

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2023.06.049>

УДК 612.67:577.24[546.65:66.-911.48]

Ю.В. Нікітченко¹, SC 6506421182

В.К. Клочков¹, <https://orcid.org/0000-0002-8080-1195>

Н.С. Кавок¹, <https://orcid.org/0000-0002-2429-2832>

Н.О. Карпенко¹, <https://orcid.org/0000-0001-9709-3511>

О.О. Сєдих¹, <https://orcid.org/0009-0004-2136-5209>

І.В. Нікітченко², <https://orcid.org/0000-0001-5858-3382>

А.І. Божков², <https://orcid.org/0000-0001-8418-5716>

С.Л. Єфімова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2092-1950>

В.П. Семиноженко³, <https://orcid.org/0000-0002-7877-8811>

¹ Інститут сцинтиляційних матеріалів, НТК “ІМК” НАН України, Харків

² Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, Харків

³ НТК “ІМК” НАН України, Харків

E-mail: kavok@isma.kharkov.ua

Порівняльна ефективність антивікового впливу наночастинок ортованадату, метформіну та калорійно обмеженої дієти при експериментальному прискореному старінні щурів

Досліджено вплив ортованадатних наночастинок (ОВ НЧ — $GdVO_4/Eu^{3+}$ (8×25 нм)), калорійно обмеженої дієти (КОД) та міметика КОД — метформіну (Мет) на виживаність та стан прооксидантно-антиоксидантного балансу в печінці та крові самиць щурів Вістар, прискорене старіння яких моделювали надмірним харчуванням (НХ) у ранньому постнатальному онтогенезі. Встановлено, що виживаність щурів, які отримували НХ була меншою, ніж у контрольних тварин. При цьому виявлено, що у мітохондріях і мікросомах печінки та сироватці крові молодих щурів, які отримували НХ, швидкість генерації супероксидного радикала та вміст гідроперекисів ліпідів вища, а активність глутатіонпероксидази та вміст відновленого глутатіону істотно нижчі у порівнянні з контрольними тваринами. Довготривале застосування ОВ НЧ, КОД або Мет у щурів, які отримували НХ, нормалізувало прооксидантно-антиоксидантний баланс та значно збільшувало виживаність піддослідних тварин. При цьому ступінь виживаності була виразнішою

Цитування: Нікітченко Ю.В., Клочков В.К., Кавок Н.С., Карпенко Н.О., Сєдих О.О., Нікітченко І.В., Божков А.І., Єфімова С.Л., Семиноженко В.П. Порівняльна ефективність антивікового впливу наночастинок ортованадату, метформіну та калорійно обмеженої дієти при експериментальному прискореному старінні. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2023. № 6. С. 49—58. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2023.06.049>

© Видавець ВД «Академперіодика» НАН України, 2023. Стаття опублікована за умовами відкритого доступу за ліцензією CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

при застосуванні КОД та НЧ $GdVO_4/Eu^{3+}$. Враховуючи дані літератури про неприйнятність тривалого застосування калорійно обмеженої дієти у людей, а також неоднозначність даних літератури про геропротекторний ефект метформіну, отримані результати дозволяють зробити висновок, що на даний час для розробки засобів, які уповільнюють прискорене старіння організму, найбільш перспективним є використання наночастинок $GdVO_4/Eu^{3+}$.

Ключові слова: наночастинки $GdVO_4/Eu^{3+}$, калорійно обмежена дієта, метформін, прискорене старіння, надмірне харчування, щури, виживаність, прооксидантно-антиоксидантний баланс.

Дослідження нових способів та засобів для уповільнення старіння організму обумовлене значним постарінням населення планети. При цьому молекулярні механізми старіння організму мало вивчені. Однак накопичені на цей час експериментальні дані свідчать про значну роль вільно-радикальних процесів у механізмах природного, уповільненого та прискореного старіння організму [1–3].

У проведених раніше дослідженнях встановлено, що при експериментальному прискореному старінні щурів, що моделюється постнатальним надмірним харчуванням (НХ) [4], зниження виживаності тварин відбувається на тлі хронічного окиснювального стресу [3, 5, 6]. Тому для ефективного уповільнення прискореного старіння, викликаного НХ, необхідна антиоксидантна корекція.

Раніше нами показано, що переведення одномісячних щурів, які отримували НХ, на калорійно обмежену дієту (КОД) запобігало збільшенню генерації супероксидних радикалів ($O_2^{\cdot-}$) та вмісту гідроперекисів ліпідів (LHPO), а також зниженню вмісту відновленого глутатіону (GSH) та активності глутатіонпероксидаз (GPx) печінки та крові [7]. Дослідженнями, проведеними на мишах, які отримували НХ, також виявлено, що короткочасне застосування КОД знижувало концентрацію $O_2^{\cdot-}$ і ліпофусцину, а також збільшувало експресію білків каталази та супероксиддисмутази (SOD) в печінці [8].

Даних літератури про вплив КОД-міметиків на прооксидантно-антиоксидантний баланс тварин з експериментальним прискореним старінням, що моделюється НХ, нами не виявлено. Не виявлено також даних про вплив КОД або КОД-міметиків на виживаність тварин, які отримували НХ. Разом з тим, раніше нами показано, що НЧ $GdVO_4/Eu^{3+}$ (синтезовані як описано раніше [9]) при тривалому застосуванні щурам, які отримували НХ, нормалізують прооксидантно-антиоксидантний баланс і збільшують виживаність піддослідних тварин [6].

Молекулярний механізм захисної дії НЧ $GdVO_4/Eu^{3+}$ невідомий, проте раніше при дослідженні природного старіння щурів виявлений геропротекторний ефект цих ортованадатних наночастинок (ОВ НЧ) та метформіну (Мет) обговорювали як механізм дії КОД-міметиків [10].

Метою цієї роботи було порівняльна оцінка здатності НЧ $GdVO_4/Eu^{3+}$, метформіну та КОД покращувати прооксидантно-антиоксидантний баланс і виживаність самців щурів Вістар з прискореним старінням, що моделюється постнатальним надлишковим харчуванням.

Матеріали та методи. В дослідженні використовували ортованадатні наночастинок $GdVO_4/Eu^{3+}$ (ОВ НЧ). Водні колоїдні розчини НЧ ортованадату гадолінію, активованих іонами Європію, складу $Gd_{0,9}Eu_{0,1}VO_4$ були синтезовані відповідно до методу, описаного раніше [9]. Спочатку 0,4 мл водного розчину хлориду гадолінію (1 М) змішували з 0,05 мл хлориду Європію (1 М), потім до суміші додавали 49,55 мл двічі дистильованої води. Отриманий розчин змішували з 37,5 мл розчину динатрієва сіль ЕДТА (0,01 М) і краплями додавали 37,5 мл 0,01 М Na_3VO_4 (рН=10,5). Суміш інтенсивно перемішували магнітною

мішалкою та нагрівали на водяній бані зі зворотним холодильником протягом 24 год за температури 100 °С. Отриманий безбарвний прозорий розчин розсіює світло під бічним підсвічуванням (Конус Тіндалла). Розчин охолоджували, потім його діалізували проти води протягом 24 год для видалення надлишку іонів. Для цього отриманий розчин у діалізному мішку (Cellu Sep T2, мембрана з відсіканням молекулярної маси 12 кДа розмір пор ~ 2,5 нм) поміщали в склянку з дистильованою водою (2 л), яку оновлювали кожні 6 год. Для характеристики НЧ використовували просвічуючу електронну мікроскопію (ПЕМ) за допомогою електронного мікроскопа ТЕМ-125К (Selmi, Україна) [11]. За даними електронної мікроскопії ОБ НЧ мають веретеноподібну форму з розмірами 8 × 25 нм. Гідродинамічний діаметр (56 ± 1,5 нм) та дзета-потенціал (-20,00 ± 2,00 мВ) цитрат-стабілізованих ОБ НЧ вимірювали за допомогою ZetaPALS (Brookhaven, New York). Концентрація ОБ НЧ у гідрозолі була визначена зі спектрів абсорбції при довжині хвилі 279 нм на спектрофотометрі Specord 200.

У роботі досліджували щурів-самців лінії Вістар. Маніпуляції з тваринами проводили відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та наукових цілей (Страсбург, 1986). Прискорене старіння моделювали шляхом надлишкового харчування новонароджених самців щурів [4]. Надмірне харчування в постнатальному онтогенезі створювали за рахунок зменшення кількості щурят до двох особин у гнізді однієї самки, що годує. Цю операцію проводили на другий день після їх народження. До контрольної групи (К) включали щурів, яких вирощували в гніздах з 8—10 щурят однієї самки, що годує. У віці одного місяця тварини К та НХ груп переводили на калорійно обмежену дієту (КОД) або на стандартну дієту віварію. КОД моделювали за Мак Кеєм—Нікітіним шляхом зниження в раціоні жирів та вуглеводів як описано раніше [5].

У першому експерименті КОД застосовували одномісячним тваринам К і НХ груп протягом двох місяців (для дослідження прооксидантно-антиоксидантного балансу) або протягом усього життя (для дослідження виживаності). Для дослідження стану прооксидантно-антиоксидантного балансу використовували по сім щурів з К, НХ та НХ+КОД груп. Для вивчення виживаності та тривалості життя використовували 64, 105, 240 та 28 щурів з К, НХ, КОД та НХ+КОД груп відповідно.

У другому експерименті для дослідження стану прооксидантно-антиоксидантного балансу тримісячним щурам, які отримували НХ протягом двох місяців, застосовували з питною водою метформін (Мет) у дозі 100 мг/кг маси тіла або НЧ $GdVO_4/Eu^{3+}$ (ОБ НЧ) у дозі 0,25—0,30 мг/кг маси тіла щодня. В експерименті використовували по сім щурів із груп К, НХ, НХ+Мет та НХ+ОБ НЧ.

Виживаність та тривалість життя у другому експерименті досліджували на щурах віком 11 місяців (330 днів) наступних груп: К (38 щурів), НХ (67 щурів), НХ+Мет (38 щурів) та НХ+ОБ НЧ (49 щурів). У передостанній та останній групах щурам давали питну воду з Мет або ОБ НЧ у тих самих дозах до кінця життя.

Мікросомальну (МС), мітохондріальну (МХ), постмітохондріальну (ПМХ) фракції та субмітохондріальні частинки (СМЧ) печінки, а також цитозоль печінки (Ц) були отримані диференціальним центрифугуванням відразу після забою тварин. Ці зразки, а також сироватка крові (С) та гомогенат печінки (Г) були проаналізовані одразу (гідроперекиси ліпідів (ЛНРО)), або зберігалися в рідкому азоті до аналізу.

Вимірювання параметрів, що характеризують прооксидантно-антиоксидантний баланс, проводили описаними нами раніше методами [3, 5, 10]. Вміст гідроперекисів ліпідів

(LHPO) у печінці вимірювали методом Ohkawa et al. (1979), а в сироватці крові — методом Asakawa et al. (1980). Спектр поглинання пофарбованого продукту реєстрували на спектрофотометрі Specord UV VIS (Німеччина). Аконітазну активність (Aco) (EC 4.2.1.3) оцінювали у МХ спектрофотометричним методом на 240 нм, як описано Varghese (2003) з невеликими змінами. Утворення супероксидного радикалу ($O_2^{\bullet -}$) в МС і СМЧ визначали методом Misra & Fridovich (1972). Глутатіонпероксидазну (GPx) активність оцінювали в реакції, що пов'язана з екзогенною глутатіонредуктазою (субстрати окиснення: гідроперексид кумолу та H_2O_2) спектрофотометрично при 340 нм методом Paglia & Valentine (1967). Глутатіонредуктазну (GR) активність визначали за окисненням NADPH спектрофотометрично при 340 нм методом Carlberg (1975). Супероксиддисмутазну активність (SOD) оцінювали методом Beauchamp & Fridovich (1971), активність каталази — методом Aebi H. (1984). Вміст відновленого глутатіону (GSH) вимірювали методом Akerboom TPM, Sies H. (1981). Вміст білка визначали методом Lowry et al. у модифікації Miller (1959).

Отримані результати опрацьовували статистично, відповідність типу розподілу даних у вибірках закону нормального розподілу визначали за допомогою критерію Shapiro-Wilka. Порівняння показників проводили з використанням *t*-критерію Стьюдента за допомогою програми "Statistika 6.0". Вживання щурів розраховували методом Kaplan—Meier, а порівняння кривих вживання — методом Gehan з поправкою Yates. Усі дані були визначені як середні \pm SEM. Відмінності вважалися статистично значущими при $p \leq 0,05$.

Результати та обговорення. Раніше, у ряді робіт при моделюванні прискореного старіння шляхом НХ щурів у ранньому постнатальному онтогенезі, ми показали, що зниження виживаності відбувається на тлі прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу [3, 5, 6]. Тому для збільшення виживаності піддослідних тварин необхідна антиоксидантна корекція. Надійним регулятором прооксидантно-антиоксидантного балансу в тканинах щурів, що отримували НХ, може бути КОД [7].

Наведені на рис. 1 дані свідчать, що в печінці та крові тримісячних щурів, що отримували НХ, швидкість генерації $O_2^{\bullet -}$ в СМЧ і МС, а також вміст LHPO в МХ, МС і С були вищими, а активність GPx в МХ, МС, Ц і С та вміст GSH у печінці істотно нижчий, ніж у контрольних тварин.

Двомісячне утримання тварин з НХ на КОД (група НХ+КОД) нормалізувало швидкість генерації $O_2^{\bullet -}$ в СМЧ і МС і істотно знижувало вміст LHPO в усіх вивчених фракціях печінки та крові. При цьому вміст GSH у печінці та активність GPx у МС нормалізувалися, а активності GPx у МХ, Ц та С навіть значно збільшувалися (див. рис. 1). Щодо контрольної групи, то GPx активність в НХ + КОД групі зростала в МХ на 94 %, в Ц — на 92 %, а в С — на 91 % відповідно. Таким чином, отримані дані свідчать про позитивний ефект застосування КОД — зниження прооксидантного та підвищення антиоксидантного потенціалів у щурів, які отримували НХ.

Твердження, що НХ викликає передчасне старіння, доводять дані про тривалість життя. Так, дослідження виживаності щурів показують, що вона значно менша у тварин з НХ групи (рис. 2, крива 2) у порівнянні з контролем (рис. 2, крива 1). Медіана виживаності щурів із НХ становить 640 днів, тоді як у нормальних — 720 днів. У цьому випадку смерть останньої тварини з НХ спостерігається до 1010 дня, а у контролі — до 1090 дня життя. Різниця між параметрами виживаності цих двох груп оцінювалась методом Gehan з поправкою Yates, що показало її статистично значущу різницю.

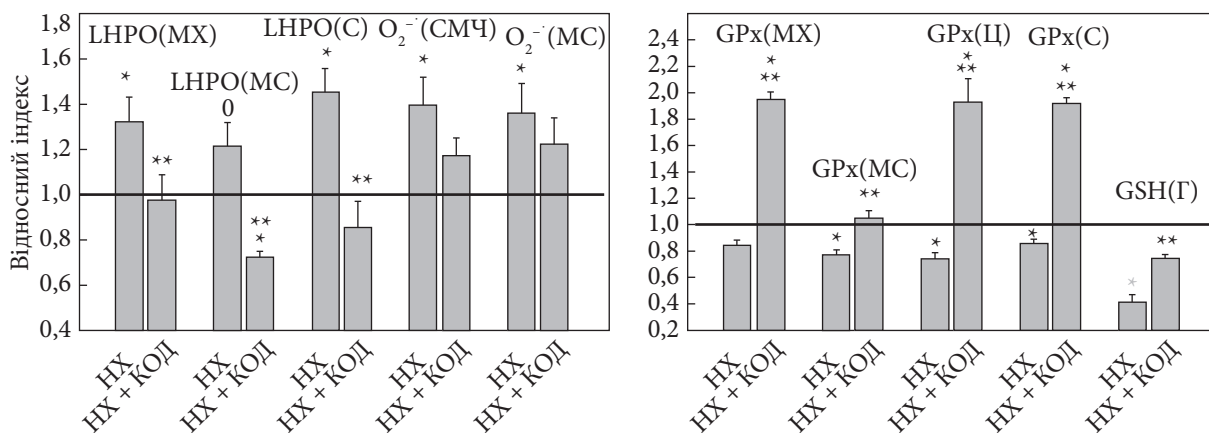
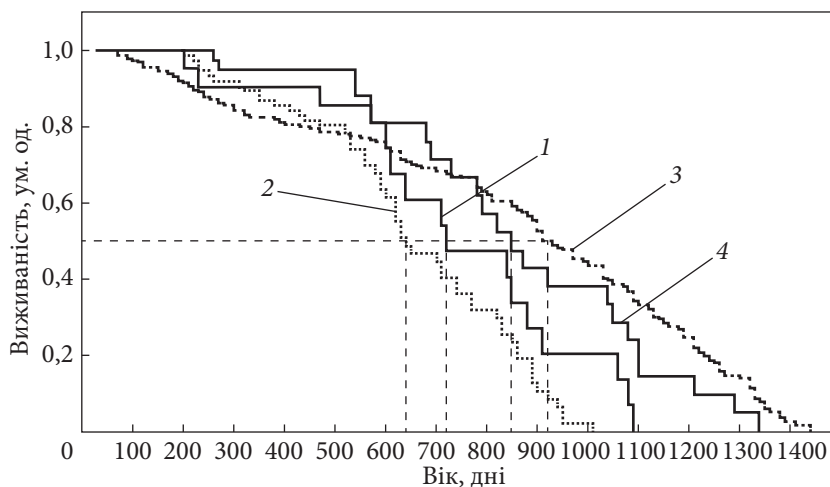


Рис. 1. Відносні зміни деяких показників прооксидантно-антиоксидантного балансу в печінці та крові щурів, які отримували надмірне харчування (НХ) і НХ+калорійно обмежену діету ($n = 7$). У розрахунку відносного індексу за одиницю прийнято значення показників у контрольних тварин. * — $p < 0,05$ у порівнянні з контролем; ** — $p < 0,05$ у порівнянні з НХ; ° — $0,05 < p < 0,10$ у порівнянні з контролем. **Прооксидантні показники у контрольних щурів:** LHPO (MX): $0,316 \pm 0,026$ нмоль MDA · мг білка⁻¹; LHPO (MC): $0,309 \pm 0,034$ нмоль MDA · мг білка⁻¹; LHPO (C): $2,72 \pm 0,15$ нмоль MDA · мл⁻¹; O₂⁻ (СМЧ): $3,70 \pm 0,37$ нмоль O₂⁻ × хв⁻¹ · мг білка⁻¹; O₂⁻ (МС): $28,7 \pm 2,1$ нмоль O₂⁻ · хв⁻¹ · мг білка⁻¹. **Антиоксидантні показники у контрольних щурів:** GPx (MX): $48,5 \pm 4,4$ нмоль NADPH · хв⁻¹ · мг білка⁻¹; GPx (MC): $78,9 \pm 3,7$ нмоль NADPH · хв⁻¹ × мг білка⁻¹; GPx (C): $2,22 \pm 0,10$ мкмоль NADPH · хв⁻¹ · мг білка⁻¹; GPx (Ц): $547,9 \pm 39,1$ нмоль NADPH · хв⁻¹ × мг білка⁻¹; GSH (Г): $70,0 \pm 11,0$ нмоль GSH · мг білка⁻¹

Рис. 2. Криві виживаності щурів у контрольній групі (К, крива 1, $n = 64$), групі з прискореним старінням (НХ, крива 2, $n = 105$), на дієті з обмеженням калорій (КОД, крива 3, $n = 240$) та щурів з прискореним старінням на дієті з обмеженням калорій (НХ+КОД, крива 4, $n = 28$)



Отримані дані про меншу виживаність щурів з НХ узгоджуються з даними В.В. Фролькіса та співавт. [4] які показали, що максимальна тривалість життя піддослідних щурів з надмірним постнатальним годуванням становить 1043 ± 20 днів, а у контрольних — 1161 ± 15 днів.

Застосування КОД (з одномісячного віку і до кінця життя) щурам, які отримували НХ, значно збільшувало виживаність цих піддослідних тварин (рис. 2, крива 3). Різниця в медіані виживаності тварин з прискореним старінням (група НХ, рис. 2, крива 2) та щурів групи НХ+КОД (рис. 2, крива 4) становить 210 днів, а в днях смерті останніх тварин —

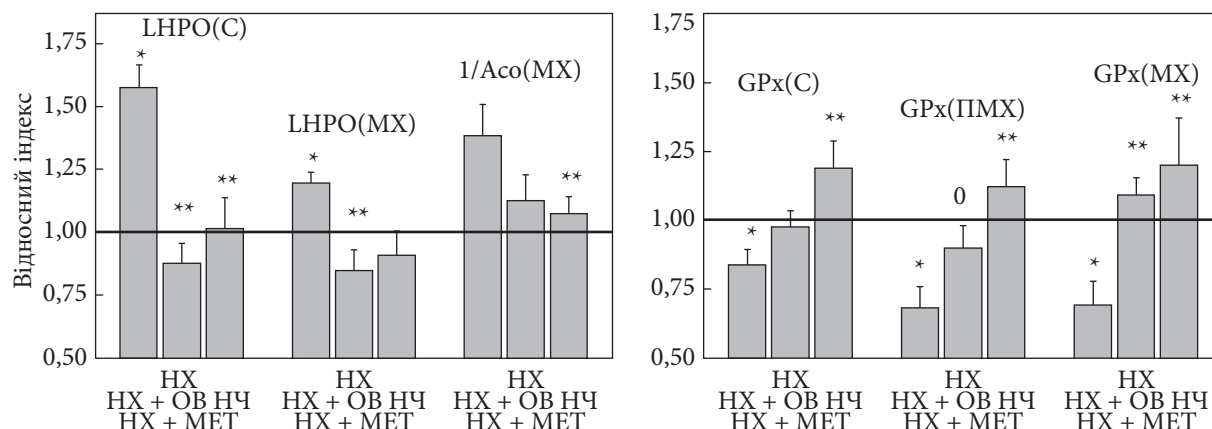


Рис. 3. Відносні зміни деяких показників прооксидантно-антиоксидантного балансу в печінці та крові щурів з прискореним старінням через надмірне харчування (НХ), НХ + наночастинки $GdVO_4/Eu^{3+}$ та НХ + метформін (Мет) ($n = 7$). У розрахунку відносного індексу за одиницю прийнято значення показників у контрольних тварин; *— $p < 0,05$ у порівнянні з контролем; **— $p < 0,05$ у порівнянні з НХ; °— $0,05 < p < 0,10$ у порівнянні з НХ; **Прооксидантні показники у контрольних щурів:** LHPO (C): $2,83 \pm 0,10$ нмоль MDA · мл⁻¹; LHPO (MX): $0,387 \pm 0,014$ нмоль MDA · мг білка⁻¹; Aco (MX): $33,54 \pm 1,64$ нмоль аконітату · хв⁻¹ · мг білка⁻¹. **Антиоксидантні показники у контрольних щурів:** GPx (C): $4,82 \pm 0,16$ мкмоль NADPH · хв⁻¹ · мл⁻¹; GPx (MX): $159,6 \pm 16,3$ нмоль NADPH · хв⁻¹ · мг білка⁻¹; GPx (ПМХ): $465,0 \pm 44,5$ нмоль NADPH · хв⁻¹ · мг білка⁻¹

330 днів. Значна різниця у виживаності тварин була і при порівнянні щурів групи НХ+КОД із контрольною групою. І тут різниця у медіані виживаності становила 130 днів, а в днях смерті останніх тварин — 250 днів.

Виявлена більша виживаність піддослідних щурів групи НХ+КОД визначається тривалим (з одного місяця після народження і до кінця життя) застосуванням “жорсткої” за ступенем обмеження калорійності дієти, що моделюється за МакКеем—Нікітіним. Однак у людей тривале застосування з раннього віку такої КОД є неприйнятним [12]. Неприйнятне також застосування жорсткої КОД для людей похилого віку із супутніми захворюваннями. З цих причин менш інвазійним підходом може бути застосування КОД-міметиків [12].

Тому у другому експерименті було досліджено вплив КОД-міметика — метформіну (Мет) і ортованадатних наночастинок (ОВ НЧ) на прооксидантно-антиоксидантний баланс і виживаність щурів, що отримували НХ. Наведені на рис. 3 дані свідчать, що і в цьому експерименті НХ збільшує прооксидантний потенціал та знижує антиоксидантний потенціал у печінці та крові молодих піддослідних щурів. Двомісячне застосування Мет або ОВ НЧ тримісячним тваринам, які отримували НХ (група НХ+Мет або НХ+ОВ НЧ) знижує до норми вміст LHPO в С та MX, а також аконітазну активність (Асо) в MX (представлену на рис. 3 як відношення 1/Асо). При цьому GPx активність у С, МС та MX у відповідь на застосування Мет або ОВ НЧ збільшувалася до рівня норми.

НХ не вплинуло на активність Grx у MX, GR у MX та ПМХ. Ці показники істотно не змінюються і при застосуванні Мет або ОВ НЧ піддослідним тваринам (дані не наведені). В цілому зміни прооксидантно-антиоксидантного балансу в печінці та крові дозволяють передбачити, що застосування НЧ $GdVO_4/Eu^{3+}$, як і Мет, уповільнює зумовлене НХ збільшення продуктів окиснення ліпідів та зниження активності основних ферментів, що ути-

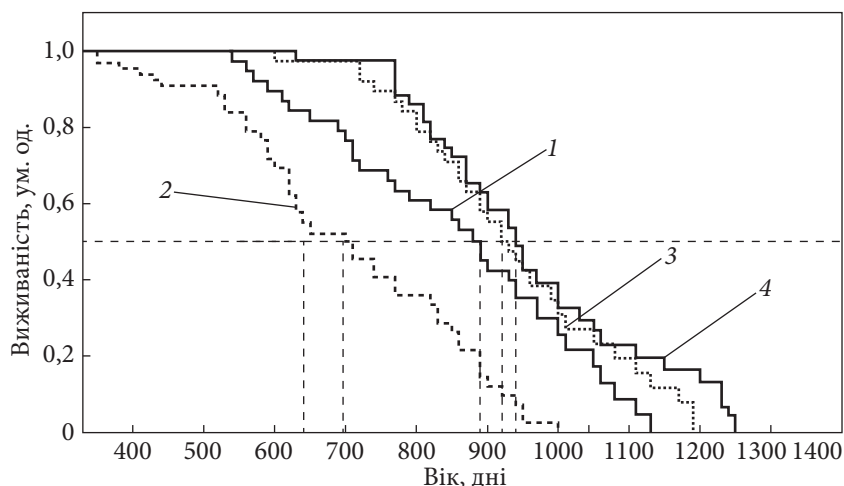


Рис. 4. Криві виживаності щурів у контролі (К, крива 1, $n = 38$), з прискореним старінням через НХ (крива 2, $n = 67$), з прискореним старінням + метформін (НХ+Мет, крива 3, $n = 38$), з прискореним старінням + $GdVO_4/Eu^{3+}$ НЧ (НХ+ОВ НЧ, крива 4, $n = 49$)

лізують ЛНРО у тканинах. На підставі оцінки параметрів прооксидантно-антиоксидантного балансу слід зробити висновок про геропротекторний ефект ОВ НЧ та Мет у щурів з експериментальним прискореним старінням.

Дослідження виживаності щурів у другому експерименті, як і в першому, також показують, що вона значно менша у тварин, які отримували НХ (рис. 4, крива 2). Медіана виживаності у щурів із НХ становить 710 днів, тоді як у тварин з контрольної групи — 890 днів. Смерть останніх тварин з НХ у другому експерименті спостерігається до 1000 дня після народження, а у щурів з групи К — до 1130 дня. Порівняння виживаності щурів з груп К та НХ методом Gehan з поправкою Yeats виявило достовірну різницю ($p < 0,05$).

Тривале застосування Мет або ОВ НЧ тваринам з прискореним старінням значно знижує смертність піддослідних щурів. Різниця в медіані виживаності між групою тварин з НХ та групою НХ+Мет або групою НХ+ОВ НЧ (рис. 4, крива 2 і криві 3 та 4) становить 210 і 230 днів відповідно. При цьому різниця в днях смерті останніх тварин для груп щурів із НХ та НХ+Мет була 190 днів, а для груп щурів із НХ та НХ+ОВ НЧ — 250 днів.

Достовірне збільшення виживаності щурів групи НХ+ОВ НЧ спостерігалось і щодо групи контрольних тварин (рис. 4, криві 1 і 4; $p < 0,05$). При цьому виживаність щурів групи НХ+Мет мала лише тенденцію до збільшення виживання у порівнянні з групою контрольних тварин (рис. 4, криві 1 і 3; $0,05 < p < 0,1$).

Таким чином, отримані дані демонструють здатність НЧ $GdVO_4/Eu^{3+}$ і Мет збільшувати виживаність щурів з НХ. Однак, враховуючи наші дані про менш виражену дію Мет на виживаність піддослідних щурів на пізніх етапах онтогенезу (див. рис. 4), дані інших дослідників про відсутність впливу метформіну на тривалість життя тварин [13], а також дані про його певну токсичність [14], дозволяють, на наш погляд, стверджувати, що наночастинок ортованадату гадолінію можуть бути перспективнішими для збільшення виживаності щурів з прискореним старінням. Підтвердженням цьому можуть бути раніше отримані в умовах *in vivo* дані про ефективну геропротекторну дію $GdVO_4/Eu^{3+}$ НЧ у сєнільних самців щурів [10], а також дані отримані *in vitro* про здатність цих наночастинок проявляти високу глутатіонпероксидазну та антирадикальну активність й мембранопротекторну дію [15].

Висновки. У щурів з прискореним старінням, що моделюється НХ у ранньому постнатальному онтогенезі, виявлено порушення прооксидантно–антиоксидантного балансу в печінці та крові та зниження виживаності піддослідних тварин. Тривале застосування калорійно обмеженої дієти, міметика калорійно обмеженої дієти — метформіну або наночастинок $GdVO_4/Eu^{3+}$ щурам із прискореним старінням нормалізувало прооксидантно-антиоксидантний баланс у досліджених тканинах та збільшувало виживаність цих тварин. При цьому ступінь збільшення виживаності була виражена більшою мірою при застосуванні калорійно обмеженої дієти та наночастинок $GdVO_4/Eu^{3+}$. Враховуючи отримані нами результати, а також розглянуті дані літератури про неоднозначність геропротекторної дії метформіну [13] та неприйнятність тривалого застосування калорійно обмеженої дієти у людей [12], на даний час ортованадатні наночастинок $GdVO_4/Eu^{3+}$ є більш перспективними для розробки засобів, що сповільнюють процес прискореного старіння організму.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Weindruch R., Sohal R.S. Seminars in medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. Caloric intake and aging. *N. Eng. J. Med.* 1997. **337**. P. 986—994. <https://doi.org/10.1056/NEJM199710023371407>
2. Yu B.P., Lim B.O., Sugano M. Dietary restriction downregulates free radical and lipid peroxide production: plausible mechanism for elongation of life span. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)* 2002. **48**, Iss. 4. P. 257—264. <https://doi.org/10.3177/jnsv.48.257>
3. Bozhkov A.I., Nikitchenko Yu.V., Al-Bahadly Ali M.M. Overeating in Early Postnatal Ontogenesis Forms Metabolic Memory and Reduces Lifespan. *J. Gerontol. Geriatr. Res.* 2016. **5**. 309. <https://doi.org/10.4172/2167-7182.1000309>
4. Фролькис В.В., Григоров Ю.Г., Писарчук К.Л., Медовар Б.Я. Влияние переедания в постнатальном периоде на старение и продолжительность жизни крыс. *Пробл. старения и долголетия.* 1992. **2**, № 4. С. 339—347.
5. Нікітченко Ю.В., Дзюба В.М., Попович А.С., Бондар В.В., Шеремет Г.О. Активність ензиматичної антиоксидантної системи у тканинах щурів за умов надмірного та обмеженого харчування. *Укр. біохім. журн.* 2009. **81**, № 6. С. 104—110.
6. Nikitchenko Yu.V., Klochkov V.K., Kavok N.S., Karpenko N.A., Sedyh O.O., Bozhkov A.I., Malyukin Yu.V., Semiozhenko V.P. Orthovanadate nanoparticles delay the accelerated aging in rats via the prevention of oxidative disturbances. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2020. № 7. С. 43—51. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2020.07.043>
7. Нікітченко Ю.В., Божков А.И. Калорийно ограниченная диета корректирует измененную прооксидантно-антиоксидантную систему при ускоренном старении. *Пробл. старения и долголетия.* 2016. **25**, № 2. С. 350—351.
8. Zyzdorzcyk C., Li N., Rigal E., Chehade H., Mosig D., Armengaud J.B., Rolle T., Krishnasamy A., Orozco E., Siddeek B., Juvet C., Vergely C., Simeoni U. Calorie restriction in adulthood reduces hepatic disorders induced by transient postnatal overfeeding in mice. *Nutrients.* 2019. **11**, № 11. P. 2796. <https://doi.org/10.3390/nu11112796>
9. Klochkov V.K., Malyshenko A.I., Sedyh O.O., Malyukin Y.V. Wet-chemical synthesis and characterization of luminescent colloidal nanoparticles: $ReVO_4 : Eu^{3+}$ ($Re = La, Gd, Y$) with rod-like and spindlelike shape. *Funct. Mat.* 2011. **18**, № 1. P. 111—115.
10. Nikitchenko Y.V., Klochkov V.K., Kavok N.S., Karpenko N.A., Nikitchenko I.V., Yefimova S.L., Bozhkov A.I. Comparative studies of orthovanadate nanoparticles and metformin on life quality and survival of senile Wistar rats. *Biol. Trace Elem. Res.* 2022. **200**, № 3. P.1237—1247. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02734-x>
11. Klochkov V.K., Grigorova A.V., Sedyh O.O., Malyukin Y.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. <https://doi.org/10.1007/s10812-012-9662-7>
12. Hofer S.J., Carmona-Gutierrez D., Mueller M.I., Madeo F. The ups and downs of caloric restriction and fasting: from molecular effects to clinical application. *EMBO Mol. Med.* 2022. **14**, № 1. P. e14418. <https://doi.org/10.15252/emmm.202114418>

13. Smith Jr, D. L., Elam Jr, C. F., Mattison J. A., Lane M. A., Roth G. S., Ingram D. K., Allison D. B. Metformin supplementation and life span in Fischer-344 rats. *J Gerontol. Biol. Sci.* 2010. **65**, № 5. P. 468—474. <https://doi.org/10.1093/gerona/gdq033>
14. Wang G.S., Hoyte C. Review of Biguanide (Metformin) Toxicity. *J Intensive Care Med.* 2019. **34**, № 11—12. P. 863—876. <https://doi.org/10.1177/0885066618793385>
15. Nikitchenko Y.V., Klochkov V.K., Kavok N.S., Averchenko K.A., Karpenko N.A., Nikitchenko I.V., Yefimova S.L., Bozhkov A.I. Anti-aging effects of antioxidant rare-earth orthovanadate nanoparticles in Wistar rats. *Biol Trace Elem. Res.* 2021. **199**, № 11. P. 4183—4192. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02531-y>

Надійшло до редакції 17.03.2023

REFERENCES

1. Weindruch, R. & Sohal, R. S. (1997). Seminars in medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. Caloric intake and aging. *N. Eng. J. Med.*, 337, pp. 986-994. <https://doi.org/10.1056/NEJM199710023371407>
2. Yu, B. P., Lim, B. O. & Sugano, M. (2002). Dietary restriction downregulates free radical and lipid peroxide production: plausible mechanism for elongation of life span. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*, 48, Iss. 4, pp. 257-264. <https://doi.org/10.3177/jnsv.48.257>
3. Bozhkov, A. I., Nikitchenko, Yu. V. & Al-Bahadly Ali M. M. (2016). Overeating in Early Postnatal Ontogenesis Forms Metabolic Memory and Reduces Lifespan. *J. Gerontol. Geriatr. Res.*, 5, 309. <https://doi.org/10.4172/2167-7182.1000309>
4. Frolkis, V. V., Grigorov, Yu. G., Pisarchuk, K. L. & Medovar, B. J. (1992). Influence of overnutrition in postnatal period on aging and life span. *Problems of aging and longevity*, 2, No. 4, pp. 339-347 (in Russian).
5. Nikitchenko, Yu. V., Dzuba, V. M., Popovich, A. S., Bondar, V. V. & Sheremet, G. O. (2009). Activity of enzymatic antioxidant system in the rat tissues under over- and restricted nutrition. *Ukrain. biochem. J.*, 81, No. 6, pp. 104-110 (in Ukrainian).
6. Nikitchenko, Yu. V., Klochkov, V. K., Kavok, N. S., Karpenko, N. A., Sedyh, O. O., Bozhkov, A. I., Malyukin, Yu. V. & Seminozhenko, V. P. (2020). Orthovanadate nanoparticles delay the accelerated aging in rats via the prevention of oxidative disturbances. *Dopov. Nac. akad. nauk Ukr.*, No. 7, pp.43-51. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2020.07.043>
7. Nikitchenko, Yu. V. & Bozhkov, A. I. (2016). Calorie restricted diet corrects altered prooxidant-antioxidant system at accelerated aging *Problems of aging and longevity*, 25, No. 2, pp. 350-351 (in Russian).
8. Zyzdorzcyk, C., Li, N., Rigal, E., Chehade, H., Mosig, D., Armengaud, J. B., Rolle, T., Krishnasamy, A., Orozco, E., Siddeek, B., Juvet, C., Vergely, C. & Simeoni, U. (2019). Calorie restriction in adulthood reduces hepatic disorders induced by transient postnatal overfeeding in mice. *Nutrients*, 11, No. 11, pp. 2796. <https://doi.org/10.3390/nu11112796>
9. Klochkov, V. K., Malysenko, A. I., Sedyh, O. O. & Malyukin, Y. V. (2011). Wet-chemical synthesis and characterization of luminescent colloidal nanoparticles: $\text{ReVO}_4 \cdot \text{Eu}^{3+}$ (Re = La, Gd, Y) with rod-like and spindle-like shape. *Funct. Mat.*, 18, No. 1, pp. 111-115.
10. Nikitchenko, Y. V., Klochkov, V. K., Kavok, N. S., Karpenko, N. A., Nikitchenko, I. V., Yefimova, S. L. & Bozhkov A. I. (2022). Comparative studies of orthovanadate nanoparticles and metformin on life quality and survival of senile Wistar rats. *Biol. Trace Elem. Res.*, 200, No. 3, pp.1237-1247. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02734-x>
11. Klochkov, V. K., Grigorova, A. V., Sedyh, O. O. & Malyukin, Y. V. (2012). Characteristics of $\text{nLnVO}_4 \cdot \text{Eu}^{3+}$ (Ln = La, Gd, Y, Sm) sols with nanoparticles of different shapes and sizes. *J. Appl. Spectrosc.*, 79, No. 5, pp. 726-730. <https://doi.org/10.1007/s10812-012-9662-7>
12. Hofer, S. J., Carmona-Gutierrez, D., Mueller, M. I., & Madeo, F. (2022). The ups and downs of caloric restriction and fasting: from molecular effects to clinical application. *EMBO Mol. Med.*, 14, No. 1, pp. e14418. <https://doi.org/10.15252/emmm.202114418>
13. Smith Jr, D. L., Elam Jr, C. F., Mattison, J. A., Lane, M. A., Roth, G. S., Ingram, D. K. & Allison, D. B. (2010). Metformin supplementation and life span in Fischer-344 rats. *J Gerontol. Biol. Sci.*, 65, No. 5, pp. 468-474. <https://doi.org/10.1093/gerona/gdq033>
14. Wang, G. S. & Hoyte, C. (2019). Review of Biguanide (Metformin) Toxicity. *J Intensive Care Med.*, 34, No. 11-12, pp. 863-876. <https://doi.org/10.1177/0885066618793385>

15. Nikitchenko, Y. V., Klochkov, V. K., Kavok, N. S., Averchenko, K. A., Karpenko, N. A., Nikitchenko, I. V., Yefimova, S. L. & Bozhkov, A. I. (2021). Anti-aging effects of antioxidant rare-earth orthovanadate nanoparticles in Wistar rats. *Biol Trace Elem. Res.*, 199, pp. 4183-4192. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02531-y>

Received 17.03.2023

Yu. V. Nikitchenko¹, SC 6506421182
V.K. Klochkov¹, <https://orcid.org/0000-0002-8080-1195>
N.S. Kavok¹, <https://orcid.org/0000-0002-2429-2832>
N.A. Karpenko¹, <https://orcid.org/0000-0001-9709-3511>
O.O. Sedyh¹, <https://orcid.org/0009-0004-2136-5209>
I.V. Nikitchenko², <https://orcid.org/0000-0001-5858-3382>
A.I. Bozhkov², <https://orcid.org/0000-0001-8418-5716>
S.L. Yefimova¹, <https://orcid.org/0000-0003-2092-1950>
V.P. Semynozhenko³, <https://orcid.org/0000-0002-7877-8811>

¹ STC "ISC", Institute for Scintillation Materials of the NAS of Ukraine, Kharkiv

² V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv

³ STC "ISC" of the NAS of Ukraine, Kharkiv

E-mail: kavok@isma.kharkov.ua

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF THE ANTI-AGING EFFECT OF ORTHOVANADATE NANOPARTICLES, METFORMIN, AND CALORIE-RESTRICTED DIET IN EXPERIMENTAL ACCELERATED AGING OF RATS

The effects of orthovanadate nanoparticles ($GdVO_4/Eu^{3+}$ NPs (8×25 nm)), a calorie-restricted diet, and the calorie restriction-mimetic metformin on survival and the prooxidant-antioxidant balance in the liver and blood of male Wistar rats, in which accelerated aging was modeled under overfeeding in early postnatal ontogeny, were investigated. The survival rate of rats with accelerated aging was found to be lower than that of control animals. Additionally, the rate of formation of superoxide radicals and the content of lipid hydroperoxides were higher in the mitochondria and microsomes of the liver and blood serum of young overfeeding rats, while the activity of glutathione peroxidase and the content of GSH were significantly lower than in control animals. Long-term administration of nanoparticles, a calorie-restricted diet, or metformin to rats with accelerated aging normalized the prooxidant-antioxidant balance in the studied tissues and significantly increased the survival rate of these experimental animals. Notably, the increase in survival was more pronounced due to the calorie-restricted diet and nanoparticle application. Considering the literature data on the inadmissibility of long-term use of a low-calorie diet in humans, as well as the ambiguity of the literature data on the geroprotective effect of metformin, the results obtained lead to the conclusion that $GdVO_4/Eu^{3+}$ nanoparticles are currently considered more promising for developing means to slow down accelerated aging in an organism.

Keywords: $GdVO_4/Eu^{3+}$ nanoparticles, calorie-restricted diet, metformin, accelerated aging, rats, survival, prooxidant-antioxidant balance.