

З.Р. Ульберг¹, В.А. Прокопенко^{1,2}, О.А. Циганович^{1,2}, Р.В. Горда¹

СУЧАСНИЙ СТАН ДОСЛІДЖЕНЬ З ФОРМУВАННЯ НАНОЧАСТИНОК СЕЛЕНУ ТА ЇХ ВИКОРИСТАННЯ В МЕДИЦИНІ

¹ Інститут біологічної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка Національної академії наук України
бул. Академіка Вернадського, 42, Київ, 03142, Україна, E-mail: prokor_va@ukr.net

² Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»
пр. Перемоги, 37, Київ, 03056, Україна

У зв'язку з високою зацікавленістю дослідників проблемами отримання і застосування в медицині нанорозмірних частинок ряду елементів як металічної, так і неметалічної природи, в тому числі селену, світова наукова література останніх років містить значний обсяг інформації, яка відображає поєднання двох «топових» наукових тенденцій. З одного боку – це розвиток методології і технологій отримання нанорозмірних систем селену, а з іншого – використання їхніх унікальних терапевтичних властивостей у медицині.

Метою даної роботи є аналіз світової наукової літератури в галузі цих тенденцій для пошуку найбільш ефективних шляхів досягнення конкретних, цільових задач в галузі формування наночастинок селену та їх застосування в медицині, а також як основи для отримання нових наукових і практичних результатів.

У огляді йде мова про нові широкі можливості використання селену в медицині, в тому числі у складі лікарських препаратів, у створенні нових типів біодобавок, в системах доставки ліків, апікаційних перев'язочних матеріалів і т.д., які відкрились при появі можливостей формування його у вигляді наночастинок. Вони мають покращені щодо інших використовуваних форм селену властивості по дифузії, розчинності, імуногенності, менш токсичні. Це дозволяє суттєво оптимізувати селенотерапію і зробити її більш ефективною за рахунок, в основному, входження селену у склад селенопротеїнів і впливу на ряд розглянутих тут біохімічних процесів організму. Наночастинки селену можуть також використовуватися у нових діагностичних методах і техніках для ранньої діагностики захворювань.

Проведено аналіз методів синтезу: хімічного (шляхом відновлення), біологічного, мікрохвильового, сольотермального/гідротермального, «зеленого» синтезу, електроосадження і синтезу у випромінюванні пульсуючого лазера.

Показано, що при цільовому відносно терапії синтезі ультрадисперсних (в тому числі нанорозмірних) частинок селену і їх використання в медицині, принциповими є питання форм-фактора частинок, розмірозалежності їхньої біологічної активності і векторності дії, морфології поверхні і стану її адсорбційних шарів, стабілізації дисперсії частинок, які в сукупності і визначаються вибраним методом. Розглянуто рішення в області модифікування поверхні частинок селену і стабілізації їх дисперсії, використання в ролі адсорбційних матриць і транспортних систем при створенні кон'югатів із наночастинок і біомакромолекул.

На основі проведеного аналізу літератури, як один з підсумків огляду, робиться висновок про найбільш перспективний напрямок у синтезі нанорозмірних частинок селену – «зеленому синтезі», який виступає найбільш варіабельним із розглянутих.

Наведені в огляді матеріали відображають широкі можливості управління процесами формування нанорозмірних частинок селену(0) у відповідності з потребами селенотерапії, яка набуває розвитку. При цьому поєднання таких шляхів їх формування, як хімічний, біологічний і «зелений» синтез є, на думку авторів, багатобічним для пошуку нових найбільш ефективних терапевтичних систем як для відомих захворювань, так і для тих, які у близькому майбутньому можуть виявитися об'єктами селенотерапії.

Ключові слова: нанорозмірні частинки селену, керовані методи синтезу, стабілізація

В останні десятиріччя розпочався новий період широкого використання селену в медичній практиці, показана його важлива

роль для здоров'я людини. У зв'язку з цим значно підвищився інтерес до фізико-хімічних, біохімічних і медичних досліджень

селену з появою технологій формування його наночастинок, одержання агрегативно стійких дисперсій і кон'югатів з біомолекулами і лікарськими препаратами на їхній основі. Використання селену у вигляді

наночастинок дозволило знизити його токсичність, а в деяких процесах виключити її повністю, значно посилити ефективність селенотерапії, розширити області її застосування (дані наведено на рис. 1).

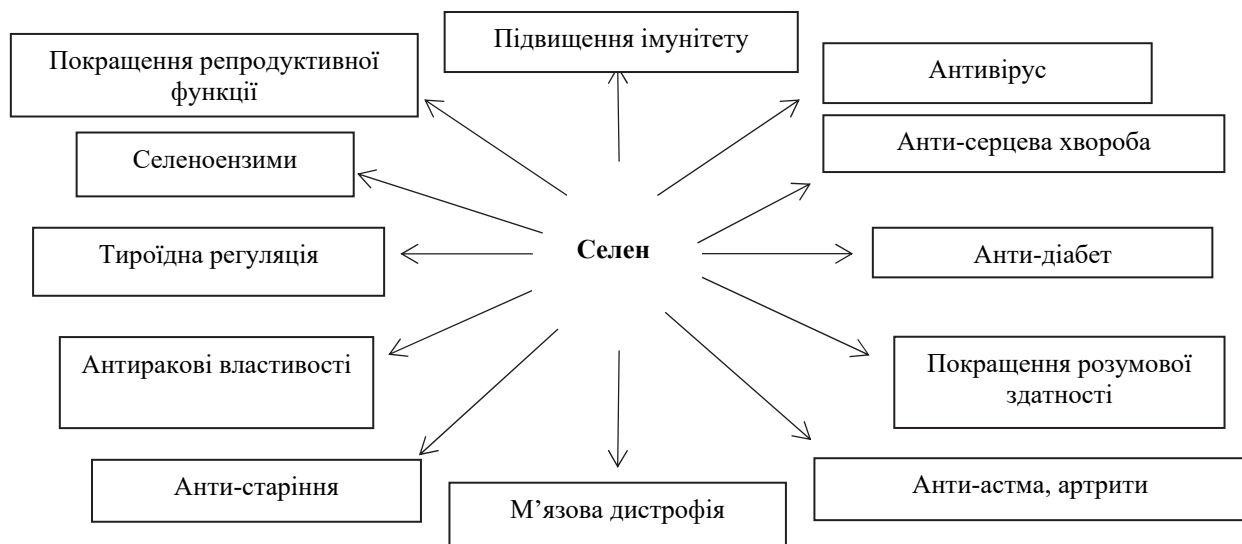


Рис. 1. Сфери застосування нанорозмірних частинок селену

Таким чином, наночастинки селену діють як потенційний анти-запальний агент і значно зменшують індуковані параметри артритів, вони використовуються в ліках проти раку, в системах доставки генів, при цьому показують комбінований ефект з терапевтичними препаратами і покращують їхню протиракову активність.

Виключно важлива роль селену в ряду інших елементів і наночастинок на їх основі полягає в тому, що селен відіграє важливу роль в організмі людини, оскільки входить до складу селенопротеїнів у вигляді селеноцистеїну в 21-шій амінокислоті активного центру селенопротеїну [1]. Важливість селенопротеїнів була встановлена ідентифікуванням єдиного нуклеотидного поліморфізму (SNPs) в генах, що кодують ці протеїни [2], вони необхідні для нормального функціонування активованих Т-клітин, оскільки останні є чутливими до оксидативного стресу (ROS) і не можуть здійснювати проліферацію у відповідь на стимуляції рецепторів Т-клітин [3]. Оксидативний стрес визначається як відсутність балансу між генерацією і

детоксикацією або нейтралізацією вільних радикалів, які утворені в результаті аеробного метаболізму, що призводить до багатьох захворювань, пов'язаних із пошкодженням ліпідів, протеїнів і ДНК [4,5]. Щоб захиститись від нього, живі системи мають комплекс антиоксидантних ензимів – глутатіонпероксидази (GPx), тіоредоксін-редуктаз (TrxR) і йодотіронін-дейодінази (IDD) – селен є одним з головних компонентів цих ензимів [6].

Селен у складі селенопротеїну Р є важливим для нормального функціонування мозку, він поліпшує виживання і перешкоджає загибелі нервових клітин через бета-амілоїд акумуляцію. В роботі [7] показано, що наночастинки селену розміром 5–15 нм зменшують амілоїд бета-утворення в мозку і виступають як потенційні терапевтичні агенти для лікування хвороби Альцгеймера. Селен бере активну участь у роботі репродуктивної системи, виробництві нормального тироїдного гормону і попередженні онкологічних захворювань і діабету 2-го типу. Для запобігання останнього антидіабетичний потенціал

наночастинок селену, які доставляються в ліпосоми, представлений одночасним зберіганням панкреатичних бета-клітин в інсуліновій секретії, зменшенням оксидативного стресу, інгібуванням запалень у панкреазі [8, 9].

Досліджено вплив селену на здоров'я кісткової тканини. У пацієнтів з активним остеопорозом було знайдено меншу кількість ензиму глутатіонпероксидази (GPx), який включає найбільшу кількість селенопротеїну в організмі, захищає клітини від руйнування, що викликане оксидантним стресом. В основі цього ефекту лежить відновлення H_2O_2 до H_2O з використанням глутатіону, оскільки підвищений рівень H_2O_2 може пошкодити клітинні компоненти [10]. Деякі попередні дослідження показали, що Na_2SeO_3 інгібує диференціацію остеокластів зменшенням похідних ROS, а також індукує апоптоз в цих клітинах мітохондріальним шляхом [11], в той час як високий рівень ROS стимулює диференціацію і дозрівання остеокластів, збільшення яких призводить до зниження мінеральної маси кістки, що може призводити до остеопорозу [12, 13].

Біодоступність, токсичність та антиоксидантна активність селену залежить від його хімічних форм. Неорганічні і органічні форми селену – натрій селеніт, хлорид селену, селенометионін і селеноцистеїн – як антиоксидантні, антиракові, антивікові агенти використовуються в біодобавках у малих дозах (приблизно 200 мг на день для дорослих) [14]. У формі селенометионіну він широко використовується в їжі та біодобавках, оскільки вона вважається менш токсичною і виключно біодоступною, але дослідження показують наявність токсичного ефекту при надмірному її споживанні [15]. Дослідження в області створення терапевтичних препаратів проти СНІДу показали, що інфекції вірусу ВІЛ (HIV-1) потенційно кодує селеновісні протеїни, які є гомологами GPx людини, позбавляючи їх селену, який потрібен для геннокодованого синтезу селеноензиму. Хоча мутагенна швидкість доволі висока, послідовність GPx добре зберігається серед різних штамів вірусів, що означає важливу роль селенопротеїнів в вірусній інфекції [16]. Наночастинок селену з розміром < 40 nm

також показують виняткову біологічну активність, вони мають розмірний ефект: частинки з меншим розміром є біологічно більш активними і краще накопичуються в тканинах [17, 18]. Вони знижуюче регулюють мРНК експресію протизапальних цитотоксинів, включаючи індукований синтез NO(iNOS), інтерлейкіну IL-1 і TNF-альфа, таким чином понижуючи запалення [19]. Наночастинок селену можуть збільшувати активність селеноензимів, при цьому з рівною ефективністю викликати зменшення токсичності щодо клітин порівняно з селенітом, селен-метилселеноцистеїном і селенометионіном [20]. Використання наноселену замість селенометионіну може приводити до ефекту покращеного регулювання глутатіонпероксидази і тіоредоксин редуктази порівняно з метилселеноцистеїном [18].

В [21] показано результати порівняльних досліджень із визначення токсичної дії елементного селену (Se), наночастинок селену (SeNP) і селенометионіну (SeMet) на організм піддослідних тварин (мишей). Встановлено, що LD_{50} SeMet і SeNP складають 25.6 і 92.1 мг Se/кг ваги тіла відповідно, тобто майже в 4 рази LD_{50} для наночастинок вище, ніж для селенометионіну. Селенометионін показує 90 % смертності при дозуванні 32 мг Se/кг ваги тіла, в той час як наночастинок селену викликають 10 % смертності при дозуванні 36 мг Se/кг ваги тіла і 70 % смертності при дозуванні понад 150 мг Se/кг ваги тіла. Також показано, що біомаркери ушкодження печінки через гепатит метаболізуючі ензими аланін аміотрансфераза (ALT), аспартат аміотрансфераза (AST) та лактат дегідрогеназа (LDH) були підвищені в групі тварин з SeMet у порівнянні з групою з SeNP; також у першій групі виявлено деякі ушкодження печінки, які не спостерігались у групи мишей з SeNP. Утилізація селену після його адсорбції включає трансформацію в селеноензими GPx та TrxR. Обробка (лікування) селенометионіном і наночастинками селену призводить до збільшення активності GPx в плазмі крові і нирках в залежності від дозування, загалом, немає особливих відмінностей при використанні наночастинок і селенометионіну у збільшенні цієї активності.

Ці спостереження дуже важливі і значні, оскільки вони вказують на вузьку межу між областю безпеки і потенційними токсичними ефектами селену, що має велике значення при створенні біодобавок і ліків.

Зауважимо, що, як свідчать результати досліджень [22–25], не тільки селен, а й ще багато різних за природою матеріалів, перебуваючи у нанорозмірному стані, в т.ч. благородні метали, такі як золото, срібло, паладій, платина, також можуть негативно впливати на живі структури – від мікроорганізмів до організмів найвищої організації, причому їхня токсичність або нетоксичність, як правило, має розмірозалежний та формозалежний характер [22–24]. Враховуючи це, в роботах [26] наведено методологічні принципи та базові оцінки безпечності лікарських нанопрепаратів, а також алгоритми нанотоксикологічних досліджень нанопрепаратів, які цілком можна застосовувати для визначення загроз організмам (цитотоксичність, генотоксичність, мутагенність тощо) систем з нанорозмірними частинками селену(0).

При введенні SeNP у концентрації 250 мг на 1 кг ваги тіла дослідної тварини встановлено, що вони мають антизапальні властивості і значно зменшують індуковані параметри артритів [27]. Вони також ефективно використовуються у комбінаціях з терапевтичними антираковими препаратами і в системах доставки генів [28]. Селен має високу адсорбційну здатність, оскільки може взаємодіяти з протеїнами, останні можуть використовуватись як носії редокс ензимів, що здатні запускати процес застосування селену для лікування багатьох аутоімунних захворювань. Селен перешкоджає перетворенню звичайних клітин в пухлинні і активації онкогенів з антикарциногенними ефектами в межах фізіологічних дозувань.

Переваги інкорпорування SeNP в поживні продукти (біологічно активні добавки) з метою покращення їхньої біодоступності і можливістю модифікування їхніх властивостей, таких як стійкість при зміні рН, захист проти окиснення і розкладання ензимів, пролонгація часу дії, можливість керування властивостями і розчинність, представлені в [29, 30]. В [31] детальна увага дослідників зосереджена на впровадженні

нанотехнологій в одержання нових ефективних терапевтичних шляхів для вирішення проблеми дефіциту селену в організмі, а також підсумовані знання про SeNP, їхню біологічну активність, механізм адсорбції і нанотехнологічні застосування, зокрема, при пероральному лікуванні. Встановлено, що нанорозмірні частинки селену підвищують біодоступність цього елемента, оскільки в саме такій формі більша його частина виділяється і засвоюється в кислому середовищі шлунково-кишкового тракту. Показано перспективність використання наночастинок селену для підвищення фолікулярного розвитку волосся на стадії пренатального росту, що пов'язано з посиленням антиоксидантного захисту.

Таким чином, стратегічні рішення з поліпшення ефективності селену і зменшення його токсичності знаходяться в області нанотехнологій, сутність яких складається в використанні наноблоків в побудові великих структур, що приводить до створення нових матеріалів з унікальними можливостями [32].

Для одержання наночастинок з певними властивостями, серед яких їхній розмір, форма, будова атома, морфологія і поверхневий заряд, вибір методу синтезу є визначальним. На сьогодні відомі наступні методи синтезу: хімічний (відновлення) [33], біологічний [34], сольвотермальний/гідротермальний [35], мікрохвильовий [36] синтез, зелений синтез [37], електроосадження [38] та використання пульсуючого лазерного випромінювання [39].

Сучасною альтернативою хімічним методам синтезу наночастинок є біологічні методи [40], зокрема з використанням відновлювального потенціалу різних мікроорганізмів. Серед багатьох робіт в області синтезу наночастинок Se(0) мікроорганізмами відмітимо лише деякі із застосуванням в аеробних умовах: бактерії *Pseudomonas stutzeri* [41], *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus*, виділені (ізолювані) з ґрунтів вугільних виробництв [42], штами, що належать до роду *Rhizobium* з його 16S rPHK послідовністю [43], *Bacillus selenitireducens*, виділені (ізолювані) з озера Mono Lake (Каліфорнія), що здатні відновлювати 10 mM натрій селеніт менш ніж за 80 год і виробляти еквівалентні кількості

сферичних наночастинок [44], штам *Pantoea agglomerans* для синтезу частинок селену 30–300 нм, що мають значні антиоксидантні властивості [45], та ін. У всіх випадках мікробного синтезу були одержані тільки полідисперсні частинки Se(0) 50–500 нм з середнім розміром 100 нм [46, 47].

Більшість досліджень показали, що біогенне продукування впливає на якість одержуваних частинок Se(0), тобто характеризується значною полідисперсністю і наявністю частинок великих розмірів разом з частинками потрібних розмірів. Тому за цим методом необхідна подальша розподільча обробка таких систем. Однак, з огляду літератури зрозуміло, що успіх в цих технологіях пов'язаний з розумінням механізму біогенного відновлення наночастинок селену. Як показали дослідження, синтезовані мікроорганізмами наночастинки можуть утворюватися як ззовні, так і всередині клітини. Запропонований механізм зовнішньоклітинного процесу синтезу SeNP складається з відновлення оксианіона селену через цитохроми в зовнішній мембрані. У випадку внутрішньоклітинного синтезу припускається, що оксианіон селену реагує з тіолами всередині клітини, щоб утворити наночастинки, які можуть бути виділені в оточуючий клітину простір [48, 49]. Зовнішньоклітинне одержання наночастинок забезпечує більш високий вихід, в той час як внутрішньоклітинне – монодисперсність частинок з кращим контролем їхнього розміру.

Роль бактеріальних протеїнів *E.coli* полягає в контролюванні розміру і морфології біогенних SeNP, як це було показано в роботі [50]. Детальний протеїновий аналіз ідентифікував alcohol dehydrogenase, propanol-preferring (AdhP) протеїн, який специфічно пов'язаний з наночастинками селену і звужує їхній розподіл за розмірами, а також забезпечує більш сферичну морфологію під час синтезу в присутності протеїну. Підтверджено сильну афінність AdhP до поверхні частинок селену, і при цьому він контролює їх розподіл і вузький розмірний діапазон. Таким чином, протеїн може бути важливим інструментом серед методів синтезу SeNP з уніфікованими розмірами і формою.

Метод хімічного відновлення дозволяє одержання SeNP різних розмірів і форми з використанням поверхнево-активних речовин і біосумісних сполук для стабілізації колоїдних суспензій наночастинок. Відомо про відновлення селеніту натрію глутатіоном (GSH, глутаміл цистеїніл гліцин) [51] або глюкозою [52], реакцію в іонному середовищі з натрій селенсульфатом [53], одержання наноланцюжків (нанодротів) селену з використанням SeO_4^{2-} та цитохрому c3 [54]. SeNP осаджувались з водних розчинів при кімнатній температурі, вони спонтанно збирались в ансамблі у вигляді ланцюжків. Цитохром c3, що було використано в дослідженнях, екстрагувався з сульфат-редуючих бактерій *Desulfovibrio vulgaris* (штам Hildenborough). Синтезовані селенові наноланцюжки, що характеризувались з допомогою TEM мікроскопа, мали діаметр 50 нм (рис. 2).

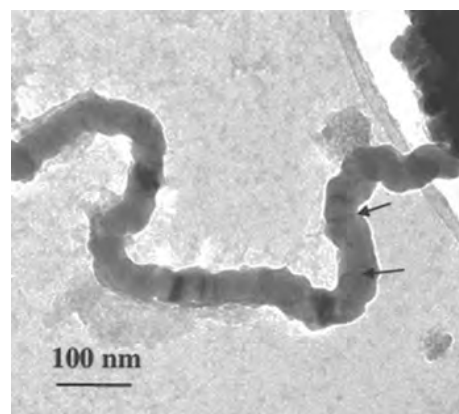


Рис. 2. TEM-зображення Se(0) у вигляді ланцюжка наночастинок. Стрілки вказують на межі частинки [54]

У [55] представлено синтез монодисперсних нанопаличок відновленням суміші селенової і ортотелурової кислоти у співвідношенні 1:1 з додаванням гідрозину в водному розчині при 100 °С, що сприяє виділенню коротких за довжиною нанодротиків (рис. 3).

Вимірювання фотопровідності індивідуальних нанопаличок (32 нм в діаметрі) показали збільшення в 145 разів фотоструму, коли інтенсивність світла збільшувалася приблизно втричі.

Синтез ієрархічних мікросфер за кімнатної температури з використанням Na_2SeO_3 і гідрозин гідрату в присутності

1,2,3-триметилімідазолій тетрафторборату запропоновано в [56].

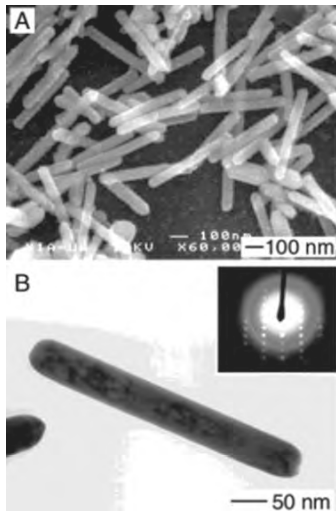


Рис. 3. *a* – зображення скануючого електронного мікроскопа (SEM) для нанодротиків Se. Середня ширина і довжина цих нанодротиків склали 59 ± 4 і 487 ± 22 нм відповідно. *б* – зображення TEM у режимі мікродифракції візерунку індивідуального нанодротика Se [55]

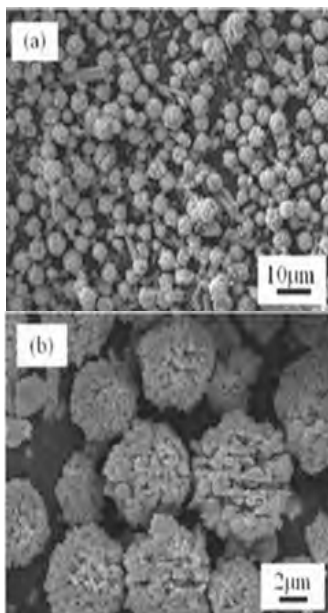


Рис. 4. SEM-зображення мікросфер селену: *a* – з низькою розподільчою здатністю; *b* – з високою розподільчою здатністю [56]

Було показано вплив реакційного середовища на регулювання морфології мікросфер, які охарактеризовані рентгеноструктурним аналізом (XRD) і SEM-зображеннями (рис. 4).

В [57] використано карбонові кислоти (ацетатна, оксалінова, галова) для синтезу ультрадисперсних, в т.ч. наночастинок селену сферичні форми (40–100 нм) звикористанням натрію селеносульфату. S. Burnaby та ін. [58] синтезували сферичні частинки селену, в т.ч. у нанодіапазоні, < 500 нм з використанням дитіотреїтолу та галової кислоти як відновлюючого агента і натрій селеніту як джерела селену. Авторами представлено вплив на цей процес рН, показано, що зміна рН від 5 до 7 змінює розмір і форму від великого діаметра сфер в нановолокні до наносфер з діаметром 50–75 нм (при рН 5 колір галової кислоти змінюється на жовто-оранжевий, в той час як при рН 7 колір переходить в темно-коричневий, що є показником зміни форми і розміру SeNP). Z. Lin та ін. використовували діоксид сульфуру як відновлюючий агент і селенову кислоту як прекурсор, щоб синтезувати Se-частинки з розмірами 30–200 нм [59]. X. Gao та ін. використовували бета-меркаптоетанол як відновлюючий агент з утворенням SeNP сферичної форми розміром 32 нм [34]. Використання дигідроаскорбінової кислоти спільно з натрій додецилсульфатом і полівінілхлоридом дозволило одержати SeNP з розміром 30 нм [60].

Приклад використання біосумісних відновлюючих агентів в синтезі SeNP наведено в [56, 57, 61, 62]. В дослідженнях використано темплат та розчин прекурсора для приготування трикутних нанодротів і нанотрубок завширшки 70–100 нм і діаметром 180–350 нм відповідно. При цьому глюкоза була застосована як відновник, а натрій селеніт – як джерело селену, що дозволило сформувати альфа-селен. L-цистеїн – як відновник селенової кислоти у співвідношенні 4:1 – дав змогу синтезувати наносфери селену розміром 100 нм, тоді як полісахариди (хітозан, глюкоманан, гуміарабік, суміш карбоксиметил целюлози і аскорбінової кислоти) використано для одержання сферичних SeNP. Із суміші глутатіону і NaOH та Na_2SeO_3 також можна одержати сферичні SeNP шляхом відновленням натрію селеніту.

SeNP у відсутності стабілізаторів – типові ліофобні колоїди, що характеризуються низькою стійкістю, для підвищення якої застосовують найрізноманітніші речовини, з

яких найбільше значення мають високомолекулярні сполуки. В результаті такої стабілізації, SeNP будуть оточені запобіжним бар'єром, що являє собою суцільний шар сольватованих полімерних ланцюгів достатніх розмірів, при цьому колоїдна система стає необмежено стійкою доти, поки захисний шар залишається неушкодженим. В поверхневому шарі підвищується в'язкість і зменшується взаємодія між частинками, інгібуючи їхню агломерацію. В цьому сенсі такі стабілізовані частинки можна розглядати як складні: ядро їхнє ліофобне, а зовнішній шар ліофільний [63]. Покриття не лише допомагає захисту SeNP, але також бере участь у створенні кон'югатів з наночастинок і біомакромолекул [64].

З розвитком біонанотехнологій такі частинки викликають цікавість як активні інгредієнти ліків [65, 66], а також як транспортні системи і адсорбційні матриці для біологічно активних речовин [67].

Частинки аморфного Se в нульовому ступені окиснення (авторами названі «нано-а-Se⁰») з розмірами 3–500 нм вже використовуються як високочутливі біосенсори для імуноаналізу [65] і хроматографічно мобільні афінні реагенти [66]. Навіть при дуже низьких концентраціях селену у воді (0.005–0.1 %), його частинки можуть адсорбувати на своїй поверхні антигени і антитіла.

Слід відмітити, що практично не вивчені полімер-стабілізовані NP неметалів. Особливу цікавість викликають NP аморфного Se(0), які мають не лише унікальні фотоелектричні, напівпровідникові і рентгеночутливі властивості, але й високу біологічну активність [68]. На відміну від наночастинок металів, аморфний а-Se⁰ – це неорганічний полімер, що включає в основний ланцюг фрагменти циклів Se₆ і Se₈ з ковалентними зв'язками Se-Se [69].

В роботах С.В. Валуєвої з співавторами [70–78] показано, що при відновленні іонів селену в розчинах полімерів при варіюванні їхньої структури відбуваються два процеси – утворення наночастинок селену з вузьким унімодальним розподілом за розмірами (без тенденції до агрегації протягом певного часу) і адсорбція на них макромолекул. При цьому відбувається самоорганізація полімерних

молекул на поверхні наночастинок і формування сферичних наноструктур з високою молекулярною масою, значною густиною і різноманітною морфологією. Так, при дослідженні селеновмісних наноструктур з використанням як полімерних стабілізаторів сильних полікислот – полі-2-акриламід-2-метилпропансульфо- (ПAMC) і дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), встановлено, що сформовані сферичні супрамолекулярні наноструктури мають близькі розміри і середні густини: радіус селенового ядра складає 12 нм (стабілізатор – ДНК) і 9 нм (стабілізатор – ПAMC), середня густина 0.02–0.04 г/см³. У водному розчині товщина полімерної оболонки на SeNP, стабілізованих сильними полікислотами, мало різниться і складає ~ 80–90 нм. Показано, що комплекс поліаніон – наночастинка, одержаний в умовах повного насичення адсорбційної ємності SeNP (масове співвідношення в компонентів комплексу «селен:полімер» 0.1), знаходиться поблизу межі його термодинамічної стійкості.

Це узгоджується з даними, одержаними при $v = 0.1$ для селеновмісних наноструктур на основі неіоногенних полімерів і поліоснов [79]. Очевидно, реалізується однаковий механізм адсорбції макромолекул на наночастинок селену. Для іоногенних полімерних матриць (при рН = 3.5 сильні полікислоти перебувають в іонізованому стані) здійснюється електростерична стабілізація, що обумовлена електростатичними ефектами з одного боку, а з іншого – ентропійним і осмотичним ефектами [80], що виникають внаслідок гідрофобних взаємодій у водному середовищі між гідрофобними фрагментами органічних макромолекул і енергонасиченою поверхнею SeNP. Отже, SeNP являють собою адсорбційні матриці, на яких можуть досягатись високі локальні концентрації поліаніонів, що містять гідрофобні фрагменти. Мг таких супрамолекулярних наноструктур досягають 200×10^6 (стабілізатор – ДНК) і 75×10^6 (стабілізатор – ПAMC) (рис. 5).

В ряді робіт показано, що нові високоєфективні перев'язочні і шовні матеріали з антимікробною, противірусною, препаративною і імуностимулюючою

активністю можуть бути одержані на основі SeNP, стабілізованих полі-N-вінілпіролідом (ПВП) – нетоксичним фізіологічно активним водорозчинним полімером [80]. Більш того, встановлено, що на відміну від вільних частинок селену, система «нано-a-Se⁰»–ПВП також має і протипухлинну дію.

На клітинах промієлоцитарної лейкемії HL-60 показано, що ці наносистеми інгібують клітинне зростання пропорційно збільшенню їхньої концентрації і викликають повну загибель клітин при концентрації 200 мкМ [81].

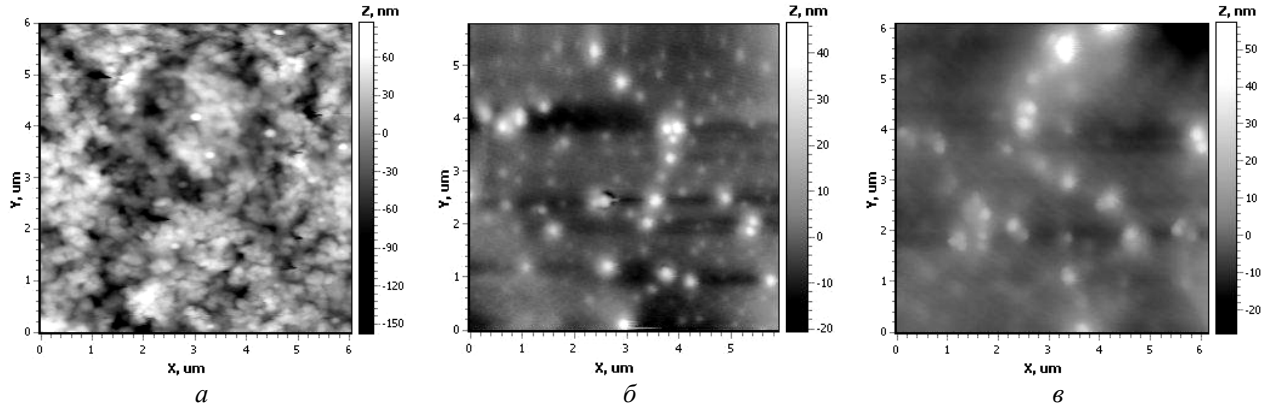


Рис. 5. АСМ зображення поверхні тонких плівок, отриманих із водних розчинів композитів при $\nu = 0.1$: а – ПМАК-нано-а-Se⁰; б – ПТМАЕМ-нано-а-Se⁰; в – ПАМС-нано-а-Se⁰. Площа сканування $3 \times 3 \mu\text{m}^2$ [77]

У роботі [82] розглянуто вплив співвідношення компонентів комплексу «селен:ПВП» на процес формування і морфологічні характеристики наноструктур, зокрема, на ступінь їхньої дисперсності, а відповідно, і на ряд властивостей. При варіюванні масового співвідношення компонентів комплексу «селен:ПВП» (ν) в інтервалі від 0.01 до 0.20 середньоквадратичні радіуси інерції R_g і гідродинамічні розміри R_h наноструктур, визначені методами статичного і динамічного світлорозсіювання, зростали від 4 до 57 нм, а по їх співвідношенню знаходили значення параметру, що характеризує конформацію наноструктури і свідчить про її сферичні форми ($\rho = 0.9$). Розрахунок середньої густини наноструктур при $\nu = 0.1-0.2$ показав, що хоча й формуються наноструктури з густиною $\Phi = 0.03 \text{ г/см}^3$, що більше за густину полімерного клубка, однак вона є меншою, ніж для селеновмісних сферичних наноструктур на основі неіоногенних жорстколанцюгових молекул ($\Phi = 0.12-0.14 \text{ г/см}^3$). Для $\nu = 0.1$ показано залежність R_h від часу зберігання розчинів двох систем: «нано-a-Se⁰»–ПВП та «нано-a-Ag⁰»–ПВП (повіарголю). Селеновмісні наноструктури є значно менш схильними до

агрегації, що може бути обумовлено різним типом стабілізації наночастинок металу/неметалу полімерною матрицею. У випадку повіарголю реалізується витиснювальна стабілізація [81], а для селеновмісного нанокompозиту – стерична, обумовлена ентропійним і осмотичним ефектами [80].

Вплив будови мономерної ланки при фіксованій M_r полімера і відповідній жорсткості полімерної матриці на морфологічні характеристики та процес формування наноструктур було досліджено в роботі [75] з використанням полімерних стабілізаторів – похідних целюлози: оксиетилцелюлози (ОЕЦ, M_r = 150×10^3), метилцелюлози (МЦ) і карбоксиметилцелюлози (КМЦ), M_r = 130×10^3 . Вони є типовими жорстколанцюговими полімерами, в водному середовищі число S мономерних ланок в сегменті Куна становить 30 для ОЕЦ, і 45 для інших двох. У всіх досліджуваних системах виявлений ефект адсорбції значної кількості макромолекул похідних целюлози на поверхні селену з формуванням надвисокомолекулярних щільно упакованих наноструктур практично сферичної форми з високою агрегативною стійкістю. Основним фактором зв'язування у цьому випадку є

гідрофобні взаємодії неполярних фрагментів макромолекул похідних целюлози з наноселеном. Однак встановлено, що через різну конфігурацію полімерної фази сформовані топологічно різні типи морфології наноструктур із різною густиною: радіус селенового ядра $R_{Se} = 16$ нм для ОЕЦ при $\nu = 0.1$, $R_{Se} = 7$ нм при $\nu = 0.065$; $R_{Se} = 10$ нм для МЦ і КМЦ; товщина полімерної оболонки на частинках наноселену складає близько 40 нм для МЦ і 70–80 нм для двох інших полімерів. У всіх випадках формуються наноструктури, густина яких на 2–3 порядки перевищує густину полімерного клубка, і для ОЕЦ і МЦ середні значення густини близькі ($\Phi = 0.12\text{--}0.14$ г/см³) і істотно перевищують величину густини для наноструктур на основі КМЦ ($\Phi = 0.04$ г/см³).

Метою роботи [82] було дослідження впливу протеолітичного фермента α -хімоліпсину (ХТ) на стабільність наночастинок селену, що одержані шляхом відновлення селеніту натрію цистеїном у лужному середовищі, в якому цей фермент проявляє біологічну активність (рН 7.6–8.2). В інтервалі рН 4.0–6.5 наночастинки, що утворюються у відсутності стабілізатора, швидко агрегують і випадають в осад. У присутності ХТ одержаний наноконкомпозит поглинає при $\lambda = 305$ нм, що вказує на знаходження селену в ньому в нульвалентному стані (λ_{max} аморфного селену розташований в області 300–320 нм). Протягом 2 місяців автори спостерігали агрегативну стійкість наноконкомпозитів селену з ХТ при $\nu = 0.1\text{--}1.0$ за зміною оптичної густини і рН розчинів. Стабілізуюча дія ХТ пов'язана з його адсорбцією на поверхні наночастинок селену і, відповідно, з гідрофілізацією їхньої поверхні за рахунок іонізованих груп білка, а гідрофільні колоїди набагато стабільніші у водних розчинах. Запропонований метод одержання наноселену шляхом відновлення селеніту натрію цистеїном у лужному середовищі може бути використаний для іммобілізації фермента хімотрипсину, а розроблений спосіб одержання водорозчинних наноконкомпозитів селену в матриці хімотрипсину покладений в основу створення нових безпечних і ефективних медичних і ветеринарних препаратів.

В роботах [83, 84] розглянуто синтез наночастинок селену для малих концентрацій ($< 5 \cdot 10^{-3}$ М) селеніту натрію з *L*-цистеїном при рН 3–7, в яких амінокислота знаходиться у вигляді цвіттер-іона ($pK_i = 5 \pm 2$). Монодисперсні і однорідні сферичні наночастинки селену з середнім діаметром 100 нм були синтезовані при співвідношенні цистеїну і селеніту натрію 4:1.

Останнім часом все більше уваги приділяється пошуку методів «зеленого» синтезу наночастинок селену для підвищення їхньої біологічної активності і безпеки. Заслугує на увагу метод одержання сферичних SeNP розміром 20–80 нм з використанням селеносульфату натрію і свіжоприготованого розчину глюкози [85]. Наразі для стабілізації наночастинок успішно використовують природні біополімери – полісахариди морських водоростей з широким спектром біологічної активності. Перспективи використання альгінатів пов'язані з їхніми властивостями: природне походження, низька токсичність, біосумісність, сорбційна здатність, гелеутворення [86, 87]. Автори [88] досліджували стабілізовані альгінатом натрію SeNP з середнім діаметром нанозерен 34 нм. При вивченні структури тонкої плівки нанобіоконкомпозиту встановлено, що поверхня являє собою скупчення нанокластерів, які з'єднані між собою і зберігають суцільність за рахунок стабілізатора. Для оцінки токсичних властивостей вченими був використаний біотест на бактеріях, що світяться (*Photobacterium leiognathi* Sh1), які виділені з вод Азовського моря. Наночастинки селену не здійснюють інгібуючого впливу на бактеріальну біолюмінесценцію як в тесті на гостру токсичність (60 хв), так і в тесті на хронічну токсичність (24 год), що свідчить про відсутність токсичних властивостей одержаних SeNP в матриці альгінату натрію.

S. Malhotra та ін. синтезували сферичні наночастинки з розміром 20–30 нм, стабілізовані декстрином, відновленням натрій селеніту аскорбіновою кислотою при кімнатній температурі [89]. Макромолекули декстрину позитивно заряджені, біосумісні, неімуногенні, нетоксичні, рН чутливі, біодеградабельні, і, відповідно, сам декстрин є ефективним компонентом для лікування з

широким колом біомедичних харчових застосувань. J. Zhang та ін. використовували епігалокатехін для стабілізації наночастинок з розміром 25 нм з наступним покриттям цих частинок Tet-1 пептидом для зменшення амелойд- β агрегації і цитотоксичності [90]. Л. Боровікова та ін. застосовували полі-N,N,N,N-триметилметакрилооксиетил амоній метилсульфат – полімер, який стабілізує наночастинок з розміром 10 нм, формуючи водорозчинні нанокомплекси [91]. В [92] використано полівініловий спирт для стабілізації SeNPз розмірами 20–80 нм; в [93] – гуміарабік для стабілізації частинок (34.9 нм); в [94] – гіперрозгалужений полісахарид для стабілізації та модифікування синтезованих монодисперсних сферичних наночастинок 24 нм, що утворюють стабільні дисперсії у воді. Н. Wu та ін. використовували грибні полісахариди для модифікування SeNPз розміром 50 нм, ці покриття найближче до забезпечення процесу ендоцитозу, що приводить до покращеного антиканцерного ефекту цих композитів [95]. Y. Shen та ін. використали декстран для синтезу частинок з розміром 36 нм з гарною дисперсійною здатністю [96]. Всі вказані полімери широко використовуються для покриття наночастинок, які використовуються в медичних цілях.

Як свідчить наведений матеріал, при синтезі ультрадисперсних, в т.ч. нанорозмірних частинок селену(0) та їхньому застосуванні у медицині та фармації гостро постає питання про принципове значення для ефективності терапевтичних матеріалів форм-фактора частинок, розмірозалежності їхньої біологічної активності та векторності дії, геометричних параметрів поверхні та станів її адсорбційних шарів у зв'язку з різними за природою дисперсійними середовищами, наявністю в них модифікаторів та стабілізаторів.

Для характеристики нанорозмірних частинок селену (визначення розміру, форми, морфології та ін.) використовуються такі методи досліджень: абсорбційна спектроскопія в УФ- та видимій областях (UV-vis); рентгеноструктурний аналіз(XRD); інфрачервона спектроскопія з Фур'є перетворенням (FTIR); трансмісійна, скануюча, атомна силова електронна

мікроскопія, аналіз за методом динамічного розсіювання світла (DLS) та інші.

Методом UV-vis визначається максимум поглинання SeNP в залежності від концентрації прекурсорів та інших компонентів в реакційній суміші, а також методів одержання частинок. В «зеленому» синтезі SeNP з використанням мікроорганізмів *Bacillus cereus* проявляється поглинання з $\lambda_{\max} = 590$ нм, в той час як частинки, що синтезовані з екстрактом з листя лимону, показують максимум при 395 нм [97, 98]. Межі адсорбційних максимумів, ймовірно, можуть змінюватися від природи прекурсорів. Біологічно синтезовані частинки мають інший адсорбційний максимум, ніж хімічно синтезовані через низькі значення ширини забороненої зони, для яких вона відповідно становить 1.62 eV (використано *Sulphurospirillum barnesi*) та 2.1 eV [40]. FTIR використовується для аналізу поверхневих взаємодій наночастинок з іншими молекулами, які беруть участь в синтезі та стабілізації. DLS застосовують для вимірювання гідродинамічних параметрів синтезованих наночастинок. Синтезовані з висушеним екстрактом *V. vinifera* (ізом) SeNP мають середні діаметри 8.12 ± 2.5 нм з індексом полідисперсності 0.212 [37]. XRD та рентгенівська фотоелектронна спектроскопія зазвичай використовується для характеристики композиційних наночастинок селену [40, 94]. SEM і трансмісійна електронна мікроскопія (TEM) з вибірковою електронною дифракцією (SAED) – добре відомі методи для визначення структури, морфології розміру одержаних нанорозмірних частинок.

Наведені в огляді дані свідчать про широкі можливості використання наночастинок селену в медицині, в тому числі в складі лікарських препаратів, в створенні нових типів біодобавок, в системах доставки ліків. Це пов'язано з унікальною можливістю цього елемента входити до складу селенопротеїнів і впливати таким чином на велику кількість біохімічних процесів в життєдіяльності організму людини. Відомо, що дефіцит селену може призвести до багатьох хронічних захворювань, таких як ревматоїдний артрит. Селен також важливий для зменшення

запалень, оксидативного стресу і покращення здоров'я кісток. Нові можливості для використання селену відкрились з формуванням наночастинок. Вони менш токсичні і мають переважаючі властивості по дифузії, розчинності і імуногенності, що дозволяє значно оптимізувати селенотерапію і зробити її більш ефективною. Наночастинки селену можуть бути використані в нових діагностичних техніках і системах для ранньої діагностики хвороб.

Останнім часом намітилася тенденція з використанням двох основних технологій в отриманні наночастинок селену: хімічної та біологічної. І кожна з них має свої переваги. Переваги біологічної технології пов'язані з отриманням менш токсичних частинок, як стверджують автори, що забезпечується залишками на їхній поверхні клітинних структур. Формування частинок селену всередині певного простору дозволяє отримувати монодисперсні частинки з постійним складом і формою. Ця технологія вважається більш безпечною і «екодружною».

Разом з тим, з'являється необхідність використання комплексу технологічних

приймів для відмивання наночастинок від клітинного матеріалу при необхідності заміни клітинного матеріалу, наприклад при переведенні їх у водне середовище чи у сполуки з лікарськими препаратами.

Має свої переваги і технологія хімічного синтезу наночастинок. По-перше, це широка можливість дослідження для стабілізації та модифікації поверхні широкого кола полімерів (синтетичних та природних), в тому числі з лікувальними властивостями.

По-друге, стає можливим синтез частинок різної дисперсності від 5 до 250 нм, а також різної форми, в тому числі й сферичної, паличкоподібної, що важливо для більш широкого їх використання.

У наведеному огляді сучасної наукової літератури ми не торкались ще одного дуже актуального аспекту формування наночастинок селену та їх використання в медицині. Це нанесення в процесі синтезу на частинки селену інших – металевих – шарів, наприклад золота і срібла, що відкриває нові широкі можливості для їх використання. Огляд робіт з цього перспективного напрямку автори цієї статті планують представити у найближчий час.

Current state of researches on the formation of selenium nanoparticles and their use in medicine

Z.R. Ulberg, V.A. Prokopenko, E.A. Tsyganovich, R.V. Horda

*Ovcharenko Institute of Biocolloidal Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine
42 Academician Vernadskogo boul., Kyiv, 03142, Ukraine, prokop_va@ukr.net
National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kiev Polytechnic Institute"
37 Peremohy av., Kyiv, 03056, Ukraine*

Due to the high interest of researchers in the problem of obtaining and applying in medicine nanoscale particles of a number of elements of both metallic and nonmetallic nature, in particular, selenium, the world scientific literature of recent years contains a significant amount of information that reflects the combination of two tops scientific trends. On the one hand, it is the development of the methodology and technologies for producing nanoscale selenium systems, and on the other, the use of their unique therapeutic properties in medicine.

The aim of this work was to analyze the world scientific literature in the field of these tendencies in order to find the most effective ways to achieve specific target in the formation of selenium nanoparticles and their use in medicine, as well as the basis for obtaining new scientific and practical results in this field.

The review discusses wide new possibilities for the use of selenium in medicine, including as a part of medical preparations, in the creation of new types of biosupplements, in drug delivery systems, application materials, dressings, etc., which opened up when it became possible to form it in the form of nanoparticles. They have advantages over other used forms of selenium, diffusion properties, solubility, immunogenicity and are less toxic. This allows one to optimize significantly selenotherapy and make it more effective due to, mainly, incorporation of selenium into the composition of selenoproteins and the influence on a number of biochemical processes of the body

considered here. Selenium nanoparticles can also be used in new diagnostic methods and techniques for the early diagnosis of diseases.

An analysis of synthesis methods is carried out: chemical reduction, biological, microwave, solvothermal / hydrothermal, "green" synthesis, electrodeposition and synthesis under the radiation of a pulsed laser. It has been shown that in the synthesis of ultrafine (including nanosized) particles of selenium with respect to therapy and its use in medicine, the principal problems are form factor of particles, size-dependence of their biological activity and vector of action; surface morphology and state of its adsorption layers, stabilization of dispersions are fundamental particles, which together are determined by the selected method.

The solutions in the field of surface modification of selenium particles and stabilization of their dispersions, their use as adsorption matrices and transport systems when creating conjugates from nanoparticles and biomacromolecules are considered.

Based on the analysis of the literature, as one of the conclusions of the review, an idea is drawn about the promising direction in the synthesis of nanosized particles of selenium – "green synthesis", which is the most variable among those considered.

The materials presented in the review reflect the wide possibilities to control the processes of formation of nanosized particles of selenium(0) in accordance with the needs of developing selenotherapy. At the same time, the combination of such pathways of their formation as chemical, biological and "green synthesis" is, as for the authors, promising for the search for the latest most effective therapeutic systems both for known diseases and for those that in the near future may turn out to be objects of selenotherapy.

Keywords: nanoscale selenium particles, controlled synthesis methods, stabilization

Современное состояние исследований по формированию наночастиц селена и их использованию в медицине

З.Р. Ульберг, В.А. Прокопенко, Е.А. Цыганович, Р.В. Горда

Институт биокolloидной химии им. Ф.Д. Овчаренко Национальной академии наук Украины
бул. Академика Вернадского, 42, Киев, 03142, Украина, prokor_va@ukr.net
Национальный технический университет Украины
«Киевский политехнический институт имени Игоря Сикорского»
пр. Победы, 37, Киев, 03056, Украина

В связи с высоким интересом исследователей к проблеме получения и применения в медицине наноразмерных частиц ряда элементов как металлической, так и неметаллической природы, в частности, селена, мировая научная литература последних лет содержит значительный объем информации, которая отображает объединение двух «топовых» научных тенденций. С одной стороны - это развитие методологии и технологий получения наноразмерных систем селена, с другой – использование их уникальных терапевтических свойств в медицине.

Целью настоящей работы явился анализ мировой научной литературы в области этих тенденций для поиска наиболее эффективных путей достижения конкретных, целевых задач в области формирования наночастиц селена и их применения в медицине, а также как основы для получения в этой области новых научных и практических результатов.

В обзоре идет речь о широких новых возможностях использования селена в медицине, в том числе в составе лечебных препаратов, в создании новых типов биодобавок, в системах доставки лекарств, аппликационных, перевязочных материалов и т.п., которые открылись при появлении возможности формирования его в виде наночастиц. Они имеют преимущественные по отношению к иным используемым формам селена свойства по диффузии, растворимости, иммуногенности, менее токсичны. Это позволяет существенно оптимизировать селенотерапию и сделать ее более эффективной за счет, в основном, вхождения селена в состав селенопротеинов и влияния на ряд рассмотренных здесь биохимических процессов организма. Наночастицы селена могут также использоваться в новых диагностических методах и техники для ранней диагностики болезней.

Проведен анализ методов синтеза: химическим восстановлением, биологический, микроволновой, сольвотермальный/гидротермальный, «зеленый» синтез, электроосаждение и синтез в излучении пульсирующего лазера. Показано, что при целевом относительно терапии синтезе ультрадисперсных (в т.ч.

наноразмерных) частиц селена и его использовании в медицине принципиальными являются вопросы фактора частиц, размерозависимости их биологической активности и векторности действия, морфологии поверхности и состояния ее адсорбционных слоев, стабилизации дисперсий частиц, которые в совокупности и определяются выбранным методом. Рассмотрены решения в области модифицирования поверхности частиц селена и стабилизации их дисперсий, использования их в роли адсорбционных матриц и транспортных систем при создании конъюгатов из наночастиц и биомакромолекул.

На основе проведенного анализа литературы, как один из выводов обзора, делается заключение о наиболее перспективном направлении в синтезе наноразмерных частиц селена – «зеленом синтезе», который выступает наиболее варибельным из рассмотренных.

Приведенные в обзоре материалы отражают широкие возможности управлять процессами формирования наноразмерных частиц селена(0) в соответствии с потребностями развивающейся селенотерапии. При этом объединение таких путей их формирования, как химический, биологический и «зеленый синтез» является, по мнению авторов, многообещающим для поиска новейших наиболее эффективных терапевтических систем как для известных заболеваний, так и для тех, которые в недалеком будущем могут оказаться объектами селенотерапии.

Ключевые слова: наноразмерные частицы селена, управляемые методы синтеза, стабилизация

ЛІТЕРАТУРА

1. Kryukov G.V., Castellano S., Novoselov S.V. et al. Characterization of mammalian selenoproteomes // *Science*. – 2003. – V. 300, N 5624. – P. 1439–1443.
2. Bellinger F.P., Raman A.V., Reeves M.A., Berry M.J. Regulation and function of selenoproteins in human disease // *Biochem. J.* – 2009. – V. 422, N 1. – P. 11–22.
3. Carlson B.A., Yoo M-H., Shrimali R.K. et al. Role of selenium-containing proteins in T-cell and macrophage function // *Proc. Nutr. Soc.* – 2010. – V. 69, N 3. – P. 300–310.
4. Quiñonez-Flores C.M., González-Chávez S.A., Del Río Nájera D., Pacheco-Tena C. Oxidative stress relevance in the pathogenesis of the rheumatoid arthritis: a systematic review // *Biomed. Res. Int.* – 2016. – V. 2016. – P. 6097417–6097431.
5. Zhang H., Luo Y., Zhang W. et al. Endothelial-specific expression of mitochondrial thioredoxin improves endothelial cell function and reduces atherosclerotic lesions // *Am. J. Pathol.* – 2007. – V. 170, N 3. – P. 1108–1120.
6. Tinggi U. Selenium: its role as antioxidant in human health // *Environ. Health Preventative Med.* – 2008. – V. 13, N 2. – P. 102–108.
7. Nazıroğlu M., Muhamad S., Pecze L. Nanoparticles as potential clinical therapeutic agents in Alzheimer's disease: Focus on selenium nanoparticles // *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* – 2017. – V. 10, N 7. – P. 773–782.
8. Rayman M.P. Selenium and human health // *Lancet*. – 2012. – V. 379, N 9822. – P. 1256–1268.
9. Ahmed H.H., El-Maksoud M.D.A., Moneim A.E.A., Aglan H.A. Pre-clinical study for the antidiabetic potential of selenium nanoparticles // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2017. – V. 177. – P. 267–280.
10. Rayman M.P. The importance of selenium to human health // *Lancet*. – 2000. – V. 356, N 9225. – P. 233–241.
11. Chung Y.W., Kim T.S., Lee S.Y. et al. Selenite-induced apoptosis of osteoclasts mediated by the mitochondrial pathway // *Toxicol. Lett.* – 2006. – V. 160, N 2. – P. 143–150.
12. Steinbeck M.J., Kim J.K., Trudeau M.J. et al. Involvement of hydrogen peroxide in the differentiation of clonal HD-11EM cells into osteoclast-like cells // *J. Cell Physiol.* – 1998. – V. 176, N 3. – P. 574–587.
13. Manolagas S.C., Jilka R.L. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling-emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – V. 332, N 5. – P. 305–311.
14. Rayman M.P. The importance of selenium to human health. // *Lancet*. – 2000. – V. 356, N 9225. – P. 233–241.
15. Plateau P., Saveanu C., Lestini R. et al. Exposure to selenomethionine causes selenocysteine misincorporation and protein aggregation in *Saccharomyces cerevisiae* // *Sci. Rep.* – 2017. – V. 7. – P. 447–461.
16. Moghadaszadeh B., Beggs A. Selenoproteins and their impact on human health through diverse physiological pathways // *Physiology*. – 2006. – V. 21. – P. 307–315.
17. Shi L., Xun W., Yue W. et al. Effect of sodium selenite, Se-yeast and nano-elemental selenium on growth performance, Se concentration and antioxidant status in growing male goats // *Small Ruminant Res.* – 2011. – V. 96, N 1. – P. 49–52.

18. 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.* – 2007. – V. 101, N 1. – P. 22–31.
19. Wang J., Zhang Y., Yuan Y., Yue T. Immunomodulatory of selenium nano-particles decorated by sulfated *Ganoderma lucidum* polysaccharides // *Food Chem. Toxicol.* – 2014. – V. 68. – P. 183–189.
20. Bai K., Hong B., He J. et al. Preparation and antioxidant properties of selenium nanoparticles-loaded chitosan microspheres // *Int. J. Nanomedicine.* – 2017. – V. 12. – P. 4527–4539.
21. 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. – V. 42, N 10. – P. 1524–1533.
22. Чекман І.С., Ульберг З.Р., Маланчук В.О. Нанонаука, нанобіологія, нанофармація. – Київ: Поліграфплюс, 2012. – 337 с.
23. Rieznichenko L.S., Dybkova S.M., Gruzina T.G. et al. Gold nanoparticles synthesis and biological activity estimation in vitro and in vivo // *Experimental Oncology.* – 2012. – V. 34, N 1. – P. 25–28.
24. Кундієв Ю.І., Ульберг З.Р., Трахтенберг М.І. та ін. Проблема оцінки потенційних ризиків наноматеріалів та шляхи її вирішення // *Доповіді НАН України.* – 2013. – № 1. – С. 177–183.
25. Rieznichenko L.S., Gruzina T.G., Dybkova S.M. et al. Investigation of bismuth nanoparticles antimicrobial activity against high pathogen microorganism // *American Journal of Bioterrorism Biosecurity and Biodefense.* – 2015. – V. 2, N 1. – P. 1004–1009.
26. Оцінка безпеки лікарських нанопрепаратів: Методичні рекомендації. Затверджено ДЕЦ МОЗ України. – Київ, 2013. – 108 с.
27. Malhotra S., Welling M., Mantri S., Desai K. In vitro and in vivo antioxidant, cytotoxic, and anti-chronic inflammatory arthritic effect of selenium nanoparticles // *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* – 2016. – V. 104, N 5. – P. 993–1003.
28. Maiyo F., Singh M. Selenium nanoparticles: potential in cancer gene and drug delivery // *Nanomedicine.* – 2017. – V. 12, N 9. – P. 1075–1089.
29. Chen L., Remondetto G.E., Subirade M. Food protein-based materials as nutraceutical delivery systems // *Trends Food Sci. Technol.* – 2006. – V. 17, N 5. – P. 272–283.
30. Yao M., Mc. Clements D.J., Xiao H. Improving oral bioavailability of nutraceuticals by engineered nanoparticle-based delivery systems // *Curr. Opin. Food Sci.* – 2015. – V. 2. – P. 14–19.
31. Hosnedlova B., Skalickova S., Fermander C. et al. Nano-selenium and its nanomedicine applications a critical review // *Int. J. Nanomedicine.* – 2018. – V. 13. – P. 2107–2128.
32. Walsh S., Balbus J.M.M., Denison R., Florini K. Nanotechnology: getting it right the first time // *J. Cleaner. Prod.* – 2008. – V. 16, N 8–9. – P. 1018–1020.
33. Abdelouas A., Gong W.L., Lutze W. et al. Using cytochrome c 3 to make selenium nanowires // *Chem. Mater.* – 2000. – V. 12, N 6. – P. 1510–1512.
34. Gao X., Zhang J., Zhang L. Hollow sphere selenium nanoparticles: Their in-vitro antihydroxyl radical effect // *Adv. Mater.* – 2002. – V. 14, N 4. – P. 290–293.
35. An C., Wang S. Diameter-selected synthesis of single crystalline trigonal selenium nanowires // *Mater. Chem. Phys.* – 2007. – V. 101, N 2–3. – P. 357–361.
36. Yu B., You P., Song M. et al. A facile and fast synthetic approach to create selenium nanoparticles with diverse shapes and their antioxidation ability // *New J. Chem.* – 2016. – V. 40, N 2. – P. 1118–1123.
37. Sharma G., Sharma A.R., Bhavesh R. et al. Biomolecule-mediated synthesis of selenium nanoparticles using dried vitis vinifera (raisin) extract // *Molecules.* – 2014. – V. 19, N 3. – P. 2761–2770.
38. Nandhakumar I., Elliott J.M., Attard G.S. Electrodeposition of Nanostructured Mesoporous Selenium Films (HI-eSe) // *Chem. Mater.* – 2001. – V. 13, N 11. – P. 3840–3842.
39. Overschelde O.V., Guisbiers G., Snyders R. Green synthesis of selenium nanoparticles by excimer pulsed laser ablation in water // *APL Mater.* – 2013. – V. 1, N 4. – P. 042114.
40. Oremland R.S., Herbel M.J., Blum J.S. et al. Structural and spectral features of selenium nanospheres produced by Se-respiring bacterial // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2004. – V. 70, N 1. – P. 52–60.
41. Kuroda M., Notaguchi E., Sato A. et al. Characterization of *Pseudomonas stutzeri* NT-I capable of removing soluble selenium from the aqueous phase under aerobic conditions // *J. Biosci. Bioeng.* – 2011. – V. 112, N 3. – P. 259–264.
42. Yadav V., Sharma N., Prakash R. et al. Generation of selenium containing nano-structures by soli bacterium, *Pseudomonas aeruginosa* // *Biotechnology.* – 2008. – V. 7, N 2. – P. 299–304.
43. Hunter W.J., Kuykendall L.D., Manter D.K. *Rhizobium selenireducens* sp. nov.: a selenite-reducing α -Proteobacteria isolated from a bioreactor // *Curr. Microbiol.* – 2007. – V. 55. – P. 455–460.

44. Torres S.K., Campos V.L., León C.G. et al. Biosynthesis of selenium nanoparticles by *Pantoea agglomerans* and their antioxidant activity // *J. Nanopart. Res.* – 2012. – V. 14. – P. 1236–1245.
45. Dhanjal S., Cameotra S.S. Aerobic biogenesis of selenium nanospheres by *Bacillus cereus* isolated from coalmine soil // *Microb. Cell Fact.* – 2010. – V. 9. – P. 52–56.
46. Prakash N.T., Sharma N., Prakash R. et al. Aerobic microbial manufacture of nanoscale selenium: exploiting nature's bio-nanomineralization potential // *Biotechnol. Lett.* – 2009. – V. 31. – P. 1857–1862.
47. Zannoni D., Borsetti F., Harrison J.J., Turner R.J. The bacterial response to the chalcogen metalloids Se and Te // *Adv. Microb. Physiol.* – 2008. – V. 53. – P. 1–71.
48. Pearce C.I., Patrick R.A.D., Law N. et al. Investigating different mechanisms for biogenic selenite transformations: *Geobacter sulfurreducens*, *Shewanella oneidensis* and *Veillonella atypica* // *Environ. Technol.* – 2009. – V. 30, N 12. – P. 1313–1326.
49. Dobias J., Suvorova E.I., Bernier-Latmani R. Role of proteins in controlling selenium nanoparticle size // *Nanotechnology.* – 2011. – V. 22, N 19. – P. 195605.
50. Ramos J.F., Webster T.J. Cytotoxicity of selenium nanoparticles in rat dermal fibroblasts // *Int. J. Nanomedicine.* – 2012. – V. 7. – P. 3907–3914.
51. Chen H., Shin D.W., Nam J.G. et al. Selenium nanowires and nanotubes synthesized via a facile template-free solution method // *Mater. Res. Bull.* – 2010. – V. 45, N 6. – P. 699–704.
52. Langi B., Shah C., Singh K. et al. Ionic liquid-induced synthesis of selenium nanoparticles // *Mater. Res. Bull.* – 2010. – V. 45, N 6. – P. 668–671.
53. Abdelouas A., Gong W.L., Lutze W. et al. Using Cytochrome c3 To Make Selenium Nanowires // *Chem. Mater.* – 2000. – V. 12, N 6. – P. 1510–1512.
54. Gates B., Mayers B., Cattle B., Xia Y. Synthesis and Characterization of Crystalline Ag₂Se Nanowires Through a Template-Engaged Reaction at Room Temperature // *Adv. Funct. Mater.* – 2002. – V. 12, N 10. – P. 219–227.
55. Ma J., Liu X., Wu Y. et al. Controlled synthesis of selenium of different morphologies at room temperature // *Cryst. Res. Technol.* – 2008. – V. 43, N 10. – P. 1052–1056.
56. Dwivedi C., Shah C.P., Singh K. et al. An organic acid-induced synthesis and characterization of selenium nanoparticles. *Journal of Nanotechnology* // *J. Nanotechnol.* – 2011. – V. 2011. – P. 1–6.
57. Lin Z., Lin F., Wang C. Observation in the growth of selenium nanoparticles // *J. Chinese Chem. Soc.* – 2004. – V. 51, N 2. – P. 239–242.
58. Barnaby S.N., Sarker N.H., Dowdell A.P., Banerjee I.A. The Spontaneous Formation of Selenium Nanoparticles on Gallic Acid Assemblies and their Antioxidant Properties // *The Fordham Undergraduate Research Journal.* – 2011. – V. 1, N 1. – P. 41–46.
59. Li Z., Hua P. Synthesis and Characterization of Selenium Nanoparticles Using Natural Resources and Its Applications // *E-Journal Chem.* – 2009. – V. 6. – P. 304–309.
60. Li Q., Chen T., Yang F. et al. Facile and controllable one-step fabrication of selenium nanoparticles assisted by l-cysteine // *Mater. Lett.* – 2010. – V. 64, N 5. – P. 614–618.
61. Zhang S.Y., Zhang J., Wang H.Y., Chen H.Y. Synthesis of selenium nanoparticles in the presence of polysaccharides // *Mater. Lett.* – 2004. – V. 58, N 21. – P. 2590–2594.
62. Помогайло А.Д., Розенберг А.С., Уфлянд И.Е. Наночастицы металлов в полимерах. – Москва: Химия, 2000. – 672 с.
63. Lu A.H., Salabas E.L., Schüth F. Magnetic Nanoparticles: Synthesis, Protection, Functionalization, and Application // *Angew. Chem.* – 2007. – V. 46, N 8. – P. 1222–1244.
64. Копейкин В.В., Панарин Е.Ф. Водорастворимые наноконкомпозиты нуль-валентного серебра с повышенной антимикробной активностью // *Докл. Академии наук.* – 2001. – Т. 380, № 4. – С. 497–500.
65. US Patent 6224898B1. Antimicrobial Dendrimer Nanocomposites and a Method of Treating Wounds / Balogh L., Swanson D.R., Tomalia D.A., Hagnauer G.L., McManus A.T. – 2001.
66. Connelly S., Fitzmaurice D. Programmed Assembly of Gold Nanocrystals in Aqueous Solution // *Adv. Mater.* – 1999. – V. 11, N 14. – P. 1202–1205.
67. US Patent 4954452. Non-Metal Colloidal Particle Immunoassay / Yost D.A., Russell J.C., Yang H. – 1990.
68. EP App. 0 299428 A2. Process for Immunochromatography with Colloidal Particles / Ching S., Gordon J., Billing P.A. – 1988.
69. Zhang J.S., Gao X.Y., Zhang L.D., Bao Y.P. Biological effects of a nano red elemental selenium // *Biofactors.* – 2001. – V. 15, N 1. – P. 27–38.
70. Lide R.D. Handbook of Chemistry and Physics. 81th Edition. – Chapman & Hill CRC, 2001.
71. Копейкин В.В., Валуева С.В., Куннер А.И. и др. Синтез наночастиц селена в водных растворах поливинилпирролидона и морфологические характеристики образующихся наноконкомпозитов // *Высокомолекулярные соединения.* – 2003. – Т. 45A, № 4. – С. 615–619.

72. *Копейкин В.В., Валуева С.В., Куппер А.И. и др.* Формирование наночастиц селена в редокс-системе селенит-аскорбат в водных растворах полиэлектролитных комплексов различного состава // Журнал Прикладной Химии. – 2005. – Т. 78, № 9. – С. 1514–1517.
73. *Валуева С.В., Копейкин В.В., Куппер А.И. и др.* Формирование наночастиц нульвалентного селена в водных растворах полиамфолита в присутствии различных редокс-систем // Высокомолекулярные соединения. – 2005. – Т. 47Б, № 5. – С. 857–860.
74. *Валуева С.В., Куппер А.И., Копейкин В.В. и др.* Влияние молекулярной массы полимерной матрицы на морфологические характеристики селенсодержащих наноструктур и на их устойчивость к воздействию гидродинамического поля // Высокомолекулярные соединения. – 2005. – Т. 47А, № 3. – С. 438–443.
75. *Валуева С.В., Куппер А.И., Копейкин В.В. и др.* Изучение процессов формирования и морфологических характеристик селенсодержащих наноструктур на основе жесткоцепных молекул производных целлюлозы // Высокомолекулярные соединения. – 2006. – Т. 48А, № 8. – С. 1403–1409.
76. *Валуева С.В., Боровикова Л.Н., Коренева В.В. и др.* Структурно – морфологические и биологические свойства наночастиц селена стабилизированных бычьим сывороточным альбумином // Журнал физической химии. – 2007. – Т. 81, № 7. – С. 1329–1333.
77. *Валуева С.В., Боровикова Л.Н., Суханова Т.Е. и др.* Самоорганизация и структура селенсодержащих биологически активных наносистем // Электронный журнал «Структура и динамика молекулярных систем». – 2011. – № 10А. – С. 15–20.
78. *Копейкин В.В., Валуева С.В., Куппер А.И. и др.* Исследование формирования частиц нано-Se⁰ в водном растворе катионного полиэлектролита // Журнал Прикладной Химии. – 2003. – Т. 76, № 5. – С. 847–851.
79. *Mayer A.B.R.* Colloidal Metall Nanoparticles Dispersed in Amphiphilic Polymers // Polym. Adv. Technol. – 2001. – V. 12, N 1–2. – P. 96–104.
80. *Валуева С.В., Боровикова Л.Н., Куппер А.И.* Влияние соотношения компонентов комплекса селен : поливинилпирролидон на формирование и морфологические характеристики наноструктур // Журнал физической химии. – 2008. – Т. 82, № 6. – С. 1131–1136.
81. *Копейкин В.В.* Водорастворимые полимер-стабилизированные нанокластеры металлического серебра и ассоциатов дифильных ионов как основа для полимерных лекарственных препаратов: автореф. дис... д-ра. хим. наук / ИВС РАН. – Москва, 1999. – 240 с.
82. *Панов Д.А., Пысларь Е.В.* Химотрипсин – стабилизатор наночастиц селена // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2014. – Т. 27(66), № 4. – С. 117–123.
83. *Li Q., Chen T., Yang F. et al.* Facile and controllable one-step fabrication of selenium nanoparticles assisted by L-cysteine // Mater. Lett. – 2010. – V. 64, N 5. – P. 614–617.
84. *Панова Э.П., Османова А.А.* Исследование взаимодействия селенита натрия с L-цистеином потенциометрическим методом // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2014. – Т. 27(66), № 1. – С. 292–298.
85. *Ingole Atul. R., Thakare Sanjay R., Khati N.T. et al.* Green synthesis of selenium nanoparticles under ambient condition // Chalcogenide Letters. – 2010. – V. 7, N 7. – P. 485–489.
86. *Хотимченко Ю.С., Ковалев В.В.* Физико-химические свойства, физиологическая активность и применение альгинатов – полисахаридов бурых водорослей // Биология моря. – 2001. – Т. 27, № 3. – С. 151–162.
87. *Юркова И.Н., Панов Д.А.* Наноконпозиция серебра в матрице альгината натрия. // Тенденции и инновации фундаментальных и прикладных наук. Т. 3. – Ставрополь: Центр научного знания «Логос», 2016. – С. 98–117.
88. *Панов Д.А.* Получение и свойства нанобиоконпозиата селена и альгината натрия. Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2017. – Т. 3(69), № 1. – С. 91–98.
89. *Malhotra S., Jha N., Desai K.* A superficial synthesis of selenium nanospheres using wet chemical approach // Int. J. Nanotechnol. Appl. – 2014. – V. 3, N 4. – P. 7–14.
90. *Zhang J., Zhou X., Yu Q. et al.* Epigallocatechin-3-gallate (EGCG)-stabilized selenium nanoparticles coated with Tet-1 peptide to reduce amyloid- β aggregation and cytotoxicity // ACS Appl. Mater. Interfaces. – 2014. – V. 6, N 11. – P. 8475–8487.
91. *Borovikova L.N., Matveeva N.A., Baklagina Y.G. et al.* Formation of a composite based on selenium nanoparticles stabilized with poly-N,N,N-trimethylmethacryloyloxyethylammonium methyl sulfate and on Acetobacter xylinum cellulose gel films // Russ. J. Appl. Chem. – 2009. – V. 82. – P. 2006–2010.
92. *Shah C., Kumar M., Bajaj P.* Acid-induced synthesis of polyvinyl alcohol-stabilized selenium nanoparticles // Nanotechnology. – 2007. – V. 18, N 38. – P. 385607–385610.

93. Kong H., Yang J., Zhang Y. et al. Synthesis and antioxidant properties of gum arabic-stabilized selenium nanoparticles // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2014 – V.65. – P. 155–162.
94. Zhang Y., Wang J., Zhang L. Creation of Highly Stable Selenium Nanoparticles Capped with Hyperbranched Polysaccharide in Water // *Langmuir.* – 2010. – V. 26, N 22. – P. 17617–17623.
95. Wu H., Li X., Liu W. et al. Surface decoration of selenium nanoparticles by mushroom polysaccharides–protein complexes to achieve enhanced cellular uptake and antiproliferative activity // *J. Mater. Chem.* – 2012. – V. 22, N 19. – P. 9602–9610.
96. Shen Y., Wang X., Xie A. et al. Synthesis of dextran/Se nanocomposites for nanomedicine application // *Mater. Chem. Phys.* – 2008. – V. 109, N 2–3. – P. 534–540.
97. Dhanjal S., Cameotra S.S. Aerobic biogenesis of selenium nanospheres by *Bacillus cereus* isolated from coalmine soil // *Microb. Cell Fact.* – 2010. – V. 9. – P. 52–63.
98. Prasad K.S., Patel H., Patel T. et al. Biosynthesis of Se nanoparticles and its effect on UV-induced DNA damage // *Colloids Surf. B.* – 2013. – V. 103. – P. 261–266.

REFERENCES

1. Kryukov G.V., Castellano S., Novoselov S.V., Lobanov A.V., Zehtab O., Guigó R., Gladyshev V.N. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science*. 2003. **300**(5624): 1439.
2. Bellinger F.P., Raman A.V., Reeves M.A., Berry M.J. Regulation and function of selenoproteins in human disease. *Biochem. J.* 2009. **422**(1): 11.
3. Carlson B.A., Yoo M-H., Shrimali R.K., Irons R., Gladyshev V.N., D.L. Hatfield, J. Mo Park Role of selenium-containing proteins in T-cell and macrophage function. *Proc. Nutr. Soc.* 2010. **69**(3): 300.
4. Quiñonez-Flores C.M., González-Chávez S.A., Del Río Nájera D., Pacheco-Tena C. Oxidative stress relevance in the pathogenesis of the rheumatoid arthritis: a systematic review. *Biomed. Res. Int.* 2016. **2016**: 6097417.
5. Zhang H., Luo Y., Zhang W., He Y., Dai S., Zhang R., Huang Y., Bernatchez P., Giordano F.J., Shadel G., Sessa W.C., Min W. Endothelial-specific expression of mitochondrial thioredoxin improves endothelial cell function and reduces atherosclerotic lesions. *Am. J. Pathol.* 2007. **170**(3):1108.
6. Tinggi U. Selenium: its role as antioxidant in human health. *Environ. Health Preventative Med.* 2008. **13**(2): 102.
7. Nazıroğlu M., Muhamad S., Pecze L. Nanoparticles as potential clinical therapeutic agents in Alzheimer's disease: Focus on selenium nanoparticles. *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* 2017. **10**(7): 773.
8. Rayman M.P. Selenium and human health. *Lancet.* 2012. **379**(9822): 1256.
9. Ahmed H.H., El-Maksoud M.D.A., Moneim A.E.A., Aglan H.A. Pre-clinical study for the antidiabetic potential of selenium nanoparticles. *Biol. Trace Elem. Res.* 2017. **177**: 267.
10. Rayman M.P. The importance of selenium to human health. *Lancet.* 2000. **356**(9225): 233.
11. Chung Y.W., Kim T.S., Lee S.Y., Lee S.H., Choi Y., Kim N., Min B.-M., Jeong D.-W., Kim I.Y. Selenite-induced apoptosis of osteoclasts mediated by the mitochondrial pathway. *Toxicol. Lett.* 2006. **160**(2): 143.
12. Steinbeck M.J., Kim J.K., Trudeau M.J., Hauschka P.V., Karnovsky M.J. Involvement of hydrogen peroxide in the differentiation of clonal HD-11EM cells into osteoclast-like cells. *J. Cell Physiol.* 1998. **176**(3): 574.
13. Manolagas S.C., Jilka R.L. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling-emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 1995. **332**(5): 305.
14. Rayman M.P. The importance of selenium to human health. *Lancet.* 2000. **356**(9225): 233.
15. Plateau P., Saveanu C., Lestini R., Dauplais M., Decourty L., Jacquier A., Blanquet S., Lazard M. Exposure to selenomethionine causes selenocysteine misincorporation and protein aggregation in *Saccharomyces cerevisiae*. *Sci Rep.* 2017. **7**: 447.
16. Moghadaszadeh B., Beggs A. Selenoproteins and their impact on human health through diverse physiological pathways. *Physiology.* 2006. **21**: 307.
17. Shi L., Xun W., Yue W., Zhang C., Ren Y., Shi L., Wang Q., Yang R., Lei F. Effect of sodium selenite, Se-yeast and nano-elemental selenium on growth performance, Se concentration and antioxidant status in growing male goats. *Small Ruminant Res.* 2011. **96**(1):49.
18. 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.* 2007. **101**(1): 22.
19. Wang J., Zhang Y., Yuan Y., Yue T. Immunomodulatory of selenium nano-particles decorated by sulfated *Ganoderma lucidum* polysaccharides. *Food Chem. Toxicol.* 2014. **68**: 183.

20. Bai K., Hong B., He J., Hong Z., Tan R. Preparation and antioxidant properties of selenium nanoparticles-loaded chitosan microspheres. *Int. J. Nanomedicine*. 2017. **12**: 4527.
21. 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.
22. Checkman I.S., Ulberg Z.R., Malanchuk V.O. *Nanoscience, nanobiology, nanof ormation*. (Kyiv: Polygraph Plus, 2012). [in Ukrainian].
23. Rieznichenko L.S., Dybkova S.M., Gruzina T.G., Ulberg Z.R., Todor I.N., Lukyanova N.Yu., Shpyleva S.I., Chekhun V.F. Gold nanoparticles synthesis and biological activity estimation in vitro and in vivo. *Experimental Oncology*. 2012. **34**(1): 25.
24. Kundiev Y.I., Ulberg Z.R., Trachtenberg M.I., Chekman I.S., Gruzina T.G., Dybkova S.M., Rieznichenko L.S., Marchenko M.L. The problem of estimation of potential risks of nanomaterials and ways of its solution. *Reports of NASU*. 2013. **1**: 177.
25. Rieznichenko L.S., Gruzina T.G., Dybkova S.M., Ushkalov V.O., Ulberg Z.R. Investigation of bismuth nanoparticles antimicrobial activity against high pathogen microorganism. *American Journal of Bioterrorism Biosecurity and Biodefense*. 2015. **2**(1): 1004.
26. Safety Assessment of Medicinal Nanoparticles: Guidelines. SEC of the Ministry of Health of Ukraine approved. 2013.
27. Malhotra S., Welling M., Mantri S., Desai K. In vitro and in vivo antioxidant, cytotoxic, and anti-chronic inflammatory arthritic effect of selenium nanoparticles. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* 2016. **104**(5): 993.
28. Maiyo F., Singh M. Selenium nanoparticles: potential in cancer gene and drug delivery. *Nanomedicine*. 2017. **12**(9): 1075.
29. Chen L., Remondetto G.E., Subirade M. Food protein-based materials as nutraceutical delivery systems. *Trends Food Sci. Technol.* 2006. **17**(5): 272.
30. Yao M., Mc. Clements D.J., Xiao H. Improving oral bioavailability of nutraceuticals by engineered nanoparticle-based delivery systems. *Curr. Opin. Food Sci.* 2015. **2**: 14.
31. Hosnedlova B., Skalickova S., Femandr C., Ruttkay-Nedecky B., Peng Q., Baron M., Melcova M., Opatrilova R., Zidkova J., Bjorklund G., Sochor J., Kizek R. Nano-selenium and its nanomedicine applications a critical review. *Int. J. Nanomedicine*. 2018. **13**: 2107.
32. Walsh S., Balbus J.M.M., Denison R., Florini K. Nanotechnology: getting it right the first time. *J. Cleaner. Prod.* 2008. **16**(8–9):1018.
33. Abdelouas A., Gong W.L., Lutze W., Shelnutt J.A., Franco R., Moura I. Using cytochrome c 3 to make selenium nanowires. *Chem. Mater.* 2000. **12**(6): 1510.
34. Gao X., Zhang J., Zhang L. Hollow sphere selenium nanoparticles: Their in-vitro antihydroxyl radical effect. *Adv. Mater.* 2002. **14**(4): 290.
35. An C., Wang S. Diameter-selected synthesis of single crystalline trigonal selenium nanowires. *Mater. Chem. Phys.* 2007. **101**(2–3): 357.
36. Yu B., You P., Song M., Zhou Y., Yu F., Zheng W. A facile and fast synthetic approach to create selenium nanoparticles with diverse shapes and their antioxidation ability. *New J. Chem.* 2016. **40**(2): 1118.
37. Sharma G., Sharma A.R., Bhavesh R., Park J., Ganbold B., Nam J.S., Lee S.S. Biomolecule-mediated synthesis of selenium nanoparticles using dried vitis vinifera (raisin) extract. *Molecules*. 2014. **19**(3): 2761.
38. Nandhakumar I., Elliott J.M., Attard G.S. Electrodeposition of Nanostructured Mesoporous Selenium Films (HI-eSe). *Chem. Mater.* 2001. **13**(11): 3840.
39. Overschelde O.V., Guisbiers G., Snyders R. Green synthesis of selenium nanoparticles by excimer pulsed laser ablation in water. *APL Mater.* 2013. **1**(4): 042114.
40. Oremland R.S., Herbel M.J., Blum J.S., Langley S., Beveridge T.J., Ajayan P.M., Sutto T., Ellis A.V., Curran S. Structural and spectral features of selenium nanospheres produced by Se-respiring bacterial. *Appl. Environ. Microbiol.* 2004. **70**(1): 52.
41. Kuroda M., Notaguchi E., Sato A., Yoshioka M., Hasegawa A., Kagami T., Narita T., Yamashita M., Sei K., Soda S., Biosci Ike M.J. Characterization of Pseudomonas stutzeri NT-I capable of removing soluble selenium from the aqueous phase under aerobic conditions. *J. Biosci. Bioeng.* 2011. **112**(3): 259.
42. Yadav V., Sharma N., Prakash R., Raina K., Bhardwaj L., Prakash T. Generation of selenium containing nanostructures by soli bacterium, Pseudomonas aeruginosa. *Biotechnology*. 2008. **7**(2): 299.
43. Hunter W.J., Kuykendall L.D., Manter D.K. Rhizobium selenireducens sp. nov.: a selenite-reducing α -Proteobacteria isolated from a bioreactor. *Curr. Microbiol.* 2007. **55**: 455.

44. Torres S.K., Campos V.L., León C.G., Rodríguez-Llamazares S.M., Rojas S.M., González M., Smith C., Mondaca M.A. Biosynthesis of selenium nanoparticles by *Pantoea agglomerans* and their antioxidant activity. *J. Nanopart. Res.* 2012. **14**: 1236.
45. Dhanjal S., Cameotra S.S. Aerobic biogenesis of selenium nanospheres by *Bacillus cereus* isolated from coalmine soil. *Microb. Cell Fact.* 2010. **9**: 52.
46. Prakash N.T., Sharma N., Prakash R., Raina K.K., Fellowes J., Pearce C.I., Lloyd J.R., Patrick, R.A.D. Aerobic microbial manufacture of nanoscale selenium: exploiting nature's bio-nanomineralization potential. *Biotechnol. Lett.* 2009. **31**: 1857.
47. Zannoni D., Borsetti F., Harrison J.J., Turner R.J. The bacterial response to the chalcogen metalloids Se and Te. *Adv. Microb. Physiol.* 2008. **53**: 1.
48. Pearce C.I., Patrick R.A.D., Law N., Charnock J.M., Coker V.S., Fellowes J.W., Oremland R.S., Lloyd J.R. Investigating different mechanisms for biogenic selenite transformations: *Geobacter sulfurreducens*, *Shewanella oneidensis* and *Veillonella atypical*. *Environ. Technol.* 2009. **30**(12): 1313.
49. Dobias J., Suvorova E.I., Bernier-Latmani R. Role of proteins in controlling selenium nanoparticle size. *Nanotechnology*. 2011. **22**(19): 195605.
50. Ramos J.F., Webster T.J. Cytotoxicity of selenium nanoparticles in rat dermal fibroblasts. *Int. J. Nanomedicine*. 2012. **7**: 3907.
51. Chen H., Shin D.W., Nam J.G., Kwon K.W., Yoo J.B. Selenium nanowires and nanotubes synthesized via a facile template-free solution method. *Mater. Res. Bull.* 2010. **45**(6): 699.
52. Langi B., Shah C., Singh K., Chaskar A., Kumar M., Bajaj P.N. Ionic liquid-induced synthesis of selenium nanoparticles. *Mater. Res. Bull.* 2010. **45**(6): 668.
53. Abdelouas A., Gong W.L., Lutze W., Shelnett J.A., Franco R., Moura I. Using Cytochrome c3 To Make Selenium Nanowires. *Chem. Mater.* 2000. **12**(6): 1510.
54. Gates B., Mayers B., Cattle B., Xia Y. Synthesis and Characterization of Crystalline Ag₂Se Nanowires Through a Template-Engaged Reaction at Room Temperature. *Adv. Funct. Mater.* 2002. **12**(10): 219.
55. Ma J., Liu X., Wu Y., Peng P., Zheng W. Controlled synthesis of selenium of different morphologies at room temperature. *Cryst. Res. Technol.* 2008. **43**(10): 1052.
56. Dwivedi C., Shah C.P., Singh K., Kumar M., Bajaj P.N. An organic acid-induced synthesis and characterization of selenium nanoparticles. *Journal of Nanotechnology. J. Nanotechnol.* 2011. **2011**: 1.
57. Lin Z., Lin F., Wang C. Observation in the growth of selenium nanoparticles. *J. Chinese Chem. Soc.* 2004. **51**(2): 239.
58. Barnaby S.N., Sarker N.H., Dowdell A.P., Banerjee I.A. The Spontaneous Formation of Selenium Nanoparticles on Gallic Acid Assemblies and their Antioxidant Properties. *The Fordham Undergraduate Research Journal*. 2011. **1**(1): 41.
59. Li Z., Hua P. Synthesis and Characterization of Selenium Nanoparticles Using Natural Resources and Its Applications. *E-Journal Chem.* 2009. **304**: 6.
60. Li Q., Chen T., Yang F., Liu J., Zheng W. Facile and controllable one-step fabrication of selenium nanoparticles assisted by l-cysteine. *Mater. Lett.* 2010. **64**(5): 614.
61. Zhang S.Y., Zhang J., Wang H.Y., Chen H.Y. Synthesis of selenium nanoparticles in the presence of polysaccharides. *Mater. Lett.* 2004. **58**(21): 2590.
62. Pomogaylo A.D., Rozenberg A.S., Uflyand I.Ye. *Metal nanoparticles in polymers*. (Moscow: Khimiya, 2000). [in Russian].
63. Lu A.H., Salabas E.L., Schüth F. Magnetic Nanoparticles: Synthesis, Protection, Functionalization, and Application. *Angew. Chem.* 2007. **46**(8): 1222.
64. Kopeykin V.V., Panarin Ye.F. Water-soluble nanocomposites of zero valentsilver with increased antimicrobial activity. *Rep. Academy of Sciences*. 2001. **380**(4):497. [in Russian].
65. Patent US 6224898B1. Balogh L., Swanson D.R., Tomalia D.A., Hagnauer G.L., McManus A.T. Antimicrobial Dendrimer Nanocomposites and a Method of Treating Wounds. 2001.
66. Connelly S., Fitzmaurice D. Programmed Assembly of Gold Nanocrystals in Aqueous Solution. *Adv. Mater.* 1999. **11**(14): 1202.
67. Patent US 4954452. Yost D.A., Russell J.C., Yang H. Non-Metal Colloidal Particle Immunoassay. 1990.
68. EP App. 0 299428 A2. Ching S., Gordon J., Billing P.A. Process for Immunochromatography with Colloidal Particles. 1988.
69. Zhang J.S., Gao X.Y., Zhang L.D., Bao Y.P. Biological effects of a nano red elemental selenium. *Biofactors*. 2001. **15**(1): 27.
70. Lide R.D. *Handbook of Chemistry and Physics*. 81th Edition. (Chapman & Hill CRC, 2001).

71. Kopeykin V.V., Valuyeva S.V., Kipper A.I., Borovikova L.N., Filippov A.P. Synthesis of selenium nanoparticles in aqueous solutions of polyvinylpyrrolidone and morphological characteristics of the resulting nanocomposites. *Polymer Science*. 2003. **45A**(4): 615. [in Russian].
72. Kopeykin V.V., Valuyeva S.V., Kipper A.I., Filippov A.P., Borovikova L.N., Suvorova Ye.I., Nazarkina Y.I., Ostrovskaya L.D. The formation of selenium nanoparticles in the redox system of selenite-ascorbate in aqueous solutions of polyelectrolyte complexes of various compositions. *J. Appl. Chem.* 2005. **78**(9): 1514. [in Russian].
73. Valuyeva S.V., Kopeykin V.V., Kipper A.I., Filippov A.P., Shishkina G.V., Khlebosolova Ye.N., Rumyantseva N.V., Nazarkina YA.I., Borovikova L.N. The formation of zero valent selenium nanoparticles in aqueous solutions of polyampholyte in the presence of various redox systems. *Polymer Science*. 2005. **47B**(5): 857. [in Russian].
74. Valuyeva S.V., Kipper A.I., Kopeykin V.V., Borovikova L.N., Ivanov D.A., Filippov A.P. The effect of the molecular weight of the polymer matrix on the morphological characteristics of selenium-containing nanostructures and on their resistance to the influence of a hydrodynamic field. *Polymer Science*. 2005. **47A**(3): 438. [in Russian].
75. Valuyeva S.V., Kipper A.I., Kopeykin V.V., Borovikova L.N., Lavrent'yev V.K., Ivanov D.A., Filippov A.P. Studying the processes of formation and morphological characteristics of selenium-containing nanostructures based on rigid-chain molecules of cellulose derivatives. *Polymer Science*. 2006. **48A**(8): 1403. [in Russian].
76. Valuyeva S.V., Borovikova L.N., Koreneva V.V., Nazarkina YA.I., Kipper A.I., Kopeykin V.V. Structural – morphological and biological properties of selenium nanoparticles stabilized by bovine serum albumin. *Russ. J. Phys. Chem.* 2007. **81**(7): 1329. [in Russian].
77. Valueva S.V., Borovikova L.N., Sukhanova T.E., Vylegzhanina M.E., Matveeva N.A. Gelfond M.L. Self-organization and structure of selenium-containing biologically active nanosystems. *Structure and Dynamics of Molecular Systems*. 2011. **10A**: 15. [in Russian].
78. Kopeykin V.V., Valuyeva S.V., Kipper A.I., Filippov A.P., Khlebosolova Ye.N., Borovikova L.N., Lavrentyev V.K. Investigation of the formation of nano-Se⁰ particles in an aqueous solution of a cationic polyelectrolyte. *J. Appl. Chem.* 2003. **76**(5): 847. [in Russian].
79. Mayer A.B.R. Colloidal Metall Nanoparticles Dispersed in Amphiphilic Polymers. *Polym. Adv. Technol.* 2001. **12**(1–2): 96.
80. Valuyeva S.V., Borovikova L.N., Kipper A.I. Effect of the ratio of components of the selenium: polyvinylpyrrolidone complex on the formation and morphological characteristics of nanostructures. *Russ. J. Phys. Chem.* 2008. **82**(6): 1131. [in Russian].
81. Kopeykin V.V. Doctoral (Chem.) Thesis. (Moscow, 1999). [in Russian].
82. Panov D.A., Pyslar E.V. Chymotrypsin – stabilizer of selenium nanoparticles. *Scientific notes of Taurida National University by Vernadsky. Series "Biology, Chemistry"*. 2014. **27**(66)(4): 117. [in Russian].
83. Li Q., Chen T., Yang F., Liu J., Zheng W. Facile and controllable one-step fabrication of selenium nanoparticles assisted by L-cysteine. *Mater. Lett.* 2010. **64**(5): 614.
84. Panova E.P., Osmanova A.A. The study of the interaction of sodium selenite with l-cysteine by the potentiometric method. *Scientific notes of Taurida National University by Vernadsky. Series "Biology, Chemistry"*. 2014. **27**(66)(1): 292. [in Russian].
85. Ingole Atul. R., Thakare Sanjay R., Khati N.T., Wankhade Atul V., Burghate D.K. Green synthesis of selenium nanoparticles under ambient condition. *Chalcogenide Letters*. 2010. **7**(7): 485.
86. Hotimchenko Y.S., Kovalev V.V. Physicochemical properties, physiological activity and application of alginates - polysaccharides of brown algae. *Marine Biology*. 2001. **27**(3): 151. [in Russian].
87. Yurkova I.N., Panov D.A. Nanocomposition of silver in the sodium alginate matrix. In: *Trends and innovations of fundamental and applied sciences*. V. 3. (Stavropol': Tsentr nauchnogo znaniya «Logos», 2016). P. 98. [in Russian].
88. Panov D.A. Preparation and properties of the nanobiocomposite of selenium and sodium alginate. *Scientific notes of the Crimean Federal University by Vernadsky. Series "Biology, Chemistry"*. 2017. **3**(69)(1): 91. [in Russian].
89. Malhotra S., Jha N., Desai K. A superficial synthesis of selenium nanospheres using wet chemical approach. *Int. J. Nanotechnol. Appl.* 2014. **3**(4): 7.
90. Zhang J., Zhou X., Yu Q., Yang L., Sun D., Zhou Y., Liu J. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG)-stabilized selenium nanoparticles coated with Tet-1 peptide to reduce amyloid- β aggregation and cytotoxicity. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2014. **6**(11): 8475.
91. Borovikova L.N., Matveeva N.A., Baklagina Y.G., Khripunov A.K., Tkachenko A.A. Formation of a composite based on selenium nanoparticles stabilized with poly-N,N,N-trimethylmethacryloyloxyethylammonium methyl sulfate and on Acetobacter xylinum cellulose gel films. *Russ. J. Appl. Chem.* 2009. **82**: 2006. [in Russian].

92. Shah C., Kumar M., Bajaj P. Acid-induced synthesis of polyvinyl alcohol-stabilized selenium nanoparticles. *Nanotechnology*. 2007. **18**(38): 385607.
93. Kong H., Yang J., Zhang Y., Fang Y., Nishinari K., Phillips G.O. Synthesis and antioxidant properties of gum arabic-stabilized selenium nanoparticles. *Int. J. Biol. Macromol.* 2014. **65**: 155.
94. Zhang Y., Wang J., Zhang L. Creation of Highly Stable Selenium Nanoparticles Capped with Hyperbranched Polysaccharide in Water. *Langmuir*. 2010. **26**(22): 17617.
95. Wu H., Li X., Liu W., Chen T., Li Y., Zheng W., Man C.W.Y., Wong M.K., Wong K.H. Surface decoration of selenium nanoparticles by mushroom polysaccharides–protein complexes to achieve enhanced cellular uptake and antiproliferative activity. *J. Mater. Chem.* 2012. **22**(19): 9602.
96. Shen Y., Wang X., Xie A., Huang L., Zhu J., Chen L. Synthesis of dextran/Se nanocomposites for nanomedicine application. *Mater. Chem. Phys.* 2008. **109**(2–3): 534.
97. Dhanjal S., Cameotra S.S. Aerobic biogenesis of selenium nanospheres by *Bacillus cereus* isolated from coalmine soil. *Microb. Cell Fact.* 2010. **9**: 52.
98. Prasad K.S., Patel H., Patel T., Patel K., Selvaraj K. Biosynthesis of Se nanoparticles and its effect on UV-induced DNA damage. *Colloids Surf. B.* 2013. **103**: 261.

Надійшла 06.02.2020, прийнята 27.08.2020