



## К оценке потенциальной опасности селеносодержащих наночастиц на разных уровнях организации живого (обзор литературы)

Рябова Ю.В., Сутункова М.П., Минигалиева И.А.

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

### Резюме

**Введение.** Распространение селеносодержащих наночастиц (Se-НЧ) увеличивает риск загрязнения ими объектов окружающей среды и экспозиции населения случайным образом либо в качестве целенаправленного применения продукции, содержащей Se-НЧ. Это делает актуальной оценку потенциальной опасности Se-НЧ.

**Цель:** на основании научных публикаций проанализировать данные для последующей оценки потенциальной опасности Se-НЧ как фактора риска производственной и окружающей среды на разных уровнях организации живого.

**Материалы и методы.** Осуществлен научный обзор исследований на русском и английском языках с использованием информационных порталов и платформ PubMed, Google Scholar, eLibrary, CyberLeninka, Scopus за период 2001–2022 гг. Поиск осуществлялся по ключевым словам: наночастицы селена, токсичность, цитотоксичность, патология, опасность, риск. Были включены оригинальные исследования, в которых исследуемым веществом являлись селеносодержащие наночастицы. После первичного анализа из более чем 100 первоначально выявленных статей было отобрано 45 публикаций.

**Результаты.** При применении Se-НЧ чаще учитываются их положительные свойства, но не отрицательные. Тем не менее установлена способность Se-НЧ генерировать свободные радикалы, проявлять цитотоксическое действие на опухолевые клетки, а также взаимодействовать с белками, хотя и без изменений их вторичной структуры. Имеются данные об острой и подострой токсичности Se-НЧ, в том числе на теплокровных животных, информация о накоплении в культурах сельскохозяйственных растений.

**Заключение.** Для оценки уровня потенциальной опасности Se-НЧ необходимы дополнительные исследования, направленные на уточнение их физико-химических свойств, токсикологической и эколого-гигиенической характеристики.

**Ключевые слова:** наночастицы, селен, токсичность, потенциальная опасность, риск.

**Для цитирования:** Рябова Ю.В., Сутункова М.П., Минигалиева И.А. К оценке потенциальной опасности селеносодержащих наночастиц на разных уровнях организации живого (обзор литературы) // Здоровье населения и среда обитания. 2023. Т. 31. № 9. С. 51–57. doi: 10.35627/2219-5238/2023-31-9-51-57

## On Assessment of Potential Hazards of Selenium Nanoparticles at Different Levels of Organization of Living Things: A Literature Review

Yuliya V. Ryabova, Marina P. Sutunkova, Ilzira A. Minigalieva

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

### Summary

**Introduction:** The spread of selenium nanoparticles (Se NPs) increases risks of environmental pollution and human exposure, either accidental or following a targeted use of the products known to contain them, making the assessment of potential hazards of Se NPs particularly relevant.

**Objective:** To examine published data for subsequent assessment of potential hazards of selenium nanoparticles as a risk factor in both occupational and environmental settings at different levels of organization of living things.

**Materials and methods:** We have analyzed the results of studies published in 2001–2022 in English and Russian languages and found in PubMed, Google Scholar, eLibrary, CyberLeninka, and Scopus databases using the following keywords: selenium nanoparticles, toxicity, cytotoxicity, pathology, hazard, and risk. Forty-five original research articles were considered eligible for inclusion in the review out of more than 100 papers screened for information of interest.

**Results:** We have noted that health benefits of using Se NPs are discussed more frequently than their adverse effects. Yet, the ability of Se NPs to generate free radicals, exhibit a cytotoxic effect on tumor cells, and interact with proteins, although without changes in their secondary structure, has been established. Some authors also report acute and subacute toxicity of Se NPs observed, inter alia, in warm-blooded animals, as well as their accumulation in agricultural plants.

**Conclusion:** Additional in-depth studies of physicochemical, toxicological, and hygienic characteristics of selenium nanoparticles are necessary to specify the extent of their potential hazard for living things.

**Keywords:** nanoparticles, selenium, toxicity, potential hazard, risk.

**For citation:** Ryabova YuV, Sutunkova MP, Minigalieva IA. On assessment of potential hazards of selenium nanoparticles at different levels of organization of living things: A literature review. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2023;31(9):51–57. (In Russ.) doi: 10.35627/2219-5238/2023-31-9-51-57

**Введение.** Селен и его соединения широко используются в практической деятельности человека, что подтверждается высокими объемами его мировых «извлекаемых» запасов – до 80–90 тысяч тонн в год. Он встречается в металлургии – при переработке медных шламов, обжиге медного колчедана, производстве марганца, селена и тел-

лура; в стекольном производстве; производстве керамики; резиновой и химической промышленности; электронике и оптоэлектронике.

Важные потенциальные риски для здоровья человека связаны с некоторыми производственными процессами, которые сопровождаются образованием аэрозолей различного химического состава,

в которых наряду с субмикронными частицами содержатся наночастицы (НЧ) размером менее 100 нм. По результатам, полученным российскими и зарубежными исследовательскими группами, известны существенные различия в действии не только наночастиц и соответствующих им химических элементов, но и наночастиц и микрочастиц [1]. Доказано, что ультратонкие металллические и металлооксидные частицы обладают выраженным вредным действием на организм.

Кроме того, практикуется целенаправленное применение специально синтезированных селенсодержащих наночастиц (Se-НЧ) с заданными свойствами для нужд медицины и курортологии, науки, сельского хозяйства. Предполагается, что в дальнейшем объемы использования Se-НЧ будут только возрастать в связи с перспективами их использования в медицине.

Se-НЧ широко применяются в различных сферах деятельности, тем самым увеличивается риск загрязнения ими объектов окружающей среды и экспозиции населения к ним. Однако в настоящее время нет систематического обзора воздействия Se-НЧ на клеточные культуры, животных и людей. Это ограничивает всестороннее понимание биологических эффектов Se-НЧ и обуславливает необходимость проведения оценки их потенциальной опасности.

Таким образом, **целью** настоящего обзора является анализ данных на основании научных публикаций для последующей оценки потенциальной опасности Se-НЧ как фактора риска производственной и окружающей среды на разных уровнях организации живого.

**Материалы и методы.** Осуществлен научный обзор исследований на русском и английском языках с использованием информационных порталов и платформ PubMed, Google Scholar, eLibrary, CyberLeninka, Scopus за период 2001–2022 гг. независимо двумя рецензентами. Поиск осуществлялся по ключевым словам: наночастицы селена, токсичность, цитотоксичность, патология, опасность, риск. Используемые методы поиска включали непосредственно тематический поиск, проверку списка литературы, поиск цитирований. Были включены оригинальные исследования, в которых исследуемым веществом являлись селенсодержащие наночастицы размером строго в пределах от 1 до 100 нм. Из исследования были исключены работы, в которых не указывался размер частиц либо использовались частицы размером более 100 нм. Всего было проанализировано более 100 оригинальных статей, и в результате после удаления дубликатов и статей, не подходящих под критерии включения, было отобрано 45 полнотекстовых материалов.

**Результаты.** *Физические характеристики Se-НЧ.* Se-НЧ, несмотря на различные способы их получения, чаще всего принимают форму, близкую к сферической. Это было показано на примере “green synthesis selenium nanoparticles” [2], Se-НЧ, стабилизированных бычьим сывороточным альбумином (БСА) [3], SeO-НЧ, полученных методом лазерной абляции из листовых пластинок селена [4], Se-НЧ, полученных ударной волной плазмы, индуцированной фемтосе-

кундным лазером [5]. Известно, что токсичность НЧ существенно зависит от их формы, и сферические НЧ можно считать наиболее безопасными – они не имеют возможности повреждать клетку при прямом контакте, в отличие от пластинчатых и игольчатых НЧ [6].

Другой важной характеристикой, определяющей уникальный механизм взаимодействия НЧ с живой системой, является размерность. Целенаправленно применяются Se-НЧ размером 20–60 нм [7], около 50 нм [8], порядка 55 нм [9], 60–80 нм [10]. Вероятно, в составе самопроизвольно образующихся аэрозолей различного химического состава содержатся свыше 50 % Se-НЧ размерностью до 100 нм, как было показано для производственных процессов на медеплавильных предприятиях [11–12]. Так, большинство используемых Se-НЧ не являются высокотоксичными, исходя из размерности. Частицы размером 50–250 нм, в отличие от более мелких, распознаются специфическими защитными системами организма и поглощаются системой мононуклеарных фагоцитов, что предотвращает их попадание в другие ткани [6].

В исследованиях Selmani et al. показано, что растворение Se-НЧ в водной среде было незначительным (менее 5 %) [13].

Наличие либо отсутствие оболочки или активных групп на поверхности НЧ во многом определяет токсичность НЧ. Оболочка НЧ позволяет им избирательно взаимодействовать с различными типами клеток и биологических молекул, а также влияет на кинетику [6]. Однако Chen Y. et al. утверждают, что поверхностное покрытие является наиболее влиятельным фактором токсичности Se-НЧ, тогда как диаметр является второстепенным [14].

Поверхностный заряд НЧ во многом определяет взаимодействие НЧ с биологическими системами. Более выраженная токсичность положительно заряженных НЧ, в сравнении с отрицательно заряженными и нейтральными НЧ, объясняется их способностью легко проникать в клетки. Существенное влияние оказывает электростатическое притяжение между отрицательно заряженными гликопротеинами клеточной мембраны и положительно заряженными НЧ [6]. Специально синтезированные Se-НЧ могут быть положительно заряженными [15] или отрицательно заряженными [16].

Адсорбционную емкость Se-НЧ можно считать высокой: с их помощью предлагается адсорбировать красители [17], двухвалентные катионы тяжелых металлов [18].

*Данные о воздействии Se-НЧ на молекулярном и клеточном уровне.* Se-НЧ со средним размером 70 нм способны образовывать конъюгаты с сывороточным альбумином человека [19] – предположительно, исходя из исследований Shahabadi N. et al., без изменений вторичной структуры белка [20], что свидетельствует в пользу безопасного применения Se-НЧ.

Антиоксидантные либо прооксидантные эффекты Se-НЧ могут проявляться в зависимости от дозы и продолжительности воздействия [21]. С одной стороны, известна противоопухолевая активность

<https://doi.org/10.35627/2219-5238/2023-31-9-51-57>  
Review Article

Se-НЧ [22] и показана их способность защищать ДНК от повреждения [23]. С другой стороны, имеются данные о способности Se-НЧ генерировать свободные радикалы [24], роль которых в канцерогенезе и повреждении ДНК не вызывает сомнений. Вероятно, цитотоксическое действие Se-НЧ реализуется не только за счет их способности взаимодействовать с клеточными мембранами опухолевых клеток [25], но и накапливаться в самих раковых клетках и их митохондриях [26].

Продемонстрирована способность Se-НЧ вызывать изменения в нормальных клетках, не приводящие к их гибели: в экспериментах *in vivo* при интратрахеальном введении крысам суспензий НЧ SeO [4]; *in vitro* при воздействии НЧ SeO на монослойную культуру фибробластоподобных клеток, полученных из легких 8-недельного эмбриона человека [27].

**Токсикологическая характеристика Se-НЧ на организм млекопитающих.** LD<sub>50</sub> при пероральном поступлении, по данным разных авторов, составила для мышей линии Kunming 113,0 мг/кг с 95 % доверительным интервалом 89,9–141,9 мг/кг [3] либо 92,1 мг Se/кг (с 95 % доверительным интервалом 71,1–131,1) [28, 29]; для самцов мышей линии ICR, SPF – 61,6 мг Se/кг для самок и 72 мг Se/кг [30].

При подостром воздействии отмечали способность Se-НЧ вызывать у лабораторных животных изменение массы тела [31, 32]; нарушения со стороны печени, выраженные в том числе в изменении активности печеночных ферментов и гистологических нарушениях паренхимы [33]. Отмечали значительное увеличение уровня селена в печени [30, 34, 35] и почках [33, 35], но не головном мозге [33, 35], желудке, легких, мышцах, плазме крови, моче [33]. Обнаружена способность Se-НЧ проникать через гематоэнцефалический барьер [35], но не накапливаться в головном мозге [33, 35].

При субхроническом воздействии было выявлено увеличение активности селензависимых ферментов [3].

Jia X. et al. в 13-недельном исследовании подтвердили, что Se-НЧ обладает более низкой токсичностью в сравнении с прочими соединениями селена, а также установили NOAEL (no-observed-adverse-effect level); уровень отсутствия наблюдаемых побочных эффектов) на уровне 0,22 мг/кг массы тела в день для самцов и 0,33 мг/кг массы тела в день для самок крыс [36]. Khubulava S. et al. выявили, что после 90-дневной экспозиции в дозе 500 мг/кг отсутствовали какие-либо заметные изменения при гистологической оценке состояния пищеварительного тракта [37]. В то же время действие Se-НЧ при хронической экспозиции на мышцах линии ApoE<sup>-/-</sup> с предварительно смоделированным атеросклерозом в 24-недельном эксперименте показало, что при внутрижелудочном введении 50 мкг Se/кг массы тела усугубляются атеросклеротические поражения. Более того, длительное введение селенсодержащих наночастиц привело к поражению печени и почек [38]. Такое исследование представляется нам ценным для адекватной оценки потенциальной опасности Se-НЧ, поскольку их действие рассматривается на фоне социально значимой патологии сердечно-сосудистой системы,

в то время как работы Jia X. et al. и Khubulava S. et al. проводились на интактных животных.

Se-НЧ оказывал воздействие на селензависимые ферменты [3, 28–31, 34], однако такое действие мы не можем назвать отрицательным.

**Эколого-гигиеническая характеристика Se-НЧ.** Селен можно отнести к категории массово выпускаемых продуктов (производство оценивается на 80–90 тонн в год только по медным месторождениям, источнику 90 % мировых извлекаемых запасов селена) [39]. Селен входит в состав пыли, образующейся на медеплавильных комбинатах, и некоторую долю этой пыли составляют частицы нанометрового диапазона. Оценка условий труда на предприятиях, подтверждающая наличие Se-НЧ в воздухе рабочей зоны, не проводилась. Тем не менее известны общие закономерности возникновения аэрозолей с частицами нанодиапазона в качестве побочных продуктов различных производственных процессов. Насчитывают более 30 таких потенциальных источников. Исследования, уточняющие размерность частиц, загрязняющих воздух рабочей зоны, проводились в цехах при плавке черновой и рафинированной меди – показан широкий диапазон дисперсности частиц субмикронного диапазона с преобладанием наночастиц (до 55%) [11, 12].

Обнаружена возможность Se-НЧ оказывать токсическое действие на ракообразных *Daphnia magna* [13]. Показаны токсические эффекты Se-НЧ на водоросли *P. malhamensi*. Более того, обнаружено, что изучаемые НЧ в 5–10 раз более токсичны в воде озера по сравнению с культуральной средой [14]. При остром воздействии Se-НЧ вызывают гистологические изменения, изменения клеточной и метаболической активности у рыб *Pangasianodon hypophthalmus* [40]. Влияние на протеомный и метаболомный профили показано на радужной форели в исследовании Naderi et al. [41].

Получены данные о накоплении Se-НЧ в тканях сельскохозяйственных растений: табака [42], редиса [43].

Опыт изучения действия на организм многих элементных и элементооксидных наночастиц, накопленный рядом исследовательских коллективов [1, 6], свидетельствует о том, что особенности и механизмы этого действия определяются в том числе специфическими характеристиками НЧ-образующего химического элемента, качественно едиными в любой его химической форме. Известно, что при длительном применении удобрений на основе селена в Финляндии было обнаружено наряду с положительными эффектами (повышение уровня селена в крови и снижение уровня кадмия) серьезное снижение уровня меди и цинка в грудном молоке [44].

**Обсуждение.** В статье представлены данные, представляющие интерес для оценки потенциальной опасности Se-НЧ. В частности, были обобщены данные о физических характеристиках, воздействии на молекулярном, клеточном и организменном уровне, а также гигиеническая характеристика Se-НЧ. Физические характеристики Se-НЧ в мировой литературе представлены недостаточно.

В частности, нами не обнаружено данных о растворимости Se-НЧ в биологических средах, а также о заряде самопроизвольно возникающих частиц. Продемонстрирована способность Se-НЧ вызывать изменения на молекулярном и клеточном уровне, в том числе в здоровых клетках. Одним из механизмов такого воздействия является генерация свободных радикалов. Показано, что Se-НЧ оказывают таксическое действие на организм млекопитающих. Исследований, посвященных изучению канцерогенного, мутагенного, эмбриотоксического, тератогенного, гонадотоксического, аллергенного либо иммунотоксического действия Se-НЧ наночастиц нами обнаружено не было. Открытым остается вопрос о кинетике Se-НЧ в абиотических объектах внешней среды

**Заключение.** Несмотря на активное использование Se-НЧ и дальнейшие перспективы их применения, в современной литературе встречаются лишь единичные данные о токсических эффектах Se-НЧ, иногда противоречивые. Для полноценной и адекватной оценки потенциальной опасности Se-НЧ необходимы дополнительные исследования.

Важно уточнение токсикологической характеристики Se-НЧ, в частности касаясь накопления таких НЧ в нормальных клетках, влияния на протеомный и метаболомный профили теплокровных животных, токсичности при хронической экспозиции, изменения проницаемости барьеров организма для токсикантов под воздействием Se-НЧ. Необходимо уточнение возможного канцерогенного, мутагенного, эмбриотоксического, тератогенного, гонадотоксического, аллергенного либо иммунотоксического действия Se-НЧ.

Исследования, направленные на уточнение физико-химических свойств Se-НЧ, в частности касаясь адгезии Se-НЧ к поверхностям, могут способствовать корректной интерпретации экспериментальных данных о токсических эффектах Se-НЧ.

Нами не обнаружены опубликованные в открытых источниках данные о мировом объеме производства Se-НЧ и исследования, демонстрирующие однозначное наличие либо отсутствие Se-НЧ в воздухе производственных помещений и атмосферном воздухе населенных мест. Неясным остается вопрос о дисперсном составе таких аэрозолей и заряде частиц. Такая неопределенность затрудняет оценку степени воздействия на население НЧ в целом, не только Se-НЧ.

Необходимы исследования, уточняющие способность Se-НЧ накапливаться в абиотических объектах внешней среды и особенности их кинетики в таких объектах.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сутункова М.П. Экспериментальное изучение токсического действия металлосодержащих наночастиц на предприятиях черной и цветной металлургии и оценка риска для здоровья работающих // Гигиена и санитария. 2017. Т. 96. № 12. С. 1182–1187. doi: 10.47470/0016-9900-2017-96-12-1182-1187
2. Cavalu S, Prokisch J, Laslo V, Vicas S. Preparation, structural characterisation and release study of novel hybrid microspheres entrapping nanoselenium, produced by green synthesis. *IET Nanobiotechnol.* 2017;11(4):426-432. doi: 10.1049/iet-nbt.2016.0107
3. Zhang JS, Gao XY, Zhang LD, Bao YP. Biological effects of a nano red elemental selenium. *Biofactors.* 2001;15(1):27-38. doi: 10.1002/biof.5520150103
4. Сутункова М.П., Привалова Л.И., Рябова Ю.В. и др. Сравнительная оценка реакции глубоких дыхательных путей крысы на однократное интратрахеальное введение наночастиц оксидов селена или меди // Токсикологический вестник. 2021. Т. 29. № 6. С. 39–46. doi: 10.36946/0869-7922-2021-29-6-39-46
5. Tzeng WY, Tseng YH, Yeh TT, et al. Selenium nanoparticle prepared by femtosecond laser-induced plasma shock wave. *Opt Express.* 2020;28(1):685-694. doi: 10.1364/OE.381898
6. Sukhanova A, Bozrova S, Sokolov P, Berestovoy M, Karaulov A, Nabiev I. Dependence of nanoparticle toxicity on their physical and chemical properties. *Nanoscale Res Lett.* 2018;13(1):44. doi: 10.1186/s11671-018-2457-x
7. Оробец В.А., Серов А.В., Беляев В.А., Киреев И.В., Севостьянова О.И., Момотова Е.А. Способ повышения продуктивности цыплят-бройлеров. Патент RU2514670С1; 2012.
8. Chen W, Yue L, Jiang Q, Xia W. Effect of chitosan with different molecular weight on the stability, antioxidant and anticancer activities of well-dispersed selenium nanoparticles. *IET Nanobiotechnol.* 2019;13(1):30-35. doi: 10.1049/iet-nbt.2018.5052
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. Alvi GB, Iqbal MS, Ghaith MMS, Haseeb A, Ahmed B, Qadir MI. Biogenic selenium nanoparticles (SeNPs) from citrus fruit have anti-bacterial activities. *Sci Rep.* 2021;11(1):4811. doi: 10.1038/s41598-021-84099-8
11. Привалова Л.И., Кацнельсон Б.А., Логинова Н.В. и др. Цитологические и биохимические особенности жидкости, получаемой при бронхо-альвеолярном лаваже у крыс после интратрахеального введения наноразмерных меднооксидных частиц // Токсикологический вестник. 2014. № 5. С. 8–15.
12. Privalova LI, Katsnelson BA, Loginova NV, et al. Some characteristics of free cell population in the airways of rats after intratracheal instillation of copper-containing nano-scale particles. *Int J Mol Sci.* 2014;15(11):21538-21553. doi: 10.3390/ijms151121538
13. Selmani A, Ulm L, Kasemets K, et al. Stability and toxicity of differently coated selenium nanoparticles under model environmental exposure settings. *Chemosphere.* 2020;250:126265. doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.126265
14. Chen Y, Liu W, Leng X, Stoll S. Toxicity of selenium nanoparticles on *Poteroioochromonas malhamensis* algae in Waris-H culture medium and Lake Geneva water: Effect of nanoparticle coating, dissolution, and aggregation. *Sci Total Environ.* 2022;808:152010. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.152010
15. Fang B, Jiang Y, Nüsslein K, Rotello VM, Santore MM. Antimicrobial surfaces containing cationic nanoparticles: how immobilized, clustered, and protruding cationic charge presentation affects killing activity and kinetics. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2015;125:255–263. doi: 10.1016/j.colsurfb.2014.10.043
16. Arakha M, Pal S, Samantarai D, et al. Antimicrobial activity of iron oxide nanoparticle upon modulation of nanoparticle-bacteria interface. *Sci Rep.* 2015;5:14813. doi: 10.1038/srep14813
17. Chauhan P, Bhasin KK, Chaudhary S. High selectivity and adsorption proficiency of surfactant-coated selenium

- nanoparticles for dye removal application. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021;28(43):61344-61359. doi: 10.1007/s11356-021-15024-9
18. Zhou Z, Dong Y, Zhu L, *et al.* Effective and stable adsorptive removal of Cadmium(II) and Lead(II) using selenium nanoparticles modified by microbial SmtA metallothionein. *Chemosphere.* 2022;307(Pt 2):135818. doi: 10.1016/j.chemosphere.2022.135818
  19. Borowska M, Pawlik E, Jankowski K. Investigation of interaction between biogenic selenium nanoparticles and human serum albumin using microwave plasma optical emission spectrometry operating in a single-particle mode. *Monatsh Chem.* 2020;151:1283-1290. doi: 10.1007/s00706-020-02663-w
  20. Shahabadi N, Zendehcheshm S, Khademi F. Selenium nanoparticles: Synthesis, *in-vitro* cytotoxicity, antioxidant activity and interaction studies with ct-DNA and HSA, HHb and Cyt c serum proteins. *Biotechnol Rep (Amst).* 2021;30:e00615. doi: 10.1016/j.btre.2021.e00615
  21. Zheng Z, Liu L, Zhou K, Ding L, Zeng J, Zhang W. Anti-oxidant and anti-endothelial dysfunctional properties of nano-selenium in vitro and in vivo of hyperhomocysteinemic rats. *Int J Nanomedicine.* 2020;15:4501-4521. doi: 10.2147/IJN.S255392
  22. Martínez-Esquivias F, Gutiérrez-Angulo M, Pérez-Larios A, Sánchez-Burgos J, Becerra-Ruiz J, Guzmán-Flores JM. Anticancer activity of selenium nanoparticles in vitro studies. *Anticancer Agents Med Chem.* 2022;22(9):1658-1673. doi: 10.2174/187152062166210910084216
  23. Abd El-Moneim OM, Abd El-Rahim AH, Hafiz NA. Evaluation of selenium nanoparticles and doxorubicin effect against hepatocellular carcinoma rat model cytogenetic toxicity and DNA damage. *Toxicol Rep.* 2018;5:771-776. doi: 10.1016/j.toxrep.2018.07.003
  24. Kondaparthi P, Flora SJS, Naqvi S. Selenium nanoparticles: An insight on its pro-oxidant and antioxidant properties. *Front Nanosci Nanotechnol.* 2019;6. doi: 10.15761/FNN.1000189
  25. Pi J, Yang F, Jin H, *et al.* Selenium nanoparticles induced membrane bio-mechanical property changes in MCF-7 cells by disturbing membrane molecules and F-actin. *Bioorg Med Chem Lett.* 2013;23(23):6296-6303. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.09.078
  26. Zhuang Y, Li L, Feng L, *et al.* Mitochondrion-targeted selenium nanoparticles enhance reactive oxygen species-mediated cell death. *Nanoscale.* 2020;12(3):1389-1396. doi: 10.1039/c9nr09039h
  27. Панов В.Г., Минигалиева И.А., Бушуева Т.В. и др. Различные варианты дозозависимого эффекта наночастиц оксида селена и оксида меди in vitro и применение парадигмы гормезиса // Гигиена и санитария. 2021. Т. 100. № 12. С. 1475-1480. doi: 10.47470/0016-9900-2021-100-12-1475-1480
  28. Wang H, Zhang J, Yu H. Elemental selenium at nano size possesses lower toxicity without compromising the fundamental effect on selenoenzymes: Comparison with selenomethionine in mice. *Free Radic Biol Med.* 2007;42(10):1524-1533. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.013
  29. Zhang J, Wang X, Xu T. Elemental selenium at nano size (Nano-Se) as a potential chemopreventive agent with reduced risk of selenium toxicity: comparison with Se-methylselenocysteine in mice. *Toxicol Sci.* 2008;101(1):22-31. doi: 10.1093/toxsci/kfm221
  30. Zhang Z, Du Y, Liu T, Wong KH, Chen T. Systematic acute and subchronic toxicity evaluation of polysaccharide-protein complex-functionalized selenium nanoparticles with anticancer potency. *Biomater Sci.* 2019;7(12):5112-5123. doi: 10.1039/c9bm01104h
  31. Zhang J, Wang H, Yan X, Zhang L. Comparison of short-term toxicity between Nano-Se and selenite in mice. *Life Sci.* 2005;76(10):1099-1109. doi: 10.1016/j.lfs.2004.08.015
  32. 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. *PeerJ.* 2016;4:e2601. doi: 10.7717/peerj.2601
  33. 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
  34. Loeschner K, Hadrup N, Hansen M, *et al.* Absorption, distribution, metabolism and excretion of selenium following oral administration of elemental selenium nanoparticles or selenite in rats. *Metallomics.* 2014;6(2):330-337. doi: 10.1039/c3mt00309d
  35. Lesnichaya M, Shendrik R, Titov E, Sukhov B. Synthesis and comparative assessment of antiradical activity, toxicity, and biodistribution of  $\kappa$ -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
  36. Jia X, Li N, Chen J. A subchronic toxicity study of elemental Nano-Se in Sprague-Dawley rats. *Life Sci.* 2005;76(17):1989-2003. doi: 10.1016/j.lfs.2004.09.026
  37. Khubulava S, Chichivishvili N, Shavshishvili N, Mulki-janyan K. Effect of high dose of selenium nanoparticles on alimentary tract in rodents. *J Nanomed Nanotechnol.* 2019;10(2):531. doi: 10.35248/2157-7439.19.10.531
  38. Xiao J, Cao H, Guo S, *et al.* Long-term administration of low-dose selenium nanoparticles with different sizes aggravated atherosclerotic lesions and exhibited toxicity in apolipoprotein E-deficient mice. *Chem Biol Interact.* 2021;347:109601. doi: 10.1016/j.cbi.2021.109601
  39. Vinceti M, Filippini T, Jablonska E, Saito Y, Wise LA. Safety of selenium exposure and limitations of selenoprotein maximization: Molecular and epidemiologic perspectives. *Environ Res.* 2022; 211:113092. doi: 10.1016/j.envres.2022.113092
  40. 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: 10.17073/0021-3438-2015-3-40-481
  41. Kumar N, Krishnani KK, Singh NP. Comparative study of selenium and selenium nanoparticles with reference to acute toxicity, biochemical attributes, and histopathological response in fish. *Environ Sci Pollut Res.* 2018;25(9):8914-8927. doi: 10.1007/s11356-017-1165-x
  42. Naderi M, Keyvanshokoo S, Salati AP, Ghaedi A. Proteomic analysis of liver tissue from rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) under high rearing density after administration of dietary vitamin E and selenium nanoparticles. *Comp Biochem Physiol Part D Genomics Proteomics.* 2017;22:10-19. doi: 10.1016/j.cbd.2017.02.001
  43. Domokos-Szabolcsy E, Marton L, Sztrik A, Babka B, Prokisch J, Fari M. Accumulation of red elemental selenium nanoparticles and their biological effects in *Nicotinia tabacum*. *Plant Growth Regul.* 2012;68:525-531. doi: 10.1007/s10725-012-9735-x
  44. Palomo-Siguero M, López-Heras MI, Cámara C, Madrid Y. Accumulation and biotransformation of chitosan-modified selenium nanoparticles in exposed radish (*Raphanus sativus*). *J Anal At Spectrom.* 2015;30:1237-1244. doi: 10.1039/C4JA00407H

## REFERENCES

- Sutunkova MP. Experimental studies of toxic effects' of metallic nanoparticles at iron and nonferrous industries and risk assessment for workers' health. *Gigiena i Sanitariya*. 2017;96(12):1182-1187. (In Russ.) doi: 10.47470/0016-9900-2017-96-12-1182-1187
- Cavalu S, Prokisch J, Laslo V, Vicas S. Preparation, structural characterisation and release study of novel hybrid microspheres entrapping nanoselenium, produced by green synthesis. *IET Nanobiotechnol*. 2017;11(4):426-432. doi: 10.1049/iet-nbt.2016.0107
- Zhang JS, Gao XY, Zhang LD, Bao YP. Biological effects of a nano red elemental selenium. *Biofactors*. 2001;15(1):27-38. doi: 10.1002/biof.5520150103
- Sutunkova MP, Privalova LI, Ryabova YuV, et al. Comparative assessment of the pulmonary effect in rats to a single intratracheal administration of selenium or copper oxide nanoparticles. *Toksikologicheskii Vestnik*. 2021;29(6):39-46. (In Russ.) doi: 10.36946/0869-7922-2021-29-6-39-46
- Tzeng WY, Tseng YH, Yeh TT, et al. Selenium nanoparticle prepared by femtosecond laser-induced plasma shock wave. *Opt Express*. 2020;28(1):685-694. doi: 10.1364/OE.381898
- Sukhanova A, Bozrova S, Sokolov P, Berestovoy M, Karaulov A, Nabiev I. Dependence of nanoparticle toxicity on their physical and chemical properties. *Nanoscale Res Lett*. 2018;13(1):44. doi: 10.1186/s11671-018-2457-x
- Orobets VA, Serov AV, Belyaev VA, Kireyev IV, Sevostyanova OI, Momotova EA. [A method for increasing productivity of broiler chickens.] Patent RU2514670C1; 2012. (In Russ.)
- Chen W, Yue L, Jiang Q, Xia W. Effect of chitosan with different molecular weight on the stability, antioxidant and anticancer activities of well-dispersed selenium nanoparticles. *IET Nanobiotechnol*. 2019;13(1):30-35. doi: 10.1049/iet-nbt.2018.5052
- 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
- Alvi GB, Iqbal MS, Ghaith MMS, Haseeb A, Ahmed B, Qadir MI. Biogenic selenium nanoparticles (SeNPs) from citrus fruit have anti-bacterial activities. *Sci Rep*. 2021;11(1):4811. doi: 10.1038/s41598-021-84099-8
- Privalova LI, Katsnelson BA, Loginova NV, et al. Cytological and biochemical characteristics of bronchoalveolar lavage fluid in rats after intratracheal instillation of copper oxide nano-scale particles. *Toksikologicheskii Vestnik*. 2014;5(128):8-15. (In Russ.)
- Privalova LI, Katsnelson BA, Loginova NV, et al. Some characteristics of free cell population in the airways of rats after intratracheal instillation of copper-containing nano-scale particles. *Int J Mol Sci*. 2014;15(11):21538-21553. doi: 10.3390/ijms151121538
- Selmani A, Ulm L, Kasemets K, et al. Stability and toxicity of differently coated selenium nanoparticles under model environmental exposure settings. *Chemosphere*. 2020;250:126265. doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.126265
- Chen Y, Liu W, Leng X, Stoll S. Toxicity of selenium nanoparticles on *Poteroiochromonas malhamensis* algae in Waris-H culture medium and Lake Geneva water: Effect of nanoparticle coating, dissolution, and aggregation. *Sci Total Environ*. 2022;808:152010. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.152010
- Fang B, Jiang Y, Nüsslein K, Rotello VM, Santore MM. Antimicrobial surfaces containing cationic nanoparticles: how immobilized, clustered, and protruding cationic charge presentation affects killing activity and kinetics. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2015;125:255-263. doi: 10.1016/j.colsurfb.2014.10.043
- Arakha M, Pal S, Samantarrai D, et al. Antimicrobial activity of iron oxide nanoparticle upon modulation of nanoparticle-bacteria interface. *Sci Rep*. 2015;5:14813. doi: 10.1038/srep14813
- Chauhan P, Bhasin KK, Chaudhary S. High selectivity and adsorption proficiency of surfactant-coated selenium nanoparticles for dye removal application. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28(43):61344-61359. doi: 10.1007/s11356-021-15024-9
- Zhou Z, Dong Y, Zhu L, et al. Effective and stable adsorptive removal of Cadmium(II) and Lead(II) using selenium nanoparticles modified by microbial SmtA metallothionein. *Chemosphere*. 2022;307(Pt 2):135818. doi: 10.1016/j.chemosphere.2022.135818
- Borowska M, Pawlik E, Jankowski K. Investigation of interaction between biogenic selenium nanoparticles and human serum albumin using microwave plasma optical emission spectrometry operating in a single-particle mode. *Monatsh Chem*. 2020;151:1283-1290. doi: 10.1007/s00706-020-02663-w
- Shahabadi N, Zendehcheshm S, Khademi F. Selenium nanoparticles: Synthesis, *in-vitro* cytotoxicity, antioxidant activity and interaction studies with ct-DNA and HSA, HHb and Cyt c serum proteins. *Biotechnol Rep (Amst)*. 2021;30:e00615. doi: 10.1016/j.btre.2021.e00615
- Zheng Z, Liu L, Zhou K, Ding L, Zeng J, Zhang W. Anti-oxidant and anti-endothelial dysfunction properties of nano-selenium in vitro and in vivo of hyperhomocysteinemic rats. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:4501-4521. doi: 10.2147/IJN.S255392
- Martínez-Esquívias F, Gutiérrez-Angulo M, Pérez-Larios A, Sánchez-Burgos J, Becerra-Ruiz J, Guzmán-Flores JM. Anticancer activity of selenium nanoparticles in vitro studies. *Anticancer Agents Med Chem*. 2022;22(9):1658-1673. doi: 10.2174/1871520621666210910084216
- Abd El-Moneim OM, Abd El-Rahim AH, Hafiz NA. Evaluation of selenium nanoparticles and doxorubicin effect against hepatocellular carcinoma rat model cytogenetic toxicity and DNA damage. *Toxicol Rep*. 2018;5:771-776. doi: 10.1016/j.toxrep.2018.07.003
- Kondaparthi P, Flora SJS, Naqvi S. Selenium nanoparticles: An insight on its pro-oxidant and antioxidant properties. *Front Nanosci Nanotechnol*. 2019;6. doi: 10.15761/FNN.1000189
- Pi J, Yang F, Jin H, et al. Selenium nanoparticles induced membrane bio-mechanical property changes in MCF-7 cells by disturbing membrane molecules and F-actin. *Bioorg Med Chem Lett*. 2013;23(23):6296-6303. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.09.078
- Zhuang Y, Li L, Feng L, et al. Mitochondrion-targeted selenium nanoparticles enhance reactive oxygen species-mediated cell death. *Nanoscale*. 2020;12(3):1389-1396. doi: 10.1039/c9nr09039h
- Panov VG, Minigalieva IA, Bushueva TV, et al. The various dose-dependent effect of selenium oxide and copper oxide nanoparticles in vitro and application of the hormesis paradigm. *Gigiena i Sanitariya*. 2021;100(12):1475-1480. (In Russ.) doi: 10.47470/0016-9900-2021-100-12-1475-1480
- Wang H, Zhang J, Yu H. Elemental selenium at nano size possesses lower toxicity without compromising the fundamental effect on selenoenzymes: Comparison with selenomethionine in mice. *Free Radic Biol Med*. 2007;42(10):1524-1533. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.013
- Zhang J, Wang X, Xu T. Elemental selenium at nano size (Nano-Se) as a potential chemopreventive agent

- with reduced risk of selenium toxicity: comparison with Se-methylselenocysteine in mice. *Toxicol Sci.* 2008;101(1):22–31. doi: 10.1093/toxsci/kfm221
30. Zhang Z, Du Y, Liu T, Wong KH, Chen T. Systematic acute and subchronic toxicity evaluation of polysaccharide-protein complex-functionalized selenium nanoparticles with anticancer potency. *Biomater Sci.* 2019;7(12):5112–5123. doi: 10.1039/c9bm01104h
31. Zhang J, Wang H, Yan X, Zhang L. Comparison of short-term toxicity between Nano-Se and selenite in mice. *Life Sci.* 2005;76(10):1099–1109. doi: 10.1016/j.lfs.2004.08.015
32. 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. *PeerJ.* 2016;4:e2601. doi: 10.7717/peerj.2601
33. 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
34. Loeschner K, Hadrup N, Hansen M, et al. Absorption, distribution, metabolism and excretion of selenium following oral administration of elemental selenium nanoparticles or selenite in rats. *Metallomics.* 2014;6(2):330–337. doi: 10.1039/c3mt00309d
35. Lesnichaya M, Shendrik R, Titov E, Sukhov B. Synthesis and comparative assessment of antiradical activity, toxicity, and biodistribution of  $\kappa$ -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
36. Jia X, Li N, Chen J. A subchronic toxicity study of elemental Nano-Se in Sprague-Dawley rats. *Life Sci.* 2005;76(17):1989–2003. doi: 10.1016/j.lfs.2004.09.026
37. Khubulava S, Chichivishvili N, Shavshishvili N, Mulki-janyan K. Effect of high dose of selenium nanoparticles on alimentary tract in rodents. *J Nanomed Nanotechnol.* 2019;10(2):531. doi: 10.35248/2157-7439.19.10.531
38. Xiao J, Cao H, Guo S, et al. Long-term administration of low-dose selenium nanoparticles with different sizes aggravated atherosclerotic lesions and exhibited toxicity in apolipoprotein E-deficient mice. *Chem Biol Interact.* 2021;347:109601. doi: 10.1016/j.cbi.2021.109601
39. Vinceti M, Filippini T, Jablonska E, Saito Y, Wise LA. Safety of selenium exposure and limitations of selenoprotein maximization: Molecular and epidemiologic perspectives. *Environ Res.* 2022; 211:113092. doi: 10.1016/j.envres.2022.113092
40. 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
41. Kumar N, Krishnani KK, Singh NP. Comparative study of selenium and selenium nanoparticles with reference to acute toxicity, biochemical attributes, and histopathological response in fish. *Environ Sci Pollut Res.* 2018;25(9):8914–8927. doi: 10.1007/s11356-017-1165-x
42. Naderi M, Keyvanshokoo S, Salati AP, Ghaedi A. Proteomic analysis of liver tissue from rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) under high rearing density after administration of dietary vitamin E and selenium nanoparticles. *Comp Biochem Physiol Part D Genomics Proteomics.* 2017;22:10–19. doi: 10.1016/j.cbd.2017.02.001
43. Domokos-Szabolcsy E, Marton L, Sztrik A, Babka B, Prokisch J, Fari M. Accumulation of red elemental selenium nanoparticles and their biological effects in *Nicotinia tabacum*. *Plant Growth Regul.* 2012;68:525–531. doi: 10.1007/s10725-012-9735-x
44. Palomo-Siguero M, López-Heras MI, Cámara C, Madrid Y. Accumulation and biotransformation of chitosan-modified selenium nanoparticles in exposed radish (*Raphanus sativus*). *J Anal At Spectrom.* 2015;30:1237–1244. doi: 10.1039/C4JA00407H

**Сведения об авторах:**

✉ **Рябова** Юлия Владимировна – научный сотрудник, заведующий лабораторией научных основ биологической профилактики отдела токсикологии и биопрофилактики; e-mail: ryabova@ymrc.ru; 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>.  
**Минигалиева** Ильзира Амировна – д.б.н., заведующая отделом токсикологии и биопрофилактики; e-mail: ilzira-minigalieva@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0097-7845>.

**Информация о вкладе авторов:** концепция и дизайн исследования: *Рябова Ю.В., Сутункова М.П.*; сбор и обработка данных: *Рябова Ю.В.*; анализ данных и интерпретация результатов: *Рябова Ю.В., Сутункова М.П., Минигалиева И.А.*; подготовка рукописи: *Рябова Ю.В.* Все авторы ознакомились с результатами работы и одобрили окончательный вариант рукописи.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование не предполагает предоставления заключения комитета по биоэтической этике или иных подобных документов.

**Финансирование:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

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

Статья получена: 10.03.23 / Принята к публикации: 10.09.23 / Опубликовано: 29.09.23

**Author information:**

✉ **Yuliya V. Ryabova**, Researcher, Head of the Laboratory of Scientific Fundamentals of Biological Prophylaxis, Department of Toxicology and Bioprophylaxis; e-mail: ryabova@ymrc.ru; 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>.  
**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>.

**Author contributions:** study conception and design: *Ryabova Yu.V., Sutunkova M.P.*; data collection: *Ryabova Yu.V.*; analysis and interpretation of results: *Ryabova Yu.V., Sutunkova M.P., Minigalieva I.A.*; draft manuscript preparation: *Ryabova Yu.V.* All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

**Compliance with ethical standards:** Not applicable.

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

**Conflict of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare

Received: March 10, 2023 / Accepted: September 10, 2023 / Published: September 29, 2023