

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2020.02.029>

УДК 612.67:577.24[546.65:66.-911.48]

**Ю.В. Никитченко<sup>1</sup>, В.К. Клочков<sup>2</sup>, Н.С. Кавок<sup>2</sup>,  
Н.А. Карпенко<sup>2</sup>, О.О. Седых<sup>2</sup>, А.И. Божков<sup>1</sup>,  
Ю.В. Малюкин<sup>2</sup>, В.П. Семиноженко<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> НИИ биологии Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина

<sup>2</sup> Институт сцинтилляционных материалов, НТК “ИМК” НАН Украины, Харьков

E-mail: kavok@isma.kharkov.ua

## **Наночастицы ортованадата гадолиния увеличивают выживаемость старых крыс**

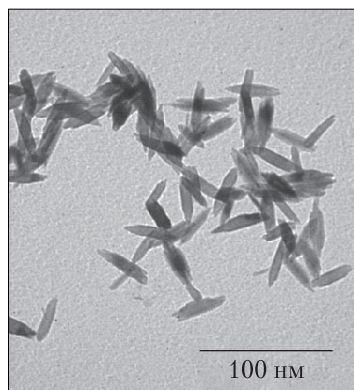
*Представлено академиком НАН Украины В.П. Семиноженко*

*Исследовано влияние наночастиц ортованадата гадолиния, активированного европием ( $GdVO_4 : Eu^{3+}$ ,  $8 \times 25$  нм), на выживаемость, концентрацию тироксина, температуру тела и прооксидантно-антиоксидантный баланс в печени и крови стареющих крыс. Установлено, что применение наночастиц  $GdVO_4 : Eu^{3+}$  с питьевой водой ( $0,25-0,3$  мг/кг массы тела в сутки) с 22-месячного возраста животных приводит к достоверному увеличению выживаемости. Медиана выживаемости контрольных крыс составляла 900 дней, а подопытных — 1010 дней. Отмечено снижение ректальной температуры и сохранение содержания тироксина в крови на уровне более молодых животных:  $50,1 \pm 1,9$  нмоль/л vs.  $41,4 \pm 3,3$  нмоль/л в контроле ( $p < 0,05$ ). Установлена нормализация прооксидантно-антиоксидантного баланса в печени и крови стареющих животных. Так, у 33-месячных крыс, получавших наночастицы, уровень гидроперекисей липидов в митохондриальной фракции печени и сыворотке крови снижались и не отличались от показателей 12-месячных контрольных крыс. По-видимому, этому способствовало увеличение под влиянием наночастиц активности глутатионпероксидазной антиоксидантной системы и глутатионредуктазной активности в постмитохондриальной фракции печени до уровня 12-месячных крыс. Полученные данные свидетельствуют о перспективности использования наночастиц  $GdVO_4 : Eu^{3+}$  для разработки препаратов-геропротекторов, увеличивающих продолжительность жизни стареющего организма.*

**Ключевые слова:** наночастицы,  $GdVO_4 : Eu^{3+}$ , выживаемость, старые крысы, тироксин, температура тела, прооксидантно-антиоксидантный баланс.

Данные литературы свидетельствуют, что выживаемость организма тесно связана с надежностью прооксидантно-антиоксидантной системы [1, 2]. Взаимосвязь между замедлением старения и устойчивостью к окислительному стрессу была продемонстрирована в ряде исследований на модельных организмах [3–5]. Так было показано, что применение наночастиц (НЧ) платины продлевает жизнь *Caenorhabditis elegans*, что основано преимущественно

© Ю.В. Никитченко, В.К. Клочков, Н.С. Кавок, Н.А. Карпенко, О.О. Седых, А.И. Божков, Ю.В. Малюкин, В.П. Семиноженко, 2020



**Рис. 1.** ПЭМ изображения наночастиц  $\text{GdVO}_4 : \text{Eu}^{3+}$

но на их действии как миметика супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы [6]. Сообщалось также, что длительное применение мышам (начиная в среднем возрасте) НЧ карбоксифуллеренов не только уменьшает повышенную с возрастом продукцию свободных радикалов в митохондриях, но и значительно увеличивает продолжительность их жизни [7].

В связи с этим актуальным является поиск новых способов и средств для снижения образования активных кислородных метаболитов и увеличения активности антиоксидантных ферментов стареющего организма. Наночастицы, способные проявлять антирадикальные, антиокислительные и мембранопротекторные свойства в условиях *in vitro* и *in vivo* могут рассматриваться как перспективные геропротекторы [6–8].

В литературе имеются данные об антирадикальных и антиокислительных свойствах соединений ванадия [9]. Вместе с тем, сведения относительно возрастных особенностей влияния ортованадатных НЧ на организм крайне малочисленны [10], а на выживаемость — отсутствуют. Ранее в наших исследованиях было показано, что ортованадатные НЧ в условиях *in vitro* проявляют антирадикальную активность [11], а в условиях *in vivo* у старых самцов крыс повышают уровень тестостерона, концентрацию сперматозоидов и снижают интенсивность  $\text{H}_2\text{O}_2$ – $\text{Fe}^{2+}$ -индуцированной хемилюминесценции сперматозоидов [10].

**Цель** данного исследования — изучение выживаемости, состояния прооксидантно-антиоксидантного баланса в крови и печени стареющих крыс и показателей, характеризующих скорость старения (ректальная температура и концентрация тироксина) при длительном применении НЧ  $\text{GdVO}_4 : \text{Eu}^{3+}$ .

**Материалы и методы.** В работе использовали крыс-самцов линии Вистар 12- (6 особей) и 22-месячного возраста (61 особь). Манипуляции с животными проводили в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей (Страсбург, 1986 г.).

В настоящем исследовании использовались НЧ  $\text{GdVO}_4 : \text{Eu}^{3+}$ . Водные коллоидные растворы НЧ ортованадата гадолиния, активированных ионами европия  $\text{Gd}_{0,9}\text{Eu}_{0,1}\text{VO}_4$  были синтезированы в соответствии с методом, описанным ранее [12]. Сначала 0,4 мл водного раствора хлорида гадолиния (1 М) смешивали с 0,05 мл хлорида европия (1 М), затем к смеси добавляли 49,55 мл бидистиллированной воды. Полученный раствор смешивали с 37,5 мл раствора динатриевой соли ЭДТА (0,01 М) и по каплям добавляли 37,5 мл 0,01 М  $\text{Na}_3\text{VO}_4$  (рН = 10,5). Смесь интенсивно перемешивали с помощью магнитной мешалки и нагревали на водяной бане с обратным холодильником в течение 24 ч при 100 °С. Полученный бесцветный прозрачный раствор рассеивает свет при боковом освещении (конус Тиндалла). После охлаждения раствор подвергали диализу в течение 24 ч для удаления избытка примесных ионов. Для этого полученный раствор в диализном мешке (Cellu Sep T2, мембрана с отсечкой молекулярной массы 12 кДа, размер пор ~ 2,5 нм) помещали в стакан с дистиллированной водой (2 л), которую обновляли каждые 6 ч. Для характеристики НЧ использовали просвечивающую электронную микроскопию (ПЭМ) с помощью электрон-

ного микроскопа TEM-125K (Selmi, Украина) [13]. По данным электронной микроскопии НЧ имеют веретенообразную форму с размерами  $8 \times 25$  нм (рис. 1).

Гидродинамический диаметр и дзета-потенциал цитрат-стабилизированных НЧ измеряли с помощью ZetaPALS (Brookhaven, New York). По данным ДЛС гидродинамический диаметр НЧ достигал  $56 \pm 1,5$  нм. Дзета-потенциал НЧ был отрицательным ( $-28,00 \pm 2,00$  мВ).

Наночастицы  $\text{GdVO}_4 : \text{Eu}^{3+}$  давали подопытным 22-месячным крысам (31 особь) до конца жизни с питьевой водой в конечной дозе 0,25–0,3 мг/кг массы тела в сутки. Животные, получавшие стандартную питьевую воду и содержащиеся в тех же условиях, составили группу Контроль (30 особей). Для проведения биохимических исследований по 5 животных каждой группы выводили из эксперимента путем быстрой декапитации. Сыворотку, плазму и эритроциты крови, митохондриальную (МХ) и постмитохондриальную (ПМХ) фракции печени получали методом дифференциального центрифугирования и хранили в жидком азоте до проведения анализа.

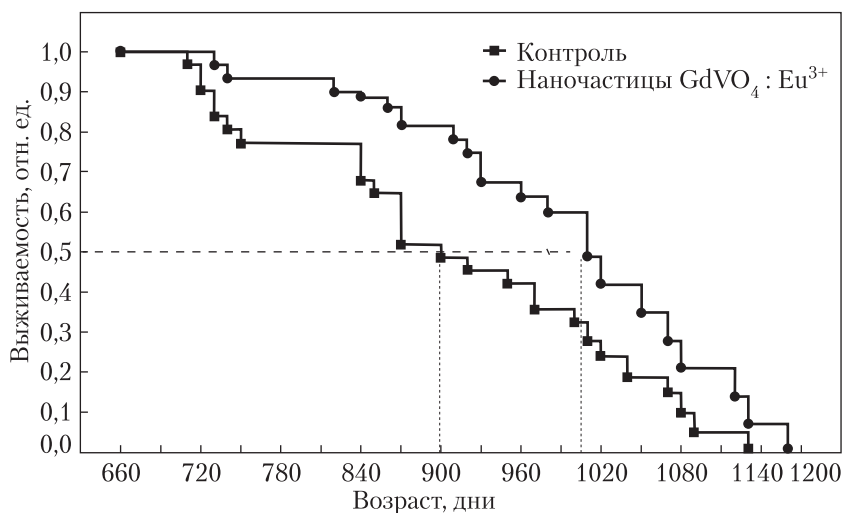
Ректальную температуру измеряли с помощью ThermoWorks Microtherma 2T (USA).

Концентрацию тироксина ( $T_4$ ) определяли иммуноферментным методом с помощью набора Total  $T_4$  RIA фирмы IMMUNOTECH (Чешская республика).

Измерение параметров характеризующих прооксидантно-антиоксидантный баланс, проводили описанными нами ранее методами [5, 14]. Содержание гидроперекисей липидов (ГПЛ) в МХ печени определяли методом Ohkawa и соавт. (1979), а в сыворотке крови — методом Asakawa и соавт. (1980). Спектр поглощения окрашенного продукта регистрировали на спектрофотометре Specord UV VIS (Германия). Глутатионпероксидазную (GPx) активность измеряли спектрофотометрически в сопряженной с экзогенной глутатионредуктазой реакции при 340 нм методом Paglia и Valentine (1967) Глутатионредуктазную (GR) активность определяли по окислению NADPH спектрофотометрически при 340 нм методом Carlberg (1975). Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназную (Г-6-ФДГ), NADPH изоцитратдегидрогеназную (ИЦДГ) и NADPH малатдегидрогеназные (МДГ) активности измеряли по восстановлению  $\text{NADP}^+$  методами Zaheer (1967), Bauman (1970), Усатенко (1974). Содержание белка определяли методом Lowry и соавт. в модификации Miller.

Полученные результаты обрабатывали статистически, соответствие вида распределения дат в выборках закону нормального распределения оценивали с помощью критерия Шапиро—Уилки. Показатели спавнивали используя  $t$ -критерий Стьюдента с помощью программы “Statistika 6.0”. Корреляционный анализ выполняли с применением критерия Пирсона. Выживаемость крыс рассчитывали методом Каплана—Мейера, а сравнение кривых выживаемости — методом Гехана с поправкой Йейтса. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Применение НЧ  $\text{GdVO}_4 : \text{Eu}^{3+}$  с питьевой водой стареющим крысам с 660 дня после рождения (22 месяца) и до конца жизни приводило к значительному замедлению смертности подопытных животных, что было особенно выражено на начальных этапах эксперимента (рис. 2). Сравнение выживаемости контрольных и подопытных крыс показало их достоверное различие. Медиана выживаемости контрольных крыс составляла 900 дней, а у подопытных крыс, которые получали с питьевой водой НЧ  $\text{GdVO}_4 : \text{Eu}^{3+}$ , — 1010 дней, что статистически достоверно больше ( $p < 0,05$ ). Смерть последнего контрольного животного отмечена на 1130 день после рождения, а подопытного — на 1160 день.



**Рис. 2.** Выживаемость старых крыс при длительном применении наночастиц  $GdVO_4 : Eu^{3+}$

Исследование физиологических показателей, характеризующих скорость старения, показало снижение температуры тела уже на 15 день применения НЧ  $GdVO_4 : Eu^{3+}$  — на  $0,58\text{ }^{\circ}\text{C}$  по сравнению с контрольными животными ( $p < 0,05$ ). В дальнейшем — к 70, 100, 130 дням эксперимента — ректальная температура оставалась статистически достоверно ниже, чем в контроле (данные не приведены). Кроме того установлено замедление снижения уровня  $T_4$  в крови стареющих крыс, который у интактных животных к этому возрасту (33-месяца, 1005 день от рождения) был ниже на 30,4 %, чем у контрольных 12-месячных животных ( $p < 0,05$ , табл. 1).

Ранее нами было установлено, что на поздних этапах онтогенеза при естественном старении крыс в печени и крови содержание продуктов свободнорадикального окисления биомолекул существенно увеличивается, а активность ряда антиоксидантных ферментов — снижается [5, 14]. В настоящем исследовании также обнаружено, что у очень старых контрольных крыс (33-месячных) содержание ГПЛ в МХ печени и сыворотке крови было достоверно выше — на 25,2 и на 41,3 % соответственно, по сравнению со взрослыми 12-месячными крысами. При добавлении НЧ  $GdVO_4 : Eu^{3+}$  к питьевой воде уровень ГПЛ в МХ печени и в сыворотке крови крыс снижался по сравнению с показателями в контроле и до-

стостоверно не отличался от уровня ГПЛ в МХ печени и в сыворотке крови более молодых контрольных животных (табл. 2).

Содержание ГПЛ в тканях организма контролируется, в основном, глутатионпероксидазной (GPx) антиоксидантной системой, активность которой снижается на поздних этапах онтогенеза [5]. Действительно, нами обнаружено статистически достоверное снижение GPx активности в МХ и

**Таблица 1. Содержание общего тироксина (нмоль/л) в крови стареющих крыс, длительно получающих наночастицы  $GdVO_4 : Eu^{3+}$**

12-месячные крысы	33-месячные крысы	
Контроль $59,5 \pm 5,5$	Контроль $41,4 \pm 3,3^*$	$GdVO_4 : Eu^{3+}$ $50,1 \pm 1,9$

\* —  $p < 0,05$  относительно уровня 12-месячных интактных крыс.

ПМХ печени, в эритроцитах и плазме крови у 33-месячных контрольных крыс по сравнению с уровнем активности у 12-месячных крыс. При длительном применении НЧ  $GdVO_4 : Eu^{3+}$  GPx активность в плазме и эритроцитах крови, а также в МХ и ПМХ фракциях печени 33-месячных старых крыс сохранялась на уровне активности 12-месячных контрольных животных (см. табл. 2).

Подобные изменения содержания ГПЛ и GPx активности в исследованных тканях в ответ на применение НЧ  $GdVO_4 : Eu^{3+}$  качественно согласуются с изменениями этих показателей, обнаруженных нами в условиях применения калорийно ограниченной, продляющей жизнь животных диеты [15]. При этом было выявлено, что выживаемость подопытных животных, содержание  $T_4$  в сыворотке крови и GPx активность в обеих фракциях печени жестко коррелировала с исследуемыми показателями у контрольных животных.

В настоящих исследованиях также установлено, что при длительном применении НЧ  $GdVO_4 : Eu^{3+}$  выживаемость контрольных и подопытных 33-месячных крыс, содержание  $T_4$  и GPx активность в исследуемых тканях имеют высокую степень корреляции ( $r = 0,9998$ ;  $p < 0,0001$ ).

Исследования глутатионредуктазной активности (GR) в МХ печени не выявило существенных изменений данной активности у контрольных и подопытных старых животных. В то же время, в ПМХ печени контрольных крыс наблюдалась тенденция к снижению GR активности у животных с возрастом (на 14,5 %), которая нивелировалась в условиях длительного применения НЧ  $GdVO_4 : Eu^{3+}$  (см. табл. 2).

Из всех исследуемых активностей NADP-зависимых дегидрогеназ только активность МДГ в ПМХ печени существенно снижалась у старых крыс (на 41,5 %). При этом в ответ на длительное применение НЧ  $GdVO_4 : Eu^{3+}$  не происходила нормализация данной активности (данные не приведены).

В целом можно заключить, что длительное применение НЧ  $GdVO_4 : Eu^{3+}$  приводит к достоверному увеличению выживаемости, снижению ректальной температуры, замедле-

**Таблица 2. Содержание гидроперекисей липидов и активность глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в печени и крови стареющих крыс, получавших наночастицы  $GdVO_4 : Eu^{3+}$**

Показатель	Ткань/ фракция печени	12-месячные крысы	33-месячные крысы	
		Контроль	Контроль	$GdVO_4 : Eu^{3+}$
Гидроперекиси липидов, нмоль МДА/мл(мг белка)	Сыворотка	2,54 ± 0,08	3,59* ± 0,39	2,56** ± 0,19
	Митохондриальная	0,238 ± 0,008	0,298* ± 0,013	0,216** ± 0,018
Глутатионпероксидазная активность, нмоль NADPH/мин · мл(мг белка)	Эритроциты	2,27 ± 0,25	1,58* ± 0,14	1,99 ± 0,14
	Плазма крови	5,67 ± 0,36	4,09* ± 0,34	5,87** ± 0,25
	Митохондриальная	175,3 ± 6,2	132,7* ± 16,4	159,3 ± 12,1
	Постмитохондриальная	655,8 ± 59,0	472,9* ± 53,6	640,1 ± 110,3
Глутатионредуктазная активность, нмоль NADPH/мин · мг белка	Митохондриальная	23,03 ± 2,83	19,70 ± 0,95	19,55 ± 1,63
	Постмитохондриальная	86,1 ± 2,9	73,6*** ± 5,4	86,5 ± 6,0

\* –  $p < 0,05$  относительно 12-мес. контроля; \*\* –  $p < 0,05$  относительно 33-мес. контроля; \*\*\* –  $0,05 < p < 0,1$  относительно 12-мес. контроля.

нию снижения уровня  $T_4$  в крови и нормализации прооксидантно-антиоксидантного баланса в печени и крови стареющих животных. Полученные данные свидетельствуют о перспективности НЧ  $GdVO_4 : Eu^{3+}$  для разработки препаратов-геропротекторов, увеличивающих продолжительность жизни стареющего организма.

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Harman D. Aging: overview. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2001. **928**, № 1. P. 1–21.
2. Sohal R.S. Role of oxidative stress and protein oxidation in the aging process. *Free Radic. Biol. Med.* 2002. **33**, № 1. P. 37–44. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(02\)00856-0](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(02)00856-0).
3. Finkel T., Holbrook N.J., Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*. 2000. **408**. P. 239–247.
4. Melov S. Therapeutics against mitochondrial oxidative stress in animal models of aging. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002. Vol. 959. P. 330–340. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02104.x>.
5. Никитченко Ю.В. Прооксидантно-антиоксидантна система в процесах старіння та експериментальні підходи до її корекції: дис... д-ра біол. наук. Харк. нац. ун-т ім. В.Н. Каразіна, Харків, 2012.
6. Kim J., Takahashi M., Shimizu T., Shirasawa T., Kajita M., Kanayama A., Miyamoto Y. Effects of a potent antioxidant, platinum nanoparticle, on the lifespan of *Caenorhabditis elegans*. *Mechanisms of ageing and development*. 2008, **129**. № 6. P. 322–331. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2008.02.011>
7. Quick K. L., Ali S.S., Arch R., Xiong C., Wozniak D., Dugan L.L. A carboxyfullerene SOD mimetic improves cognition and extends the lifespan of mice. *Neurobiology of ageing*. 2008. **29**. № 1. P. 117–128. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.09.014>
8. Narayanan K.B., Park H.H. Pleiotropic functions of antioxidant nanoparticles for longevity and medicine. *Advances in colloid and interface science*. 2013. **201**. P. 30–42. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2013.10.008>
9. Tripathi D., Mani V., Pal R.P. Vanadium in biosphere and its role in biological processes. *Biological trace element research*. 2018. **186**. № 1. P. 52–67. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1289-y>
10. Karpenko N.A., Malukin Yu.V., Koreneva E.M., Klochkov V.K., Kavok N.S., Smolenko N.P., Pochernyaeva S.S. The effects of chronic intake of cerium dioxide or gadolinium ortovanadate nanoparticles in aging male rats. *Nanomaterials: Applications and Properties, 2013. Proceedings of the 3rd Int. Conf. 2013.* 2(4), 04NAMB28-1–04NAMB28-4.
11. Averchenko E.A., Kavok N.S., Klochkov V.K., Malyukin Yu.V. Chemiluminescent Diagnostics of Free-Radical Processes in an Abiotic System and in Liver Cells in the Presence of Nanoparticles Based on Rare-Earth Elements  $nReVO_4 : Eu^{3+}$  ( $Re = Gd, Y, La$ ) and  $CeO_2$ . *J. Appl. Spectrosc.* 2014. Vol. 81. № 5. P. 827–833. <https://doi.org/10.1007/s10812-014-0012-9>
12. Klochkov V.K., Malyshenko A.I., Sedykh O.O., Malyukin Yu.V. Wet chemical synthesis and characterization of luminescent colloidal nanoparticles:  $ReVO_4 : Eu^{3+}$  ( $Re = La, Gd, Y$ ) with rod-like and spindle-like shape. *Funct. materials*. 2011. P. 111–115.
13. Klochkov V.K., Grigorova A.V., Sedykh O.O., Malyukin Yu.V. Characteristics of  $nLnVO_4 : Eu^{3+}$  ( $Ln = La, Gd, Y, Sm$ ) sols with nanoparticles of different shapes and sizes. *J. Appl. Spectrosc.* 2012. **79**. № 5. P. 726–730.
14. Bozhkov A.I., Nikitchenko Yu.V. Caloric restriction diet induces specific epigenotypes associated with life span extension. *J. Nutrition. Therapeut.* 2013. **2**. № 1. P. 30–39.
15. Белостоцкая Л.И., Дзюба В.Н., Никитченко Ю.В. Влияние трех различных гипокалорийных диет на окислительное фосфорилирование и активность ферментативной антиоксидантной системы в митохондриях печени крыс. *Успехи геронтологии*. 2008. **21**. № 2. С. 235–239.

Поступило в редакцию 10.10.2019

#### REFERENCES

1. Harman, D. (2001). Aging: overview. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 928(1), pp. 1-21.
2. Sohal, R. S. (2002). Role of oxidative stress and protein oxidation in the aging process. *Free Radical Biology and Medicine*. 33(1), pp. 37-44. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(02\)00856-0](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(02)00856-0)
3. Finkel, T., Holbrook, N. J. (2000). Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, 408(6809), p. 239.
4. Melov, S. (2002). Therapeutics against mitochondrial oxidative stress in animal models of aging. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 959(1), pp. 330-340. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02104.x>

5. Nikitchenko, Yu. V. (2012) Prooxidant-antioxidant system in ageing processes and experimental approaches to its correction (Unpublished doctor thesis). Karasin National University, Kharkov, Ukraine (in Ukrainian).
6. Kim, J., Takahashi, M., Shimizu, T., Shirasawa, T., Kajita, M., Kanayama, A. & Miyamoto, Y. (2008). Effects of a potent antioxidant, platinum nanoparticle, on the lifespan of *Caenorhabditis elegans*. *Mechanisms of ageing and development*, 129(6), pp. 322-331. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2008.02.011>
7. Quick, K. L., Ali, S. S., Arch, R., Xiong, C., Wozniak, D. & Dugan, L. L. (2008). A carboxyfullerene SOD mimetic improves cognition and extends the lifespan of mice. *Neurobiology of aging*, 29(1), pp. 117-128. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.09.014>
8. Narayanan, K. B. & Park, H. H. (2013). Pleiotropic functions of antioxidant nanoparticles for longevity and medicine. *Advances in colloid and interface science*. 201, pp. 30-42. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2013.10.008>.
9. Tripathi, D., Mani, V. & Pal, R. P. (2018). Vanadium in biosphere and its role in biological processes. *Biological trace element research*. 186(1), pp. 52-67. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1289-y>
10. Karpenko, N. A., Malukin, Yu. V., Koreneva, E. M., Klochkov, V. K., Kavok, N. S., Smolenko, N. P. & Pochernyaeva, S. S. (2013, September). The Effects of Chronic Intake of Cerium Dioxide or Gadolinium Orthovanadate Nanoparticles in Aging Male Rats. *Proceedings of the 3<sup>rd</sup> Int. conf. Nanomaterials: Applications and Properties*, 2013, (pp. 04NAMB28-1–04NAMB28-4), Alushta.
11. Averchenko, E. A., Kavok, N. S., Klochkov, V. K., & Malyukin, Yu. V. (2014). Chemiluminescent Diagnostics of Free-Radical Processes in an Abiotic System and in Liver Cells in the Presence of Nanoparticles Based on Rare-Earth Elements  $n\text{ReVO}_4 : \text{Eu}^{3+}$  (Re = Gd, Y, La) and  $\text{CeO}_2$ . *J. Appl. Spectrosc.*, 81(5), pp. 827-833. <https://doi.org/10.1007/s10812-014-0012-9>
12. Klochkov, V. K., Malyshenko, A. I., Sedykh, O. O., & Malyukin, Y. V. (2011). Wet chemical synthesis and characterization of luminescent colloidal nanoparticles:  $\text{ReVO}_4 : \text{Eu}^{3+}$  (Re = La, Gd, Y) with rod-like and spindle-like shape. *Functional materials*, pp. 111-115.
13. Klochkov, V. K., Grigorova, A. V., Sedyh, O. O. & Malyukin, Yu. V. (2012). Characteristics of  $n\text{LnVO}_4 : \text{Eu}^{3+}$  (Ln = La, Gd, Y, Sm) sols with nanoparticles of different shapes and sizes. *J. Appl. Spectrosc.*, 79(5), pp. 726-730.
14. Bozhkov, A. I. & Nikitchenko, Yu. V. (2013). Caloric restriction diet induces specific epigenotypes associated with life span extension. *J. Nutrition. Therapeut.*, 2(1), pp. 30-39.
15. Belostotskaia, L. I., Dziuba, V. N. & Nikitchenko, I. (2008). The effect of three different hypocaloric diets on oxidative phosphorylation and activity of enzymatic antioxidant system in rat liver mitochondria. *Advances in gerontology = Uspekhi gerontologii*, 21(2), pp. 235-239 (in Russian).

Received 10.10.2019

Ю.В. Нікітченко<sup>1</sup>, В.К. Клочков<sup>2</sup>, Н.С. Кавок<sup>2</sup>,  
Н.О. Карпенко<sup>2</sup>, О.О. Сєдих<sup>2</sup>, А.І. Божков<sup>1</sup>,  
Ю.В. Малукін<sup>2</sup>, В.П. Семіноженко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НДІ біології, Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна

<sup>2</sup> Інститут сцинтиляційних матеріалів, НТК "ІМК" НАН України, Харків  
E-mail: kavok@isma.kharkov.ua

## НАНОЧАСТИНКИ ОРТОВАНАДАТУ ГАДОЛІНІУ ЗБІЛЬШУЮТЬ ВИЖИВАНІСТЬ СТАРИХ ЩУРІВ

Досліджено вплив наночастинок ортованадату гадолінію, активованого європієм ( $\text{HЧ GdVO}_4 : \text{Eu}^{3+}$  ( $8 \times 25$  нм)), на виживаність, концентрацію тироксину, температуру тіла та прооксидантно-антиоксидантний баланс у печінці та крові щурів, що старіють. Встановлено, що застосування наночастинок  $\text{GdVO}_4 : \text{Eu}^{3+}$  з питною водою (0,25–0,3 мг/кг маси тіла на добу) з 22-місячного віку тварин приводить до достовірного збільшення виживаності. Медіана виживаності контрольних щурів становила 900 днів, а піддослідних – 1010 днів. Відзначено зниження ректальної температури та збереження вмісту тироксину в крові на рівні більш молодих тварин:  $50,1 \pm 1,9$  нмоль/л vs.  $41,4 \pm 3,3$  нмоль/л у контролі ( $p < 0,05$ ). Встановлена нормалізація прооксидантно-антиоксидантного балансу в печінці та крові тварин, що старіють. Так, у 33-місячних щурів, що отримували наночастинок, рівень гідроперекисів ліпідів у мітохондріальній фракції печінки та сироватці крові знижувався і не відрізнявся від показників 12-місячних контрольних щурів. Очевидно, цьому сприяло збільшення під впливом наночастинок активності глутатіонперок-

сидазної антиоксидантної системи та глутатіонредуктазної активності в постмітохондріальній фракції печінки до рівня 12-місячних щурів. Отримані дані свідчать про перспективність використання наночастинок НЧ  $GdVO_4 : Eu^{3+}$  для розробки препаратів-геропротекторів, що збільшують тривалість життя старіючого організму.

**Ключові слова:** наночастинки,  $GdVO_4 : Eu^{3+}$ , виживаність, старі щури, тироксин, температура тіла, прооксидантно-антиоксидантний баланс.

Yu.V. Nikitchenko<sup>1</sup>, V.K. Klochkov<sup>2</sup>, N.S. Kavok<sup>2</sup>,  
N.A. Karpenko<sup>2</sup>, O.O. Sedyh<sup>2</sup>, A.I. Bozhkov<sup>1</sup>,  
Yu.V. Malyukin<sup>2</sup>, V.P. Semynozhenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Biology Research Institute, V. N. Karazin Kharkov National University

<sup>2</sup> Institute for Scintillation Materials, SIC "IMK" of the NAS of Ukraine, Kharkiv

E-mail: kavok@isma.kharkov.ua

#### GADOLINIUM ORTHOVANADATE NANOPARTICLES INCREASE SURVIVAL OF OLD RATS

The effect of europium-activated gadolinium orthovanadate nanoparticles ( $GdVO_4 : Eu^{3+}$  NPs, 8x25 nm) on the survival, thyroxine concentration, body temperature, and prooxidant-antioxidant balance in liver and blood of aging rats was studied. It was found that the application of  $GdVO_4 : Eu^{3+}$  NPs with drinking water (0.25–0.3 mg/kg of weight per day) from 22-month-old age leads to a significant increase in the survival. The survival medians of control and experimental rats were 900 and 1010 days. A decrease in the rectal temperature and the preservation of the thyroxine concentration in the blood at the level of younger animals were noted:  $50.1 \pm 1.9$  nmol / L vs.  $41.4 \pm 3.3$  nmol / L in the control ( $p < 0.05$ ). The normalization of the prooxidant-antioxidant balance in liver and blood of aging animals has been established. So, in 33 month old rats treated with nanoparticles, the level of lipid hydroperoxides in serum and liver mitochondrial fraction decreased and did not differ from the indices of 12 month old control rats. Apparently, this effect was facilitated by an increase in the activity of the glutathione peroxidase antioxidant system and glutathione reductase activity in the postmitochondrial fraction of liver to the level of 12 month old rats under the influence of nanoparticles. The data obtained indicate the promise of  $GdVO_4 : Eu^{3+}$  NPs for the development of geroprotective drugs that increase the life expectancy of an aging organism.

**Keywords:**  $GdVO_4 : Eu^{3+}$ , nanoparticles, survival of old rats, thyroxine, body temperature, prooxidant-antioxidant balance.