

Risikovurdering af anvendelsen af yttrium(III)oxid (Y_2O_3) som fordøjelsesmarkør i forsøg med grise

Rådgivningsnotat fra DCA – National Center for Fødevarer og Jordbrug

Helle Nygaard Lærke

Institut for Husdyr – og veterinærvidenskab

Datablad

Titel:	Risikovurdering af anvendelsen af yttrium(III)oxid (Y_2O_3) som fordøjelsesmarkør i forsøg med grise
Forfatter(e):	Seniorforsker, PhD. Helle Nygaard Lærke, Institut for Husdyr – og Veterinærvidenskab
Fagfællebedømmelse:	Sektionsleder, Lektor, PhD. Jan Værum Nørgaard, Institut for Husdyr – og Veterinærvidenskab
Kvalitetssikring, DCA:	Chefkonsulent Klaus Horsted, DCA Centerenheden
Rekvirent:	Fødevarestyrelsen
Dato for bestilling/levering:	17.08.2022/ 06.09.2022
Journalnummer:	2022-0411977
Finansiering:	Besvarelsen er udarbejdet som led i "Rammeaftale om forskningsbaseret myndighedsbetjening" indgået mellem Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri (FVM) og Aarhus Universitet under ID nr. 22-H3-01-04 "Ydelsesaftale Husdyrproduktion 2022-2025".
Ekstern kommentering:	Nej
Eksterne bidrag:	Nej
Kommentarer til besvarelse:	<p>Der er fra forfatters side gjort opmærksom på, at den korrekte notation for Y_2O_3 er yttrium(III)oxid</p> <p>Notatet præsenterer resultater, som ved notatets udgivelse ikke har været i eksternt peer review eller er publiceret andre steder. Ved en evt. senere publicering i tidsskrifter med eksternt peer review vil der derfor kunne forekomme ændringer.</p>
Citeres som:	Lærke, H.N. 2022. Risikovurdering af anvendelsen af yttrium(III)oxid (Y_2O_3) som fordøjelsesmarkør i forsøg med grise. 11 sider. Rådgivningsnotat fra DCA – Nationalt Center for Fødevarer og Jordbrug, Aarhus Universitet, leveret: 06.09.2022.
Rådgivning fra DCA:	Læs mere på https://dca.au.dk/raadgivning/

1 Baggrund

Fødevarestyrelsen har modtaget en forespørgsel om at anvende yttrium(III)oxid (Y_2O_3) som fordøjelsesmarkør i forsøg med grise.

Kort beskrivelse af forsøget: Formålet med forsøget er at finde brugbare alternativer til titaniumdioxid som fordøjelsesmarkør. Der ønskes udført fordøjelighedsforsøg med grise (60 kg), hvor yttrium(III)oxid (Y_2O_3) og titandioxid testes mod hinanden. Dette gøres ved at tildele kendte mængder af markørerne i foderet (der tilsættes maksimalt 1 g yttrium(III)oxid/kg foder) i samlet set 12 dage. Herefter opsamles alt gødning. Dette skal klarlægge, om 100% af den i foderet tilsatte markør kan genfindes i gødningen, samt hvilke procedurer der skal til for at opnå tilstrækkelig sikkerhed for resultaterne (arbejdsprocedurer, antal prøver og kemiske analyser).

Der ønskes en risikovurdering af anvendelsen af yttrium(III)oxid som fordøjelsesmarkør i forsøg med grise på 60 kilo, altså om brugen af stoffet er farligt for grisene.

Om muligt ønskes en ekstrapolering fra grise på 60 kilo til andre aldersgrupper af grise.

Der ønskes endvidere en risikovurdering af, om slagtekroppe fra grise, der har indtaget yttrium(III)oxid som fordøjelsesmarkør, sikkert kan indgå i fødekæden.

Fødevarestyrelsen forestiller sig en leverance i form af et kort svar til brug i styrelsen.

2 Materiale og metoder

Besvarelsen baserer sig på tilgængelig litteratur og beregning af eksponering ved angivne max. dosis

2.1 Litteratursøgning

Der er foretaget litteratursøgning på Web of Science med søgeordene:

1. Yttrium and oxide - 9193 resultater
2. 1 + (pigs or rats or mice) - 51 resultater
3. 1 + (tox* or safety) - 179 resultater
4. 1 + 2 + 3 - 23 resultater
5. 1 + digestibility - 51 resultater
6. 1 + (marker and recovery) - 5 resultater

2-6 er screenet for relevans hvoraf 70 er gransket yderligere.

2.2 Beregning af eksponering

Der er foretaget en forventelig eksponering til Y_2O_3 under forudsætning af en dosering på 1 gram per kg foder og gængse foderindtag i forskellige kategorier af grise.

Endvidere er der foretaget en beregning af forventelig vævseksponering baseret på dyrenes vægt. Beregningerne er foretaget som følger:

Max indtag af Y_2O_3 per dag:

$$I_{\max}/d = FE/d / FE/kg \times Y_2O_3 \text{ g/kg,}$$

hvor FE/d er norm for energiindtag/dag udtrykt i foderenheder (FE), FE/kg er energitætheden af foderet udtrykt i FE/kg foder, og Y_2O_3 g/kg er den maksimale koncentration af Y_2O_3 i foder (1 g/kg).

$$I_{\max, \text{ total}} = I_{\max}/d \times \text{antal dage,}$$

hvor eksponeringsperioden er sat til 12 dage.

I praksis vil der over en 12 dages periode ske en vækst og dermed øget foder indtagelse. Der er af hensyn til overskueligheden i beregningerne for de enkelte dyrekategorier ikke taget hensyn til dette.

Endelig er der foretaget et estimat på den maksimale mængde absorberet Y_2O_3 . Der foreligger ikke nogen studier af absorption af Y_2O_3 hos grise. Estimatet er derfor sat som en maksimalt forventet vævseksponering på baggrund af Y_2O_3 s fysisk-kemiske egenskaber (afsnit 3.1) og data for genfinding i forsøg med laks.

3 Resultater

3.1 Fysisk-kemiske karakteristika af Yttrium(III) oxid

Yttrium (Y, atomnummer 39) tilhører gruppen sjældne jordarter. Trivalent yttrium danner sammen med oxygen, Dyttriumtrioxid, med formlen Y_2O_3 , molekylvægt på 225.81 g/mol, i CAS NR. 1314-36-9. I det følgende betegnet Yttriumoxid, men betegnes også som Yttria.

Yttrium oxid er et fast, hvidt lugtfrit pulver, der er uopløselig i vand (< 1 mg/l).

3.2 Sikkerhedsoplysninger fra sikkerhedsdatablade

Leverandørers sikkerhedsdatablade er ikke fuldstændigt overensstemmende, og kan skyldes mangelfuld opdatering. Sigma-Aldrich angiver for produkt nummer [205168](#), at yttriumoxid ikke skal klassificeres og mærkes som farligt stof, og ikke indeholder komponenter, der anses for at være enten persistente, bioakkumulerende og toksiske (PBT).

3.2.1 Oplysninger om toksikologiske virkninger fra sikkerhedsdatablade

Akut toksicitet: LD50 Oralt - Rotte - han og hun - > 5.000 mg/kg, LD50 Intraperitonalt. - Rotte - 230 mg/kg, LC50 Indånding: - Rotte - han og hun - 4 h - > 5,09 mg/l - støv/tåge, Hud: Ingen data tilgængelige.

Sigma-Aldrich angiver at produktnummer [205168](#) er svagt irriterende på øjnene (test i kanin), mens ThermoFischer Scientific angiver at deres tilsvarende produkt [194610500](#) forårsager hudirritation, alvorlig øjenirritation og kan medføre luftvejsirritation. Samstemmende angiver [Sigma-Aldrich](#), [ThermoFischer Scientific](#) og [Carl Roth](#), at stoffet i ren form IKKE skal klassificeres som akut toksisk, hudætsende/hudirriterende, fremkaldende alvorlig øjenskade eller øjenirritation, respiratorisk eller hudsensibiliserende, kimcellemutagen, carcinogen., reproduktionstoksis, specifikt målorgantoksisk ved enkel eller gentagen eksponering eller aspirationsfare, men at stoffets toksiske egenskaber ikke er fuld belyst.

3.3 Anvendelse som fordøjelighedsmarkør og genfinding

Yttriumoxid er udbredt anvendt som fordøjelsesmarkør i fordøjelighedsforsøg med fisk¹ og har været rapporteret anvendt i andre dyrearter så som kvæg, hunde, ræv og mink². fitter og katte³.

Der er meget begrænset information om anvendelse af yttriumoxid som fordøjelsesmarkør hos grise, hvor andre markører såsom titaniumdioxid, krom(III)oxid, og syreuopløselig aske (celite) har været mere udbredt.

Austreng et al.¹ har vist at yttrium oxid kan delvist opløses i svag syre, men udfælder næsten fuldstændigt ved neutralisering, svarende til de fysiologiske betingelser i mavetarmkanalen. Studiet viste en fuldstændig genfinding af markøren i fæces hos regnbueørred (ratio mellem fæces og foder 1.04 ± 0.05) ved en koncentration på 101.3 mg/kg fodertørstof) som indikation på at markøren er valid og ikke absorberes. I et genfindingsforsøg med dosis fra 0.01 til 10 g yttrium oxid/kg foder fandt Ward et al.⁴ den højeste genfinding

ved 1 g/kg foder (96.0 ± 0.3 %). Samstemmende fandt Vhile et al.² en gennemsnitlig genfinding af yttriumoxid på $91.9\% + 1.2$ % på tværs af dyrearterne hund, ræv og mink ved en iblanding på 0.1 g/kg foder. Det skal bemærkes at en genfinding < 100 % ikke er udtryk for absorption, men kan være foranlediget af usikkerhed i analysen af yttriumoxid i foder og fæces. I anførte forsøg er genfindingen ikke signifikant forskellig fra 100 % ved en koncentration på 1 g/kg foder. Storebakken et al. viste at ca. 98 % af yttriumoxid tilsat foderet i en koncentration på 100 mg/kg foder blev opsamlet indenfor 27-33 timer, mens de sidste 1-2 % kunne tilbageholdes i mavetarmkanalen i op til 81 timer⁵

Yttriumoxid har været anvendt som ekstern fortyndingsmarkør (1 g/kg foder) i et pilotforsøg med anvendelse af dobbeltmarkører (15 mg lanthanumoxide/dag som intern markør) til bestemmelse af individuelt foderindtag med 7 dages tilvænning og 3 dages opsamling hos smågrise⁶

3.4 Eksponering

På baggrund af oplysningerne i bestillingen, hvor der angives en dosis på maksimalt 1 g/kg foder i 12 dage, er der regnet på eksponering.

Som det fremgår af Tabel 1, er det daglige indtag for det i forespørgslen angivne vægtinterval 32.5-32.7 g/kg kropsvægt/dag. For de øvrige kategorier fra fravænningsgrise til diegivende søer 14.6-47.6 mg/kg kropsvægt/dag. Over en 12 dages periode vil det akkumulerede indtag være mindre end 400 mg/kg kropsvægt for det angivne vægtinterval, mens eksponeringen estimeres til 175-566 mg/kg kropsvægt for de øvrige kategorier.

Der foreligger ikke studier, som specifikt har undersøgt genfinding i gødning, absorption eller akkumulering af yttriumoxid i væv hos grise.

På baggrund af yttriums lave vandopløselighed (< 1 mg/l) må det dog påregnes at absorptionen er yderst begrænset (se dog afsnit 3.5.1). I estimater for vævseksponering er absorptionen derfor sat til maksimalt 1 %, og er antageligt langt lavere, svarende til EFSA's vurdering af Titaniumdioxid.

Studier i rejer har vist at store partikler (> 1 μ m) af oxider af sjældne jordmetaller (Y og Yb) opfylder betingelser for anvendelse som fordøjelsesmarkør, mens nanopartikler (< 100 nm) tilbageholdes i mavetarmkanalen (hepatopancreas) længere end partikler > 400 nm⁷.

3.5 Sundhedsmæssige aspekter

På baggrund af den tilgængelige litteratur er der ikke indikationer på, at yttriumoxid i de anvendte doser har en skadelig virkning på grisene. Den største eksponering vil være i mavetarmkanalen, idet absorptionen må anses for værende meget lav (< 1 %). De i Tabel 1 beregnede værdier for absorption og akkumulering er baseret på ensartet fordeling i alle væv. Se dog afsnit 3.5.1.

Tabel 1: Estimerer for daglig indtag, akkumuleret indtag over 12 dage, samt maksimalt estimeret daglig og akkumuleret absorption af Y_2O_3 .

Dyre-kategori	Krops-vægt	Energi-indtag	Energi-tæthed	Foder-indtag	Daglig Y_2O_3 indtag ¹	Akkumuleret Y_2O_3 indtag ²	Relativt daglig-indtag	Relativt akkumuleret indtag ²	Absorption ³	Akkumuleret absorption ^{2,3}	Relativ daglig absorption	Relativ akkumuleret absorption ^{2,3}
	kg	FE/d	FE/kg foder	kg/d	g/d	g	mg/kg BW/d	mg/kg BW	mg/d	mg	mg/kg BW/d	mg/kg BW
<i>Slagtegrise i angivet forsøgsinterval</i>												
Start	60	2.1	1.07	2.0	1.96	23.6	32.7	393	19.6	236	0.33	3.9
Slut ^{2,4}	72	2.5	1.07	2.3	2.34	28.0	32.5	389	23.4	280	0.32	3.9
<i>Drægtige søer</i>												
Start, 3. læg	190	3.0	1.00	3.0	3.00	36.0	15.8	189	30.0	360	0.16	1.9
Slut, 3. læg	240	3.5	1.00	3.5	3.50	42.0	14.6	175	35.0	420	0.15	1.8
<i>Diegivende søer</i>												
Slutfase	190	9.5	1.06	9.0	8.96	107.5	47.2	566	89.6	1075	0.47	5.7
<i>Fraværende grise (7-9 kg)</i>												
	8	0.35	1.18	0.3	0.30	3.6	37.5	450	3.0	36	0.38	4.5
<i>Smågrise (9-30 kg)</i>												
ved 9 kg	9	0.35	1.17	0.3	0.30	3.6	33.2	399	3.0	36	0.33	4.0
ved 30 kg	30	1.4	1.17	1.2	1.20	14.4	39.9	479	12.0	144	0.40	4.8
<i>Slagtegrise, nedre og øvre vægtinterval</i>												
Start	30	1.4	1.07	1.3	1.31	15.7	43.6	523	13.1	157	0.44	5.2
Slut	140	3.0	1.07	2.8	2.80	33.6	20.0	240	28.0	336	0.20	2.4

¹Ved 1 g Y_2O_3 per kg foder

²Ved 12 dages foderindtag

³Under antagelse af 1 % absorption af Y_2O_3

⁴Ved 1 kg daglig tilvækst

3.5.1 Nanopartikler

Den øgede anvendelse af og bevågenhed omkring sundhedsmæssige aspekter af nanopartikler af metaller vedrører også yttriumoxid. I det følgende angives konklusioner på fundne studier.

Et *in vitro* studium med primære osteoblaster høstet fra mus, viste at cytotoxicitet blev øget med højere koncentration og mindre partikelstørrelse (60, 100 og 300 nm) af yttriumoxid nanopartikler (YNP) målt ved

øget mitrokondielt membranpotentiale, caspase-3 aktivitet, apoptose og dannelse af reaktive oxygen species (ROS)⁸, og ved intravenøs injektion af YNP i mus har der været vist skader på knoglevæv forårsaget af forstyrret intracellulær fosforbalance i knoglemarvsceller⁹.

Modsat har YNP vist beskyttende og antioxidative egenskaber; Eksempelvis har intraperitoneal injektion af YNP vist beskyttende effekt mod skader på bugspytkirtlen forårsaget af oxidativ stress induceret af pesticidet Diazinon hos rotter¹⁰, og på markører for oxidativ stress i hjernen hos rotter behandlet med 45 mg/kg BW 1 gang dagligt i 2 uger¹¹. Intraperitoneal injektion (1 eller 3 mg/kg dagligt i 5 dage) hæmmede også det oxidative og inflammatoriske respons hos rotter med akut pankreatitis induceret af cerulein¹². Endvidere har injektion YNP i øjnene vist modvirkning (antioxidative effekter) af fotoreceptordød i model for retina-degeneration hos Albino mus (Balb/C)¹³.

Der er fundet et meget begrænset antal studier med peroral indgivelse af yttrium oxid, og kun 2 artikler, som specifikt undersøger toksikologiske effekter og bioakkumulering i væv. I albino Wistar rotter undersøgte man indgivelse af 250, 500 and 1000 mg/kg kropsvægt af hhv. mikropartikler ($1.50 \pm 41.295 \mu\text{m}$) og nanopartikler ($83.63 \pm 17.48 \text{ nm}$)¹⁴. Analyse af fordelingen i væv (lever, nyrer, blod, hjerne, hjerte, milt og lunger) 4, 24, 48 and 72 timer efter enkelt oral dosering af 250, 500 eller 1000 mg/kg kropsvægt ikke var højere end baggrunds niveauet hos ikke-eksponerede rotter ($< 1 \mu\text{g/g}$ væv), mens højere koncentrationer blev fundet ved eksponering med 500 og 1000 mg/kg kropsvægt af YNP. Koncentrationen i urin var heller ikke forøget, hvilket indikerer lav absorption. Der blev vist DNA skader i perifere blod leukocytter og leverceller og mikronucleus formation i knoglemarv og perifere blodcellers ved den højeste dosis af nanopartikler men ikke af mikropartikler samtidig med ændringer i aspartat- og alanintransaminase, alkalisk fosfatase, malondialdehyd, superoxide dismutase, reduceret niveau af glutathione, catalase og laktatdehydrogenase levels i serum, lever og nyrer kun ved højeste dosering af nanopartikler.

De samme forfattere har præsenteret et opfølgende studium med gentagen daglig dosering i 28 dage med 30, 120 and 480 mg/kg kropsvægt af hhv. nanopartikler ($75.54 \pm 15.62 \text{ nm}$) og mikropartikler ($1.82 \pm 42.31 \mu\text{m}$)¹⁵. Her fandtes en lidt højere koncentration i væv af mikropartikler end hos ueksponerede rotter dog med koncentrationer på $< 1 \text{ mg/kg}$ væv og uden effekt af dosis samt langt lavere end ved nanopartikler. Andelen af indtaget yttrium oxid blev også angivet i en tabel i artiklen, som gengivet nedenfor¹⁵.

Table 11. The percentage of Y recovered in liver, kidney, spleen, intestine, heart, blood, brain, lungs, urine and faeces from the various administered doses of Y₂O₃ NPs and MPs in male Wistar rats after 28 day repeated oral exposure

Treatments	Dose (mg/kg bw/day)	Male (% of the administered doses)									
		Liver	Kidney	Blood	Intestine	Lungs	Spleen	Heart	Brain	Urine	Faeces
Control ^a	–										
Y ₂ O ₃ NPs	30	0.82	0.72	0.53	0.3	0.18	0.11	0.06	0.01	53.4	26.4
	120	0.86	0.74	0.56	0.52	0.20	0.12	0.051	0.02	56.14	27.2
	480	1.10	0.82	0.62	0.56	0.22	0.14	0.052	0.04	57.8	25.2
Y ₂ O ₃ MPs	30	0.46	0.36	0.26	0.20	0.04	0.02	0.04	0.005	5.52	74.7
	120	0.48	0.39	0.32	0.32	0.08	0.04	0.03	0.018	5.62	75.1
	480	0.52	0.41	0.35	0.36	0.18	0.05	0.02	0.022	6.02	75.3

^aMilli-Q water.

Det bemærkes at andelen af yttriumoxid genfundet i fæces er væsentligt lavere end studier i fisk¹ hvilket kan skyldes at det er en anden kilde med større partikler, som anvendes i fordøjelighedsforsøgene. Samstemmende med det akutte forsøg¹⁴ findes det at nanopartikler medfører en væsentlig højere andel udskilt via urin og lavere andel udskilt via fæces, hvilket sammen med dobbelt så høje koncentrationer i væv indikerer, at nanopartikler absorberes i væsentlig højere grad.

Den i forespørgslen angivne dosering svarer til niveauet for laveste dosering i forsøget med rotter.

Sigma-Aldrich forhandler produkter af yttriumoxid med angivelse af partikelstørrelse; keramisk yttrium oxid, 5-10 µm middel-partikelstørrelse og nanopulver <50 nm. Der er for Sigma-Aldrichs produktnummer [205168](#) ikke angivet partikelstørrelsesfordeling, hvorfor der ikke kan foretages en vurdering af eventuelle effekter forårsaget af forekomst af nanopartikler i produktet.

4 Konklusion

Stoffet kræver ingen mærkning.

Der er ikke rapporteret akutte skadelige virkninger af oral dosering af stoffet ved de i forespørgslen angivne doseringer.

Stoffet kan i ren form give anledning til irritation af øjne og luftveje.

Tidligere studier med anvendelse af yttriumoxid i fisk har vist en høj genfindelse i gødningen, som sammen med stoffets lave opløselighed indikerer, at en meget lille fraktion af stoffet absorberes.

Studier af mikropartikler viser dog at mere end 1 % af disse ved gentagen eksponering blev absorberet i rotter. Koncentrationen i væv var her < 1 mg/kg.

Der er ikke rapporteret cytotoxiske effekter af mikropartikler, som det er tilfældet for nanopartikler, og der kan på baggrund heraf ikke forventes skade på grisene eller risiko ved indtagelse af produkter heraf, såfremt det produkt, der ønskes anvendt ikke indeholder nanopartikler.

Partikelstørrelsesfordeling og hermed andel af nanopartikler er ikke oplyst, hvorfor der ikke kan foretages en mere konkret faglig vurdering af risiko.

5 Referencer

1. Austreng E, Storebakken T, Thomassen MS, et al. Evaluation of selected trivalent metal oxides as inert markers used to estimate apparent digestibility in salmonids. *Aquaculture* 2000; 188: 65-78. DOI: 10.1016/S0044-8486(00)00336-7.
2. While SG, Skrede A, Ahlstrøm Ø, et al. Yttrium oxide (Y₂O₃) as an inert marker in digestibility studies with dogs, blue foxes and mink fed diets containing different protein sources. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 2007; 91: 381-389. DOI: 10.1111/j.1439-0396.2006.00665.x.
3. Sundling L, Ahlstrøm Ø and Tauson A-H. Yttrium oxide as an inert marker for nutrient digestibility in ferrets (*Mustela putorius furo*), mink (*Neovison vison*) and cats (*Felis catus*). In: *Proceedings of the Xth International Scientific Congress in fur animal production* 2012.
4. Ward DA, Carter CG and Townsend AT. The use of yttrium oxide and the effect of faecal collection timing for determining the apparent digestibility of minerals and trace elements in Atlantic salmon (*Salmo salar*, L.) feeds. *Aquaculture Nutrition* 2005; 11: 49-59.
5. Storebakken T, Kvien IS, Shearer KD, et al. Estimation of gastrointestinal evacuation rate in Atlantic salmon (*Salmo salar*) using inert markers and collection of faeces by sieving: evacuation of diets with fish meal, soybean meal or bacterial meal. *Aquaculture* 1999; 172: 291-299. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0044-8486\(98\)00501-8](https://doi.org/10.1016/S0044-8486(98)00501-8).
6. Kim JC, Heo JM, Nicholls RR, et al. The use of trivalent metal markers for estimating the individual feed intake of young pigs. *Livestock Science* 2010; 133: 70-73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2010.06.028>.
7. Wade NM, Bourne N and Simon CJ. Influence of marker particle size on nutrient digestibility measurements and particle movement through the digestive system of shrimp. *Aquaculture* 2018; 491: 273-280. DOI: 10.1016/j.aquaculture.2018.03.039.
8. Zhou G, Li Y, Ma Y, et al. Size-dependent cytotoxicity of yttrium oxide nanoparticles on primary osteoblasts in vitro. *Journal of Nanoparticle Research* 2016; 18. DOI: 10.1007/s11051-016-3447-5.
9. Gao CY, Jin Y, Jia G, et al. Y₂O₃ Nanoparticles Caused Bone Tissue Damage by Breaking the Intracellular Phosphate Balance in Bone Marrow Stromal Cells. *Acs Nano* 2019; 13: 313-323. DOI: 10.1021/acsnano.8b06211.
10. Khaksar MR, Rahimifard M, Baeeeri M, et al. Protective effects of cerium oxide and yttrium oxide nanoparticles on reduction of oxidative stress induced by sub-acute exposure to diazinon in the rat pancreas. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2017; 41: 79-90. DOI: 10.1016/j.jtemb.2017.02.013.
11. Navaei-Nigjeh M, Khaksar MR, Rahimifard M, et al. Evaluation of oxidative stress biomarkers in rat brain exposed to diazinon and yttrium oxide nanoparticles. *Toxicology Letters* 2017; 280: S189-S189. DOI: 10.1016/j.toxlet.2017.07.533.
12. Khurana A, Anchi P, Allawadhi P, et al. Yttrium oxide nanoparticles reduce the severity of acute pancreatitis caused by cerulein hyperstimulation. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 2019; 18: 54-65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.02.018>.
13. Mitra RN, Merwin MJ, Han Z, et al. Yttrium oxide nanoparticles prevent photoreceptor death in a light-damage model of retinal degeneration. *Free Radical Biology and Medicine* 2014; 75: 140-148. Article. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.07.013.
14. Panyala A, Chinde S, Kumari SI, et al. Assessment of genotoxicity and biodistribution of nano- and micron-sized yttrium oxide in rats after acute oral treatment. *Journal of Applied Toxicology* 2017; 37: 1379-1395. DOI: 10.1002/jat.3505.
15. Panyala A, Chinde S, Kumari SI, et al. Comparative study of toxicological assessment of yttrium oxide nano- and microparticles in Wistar rats after 28 days of repeated oral administration. *Mutagenesis* 2019; 34: 181-201. DOI: 10.1093/mutage/gey044.