



Оценка влияния на биоэнергетические процессы клеток наночастиц селена как фактора химического риска производственной и окружающей среды для здоровья

Ю.В. Рябова, М.П. Сутункова, А.И. Чemezov, И.А. Минигалиева,
Т.В. Бушуева, И.Г. Шеломенцев, С.В. Клинова

ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, ул. Попова, д. 30, г. Екатеринбург, 620014, Российская Федерация

Резюме

Введение. Высокие объемы добычи селена и широкое применение его соединений связано с потенциальными рисками для здоровья человека. В частности, некоторые производственные процессы металлургической промышленности являются источниками поступления селеносодержащих наночастиц в окружающую среду.

Цель исследования: оценить токсическое действие наночастиц оксида селена как фактора химического риска производственной и окружающей среды для здоровья.

Материалы и методы. Наночастицы оксида селена (НЧ SeO) были получены методом лазерной абляции. Исследования по оценке токсичности НЧ SeO проводились: *in vitro* – на клеточной культуре ФЛЭЧ-104 с анализом биолюминесценции АТФ и определением скорости потребления кислорода; *in vivo* – на белых аутбредных крысах с оценкой ультраструктурных изменений тканей методом электронной микроскопии, измерением активности СДГ лимфоцитов и метаболомным анализом крови.

Результаты. В эксперименте *in vitro* было показано снижение биолюминесценции АТФ (на 75,9 % при концентрации НЧ SeO 100 мкг/мл в инкубационной среде) и скорости потребления кислорода (на 79,8 % при концентрации НЧ SeO 100 мкг/мл в инкубационной среде). Активность СДГ лимфоцитов крови в эксперименте *in vivo* снижалась с увеличением дозы (на 10,12; 14,0; 15,9 % в сравнении с контролем соответственно группам «НЧ SeO 0,1», «НЧ SeO 0,5», «НЧ SeO 1»). Исследование ультраструктурных изменений клеток ткани печени показало меньшее количество нормальных митохондрий в сравнении с контролем (на 7,78 % в группе «НЧ SeO 1»), метаболомный анализ выявил уменьшение содержания ацилкарнитинов и увеличение лизофосфатидилинозитолов ($p > 0,05$).

Выводы. В результате проведенных экспериментальных исследований как *in vitro*, так и *in vivo* была установлена способность НЧ SeO оказывать негативное воздействие на биоэнергетические процессы в клетке, включающее как минимум два механизма: нарушение внутримитохондриального β -окисления жирных кислот и инактивацию сукцинатдегидрогеназы. Фундаментальная роль последней в цепи переноса электронов митохондрий делает ее жизненно важной для большинства многоклеточных организмов. Полученные результаты могут быть использованы в качестве научной основы для оценки селеносодержащих наночастиц как фактора химического риска производственной и окружающей среды для здоровья и поиска подходов к управлению такими рисками.

Ключевые слова: токсичность, наночастицы, селен, органы-мишени, факторы риска здоровью, механизмы действия, *in vivo*, *in vitro*.

Для цитирования: Рябова Ю.В., Сутункова М.П., Чemezov А.И., Минигалиева И.А., Бушуева Т.В., Шеломенцев И.Г., Клинова С.В. Оценка влияния на биоэнергетические процессы клеток наночастиц селена как фактора химического риска производственной и окружающей среды для здоровья // Здоровье населения и среда обитания. 2022. Т. 30. № 9. С. 29–34. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-9-29-34>

Сведения об авторах:

✉ **Рябова** Юлия Владимировна – младший научный сотрудник отдела токсикологии и биопрофилактики; e-mail: ryabovaiuv1@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2677-0479>.

Сутункова Марина Петровна – д.м.н., директор; e-mail: sutunkova@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>.

Чemezov Алексей Игоревич – научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии; e-mail: chemezov@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6167-7347>.

Минигалиева Ильзира Амировна – д.б.н., заведующий отделом токсикологии и биопрофилактики; e-mail: ilzira-minigalieva@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0097-7845>.

Бушуева Татьяна Викторовна – к.м.н., заведующий НПО лабораторно-диагностических технологий; e-mail: bushueva@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5872-2001>.

Шеломенцев Иван Глебович – научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии; e-mail: shelomentsev@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8795-8777>.

Клинова Светлана Владиславовна – научный сотрудник отдела токсикологии и биопрофилактики; e-mail: klinova.svetlana@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0927-4062>.

Информация о вкладе авторов: концепция и дизайн исследования: Сутункова М.П., Минигалиева И.А., Бушуева Т.В.; сбор данных: Рябова Ю.В., Клинова С.В., Чemezov А.И., Шеломенцев И.Г.; анализ и интерпретация результатов: Сутункова М.П., Рябова Ю.В., Чemezov А.И., Шеломенцев И.Г.; литературный обзор: Рябова Ю.В.; подготовка рукописи: Сутункова М.П., Рябова Ю.В., Чemezov А.И., Клинова С.В. Все авторы ознакомились с результатами работы и одобрили окончательный вариант рукописи.

Соблюдение этических стандартов: исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей. Протокол исследования одобрен Локальным независимым этическим комитетом ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (Протокол № 2 от 20.04.2021).

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Статья получена: 22.08.22 / Принята к публикации: 08.09.22 / Опубликовано: 30.09.22

Evaluation of Effects of Selenium Nanoparticles as an Occupational and Environmental Chemical Hazard on Cellular Bioenergetic Processes

Yuliya V. Ryabova, Marina P. Sutunkova, Aleksei I. Chemezov, Ilzira A. Minigalieva,
Tatiana V. Bushueva, Ivan G. Shelomentsev, Svetlana V. Klinova

Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers,
30 Popov Street, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation

Summary

Introduction: High-volume manufacturing of selenium and a widespread use of its compounds pose potential risks to human health. Certain copper production processes emit selenium-containing nanoparticles.

Objective: To assess health effects of selenium oxide nanoparticles as an industrial and environmental toxicant.

Materials and methods: Selenium oxide nanoparticles (SeO NPs) were obtained by laser ablation. Their toxicity was studied both *in vitro* on human lung-derived embryonic fibroblasts (FLEH-104 cell line) by assaying adenosine triphosphate (ATP) bioluminescence and the rate of oxygen consumption, and *in vivo* on outbred albino rats by analyzing ultrastructural changes in tissues using electron microscopy, measuring succinate dehydrogenase activity of blood lymphocytes, and conducting a blood-based metabolomic test.

Results: The *in vitro* experiment showed a decrease in ATP bioluminescence by 75.9 % and in the oxygen consumption rate of cells by 79.8 % in the incubation medium with 100 µg/mL concentration of SeO NPs. In the *in vivo* experiment, succinate dehydrogenase activity of blood lymphocytes decreased inversely with the increasing dose by 10.12 %, 14.0 %, 15.9 % compared to the control animals in the SeO NPs 0.1, SeO NPs 0.5, and SeO NPs 1 exposure groups, respectively. The study of ultrastructural changes in liver tissue showed a smaller number of normal mitochondria (7.78 % less in the SeO NP 1 group) compared to the controls while the metabolomic test revealed decreased acylcarnitines and increased lysophosphatidylinositols following the exposure to SeO NPs ($p > 0.05$).

Conclusion: The results of our *in vitro* and *in vivo* studies showed adverse effects of SeO NPs on bioenergetics processes in cells involving at least two mechanisms: disruption of mitochondrial β -oxidation of fatty acids and inactivation of succinate dehydrogenase. The fundamental role of the latter in the mitochondrial electron transport chain makes its vitally important for most multicellular organisms. Our findings can serve as a rationale for assessing selenium-containing nanoparticles as a chemical hazard and searching for approaches to managing their health risks.

Keywords: toxicity, nanoparticles, selenium, target organs, health risk factors, mechanisms of action, *in vivo*, *in vitro*.

For citation: Ryabova YuV, Sutunkova MP, Chemezov AI, Minigalieva IA, Bushueva TV, Shelomentsev IG, Klinova SV. Evaluation of effects of selenium nanoparticles as an occupational and environmental chemical hazard on cellular bioenergetic processes. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2022;30(9):29–34. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-9-29-34>

Author information:

✉ Yuliya V. Ryabova, Junior Researcher, Department of Toxicology and Bioprophylaxis; e-mail: ryabovaiuv1@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2677-0479>.

Marina P. Sutunkova, Dr. Sci. (Med.), Director; e-mail: sutunkova@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>.

Aleksei I. Chemezov, Researcher, Department of Molecular Biology and Electron Microscopy; e-mail: chemezov@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6167-7347>.

Ilzira A. Minigalieva, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Department of Toxicology and Bioprophylaxis; e-mail: ilzira-minigalieva@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0097-7845>.

Tatiana V. Bushueva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Research and Production Association "Laboratory and Diagnostic Technologies"; e-mail: bushueva@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5872-2001>.

Ivan G. Shelomentsev, Researcher, Department of Molecular Biology and Electron Microscopy; e-mail: shelomencev@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8795-8777>.

Svetlana V. Klinova, Researcher, Department of Toxicology and Bioprophylaxis; e-mail: klinova.svetlana@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0927-4062>.

Author contributions: study conception and design: Sutunkova M.P., Minigalieva I.A., Bushueva T.V.; data collection: Ryabova Yu.V., Klinova S.V., Chemezov A.I., Shelomentsev I.G.; analysis and interpretation of results: Sutunkova M.P., Ryabova Yu.V., Chemezov A.I., Shelomentsev I.G.; literature review: Ryabova Yu.V.; draft manuscript preparation: Sutunkova M.P., Ryabova Yu.V., Chemezov A.I., Klinova S.V. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Compliance with ethical standards: The study was performed in accordance with the ethical standards for the treatment of animals adopted by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes. The study design was approved by the Local Ethics Committee of the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers (Minutes No. 2 of April 20, 2021).

Funding: The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Received: August 22, 2022 / Accepted: September 8, 2022 / Published: September 30, 2022

Введение. С высокими объемами добычи селена [1] и широким применением связаны потенциальные риски для здоровья человека. Некоторые производственные процессы металлургической промышленности являются источниками поступления селенсодержащих наночастиц в воздух рабочей зоны и окружающую среду. К ним относятся переработка медных шламов, обжиг медного колчедана, производство марганца, селена и теллура. Более того, контакт с селенсодержащими наночастицами возможен в стекольном производстве, производстве керамики, в резиновой и химической промышленности и не ограничивается производственной деятельностью.

Помимо производственно-обусловленного действия селенсодержащих наночастиц (НЧ), вызывает опасение целенаправленное их применение. В современной литературе широко распространены данные о положительных свойствах селенсодержащих НЧ – антибактериальных [2, 3], противоопухолевых [2–6], антиоксидантных [7]. Ряд исследователей указывают на необходимость применения селенсодержащих НЧ в сочетании с противоопухолевыми средствами, поскольку это не только позволяет несколько ослабить токсическое воздействие химиотерапевтических препаратов [4, 8], но и усиливает эффекты противоопухолевой терапии [4]. В определенных дозах их рассматривают в качестве потенциального лекарственного средства для лечения нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера [9].

При этом что чаще учитывается их положительное действие, но не токсическое, в современной литературе имеются единичные данные о токсических эффектах селенсодержащих НЧ на клеточном и органо-системном уровне, которые, однако, изучены недостаточно и в небольшом числе экспериментальных исследований с несколько противоречивыми результатами [например, 10–13].

Целью работы являлась оценка влияния на биоэнергетические процессы клеток наночастиц селена как фактора химического риска производственной и окружающей среды для здоровья.

Материалы и методы. Исследования по оценке токсического действия селенсодержащих НЧ были выполнены на примере наночастиц оксида селена (НЧ SeO). Суспензия, содержащая НЧ SeO (форма, приближенная к сферической; средний диаметр использованных частиц 51 ± 14 нм; дзета-потенциал до 42 мВ) была получена методом лазерной абляции тонких листовых мишеней из селена 99,99 % чистоты под слоем стерильной деионизированной воды в ЦКП «Современные нанотехнологии» УрФУ.

Оценка действия НЧ SeO *in vitro* выполнялась на культуре фибробластоподобных клеток линии ФЛЭЧ-104 ООО «БиолоТ» (Санкт-Петербург, Россия). Клетки высевали в 96-луночный планшет и инкубировали в стандартных условиях в течение 48 ч до получения монослоя. Затем в лунки добавляли суспензию НЧ SeO (концентрация НЧ в среде составляла 25, 50 либо 100 мкг/мл) и инкубировали в течение 24 ч в стандартных условиях.

Для количественной оценки цитотоксических эффектов применялся анализ биолюминесценции АТФ. Результаты измерений были представлены в относительных единицах люминесценции (RLU). Скорость потребления кислорода клетками определяли с помощью клеточного анализатора метаболизма.

Оценка действия НЧ SeO *in vivo* была проведена на аутбредных белых крысах-самцах возрастом около 4 месяцев на начало эксперимента по 12 животных в каждой группе. Начальная масса тела животных составляла 200–270 г, диапазон колебания массы животных не превышал $\pm 20\%$ от средней массы. Субхроническая интоксикация моделировалась путем повторных внутрибрюшинных инъекций 3 раза в неделю в течение 6 недель (всего 18 введений). Выбор доз был проведен на основании результатов ранее проведенных экспериментальных исследований. Вводились растворы стабильной суспензии НЧ объемом 1 мл в разовой дозе 0,2 мг/кг и 1 мл деионизированной воды (группа «НЧ SeO 0,1»); объемом 2 мл суспензии НЧ в разовой дозе 1 мг/кг (группа «НЧ SeO 0,5»); объемом 2 мл суспензии НЧ в разовой дозе 2 мг/кг (группа «НЧ SeO 1»); 2 мл деионизированной воды («Контроль»).

Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с общепринятыми требованиями. Работа одобрена Локальным этическим комитетом ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП, номер протокола № 2 от 20.04.2021.

В качестве показателей состояния биоэнергетического обмена использовали определение активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) лимфоцитов крови [14].

Метаболический скрининг проводился с использованием ВЭЖХ-МС. Детектирование осуществляли времяпролетным масс-спектрометром. Полученный массив данных по всем пробам обрабатывали в программном обеспечении, позволяющем выделить статистически значимые изменения содержания метаболитов посредством обработки данных методом главных компонент. Для каждой экспериментальной группы был

получен набор значений m/z , статистически значимо изменивших интенсивность в сравнении до и после проведения эксперимента. Для данных масс проводили аннотацию посредством повторного анализа на масс-спектрометре в тандемном режиме с разными уровнями энергий фрагментации для получения характеристических фрагментных спектров и расшифровки структуры. Анализ полученных спектров проводили с использованием общедоступных баз данных (HMDB, MoNA, METLIN, MassBank EU), а также *in silico* инструментов фрагментации (MetFrag, CFM-ID, MS-FINDER).

Ультраструктура клеток оценивалась с использованием электронного микроскопа в режиме STEM. Степень повреждения митохондрий определялась по классификации Mei G. Sun исходя из морфологических характеристик (матриксное пространство, количество крист) [15]. К нормальным относили митохондрии типа А (нормальные) и В (нормально-везикулярные), в то время как типы С (везикулярные), D (везикулярно-вздутые), Е (вздутые) считали патологически-измененными.

Статистическая значимость межгрупповых различий средних значений всех полученных показателей оценивалась с помощью *t*-критерия Стьюдента с поправкой на множественные сравнения. Различия считались статистически значимыми при уровне случайности $p < 0,05$.

Результаты

Цитотоксичность. В эксперименте *in vitro* на клеточной линии ФЛЭЧ-104 были получены зависимости АТФ-зависимой люминесценции и скорости потребления кислорода (рис. 1) при воздействии разных концентраций НЧ SeO в инкубационной среде.

Ультраструктурные изменения клеток тканей печени. Процентное соотношение нормальных митохондрий типа А и В по Mei G. Sun составило $87,44 \pm 1,14\%$ в группе «НЧ SeO 1», $94,82 \pm 0,95\%$ в группе «Контроль» при $p < 0,05$.

Активность сукцинатдегидрогеназы. Результаты измерения активности сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах крови (число гранул формазана в 50 лимфоцитах) представлены на рис. 2.

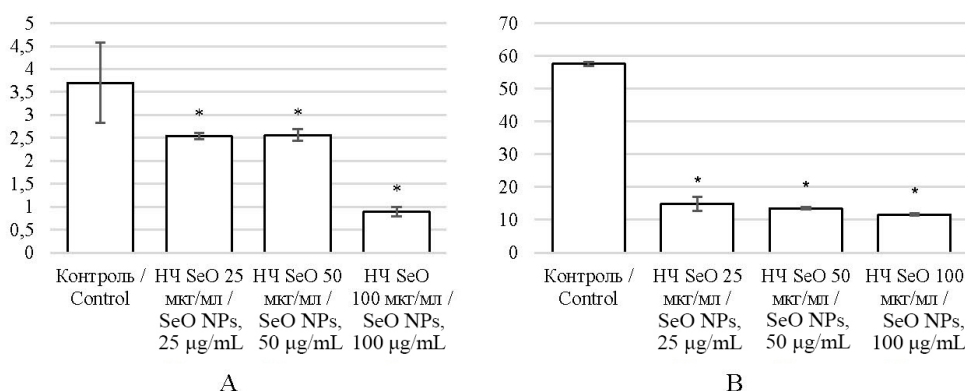


Рис. 1. Изменение в культуре клеток при воздействии разных концентраций НЧ SeO в инкубационной среде: А – АТФ-зависимая люминесценция (RLU); В – скорость потребления кислорода клеточной линией.

По оси абсцисс отложены действующие концентрации наночастиц в инкубационной среде, мкг/мл; по ординате отложены значения показателя в культуре клеток.

Примечание: * – значения, имеющие статистически значимые отличия от контрольной группы (по *t*-критерию Стьюдента при $p \leq 0,05$).

Fig. 1. Changes in the cell culture under effect of various concentrations of SeO NPs in the incubation medium: А – ATP bioluminescence (RLU), В – oxygen consumption rates of FLEH-104 cells. The x-axis shows concentrations of nanoparticles in the incubation medium in $\mu\text{g/mL}$, and the y-axis shows the values established in the cell culture.

Note: * – statistically different from the control group (Student's *t*-test, $p \leq 0.05$).

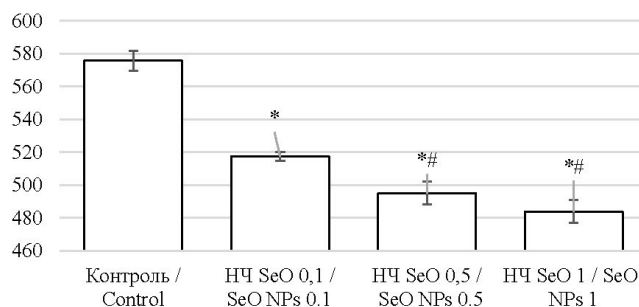


Рис. 2. Активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в лимфоцитах крови: по оси абсцисс указаны группы животных; по оси ординат отложены значения активности СДГ (число гранул формазана в 50 лимфоцитах)

Примечание: * – значения, имеющие статистически значимые отличия от контрольной группы; # – от группы «НЧ SeO 0,1» (по *t*-критерию Стьюдента при $p \leq 0,05$).

Fig. 2. SDH activity in blood lymphocytes: the x-axis shows experimental groups of animals; the y-axis shows SDH activity values (the number of formazan granules per 50 lymphocytes)

Notes: * statistically different from the control group; # statistically different from the SeO NPs 0.1 group (Student's *t*-test, $p \leq 0.05$).

Метаболические исследования. Общее количество метаболитов, идентифицированные метаболиты и изменения их содержания в крови экспериментальных животных представлены в таблице.

Обсуждение. При оценке цитотоксичности НЧ SeO в эксперименте *in vitro* на клеточной линии ФЛЭЧ-104 было установлено, что токсичность этих наночастиц бывает различной в зависимости от воздействия разных концентраций НЧ SeO в инкубационной среде. Так, НЧ SeO вызывают снижение интенсивности АТФ-зависимой люминесценции, что может говорить о замедлении процессов жизнедеятельности и снижении энергетического потенциала клеток, оцененное на всех исследованных нами концентрациях НЧ SeO в инкубационной среде (рис. 1А). Кроме того, снижалась скорость потребления кислорода митохондриями (рис. 1В).

Изменение параметров, прямо или косвенно говорящих о нарушении функции митохондрий, было установлено и в эксперименте *in vivo* по изучению токсического действия НЧ SeO на организм животных. При ультраструктурном исследовании методом электронной микроскопии отмечено

снижение процентного соотношения нормальных митохондрий в тканях печени. Нарушение ультраструктуры митохондрий приводило к снижению их энергетического потенциала, о котором косвенно судили по статистически значимому, монотонному и дозозависимому снижению активности сукцинатдегидрогеназы под воздействием НЧ SeO (рис. 2). Снижение активности СДГ, вероятно, связано с известной из литературы способностью селена замещать серу в соединениях [16].

Нарушение функций митохондрий подтверждается результатами метаболомного скрининга. Так, было найдено статистически значимое увеличение содержания лизофосфатидилинозитолов [17] в группах НЧ SeO 0,1 и НЧ SeO 1. Лизофосфатидилинозитолы выступают как прекурсоры для синтеза фосфатидилинозитолди- и трифосфатов – модификаторов мембран, изменяющих их текучесть и, таким образом, способствующих изменению активности мембранных каналов [18]. Также известно, что процессы спайки и расщепления фосфолипидных мембран, в т. ч. митохондрий, связаны с обогащением последних производными LPI [19]. Кроме того,

Таблица. Результаты метаболомного анализа крови крыс, подвергшихся субхроническому воздействию наночастиц SeO

Table. Results of the blood-based metabolomic test of rats following a subchronic exposure to SeO nanoparticles

Вещество / Substance	Группы / Groups					
	НЧ SeO 0,1 / SeO NPs 0.1		НЧ SeO 0,5 / SeO NPs 0.5		НЧ SeO 1 / SeO NPs 1	
	Характер изменения сигнала / Signal change	<i>p</i>	Характер изменения сигнала / Signal change	<i>p</i>	Характер изменения сигнала / Signal change	<i>p</i>
Общее количество метаболитов / Total number of metabolites	29		39		28	
Деканоилкарнитин / Decanoylcarnitine	–	–	↓	0,00773	–	–
Гидроксиценоилкарнитин / Hydroxycenoylcarnitine	–	–	↓	< 0,001	↓	0,00570
Гидроксигексадеканойлкарнитин / Hydroxyhexadecanoylcarnitine	↓	0,00429	↓	0,00505	↓	0,0483
Тетрадеканойлкарнитин / Tetradecanoylcarnitine	–	–	↑	< 0,001	↑	0,00665
LPI (18:0)	–	–	–	–	↑	0,00402
LPI (20:4)	↑	< 0,001	–	–	–	–

Примечание: LPI – лизофосфатидилинозитол. Символом «↑» обозначается повышение интенсивности аналитического сигнала массы метаболита при сравнении до и после эксперимента; символом «↓» – снижение; «–» – для данного вещества не выявлено значимого изменения содержания в данной группе.

Notes: LPI, lysophosphatidylinositol. The arrows ↑ and ↓ indicate an increase/decrease in the signal intensity for the mass of the metabolite after the experiment, and the dash means that no significant change in the signal intensity was observed.

данные вещества являются лигандами для GPR55 [20] — рецептора, сопряженного с G-белком, опосредующим внутриклеточные сигнальные каскады. Совокупность эффектов, проявляемых парой LPI-GPR55 [19, 21–23], может соотноситься с интенсификацией процессов энергетического обмена и регенерации организма в ответ на повреждения, вызванные НЧ SeO. Изменение содержания лизофосфатидилинозитолов в работах по изучению метаболизма отклика организма на действие соединений селена даже в солевой форме ранее выявлено не было.

Во всех опытных группах повышается содержание ацилкарнитинов и их производных согласованно и пропорционально общим изменениям количеств веществ в крови. Данные метаболиты, с одной стороны, переносят жирные кислоты через карнитиновый челнок во внутренних мембранах митохондрий для дальнейшего бета-окисления, с другой — транспортируют излишки продуктов данного процесса из митохондрий и далее во внеклеточное пространство, поскольку избыток оксиацил-КоА производных нарушает функции митохондрий вплоть до инициации апоптоза [24–26]. Вариации в содержании данных веществ свидетельствуют об изменениях в процессе бета-окисления жирных кислот, происходящего в митохондриях, что было показано ранее для воздействия солевых форм селена [27] и впервые показано нами для его воздействия в форме НЧ.

Заключение. Наночастицы оксида селена способны угнетать биоэнергетические процессы в клетке, что мы продемонстрировали как в экспериментах *in vitro* (снижение интенсивности АТФ-зависимой люминесценции на фибробластоподобных клетках линии ФЛЭЧ-104), так и в исследованиях *in vivo* (снижение активности сукцинатдегидрогеназы у беспородных белых крыс).

Негативное влияние на энергетическую функцию митохондрий реализуется, по всей видимости, за счет как минимум двух механизмов: нарушения внутримитохондриального β -окисления жирных кислот и инактивации сукцинатдегидрогеназы, чья фундаментальная роль в цепи переноса электронов митохондрий делает ее жизненно важной для большинства многоклеточных организмов.

Такие нарушения обуславливают снижение процентного соотношения нормальных митохондрий в клетках, в первую очередь, печени, являющейся органом-мишенью для воздействия селена.

Полученные в исследованиях *in vitro* и *in vivo* результаты могут быть использованы в качестве научной основы для оценки селеносодержащих НЧ как фактора химического риска производственной и окружающей среды для здоровья и поиска подходов к управлению такими рисками. Кроме того, упомянутые изменения могут служить отправной точкой для поиска предикторов ранней диагностики нарушений, опосредованных воздействием селеносодержащих НЧ.

Список литературы / References

1. Кульчицкий Н.А., Наумов А.В. Современное состояние рынков селена и соединений на его основе. Известия вузов. Цветная металлургия.

2015. № 3. С. 40–48. doi: 10.17073/0021-3438-2015-3-40-48

1. Kulchitsky NA, Naumov AV. [Modern state of the markets of selenium and its compounds.] *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedeniy. Tsvetnaya Metallurgiya*. 2015;(3):40-48. (In Russ.) doi: 10.17073/0021-3438-2015-3-40-48
2. Geoffrion LD, Hesabizadeh T, Medina-Cruz D, et al. Naked selenium nanoparticles for antibacterial and anticancer treatments. *ACS Omega*. 2020;5(6):2660-2669. doi: 10.1021/acsomega.9b03172
3. Keyhani A, Shakibaie M, Mahmoudvand H, et al. Prophylactic activity of biogenic selenium nanoparticles against chronic *Toxoplasma gondii* infection. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2020;15(1):75-84. doi: 10.2174/1574891X15666200604115001
4. Gao F, Yuan Q, Gao L, et al. Cytotoxicity and therapeutic effect of irinotecan combined with selenium nanoparticles. *Biomaterials*. 2014;35(31):8854-8866. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.07.004
5. Sonkusre P. Specificity of biogenic selenium nanoparticles for prostate cancer therapy with reduced risk of toxicity: an *in vitro* and *in vivo* study. *Front Oncol*. 2020;9:1541. doi: 10.3389/fonc.2019.01541
6. Jin Y, Cai L, Yang Q, et al. Anti-leukemia activities of selenium nanoparticles embedded in nanotube consisted of triple-helix β -d-glucan. *Carbohydr Polym*. 2020;240:116329. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.116329
7. Dehkordi AJ, Mohebbi AN, Aslani MR, Ghoreyshi SM. Evaluation of nanoselenium (Nano-Se) effect on hematological and serum biochemical parameters of rat in experimentally lead poisoning. *Hum Exp Toxicol*. 2017;36(4):421-427. doi: 10.1177/0960327116651124
8. Rezvafar MA, Rezvafar MA, Shahverdi AR, et al. Protection of cisplatin-induced spermatotoxicity, DNA damage and chromatin abnormality by selenium nanoparticles. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013;266(3):356-365. doi: 10.1016/j.taap.2012.11.025
9. Sun J, Wei C, Liu Y, et al. Progressive release of mesoporous nano-selenium delivery system for the multi-channel synergistic treatment of Alzheimer's disease. *Biomaterials*. 2019;197:417-431. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.12.027
10. Hadrup N, Loeschner K, Skov K, et al. Effects of 14-day oral low dose selenium nanoparticles and selenite in rat — as determined by metabolite pattern determination. *Peer J*. 2016;4:e2601. doi: 10.7717/peerj.2601
11. 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
12. Lesnichaya M, Shendrik R, Titov E, Sukhov B. Synthesis and comparative assessment of antiradical activity, toxicity, and biodistribution of κ -carrageenan-capped selenium nanoparticles of different size: *in vivo* and *in vitro* study. *IET nanobiotechnol*. 2020;14(6):519-526. doi: 10.1049/iet-nbt.2020.0023
13. Urbankova L, Skalickova S, Pribilova M, et al. Effects of sub-lethal doses of selenium nanoparticles on the health status of rats. *Toxics*. 2021;9(2):28. doi: 10.3390/toxics9020028
14. Нарциссов Р.П. Применение п-нитротетразоли фиолетового для количественной цитохимии дегидрогеназ лимфоцитов человека. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1969. Т. 56. № 5. С. 85–91.
15. Narcissov RP. [Application of n-nitrotetrazole violet for quantitative cytochemistry of human lymphocyte dehydrogenases.] *Arkhiv Anatomii, Gistologii i Embriologii*. 1969;56(5):85-91. (In Russ.)
16. Sun MG, Williams J, Munoz-Pinedo C, et al. Correlated three-dimensional light and electron microscopy reveals transformation of mitochondria during apoptosis. *Nat Cell Biol*. 2007;9(9):1057-1065. doi: 10.1038/ncb1630

16. Yücel UM, Başbuğan Y, Uyar A, Kömüroğlu AU, Keleş ÖF. Use of an antiarrhythmic drug against acute selenium toxicity. *J Trace Elem Med Biol.* 2020;59:126471. doi: 10.1016/j.jtemb.2020.126471
17. Darnell JC, Osterman DG, Saltiel AR. Synthesis of phosphatidylinositol in rat liver microsomes is accompanied by the rapid formation of lysophosphatidylinositol. *Biochim Biophys Acta.* 1991;1084(3):269–278. doi: 10.1016/0005-2760(91)90069-t
18. Poccia D, Larijani B. Phosphatidylinositol metabolism and membrane fusion. *Biochem J.* 2009;418(2):233–246. doi: 10.1042/bj20082105
19. Piceiro R, Falasca M. Lysophosphatidylinositol signalling: New wine from an old bottle. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1821(4):694–705. doi: 10.1016/j.bbailip.2012.01.009
20. Arifin SA, Falasca M. Lysophosphatidylinositol signalling and metabolic diseases. *Metabolites.* 2016;6(1):6. doi: 10.3390/metabo6010006
21. Makide K, Uwamizu A, Shinjo Y, *et al.* Novel lysophospholipid receptors: their structure and function. *J Lipid Res.* 2014;55(10):1986–1995. doi: 10.1194/jlr.R046920
22. Fondevila MF, Fernandez U, Gonzalez-Rellan MJ, *et al.* The L- α -lysophosphatidylinositol/G protein-coupled receptor 55 system induces the development of nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. *Hepatology.* 2021;73(2):606–624. doi: 10.1002/hep.31290
23. Calvillo-Robledo A, Cervantes-Villagrana RD, Morales P, Marichal-Cancino BA. The oncogenic lysophosphatidylinositol (LPI)/GPR55 signaling. *Life Sci.* 2022;301:120596. doi: 10.1016/j.lfs.2022.120596
24. Wojtczak L. Effect of long-chain fatty acids and acyl-CoA on mitochondrial permeability, transport, and energy-coupling processes. *J Bioenerg Biomembr.* 1976;8(6):293–311. doi: 10.1007/BF00765158
25. Su X, Han X, Mancuso DJ, Abendschein DR, Gross RW. Accumulation of long-chain acylcarnitine and 3-hydroxy acylcarnitine molecular species in diabetic myocardium: identification of alterations in mitochondrial fatty acid processing in diabetic myocardium by shotgun lipidomics. *Biochemistry.* 2005;44(13):5234–5245. doi: 10.1021/bi047773a
26. Violante S, Ijlst L, te Brinke H, *et al.* Carnitine palmitoyltransferase 2 and carnitine/acylcarnitine translocase are involved in the mitochondrial synthesis and export of acylcarnitines. *FASEB J.* 2013;27(5):2039–2044. doi: 10.1096/fj.12-216689
27. Fernandes J, Hu X, Smith MR, Go YM, Jones DP. Selenium at the redox interface of the genome, metabolome and exposome. *Free Radic Biol Med.* 2018;127:215–227. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.002

