БІОТЕХНОЛОГІЇ ТА БІОІНЖЕНЕРІЯ

УДК636.087.72

Синтез наночастинок селену з використанням “зелених” технологій

Цехмістренко О.С.[1], Бітюцький В.С.[1], Цехмістренко С.І.[1], Співак М.Я.[2], Тимошок Н.О.[2], Демченко О.А.[2]

[1] Білоцерківський національний аграрний університет
[2] Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України

Цехмістренко О.С. E-mail: Tsekhmistrenko-oksana@ukr.net

OPEN ACCESS

Цехмістренко О.С., Бітюцький В.С., Цехмістренко С.І., Співак М.Я., Тимошок Н.О., Демченко О.А. Синтез наночастинок селену з використанням “зелених” технологій. Збірник наукових праць «Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва», 2022. № 1. С. 98–113.

Tsekhmistrenko O., Bityutskyy V., Tsekhmistrenko S., Spivak M., Tymoshok N. Demchenko O. Synthesis of selenium nanoparticles with the use of "green" technologies. «Animal Husbandry Products Production and Processing», 2022. № 1. PP. 98–113.

Рукопис отримано: 05.10.2021 р.
Прийнято: 18.10.2021 р.
Затверджено до друку: 23.06.2022 р.

doi: 10.33245/2310-9289-2022-170-1-98-113

Традиційні добавки селену зазвичай є високотоксичними та мають низький рівень абсорбції, тому розроблення систем, що використовують сполуки селену як переносники для підвищення біодоступності елемента та контролюють його вивільнення в організмі, є актуальним. Наноразмірний селен цікавий як кормова добавка, особливо за селенодефіцитних станів, а також як терапевтичний засіб без значної побічної дії. Вказано про нанотехнологічні застосування, вивчення ефективного способу введення та узагальнення знань про наночастинки селену, їх біологічний вплив та переваги, механізми абсорбції.

Розглянуто нанотехнічні модифікації наночастинок, застосування SeNPs як кормової добавки, ефекти, які вони здійснюють на організм, а також різні методи синтезу SeNPs. У дослідженні закцентовано увагу на проблемах традиційних форм кормового селену та перевагах SeNPs. Висвітлено механізми проходження наночастинок через слизову оболонку кишечнику та особливості їх перорального застосування. Наведені матеріали доводять, що важливістю Селену є регуляція у складі селенопротеїнів багатьох фізіологічних процесів, вплив на продуктивні та репродуктивні властивості. Корекція його вмісту у раціоні запобігає селенодефіцитним захворюванням, а селен у наноформі є найдоцільнішим для застосування через високу біодоступність та низьку токсичність, що є особливо актуальним для жуйних тварин. Подальші доклінічні та клінічні дослідження *in vitro* та *in vivo* дадуть змогу розробити нові системи нанопрепаратів для транспорту в організмі селену, змінювати фізико-хімічні властивості SeNPs, збільшувати їх стабільність у харчотравному тракті для контрольованого вивільнення елемента для забезпечення дієтичного та терапевтичного потенціалу.

Ключові слова: наночастинки, “зелений” синтез, Селен, окиснювальний стрес, застосування наночастинок.

Нанотехнологічні модифікації

Системи наночастинок (НЧ, NPs) розглядають як альтернативу пероральному надходженню ліків і препаратів та кормових добавок [13, 83]. Ефективність застосування біологічно активних добавок (омега-3 та омега-6 жирних кислот, про- та пребіотиків, вітамінів та мінералів) у препаратах наночастинок розглядали в численних публікаціях [28, 45, 55], деякі наразі клінічно використовуються [71], інші лише

починають розвиватися [67, 68]. Стимулом для використання нанотехнологій у живленні та харчуванні є такі переваги як смак і запах, введення і розчинність, захист від окиснення та ферментативної деградації, подовження часу перебування та ефективне проходження через шлунково-кишковий тракт, що підвищує біодоступність речовин, що додаються. Більшість пероральних добавок мають недоліки: недостатній час перебування, невисока проникність і розчинність, нестабільність під час виробництва (температура, присутність кисню, світло) чи в середовищі шлунково-кишкового тракту (pH, ферменти, наявність інших поживних речовин), які знижують активність та потенційну користь від їх використання. Отже, розроблення нових препаратів та методів їх створення є доречними для досягнення фізіологічного та терапевтичного ефекту [48].

Використання наночастинок має низку переваг [45], зокрема різні способи їх адміністрування, нижчу токсичність порівняно з іншими сполуками, вищу стабільність таких нутрієнтів в умовах шлунково-кишкового тракту та підвищену здатність до транспортування. Наночастинки є більш біодоступними, легше проникають через клітинні стінки, порівнюючи із мікропрепаратами, є контрольованими та триваліше використовуються цільовими сайтами. Фізико-хімічними властивостями наночастинок можна маніпулювати для досягнення оптимальної спрямованості препаратів та для надання здатності протистояти дії згубної pH, обробленню та навколишньому середовищу. Наночастинки також довше зберігаються за створення під час їх синтезу слизових захисних покриттів.

SeNPs як кормова добавка

Нанопрепарати селену є більш біодоступними та менш токсичними порівняно з його неорганічними та органічними формами [55], а неорганічні сполуки селену є токсичнішими за органічні. Біологічні властивості наночастинок селену (SeNPs) залежать від їх розміру: дрібніші є більш активними та *in vitro* поглинаються швидше (частинки розміром 0,1 мкм в 2,5 та 6 разів більше порівняно з частинками розміром 1 та 10 мкм відповідно). Важливими є розмір і морфологія частинок, та матеріал для інкапсуляції [3]. Використання кормових добавок, інкапсульованих у НЧ, є потенційно значимим для поліпшення їх біодоступності з можливістю зміни їх властивостей, зокрема стійкості до несприятливих значень pH, перетравлення та ферментативного розщеплення.

Перевагою наноселену (Nano-Se) є можливість використання елемента в нульовому ступені окиснення (Se^0), що проявляє низьку токсичність та високу біодоступність порівняно із Se^{+4} та Se^{+6} [64]. Se^0 є дуже нестабільним і легко перетворюється у неактивну форму, стабілізації його можна досягти інкапсуляцією у нанотранспортні засоби, наприклад хітозан.

Nano-Se широко використовують з біомедичною метою. Відомими є його вплив на зниження окиснювального стресу [63], антиоксидантні властивості порожнистих сферичних SeNPs [51], що знижують ризик токсичності елемента, хіміопрофілактична здатність. Описано використання Nano-Se як протиракового препарату [71], носія протиракової доставки ліків, антимікробного [50, 56], протигрибкового [37], імуностимулювального засобу [55], препарату для лікування металевого отруєння [5, 6] та засобу корекції фізіологічних функцій [13, 77]. Описано антипротозойний ефект Nano-Se, а біогенні SeNPs в дослідженнях *in vitro* та *in vivo* проявляли терапевтичний ефект за лікування локалізованих уражень, спричинених *Leishmaniamajor* та *Leishmaniababyum* [58].

Основні ефекти SeNPs розглядали в багатьох дослідженнях [28]. До таких ефектів належать антиоксидантна здатність [69], зменшення ризиків від надлишкового надходження заліза та хрому, участь в імуномодуляції та протимікробному, протипаразитарному захисті. Наноселен працює як протионкотичний агент, стимулює стресостійкість, позитивно впливає на утворення шлункових ферментів та перетравлення, збільшує вміст селену у м'ясі, прискорює швидкість росту, росту шерсті та волосся, бере участь у репродукції, поліпшує пам’ять, захищає від жирового переродження печінки.

Синтез SeNPs

SeNPs можуть бути синтезовані хімічно [43], з використанням фізичних процедур, чи біологічним способом – з використанням мікроорганізмів чи рослинних екстрактів, так званого “зеленого синтезу” [13, 60, 68].

Хімічний синтез

SeNPs зазвичай отримують відновленням розчину селенистої кислоти аскорбіновою кислотою за присутності полісахаридів (глюкоманани, камеді, карбоксиметилцелюлоза) [43], оптимальних для перорального введення з біомедичною та кормовою метою через біосумісність, неімуногенність, нетоксичність, чутливість до pH, біорозкладаність, потенціал в розробленні систем доставлення ліків. Полісахариди містять реакційно здатні аміно-, гідроксильні чи карбоксильні групи, що суттєво впливають на утворення, стабілізацію та ріст SeNPs [43]. Отримані монодисперсні сферичні

частинки селену дуже стабільні в розчині та можуть бути використані як дієтичні добавки [61], а за інкапсуляції у полісахариди [1] селен ефективно постачається в клітини, утримується в них, знижуючи ризик пошкодження ДНК та полегшуючи експресію селенопротеїнів.

SeNPs отримують також індукованим йонною рідиною синтезом із селеносульфатом натрію як попередником селену за присутності полівінілового спирту як стабілізатора. У цьому разі утворюються сферичні SeNPs розміром 76–150 нм [29].

Фізичний синтез

Описано синтез SeNPs за допомогою імпульсної лазерної абляції (PLA) чи осадження [24]. Фізичні методи мають переваги над хімічними, оскільки останні часто потребують завершального прокалювання, що робить їх непридатними для певних застосувань, а за напилювання та лазерної абляції зберігається стехіометрія матеріалу, та розмір нанокластерів може контролюватися параметрами лазера та умовами навколишнього газу [41].

Біологічний синтез

Висока вартість виробництва SeNPs хімічними методами та наявність токсичних побічних продуктів зумовили розроблення нових методів синтезу NPs [27]. Рослини, гриби та бактерії здатні перетворювати йони токсичних металів у менш токсичні форми металевих осаджувачів чи NPs [36], завдяки чому сформувався екологічно чистий підхід синтезу [34, 54]. SeNPs були синтезовані з використанням видного екстракту *Alliumsativum* [21], екстрактів чаю [80], екстрактів листя *Clausenadentata* [65], розчину полісахариду *Undariapinnatifida* [23] та екстракту листя *Terminaliaarjuna*. Біосинтез наноматеріалів з використанням рослинних екстрактів має низку переваг порівняно з іншими біологічними методами через невисоку вартість і відсутність особливих умов проведення [60], а бактеріальний синтез NPs ефективніший за хімічний завдяки високій чистоті селенових сфер (щодо регулярних і однорідних, розмір залежить від бактерій), дешевшому і швидшому процесу виробництва та здатності контролювати параметри [38].

Мікроорганізми здатні синтезувати металеві НЧ [60, 71], відновлювати Se^{+4} (селеніт) та/чи Se^{+6} (селенат) до менш токсичного Se^{0} з утворенням SeNP. Біогенні SeNPs мають значний потенціал застосування в галузі медицини, біосенсорів та відновлення навколишнього середовища (рис. 1) [66, 68].

Зокрема, штами *Bacillus megaterium* (BSB6 и BSB12) із середовища засолених мангрових лісів без забруднення селеном здатні перетворювати Se^{+4} на Se^{0} навіть за присутності високих концентрацій солі [38].

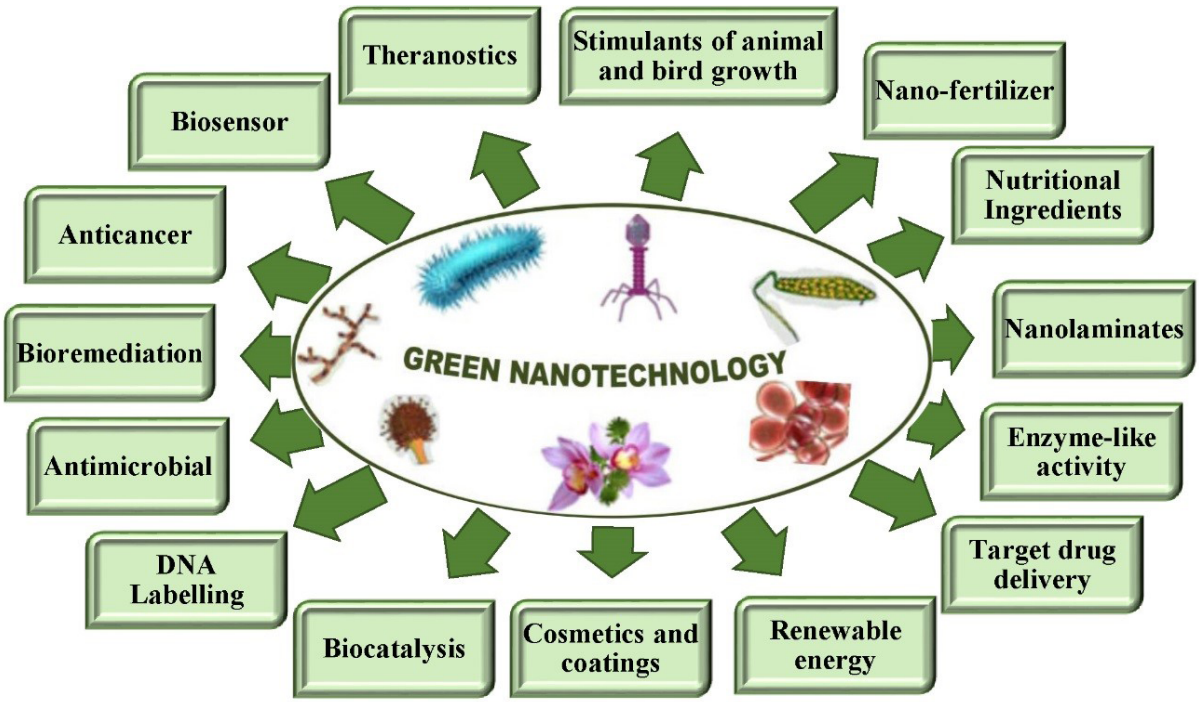

Рис. 1. **Біогенний “зелений” синтез наночастинок та їх використання** [66, 68].

Синтез SeNPs макро- та мікроорганізмами через різноманітність відновлювальних ферментів передбачає морфологічні та зміни форми частинок [70], змінюючи редокс-статус, відновлюючи ферменти, що перетворюють йони металів (Se^{-2}) у SeNP без заряду (Se^0), а біологічна активність SeNPs має їх захисну функцію проти окиснення ДНК [60]. Деякі анаеробні бактерії дихають токсичними оксианіонами селену і спричиняють позаклітинне накопичення елементарного селену Se^0. Спектральні властивості аморфного Se^0, утвореного хімічним окисненням селеніду гідрогену (H_2Se), значно відрізняються від чорного, скловидного Se^0, утвореного хімічно за відновлення селеніду аскорбатом. Мікробіальний синтез наносфер Se^0 зумовлює унікальне, складне, компактне наноструктурне розташування атомів селену, що відображає різноманіття ферментів, які беруть участь у дисиміляційному відновленні, відмінних у різних бактерій. Ці умови не досягаються методами хімічного синтезу [54].

Для біосинтезу SeNPs використовували різні види бактерій: види *Proteobacteria* (*Escherichia coli* ATCC 35218 [35], рекомбінант *E. Coli* [32], *Ralstonia eutropha*, *Enterobacter cloacae* Z0206 [62], *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 [33], *Klebsiella pneumoniae*, *Pantoea agglomerans* [3], *Zooglea ramigera*, штам *Rhodopseudomonas palustris N*, *Shewanella sp.* HN-41, *Azoarcus* sp. CIB [22], *Burkholderia fungorum* [30]), *Firmicutes* (*Lactobacillus casei* [38], *Lactobacillus acidophilus* LA-5 [38], *Lactobacillus helveticus* LH-B02 [38], *Enterococcus faecalis* [60], *Streptococcus thermophilus*[38], *Staphylococcus carnosus* [20], *Bacillus subtilis* [34], *Bacillus mycoides* SelTE01 [50], *Bacillus licheniformis* JS2 [64]), *Actinobacteria* (*Streptomyces* sp. ES2-5 [66], *Bifidobacterium* BB-1272), та *Cyanobacteria* (*Arthrospira* (*Spirulina*) *platensis* [81].

Для *in vivo* синтезу Nano-Se використовували одноклітинні еукаріотичні організми *Tetrahymenather mophila* SB210, дріжджі *Saccharomyces cerevisiae*, генетично модифіковані *Pichiapastoris* [18] та навіть багатоклітинні організми *Ascomycota* (*Aspergillus terreus* [79]).

Проблеми традиційного селену у складі кормів та переваги наноселену (SeNPs)

Біодоступність різних форм селену різниться. Ступінь поглинання селену жуйними тваринами значно нижчий, ніж у моногастричних (34 % у овець проти 85 % у свиней) [16]. У жуйних мікробне травлення у рубці та сітці передує його асиміляції у черевній порожнині та мікробному травленню у тонкому кишечнику [47]. Мікроорганізми рубця частково перетворюють добавки селену в нерозчинні форми, зокрема недоступні для тварин елементарний селен та селеніди, що зменшує засвоєння селену [16]. Для уникнення зниженого поглинання селену у жуйних та поліпшення його доступності було запропоновано полімерні системи NPs Eudragit RL та Eudragit RS з потенціалом *in vivo* [14]. Ці біонерозкладані полімерні NPs спочатку використовували для інкапсуляції ліпофільного циклічного ундекапептида циклоспорину А (CyA) для лікування аутоімунних захворювань. За інкапсуляції CyA нанопреципітацією у вказаних NPs полімерах відносна біодоступність CyA становила від 20 до 35 %. Нанопреципітовані наночастинки були сферичними та сильно мінливими щодо розміру [14], а НЧ, отримані методом емульсійного випаровування – сферичні, нерегулярні за формою, однорідні за розміром у межах від 30 до 200 нм.

Більший розмір часточок, дзета-потенціал та індекс полідисперсності виявлено для часточок, отриманих методом нанопреципітації з використанням етанолу як розчинника полімерів. Вивільнення селену із NPs контролювали *in vitro* за різних значеннях pH, воно було вище у сильно кислому середовищі (pH менше 4), що є обов'язковою умовою для забезпечення кращої доступності елемента у сичузі. За pH нижче 4 засвоєння селену зростає до 62 % [14] порівняно з pH 6. pH у рубці коливається в межах від 5,5 до 6,5. Отже, рубець вівці не поглинає селен [47]. Тимчасом pH у сичузі менше 4, така умова сприяє найбільшому виходу селену із часточок. NPs збільшують біодоступність елемента, оскільки за pH 6 вивільняється лише невелика його частина (мікроорганізмами рубця), а більша частина виділяється у кислішому середовищі шкт, що гарантує вищу доступність [14]. SeNPs демонструють, окрім кращої доступності селену, набагато меншу його токсичність [63].

Механізм проходження NPs через слизову оболонку кишечнику

Пероральне введення NPs – найбільш економічно ефективний метод прийому добавок, однак абсорбція NPs може бути утруднена абсорбційними бар'єрами харчотравного тракту (слиз та слизова оболонка кишечнику), основна функція яких полягає у захисті слизової оболонки від потенційних патогенних мікроорганізмів чи хімічних речовин та підтриманні різного рівня pH між просвітом і слизовою оболонкою кишечнику [42].

NPs можуть проходити через кишковий епітелій двома шляхами: параклітинним (між сусідніми клітинами) чи трансклітинним (через клітини). У фізіологічних умовах перший

шлях обмежений вузьким діапазоном міжклітинних просторів та щільністю сполучень між епітеліальними клітинами (діаметр пор становить 0,3–1 нм) [57]. Трансклітинний транспорт NPs відбувається через трансцитоз, що починається з ендоцитозу в апікальній мембрані клітин. Надалі NPs транспортуються через клітини і вивільняються на базолатеральному полюсі [49].

Епітеліальні клітини кишечнику здатні переносити NPs з мінеральними елементами, хоча їх ємність обмежена. Трансклітинний транспорт починається із ендоцитозу (піноцитоз чи макропіноцитоз), активного процесу, що потребує енергії для інтерналізації NPs. Макропіноцитоз залежить від актину, однак не від рецепторів, що призводить до інтерналізації великої кількості рідини з частинками розміром менше 5 мкм [4]. На поглинання NPs впливають електричний заряд, гідрофобність поверхні та розмір. Епітеліальна клітинна мембрана харчотравного тракту складається із ліпідів, тому гідрофобні NPs більш абсорбційно ефективні, аніж гідрофільні частинки. Поглинання NPs розміром 100 нм у шкт у 15–250 разів вище, ніж у крупніших NPs.

Застосування SeNPs через пероральне введення

Nano-Se має кращу антиоксидантну здатність, аніж інші форми селену, зокрема селенометіонін (SeMet), за меншої токсичності. Nano-Se спричинив значно вищу активність глутатіонпероксидази (GPx) в печінці поросят-сисунів за концентрації 1,0 мг Se/кг у раціоні, ніж Na_2SeO_3 [2].

Окиснювальний стрес впливає на фертильність сперматозоїдів перекисним окисненням ліпідів, що може призвести до дисфункції сперматозоїдів [12]. Дефіцит селену призводить до виникнення аномальних мітохондрій у сперматозоїдів, і додавання Nano-Se збільшує концентрацію селену в тестікулах та активність GPx тестікулів і сперми, здійснює захисний вплив на цілісність мембрани і щільне утворення середньої частини мітохондрій [26].

Встановлено важливість материнського введення Nano-Se для поліпшення розвитку волосяного фолікулу та стимулювання росту плоду [55], що було пов'язано із впливом на антиоксидантний статус шкіри плоду (збільшення антиоксидантного захисту та зменшення генерації активних форм оксигену). У кашемірових кіз SeNPs позитивно впливали на кількість шерсті, підвищували активність GPx, супероксиддисмутази (SOD), вміст селену у шкірі та сироватці крові та експресію генів, що контролюють стан шкіри [74]. Крім того, спостерігали зниження продукції малонового діальдегіду (MDA) в шкірі та сироватці, що впливало на антиоксидантний статус шкіри плодів та значно збільшувало кількість їх вторинних волосяних фолікулів. Низький рівень АФК достовірно, активує IGF-1 та IGF-1R, що сприяє розвитку волосяних фолікулів у плоду та підвищує вагу плоду і плаценти [55].

SeNPs відомі своєю антимікробною активністю [81]. Селен – важливий мікроелемент, що регулюється клітинним окисно-відновним гомеостазом [8] і є компонентом селенопротеїнів, що контролюють елімінацію АФК та специфічну ферментну модуляцію [40], дефіцит селену призводить до сприйнятливості до вірусних інфекцій. За інфікування мишей вірусом грипу H1N1 смертність у групі з дефіцитом селену була в 3 рази вища, ніж у мишей, що отримували Na_2SeO_3 в дозі 0,5 мг Se/кг, а у мишей з низькими концентраціями селену у сироватці крові відмічали помітне зниження ваги тіла та нижчі рівні імуноглобулінів [75].

Синтезовані SeNPs, поверхнево-модифіковані осельтамівіром (OTV) [39] з антивірусними властивостями та обмеженням лікарської стійкості. OTV-модифіковані SeNPs достовірно інгібували вірулентність грипу H1N1 та мали меншу токсичність. OTV- SeNPs перешкоджали проникненню H1N1 в клітини хазяїна, інгібуючи активність глюкопротеїдів вірусу грипу – гемаглютиніну та нейрамінідази. Модифіковані NP були здатні попереджувати зараження H1N1 клітинами нирок собак і блокувати конденсацію хроматину та фрагментацію ДНК, інгібували генерацію АФК та активацію фосфоритування клітинного пухлинного антигена p53 та Akt, що свідчить про ефективний противірусний вплив щодо респіраторних захворювань [39; 75].

SeNPs проявляють антибактеріальну активність. SeNPs, синтезовані *R. eutropha*, інгібували ріст *P. aeruginosa, S. aureus, E. coli* та *Streptococcus pyogenes*, а у концентрації 500 мкг/мл SeNPs інгібують ріст патогенних грибів *Aspergillus clavatus*, водночас антимікробна ефективність SeNP може бути співставна з антибіотиком ампіциліном. SeNPs, синтезовані *E. faecalis*, можуть використовуватися як антистафілококовий елемент для профілактики та лікування інфекцій *S. Aureus* [81]. SeNPs із застосуванням каркасів біоактивного скла (45S5Bioglass) та полі (молочна-со-гліколева кислота) (PLGA) (45S5Bioglass/SeNPs та 45S5Bioglass/PLGA/SeNPs) показав значну антибактеріальну активність щодо грам-позитивних бактерій, *S. aureus* та *Staphylococcus epidermidis*. У дослідженні [76] наведено ан-

тибактеріальну дію наночастинок Qe/CdSe/ZnS (кверцетин/селенід кадмію/ сульфід цинку) (QCZNP) на лікарську резистентність кишкової палички та *B. subtilis in vitro*. QCZNPs показали ефективнішу антибактеріальну активність, аніж Qe чи CdSeNPs. Дослідження *in vitro* [56] довело, що селенові покриття на полікарбонатних медичних пристроях значно інгібували ріст *S. Aureus* – до 27 % порівняно з непокритою поверхнею.

Антимікробна активність SeNP залежить від способу їх синтезу. У праці [50] оцінено антимікробну ефективність сферичних біогенних селенових наноструктур, вбудованих у органічний матеріал, що виробляється *B. mycoides* SelTE01, порівняно з різними класами хімічних SeNP, отриманих з використанням L-цистеїну чи аскорбіновії кислоти. Біогенні SeNP показали однаково ефективну антибіоплівкову активність щодо штамів *P. Aeruginosa* та *S. aureus*. Хімічно синтезовані SeNPs у найвищій протестованій концентрації (2,5 мг/мл) показали лише помірну антимікробну активність. Повідомлено про значно сильніший антимікробний ефект SeNP, синтезованих грамнегативними *S. Maltophilia* та грампозитивними *B. Mycoides*, порівняно із синтетично приготованими. Обидва біогенних типи NPs були активні за низьких мінімальних інгібувальних концентрацій щодо низки клінічних ізолятів *P. Aeruginosa*. Після впливу на дендритні клітини та фібробласти людини трьох SeNP не спостерігали втрати життєздатності клітин, підвищеного вивільненняя АФК та значного збільшення секреції прозапальних та імуностимулювальних цитокінів, що свідчить про надійність застосування SeNPs у медицині, самостійно чи у комбінації із традиційними антибіотиками для інгібування росту клінічних ізолятів *P. aeruginosa*.

SeNPs мають протипухлинну активність і високий потенціал у хіміотерапії раку [76] та як носіїв лікарських засобів [15]. Протипухлинні ефекти SeNP опосередковані їх здатністю інгібувати ріст ракових клітин через індукцію зупинки клітинного циклу в S-фазі [1; 63]. Індукція зупинки клітинного циклу на S-фазі опосредкована дерегуляцією білкового комплексу eIF3. Клітинна мембрана має важливе значення у спричиненій SeNP токсичності у ракових клітинах. Лікування SeNPs змінює біомеханічні властивості ракових клітин, зокрема знижує силу адгезії та модуль Юнга. Доведено, що SeNPs забезпечують кращу селективність між нормальними та раковими клітинами, ніж Se^{+4} за аналогічних концентрацій [23]. SeNPs можуть селективно інтерналізуватися раковими клітинами ендоцитозом та індукувати апоптоз клітин запуском шляхів апоптичної трансдукції сигналу [31, 44]. Nano-Se має вищу протиракову ефективність порівняно з іншими сполуками селену [40], ключовим механізмом якої є індукція глутатіон-S-трансферази (GST) селеном. Активність GST у разі введення Nano-Se збільшилась набагато раніше і помітніше, ніж у разі SeMet та селеніту.

Нові селензаміщені гідроксиапатитні NPs (SeHAN) можуть стати протираковим засобом, що забезпечує перевагу виживання та нижчу токсичність для моделі гепатоцелюлярної карциноми у голих мишей. Збагачені SeNP *Lactobacillus brevis* значно збільшують цитотоксичность природних клітин-кілерів, впливають на реакції гіперчутливості уповільненого типу, збільшують тривалість життя та зменшують метастазування пухлини [28].

Окрім прямих протиракових ефектів, SeNPs були призначені як потенційні носії протиракової доставки ліків [1, 63]. Основним чинником, що сприяє цитотоксичності ліків на основі наноматеріалів, є клітинне поглинання. Нанорозмір цих матеріалів дає змогу ефективно поглинати клітини різних типів та вибірково накопичувати ліки в місцях призначення. Як і інші хіміотерапевтичні засоби, ефективна цитотоксичність наноматеріалу на основі лікарських засобів потребує високого рівня накопичення всередині ракових клітин [19]. Наноматеріали мають тенденцію накопичуватися у ракових клітинах в процесі пасивного націлювання і часто є «наноносіями» для хіміотерапії [52]. Використання різних декораторів поверхні також збільшує клітинне поглинання та протиракову ефективність наноматеріалів [31]

Вплив Nano-Se на параметри окиснювального стресу порівнювали з ефектом органічно зв'язаного селену. Виявлено, що Nano-Se має порівнянну ефективність у збільшенні активності GPx у плазмі мишей, як SeMet, однак демонструє значно нижчу токсичність. Результати дослідження свідчать, що Nano-Se можна вводити як антиоксидант зі зниженим ризиком токсичності селену [63]. Підвищена регуляція селеноферментів елементним Nano-Se також порівнянна з ефектом селеніту та Se-Met SeCys зі значним зниженням гострої токсичності.

Досліджено вплив SeNP на експресію білків теплового шоку (HSP) та гена HSP90 як додаткових параметрів окиснювального стресу. Посилення кисневого обміну спричиняє утворення АФК [7]. Інтенсивне тренування рисаків може призвести до окиснювального стресу, утворення АФК та унаслідок до пошкодження ліпідів, білків і ДНК [72]. Окрім адаптивних змін у за-

хисних ферментах (SOD, каталаза (CAT) [72], GPx [53]), окиснювальний стрес у клітинах спричиняє збільшення виробництва стресу чи HSP [72]. Експресія HSP є адаптивним механізмом проти порушення клітинного гомеостазу [7] та цілісності [17] під час фізичних вправ.

SeNPs є перспективним засобом перевірки хронічної токсичності, зумовленої впливом важких металів. SeNPs, синтезовані з використанням екстракту листя *T. Arjuna* [35], виявили захисний ефект SeNPs для лімфоцитів людини, оброблених арсенітом (As^{+3}), що надалі може використовуватись для мінімізації спричиненого арсенітом синтезу АФК, пов'язаним із токсичною небезпекою в районах із забрудненими арсенітом грунтовими водами.

Виявлено захисну здатність SeNPs щодо спричиненої шестивалентним хромом тиреотоксичності [28]. Токсичний ефект у результаті окиснювального пошкодження, спричиненого внутрішньочеревним введенням щурам однократної дози дихромату калію ($K_2Cr_2O_7$, 60 мкг/кг), проявлявся значним зниженням вільного T_3 (трийодтироніну) та рівнів T_4 (тироксину) та глутатіону, а також значним підвищенням рівнів активності CAT, SOD та вмісту MDA. Введення SeNPs призвело до корекції гормональних рівнів та біомаркерів окиснювального стресу.

Селен проявляє захисну дію щодо спричиненої кадмієм нефротоксичності [5, 69, 82]. Двотижневе пероральне введення Na_2SeO_3 на тлі введення Cd у сублетальній дозі знижує перекисне окиснення ліпідів та відновлює активність GPx та SOD у нирках. Добавки селену сприяли накопиченню ниркового Cd у вигляді NPs CdSe та/чи сульфіду кадмію (CdS) (розміром приблизно 62 нм), що свідчить про здатність Cd індукувати біосинтез червоних флуоресцентних NPsCdSe та CdS у нирках. Зниження Cd-індукованої ниркової токсичності введенням селену пов'язано з його здатністю зв'язувати Cd у нанорозмірних нерозчинних та флуоресцентних комплексах, що свідчить про зниження спричиненого кадмієм окиснювального стресу комплексоутворенням Cd з Se чи S на наноразмірному рівні.

Хронічний окиснювальний стрес знижує реакцію нейтрофілів на респіраторний вибух [10]. Nano-Se, що має імуностимулювальний потенціал [28], сильніший та ефективніший у підтриманні системи антиоксидантного захисту, порівняно із Na_2SeO_3, що ґрунтується на збільшеній хемотаксичній активності та активності нейтрофілів дихального вибуху [55].

Наноразмірний селен позитивно впливає на ферментацію рубця та збільшує конверсію поживних речовин [61]. Синтезовані *Lactobacillus spp*. (*Lactobacillus plantarum* та *Lactobacillus johnsonii*) SeNPs знижують життєздатність *C. albicans*, що може бути використано у пробіотичних препаратах [37].

Наноструктуровані ліпідні носії з покриттям із селену (SeNLC) підвищують пероральну біодоступність та посилюють гіпоглікемісну дію берберину та антидіабетичну дію фітопрепаратів. Нано-Se ефективний у лікуванні ожиріння печінки (FLD), що є ознакою метаболічного порушення молочних корів одразу після отелу [30] і призводить до смертності без належного лікування у 25 % випадків.

Попри дедалі більшу зацікавленість у SeNP та широкий спектр позитивних ефектів, існують сумніви щодо їх токсичності та використання у клініці. Введення селену може попередити рак та знизити його захворюваність самостійно [42] та у комбінації з хіміотерапевтичними і гормональними препаратами [73], нанотехнології поліпшують профіль розподілу протиракових препаратів у тканинах і клітинах, зменшують побічні ефекти [78] та посилюють апоптоз ракових клітин [73]. Селен проявляє вузьку межу між корисними та токсичними ефектами, ефективна його доза як протиракового засобу наближається до межі токсичності. Однак вплив селену на здоров'я залежить не лише від його концентрації, а й від його хімічної форми [30]. Елементарний Nano-Se є менш токсичним порівняно з SeMet та Se-MetSeCys [63] зі співставною ефективністю у регуляції рівнів селеноферментів та селену у тканинах.

SeNPs ефективніше за органічні та неорганічні селеносполуки видаляють вільні радикали *in vitro*, а їх токсичність *in vivo* у 4–6 разів нижче, ніж у SeMet та Se-MetSeCys. Вища токсичність селеніту, $SeCys_2$ та SeO_2 пов'язана з їх здатністю ініціювати окиснення толових груп білків [11], що може призвести до зміни активності ферментів із сульфгідрильною групою у складі [59]. Селеніт інтенсивніше за Nano-Se знижує рівень GPx у печінці, збільшує вироблення MDA, знижує активність SOD та CAT в печінці. Nano-Se корегує гострі важкі ураження печінки, проявляючи меншу власну токсичність [63]. Крім того, мікросфери SeNP є ефективнішими та безпечнішими порівняно з іншими формами [8], як і біметалеві (Ag-Se) NP. Nano-Se також є менш токсичним, аніж білок з високим вмістом селену. Відповідно, SeNPs мають ширший діапазон між корисними та токсичними ефектами і можуть бути потенційним хіміопрофілактичним засобом зі зниженим ризиком токсичності.

У дослідженні на моделях ссавців [25] більш вираженою токсичність була за використання неорганічного селену (Na_2SeO_4, $NaHSeO_3$), ніж після підгострого застосування Sel-Plex (природного джерела органічного селену, що складається переважно із амінокислот (SeCys, SeMet), що виробляється *S. cerevisiae*), Nano-Se (синтезується штамами йогурта *L. acidophilus*, *S. Thermophilus* та *L. casei*) чи Lacto MicroSe (збагачений селеном порошок йогурту *L. acidophilus*, *S. Thermophilus* та *L. casei*). Токсичність видів селену знижувалась в порядку: селенат> селеніт> нано-Se>Sel-Plex> лакто-MicroSe.

У дослідженнях щодо токсичності Nano-Se для водних організмів наведено суперечливі дані [9], що пов'язано із багатостороннім (дієтичним та водним) впливом. Однак у дослідженнях [9] використовували хімічно приготовані NPs, біогенний нано-Se [46] є менш токсичним, як і SeNP, виділені новим способом із грам-позитивних бактерій *B. licheniformis* JS2.

Висновки. Селен є важливим елементом, що у складі селенопротеїнів регулює численні фізіологічні процеси, впливає на продуктивні та репродуктивні властивості. Корегуючи його вміст у раціоні, можна попередити хвороби від нестачі елемента, водночас селен у наноформі є найдоцільнішим у застосуванні через високу біодоступність та низьку токсичність, особливо у жуйних тварин. Перспективним та необхідним є проведення подальших доклінічних досліджень на тваринних моделях, розроблення нових систем нанопрепаратів для транспорту в організмі селену з можливістю зміни фізико-хімічних властивостей часточок, більшою стабільністю у харчотравному тракті для контрольованого вивільнення селену для забезпечення дієтичного та терапевтичного потенціалу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Agüero L., Zaldivar-Silva D., Peña L., Dias M. L. Alginate microparticles as oral colon drug delivery device: A review. Carbohydrate polymers. 2017. 168. P. 32–43. DOI:10.1016/j.carbpol.2017.03.033
2. Alla D. Selenium-enriched bacterial protein as a source of organic selenium in broiler chickens. 2018. URL:http://psasir.upm.edu.my/id/eprint/76179/1/FP%202018%2078%20IR.pdf
3. Anık Ü., Timur S., Dursun Z. Recent pros and cons of nanomaterials in drug delivery systems. International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials. 2019. P. 1–11. DOI:10.1080/00914037.2019.1655753
4. Measurement of aortic cell fluid-phase pinocytosis in vivo by flow cytometry/J. J. Anzinger et al. Journal of vascular research. 2017. 54(4). P. 195–199. DOI:10.1159/000475934
5. Athmouni K., Mkadmini Hammi K., El Feki A., Ayadi H. Development of catechin–phospholipid complex to enhance the bioavailability and modulatory potential against cadmium-induced oxidative stress in rats liver. Archives of Physiology and Biochemistry. 2020. 126(1). P. 82–88. DOI:10.1080/13813455.2018.1493608
6. Atteia H. H., Arafa M. H., Prabahar K. Selenium nanoparticles prevents lead acetate-induced hypothyroidism and oxidative damage of thyroid tissues in male rats through modulation of selenoenzymes and suppression of miR-224. Biomedicine & Pharmacotherap. 2018. 99. P. 486–491. DOI:10.1016/j.biopha.2018.01.083
7. Avenatti R. C., McKeever K. H., Horohov D. W., Malinowski K. Effects of age and exercise on inflammatory cytokines, HSP70 and HSP90 gene expression and protein content in Standardbred horses. Comparative Exercise Physiology. 2018. 14(1). P. 27–46. DOI:10.3920/CEP170020
8. Preparation and antioxidant properties of selenium nanoparticles-loaded chitosan microspheres/K. Bai et al. International journal of nanomedicine. 2017. 12. 4527 p. DOI:10.2147/IJN.S129958
9. Bao P., Li G. X., He Y. Q., Ren H. Y. Selenium nanovirus and its cytotoxicity in selenite-exposed higher living organisms. Biochemistry and biophysics reports. 2020. 21. 100733. DOI:10.1016/j.bbrep.2020.100733
10. The role of immune system in thalassemia major: a narrative review/A. Bazi et al. Journal of Pediatrics Review. 2017. URL:http://eprints.skums.ac.ir/6230/
11. Belyaeva E. A. Toxic Effects of Zn2+ and Selenite on Rat Ascites Hepatoma AS-30D Cells and Isolated Liver Mitochondria: Molecular Mechanism (s) of the Metal/Metalloid Action. 2019. URL:https://avid-science.com/wp-content/uploads/ 2017/10/
12. Bisht S., Faiq M., Tolahunase M., Dada R. Oxidative stress and male infertility. Nature Reviews Urology. 2017. 14(8). 470 p. URL:https://www.nature.com/articles/nrurol.2017.69
13. Effects of Different Dietary Selenium Sources Including Probiotics Mixture on Growth Performance, Feed Utilization and Serum Biochemical Profile of Quails/V. Bityutskyy et al. In Modern Development Paths of Agricultural Production. Springer, Cham. 2019. P. 623–632. DOI:10.1007/978-3-030-14918-5_61
14. Bribiesca J. E. R., Casas R. L., Monterrosa R. G. C., Pérez A. R. Supplementing selenium and zinc nanoparticles in ruminants for improving their bioavailability meat. In Nutrient Delivery. Academic Press. 2017. P. 713–747. DOI:10.1016/B978-0-12-804304-2.00019-6
15. Cancer-targeted selenium nanoparticles sensitize Cancer cells to continuous γ radiation to achieve synergetic chemo-radiotherapy/L. Chan et al. Chemistry–An Asian Journal. 2017. 12(23). P. 3053–3060. DOI:10.1002/asia.201701227
16. Effects of different levels of dietary hydroxy-analogue of selenomethionine on growth performance, selenium deposition and antioxidant status of

weaned piglets/Y. Chao et al. Archives of animal nutrition. 2019. 73(5). P. 374–383. DOI:10.1080/1745039X.2019.1641368

17. Vitamin C and E supplementation does not affect heat shock proteins or endogenous antioxidants in trained skeletal muscles during 12 weeks of strength training/K.T. Cumming et al. BMC Nutrition. 2017. 3(1). 70 p. DOI:10.1186/s40795 -017-0185-8

18. Elahian F., Reiisi S., Shahidi A., Mirzaei S. A. High-throughput bioaccumulation, biotransformation, and production of silver and selenium nanoparticles using genetically engineered Pichia pastoris. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. 2017. 13(3). P. 853–861. DOI:10.1016/j.nano.2016.10.009

19. Effect simultaneous delivery with P-glycoprotein inhibitor and nanoparticle administration of doxorubicin on cellular uptake and in vitro anticancer activity/O. Esim et al. Saudi Pharmaceutical Journal. 2020. DOI:10.1016/j.jsps.2020.02.008

20. Natural selenium particles from Staphylococcus carnosus: Hazards or particles with particular promise?/E. C. Estevam et al. Journal of hazardous materials. 2017. 324. P. 22–30. DOI:10.1016/j.jhazmat.2016.02.001

21. Selenium nanoparticles synthesized in aqueous extract of Allium sativum perturbs the structural integrity of Calf thymus DNA through intercalation and groove binding/ P.B. Ezhuthupurakkal et al. Materials Science and Engineering: C, 2017. 74. P. 597–608. DOI:10.1016/j.msec.2017.02.003

22. Biosynthesis of selenium nanoparticles by Azoarcus sp/ H. Fernández-Llamosas et al. CIB. Microbial cell factories. 2016. 15(1). 109 p. URL:https://microbialcellfactories.Biomed central.com/articles/10.1186/s12934-016-0510-y

23. Preparation, physicochemical characterization, and anti-proliferation of selenium nanoparticles stabilized by Polyporus umbellatus polysaccharide/X. Gao et al. International Journal of Biological Macromolecules. 2020. 152. P. 605–615. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2020.02.199

24. Inhibition of Candida albicans biofilm by pure selenium nanoparticles synthesized by pulsed laser ablation in liquids/G. Guisbiers et al. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. 2017. 13(3). P. 1095–1103. DOI:10.1016/j.nano.2016.10.011

25. Subacute oral toxicity investigation of selenium nanoparticles and selenite in rats/N. Hadrup et al. Drug and chemical toxicology. 2019. 42(1). P. 76–83. DOI:10.1080/01480545. 2018.1491589

26. Hosseini S., Mamouei M. Assessment of Glutathione peroxidase activity in blood plasma and semen Following Nutrition by Nano-selenium supplementation in Khuzestan Arabian rams. 2019. DOI:10.22055/ivj.2019.75044.1869

27. Joselin J. M., Kumar V. G., Suganya K. S., Govindaraju K. Biological Synthesis of Gold Nanospheres and Nanotriangles. Micro and Nanosystems. 2018. 10(1). P. 35–39. DOI:10.2174/1876402910666180430142436

28. Effects of sodium selenite, L-selenomethionine, and selenium nanoparticles during late pregnancy on selenium, zinc, copper, and iron concentrations in Khalkhali Goats and their kids/R. Kachuee et al. Biological trace element research. 2019. 191(2). P. 389–402. DOI:10.1007/s12011-018-1618-1

29. Thermally Stable Ionic Liquid-Based Microemulsions for High-Temperature Stabilization of Lysozyme at Nanointerfaces/M. Kaur et al. Langmuir, 2019. 35(11). P. 4085–4093. DOI:10.1021/acs.langmuir.9b00106

30. Insights into selenite reduction and biogenesis of elemental selenium nanoparticles by two environmental isolates of Burkholderia fungorum/N. S. Khoei et al. New biotechnology. 2017. 34. P. 1–11. DOI:10.1016/j.nbt.2016.10.002

31. Therapeutic applications of selenium nanoparticles/A. Khurana et al. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2019. 111. P. 802–812. DOI:10.1016/j.biopha.2018.12.146

32. Seo J. M., Kim G. W., Lee S. Y., Park T. J. In vivo synthesis of europium selenide nanoparticles and related cytotoxicity evaluation of human cells/E. B. Kim et al. Enzyme and microbial technology. 2016. 95. P. 201–208. DOI:10.1016/j.enz mictec.2016.08.012

33. Kora A. J., Rastogi L. Biomimetic synthesis of selenium nanoparticles by Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853: an approach for conversion of selenite. Journal of environmental management. 2016. 181. P. 231–236. DOI:10.1016/j.jenv man.2016.06.029

34. Kora A. J. Gram+ ve bacterium Staphylococcus aureus: a potential source for the green biosynthesis of monodispersed, smaller selenium nanoparticles. Micro & Nano Letters. 2018. 13(8). P. 1155–1158. DOI:10.1049/mnl.2017.0822

35. Kora A. J., Rastogi L. Bacteriogenic synthesis of selenium nanoparticles by Escherichia coli ATCC 35218 and its structural characterisation. IET nanobiotechnology. 2016. 11(2). P. 179–184. DOI:10.1049/iet-nbt.2016.0011

36. Kumar K. V. Green Chemistry Approach of Metal Nanoparticles Synthesis. 2018. URL:http://www.ijrti.org/papers/IJRTI1805006.pdf

37. Synergistic antifungal effect of chitosan-stabilized selenium nanoparticles synthesized by pulsed laser ablation in liquids against Candida albicans biofilms/H. H. Lara et al. International journal of nanomedicine. 2018. 13. 2697 p. DOI:10.2147/IJN.S151285

38. Lee M. R., Fleming H. R., Hodgson C., Davies D. Selenium enrichment of laboratory scale silos using lactic acid bacteria inoculum. 2020. URL:https://uknowledge.uky.edu/igc/23/2-1-2/14/

39. Inhibitory activity of selenium nanoparticles functionalized with oseltamivir on H1N1 influenza virus/ Y. Li et al. International journal of nanomedicine. 2017. 12. P. 5733–5743. DOI:10.2147/IJN.S140939

40. Multifunctional selenium nanoparticles as carriers of HSP70 siRNA to induce apoptosis of HepG2 cells/Y. Li et al. International journal of nanomedicine. 2016. 11. 3065 p. DOI:10.2147/ IJN.S109822

41. Laser-ablative synthesis of aggregation-induced enhanced emission luminophore dyes in aqueous solutions/C. K. Lim et al. In Synthesis and Photonics of Nanoscale Materials XVI (Vol. 10907, p. 109070U).

International Society for Optics and Photonics. 2019. DOI:10.1117/ 12.2513821

42. Delivery of sesamol using polyethylene-glycol-functionalized selenium nanoparticles in human liver cells in culture/F. Liu et al. Journal of agricultural and food chemistry. 2019. 67(10). P. 2991–2998. URL:https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jafc.8b06924

43. Synthesis and antidiabetic activity of selenium nanoparticles in the presence of polysaccharides from Catathelasma ventricosum/Y. Liu et al. International journal of biological macromolecules. 2018. 114. P. 632–639. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2018.03.161

44. Luesakul U., Puthong S., Neamati N., Muangsin N. pH-responsive selenium nanoparticles stabilized by folate-chitosan delivering doxorubicin for overcoming drug-resistant cancer cells. Carbohydrate polymers. 2018. 181. P. 841–850. DOI:10.1016/j.carbpol.2017.11.068

45. Maiyo, F., Singh, M. Selenium nanoparticles: potential in cancer gene and drug delivery. Nanomedicine. 2017. 12(9). P. 1075–1089. DOI:10.2217/nnm-2017-0024

46. A comparison of fate and toxicity of selenite, biogenically, and chemically synthesized selenium nanoparticles to zebrafish (Danio rerio) embryogenesis/ J. Mal et al. Nanotoxicology. 2017. 11(1). P. 87–97. DOI:10.1080/17435390.2016.1275866

47. Mulliniks J. T., Adams D. C. Evaluation of Level of Milk Potential on Nutrient Balance in 2-and 4-Year-Old May-Calving Range Cows Grazing Sandhills Upland Range. 2020. URL:https://digitalcommons.unl.edu/animalscinbcr/1063/

48. Food-grade nanoemulsions and their fabrication methods to increase shelf life/M. Nasiri et al. Food and Health. 2019. 2(2). P. 37–45. URL:http://fh.srbiau.ac.ir/article_15200_f3ddc1a 73391a80be 6f4b1b6b535165e.pdf

49. Peyer's Patch: Targeted Drug Delivery for Therapeutics Benefits/R. P. Patel et al. In Novel Drug Delivery Technologies Springer, Singapore. 2019. P. 121–149. DOI:10.1007/978-981-13-3642-3_5

50. Antimicrobial activity of biogenically produced spherical Se-nanomaterials embedded in organic material against Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus strains on hydroxyapatite-coated surfaces/E. Piacenza et al. Microbial biotechnology. 2017. 10(4). P. 804–818. DOI:10.1111/1751-7915.12700

51. Rajeshkumar S., Ganesh L., Santhoshkumar J. Selenium Nanoparticles as Therapeutic Agents in Neurodegenerative Diseases. In Nanobiotechnology in Neurodegenerative Diseases Springer, Cham. 2019. P. 209–224. DOI:10.1007/978-3-030-30930-5_8

52. Rajpoot K., Jain S. K. Oral delivery of pH-responsive alginate microbeads incorporating folic acid-grafted solid lipid nanoparticles exhibits enhanced targeting effect against colorectal cancer: A dual-targeted approach. International Journal of Biological Macromolecules. 2020. 151. P. 830–844. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2020.02.132

53. Ramos D. L., Rech V. C. The interaction between physical exercise and nanoscience: a systematic review. Disciplinarum Scientia| Naturais e Tecnológicas. 2020. 20(3). P. 313–323. URL:https://periodicos.ufn.edu.br/index.php/discip linarumNT/article/view/2978

54. Ramya S., Shanmugasundaram T., Balagurunathan R. Actinobacterial enzyme mediated synthesis of selenium nanoparticles for antibacterial, mosquito larvicidal and anthelminthic applications. Particulate Science and Technology. 2020. 38(1). P. 63–72. DOI:10.1080/ 02726351.2018.1508098

55. Saadi A., Dalir-Naghadeh B., Asri-Rezaei S., Anassori E. Platelet Selenium Indices as Useful Diagnostic Surrogate for Assessment of Selenium Status in Lambs: an Experimental Comparative Study on the Efficacy of Sodium Selenite vs. Selenium Nanoparticles. Biological Trace Element Research. 2020. 194(2). P. 401–409. DOI:10.1007/s12011-019-01784-6

56. Saranya K., Kalaiyarasan M., Rajendran N. Selenium conversion coating on AZ31 Mg alloy: A solution for improved corrosion rate and enhanced bio-adaptability. Surface and Coatings Technology. 2019. 378. 124902. DOI:10.1016/j.surfcoat.2019.124902

57. Modulation of intestinal transport and absorption of topotecan, a BCRP substrate, by various pharmaceutical excipients and their inhibitory mechanisms of BCRP transporter/K. Sawangrat et al. Journal of pharmaceutical sciences. 2019. 108(3). P. 1315–1325. DOI:10.1016/ j.xphs.2018.10.043

58. Biosynthesis and Physicochemical Characterization, and Cytotoxic Evaluation of Selenium Nanoparticles Produced by Streptomyces Lavendulae FSHJ9 Against MCF-7 Cell Line/M. Shakibaie et al. Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences. 2018. 17(7). P. 625–638. URL:http://journal.rums.ac.ir/article-1-4075-en.html

59. Assessment of toxicity of selenium and cadmium selenium quantum dots: A review/V. K. Sharma et al. Chemosphere. 2017. 188. P. 403–413. DOI:10.1016/j.chemosphere.2017.08.130

60. Shoeibi S., Mashreghi M. Biosynthesis of selenium nanoparticles using Enterococcus faecalis and evaluation of their antibacterial activities. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. 2017. 39. P. 135–139. DOI:10.1016/j.jtemb.2016.09.003

61. Singh V. K., Chaudhary S. S., Manat T. D., Singh R. R. Effect of supplementation of different yeast forms on rumen fermentation characteristics and microbial profile in postpartum Surti buffaloes. IJCS, 2019. 7(5). P. 189–193. Corpus ID:207820971

62. Aerobic biogenesis of selenium nanoparticles by Enterobacter cloacae Z0206 as a consequence of fumarate reductase mediated selenite reduction/D. Song et al. Scientific reports. 2017. 7(1). P. 1–10. URL:https://www.nature.com/articles/s41598-017-03558-3

63. Sonkusre P. Specificity of Biogenic Selenium Nanoparticles for Prostate Cancer Therapy With Reduced Risk of Toxicity: An in vitro and in vivo Study. Frontiers in Oncology. 2020. 9. 1541 p. DOI:10.3389/fonc.2019.01541

64. Sonkusre P., Cameotra S. S. Biogenic selenium nanoparticles induce ROS-mediated necroptosis in

PC-3 cancer cells through TNF activation. Journal of nanobiotechnology. 2017. 15(1). 43 p. DOI:10.1186/s12951-017-0276-3

65. Sowndarya P., Ramkumar G., Shivakumar M. S. Green synthesis of selenium nanoparticles conjugated Clausena dentata plant leaf extract and their insecticidal potential against mosquito vectors. Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology. 2017. 45(8). P. 1490–1495. DOI:10.1080/21691401.2016.1252383

66. Reduction of selenite to Se (0) nanoparticles by filamentous bacterium Streptomyces sp. ES2-5 isolated from a selenium mining soil/Y. Tan et al. Microbial cell factories. 2016. 15(1). 157. DOI:10.1186/s12934-016-0554-z

67. Perspectives of cerium nanoparticles use in agriculture/O.S. Tsekhmistrenko et al. The Animal Biology. Lviv, 2017. Vol. 19. no. 3. P. 9–18.

68. Bacterial synthesis of nanoparticles: A green approach/S. I. Tsekhmistrenko et al. Biosystems Diversity. 2020. 28(1). P. 9–17. URL:https://ecology.dp.ua/index.php/ECO/article/ view/1017

69. Enzyme-like activity of nanomaterials/S. I. Tsekhmistrenko et al. Regulatory Mechanisms in Biosystems. 2018. 9(3). P. 469–476. DOI:10.15421/021870

70. Evaluation of effects of selenium nanoparticles on Bacillus subtilis/N. O. Tymoshok et al. Regulatory Mechanisms in Biosystems. 2019. 10(4). P. 544–552. DOI:10.154 21/021980

71. Fabrication and characterization of carboxymethyl chitosan and tea polyphenols coating on zein nanoparticles to encapsulate β-carotene by anti-solvent precipitation method/M. Wang et al. Food hydrocolloids. 2018. 77. P. 577–587. DOI:10.1016/j.foodhyd.2017.10.036

72. White S. H., Warren L. K. Submaximal exercise training, more than dietary selenium supplementation, improves antioxidant status and ameliorates exercise-induced oxidative damage to skeletal muscle in young equine athletes. Journal of animal science. 2017. 95(2). P. 657–670. DOI:10.2527/jas.2016.1130

73. Woo J., Lim W. Anticancer effect of selenium. The Ewha Medical Journal. 2017. 40(1). P. 17–21. DOI:10.12771/emj.2017.40.1.17

74. Melatonin promotes secondary hair follicle development of early postnatal cashmere goat and improves cashmere quantity and quality by enhancing antioxidant capacity and suppressing apoptosis/C. H. Yang et al. Journal of pineal research. 2019. 67(1). e12569. DOI:10.1111/jpi.12569

75. Poly-γ-glutamic acid/chitosan nanogel greatly enhances the efficacy and heterosubtypic cross-reactivity of H1N1 pandemic influenza vaccine/J. Yang et al. Scientific reports. 2017. 7. 44839. DOI:10.1038/srep44839

76. Quercetin loading CdSe/ZnS nanoparticles as efficient antibacterial and anticancer materials/ X. Yang et al. Journal of inorganic biochemistry. 2017. 167. P. 36–48. DOI:10.1016/ j.jinorgbio.2016.11.023

77. Yin J., Hou Y., Yin Y., Song X. Selenium-coated nanostructured lipid carriers used for oral delivery of berberine to accomplish a synergic hypoglycemic effect. International journal of nanomedicine. 2017. 12. 8671 p. DOI:10.2147/IJN.S144615

78. Zakharia Y., Bhattacharya A., Rustum Y. M. Selenium targets resistance biomarkers enhancing efficacy while reducing toxicity of anti-cancer drugs: Preclinical and clinical development. Oncotarget. 2018. 9(12). DOI:10.18632/oncotarget.24297

79. Biosynthesis of selenium nanoparticles mediated by fungus Mariannaea sp. HJ and their characterization/H. Zhang et al. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 2019. 571. P. 9–16. DOI:10.1016/j.colsurfa.2019.02.070

80. Synthesis and antioxidant properties of Lycium barbarum polysaccharides capped selenium nanoparticles using tea extract/W. Zhang et al. Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology. 2018. 46(7). P. 1463–1470. DOI:10.1080/21691401.2017.1373657.

81. Selenium uptake and assessment of the biochemical changes in Arthrospira (Spirulina) platensis biomass during the synthesis of selenium nanoparticles/I. Zinicovscaia et al. Canadian journal of microbiology. 2017. 63(1). P. 27–34. URL:https://www.nrcresearchpress.com/doi/full/ 10.1139/cjm-2016-0339

82. Використання наночастинок металів та неметалів у птахівництві/О.С. Цехмістренко та ін. Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва. 2019. (2). С. 113–130. URL:http://rep.btsau.edu.ua/handle/BNAU/3838

83. Біоміметична та антиоксидантна активність наносполук діоксиду церію/О.С. Цехмістренко та ін. Світ медицини та біології. 2018. 1 (63). С. 196–201. URL:http://rep.btsau. edu.ua/handle/BNAU/1240

REFERENCES

1. Agüero, L., Zaldivar-Silva, D., Peña, L., Dias, M. L. (2017). Alginate microparticles as oral colon drug delivery device: A review. Carbohydrate polymers. 168, pp. 32–43. DOI:10.1016/j.carbpol.2017.03.033

2. Alla, D. (2018). Selenium-enriched bacterial protein as a source of organic selenium in broiler chickens. Available at:http://psasir.upm.edu.my/id/eprint/76179/1/FP%202018%2078% 20IR.pdf

3. Anık, Ü., Timur, S., Dursun, Z. (2019). Recent pros and cons of nanomaterials in drug delivery systems. International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials. pp. 1–11. DOI:10.1080/00914037.2019.1655753

4. Anzinger, J. J., Jin, X., Palmer, C. S., Dagur, P., Barthwal, M. K., Kruth, H. S. (2017). Measurement of aortic cell fluid-phase pinocytosis in vivo by flow cytometry. Journal of vascular research. 54(4), pp. 195–199. DOI:10.1159/00047 5934

5. Athmouni, K., Mkadmini Hammi, K., El Feki, A., Ayadi, H. (2020). Development of catechin–phospholipid complex to enhance the bioavailability and modulatory potential against cadmium-induced oxidative stress in rats liver. Archives of Physiology and Biochemistry. 126(1), pp. 82–88. DOI:10.1080/13813455.2018.1493608

6. Atteia, H. H., Arafa, M. H., Prabahar, K. (2018). Selenium nanoparticles prevents lead acetate-induced hypothyroidism and oxidative damage of thyroid tissues in male rats through modulation of selen-

oenzymes and suppression of miR-224. Biomedicine & Pharmacotherapy. 99, pp. 486–491. DOI:10.1016/j.biopha.2018.01.083

7. Avenatti, R. C., McKeever, K. H., Horohov, D. W., Malinowski, K. (2018). Effects of age and exercise on inflammatory cytokines, HSP70 and HSP90 gene expression and protein content in Standardbred horses. Comparative Exercise Physiology. 14(1), pp. 27–46. DOI:10.3920/CEP1 70020

8. Bai, K., Hong, B., He, J., Hong, Z., Tan, R. (2017). Preparation and antioxidant properties of selenium nanoparticles-loaded chitosan microspheres. International journal of nanomedicine. 12, 4527 p. DOI:10.2147/IJN.S129958

9. Bao, P., Li, G. X., He, Y. Q., Ren, H. Y. (2020). Selenium nanovirus and its cytotoxicity in selenite-exposed higher living organisms. Biochemistry and biophysics reports. 21, 100733. DOI:10.1016/j.bbrep.2020.100733

10. Bazi, A., Shahramian, I., Yaghoobi, H., Naderi, M., Azizi, H. (2017). The role of immune system in thalassemia major: a narrative review. Journal of Pediatrics Review. Available at:http://eprints.skums.ac.ir/6230/

11. Belyaeva, E. A. (2019). Toxic Effects of Zn2+ and Selenite on Rat Ascites Hepatoma AS-30D Cells and Isolated Liver Mitochondria: Molecular Mechanism (s) of the Metal/Metalloid Action. Available at:https://avidscience.com/wp-content/uploads/2017/10/

12. Bisht, S., Faiq, M., Tolahunase, M., Dada, R. (2017). Oxidative stress and male infertility. Nature Reviews Urology. 14(8), 470 p. Available at:https://www.nature.com/ articles/nrurol.2017.69

13. Bityutskyy, V., Tsekhmistrenko, S., Tsekhmistrenko, O., Melnychenko, O., Kharchyshyn, V. (2019). Effects of Different Dietary Selenium Sources Including Probiotics Mixture on Growth Performance, Feed Utilization and Serum Biochemical Profile of Quails. In Modern Development Paths of Agricultural Production. Springer, Cham. pp. 623–632. DOI:10.1007/978-3-030-14918-5_61

14. Bribiesca, J. E. R., Casas, R. L., Monterrosa, R. G. C., Pérez, A. R. (2017). Supplementing selenium and zinc nanoparticles in ruminants for improving their bioavailability meat. In Nutrient Delivery. Academic Press. pp. 713–747 DOI:10.1016/B978-0-12-804304-2.00019-6

15. Chan, L., He, L., Zhou, B., Guan, S., Bo, M., Yang, Y., Chen, T. (2017). Cancer-targeted selenium nanoparticles sensitize Cancer cells to continuous γ radiation to achieve synergetic chemo-radiotherapy. Chemistry–An Asian Journal. 12(23), pp. 3053–3060. DOI:10.1002/asia. 201701227

16. Chao, Y., Yu, B., He, J., Huang, Z., Mao, X., Luo, J., Chen, D. (2019). Effects of different levels of dietary hydroxy-analogue of selenomethionine on growth performance, selenium deposition and antioxidant status of weaned piglets. Archives of animal nutrition. 73(5), pp. 374–383. DOI:10.1080/1745039X.2019.1641368

17. Cumming, K. T., Raastad, T., Sørstrøm, A., Paronetto, M. P., Mercatelli, N., Ugelstad, I., Paulsen, G. (2017). Vitamin C and E supplementation does not affect heat shock proteins or endogenous antioxidants in trained skeletal muscles during 12 weeks of strength training. BMC Nutrition. 3(1), 70 p. DOI:10.1186/s40795-017-0185-8

18. Elahian, F., Reiisi, S., Shahidi, A., Mirzaei, S. A. (2017). High-throughput bioaccumulation, biotransformation, and production of silver and selenium nanoparticles using genetically engineered Pichia pastoris. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. 13(3), pp. 853–861. DOI:10.1016/j.nano.2016.10.009

19. Esim, O., Sarper, M., Ozkan, C. K., Oren, S., Baykal, B., Savaser, A., Ozkan, Y. (2020). Effect simultaneous delivery with P-glycoprotein inhibitor and nanoparticle administration of doxorubicin on cellular uptake and in vitro anticancer activity. Saudi Pharmaceutical Journal. DOI:10.1016/j.jsps.2020.02.008

20. Estevam, E. C., Griffin, S., Nasim, M. J., Denezhkin, P., Schneider, R., Lilischkis, R., Schäfer, K. H. (2017). Natural selenium particles from Staphylococcus carnosus: Hazards or particles with particular promise?. Journal of hazardous materials. 324, pp. 22–30. DOI:10.1016/j.jhazmat.2016.02.001

21. Ezhuthupurakkal, P. B., Polaki, L. R., Suyavaran, A., Subastri, A., Sujatha, V., Thirunavukkarasu, C. (2017). Selenium nanoparticles synthesized in aqueous extract of Allium sativum perturbs the structural integrity of Calf thymus DNA through intercalation and groove binding. Materials Science and Engineering: C, 74, pp. 597–608. DOI:10.1016/j.msec.2017.02.003

22. Fernández-Llamosas, H., Castro, L., Blázquez, M. L., Díaz, E., Carmona, M. (2016). Biosynthesis of selenium nanoparticles by Azoarcus sp. CIB. Microbial cell factories. 15(1), 109 p. Available at:https://microbialcellfactories.biomedcentral. com/articles/10.1186/s12934-016-0510-y

23. Gao, X., Li, X., Mu, J., Ho, C. T., Su, J., Zhang, Y., Xie, Y. (2020). Preparation, physicochemical characterization, and anti-proliferation of selenium nanoparticles stabilized by Polyporus umbellatus polysaccharide. International Journal of Biological Macromolecules. 152, pp. 605–615. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2020.02.199

24. Guisbiers, G., Lara, H. H., Mendoza-Cruz, R., Naranjo, G., Vincent, B. A., Peralta, X. G., Nash, K. L. (2017). Inhibition of Candida albicans biofilm by pure selenium nanoparticles synthesized by pulsed laser ablation in liquids. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. 13(3), pp. 1095–1103. DOI:10.1016/j.nano.2016.10.011

25. Hadrup, N., Loeschner, K., Mandrup, K., Ravn-Haren, G., Frandsen, H. L., Larsen, E. H., Mortensen, A. (2019). Subacute oral toxicity investigation of selenium nanoparticles and selenite in rats. Drug and chemical toxicology. 42(1), pp. 76–83. DOI:10.1080/01480545.2018.1491589

26. Hosseini, S., Mamouei, M. (2019). Assessment of Glutathione peroxidase activity in blood plasma and semen Following Nutrition by Nano-selenium supplementation in Khuzestan Arabian rams. DOI:10.22055/ivj.2019.75044.1869

27. Joselin, J. M., Kumar, V. G., Suganya, K. S., Govindaraju, K. (2018). Biological Synthesis of Gold Nanospheres and Nanotriangles. Micro and Nanosystems. 10(1), pp. 35–39. DOI:10.2174/1876402910666180430142436

28. Kachuee, R., Abdi-Benemar, H., Mansoori, Y., Sánchez-Aparicio, P., Seifdavati, J., Elghandour, M. M., Salem, A. Z. (2019). Effects of sodium selenite, L-selenomethionine, and selenium nanoparticles during late pregnancy on selenium, zinc, copper, and iron concentrations in Khalkhali Goats and their kids. Biological trace element research. 191(2), pp. 389–402. DOI:10.1007/s12011-018-1618-1

29. Kaur, M., Singh, G., Kaur, A., Sharma, P. K., Kang, T. S. (2019). Thermally Stable Ionic Liquid-Based Microemulsions for High-Temperature Stabilization of Lysozyme at Nanointerfaces. Langmuir, 35(11), pp. 4085–4093. DOI:10.1021/acs.langmuir.9b00106

30. Khoei, N. S., Lampis, S., Zonaro, E., Yrjälä, K., Bernardi, P., Vallini, G. (2017). Insights into selenite reduction and biogenesis of elemental selenium nanoparticles by two environmental isolates of Burkholderia fungorum. New biotechnology. 34, pp. 1–11. DOI:10.1016/j.nbt.2016. 10.002

31. Khurana, A., Tekula, S., Saifi, M. A., Venkatesh, P., Godugu, C. (2019). Therapeutic applications of selenium nanoparticles. Biomedicine & Pharmacotherapy. 111, pp. 802–812. DOI:10.1016/j.biopha.2018.12.146

32. Kim, E. B., Seo, J. M., Kim, G. W., Lee, S. Y., Park, T. J. (2016). In vivo synthesis of europium selenide nanoparticles and related cytotoxicity evaluation of human cells. Enzyme and microbial technology. 95, pp. 201–208. DOI:10.1016/j.enzmictec.2016.08.012

33. Kora, A. J., Rastogi, L. (2016). Biomimetic synthesis of selenium nanoparticles by Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853: an approach for conversion of selenite. Journal of environmental management. 181, pp. 231–236. DOI:10.1016/j.jenvman.2016.06.029

34. Kora, A. J. (2018). Gram+ ve bacterium Staphylococcus aureus: a potential source for the green biosynthesis of monodispersed, smaller selenium nanoparticles. Micro & Nano Letters. 13(8), pp. 1155–1158. DOI:10.1049/mnl.2017.0822

35. Kora, A. J., Rastogi, L. (2016). Bacteriogenic synthesis of selenium nanoparticles by Escherichia coli ATCC 35218 and its structural characterisation. IET nanobiotechnology. 11(2), pp. 179–184. DOI:10.1049/iet-nbt.2016.0011

36. Kumar, K. V. (2018). Green Chemistry Approach of Metal Nanoparticles Synthesis. Available at:http://www.ijrti.org/papers/IJRTI1805006.pdf

37. Lara, H. H., Guisbiers, G., Mendoza, J., Mimun, L. C., Vincent, B. A., Lopez-Ribot, J. L., Nash, K. L. (2018). Synergistic antifungal effect of chitosan-stabilized selenium nanoparticles synthesized by pulsed laser ablation in liquids against Candida albicans biofilms. International journal of nanomedicine. 13, 2697 p. DOI:10.2147/IJN.S151285

38. Lee, M. R., Fleming, H. R., Hodgson, C., Davies, D. (2020). Selenium enrichment of laboratory scale silos using lactic acid bacteria inoculum. Available at:https://uknow ledge.uky.edu/igc/23/2-1-2/14/

39. Li, Y., Lin, Z., Guo, M., Xia, Y., Zhao, M., Wang, C., Zhu, B. (2017). Inhibitory activity of selenium nanoparticles functionalized with oseltamivir on H1N1 influenza virus. International journal of nanomedicine. 12, pp. 5733–5743. DOI:10.2147/IJN.S140939

40. Li, Y., Lin, Z., Zhao, M., Xu, T., Wang, C., Xia, H., Zhu, B. (2016). Multifunctional selenium nanoparticles as carriers of HSP70 siRNA to induce apoptosis of HepG2 cells. International journal of nanomedicine. 11, 3065 p. DOI:10.2147/IJN.S109822

41. Lim, C. K., Popov, A. A., Tselikov, G., Heo, J., Pliss, A., Kim, S., Prasad, P. N. (2019). Laser-ablative synthesis of aggregation-induced enhanced emission luminophore dyes in aqueous solutions. In Synthesis and Photonics of Nanoscale Materials XVI (Vol. 10907, p. 109070U). International Society for Optics and Photonics. DOI:10.1117/12.2513821

42. Liu, F., Liu, H., Liu, R., Xiao, C., Duan, X., McClements, D. J., Liu, X. (2019). Delivery of sesamol using polyethylene-glycol-functionalized selenium nanoparticles in human liver cells in culture. Journal of agricultural and food chemistry. 67(10), pp. 2991–2998. Available at:https:// pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs. jafc.8b06924

43. Liu, Y., Zeng, S., Liu, Y., Wu, W., Shen, Y., Zhang, L., Hu, B. (2018). Synthesis and antidiabetic activity of selenium nanoparticles in the presence of polysaccharides from Catathelasma ventricosum. International journal of biological macromolecules. 114, pp. 632–639. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2018.03.161

44. Luesakul, U., Puthong, S., Neamati, N., Muangsin, N. (2018). pH-responsive selenium nanoparticles stabilized by folate-chitosan delivering doxorubicin for overcoming drug-resistant cancer cells. Carbohydrate polymers. 181, pp. 841–850. DOI:10.1016/j.carbpol.2017.11.068

45. Maiyo, F., Singh, M. (2017). Selenium nanoparticles: potential in cancer gene and drug delivery. Nanomedicine. 12(9), pp. 1075–1089. DOI:10.2217/nnm-2017-0024

46. Mal, J., Veneman, W. J., Nancharaiah, Y. V., van Hullebusch, E. D., Peijnenburg, W. J., Vijver, M. G., Lens, P. N. (2017). A comparison of fate and toxicity of selenite, biogenically, and chemically synthesized selenium nanoparticles to zebrafish (Danio rerio) embryogenesis. Nanotoxicology. 11(1), pp. 87–97. DOI:10.1080/17435390.2016.1275866

47. Mulliniks, J. T., Adams, D. C. (2020). Evaluation of Level of Milk Potential on Nutrient Balance in 2-and 4-Year-Old May-Calving Range Cows Grazing Sandhills Upland Range. Available at:https://digitalcommons.unl.edu/animalscinbcr/1063/

48. Nasiri, M., Sharifan, A., Ahari, H., Anvar, A. A., Kakoolaki, S. (2019). Food-grade nanoemulsions and their fabrication methods to increase shelf life. Food and Health, 2(2), 37–45. Available at:http://fh.srbiau.ac.ir/article_15200_f3ddc1a73391a80be6f4b1b6b535165e.pdf

49. Patel, R. P., Shah, P., Barve, K., Patel, N., Gandhi, J. (2019). Peyer's Patch: Targeted Drug De-

livery for Therapeutics Benefits. In Novel Drug Delivery Technologies Springer, Singapore. pp. 121–149. DOI:10.1007/978-981-13-3642-3_5

50. Piacenza, E., Presentato, A., Zonaro, E., Lemire, J. A., Demeter, M., Vallini, G., Lampis, S. (2017). Antimicrobial activity of biogenically produced spherical Se-nanomaterials embedded in organic material against Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus strains on hydroxyapatite-coated surfaces. Microbial biotechnology. 10(4), pp. 804–818. DOI:10.1111/1751-7915.12700

51. Rajeshkumar, S., Ganesh, L., Santhoshkumar, J. (2019). Selenium Nanoparticles as Therapeutic Agents in Neurodegenerative Diseases. In Nanobiotechnology in Neurodegenerative Diseases. Springer, Cham. pp. 209–224. DOI:10.1007/978-3-030-30930-5_8

52. Rajpoot, K., Jain, S. K. (2020). Oral delivery of pH-responsive alginate microbeads incorporating folic acid-grafted solid lipid nanoparticles exhibits enhanced targeting effect against colorectal cancer: A dual-targeted approach. International Journal of Biological Macromolecules. 151, pp. 830–844. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2020.02.132

53. Ramos, D. L., Rech, V. C. (2020). The interaction between physical exercise and nanoscience: a systematic review. Disciplinarum Scientia| Naturais e Tecnológicas. 20(3), pp. 313–323. Available at:https://periodicos.ufn.edu.br/index.php/disciplinarumNT/article/view/2978

54. Ramya, S., Shanmugasundaram, T., Balagurunathan, R. (2020). Actinobacterial enzyme mediated synthesis of selenium nanoparticles for antibacterial, mosquito larvicidal and anthelminthic applications. Particulate Science and Technology. 38(1), pp. 63–72. DOI:10.1080/ 02726351.2018.1508098

55. Saadi, A., Dalir-Naghadeh, B., Asri-Rezaei, S., Anassori, E. (2020). Platelet Selenium Indices as Useful Diagnostic Surrogate for Assessment of Selenium Status in Lambs: an Experimental Comparative Study on the Efficacy of Sodium Selenite vs. Selenium Nanoparticles. Biological Trace Element Research. 194(2), pp. 401–409. DOI:10.1007/s12011-019-01784-6

56. Saranya, K., Kalaiyarasan, M., Rajendran, N. (2019). Selenium conversion coating on AZ31 Mg alloy: A solution for improved corrosion rate and enhanced bio-adaptability. Surface and Coatings Technology. 378, 124902. DOI:10.1016/j.surfcoat.2019.124902

57. Sawangrat, K., Yamashita, S., Tanaka, A., Morishita, M., Kusamori, K., Katsumi, H., Yamamoto, A. (2019). Modulation of intestinal transport and absorption of topotecan, a BCRP substrate, by various pharmaceutical excipients and their inhibitory mechanisms of BCRP transporter. Journal of pharmaceutical sciences. 108(3), pp. 1315–1325. DOI:10.1016/j.xphs.2018.10.043

58. Shakibaie, M., Jafari, M., Ameri, A., Rahimi, H. R., Forootanfar, H. (2018). Biosynthesis and Physicochemical Characterization, and Cytotoxic Evaluation of Selenium Nanoparticles Produced by Streptomyces Lavendulae FSHJ9 Against MCF-7 Cell Line. Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences. 17(7), pp. 625–638. Available at:http://journal.rums.ac.ir/article-1-4075-en.html

59. Sharma, V. K., McDonald, T. J., Sohn, M., Anquandah, G. A., Pettine, M., Zboril, R. (2017). Assessment of toxicity of selenium and cadmium selenium quantum dots: A review. Chemosphere. 188, pp. 403-413. DOI:10.1016/j.chemosphere.2017.08.130

60. Shoeibi, S., Mashreghi, M. (2017). Biosynthesis of selenium nanoparticles using Enterococcus faecalis and evaluation of their antibacterial activities. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. 39, pp. 135–139. DOI:10.1016/j.jtemb.2016.09.003

61. Singh, V. K., Chaudhary, S. S., Manat, T. D., Singh, R. R. (2019). Effect of supplementation of different yeast forms on rumen fermentation characteristics and microbial profile in postpartum Surti buffaloes. IJCS, 7(5), pp. 189–193. Corpus ID:207820971

62. Song, D., Li, X., Cheng, Y., Xiao, X., Lu, Z., Wang, Y., Wang, F. (2017). Aerobic biogenesis of selenium nanoparticles by Enterobacter cloacae Z0206 as a consequence of fumarate reductase mediated selenite reduction. Scientific reports. 7(1), pp. 1–10. Available at:https://www. nature.com/articles/s41598-017-03558-3

63. Sonkusre, P. (2020). Specificity of Biogenic Selenium Nanoparticles for Prostate Cancer Therapy With Reduced Risk of Toxicity: An in vitro and in vivo Study. Frontiers in Oncology. 9, 1541 p. DOI:10.3389/fonc.2019.01541

64. Sonkusre, P., Cameotra, S. S. (2017). Biogenic selenium nanoparticles induce ROS-mediated necroptosis in PC-3 cancer cells through TNF activation. Journal of nanobiotechnology. 15(1), 43 p. DOI:10.1186/s12951-017-0276-3

65. Sowndarya, P., Ramkumar, G., Shivakumar, M. S. (2017). Green synthesis of selenium nanoparticles conjugated Clausena dentata plant leaf extract and their insecticidal potential against mosquito vectors. Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology. 45(8), pp. 1490–1495. DOI:10.1080/21691401.2016.1252383

66. Tan, Y., Yao, R., Wang, R., Wang, D., Wang, G., Zheng, S. (2016). Reduction of selenite to Se (0) nanoparticles by filamentous bacterium Streptomyces sp. ES2-5 isolated from a selenium mining soil. Microbial cell factories. 15(1), 157 p. DOI:10.1186/s12934-016-0554-z

67. Tsekhmistrenko O.S., BityutskyV.S., SpyvacM.Y., TsekhmistrenkoS.I., Shadura U.M. Perspectives of cerium nanoparticles use in agriculture. – The Animal Biology. Lviv, 2017, Vol. 19, no. 3, pp. 9–18.

68. Tsekhmistrenko, S. I., Bityutskyy, V. S., Tsekhmistrenko, O. S., Horalskyi, L. P., Tymoshok, N. O.,Spivak, M. Y. (2020). Bacterial synthesis of nanoparticles: A green approach. Biosystems Diversity. 28(1), pp. 9–17. Available at:https://ecology.dp.ua/index.php/ ECO/article/view/1017

69. Tsekhmistrenko, S. I., Bityutskyy, V. S., Tsekhmistrenko, O. S., Polishchuk, V. M., Polishchuk, S. A., Ponomarenko, N. V., Spivak, M. Y. (2018). Enzyme-like activity of nanomaterials. Regu-

latory Mechanisms in Biosystems. 9(3), pp. 469–476. DOI:10.15421/021870

70. Tymoshok, N. O., Kharchuk, M. S., Kaplunenko, V. G., Bityutskyy, V. S., Tsekhmistrenko, S. I., Tsekhmistrenko, O. S., Spivak, M. Y., MelnichenkoO. M. (2019a). Evaluation of effects of selenium nanoparticles on Bacillus subtilis. Regulatory Mechanisms in Biosystems. 10(4), pp. 544–552. DOI:10.15421/021980

71. Wang, M., Fu, Y., Chen, G., Shi, Y., Li, X., Zhang, H., Shen, Y. (2018). Fabrication and characterization of carboxymethyl chitosan and tea polyphenols coating on zein nanoparticles to encapsulate β-carotene by anti-solvent precipitation method. Food hydrocolloids. 77, pp. 577–587. DOI:10.1016/j.foodhyd.2017.10.036

72. White, S. H., Warren, L. K. (2017). Submaximal exercise training, more than dietary selenium supplementation, improves antioxidant status and ameliorates exercise-induced oxidative damage to skeletal muscle in young equine athletes. Journal of animal science. 95(2), pp. 657–670. DOI:10.2527/jas.2016.1130

73. Woo, J., Lim, W. (2017). Anticancer effect of selenium. The Ewha Medical Journal. 40(1), pp. 17–21. DOI:10.12771/emj.2017.40.1.17

74. Yang, C. H., Xu, J. H., Ren, Q. C., Duan, T., Mo, F., Zhang, W. (2019). Melatonin promotes secondary hair follicle development of early postnatal cashmere goat and improves cashmere quantity and quality by enhancing antioxidant capacity and suppressing apoptosis. Journal of pineal research. 67(1), e12569. DOI:10.1111/jpi.12569

75. Yang, J., Shim, S. M., Nguyen, T. Q., Kim, E. H., Kim, K., Lim, Y. T., Poo, H. (2017). Poly-γ-glutamic acid/chitosan nanogel greatly enhances the efficacy and heterosubtypic cross-reactivity of H1N1 pandemic influenza vaccine. Scientific reports. 7, 44839. DOI:10.1038/ srep44839

76. Yang, X., Zhang, W., Zhao, Z., Li, N., Mou, Z., Sun, D., Lin, Y. (2017). Quercetin loading CdSe/ZnS nanoparticles as efficient antibacterial and anticancer materials. Journal of inorganic biochemistry. 167, pp. 36–48. DOI:10.1016/j.jinorgbio.2016.11.023

77. Yin, J., Hou, Y., Yin, Y., Song, X. (2017). Selenium-coated nanostructured lipid carriers used for oral delivery of berberine to accomplish a synergic hypoglycemic effect. International journal of nanomedicine. 12, 8671 p. DOI:10.2147/IJN.S144615

78. Zakharia, Y., Bhattacharya, A., Rustum, Y. M. (2018). Selenium targets resistance biomarkers enhancing efficacy while reducing toxicity of anti-cancer drugs: Preclinical and clinical development. Oncotarget, 9(12), 10765. DOI:10.18632/oncotarget.24297

79. Zhang, H., Zhou, H., Bai, J., Li, Y., Yang, J., Ma, Q., Qu, Y. (2019). Biosynthesis of selenium nanoparticles mediated by fungus Mariannaea sp. HJ and their characterization. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 571, pp. 9–16. DOI:10.1016/j. colsurfa.2019.02.070

80. Zhang, W., Zhang, J., Ding, D., Zhang, L., Muehlmann, L. A., Deng, S. E., Zhang, W. (2018). Synthesis and antioxidant properties of Lycium barbarum polysaccharides capped selenium nanoparticles using tea extract. Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology. 46(7), pp. 1463–1470. DOI:10.1080/21691401.2017.1373657.

81. Zinicovscaia, I., Chiriac, T., Cepoi, L., Rudi, L., Culicov, O., Frontasyeva, M., Rudic, V. (2017). Selenium uptake and assessment of the biochemical changes in Arthrospira (Spirulina) platensis biomass during the synthesis of selenium nanoparticles. Canadian journal of microbiology. 63(1), pp. 27–34. Available at: https://www.nrcresearchpress.com/doi/full/10.1139/cjm-2016-0339

82. Tsekhmistrenko, O.S., Bityutskyy, V.S., Tsekhmistrenko, S.I., Melnichenko, O.M., Tymoshok, N.O., Spyvak, M.Ya. (2019). Vikoristannya nanochastinok metaliv ta nemetaliv u ptahivnitstvi [The use of nanoparticles of metals and nonmetals in poultry]. Tehnologiya virobnitstva i pererobki produktsiyi tvarinnitstva [Technology of production and processing of livestock products]. (2), pp. 113–130. Available at:http://rep.btsau.edu.ua/handle/BNAU/3838

83. Tsekhmistrenko, O.S., Tsekmistrenko, S.I., Bityutskyy, V.S., Melnichenko, O.M., Oleshko, O.A. (2018). Biomimetichna ta antioksidantna aktivnist nanospoluk dioksidu tseriyu [Biomimetic and antioxidant activity of cerium dioxide nanocompounds]. Svit meditsini ta biologiyi [The world of medicine and biology]. 1 (63), pp. 196–201. Available at:http://rep.btsau.edu.ua/handle/BNAU/1240

Synthesis of selenium nanoparticles with the use of "green" technologies

Tsekhmistrenko O., Bityutskyy V., Tsekhmistrenko S., Spivak M., Tymoshok N., Demchenko O.

Traditional selenium supplements are usually highly toxic and have low levels of absorption, so developing systems that are using selenium compounds as a carrier to increase the bioavailability of the element and control its release in the body is extremely important. Nano-sized selenium is of great interest as a dietary supplement, especially in selenium-deficient states, as well as as a therapeutic agent without significant adverse effects. Emphasis is placed on the incorporation of nanotechnological applications, the study of an effective route of administration, and generalized knowledge about selenium nanoparticles, their biological effects and advantages, and mechanisms of absorption.

Nanotechnical modifications of nanoparticles, the use of SeNPs as a nutritional supplement, and the effects they exert on the body are considered. Various methods for the synthesis of SeNPs are considered. The study focuses on the problems of traditional forms of dietary selenium and the benefits of SeNPs. The mechanisms of nanoparticles passage through the intestinal mucosa and the features of their oral administration are elucidated. The presented materials

prove that the importance of Selenium lays on regulation in the composition of selenoproteins of many physiological processes, influence on the productive and reproductive properties. Correction of selenium content in the diet prevents a number of selenium deficiency diseases, and selenium in nano form is most appropriate for use because of its high bioavailability and low toxicity, which is especially relevant for ruminants. Further preclinical and clinical studies in vitro and in vivo will enable the development of novel nanopreparative systems for transport in selenium, alter the physicochemical properties of SeNPs, increase their stability in the gastrointestinal tract for controlled release of the element to provide dietary and therapeutic benefits.

Key words: nanoparticles, selenium, biomedicine, oxidative stress, biomedical application of nanoparticles.

Copyright: Цехмістренко О.С. та ін. © This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ORCID iD:
Цехмістренко О.С. https://orcid.org/0000-0003-0509-4627
Бітюцький В.С. https://orcid.org/0000-0002-2699-3974
Цехмістренко С.І. https://orcid.org/0000-0002-7813-6798
Демченко О.А. https://orcid.org/0000-0003-1457-143X