ортованадату гадолінію на фоні кормового стресу. Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки, 25(109), 67-78. <https://doi.org/10.32718/nvlvet10911>

205. Маслюк, А. В., Оробченко, О. Л., Романько, М. Є., Клочков, В. К., Єфімова, С. Л., Кавок, Н. С., & Курбацька, О. В. (2023). Стан метаболічних показників крові білих щурів за субхронічного перорального надходження наночастинок ортованадату лантану на фоні кормового стресу. Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина, (1(60), 63-73. <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2023.1.11>

206. Маслюк, А.В. (2022). Клінічні та патологоанатомічні зміни у білих щурів за впливу наночастинок ортованадату лантану в умовах субхронічного

токсикологічного експерименту. Collection of theses of scientific and methodical reports of international scientific-practical conference «Science as a basis for the development of modern countries». January 27-28, Bratislava, Slovakia. 95-100.

207. Маслюк А.В., Оробченко О.Л. (2022). Клінічні та патологоанатомічні зміни у білих щурів за впливу наночастинок ортованадату гадолінію в умовах субхронічного токсикологічного експерименту. «ЄДИНЕ ЗДОРОВ'Я - 2022» : матеріали Міжнародної наукової конференції присвяченої 100-річчю кафедр факультету ветеринарної медицини (22-24 вересня 2022 року). Київ. 138-140.

208. Маслюк, А.В., Оробченко, О.Л., & Шуляк, С.В. (2022). Динаміка вмісту вітаміну Е і Селену у печінці білих щурів за впливу наночастинок ортованадату гадолінію в субхронічному токсикологічному експерименті. «Сучасний стан розвитку ветеринарної медицини, науки і освіти»: матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченій 35-річчю заснування факультету ветеринарної медицини (12-13 жовтня 2022 року). Житомир: Поліський національний університет. 91-96.

209. Rao, T. N. (2018). Validation of Analytical Methods. Calibration and Validation of Analytical Methods - A Sampling of Current Approaches. doi:10.5772/intechopen.72087

210. Guidance for the Validation of Analytical Methodology and Calibration of Equipment used for Testing of Illicit Drugs in Seized Materials and Biological Specimens (2009). UNITED NATIONS. New York, 70.

211. Чечет, О. М., Шуляк, С. В., Маслюк, А.В., Романько, М.Є., Доброжан, Ю.В., Малімон, З.В., Бардик, І.Ю., Ступак, О. В., Оробченко, О. Л., Ушкалов, В.О. (2023). Валідація методу визначення рідкісноземельних металів у біологічних зразках методом атомно-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми (ICP OES). Наукові доповіді НУБіП України, 2(102). [https://doi.org/10.31548/dopovidi2\(102\).2023.013](https://doi.org/10.31548/dopovidi2(102).2023.013)

212. Деклараційний патент України на корисну модель № 154111 МПК (2006) G01N 21/01 (2006.01), G01N 33/00, G01N 33/48 (2006.01) / Спосіб визначення вмісту макро- і мікроелементів (есенційних, важких та

рідкісноземельних металів) у кормах та біологічному матеріалі з використанням оптико-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми / Чечет О.М., Шуляк С.В., Маслюк А.В., Бардик І.Ю., Марковець Ю.В., Доброжан Ю.В., Романько М.Є., Оробченко О.Л. ; заявник і власник патенту Державний науково-дослідний інститут з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи ; заявл. 21.03.23 – и 202301179; опубл. 11.10.2023, бюл. № 41. – 4 с.

213. Чечет О. М., Шуляк С. В., Маслюк А. В., Романько М. Є., Оробченко О. Л., Малімон З. В., Доброжан Ю. В., Бардик І. Ю., Марковець Ю. В. Методичні рекомендації щодо визначення рідкоземельних металів у біологічних пробах методом оптично-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми. Київ: ЦП «КОМПРИНТ», 2023. 28 с.

214. Маслюк, А.В. (2023). Динаміка маси курчат-бройлерів за умов перорального введення добавок наночастинок рідкісноземельних елементів. «Сучасні епідемічні виклики в концепції «Єдине здоров'я»: матеріали IV щорічної міжнародної науково-практичної конференції (23-24 травня 2023 року). Тернопіль. С. 43.

215. Маслюк, А. В., Бардик, І. Ю., Шуляк, С. В., Оробченко, О. Л., Ушкалов, В.О., Клочков, В. К., Єфімова, С. Л. (2023). Фармакокінетика рідкісноземельних металів в організмі курчат-бройлерів за умов застосування ортованадатів гадолінію і лантану. Сучасне птахівництво, 3-4, 244-245. DOI: <https://dx.doi.org/10.31548/poultry2023.03-04.018>

216. Зон Г. А. (2013). Наслідки нестачі водорозчинних вітамінів в організмі птиці. Сучасне птахівництво. 1. 19-20. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sps_2013_1_7

217. Оробченко, О. Л. (2011). Фармако-токсикологічна оцінка альфа-токоферолу ацетату та селеніту натрію за сумісного їх застосування курам-несучкам : дис. ... канд. вет. наук : 16.00.04.; НААН України, Ін-т експерим. і клініч. вет. медицини, Харків, 189.

218. 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](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018)

219. Di Meo, S., & Venditti, P. (2020). Evolution of the Knowledge of Free Radicals and Other Oxidants. *Oxidative Med Cell Longev*, 1–32. [doi.:10.1155/2020/9829176](https://doi.org/10.1155/2020/9829176)

220. 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](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021)

221. 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](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(03)00150-3)

222. 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](https://doi.org/10.1016/s1095-6433(02)00102-2)

223. 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](https://doi.org/10.3382/ps.2007-00133)

224. Гармата, Л. С. (2018). Імунофізіологічна адаптація організму перепелів за дії стресу та використання аліментарних чинників : дис. ... канд. вет. наук : 03.00.13.; МОН, Львівський національний ун-тет вет. мед. та біотехнол. ім. С.З. Гжицького, Львів, 220.

225. 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](https://doi.org/10.3390/ijms19092563)

226. Prylutska, S. V., Grynyuk, I. I., Matyshevskaya, O. P., Prylutskyu, 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](https://doi.org/10.1080/15363830802317148)

227. Фальфушинська, Г. І., Гнатишина, Л. Л., Турта, О. О.,...& Стойка, Р. С. (2013). Функції металотіонеїнів на системи антиоксидантного захисту за дії кобальт- та цинквмісних нанокompatитів на карася сріблястого *Carassius auratus gibelio*. *Ukr Biochem J*, 85(3), 52–61. [doi.:10.15407/ubj85.03.052](https://doi.org/10.15407/ubj85.03.052)

228. 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](https://doi.org/10.3109/10715762.2010.498477)

229. 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](https://doi.org/10.5772/45944)

230. 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](https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00694)

231. 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](https://doi.org/10.3390/ijms231911415)

232. 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](https://doi.org/10.1007/s12011-020-02196-7)

233. 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](https://doi.org/10.1007/s12011-020-02531-y)

234. 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](https://doi.org/10.3390/ijms161125942)
235. 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](https://doi.org/10.3390/oxygen2040039)
236. Hao, W., Cha, R., Wang, M., Zhang, P. & Jiang, X. (2022). Impact of nanomaterials on the intestinal mucosal barrier and its application in treating intestinal diseases. *Nanoscale Horiz.* 7, 6-30. <https://doi.org/10.1039/d1nh00315a>
237. Montagne, L., Pluske, J., & Hampson, D. (2003). A review of interactions between dietary fibre and the intestinal mucosa, and their consequences on digestive health in young non-ruminant animals. *Animal Feed Science and Technology*, 108(1-4), 95–117. [https://doi.org/10.1016/s0377-8401\(03\)00163-9](https://doi.org/10.1016/s0377-8401(03)00163-9)
238. Sekh, N. & Karki, D. (2022). Dietary Fiber in Poultry Nutrition in the Light of Past, Present, and Future Research Perspective: A Review. *Open Journal of Animal Sciences*, 12, 662-687. <https://doi.org/10.4236/ojas.2022.124046>
239. Maswanganye, G.M.T., Liu, B., Che, D. & Han, R. (2021). Review: Effects of Dietary Fiber Levels and Composition on the Intestinal Health of Finishing Pigs. *Open Journal of Animal Sciences*, 11, 384-398. <https://doi.org/10.4236/ojas.2021.113028>
240. Grondin, J.A., Kwon, Y.H., Far, P.M., Haq, S. & Khan, W.I. (2020). Mucins in Intestinal Mucosal Defense and Inflammation: Learning From Clinical and Experimental Studies. *Front. Immunol.* 11:2054. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02054>
241. Sugano, M., Ikeda, I., Imaizumi, K. & Lu, Y.-F. (1990). Dietary Fiber and Lipid Absorption. *Dietary Fiber*, 137-156. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-0519-4_9
242. Anugwa, F. O. I., Varel, V. H., Dickson, J. S., Pond, W. G. & Krook, L. P. (1989). Effects of Dietary Fiber and Protein Concentration on Growth, Feed

Efficiency, Visceral Organ Weights and Large Intestine Microbial Populations of Swine. *The Journal of Nutrition*, 119(6), 879-886. <https://doi.org/10.1093/jn/119.6.879>

243. McCracken, B.A., Gaskins, H.R., Ruwe-Kaiser, P.J., Klasing, K.C. & Jewell, D.E. (1995). Diet-dependant and diet-independant metabolic responses underlie growth stasis of pigs at weaning. *J. Nutr.* 125(11), 2838-2845. <https://doi.org/10.1093/jn/125.11.2838>

244. McRorie, J. W. & McKeown, N. M. (2017). Understanding the Physics of Functional Fibers in the Gastrointestinal Tract: An Evidence-Based Approach to Resolving Enduring Misconceptions about Insoluble and Soluble Fiber. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 117(2), 251-264. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2016.09.021>

245. Huo, S., Jin, S., Ma, X., Xue, X., Yang, K., Kumar, A., ... Liang, X.-J. (2014). Ultrasmall Gold Nanoparticles as Carriers for Nucleus-Based Gene Therapy Due to Size-Dependent Nuclear Entry. *ACS Nano*, 8(6), 5852-5862. <https://doi.org/10.1021/nn5008572>

246. Pan, Y., Neuss, S., Leifert, A., Fischler, M., Wen, F., Simon, U., ... Jähnen-Dechent, W. (2007). Size-Dependent Cytotoxicity of Gold Nanoparticles. *Small*, 3(11), 1941-1949. <https://doi.org/10.1002/smll.200700378>

247. Zhang, S., Gao, H., & Bao, G. (2015). Physical Principles of Nanoparticle Cellular Endocytosis. *ACS Nano*, 9(9), 8655-8671. <https://doi.org/10.1021/acsnano.5b03184>

248. Sukhanova, A., Bozrova, S., Sokolov, P., Berestovoy, M., Karaulov, A., & Nabiev, I. (2018). Dependence of Nanoparticle Toxicity on Their Physical and Chemical Properties. *Nanoscale Research Letters*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s11671-018-2457-x>

249. Bhattacharya, D., Santra, C. R., Ghosh, A. N., & Karmakar, P. (2014). Differential Toxicity of Rod and Spherical Zinc Oxide Nanoparticles on Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 10(4), 707-716. <https://doi.org/10.1166/jbn.2014.1744>

250. Bandas, I. A., Krynytska, I. Ya., Kulitska, M. I., & Korda, M. M. (2015). Nanoparticles: importance today, classification, use in medicine, toxicity. *Medical and Clinical Chemistry*, 17(3), 123-129. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2015.v17.i3.5066>
251. Misra, S. K., Nuseibeh, S., Dybowska, A., Berhanu, D., Tetley, T. D., & Valsami-Jones, E. (2013). Comparative study using spheres, rods and spindle-shaped nanoplatelets on dispersion stability, dissolution and toxicity of CuO nanomaterials. *Nanotoxicology*, 8(4), 422-432. <https://doi.org/10.3109/17435390.2013.796017>
252. Борисевич, В.Б., Петренко О.Ф. Нанотехнологія у ветеринарній медицині. Під ред. В.Б. Борисевич. К.: Ліра, 2009. 232.
253. 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. <https://doi.org/10.1039/c2ra20684f>
254. Vrček, I. V., Žuntar, I., Petlevski, R., Pavičić, I., Dutour Sikirić, M., Ćurlin, M., & Goessler, W. (2016). Comparison of in vitro toxicity of silver ions and silver nanoparticles on human hepatoma cells. *Environmental Toxicology*, 31(6), 679–692. <https://doi.org/10.1002/tox.22081>
255. 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.
256. Serova, D., Taran, O., & Domshyna, O. (2016). Biologichna aktivnist preparativ na osnovi huminovykh rehovyn 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.
257. 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.
258. 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.

259. 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.

260. 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>

261. Prylutska, S. V., Rotko, D. M., Prylutskyi, Yu. I., & Rybalchenko, V. K. (2012). Toxicity of carbon nanostructures in in vitro and in vivo systems. *Such Probl Toks Kharch Khim Bezpeky*, 3–4(58–59), 49–57.

262. Rosenberger, G. (1990). *Die klinische Untersuchung des Rindes* / G. Dirksen, H. D. Gründer, M. Stöber (Hrsg.). 3 Aufl. Berlin ; Hamburg : Paul Parey, 1990, 531.

263. 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.

264. 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.

265. Joshi, M., Sodhi, K. S., & Pandeyetal, R. (2014). Cancer chemotherapy and hepatotoxicity: anupdate. *IndoAm J Pharm Res*, 4(6), 2976–2984.

266. Shan, H., Yan, R., & Diaotal, 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.

267. Dridi, S., Maynard, C. W., Wen, J. & Gilbert, E. R. (2022). Editorial: Fat Metabolism and Deposition in Poultry: Physiology, Genetics, Nutrition and Interdisciplinary Research, *Front. Physiol.* 13, 937081. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.937081>

268. Zhao, H., Wu, M., Tang, X., Li, Q., Yi, X., Wang, S., Jia, C., Wei, Z. & Sun, X. (2021). Function of Chick Subcutaneous Adipose Tissue During the

Embryonic and Posthatch Period. *Front. Physiol.* 12, 684426. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.684426>

269. Melnik, A. (2017). Some propagates of protein-lipid exchange and functional state of liver in kurchat-broilers for the use of «Animal Abet». *Scientific Journal of Veterinary Medicine*, 2, 69-78. <https://nvvm.btsau.edu.ua/en/content/some-propagates-protein-lipid-exchange-and-functional-state-liver-kurchat-broilers-use>

270. Tsap, M., Kovalchuk, I., Koleshchuk, E., Tesarivska, U., & Kushnir, I. (2020). Influence of watering I, SE, S citrate on growth and development of chickenbroilers. *Scientific Horizons*, 23(10), 25-32. [https://doi.org/10.48077/scihor.23\(10\).2020.25-32](https://doi.org/10.48077/scihor.23(10).2020.25-32)

271. Tsekhmistrenko, O., Bityutskyy, V., Tsekhmistrenko, S., Demchenko, O., & Spivak, M. (2022). Effect of cerium dioxide nanoparticles on metabolic processes in the body of broiler chickens. *Animal Husbandry Products Production and Processing*, 2, 6–12. <https://doi.org/10.33245/2310-9289-2022-175-2-6-12>

272. Tsekhmistrenko, S. I., & Ponomarenko N. V. (2013). The composition of lipids and lipid peroxidation in the pancreas of quails under nitrate actions and correction by the amaranth's seeds. *Ukrainian Biochemical Journal*, 85(2), 84-92. http://ukrbiochemjournal.org/wp-content/uploads/2015/10/Tsekhmistrenko_2_13.pdf

273. Savytskyi, I. V., Mukhin, O. M., Tsyroviaz, S. V., Merza, Y. M., Zashchuk, R. G., Znamerovsky, S. G., & Badiuk, N. S. (2021). Oxidative stress and lipid peroxidation in experimental peritonitis. *PhOL – PharmacologyOnLine*, 1, 125-129. https://pharmacologyonline.silae.it/front/archives_2021_1

274. Lys, O. (2018). Content of diene koh'ugatives and malonic dialdehyde in blood for rats in dynamics of formation of immobilizational stress. *Technology Transfer: Innovative Solutions in Medicine*, 18-20. <https://doi.org/10.21303/2585-663.2018.00751>

275. Левченко, В. І., Новожицька, Ю. М., Сахнюк, В. В. та ін Біохімічні методи дослідження крові тварин: Методичні рекомендації для лікарів хіміко-токсикологічних відділів державних лабораторій ветеринарної медицини України, слухачів факультетів підвищення кваліфікації та студентів факультету

ветеринарної медицини. Київ, 2004. 104.

276. Томчук, В. А., Грищенко, В. А., Цвіліховський, В. І. Ветеринарна біохімія: навчальний посібник для підготовки студентів вищих навчальних закладів. К.: ЦП «Компринт», 2017. 568 с.

277. Sarnatskaya, V., Shlapa, Y., Yushko, L., Shton, I., Solopan, S., Ostrovska, G., Kalachniuk, L., & Khudenko, N. (2020). Biological activity of cerium dioxide nanoparticles. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 108(8), 1703–1712. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36936>

278. Selle, P. H., Cantor, D. I., McQuade, L. R., McInerney, B. V., de Paula Dorigam, J. C., Macelline, S. P., ... Liu, S. Y. (2021). Implications of excreta uric acid concentrations in broilers offered reduced-crude protein diets and dietary glycine requirements for uric acid synthesis. *Animal Nutrition*, 7(4), 939–946. <https://doi.org/10.1016/j.aninu.2021.03.011>

279. Qaid, M. M., & Al-Garadi, M. A. (2021). Protein and Amino Acid Metabolism in Poultry during and after Heat Stress: A Review. *Animals*, 11(4), 1167. <https://doi.org/10.3390/ani11041167>

280. Tsahar, E., Arad, Z., Izhaki, I., & Guglielmo, C. G. (2006). The relationship between uric acid and its oxidative product allantoin: a potential indicator for the evaluation of oxidative stress in birds. *Journal of Comparative Physiology B*, 176(7), 653–661. <https://doi.org/10.1007/s00360-006-0088-5>

281. Settle, T., Carro, M. D., Falkenstein, E., Radke, W., & Klandorf, H. (2012). The effects of allopurinol, uric acid, and inosine administration on xanthine oxidoreductase activity and uric acid concentrations in broilers. *Poultry Science*, 91(11), 2895–2903. <https://doi.org/10.3382/ps.2012-02321>

282. Şenay, S., İslim, P., & Tugay, A. (2019). Supplementation of Natural Antioxidants to Reduced Crude Protein Diets for Japanese Quails Exposed to Heat Stress. *Brazilian Journal of Poultry Science*, 21(1). <https://doi.org/10.1590/1806-9061-2017-0694>

283. Nikolova, V., Kircheva, N., Dobrev, S., Angelova, S., & Dudev, T. (2023). Lanthanides as Calcium Mimetic Species in Calcium-Signaling/Buffering

Proteins: The Effect of Lanthanide Type on the Ca²⁺/Ln³⁺ Competition. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7), 6297. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24076297>

284. Makola, M. D., Motsei, L. E., Ajayi, T.O., & Yusuf, A.O. (2021). Dietary nano-dicalcium phosphate improves immune response and intestinal morphology of broiler chickens. *South African Journal of Animal Science*, 51(3), 362-370. <http://dx.doi.org/10.4314/sajas.v51i3.10>

285. Jones, D. P. (2006): Redefining Oxidative Stress. *Antioxidants & Redox Signaling*, 8(9-10), 1865–1879. <https://doi.org/10.1089/ars.2006.8.1865>

286. Song, B., Zhang, Y., Liu, J., Feng, X., Zhou, T. and L. Shao (2016): Is Neurotoxicity of Metallic Nanoparticles the Cascades of Oxidative Stress? *Nanoscale Research Letters*, 11(1). 291. <https://doi.org/10.1186/s11671-016-1508-4>

287. Koshevoy, V., Naumenko, S., Skliarov, P., Syniahovska, K., Vikulina, G., Klochkov, V. and S. Yefimova (2022): Effect of Gadolinium Orthovanadate Nanoparticles on Male Rabbits' Reproductive Performance under Oxidative Stress. *World Vet. J.*, 12 (3): 296-303. <https://dx.doi.org/10.54203/scil.2022.wvj37>

288. Idamokoro, E. M. & Hosu, Y. S. (2022). Global Research Trends on the Use of Nanotechnology to Boost Meat Production: A Scientometric Analysis. *Frontiers in Research Metrics and Analytics*, 6, 793853. <https://doi.org/10.3389/frma.2021.793853>

289. Tsekhmistrenko, O., Bityutskyy, V., Tsekhmistrenko, S., Melnychenko, O., Tymoshok, N. & Spivak, M. (2019). Use of nanoparticles of metals and non-metals in poultry farming. *Animal Husbandry Products Production and Processing*, 2, 113-130. <https://doi.org/10.33245/2310-9289-2019-150-2-113-130>

290. Hu, Z., Richter, H., Sparovek, G. & Schnug, E. (2004). Physiological and biochemical effects of rare earth elements on plants and their agricultural significance: a review. *Journal of plant nutrition*. 27(1), 183–220. <https://doi.org/10.1081/PLN-120027555>

291. Goc, A. (2006). Biological activity of vanadium compounds. *Open Life Sciences*, 1(3), 314–332. <https://doi.org/10.2478/s11535-006-0029-z>

292. Gruzewska, K., Michno, A., Pawelczyk, T. & Bielarczyk, H. (2014). Essentiality and toxicity of vanadium supplements in health and pathology. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 65(5), 603-611.

293. 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>

294. Маслюк А.В., Давидовська Л.О., Безпалько О.О., Мачуський О.В., Ушкалов В.О., Виговська Л.М., Мельник В.В., Романько М.Є., Оробченко О.Л., Ушкалов А.В., Мартинюк О.Г., Стародуб М.Ф. Методичні рекомендації «Визначення антибактеріальної дії та параметрів біосумісності/цитотоксичності наночастинок металів на моделі прокариотичних та еукаріотичних клітин». Київ: ЦП «КОМПРИНТ», 2023, 44 с.

295. Коваленко Л.В., Маслюк А.В., Коренева Ю.М., Курбацька О.В., Клочков В.К., Єфімова С.Л., Кавок Н.С. Науково-методичні рекомендації «Застосування наночастинок ортованадатів рідкісноземельних металів (Гадолінію і Лантану) при вирощуванні курчат-бройлерів» розглянуто і схвалено методичною комісією Національного наукового центру «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини»: протокол № 11 від 20 жовтня 2023 р. Харків: Стиль-Издат, 2023, 52 с.

296. Оробченко О.Л., Романко М.Є., Палій Анат.П., Палій Андр.П., Павліченко О.В., Коваленко Л.В., Ярошенко М.О., Коренева Ю.М., Курбацька О.В., Маслюк А.В. Основи токсикологічної безпеки кормів у сільському господарстві. Харків: ФОП Бровін О.В., 2023. 698 с. ISBN 978-617-8238-25-4 <https://doi.org/10.36016/VB-2023-1>

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А
(довідковий)
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Монографія

1. Оробченко О. Л., Романко М. Є., Палій А. П., Палій А. П., Павліченко О. В., Коваленко Л. В., Ярошенко М. О., Коренєва Ю. М., Курбацька О. В., **Маслюк А. В.** Основи токсикологічної безпеки кормів у сільському господарстві: монографія. Харків, 2023. 698 с. *(Маслюк А. В. проведено аналіз літературних та нормативних даних щодо токсикологічної безпеки кормів із залишковими кількостями кокцидіостатиків, антибіотиків та антибактеріальних препаратів, ферментів та ферментних препаратів, амінокислот, гормонів, консервантів, антиоксидантів і транквілізаторів, ароматичних та пігментних речовин, вітамінних препаратів, також даних щодо застосування нанотехнологій у кормовиробництві. Оробченку О. Л. належить ідея написання монографії, планування підрозділів та аналіз літературних даних. Романко М. Є. проведено аналіз літературних даних щодо токсичних речовин природного походження, отруйних рослин пасовищ і сінокосів, отруєнь рослинами, що містять алкалоїди, атропін, глікозиди (ціаноглікозиди, тіоглікозиди, сапонін-глікозиди, серцеві глікозиди), лактон-протоанемонін, ефірні олії і смолисті речовини. Палієм Анатолієм проведено аналіз літературних даних щодо отруєння тварин рослинами, що містять фотосенсибілізуючі речовини, знижують згортання крові, містять глікоалкалоїди, накопичують оксалати і нітрати, містять фермент тіаміназу, накопичують мінеральні сполуки зольних елементів, згруповано дані відносно токсичних речовини макух та шротів, отруєнь, пов'язаних з кормовими рослинами, що викликають механічні ушкодження органів і тканин тварин та описав загальні заходи профілактики токсикозів, пов'язаних з отруйними рослинами. Палієм Андрієм проаналізовано та згруповано літературні та нормативні дані щодо впливу мікотоксинів на якість кормів,*

загальних принципів лікування мікотоксикозів, загальних заходів профілактики мікотоксикозів та допустимих рівні мікотоксинів в кормах, детоксикації кормів та сировини, а також наявних сорбентів мікотоксинів. Павліченко О. В. проведено аналіз літературних даних відносно отруєнь тварин кормами, що містять фосфорорганічні і хлорорганічні сполуки, карбамати, синтетичні піретроїди, гербіциди, десіканти й дефоліанти, ретарданти й регулятори росту рослин, родентициди (зооциди), а також описано нормативні дані щодо пестицидів, агрохімікатів та діоксинів у кормах. Коваленко Л. В. проведено аналіз літературних даних, сформовано підрозділ монографії щодо загальних відомостей про корми та кормові отруєння. Ярошенко М. О. проведено аналіз літературних даних щодо умов, що сприяють росту мікроміцетів, описано наступні мікотоксикози тварин: афлатоксикоз, фузаріотоксикози, охратоксикози, пеніцилотоксикози, треморгенотоксикози, клавіцепстоксикози, стахіботріотоксикози, дендродохіотоксикози, міротеціотоксикози та пітомікотоксикози, а також опрацьовано літературні дані відносно отруєнь тварин кормами, що містять патогенні бактерії. Кореневою Ю. М. проведено аналіз літературних і нормативних даних відносно отруєння тварин кормами з надлишком макро-, мікроелементів і важких металів. Курбацькою О. В. на основі власних досліджень підготовлено підрозділ монографії «Лабораторна діагностика отруєнь», проведено аналіз літературних даних щодо радіаційної безпеки кормів, а також отруєнь тварин кормами, що містять надлишок натрію хлориду, карбаміду та амонійних сполук).

Статті у наукових фахових виданнях України

2. Маслюк А. В., Оробченко О. Л., Романько М. Є., Шуляк С. В. Моніторинг якості харчових й інкубаційних курячих яєць за показниками вмісту вітамінів та мікроелементів. Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин. 2021. № 22 (2). С. 247–261.

(Маслюк А. В. проведено аналіз літературних даних та моніторингові дослідження якості харчових й інкубаційних курячих яєць за показниками вмісту вітамінів (А, В₂ і каротиноїдів), підготовлено публікацію до друку. Оробченко О. Л. проведено моніторингові дослідження якості харчових й інкубаційних курячих яєць за показниками вмісту вітаміну Е і селену. Романько М. Є. проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів. Шуляк С. В. проведено моніторингові дослідження якості харчових й інкубаційних курячих яєць за показниками вмісту мікроелементів (цинк і мідь).

3. Masliuk A. V., Orobchenko O. L., Romanko M. Ye., Gerilovych I. O., Chechet O. M., Shuliak S. V. Monitoring of feed for chickens by the content of vitamins and microelements. *Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety*. 2021. № 7 (3). P. 32–45. *(Masliuk A. V. проведено аналіз літературних даних та моніторингові дослідження кормів для курей за показниками вмісту вітамінів (А, В₂ і каротиноїдів), підготовлено публікацію до друку. Orobchenko O. L. проведено моніторингові дослідження кормів для курей за показниками вмісту вітаміну Е і селену. Romanko M. Ye. проведено збір результатів та порівняльний аналіз наявних досліджень, які найближче до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження та відмінності. Gerilovych I. O. проведено статистичну обробку отриманих результатів. Chechet O. M. організовано проведення моніторингових досліджень, здійснено аналіз отриманих результатів. Shuliak S. V. проведено моніторингові дослідження кормів для курей за показниками вмісту мікроелементів (цинк, мідь).*

4. Маслюк А. В., Оробченко О. Л., Романько М. Є., Коренева Ю. М., Клочков В. К., Єфімова С. Л., Кавок Н. С. Стан метаболічних показників крові білих щурів за субхронічного перорального надходження наночастинок ортованадату гадолінію на фоні кормового стресу. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*. 2023. Т. 25.

№ 109. С. 67–78. (Маслюк А. В. сформульовано мету проведених досліджень, проведено аналіз літературних даних та досліджено метаболічні показники крові білих щурів за субхронічного перорального надходження наночастинок ортованадату гадолінію на фоні кормового стресу, підготовлено публікацію до друку. Оробченко О. Л. здійснено планування експерименту, проведено аналіз отриманих даних. Романько М. Є. проведено збір результатів та порівняльний аналіз наявних досліджень, які найближче до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження та відмінності. Кореневою Ю. М. проведено відбір матеріалу для досліджень, здійснено інтерпретацію отриманих результатів. Клочковим В. К. синтезовано наночастинок ортованадату гадолінію та стандартизовано відповідно стабільності та розміру. Єфімовою С. Л. проведено статистичну обробку отриманих результатів. Кавок Н. С. визначено і узгоджено з авторами перелік біохімічних показників для досліджень, підготовлено проби плазми крові для біохімічних досліджень).

5. Маслюк А. В., Оробченко О. Л., Романько М. Є., Клочков В. К., Єфімова С. Л., Кавок Н. С., Курбацька О. В. Стан метаболічних показників крові білих щурів за субхронічного перорального надходження наночастинок ортованадату лантану на фоні кормового стресу. Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина. 2023. № 1 (60). С. 63–73. (Маслюк А. В. проведено аналіз літературних даних та досліджено метаболічні показники крові білих щурів за субхронічного перорального надходження наночастинок ортованадату лантану на фоні кормового стресу, підготовлено публікацію до друку. Оробченко О. Л. здійснено планування експерименту, проведено аналіз отриманих даних. Романько М. Є. проведено збір результатів та порівняльний аналіз наявних досліджень, які найближче до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження та відмінності. Клочковим В. К. синтезовано наночастинок ортованадату лантану та стандартизовано відповідно стабільності та розміру. Єфімовою С. Л. проведено статистичну обробку отриманих результатів. Кавок Н. С. визначено і узгоджено з авторами перелік біохімічних

показників для досліджень, підготовлено проби плазми крові для біохімічних досліджень. Курбацькою О. В. проведено відбір матеріалу для досліджень, здійснено інтерпретацію отриманих результатів).

6. Чечет О. М., Шуляк С. В., **Маслюк А. В.**, Романько М. Є., Доброжан Ю. В., Малімон З. В., Бардик І. Ю., Ступак О. В., Оробченко О. Л., Ушкалов В. О. Валідація методу визначення рідкісноземельних металів у біологічних зразках методом атомно-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми (ICP OES). Наукові доповіді Національного університету біоресурсів і природокористування України. 2023. № 2 (102). (Маслюк А. В. проведено аналіз літературних даних, узагальнено та проаналізовано результати зі встановлення валідаційних характеристик методу визначення рідкісноземельних металів у біологічних зразках методом атомно-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми (ICP OES), підготовлено публікацію до друку. Чечет О. М. організовано проведення досліджень з валідації методу визначення рідкісноземельних металів у біологічних зразках, сформульовано актуальність проведення досліджень. Шуляк С. В. досліджено специфічність методики. Романько М. Є. проведено збір результатів та порівняльний аналіз наявних досліджень, які найближче до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження та відмінності. Доброжан Ю. В. визначено лінійність та робочий діапазон методики. Малімон З. В. досліджено точність, правильність і збіжність методики. Бардик І. Ю. визначено межю детектування і межю визначення методики. Ступак О. В. визначено оптимальні довжини хвиль емісії для гадолінію і лантану, оптимальні об'єм/масу наважок для визначення вмісту гадолінію і лантану. Оробченко О. Л. проведено статистичну обробку отриманих результатів. Ушкаловим В. О. визначено оптимальні умови роботи оптико-емісійного спектрометру).

7. **Маслюк А. В.**, Бардик І. Ю., Шуляк С. В., Оробченко О. Л., Ушкалов В. О., Клочков В. К., Єфімова С. Л. Фармакокінетика рідкісноземельних металів в організмі курчат-бройлерів за умов застосування ортованадатів гадолінію і лантану. Сучасне птахівництво. 2023. № 3–4. С. 244–

245. (Маслюк А. В. проведено аналіз літературних даних та досліджено фармакокінетику гадолінію і лантану в організмі курчат-бройлерів, підготовлено публікацію до друку. Бардик І. Ю. проведено відбір матеріалу для досліджень та інтерпретацію отриманих результатів. Шуляк С. В. проведено збір результатів та порівняльний аналіз наявних досліджень, які найближче до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження та відмінності. Оробченко О. Л. здійснено первинний відбір патологічного матеріалу для досліджень та підготовка проб. Ушкаловим В. О. здійснено планування експерименту, проведено аналіз отриманих даних. Клочковим В. К. синтезовано наночастинки ортованадату гадолінію і лантану та стандартизовано відповідно стабільності та розміру. Єфімовою С. Л. проведено статистичну обробку отриманих результатів).

**Стаття у науковому виданні,
включеному до міжнародних наукометричних баз даних
Scopus та/або Web of Science Core Collection**

8. Masliuk A., Lozhkina O., Orobchenko O., Klochkov V., Yefimova S., Kavok N. Pathomorphological changes in the duodenum of rats in case of subchronic peroral administration of gadolinium orthovanadate nanoparticles against the background of food stress. Slovenian Veterinary Research. 2023. Vol. 60 (2). P. 75–93. (Masliuk A. проведено аналіз літературних даних та вивчено патоморфологічні зміни у дванадцятипалій кишці білих щурів за субхронічного переорального надходження наночастинок ортованадату гадолінію на фоні кормового стресу, підготовлено публікацію до друку. Lozhkina O. проведено підготовку гістологічних препаратів для дослідження та описано наявні зміни. Orobchenko O. здійснено планування експерименту, проведено аналіз отриманих даних. Klochkov V. синтезовано наночастинки ортованадату гадолінію, проведено порівняльний аналіз наявних досліджень, які найближче до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження та відмінності. Yefimova S. проведено статистичну обробку отриманих

результатів. *Kavok N.* проведено макроскопічну оцінку внутрішніх органів щурів та здійснено первинний відбір патологічного матеріалу для досліджень).

Патент України на корисну модель

9. Чечет О. М., Шуляк С. В., **Маслюк А. В.**, Бардик І. Ю., Марковець Ю. В., Доброжан Ю. В., Романько М. Є., Оробченко О. Л. Спосіб визначення вмісту макро- і мікроелементів (есенційних, важких та рідкісноземельних металів) у кормах та біологічному матеріалі з використанням оптико-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми: деклараційний патент України на корисну модель № 154111 МПК (2006) G01N 21/01 (2006.01), G01N 33/00, G01N 33/48 (2006.01); заявник і власник патенту Державний науково-дослідний інститут з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи; заявлено 21.03.23; опубліковано 11.10.2023; Бюл. № 41. 4 с. (*Маслюк А. В.* проведено патентний пошук та розроблено спосіб визначення вмісту рідкісноземельних металів у кормах та біологічному матеріалі з використанням оптико-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми. *Чечет О. М.* організовано проведення досліджень з визначення вмісту макро- і мікроелементів (есенційних, важких та рідкісноземельних металів) у кормах та біологічному матеріалі з використанням оптико-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми, сформульовано актуальність проведення досліджень. *Шуляк С. В.* розроблено спосіб визначення вмісту макроелементів у кормах та біологічному матеріалі. *Бардик І. Ю.* розроблено спосіб визначення вмісту есенційних мікроелементів у кормах. *Марковець Ю. В.* розроблено спосіб визначення вмісту есенційних мікроелементів у біологічному матеріалі. *Доброжан Ю. В.* розроблено спосіб визначення вмісту важких металів у кормах та біологічному матеріалі. *Романько М. Є.* проведено збір результатів та порівняльний аналіз наявних досліджень, які найближче до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження та відмінності. *Оробченко О. Л.* проведено статистичну обробку отриманих результатів).

Науково-практичні рекомендації

10. Коваленко Л. В., **Маслюк А. В.**, Коренева Ю. М., Курбацька О. В., Клочков В. К., Єфімова С. Л., Кавок Н. С. Науково-методичні рекомендації «Застосування наночастинок ортованадатів рідкісноземельних металів (гадолінію і лантану) при вирощуванні курчат-бройлерів». Харків, 2023. 52 с. *(Маслюк А. В. проаналізовано та узагальнено результати досліджень щодо наночастинок ортованадатів рідкісноземельних металів (гадолінію і лантану) при вирощуванні курчат-бройлерів, підготовлено методичні рекомендації до публікації. Коваленко Л. В. проведено збір результатів та порівняльний аналіз наявних досліджень, які найближче до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження та відмінності. Кореневою Ю. М. проведено відбір матеріалу для досліджень, здійснено інтерпретацію отриманих результатів. Курбацькою О. В. проведено відбір матеріалу для досліджень, здійснено інтерпретацію отриманих результатів. Клочковим В. К. синтезовано наночастинок ортованадату гадолінію і лантану та стандартизовано щодо стабільності та розміру. Єфімовою С. Л. проведено статистичну обробку отриманих результатів. Кавок Н. С. визначено й узгоджено з авторами перелік біохімічних показників для досліджень, підготовлено проби плазми крові для біохімічних досліджень).*

11. **Маслюк А. В.**, Давидовська Л. О., Безпалько О. О., Мачуський О. В., Ушкалов В. О., Виговська Л. М., Мельник В. В., Романько М. Є., Оробченко О. Л., Ушкалов А. В., Мартинюк О. Г., Стародуб М. Ф. Методичні рекомендації «Визначення антибактеріальної дії та параметрів біосумісності/цитотоксичності наночастинок металів на моделі прокариотичних та еукаріотичних клітин». Київ, 2023. 44 с. *(Маслюк А. В. проаналізовано та узагальнено результати досліджень щодо антибактеріальної дії та параметрів біосумісності/цитотоксичності наночастинок металів на моделі прокариотичних та еукаріотичних клітин. Давидовською Л. О. проведено аналіз літературних даних щодо культур клітин еу- та прокариотичних організмів (бактерій). Безпалько О. О. проведено аналіз*

літературних даних відносно методів культивування клітин прокаріотичних організмів дослідних штамів та ліофільного (сублімаційного) висушування біомаси та деліофілізації/регідратації (відновлення життєздатності) клітин прокаріотичних організмів. Мачуським О. В. проведено аналіз літературних даних щодо отримання препаратів сумарних мембранних фракцій бактеріальних клітин. Ушкаловим В. О. організовано узагальнення результатів досліджень щодо антибактеріальної дії та параметрів біосумісності/цитотоксичності наночастинок металів на моделі прокаріотичних та еукаріотичних клітин. Виговською Л. М. на основі результатів власних досліджень сформовані підрозділи методичних рекомендацій з визначення біохімічних параметрів структурно-функціонального стану прокаріотичних клітин за контактної взаємодії з NPMe та після ліофілізації/регідратації, визначення інтенсивності приросту біомаси прокаріотичних клітин та визначення інтенсивності питомої дихальної активності прокаріотичних клітин. Мельник В. В. проведено аналіз літературних даних та оформлено підрозділи методичних рекомендацій з визначення питомої H^+ -АТФ-азної активності мембранної фракції прокаріотичних клітин, визначення Na^+ , K^+ -АТФ-азної активності мембранної фракції еукаріотичних клітин та визначення лактатдегідрогеназної активності цитозольної фракції еукаріотичних клітин. Романько М. Є. проведено аналіз літературних даних та оформлено підрозділи методичних рекомендацій щодо визначення інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів у мембранних фракціях прокаріотичних клітин, визначення інтенсивності процесів окиснювальної модифікації білків у мембранних фракціях прокаріотичних клітин, визначення активності каталази у мембранних фракціях прокаріотичних клітин та визначення загальної антиокиснювальної активності у мембранних фракціях прокаріотичних клітин. Оробченко О. Л. проведено аналіз літературних даних та оформлено підрозділ методичних рекомендацій відносно визначення антибактеріальної дії наночастинок металів. Ушкаловим А. В. проведено аналіз літературних даних

та оформлено підрозділ методичних рекомендацій відносно скринінгу токсичності з використанням інфузорій *Tetrahymena pyriformis*. Мартинюк О. Г. проведено аналіз літературних даних та оформлено підрозділ методичних рекомендацій з визначення цитотоксичної дії наночастинок металів у культурі клітин. Стародубом М. Ф. проведено аналіз літературних даних, підготовлено методичні рекомендації до публікації).

12. Чечет О. М., Шуляк С. В., **Маслюк А. В.**, Романко М. Є., Оробченко О. Л., Малімон З. В., Доброжан Ю. В., Бардик І. Ю., Марковець Ю. В. Методичні рекомендації щодо визначення рідкоземельних металів у біологічних пробах методом оптично-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми. Київ, 2023. 28 с. (Маслюк А. В. проаналізовано та узагальнено результати досліджень щодо визначення рідкоземельних металів у біологічних пробах методом оптично-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми. Чечет О. М. організовано проведення досліджень з визначення вмісту рідкісноземельних металів у біологічних пробах методом оптично-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми, сформульовано актуальність проведення досліджень. Шуляк С. В. проведено збір та аналіз отриманих даних. Романько М. Є. проведено збір результатів та порівняльний аналіз наявних досліджень, які найближче до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження та відмінності. Оробченко О. Л. проведено статистичну обробку отриманих результатів. Малімон З. В. досліджено точність, правильність і збіжність методики. Доброжан Ю. В. визначено лінійність та робочий діапазон методики. Бардик І. Ю. визначено межі детектування і межі визначення методики. Марковець Ю. В. проведено аналіз літературних даних, підготовлено методичні рекомендації до публікації).

Тези наукових доповідей

13. Маслюк А. В. Клінічні та патологоанатомічні зміни у білих щурів за впливу наночастинок ортованадату лантану в умовах субхронічного токсикологічного експерименту. Science as a Basis for the Development of

Modern Countries: International Scientific-Practical Conference, Bratislava, Slovakia, January 27–28. Bratislava, 2022. P. 95–100.

14. Маслюк А. В., Оробченко О. Л. Клінічні та патологоанатомічні зміни у білих щурів за впливу наночастинок ортованадату гадолінію в умовах субхронічного токсикологічного експерименту. Єдине здоров'я – 2022: Міжнародна наукова конференція, присвячена 100-річчю кафедр факультету ветеринарної медицини, м. Київ, 22–24 вересня 2022 року: тези доповіді. Київ, 2022. С. 138–140. *(Маслюк А. В. проведено збір та аналіз літературних даних, здійснено експериментальні дослідження, підготовлено тези до друку. Оробченко О. Л. здійснено планування експерименту, проведено аналіз отриманих даних).*

15. Маслюк А. В., Оробченко О. Л., Шуляк С. В. Динаміка вмісту вітаміну Е і Селену у печінці білих щурів за впливу наночастинок ортованадату гадолінію в субхронічному токсикологічному експерименті. Сучасний стан розвитку ветеринарної медицини, науки і освіти: Міжнародна науково-практична конференція, присвячена 35-річчю заснування факультету ветеринарної медицини, м. Житомир, 12–13 жовтня 2022 року: тези доповіді. Житомир, 2022. С. 91–96. *(Маслюк А. В. проведено збір та аналіз літературних даних, проаналізовано отримані в експерименті дані, підготовлено тези до друку. Оробченко О. Л. здійснено планування експерименту та статистичну обробку даних. Шуляк С. В. проведено визначення вмісту вітаміну Е і селену у печінці білих щурів).*

16. Маслюк А. В. Динаміка маси курчат-бройлерів за умов перорального введення добавок наночастинок рідкісноземельних елементів. «Сучасні епідемічні виклики в концепції «Єдине здоров'я»: IV щорічна міжнародна науково-практична конференція, м. Тернопіль, 23–24 травня 2023 року: тези доповіді. Тернопіль, 2023. С. 43.

17. Маслюк А. В., Ушкалов В. О., Оробченко О. Л. Перспектива застосування наночастинок ортованадатів рідкісноземельних елементів (гадолінію і лантану) у птахівництві. Актуальні аспекти розвитку ветеринарної

медицини в умовах євроінтеграції: Міжнародна науково-практична конференція науково-педагогічних працівників та молодих науковців, м. Одеса, 14–15 вересня 2023 року: тези доповіді. Одеса, 2023. С. 91–94. *(Маслюк А. В. узагальнено літературні та експериментальні дані, підготовлено тези до друку. Ушкаловим В. О. проведено порівняльний аналіз наявних досліджень, які найближче до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження та відмінності. Орбченко О. Л. проведено збір та аналіз літературних даних).*

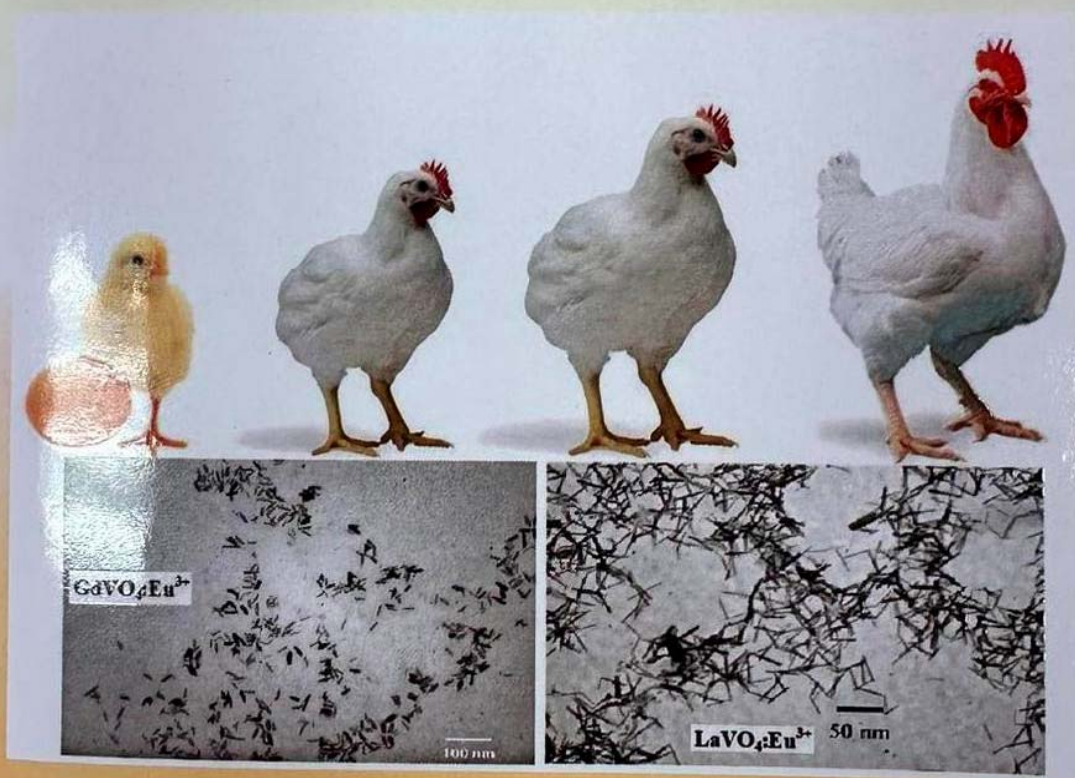
ДОДАТОК Б
(довідковий)

Коваленко Л.В., Маслюк А.В., Коренева Ю.М., Курбацька О.В., Клочков В.К., Єфімова С.Л, Кавок Н.С. Науково-методичні рекомендації «Застосування наночастинок ортованадатів рідкісноземельних металів (гадолінію і лантану) при вирощуванні курчат-бройлерів» розглянуто і схвалено методичною комісією Національного наукового центру «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини»: розглянуто і схвалено методичною комісією Національного наукового центру «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини»: протокол № 11 від 20 жовтня 2023 р. Харків: Стиль-Издат, 2023, 52 с.

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ АГРАРНИХ НАУК УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ І КЛІНІЧНОЇ ВЕТЕРИНАРНОЇ
МЕДИЦИНИ»

НАУКОВО-МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

«Застосування наночастинок ортованадатів рідкісноземельних металів
(гадолінію і лантану) при вирощуванні курчат-бройлерів»



Науково-методичні рекомендації «Застосування наночастинок оргованадатів рідкісноземельних металів (гадолінію і лантану) при вирощуванні курчат-бройлерів» розглянуто і схвалено методичною комісією Національного наукового центру «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини»: протокол № 11 від 20 жовтня 2023 р.

Автори:

Коваленко Л.В., кандидат біологічних наук, зав лабораторії токсикологічного моніторингу, клінічної біохімії, безпеності та якості сільськогосподарської продукції ННЦ «ІЕКВМ»;
 Маслюк А.В., аспірант лабораторії токсикологічного моніторингу, клінічної біохімії, безпеності та якості сільськогосподарської продукції ННЦ «ІЕКВМ»;
 Коренева Ю.М., молодший науковий співробітник лабораторії токсикологічного моніторингу, клінічної біохімії, безпеності та якості сільськогосподарської продукції ННЦ «ІЕКВМ»;
 Курбашка О.В., молодший науковий співробітник лабораторії токсикологічного моніторингу, клінічної біохімії, безпеності та якості сільськогосподарської продукції ННЦ «ІЕКВМ»;
 Ключков В.К., кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник, старший науковий співробітник відділу наноструктурних матеріалів імені Ю.В. Малюкіна Інституту синтетичних матеріалів НАН України
 Сфімова С.Л., доктор фізико-математичних наук, професор, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу наноструктурних матеріалів імені Ю.В. Малюкіна Інституту синтетичних матеріалів НАН України
 Кавок Н.С., кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, старший науковий співробітник відділу наноструктурних матеріалів імені Ю.В. Малюкіна Інституту синтетичних матеріалів НАН України
Внутрішній рецензент: Герілович І.О., кандидат ветеринарних наук, завідувач сектору менеджменту якості наукових досліджень і виробувань ННЦ «ІЕКВМ».
Зовнішній рецензент: Бузол Л.В., кандидат ветеринарних наук, доцент кафедри санітарії, гігієни та сулової ветеринарної медицини ДВТУ.

Коваленко Л.В., Маслюк А.В., Коренева Ю.М., Курбашка О.В., Ключков В.К., Сфімова С.Л., Кавок Н.С. Застосування наночастинок оргованадатів рідкісноземельних металів (гадолінію і лантану) при вирощуванні курчат-бройлерів. Науково-методичні рекомендації / Харків, 2023. 50 с.

Науково-методичні рекомендації встановлюють порядок застосування наночастинок оргованадатів рідкісноземельних металів (гадолінію і лантану) при вирощуванні курчат-бройлерів.

Рекомендації призначені для спеціалістів птахівничих господарств, кормовиробництва, державних лабораторій Держпродспоживслужби України, слухачів факультетів післядипломного навчання, науковців, викладачів та студентів вищих навчальних закладів III-IV рівнів акредитації за спеціальності 211 – «Ветеринарна медицина»

ЗМІСТ

Введення	С.
1 Основна частина	4
1.1 Сфера застосування	5
1.2 Коротка характеристика оргованадатів гадолінію і лантану	5
1.3 Передумови застосування наночастинок оргованадатів гадолінію і лантану курчат-бройлерам	6
1.4 Вплив наночастинок оргованадатів гадолінію і лантану на організм курчат-бройлерів та показники якості м'яса, отриманого від них	11
1.4.1 Дослідити фармакодинаміку наночастинок оргованадатів гадолінію і лантану в організмі курчат-бройлерів	14
1.4.2 Визначити фармакокінетику рідкісноземельних елементів в організмі курчат-бройлерів	32
1.4.3 Дослідити показники якості м'яса курчат-бройлерів у разі застосування наночастинок оргованадатів гадолінію і лантану	37
1.5 Рекомеґдації відносно застосування оргованадатів гадолінію і лантану при вирощуванні курчат-бройлерів	44
ДОДАТОК А (довідковий). Бібліоґрафія	45

ІНСТРУКЦІЯ З ВИКОРИСТАННЯ
ПРОГРАМИ «СТІЛЬ-ІЗДАТ»
ВЕРСІЯ 1.0

Ця інструкція описує функції та використання програми «Стиль-ІздаТ». Програма призначена для автоматизації процесів набору та верстки друкованих матеріалів. Вона дозволяє користувачеві створювати макети сторінок, використовувати шаблони, керувати текстом, зображеннями та елементами оформлення. Інструкція містить детальні пояснення щодо всіх функцій програми, а також поради щодо ефективного використання.

СТИЛЬ-ІЗДАТ
Друкарня
www.stil-izdat.com

® Формат 60x84/16 Ум. друк. арк. 3.02. Тир. 100 прим. Зам. № 083-23.
Підписано до друку 20.10.2023. Папір офсетний.
Надруковано з макету замовника ФОП Бровіна І.П.
61022, м. Харків, вул. Трінклера, 2, корп.1. Т. (066) 822-71-30

ДОДАТОК В**(довідковий)**

**Маслюк А.В., Шуляк С.В., Чечет О.М., Бардик І.Ю., Марковець Ю.В.,
Доброжан Ю.В., Оробченко О.Л. Методичні рекомендації щодо визначення
рідкісноземельних металів у біологічних зразках методом оптико-емісійної
індуктивно-зв'язаної плазми. Методичні рекомендації розглянуті та
схвалені на засіданні Вченої ради Державного науково-дослідного
інституту з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної
експертизи (протокол №1 від 17.02.2023р.). Київ: ЦП «КОМПРИНТ», 2023.**

28 с.

**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА УКРАЇНИ З ПИТАНЬ БЕЗПЕЧНОСТІ ХАРЧОВИХ
ПРОДУКТІВ ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ**

**ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ З ЛАБОРАТОРНОЇ
ДІАГНОСТИКИ ТА ВЕТЕРИНАРНО-САНИТАРНОЇ ЕКСПЕРТИЗИ**

**МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
ЩОДО ВИЗНАЧЕННЯ РІДКІСНОЗЕМЕЛЬНИХ
МЕТАЛІВ У БІОЛОГІЧНИХ ЗРАЗКАХ МЕТОДОМ
ОПТИКО-ЕМІСІЙНОЇ ІНДУКТИВНО-ЗВ'ЯЗАНОЇ
ПЛАЗМИ**

КИЇВ – 2023

УДК 619:535.24:546.57:637.5(072)

Методичні рекомендації розглянуті та схвалені на засіданні Вченої ради Державного науково-дослідного інституту з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи (протокол № 1 від 17 лютого 2023 р.).

Методичні рекомендації розглянуті, затверджено і прийнято до впровадження в практику ветеринарної медицини Науково-методичною радою Державної служби України з питань безпеки харчових продуктів та захисту споживачів (протокол № 1 від 17 лютого 2023 р.).

Розробники: Чечет О. М., Шуляк С. В., Маслюк А. В., Романько М. Є., Оробченко О. Л., Малімон З. В., Доброжан Ю. В., Бардик І. Ю., Марковець Ю. В.

Рецензенти:

Ушкалов В. О. – доктор ветеринарних наук, професор, академік НААН, професор кафедри епізоотології, мікробіології та вірусології НУБіП України;
Гайдей О. С. – кандидат ветеринарних наук, старший науковий співробітник, заступник директора з наукової роботи ДНДЛДВСЕ.

Методичні рекомендації щодо визначення рідкісноземельних металів у біологічних зразках методом оптико-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми: метод. рекомендації / Чечет О. М., Шуляк С. В., Маслюк А. В., Романько М. Є., Оробченко О. Л., Малімон З. В., Доброжан Ю. В., Бардик І. Ю., Марковець Ю. В. Київ, ДНДЛДВСЕ, 2023. 27 с.

Даний метод описує процедуру визначення рідкісноземельних металів у біологічних зразках органів/тканин та сироватці крові с-т. тварин і птахів. Методичні рекомендації призначені для слухачів факультетів післядипломного навчання, науковців, викладачів та студентів вищих навчальних закладів III – IV рівнів акредитації зі спеціальності – «Ветеринарна медицина».

© ДНДЛДВСЕ, 2023

ЗМІСТ

ВСТУП	4
1. Застосування методу	6
2. Метод вимірювання	7
3. Валідаційні дані	8
4. Вимоги безпеки	9
5. Вимоги до кваліфікації операторів	10
6. Умови виконання вимірювань	11
7. Підготовка лабораторного посуду	12
8. Засоби вимірювальної техніки, додаткові пристрої та матеріали	14
9. Зберігання та підготовка зразків	15
10. Підготовка до виконання вимірювань	17
11. Проведення вимірювань	19
12. Розрахунки та представлення результатів	22
13. Контроль якості	23
14. Оформлення результатів випробувань	24
Список використаної літератури	25

10. Brambilla, S.; Valaperta, S.; Graziani, G.; Montanelli, A. (2008). Gadolinium and lanthanum: a iatrogenic transmetallation? [Review]. *Clin Biochem* 41: 1029-1033. doi:10.1016/j.clinbiochem.2008.05.009
10. Haynes, W.M. (2014). Gadolinium. In *CRC Handbook of chemistry and physics* (95th ed.). Boca Raton, FL: CRC Press.
11. Lewis, R.J., Sr; Hawley, G.G. (2007). Gadolinium. In *RJ Lewis, Sr.; GG Hawley (Eds.), Hawley's condensed chemical dictionary* (15th ed., pp. 592). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons. doi:10.1002/9780470114735.hawley07644
12. Mogilevskaya, O.Y.; Raikhlin, N.T. (1967). Rare earth metals. In *ZI Izrael'son (Ed.), Toxicology of the rare metals*. Jerusalem, Israel: Israel Program for Scientific Translations.
13. Tai, P., Zhao, Q., Su, D., Li, P., and F. Stagnitti. 2010. Biological toxicity of lanthanide elements on algae. *Chemosphere* 80:1031-1035.
14. Takamura, K., Hayashi, K., Ishinishi, N., Yamada, T. and Y. Sugioka. 1994. Evaluation of carcinogenicity and chronic toxicity associated with orthopedic implants in mice. *Journal of Biomedical Materials Research* 28:583-589.
15. TERA (Toxicology Excellence for Risk Assessment). 1999. *Development of Reference Doses and Reference Concentrations for Lanthanides*. Cincinnati.
16. Thomas, P.J., Carpenter, D., Boutin, C. and J.E. Allison. 2014. Rare earth elements (REE): Effects on germination and growth of selected crop and native plant species. *Chemosphere* 96:57-66.

ЧЕЧЕТ Ольга Миколаївна
кандидат ветеринарних наук, ДНДЛДВСЕ
ШУЛЯК Світлана Валеріївна,
кандидат ветеринарних наук, доцент, старший дослідник, ДНДЛДВСЕ
МАСЛЮК Алла Володимирівна, ДНДЛДВСЕ
РОМАНЬКО Марина Євгенівна
доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, ДНДЛДВСЕ
ОРОБЧЕНКО Олександр Леонідович
доктор ветеринарних наук, старший науковий співробітник, ННЦ «ІЕКВМ»
МАЛІМОН Зоя Василівна
кандидат ветеринарних наук, ДНДЛДВСЕ
ДОБРОЖАН Юлія Вікторівна
кандидат ветеринарних наук, ДНДЛДВСЕ
БАРДИК Іван Юрійович, ДНДЛДВСЕ
МАРКОВЕЦЬ Юрій Володимирович, ДНДЛДВСЕ

Методичні рекомендації щодо визначення рідкісноземельних металів у біологічних зразках методом оптико-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми: метод. рекомендації

В авторській редакції

Підписано до друку 04.10.2023 р. Зам. № 90.
Формат 60x84 1/16. Папір офсетний. Друк – цифровий.
Наклад 100 прим. Ум. друк. арк. 1,9.
Друк ЦП «КОМПРИНТ». Свидомство ДК №4131 від 04.08.2011 р.
м. Київ, вул. Васильківська, 32
067-209-54-30, 097-533-18-07
email: komprint@ukr.net

ДОДАТОК Г**(довідковий)**

Маслюк А.В., Давидовська Л.О., Безпалько О.О., Мачуський О.В., Ушкалов В.О., Виговська Л.М., Мельник В.В., Романько М.Є., Орбченко О.Л., Ушкалов А.В., Мартинюк О.Г., Стародуб М.Ф.. Методичні рекомендації «Визначення антибактеріальної дії та параметрів біосумісності/цитотоксичності наночастинок металів на моделі прокариотичних і еукариотичних клітин». Схвалено і рекомендовано до друку Науковою радою НДІ здоров'я тварин, протокол засідання №8 від 14.09.2023 р.. Розглянуто і схвалено на засіданні Вченої ради Факультету ветеринарної медицини, протокол засідання №2 від 21.09.2023 р.. Розглянуто і схвалено на засіданні Вченої ради НУБіП України, протокол № 4 від 25.10. 2022 р. Київ: ЦП «КОМПРИНТ», 2023, 44 с.

**НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БІОРЕСУРСІВ І ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ
УКРАЇНИ**

(НУБІП України)

03041, м. Київ-41, вул. Героїв оборони, 15;

тел. (044) 527-81-54

**«ВИЗНАЧЕННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ДІЇ ТА ПАРАМЕТРІВ
БІОСУМІСНОСТІ/ЦИТОТОКСИЧНОСТІ НАНОЧАСТИНОК МЕТАЛІВ НА
МОДЕЛІ ПРОКАРІОТИЧНИХ І ЕВКАРІОТИЧНИХ КЛІТИН»**

Науково-виробничі рекомендації

КИЇВ-2023

УДК 619:616.09:615

Науково-виробничі рекомендації розроблені на кафедрі епізоотології, мікробіології і вірусології Факультету ветеринарної медицини НУБіП України основні результати науково-дослідної роботи № 110/9-пр-2022 «Вивчення феномену біоплівкоутворення та антибіотикрезистентності у мікроорганізмів для розробки молекулярно-генетичних засобів діагностики емерджентних зоонозів» та № 110/4-пр-2023 «Конструювання засобів діагностики збудників актуальних ендемічних зоонозів з високим генетичним та фенотиповим потенціалом патогенності»

Схвалено і рекомендовано до друку Науковою радою НДІ здоров'я тварин, протокол засідання №8 від 14 вересня 2023 р., Розглянуто і схвалено на засіданні Вченої ради факультету ветеринарної медицини, протокол № 2, від 21 вересня 2023 р., Розглянуто і схвалено на засіданні Вченої ради НУБіП України, протокол №4 від 25 жовтня 2023 р.

Науково-виробничі рекомендації «Визначення антибактеріальної дії та параметрів біосумісності/цитотоксичності наночастинок металів на моделі прокаріотичних і еукаріотичних клітин» // А.В. Маслюк, Л.О. Давидовська, О.О. Бєспалко, О.В. Магуський, В.О. Ушкалов, Л.М. Витовська, В.В. Мельник, М.С. Романько, О.Л. Орбаченко, Л.М. Іщенко, А.В. Ушкалов, О.Г. Мартинюк, М.Ф. Стародуб.

В методичних рекомендаціях викладено загальні принципи визначення антибактеріальної дії, біосумісності та цитотоксичності наночастинок металів (гадолінію (Gd), лантану (La), срібла (Ag), міді (Cu), цинку (Zn), вісмуту (Bi) та заліза (Fe), інш.) на моделях прокаріотичних і еукаріотичних клітин.

Рецензенти:

Раляковський М.Л., доктор ветеринарних наук, професор кафедри епізоотології, мікробіології і вірусології НУБіП України,
Касієв В.Ю., доктор ветеринарних наук, професор, професор кафедри епізоотології та паразитології, Сумський національний аграрний університет, м. Суми,

Післяписано до друку 25.10.2023 р. Зам. № 129,

Формат 60x84 1/16. Папір офсетний. Друк – шрифтовий.

Наклад 100 прим. Ум. друк. арк. 5,9.

Друк ЦДП «КОМПРИНТ», Свідоцтво ДК №4131 від 04.08.2011 р.

м. Київ, вул. Васильківська, 32

067-209-54-30, 097-533-18-07

email: komprint@ukr.net

4

ЗМІСТ

Вступ		6
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ		8
1 Біологічні молекули		17
1.1 Культурні клітини прокаріотичних організмів (бактерій)		17
1.2 Культурні клітини еукаріотичних організмів		17
1.3 Методи культивування клітин прокаріотичних організмів дослідних штампів		18
1.4 Ліофілічне (сублімаційне) висушування біомаси та ліофілізація/регідратація (відновлення життєздатності) клітин прокаріотичних організмів		18
1.5 Отримання препаратів сумарних мембранних фракцій бактеріальних клітин		18
1.6 Одержання сумарних мембранних фракцій із концентратів культур клітин Escherichia spp., Salmonella spp. і Pasteurella spp. дослідних штампів		18
1.7 Одержання сумарних мембранних фракцій із концентратів культур клітин Musorplasma spp. дослідних штампів		18
1.8 Одержання препаратів мембранної та цитозольної фракції із ізольованих еукаріотичних клітин		19
2 Визначення біосумісності NPMc у гострому експерименті на ізольованих сумарних мембранних фракціях клітин E. coli до (контроль) та після ліофілізації/регідратації		19
2.1 Визначення біохімічних параметрів структурно-функціонального стану прокаріотичних клітин за контрастної взаємодії з NPMc та після ліофілізації/регідратації		20
2.2 Визначення інтенсивності проросту біомаси прокаріотичних клітин		20
2.3 Визначення інтенсивності пітотної локальної активності прокаріотичних клітин		20
2.4 Визначення пітотної Н ⁺ -АТР-азної активності (К.Ф. 3.6.3.6) мембранної фракції прокаріотичних клітин		21
2.5 Визначення Na ⁺ ; K ⁺ -АТР-азної активності (К.Ф. 3.6.1.3) мембранної фракції еукаріотичних клітин		21
2.6 Визначення лактацетилглюкозаміної активності (К.Ф. 1.1.1.27) цитозольної фракції еукаріотичних клітин		22
2.7 Визначення інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів у мембранних фракціях прокаріотичних клітин		23
2.8 Визначення інтенсивності процесів окиснювальної модифікації білків у мембранних фракціях прокаріотичних клітин		23
2.9 Визначення активності каталази (К.Ф. 1.1.1.6) у мембранних фракціях прокаріотичних клітин		23
2.10 Визначення загальної антиокиснювальної активності (загальна АОА) у мембранних фракціях прокаріотичних клітин		24
3 Визначення антибактеріальної дії NPMc		24
3.1 Визначення впливу NPMc на формування біоплівки бактеріями		25
4 Скринінг токсичності з використанням інфузорій Tetrahymena rugifolmis		25
4.1 Витовлення поживного середовища для культивування Tetrahymena rugifolmis		27
5 Визначення цитотоксичної дії NPMc у культурі клітин		28
5.1 Визначення впливу NPMc на життєздатність клітин		28
5.2 Фарбування трипановим синім		29
5.3 Визначення поглинання нейтрального червоного		29
5.4 Мікротетразольовий тест (МТТ-тест)		29
5.5 СРВ-тестування		30

ДОДАТОК Д**(довідковий)**

Деклараційний патент України на корисну модель № 154111 МПК (2006) G01N 21/01 (2006.01), G01N 33/00, G01N 33/48 (2006.01) / Спосіб визначення вмісту макро- і мікроелементів (есенційних, важких та рідкісноземельних металів) у кормах та біологічному матеріалі з використанням оптико-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми / Чечет О.М., Шуляк С.В., Маслюк А.В., Бардик І.Ю., Марковець Ю.В., Доброжан Ю.В., Романько М.Є., Оробченко О.Л. ; заявник і власник патенту Державний науково-дослідний інститут з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи ; заявл. 21.03.23 – и 202301179; опубл. 11.10.2023, бюл. № 41. 4 с.

УКРАЇНА

**ПАТЕНТ****НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ****№ 154111**

**СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ МАКРО- І
МІКРОЕЛЕМЕНТІВ (ЕСЕНЦІЙНИХ, ВАЖКИХ ТА
РІДКІСНОЗЕМЕЛЬНИХ МЕТАЛІВ) У КОРМАХ ТА
БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ З ВИКОРИСТАННЯМ ОПТИКО-
ЕМІСІЙНОЇ ІНДУКТИВНО-ЗВ'ЯЗАНОЇ ПЛАЗМИ**

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі України корисних моделей
11.10.2023.

Директор
Державної організації «Український
національний офіс інтелектуальної
власності та інновацій»

О.П. Орлюк





УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **154111** (13) **U**

(51) МПК (2023.01)

G01N 21/01 (2006.01)**G01N 33/00****G01N 33/48** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2023 01179</p> <p>(22) Дата подання заявки: 21.03.2023</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 12.10.2023</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 11.10.2023, Бюл.№ 41</p>	<p>(72) Винахідник(и): Чечет Ольга Миколаївна (UA), Шуляк Світлана Валеріївна (UA), Маслюк Алла Володимирівна (UA), Бардик Іван Юрійович (UA), Марковець Юрій Володимирович (UA), Доброжан Юлія Вікторівна (UA), Романько Марина Євгенівна (UA), Оробченко Олександр Леонідович (UA)</p> <p>(73) Володілець (володільці): ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ З ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ВЕТЕРИНАРНО- САНИТАРНОЇ ЕКСПЕРТИЗИ, вул. Донецька, 30, м. Київ, 03151 (UA)</p>
---	---

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ МАКРО- І МІКРОЕЛЕМЕНТІВ (ЕСЕНЦІЙНИХ, ВАЖКИХ ТА РІДКІСНОЗЕМЕЛЬНИХ МЕТАЛІВ) У КОРМАХ ТА БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ З ВИКОРИСТАННЯМ ОПТИКО-ЕМІСІЙНОЇ ІНДУКТИВНО-ЗВ'ЯЗАНОЇ ПЛАЗМИ

(57) Реферат:

Спосіб визначення вмісту макро- і мікроелементів, а саме есенційних, важких та рідкісноземельних металів, у кормах та біологічному матеріалі з використанням оптико-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми включає екстрагування проби, фільтрування відібраного екстракту та вмісту макро- і мікроелементів з використанням оптико-емісійного спектрометра. Як екстрагент застосовують азотну кислоту. Як метод екстракції - мікрохвильове розкладання, а саме НВЧ-мінералізацію зразка.

UA 154111 U

UA 154111 U

Корисна модель належить до ветеринарної токсикології, а саме до способів визначення залишкових кількостей макро- і мікроелементів (есенційних, важких та рідкісноземельних металів) у кормах та біологічному матеріалі.

5 Токсикологічне дослідження кормів і продукції тваринного походження проводять для оцінки якості та подальшого безпечного їх використання, елементний вміст крові (плазми, сироватки) є інформативним показником стану організму тварини. У сучасній практиці діагностики вмісту мікроелементів в організмі тварин прийняті методи їх визначення в крові, сечі, шерсті, слині, зубному дентині і кістках.

10 На сьогодні найпоширенішим способом визначення макро- і мікроелементів у біологічних субстратах (в т.ч. кормах) є атомно-абсорбційна спектроскопія з попередньою підготовкою проб, що включає обробку матеріалу розчинником, висушування, озоління, додавання до залишку розчинника, фільтрування через беззолні фільтри, доведення об'єму фільтрату до визначеного значення (Патент України № 73527 "Спосіб визначення вмісту важких металів в біологічному матеріалі, переважно в органах тварин"). Основним недоліком цього способу є

15 досить тривала пробопідготовка, яка призводить до значних втрат, особливо, деяких легких мікроелементів (As, B, Cr, Hg, Sb, Sn, Se та рідкісноземельних елементів - Gd, La та інших). Найближчим аналогом є спосіб визначення вмісту рухомих сполук цинку, кадмію, хрому, купруму, нікелю, плумбуму, фосфору та калію в ґрунті у солянокислій витяжці методом атомно-емісійної спектрометрії з індуктивно зв'язаною плазмою (патент № 95330 Україна) та

20 Спосіб визначення вмісту рухомих сполук лантану, фосфору та калію в ґрунті у солянокислій витяжці методом атомно-емісійної спектрометрії з індуктивно зв'язаною плазмою (Патент України № 135748). Дані способи застосовують для аналізу ґрунтів і включають підготовку проб (екстрагування макро- і мікроелементів з ґрунту розчином соляної кислоти при співвідношенні ґрунту до розчину кислоти (1: 5) по масі; перемішуванням суспензії і настоюванні за температури (25-

25 40)°C), фільтрацією проби та аналіз одержаного екстракту на атомно-емісійному спектрометрі з індуктивно зв'язаною плазмою. Основними недоліками даних способів є використання прекурсорів, таких як соляна кислота, та пробопідготовка, яка для біологічного матеріалу та кормів є не достатньою аби макро- та

30 мікроелементи максимально перейшли в екстракт. Принцип методу визначення масових часток макро- та мікроелементів з використанням оптико(або атомно)-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми полягає в тому, що підготовлена проба під час розпилення утворює аерозоль, що транспортується у плазмовий пальник, де відбувається збудження. Характеристичні атомно-емісійні лінії генерує радіочастотна

35 індуктивно-зв'язана плазма. Спектр випромінення розкладається на дифракційній ґратці спектрометра, при цьому інтенсивність ліній реєструють детектори. Сигнали, що надходять від детекторів, контролюються та обробляються комп'ютерною системою.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити спосіб визначення вмісту макро- і

40 мікроелементів (есенційних, важких та рідкісноземельних металів) у кормах та біологічному матеріалі з використанням оптико-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі визначення вмісту макро- і мікроелементів (есенційних, важких та рідкісноземельних металів) у кормах та біологічному матеріалі з використанням оптико-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми, що включає екстрагування проби, фільтрування відібраного екстракту та визначення вмісту макро- і

45 мікроелементів (есенційних, важких та рідкісноземельних металів) з використанням оптико-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми, згідно з корисною моделлю, як екстрагент застосовують азотну кислоту, а як метод екстракції - мікрохвильове розкладання, а саме НВЧ-мінералізацію зразка (базується на дії високої температури при закритому тиску).

Спосіб виконують наступним чином.

50 Зразок за потреби піддають гомогенізації. Пустий стакан TFM з НВЧ-мінералізатора зважують на вагах з точністю до 0,01 г, ваги обнуляють. У нього вносять наважку зразку (0,6-0,8 г). Додають 5,0 см³ концентрованої азотної кислоти (HNO₃). TFM стакани вставляють в камеру мікрохвильової системи, затягують динамометричним ключем. В інший стакан (без наважки біологічного зразка) вносять 5,0 см³ концентрованої HNO₃ (контрольна проба - реактиви).

55 Вмикають мінералізатор згідно з інструкцією та налаштовують відповідну програму мінералізації. Після закінчення мінералізації отриманий розчин зразка фільтрують в мірну колбу, об'єм до мітки доводять деіонізованою водою. Зразок піддають аналізу на оптико-емісійному спектрометрі.

UA 154111 U

Приклад виконання способу. Одночасне визначення макроелемента Кальцію, есенційного мікроелемента Селену, важкого металу - Плюмбуму та рідкісноземельного металу Гадолінію в печінці курчат-бройлерів, що отримували як добавку до питної води ортованадат гадолінію.

Наважку проби печінки масою 10,0 г гомогенізували до однорідної консистенції. Пустий стакан TFM з НВЧ-мінералізатора зважували на вагах з точністю до 0,01 г і ваги обнуляли. Далі в нього вносили гомогенат зразка масою 0,6 г та додавали 5,0 см³ концентрованої HNO₃. TFM стакан вставляли в камеру мікрохвильової системи і затягували динамометричним ключем. В інший стакан (без наважки зразка) вносили 5,0 см³ концентрованої HNO₃ (контрольна проба - реактиви). Вмикали мінералізатор згідно з інструкцією та налаштовували відповідну програму мінералізації. Після закінчення мінералізації отриманий розчин зразка фільтрували в мірну колбу та доводили об'єм до мітки деіонізованою водою. Зразок аналізували на оптико-емісійному спектрометрі ICP (ICP-OES) PlasmaQuant PQ 9000.

Після аналізу було отримано наступні результати: вміст Кальцію був на рівні 109,3 мг/кг, Селену 0,374 мг/кг, Плюмбуму 0,281 мг/кг та рідкісноземельного металу Гадолінію - 2106,0 мг/кг відповідно.

Спосіб визначення вмісту макро- і мікроелементів (есенційних, важких та рідкісноземельних металів) у кормах та біологічному матеріалі з використанням оптико-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми може використовуватися у лабораторіях ветеринарної медицини, що дозволить точно і вчасно встановлювати наявність надлишку або нестачі макро- та мікроелементів в кормах та організмі тварин, попереджуватиме полімікроелементози і вказуватиме на ступінь безпечності тваринницької продукції за показником важких металів.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб визначення вмісту макро- і мікроелементів, а саме есенційних, важких та рідкісноземельних металів, у кормах та біологічному матеріалі з використанням оптико-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми, що включає екстрагування проби, фільтрування відібраного екстракту та вмісту макро- і мікроелементів, а саме есенційних, важких та рідкісноземельних металів, з використанням оптико-емісійного спектрометра, який відрізняється тим, що як екстрагент застосовують азотну кислоту, а як метод екстракції - мікрохвильове розкладання, а саме НВЧ-мінералізацію зразка.

(11) **154111**(19) **UA**(51) МПК (2023.01)
G01N 21/01 (2006.01)
G01N 33/00
G01N 33/48 (2006.01)(21) Номер заявки: **u 2023 01179**(22) Дата подання заявки: **21.03.2023**(24) Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: **12.10.2023**(46) Дата публікації відомостей
про державну реєстрацію
та номер Бюлетеня: **11.10.2023,
Бюл. № 41**(72) Винахідники:
**Чечет Ольга Миколаївна, UA,
Шуляк Світлана Валеріївна,
UA,
Маслюк Алла
Володимирівна, UA,
Бардик Іван Юрійович, UA,
Марковець Юрій
Володимирович, UA,
Доброжан Юлія Вікторівна,
UA,
Романько Марина Євгенівна,
UA,
Оробченко Олександр
Леснідович, UA**(73) Володілець:
**ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВО-
ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ З
ЛАБОРАТОРНОЇ
ДІАГНОСТИКИ ТА
ВЕТЕРИНАРНО-САНІТАРНОЇ
ЕКСПЕРТИЗИ,
вул. Донецька, 30, м. Київ,
03151, UA**

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ МАКРО- І МІКРОЕЛЕМЕНТІВ (ЕСЕНЦІЙНИХ, ВАЖКИХ ТА РІДКІСНОЗЕМЕЛЬНИХ МЕТАЛІВ) У КОРМАХ ТА БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ З ВИКОРИСТАННЯМ ОПТИКО-ЕМІСІЙНОЇ ІНДУКТИВНО-ЗВ'ЯЗАНОЇ ПЛАЗМИ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб визначення вмісту макро- і мікроелементів, а саме есенційних, важких та рідкісноземельних металів, у кормах та біологічному матеріалі з використанням оптико-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми, що включає екстрагування проби, фільтрування відібраного екстракту та вмісту макро- і мікроелементів, а саме есенційних, важких та рідкісноземельних металів, з використанням оптико-емісійного спектрометра, який відрізняється тим, що як екстрагент застосовують азотну кислоту, а як метод екстракції - мікрохвильове розкладання, а саме НВЧ-мінералізацію зразка.

(11) 154111

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
Державна організація
«Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій»
(УКРНОІВІ)

Цей паперовий документ ідентичний за документарною інформацією та реквізитами електронному документу з електронним підписом уповноваженої особи Державної організації «Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій».

Паперовий документ містить 2 арк., які пронумеровані та прошиті металевими люверсами.

Для доступу до електронного примірника цього документа з ідентифікатором 1573111023 необхідно:

1. Перейти за посиланням <https://sis.nipo.gov.ua>.
2. Обрати пункт меню Сервіси – Отримати оригінал документу.
3. Вказати ідентифікатор електронного примірника цього документа та натиснути «Завантажити».

Уповноважена особа УКРНОІВІ



І.С. Матусевич

11.10.2023

ДОДАТОК Е**(довідковий)**

**Акти про впровадження/використання результатів дисертації на здобуття
наукового ступеня доктора філософії в освітній процес**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Рівненського державного

гуманітарного університету

проф. Постолюк Р.М.

2023 р.



Акт про впровадження/використання результатів дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії в освітній процес

Даним документом підтверджується, що результати дисертаційної роботи Маслюк Алли Володимирівни на тему «Оцінка біобезпечності та вплив наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану на організм тварин (біосумісність, біодоступність, токсичність)» на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 211 – Ветеринарна медицина впроваджено у навчальну програму першого (бакалаврського) та другого (магістерського) рівня вищої освіти за спеціальністю 101 «Екологія» галузь знань 10 «Природничі науки».

Доктор сільськогосподарських наук,
професор, завідувач кафедри екології,
географії та хімії Рівненського державного
гуманітарного університету

Д.В. Лико

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор Львівського
національного університету
ветеринарної медицини та
біотехнологій імені С. З. Гжицького
І. Б. Турко
2023 р.



Акт про впровадження/використання результатів дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії в освітній процес

Даним документом підтверджується, що результати дисертаційної роботи Маслюк Алли Володимирівни на тему «Оцінка біобезпечності та вплив наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану на організм тварин (біосумісність, біодоступність, токсичність)» на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 211 – Ветеринарна медицина впроваджено у навчальну програму «Гігієна тварин», що викладається на кафедрі гігієни, санітарії та загальної ветеринарної профілактики імені М. В. Демчука Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького для здобувачів другого (магістерського) рівня вищої освіти спеціальності 211 «Ветеринарна медицина».

Доктор ветеринарних наук, професор,
завідувач кафедри гігієни, санітарії та
загальної ветеринарної профілактики імені М. В. Демчука
Львівського національного університету
ветеринарної медицини
та біотехнологій імені С. З. Гжицького

Богдан ГУТИЙ