

СЕЛЕН В НАНОФОРМЕ: ТОКСИЧНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Трухан И.С., Шурыгин М.Г.

ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Иркутск, Россия

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящён обобщению данных о токсичности и безопасности применения наноразмерных форм селена. Показано, что в природе селен существует преимущественно в виде селената (Se^{6+}), селенита (Se^{4+}), селенида (Se^{2-}) и элементарного селена (Se^0); при этом последний нерастворим в водных средах, менее токсичен и биологически инертен. В виде наноразмерных частиц элементарный селен не только является биосовместимым, но и обладает противоопухолевой, антимикробной активностью.

Показано, что элементарный селен в форме наночастиц может модулировать активность антиоксидантной системы и системы детоксикации. Продемонстрирован дозозависимый эффект действия селена в наноразмерной форме. Приведены данные о том, что в высоких концентрациях (выше 2 мг Se на кг веса животного) наночастицы селена способны вызывать развитие селен-индуцированной токсичности у млекопитающих.

Показано, что элементарный селен в форме наночастиц может влиять на иммунорегуляцию, репродуктивную функцию, работу почек и печени, модулировать активность антиоксидантной системы и системы детоксикации, а также в высоких концентрациях (выше 2 мг Se на кг веса животного) вызывать развитие селен-индуцированной токсичности как у млекопитающих, так и у рыб. При этом для последних было показано, что наночастицы селена являются более токсичными, чем неорганический селен, и вызывают более острую реакцию организма на воздействие даже низкими концентрациями, возможно, связанную с гипераккумуляцией селена в тканях, что ещё раз напоминает о необходимости учёта проблем экотоксичности нанокompозитов селена.

Ключевые слова: наночастицы селена, токсичность, экотоксичность

Для цитирования: Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Трухан И.С., Шурыгин М.Г. Селен в наноформе: токсичность и безопасность. *Байкальский медицинский журнал*. 2022; 1(1): 24-32. doi: 10.57256/2949-0715-2022-1-1-24-32

SELENIUM IN NANOFORM: TOXICITY AND SAFETY

Shurygina I.A., Dremina N.N., Trukhan I.S., Shurygin M.G.

Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

The review is devoted to the compilation of data on the toxicity and safety of using nanosized forms of selenium. It is shown that in nature selenium exists mainly in the form of selenate (Se^{6+}), selenite (Se^{4+}), selenide (Se^{2-}) and elemental selenium (Se^0), while the latter is insoluble in aqueous media, less toxic and biologically inert. Elemental selenium in the form of nanosized particles is not only biocompatible, but also has antitumor and antimicrobial activity.

It was shown that elemental selenium in the form of nanoparticles can modulate the activity of the antioxidant and detoxification systems. A data on the dose-dependent effect of selenium in nanosized form was presented. It was demonstrated that selenium nanoparticles in high concentrations (above 2 mg of Se per 1 kg of animal weight) can cause the development of selenium-induced toxicity in mammals.

It was shown that elemental selenium in the form of nanoparticles can affect immunoregulation, reproductive function, kidney and liver function, can modulate the activity of the antioxidant and detoxification systems, and in high concentrations (above 2 mg of Se per 1 kg of animal weight) it can cause the development of selenium-induced toxicity both in mammals and fish. At the same time, it was shown that for fish selenium nanoparticles are more toxic than inorganic selenium and cause a more acute reaction of the body to exposure to even low concentrations, which is possibly associated with hyperaccumulation of selenium in tissues. This fact once again reminds us of the need to take into account the problems of ecotoxicity of selenium nanocomposites.

Key words: *selenium nanoparticles, toxicity, ecotoxicity*

For citation: Shurygina I.A., Dremina N.N., Trukhan I.S., Shurygin M.G. Selenium in nanoform: Toxicity and safety. *Baikal Medical Journal*. 2022; 1(1): 24-32. doi: 10.57256/2949-0715-2022-1-1-24-32

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня нанотехнологии затрагивают практически все сферы деятельности, среди которых одно из приоритетных мест занимает медицина. Благодаря малому размеру, площади и модификации поверхности, а также поверхностному заряду, лучшей растворимости и своей многофункциональности наночастицы являются уникальными биологически активными объектами. Их применение позволяет решать многие биофармацевтические и фармакокинетические проблемы. Наночастицы повышают терапевтическую эффективность препаратов, улучшают водорастворимость соединений, позволяют целенаправленно доставлять лекарства [1–4], обладают уникальными свойствами, не характерными для веществ, входящих в состав наноконструктов в ненадлежащем состоянии [5, 6].

Особое место занимают наноконструкты, содержащие эссенциальные вещества, которые входят в состав ферментных систем млекопитающих. Немаловажную роль среди них играет селен (Se). Это незаменимый биологически активный микроэлемент, входит в состав селенопротеинов [7]. Так, в качестве селеноцистеина Se входит в состав антиоксидантных ферментов, таких как глутатионпероксидаза, тиоредоксина редуктаза и селенопротеин Р. В этих ферментах Se действует как редокс-центр и необходим для поддержания биохимической активности ферментов. Также Se участвует в поддержании окислительно-восстановительного гомеостаза, воспалительных и иммунологических реакций за счёт регуляции экспрессии воспалительных генов на эпигенетическом уровне [8], углеводном обмене, проявляет высокую реактивность к окислителям [9, 10], влияет на репродуктивное здоровье, поддержание функции мозга при болезни Альцгеймера [11], а также обладает нейропротективными свойствами [12], противоопухолевой активностью, выступая в качестве индуктора апоптоза раковых клеток [13–15], является высокоэффективным антиоксидантом пролонгированного действия в регенеративной медицине [16–20].

Дефицит Se связан с многочисленными заболеваниями человека [21]. В то же время избыточное содержание Se может быть токсичным и приводить к селенозу.

За последние десятилетия проведено много исследований, которые позволили выявить значительный биомедицинский потенциал наночастиц селена. Однако наряду с благоприятными результатами очень важно изучить негативное влияние и возможные побочные эффекты, связанные с использованием наноселена.

Наночастицы способны проникать в организм человека ингаляционным, пероральным, парентеральными путями и взаимодействовать с внутриклеточными структурами и макромолекула-

ми в течение длительного времени. Затем наночастицы могут распределяться в различные органы, где они способны оставаться в той же структуре или модифицироваться, метаболизироваться. К сожалению, на сегодняшний день не существует однозначной информации о том, являются ли наночастицы абсолютно безопасными для человека или обладают определённой токсичностью. Таким образом, изучение абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции наночастиц, механизмов взаимодействия с живыми системами необходимо для понимания их активности, поведения в биологических системах и потенциальной опасности *in vivo*.

ФОРМЫ СУЩЕСТВОВАНИЯ СЕЛЕНА

В природе селен существует преимущественно в виде селената (Se^{6+}), селенита (Se^{4+}), селенида (Se^{2-}) и элементарного селена (Se^0), при этом последний нерастворим в водных средах, менее токсичен и биологически инертен. Однако было обнаружено, что в виде наноразмерных частиц элементарный селен не только является биосовместимым, но и обладает рядом биологических активностей (противоопухолевой, антимикробной, протекторной) [22–25].

ТОКСИЧНОСТЬ СЕЛЕНА В НАНОФОРМЕ ДЛЯ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Подавляющее большинство исследований свидетельствуют о том, что элементарный селен в виде наночастиц является для млекопитающих менее токсичным, чем неорганический или органический селен [26]. Так, например, из опытов, проведённых на мышах линии Kunming, были получены данные о том, что химически синтезированные наночастицы селена в 7 раз менее токсичны, чем селенит (полулетальная доза (LD_{50}) составила 113 и 15 мг Se на кг веса соответственно), и в 3,5 раза менее токсичны, чем селенометионин (LD_{50} – 92,1 и 25,6 мг Se на кг веса соответственно) [27–29].

Известно, что в низких концентрациях наночастицы селена не оказывают никакого токсического воздействия на организм животных (исследуемые параметры статистически значимо не отличаются от таковых в контрольной группе); высокие концентрации (выше 3 мг на кг веса животного) вызывают изменения, характерные для воздействия высокими дозами неорганического селена, хотя и менее выраженные [28, 30–32].

При изучении острой и субхронической токсичности наночастиц селена, покрытых полисахаридами и протеинами, выявлена низкая острая пероральная токсичность у мышей линии ICR и крыс

линии Sprague – Dawley. Оценка субхронической токсичности продемонстрировала, что пероральная концентрация нанокмполита, не вызывающая видимого эффекта, составляла менее 200 мкг Se на кг веса в день, что примерно в 30 раз превышает допустимый верхний уровень содержания Se в организме человека. Данный нанокмполит не оказал значительного повреждения основных органов, включая печень, селезёнку, сердце, почки и лёгкие [33].

Классическим симптомом токсичного воздействия селена на организм считается подавление роста, что наблюдается при воздействии высокими концентрациями наночастиц селена. Например, снижение массы тела животных продемонстрировано в эксперименте с крысами линии Sprague – Dawley при пероральном введении в течение двух недель наночастиц селена (размер наночастиц – 80 нм), полученных путём восстановления селенита натрия аскорбиновой кислотой в присутствии хитозана, в концентрациях, превышающих 2 мг Se на кг массы тела. При этом введение животным наночастиц в концентрациях 0,2 и 0,4 мг Se на кг массы тела стимулировало их рост, а доза в 8 мг Se на кг веса подавляла рост животных уже после первой недели применения [34].

В эксперименте, проведённом на мышах линии Kunming, наночастицы селена размером 20–60 нм, полученные химическим восстановлением селенита глутатионом, также подавляли рост животных в концентрации 4 и 6 мг Se на кг веса, хотя и менее эффективно, чем селенит. При этом внесение наночастиц селена в концентрации 6 мг Se на кг веса полностью подавляло рост в течение первых трёх дней, после чего наблюдалось восстановление скорости роста [28].

Внесение в рацион крыс линии Sprague – Dawley на протяжении 13 недель наночастиц селена размером 20–60 нм в концентрации 4 и 5 ppm (parts per million) Se приводило к снижению массы тела у самцов с 8-й недели эксперимента, а у самок – с 6-й и 5-й недель соответственно, хотя эффект был менее выражен, чем при воздействии селенитом или белком, обогащённым селеном [30]. Однако в работе указывается, что при проведении предварительного эксперимента, в процессе которого в течение 13 недель крысам вводили наночастицы селена в концентрации 6 ppm, наблюдалась гибель животных; при этом статистически значимых различий в уровне смертности при использовании наноселена, селенита или белка, обогащённого селеном, не наблюдалось [30].

Другие исследователи не обнаружили разницы между токсическим воздействием наночастиц Se или селенита натрия. Самкам крыс вводили перорально в течение 28 дней либо 0,05, 0,5 или 4 мг Se на кг массы тела в сутки в виде наночастиц селена размером 20 нм, либо 0,05 или 0,5 мг Se на кг массы тела в сутки в виде селенита натрия.

Самцам крыс вводили 4 мг Se на кг массы тела в сутки в виде наночастиц селена. Установлено, что при высоких дозах наночастиц селена наблюдалась токсичность. При всех дозах при приёме наночастиц селена и при дозе селенита натрия 0,5 мг Se на кг массы тела в сутки наблюдалось снижение массы тела по сравнению с контролем. Относительная масса печени была увеличена при использовании Se в дозе 0,5 мг Se на кг массы тела в сутки как в виде наночастиц, так и в виде селенита натрия. При этом не обнаружено влияния на нейротрансмиттеры мозга или гематологические показатели по сравнению с контролем. Из полученных данных авторы делают вывод о том, что селен в наноформе и ионный Se оказывают сходную токсичность [35].

Работа, проведённая на мышах Swiss, которые в течение 14 дней получали наночастицы селена диаметром 80–220 нм, синтезированные биологическим методом с использованием в качестве продуцента *Bacillus* sp. MSh-1, показала, что наночастицы в концентрации 20 мг Se на кг веса вызывали не только снижение массы тела, но и 20%-ю гибель животных, тогда как внесение более низких концентраций не вызывало отставания в росте и не приводило к гибели животных. В данном эксперименте биогенные наночастицы селена проявляли токсичность, в 26 раз меньшую по сравнению с диоксидом селена (LD_{50} – 198,1 и 7,35 мг Se на кг веса соответственно) [31].

Другие исследователи отмечают, что даже высокие дозы селена в наноформе не подавляют рост и не вызывают повреждения печени и почек, а также изменения гематологических показателей у здоровых мышей [26].

Ещё одним широко известным токсическим эффектом, проявляющимся в результате воздействия высоких концентраций селена, является реакция гепатотоксичности. Так, при пероральном введении наночастиц селена в течение двух недель в концентрации 8 мг Se на кг веса у крыс наблюдалось увеличение печени, а также гистопатологические изменения, такие как фокальный некроз и дегенерация гепатоцитов. Кроме того, в крови животных повышалась активность печёночных ферментов: аланиновой, аспарагиновой трансаминаз, щелочной фосфатазы, что также указывало на повреждение печени [34]. Подобным образом увеличение относительной массы печени и повышение активности аланиновой аминотрансферазы в крови у самцов и самок было продемонстрировано при длительном употреблении крысами наночастиц селена в концентрации 5 ppm; в то же время при воздействии концентрациями 4 и 5 ppm наблюдалась вакуольная дегенерация гепатоцитов [30].

По другим данным, при введении самкам крыс перорально в течение 28 дней 0,05, 0,5 или 4 мг Se на кг массы тела в сутки в виде наночастиц разме-

ром 20 нм не было отмечено никаких гистологических изменений в печени животных [35].

Помимо патологии печени в исследовании, проведённом с крысами линии Sprague — Dawley в течение 14 дней, были обнаружены изменения в других органах животных, свидетельствующие о различной степени увеличения почек, лёгких и селезёнки, вызванной употреблением наночастиц селена в концентрации, превышающей 2 мг Se на кг массы тела; в то же время исследования сердца, тестикул и тимуса указывали на атрофию этих органов. Изменения в структуре органов были продемонстрированы на гистопатологических препаратах животных, получавших наночастицы селена в концентрации 8 мг Se на кг массы тела. Так, на препаратах почек были обнаружены признаки гломерулонефрита и некробиоза отдельных клеток почечных канальцев; на срезах лёгких наблюдались точечные кровоизлияния, сопровождающиеся заполнением интраальвеолярного и бронхиального просветов эритроцитами, а также утолщение эпителиальных перегородок. Кортикальная зона тимуса на гистологических препаратах крыс, получавших наночастицы селена в высоких концентрациях, была тоньше, чем в контрольных образцах, и граница между корковой зоной и моздулярной не была чёткой; на препаратах тестикул были выделены атрофия семенных канальцев, нарушение сперматогенеза, а также повышенное число повреждённых семенных канальцев. Кроме того, TUNEL-окрашивание препаратов показало, что количество апоптотических клеток было выше в препаратах органов крыс, получавших наночастицы селена в концентрациях 4 и 8 мг селена на кг веса тела [34]. Увеличение массы селезёнки, головного мозга и сердца также наблюдалось у самцов крыс, селезёнки и сердца — у самок, получавших в течение 13 недель наночастицы селена в концентрации 5 ppm [30].

Помимо изменения активности печёночных ферментов, высокие концентрации наночастицы селена могут вызывать изменения других биохимических показателей крови, например, повышение активности креатинфосфокиназы [31], повышение [31] или снижение [30] количества гемоглобина и эритроцитов, увеличение содержания общего билирубина, креатинина, мочевины, триглицеридов [31], холестерина [31, 34]. Также у животных наблюдалось повышение количества лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина и гематокрита [31].

Под действием наночастиц селена могут изменяться показатели окислительного стресса (снижение количества малонового диальдегида и восстановленного глутатиона) и активность ферментов детоксикации в тканях (увеличение активности глутатион-S-трансферазы в 2 раза по сравнению с контролем) [28], уменьшение окисления липидов и белков, повышение глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы и каталазы [36], что указы-

вает на системные изменения, вызванные воздействием наночастиц селена.

При локальном введении в зону перелома нанокompозита селена и арабиногалактана у кроликов методом термометрии установлено, что на 9–21-е сутки после операции отмечалось статистически значимое увеличение температурных показателей в области операционной раны по сравнению с контрольными величинами, что может быть проявлением активизации обменных процессов в зоне репарации в связи с наличием дополнительного источника селена [37, 38]. При этом в зоне травматического повреждения наблюдается низкая интенсивность минерализации формирующейся костной мозоли [39, 40].

ТОКСИЧНОСТЬ СЕЛЕНА В НАНОФОРМЕ ДЛЯ ОБЪЕКТОВ БИОЦЕНОЗА

Хотя селен в виде наночастиц в высоких концентрациях вызывает изменения, затрагивающие практически все функции организма, его воздействие на организм млекопитающих оказывается менее токсичным, чем при воздействии селена в виде неорганических или органических соединений.

У рыб, напротив, наблюдается совершенно иная реакция на воздействие соединениями селена. При сравнении токсичности наночастиц селена и селенита в отношении рыб видов *Pangasius hypophthalmus* и *Oryzias latipes* было показано, что действие наночастиц является более агрессивным. Наночастицы, синтезированные биологическим методом при помощи экстракта *Labeo rohita*, активнее вызывали гибель *Pangasius hypophthalmus* в условиях эксперимента, и LC_{50} через 96 ч воздействия для наночастиц составила 3,97 мг/л, тогда как для неорганического селена LC_{50} составила 5,82 мг/л [41].

В исследовании воздействия наночастиц селена размером 20–60 нм, синтезированных путём восстановления селенита глутатионом, на *Oryzias latipes* было показано, что наночастицы вызывали 100%-ю смертность в концентрации 3,2 мг Se на литр, тогда как селенит в концентрации 2 мг/л приводил только к 10%-й смертности, а в концентрации 8 мг/л — к 80%-й гибели рыб. При этом рассчитанное значение LC_{50} по прошествии 48 ч для наночастиц составило 1,0 мг Se на литр, а для селенита — 4,7 мг Se на литр [42].

Оценка влияния химически синтезированных наночастиц селена разного размера (25–90 и 50–250 нм), полученных в результате восстановления селенита глутатионом, и биологически синтезированных наночастиц (100–350 нм) на эмбрионы рыб вида *Danio rerio* показала более высокую токсичность химически синтезированных наночастиц селена. В работе было продемонстрировано,

что через 72 ч после оплодотворения икринок наиболее высокая смертность наблюдалась при инкубации с химически синтезированными наночастицами, для которых даже при концентрации в 1 мг/л Se вызывал 56%-ю смертность, в то время как при воздействии селенита или биологически синтезированных наночастиц гибель в этот период инкубации не наблюдалась [43].

Токсичность химически и биологически синтезированных наночастиц для эмбрионов *Danio rerio* также оценивались по снижению скорости выхода эмбрионов из икринок; в данном случае химически синтезированные наночастицы с частицами меньшего размера показали наибольшую токсичность. Более того, скорость выхода замедлялась даже при низких концентрациях химически синтезированных наночастиц (от 0,2 мг/л), и через 72 ч после оплодотворения (период, когда в контроле наблюдался 100%-й выход из икринок) наблюдался выход только 75 % эмбрионов, в то время как токсичное воздействие селенита, химически и биологически синтезированных наночастиц, с частицами большего размера наблюдалось только при концентрациях выше 2 мг/л Se. С увеличением концентрации химически синтезированных наночастиц скорость выхода снижалась в большей степени, и только 25 % эмбрионов покинули икринки через 72 ч при концентрации 5 мг Se на литр. Снижение скорости выхода из икринок авторы связывают с возможным ингибированием наночастицами селена инкубационного фермента хорионазы [43].

Помимо непосредственного влияния на жизнедеятельность рыб наночастицы селена оказывают воздействие на функционирование органов и систем. Так, у *Oryzias latipes* после 10 дней инкубации с наночастицами в концентрации 100 мкг Se на литр наблюдалось гипер накопление селена в печени, которое было в 6 раз выше, чем при инкубации с селенитом в соответствующей концентрации. Кроме того, наночастицы также вызывали более эффективное накопление селена в жабрах и мышцах по сравнению с селенитом, причём различия варьировали от 2 до 4 раз. При изучении выведения селена из организма рыб (после 10 дней воздействия селенитом и наночастицами селена их на 7 суток помещали в воду, не содержащую селен) концентрация селена в мышцах несколько снижалась (42,5 % для селенита и 36,5 % для наночастиц), тогда как в печени и жабрах его концентрация существенно не изменялась [43].

В экспериментах по элиминации скорость клиренса селена в течение 7 дней составляла 2,34 мкг Se/(кг ч) для селенита и 8,7 мкг Se/(кг ч) для наночастиц, что авторы связывают с более слабым включением наночастиц селена в состав селенопротеинов. Однако, несмотря на более высокую скорость клиренса, наночастицы обеспечивали активную аккумуляцию селена в печени и в жабрах

рыб, в связи с чем концентрация селена в этих органах оставалась после 7 дней элиминации по-прежнему высокой [43].

Гипераккумуляция селена наблюдалась также в печени, жабрах и ткани мозга в эксперименте с рыбами вида *Pangasius hypophthalmus* при воздействии наночастиц в концентрациях от 2,5 до 4,0 мг Se на литр; подобный эффект был продемонстрирован и при инкубации с неорганическим селеном, однако только при более высоких его концентрациях (от 4,5 до 6,0 мг/л). В то же время в данном исследовании в мышцах наночастицы накапливались в меньшей степени, чем неорганический Se, и активно выводились из организма. В печени *Pangasius hypophthalmus* после воздействия наночастиц и неорганического Se при гистопатологическом анализе был обнаружен ряд морфологических изменений, таких как зернистая дистрофия, очаговый некроз, интерстициальный отёк, кровоизлияние, гипертрофия гепатоцитов, наличие пикнотических ядер и крупных вакуолей. В жабрах также наблюдались изменения, такие как утолщение эпителия первичных пластинок, скручивание вторичных пластинок, гиперплазия эпителия и слияние вторичных пластинок [41].

Кроме того, в исследовании воздействия селена в форме наночастиц на организм рыб *Pangasius hypophthalmus* [41] было продемонстрировано, что наночастицы влияют на антиоксидантную систему (активность каталазы повышалась на 244–514 %, тогда как активность супероксиддисмутазы ингибировалась в печени, жабрах и ткани головного мозга), систему детоксикации (активность глутатион-S-трансферазы возрастала на 153–374 % в печени, жабрах и ткани головного мозга), а также на активность ферментов, связанных с повреждением печени и тканей (активность аланиновой и аспарагиновой трансаминаз повышалась в мышцах, печени, жабрах и в ткани мозга на 181–689 и на 94–315 % соответственно). При этом активность ферментов повышалась или ингибировалась при воздействии как низкими концентрациями наночастиц, так и высокими (от 2,5 до 4,0 мг/л).

Подобное ингибирование активности супероксиддисмутазы наблюдалось также в печени *Oryzias latipes*, при этом наночастицы проявляли более мощные ингибирующие свойства, чем селенит, и увеличивали концентрацию в печени глутатион-S-трансферазы, в то время как селенит не оказывал никакого видимого влияния [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из приведённых данных можно сделать выводы о том, что элементарный селен в форме наночастиц может влиять на иммунорегуляцию, репродуктивную функцию, работу почек и в большей степени печени, модулировать активность ан-

тиоксидантной системы и системы детоксикации, а также в высоких концентрациях (выше 2 мг Se на кг веса животного) вызывать развитие селен-индуцированной токсичности как у млекопитающих, так и у рыб. При этом для последних было показано, что наночастицы селена являются более токсичными, чем неорганический селен, и вызывают более острую реакцию организма на воздействие даже низкими концентрациями, возможно, связанную с гипераккумуляцией селена в тканях, что ещё раз напоминает о необходимости учёта проблем экотоксичности нанокompозитов селена [44].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chenthamara D, Subramaniam S, Ramakrishnan SG, Krishnaswamy S, Essa MM, Lin FH, et al. Therapeutic efficacy of nanoparticles and routes of administration. *Biomater Res.* 2019; 23: 20. doi: 10.1186/s40824-019-0166-x
2. Khan AU, Khan M, Cho MH, Khan MM. Selected nanotechnologies and nanostructures for drug delivery, nanomedicine and cure. *Bioprocess Biosyst Eng.* 2020; 43(8): 1339-1357. doi: 10.1007/s00449-020-02330-8
3. Chaudhary S, Umar A, Mehta SK. Surface functionalized seleniumnanoparticles for biomedical applications. *J Biomed Nanotechnol.* 2014; 10(10): 3004-3042. doi: 10.1166/jbn.2014.1985
4. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г. Нанокompозиты селена — перспективы применения в онкологии. *Вестник новых медицинских технологий.* 2020; 27(1): 81-86. [Shurygina IA, Shurygin MG. Selenium nanocomposites — the prospects of application in oncology. *Journal of New Medical Technologies.* 2020; 27(1): 81-86. (In Russ.)]. doi: 10.24411/1609-2163-2020-16517
5. Fadeeva TV, Shurygina IA, Sukhov BG, Rai MK, Shurygin MG, Umanets VA, et al. Relationship between the structures and antimicrobial activities of argentic nanocomposites. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences: Physics.* 2015; 79(2): 273-275. doi: 10.3103/S1062873815020094
6. Shurygina IA, Shurygin MG, Sukhov BG. Nanobiocomposites of metals as antimicrobial agents. In: *Antibiotic Resistance: Mechanisms and New Antimicrobial Approaches.* 2016: 167-186. doi: 10.1016/B978-0-12-803642-6.00008-3
7. Khurana A, Tekula S, Saifi MA, Venkatesh P, Goudugu C. Therapeutic applications of selenium nanoparticles. *Biomed Pharmacother.* 2019; 111: 802-812. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.146
8. Broome CS, McArdle F, Kyle JA, Andrews F, Lowe NM, Hart CA, et al. An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80(1): 154-162. doi: 10.1093/ajcn/80.1.154
9. Casaril AM, Ignasiak MT, Chuang CY, Vieira B, Padilha NB, Carroll L, et al. Selenium-containing indolyl compounds: Kinetics of reaction with inflammation-associated oxidants and protective effect against oxidation of extracellular matrix proteins. *Free Radic Biol Med.* 2017; 113: 395-405. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.344
10. Sharifi S, Behzadi S, Laurent S, Forrest ML, Stroeve P, Mahmoudi M. Toxicity of nanomaterials. *Chem Soc Rev.* 2012; 41(6): 2323-2343. doi: 10.1039/c1cs15188f
11. Jin N, Zhu H, Liang X, Huang W, Xie Q, Xiao P, et al. Sodium selenate activated Wnt/ β -catenin signaling and repressed amyloid- β formation in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Exp Neurol.* 2017; 297: 36-49. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.07.006
12. Amani H, Habibey R, Shokri F, Hajmiresmail SJ, Akhavan O, Mashaghi A, et al. Selenium nanoparticles for targeted stroke therapy through modulation of inflammatory and metabolic signaling. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 6044. doi: 10.1038/s41598-019-42633-9
13. Xu B, Zhang Q, Luo X, Ning X, Luo J, Guo J, et al. Selenium nanoparticles reduce glucose metabolism and promote apoptosis of glioma cells through reactive oxygen species-dependent manner. *Neuroreport.* 2020; 31(3): 226-234. doi: 10.1097/WNR.0000000000001386
14. Трухан И.С., Дремина Н.Н., Лозовская Е.А., Шурыгина И.А. Оценка потенциальной цитотоксичности в рамках прижизненного наблюдения на Biostation CT. *Acta biomedica scientifica.* 2018; 3(6): 48-53. [Trukhan IS, Dremina NN, Lozovskaya EA, Shurygina IA. Assessment of potential cytotoxicity during vital observation at the Biostation CT. *Acta biomedica scientifica.* 2018; 3(6): 48-53. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2018-3.6.6
15. Сухов Б.Г., Ганенко Т.В., Погодаева Н.Н., Кузнецов С.В., Силкин И.И., Лозовская Е.А., и др. *Средство, обладающее противоопухолевой активностью на основе нанокompозитов арабиногалактана с селеном, и способы получения таких нанобиокompозитов:* Пат. № 2614363 Рос. Федерация; МПК B82B 3/00 (2006.01), A61K 33/04 (2006.01), A61P 35/00 (2006.01). № 2015132794; заявл. 05.08.2015; опубл. 24.03.2017. Бюл. № 9. [Sukhov BG, Ganenko TV, Pogodaeva NN, Kuznetsov SV, Silkin II, Lozovskaya EA, et al. *Agent with antitumor activity based on arabinogalactan nanocomposites with selenium and methods for preparation of such nanobiocomposites:* Patent No. 2614363 of the Russian Federation. 2017; (9). (In Russ.)].
16. Tan HW, Mo HY, Lau ATY, Xu YM. Selenium species: Current status and potentials in cancer prevention and therapy. *Int J Mol Sci.* 2018; 20(1): 75. doi: 10.3390/ijms20010075
17. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г. Перспективы применения наночастиц металлов для целей регенеративной медицины. *Сибирское медицинское обозрение.* 2018; 4: 31-37. [Shurygina IA, Shurygin MG. Perspectives of metal nanoparticles application for the purposes of regenerative medicine. *Siberian Medical Review.* 2018; 4: 31-37. (In Russ.)]. doi: 10.20333/2500136-2018-4-31-37
18. Qiao L, Dou X, Yan S, Zhang B, Xu C. Biogenic selenium nanoparticles synthesized by *Lactobacillus casei* ATCC 393 alleviate diquat-induced intestinal barrier dysfunction in C57BL/6 mice through their antioxidant activity. *Food Funct.* 2020; 11(4): 3020-3031. doi: 10.1039/d0fo00132e
19. Bai K, Hong B, He J, Huang W. Antioxidant capacity and hepatoprotective role of chitosan-stabilized selenium nanoparticles in concanavalin A-induced liver injury in mice. *Nutrients.* 2020; 12(3): 857. doi: 10.3390/nu12030857

20. Shurygina IA, Shurygin MG. Nanoparticles in wound healing and regeneration In: *Metal Nanoparticles in Pharma*. 2017; 21-38. doi: 10.1007/978-3-319-63790-7_2
21. Vinceti M, Filippini T, Cilloni S, Bargellini A, Vergoni AV, Tsatsakis A, et al. Health risk assessment of environmental selenium: Emerging evidence and challenges (Review). *Mol Med Rep*. 2017; 15(5): 3323-3335. doi: 10.3892/mmr.2017.6377
22. Wadhvani SA, Shedbalkar UU, Singh R, Chopade BA. Biogenic selenium nanoparticles: Current status and future prospects. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2016; 100(6): 2555-2566. doi: 10.1007/s00253-016-7300-7
23. Skalickova S, Milosavljevic V, Cihalova K, Horky P, Richtera L, Adam V. Selenium nanoparticles as a nutritional supplement. *Nutrition*. 2017; 33: 83-90. doi: 10.1016/j.nut.2016.05.001
24. Han HW, Patel KD, Kwak JH, Jun SK, Jang TS, Lee SH, et al. Selenium nanoparticles as candidates for antibacterial substitutes and supplements against multidrug-resistant bacteria. *Biomolecules*. 2021; 11(7): 1028. doi: 10.3390/biom11071028
25. Lesnichaya M, Perfilova A, Nozhkina O, Gazizova A, Graskova I. Synthesis, toxicity evaluation and determination of possible mechanisms of antimicrobial effect of arabinogalactan-capped selenium nanoparticles. *J Trace Elem Med Biol*. 2022; 69: 126904. doi: 10.1016/j.jtemb.2021.126904
26. Sun F, Wang J, Wu X, Yang CS, Zhang J. Selenium nanoparticles act as an intestinal p53 inhibitor mitigating chemotherapy-induced diarrhea in mice. *Pharmacol Res*. 2019; 149: 104475. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104475
27. Zhang JS, Gao XY, Zhang LD, Bao YP. Biological effects of a nano red elemental selenium. *Biofactors*. 2001; 15(1): 27-38. doi: 10.1002/biof.5520150103
28. Zhang J, Wang H, Yan X, Zhang L. Comparison of short-term toxicity between Nano-Se and selenite in mice. *Life Sci*. 2005; 76(10): 1099-1109. doi: 10.1016/j.lfs.2004.08.015
29. Wang H, Zhang J, Yu H. Elemental selenium at nano size possesses lower toxicity without compromising the fundamental effect on selenoenzymes: Comparison with selenomethionine in mice. *Free Radic Biol Med*. 2007; 42: 1524-1533. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.013
30. Jia X, Li N, Chen J. A subchronic toxicity study of elemental Nano-Se in Sprague – Dawley rats. *Life Sci*. 2005; 76(17): 1989-2003. doi: 10.1016/j.lfs.2004.09.026
31. Shakibaie M, Shahverdi AR, Faramarzi MA, Hossainzadeh GR, Rahimi HR, Sabzevari O. Acute and subacute toxicity of novel biogenic selenium nanoparticles in mice. *Pharm Biol*. 2013; 51(1): 58-63. doi: 10.3109/13880209.2012.710241
32. Kuršvietienė L, Mongirdienė A, Bernatoniene J, Šulinskienė J, Stanevičienė I. Selenium anticancer properties and impact on cellular redox status. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9(1): 80. doi: 10.3390/antiox9010080
33. Zhang Z, Du Y, Liu T, Wong KH, Chen T. Systematic acute and subchronic toxicity evaluation of polysaccharide-protein complex-functionalized selenium nanoparticles with anticancer potency. *Biomater Sci*. 2019; 7(12): 5112-5123. doi: 10.1039/c9bm01104h
34. He Y, Chen S, Liu Z, Cheng C, Li H, Wang M. Toxicity of selenium nanoparticles in male Sprague – Dawley rats at supranutritional and nonlethal levels. *Life Sci*. 2014; 115(1-2): 44-51. doi: 10.1016/j.lfs.2014.08.023
35. Hadrup N, Loeschner K, Mandrup K, Ravn-Haren G, Frandsen HL, Larsen EH, et al. Subacute oral toxicity investigation of selenium nanoparticles and selenite in rats. *Drug Chem Toxicol*. 2019; 42(1): 76-83. doi: 10.1080/01480545.2018.1491589
36. Bai K, Hong B, Huang W, He J. Selenium-nanoparticles-loaded chitosan/chitoooligosaccharide microparticles and their antioxidant potential: A chemical and *in vivo* investigation. *Pharmaceutics*. 2020; 12(1): 43. doi: 10.3390/pharmaceutics12010043
37. Родионова Л.В., Шурыгина И.А., Самойлова Л.Г. Сухов Б.Г., Шурыгин М.Г. Влияние внутрикостного введения нанобиокомпозиата селена и арабиногалактана на показатели основного обмена при репаративной регенерации костной ткани. *Acta biomedica scientifica*. 2016; 1(4): 104-108. [Rodionova LV, Shurygina IA, Samoylova LG, Sukhov BG, Shurygin MG. Effect of intraosseous introduction of selenium/arabinogalactan nanoglycoconjugate on the main indicators of primary metabolism in consolidation of bone fracture. *Acta biomedica scientifica*. 2016; 1(4): 104-108. (In Russ.)].
38. Rodionova LV, Shurygina IA, Sukhov BG, Popova LG, Shurygin MG, Artem'ev AV, et al. Nanobiocomposite based on selenium and arabinogalactan: Synthesis, structure, and application. *Russian Journal of General Chemistry*. 2015; 85(2): 485-487. doi: 10.1134/S1070363215020218
39. Shurygina IA, Rodionova LV, Shurygin MG, Popova LG, Dremmina NN, Sukhov BG, et al. Using confocal microscopy to study the effect of an original pro-enzyme Se/arabinogalactan nanocomposite on tissue regeneration in a skeletal system. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences: Physics*. 2015; 79(2): 256-258. doi: 10.3103/S1062873815020276
40. Родионова Л.В., Шурыгина И.А., Самойлова Л.Г., Шурыгин М.Г., Дремина Н.Н. Способ моделирования остеорезорбции посредством введения препарата селена в условиях репаративного остеогенеза. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015; 137(6): 94-98. [Rodionova LV, Shurygina IA, Samoilova LG, Shurygin MG, Dremmina NN. Osteoresorption modelling by means of introduction of selenium preparation under conditions of reparative osteogenesis. *Siberian Medical Journal*. 2015; 137(6): 94-98. (In Russ.)].
41. Kumar N, Krishnani KK, Singh NP. Comparative study of selenium and selenium nanoparticles with reference to acute toxicity, biochemical attributes, and histopathological response in fish. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018; 25(9): 8914-8927. doi: 10.1007/s11356-017-1165-x
42. Li H, Zhang J, Wang T, Luo W, Zhou Q, Jiang G. Elemental selenium particles at nano-size (Nano-Se) are more toxic to Medaka (*Oryzias latipes*) as a consequence of hyper-accumulation of selenium: A comparison with sodium selenite. *Aquat Toxicol*. 2008; 89(4): 251-256. doi: 10.1016/j.aquatox.2008.07.008
43. Mal J, Veneman WJ, Nanchaiah YV, van Hullebusch ED, Peijnenburg WJ, Vijver MG, et al. A comparison

of fate and toxicity of selenite, biogenically, and chemically synthesized selenium nanoparticles to zebrafish (*Danio rerio*) embryogenesis. *Nanotoxicology*. 2017; 11(1): 87-97. doi: 10.1080/17435390.2016.1275866

44. Shurygina IA, Sosedova LM, Novikov MA, Titov EA, Shurygin MG. Ecotoxicity of nanometals: The problems and solutions. In: *Nanomaterials: Ecotoxicity, Safety, and Public Perception*. Berlin; 2018: 95-117. doi: 10.1007/978-3-030-05144-0_6

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Финансирование осуществлялось в рамках НИР 122022200212-6.

Информация об авторах

Шурыгина Ирина Александровна – д.м.н., профессор РАН, заместитель директора по научной работе, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». ORCID: 0000-0003-3980-050X

Дремина Наталья Николаевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». ORCID: 0000-0002-2540-4525.

Трухан Ирина Сергеевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». ORCID: 0000-0002-0270-404X

Шурыгин Михаил Геннадьевич – д.м.н., заведующий научно-лабораторным отделом, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». ORCID: 0000-0001-5921-0318

Для переписки

Шурыгина Ирина Александровна, irinashurygina@gmail.com

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

Financing was carried out within the framework of the Research Work No. 122022200212-6.

Information about the authors

Irina A. Shurygina – Dr. Sci. (Med.), Professor of RAS, Deputy Director for Science, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology. ORCID: 0000-0003-3980-050X

Natalya N. Dremina – Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Cell Technologies and Regenerative Medicine, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology. ORCID: 0000-0002-2540-4525

Irina S. Trukhan – Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Cell Technologies and Regenerative Medicine, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology. ORCID: 0000-0002-0270-404X

Michael G. Shurygin – Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific and Laboratory Department, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology. ORCID: 0000-0001-5921-0318

Corresponding author

Irina A. Shurygina, irinashurygina@gmail.com

Получена 12.11.2022

Принята 29.11.2022

Опубликована 12.12.2022

Received 12.11.2022

Accepted 29.11.2022

Published 12.12.2022