

УДК 619+544.77+546.23

DOI: 10.31073/vet_biotech36-16

СІРИК О.О.^{1,2}, e-mail: olena.siryk38@gmail.com,
ЦИГАНОВИЧ О.А.^{2,3}, канд. хім. наук, e-mail: elena_tsyganov@ukr.net,
ПРОКОПЕНКО В.А.^{2,3}, д-р. техн. наук, e-mail: prokop_va@ukr.net,
ЖОВНІР О.М.¹, канд. вет. наук, e-mail: Zhovnir73@ukr.net,
ТЮТЮН С.М.¹, e-mail: anaerobsveta@ukr.net

¹Інститут ветеринарної медицини НААН

²Інститут біологічної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка НАН України

³Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»

НАНОРОЗМІРНІ ЧАСТИНКИ СЕЛЕНУ – ПЕРСПЕКТИВНИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ АГЕНТ З ШИРОКИМ СПЕКТРОМ ДІЇ ДЛЯ ПОТРЕБ ВЕТЕРИНАРІЇ (ОГЛЯДОВА СТАТТЯ)

Огляд присвячено використанню нанорозмірних частинок селену (SeNP) з встановленою біологічною активністю. Показано механізми підвищення біодоступності та антиоксидантної активності порівняно з іншими його формами. Окрему увагу приділено виявленню токсичного впливу різних форм селену на живий організм, показані переваги SeNP з необхідністю ретельного дослідження їх властивостей із застосуванням базових оцінок лікарських наноматеріалів через їх розміро- та формзалежний характер. Встановлено, що для одержання SeNP з заданими параметрами дуже важливим є вибір методу їх синтезу та визначення прекурсорів. Визначено ефективність терапевтичного застосування SeNP у ветеринарії.

Ключові слова: нанорозмірні частинки селену, біологічна активність, токсичний ефект, лікарські нанопрепарати.

Вступ. Внаслідок інтенсивного розвитку біонанотехнологій велику увагу дослідників привертає цільовий синтез нанорозмірних частинок як унікальних за своїм широким спектром дії біологічно активних речовин. Наночастинки використовують як інгредієнти сучасних лікарських форм, транспортні системи, адсорбційні матриці для створення структур більш складної архітектури і, відповідно, функціональності. Особлива увага приділяється застосуванню наноматеріалів різної природи у ветеринарній медицині завдяки їх розмірам, формі та унікальним фізико-хімічним властивостям. Проте не висвітлені сучасні дослідження властивостей нанорозмірних частинок селену (SeNP) – неорганічних полімерів, що включають в основний ланцюг фрагменти циклів Se₆ і Se₈, що зв'язані ковалентними зв'язками Se-Se [1], і мають власну біологічну активність.

Мета роботи. Аналітичне дослідження сучасних наукових літературних джерел щодо виявлення унікальних властивостей нанорозмірних селенвмісних систем та визначення основних напрямів найбільш ефективного їх застосування як терапевтичного та діагностичного агенту у ветеринарній медицині.

Матеріали і методи досліджень. Дослідження було проведено шляхом вивчення і аналізу вітчизняних та закордонних літературних джерел, що присвячені одержанню, дослідженню властивостей та застосуванню нанорозмірних частинок селену.

Результати досліджень та їх обговорення. Численні дослідження показали, що нанорозмірні частинки селену мають низку унікальних властивостей, зокрема широкий спектр біологічної активності: антиоксидантної, протизапальної, антиканцерогенної, антимутагенної, імуномодуючої, гепатопротекторної, антимікробної, а також позитивно впливають на ріст волосся (шерсті), репродуктивну і травну системи.

Відомо, що 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 використовують в біодобавках у малих дозах (приблизно 200 мг на день для дорослих) [2]. 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 її надмірному споживанні [3]. Наночастинки селену збільшують активність селенвмісних ензимів, при цьому ефективно зменшують токсичність по відношенню до клітин порівняно з селенітом, селенометилселеноцистеїном і селенометионіном [4]. Використання SeNP замість селенометионіну і метилселеноцистеїну призводить до ефекту покращеного регулювання антиоксидантних ензимів глутатіон пероксидази і тіоредоксин редуктази [5].

Проведено порівняння токсичної дії елементного селену, наночастинок селену і селенометионіну на організм мишей [6]. Встановлено, що LD₅₀ селенометионіну і SeNP складають 25,6 мг Se/кг і 92,1 мг Se/кг ваги тіла відповідно, тобто LD₅₀ для наночастинок майже в 4 рази вище, ніж для селенометионіну. Також показано, що біомаркери ушкодження печінки – такі ензими, як аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза і лактатдегідрогеназа, були підвищені в групі тварин, де застосовували селенометионін у порівнянні з групою, де застосовували SeNP; також у першій групі виявлено більшу тривалість оксидативного стресу у порівнянні з групою мишей, яким згодовували SeNP.

Частинки селену з широким діапазоном розмірності активно використовуються, зокрема, з розміром 3–500 нм як високочутливі біосенсиори для імуноаналізу [7] і хроматографічно мобільних афінних реагентів [8]. Однак виключну біологічну активність показують моносферичні SeNP з розміром < 40 нм, вони мають т.з. size effect: частинки з меншим розміром є біологічно більш активними і краще накопичуються в тканинах [9, 10]. Також показано, що найкращі антиоксидантні властивості мають частинки малого розміру (5–15 нм) [2].

На токсичність наночастинок впливає морфологія поверхні. Наприклад, дослідження цитотоксичності SeNP різної форми для клітинних ліній HeLa показали, що частинки у формі трубок та човників менш цитотоксичні, ніж наночастинки селену сферичної чи стержневої форми [11].

Немодифіковані наночастинки селену – типові ліофобні колоїди, які характеризуються низькою стійкістю. Для стабілізації колоїдів використовують різноманітні сполуки, які здатні впливати не лише на стійкість системи, але й на розмір, засвоюваність та терапевтичний ефект. Найчастіше з цією метою використовують різноманітні високомолекулярні сполуки, наприклад, полісахариди та амінокислоти [12]. Так, частинки, стабілізовані хітозаном, показали кращу вибірковість відносно ракових клітин, завдяки наявності NH_3^+ , які прив'язуються до фосфорильних груп фосфоліпідів у клітинній мембрані. Додавання силімарину в реакційну суміш при відновленні селенітної кислоти L-цистеїном приводить до утворення стабільної суспензії з такими органолептичними властивостями, як колір і прозорість, характерними для колоїдних суспензій селену, з середнім діаметром частинок 25 нм [13].

Для одержання наночастинок з певними властивостями, серед яких їх розмір, форма, будова атому, морфологія і поверхневий заряд, вибір методу синтезу є визначальним. SeNP можна отримати фізичними, хімічними та біологічними методами [14]. Фізичні методи, такі як лазерна абляція та осадження не знайшли широкого розповсюдження для одержання SeNP, хоча і дозволяють строго контролювати розміри частинок.

Хімічний синтез SeNP полягає у відновленні сполук селену в присутності стабілізатора [15]. Він дозволяє одержати наночастинки заданих розмірів і форми з використанням поверхнево-активних речовин і біосумісних сполук для стабілізації ліофобних колоїдних суспензій наночастинок. Дослідження впливу молекулярної маси та концентрації вуглеводів на розмір та стабільність SeNP показали, що полісахарид (хітозан) краще стабілізує частинки порівняно з моно- та дисахаридами (глюкоза та сахароза), а також дозволяє отримати SeNP меншого розміру (від 1 до 180 нм, залежно від концентрації прекурсорів) [16].

Біологічні методи, т.з. «зелений синтез», є одними з найперспективніших для одержання наночастинок [17]. Так, SeNP можна отримати з використанням рослинних екстрактів, наприклад, часнику та чаю, в якості відновника. Перевагами такого підходу є простота синтезу та відносна дешевизна. Крім того відновлювати селен до незарядженої форми з утворенням наночастинок, здатні й мікроорганізми. Біосинтез SeNP з використанням *E. coli* дозволяє отримати частинки правильної сферичної або овоїдної форми, розмір яких коливається в межах 30–120 нм, а середній діаметр – 72 ± 25 нм [18].

Найбільша кількість праць присвячена дослідженню протиракових властивостей SeNP [12, 19]. Так, вищезгаданий кон'югат SeNP з силімарином проявляє яскраво виражений цитотоксичний ефект відносно пухлинних клітин Нер-2 зі зменшенням кількості життєздатних клітин приблизно в 6,5 разів порівняно з контролем [13]. Також доведено ефективність немодифікованих SeNP проти колоректального раку у мишей [20].

Низька токсичність, висока біосумісність та біодоступність роблять SeNP перспективним носієм різноманітних ліків [19]. А висока вибірковість відносно ракових клітин забезпечує цільову доставку ліків зі зниженням побічних ефектів хіміотерапії. Дослідження вже підтвердили ефективність подібних препаратів із закріпленими цисплатином, доксорубіцином та 5-фторурацилом.

Додавання SeNP в якості кормової добавки (4 г/кг сухої речовини) приводить до збільшення засвоюваності на 12,7%, 11,3%, та 9,3%, відповідно, сухої речовини, органічної речовини, сирого білка порівняно з контрольною дієтою коней [21]. Посилення травлення може бути пов'язане з великою поверхнею наночастинок, що покращує зв'язування поживних речовин та біологічні взаємодії.

Селен є важливим мікроелементом, який регулює клітинний окисно-відновний гомеостаз, і є невід'ємним компонентом селенвмісних протеїнів. Дефіцит селену може спричинити сприйнятливість до вірусних інфекцій [17]. Летальність особин, заражених вірусом грипу H1N1, була в 3 рази вище порівняно з тими, хто отримував натрій селеніт у дозі 0,5 мг Se/кг. Наночастинки селену модифіковані озельтамівіром показали значне зниження активності вірусу грипу H1N1 та виявляють нижчу токсичність.

SeNP також виявляють високу антибактеріальну активність. Встановлено, що SeNP пригнічують ріст патогенних бактерій (*P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli*, *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus*) та грибків (*Aspergillus clavatus*) [22]. Антимікробна ефективність SeNP може бути порівнянна з наявним у продажу антибіотиком ампіциліном. Дослідники вказують на залежність антимікробної активності SeNP від способу їх синтезу [23]. Отримані біологічним способом частинки (з використанням *B. mycoides*, *S. maltophilia* та *B. mycoides*) показали

вищу антибактеріальну активність порівняно з хімічно синтезованими з використанням L-цистеїну або аскорбінової кислоти.

Кістозний ехінокоз – це паразитична хвороба, що вражає переважно собак, а також людей і домашніх тварин: овець, свиней, верблюдів і коней. Дослідження показали ефективність біосинтезованих наночастинок селену з розміром 105–150 нм проти *E. Granulosus* [24]. Для цього авторами були зібрані численні зразки природно зруйнованої печінки овець і кіз та оброблені різними концентраціями SeNP. Таким чином, встановлено перспективність використання SeNP в якості агентів, що інгібують ріст паразитів і личинок.

Селен – один з найбільш важливих елементів для репродуктивної системи самців. Так було встановлено, що добавка селену у вигляді наночастинок покращує деякі репродуктивні показники самців мишей та козлів, а також має менший токсичний ефект ніж селеніт натрію [25, 26].

Дослідження імуногенних властивостей SeNP, кон'югованих з антигеном вірусу трансмісивного гастроентериту свиней, показали, що додавання наночастинок приводить до активації дихальної активності лімфоцитів та перитонеальних макрофагів, що напряму пов'язано з активацією продукції антитіл у морських свинок [27, 28]. Також встановлено, що біохімічні показники сироватки крові досліджених тварин знаходяться в межах норми. Це опосередковано вказує на відсутність токсичних властивостей препарату. Кон'югацію антигена з SeNP проводили шляхом відновлення селеніту натрію гідразіном в присутності білка з подальшою очисткою діалізом. Проте жодних даних щодо форми та розміру отриманих частинок не наведено.

Вивчено ад'ювантні властивості наночастинок селену, що містять екстрацелюлярні і внутрішньоклітинні антигени вакцинного слабовірулентного α -гемолітичного штаму *Escherichia coli* Б-5, що використовуються для імунізації тварин [18]. Синтез SeNP здійснювали біологічним методом, який ґрунтується на здатності клітин кишкової палички відновлювати селеніт натрію до атомарного стану. Наночастки селену мали правильну сферичну або овоїдну форму, розмір яких коливається в межах 30–120 нм, а середній діаметр – 72 ± 25 нм. Протективна імунізація отриманими антигенами була вивчена на моделі летального зараження морських свинок. Імунізація тварин наночастинками селену приводила до зростання їх виживання до $80 \pm 10\%$ відповідно, порівняно з неімунізованим контролем ($23 \pm 6\%$). Отримані результати свідчили про можливість використання наночастинок селену при імунізації клітинними і позаклітинними антигенами *E. coli*.

Нанорозмірні частинки селену показали свою ефективність у терапії такого метаболічного порушення як акумуляція жиру (головним чином, у вигляді тригліцеридів) в печінці [8, 29]. Таке порушення виникає

у 50% молочних корів і викликає запальний процес, що може призводити до летального випадку (без лікування – до 25%) [7, 30]. Деякі дослідники показали ефективність використання наноселену у лікуванні ожиріння печінки на піддослідних тваринах, під час якого встановлено нижчі рівні запалень і виділення вільних радикалів у хворих тварин порівняно з контрольною групою, що підтверджено дослідженнями трансметилової здатності та гістологічними аналізами зразків. Однак терапевтична ефективність біоактивного нанорозмірного селену в цій області ще потребує детальних досліджень.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Аналіз даних літератури вказує на унікальні властивості та широкі можливості використання наночастинок селену в медицині, в тому числі в складі лікарських препаратів та вакцин, в створенні нових типів біодобавок.

Необхідність застосування селену для потреб ветеринарії визначається його вмістом в селенвмісних протеїнах для їх правильного функціонування, що зменшує оксидативний стрес, запальні процеси та ін. Використання з цією метою саме нанорозмірних матеріалів на основі селену пояснюється перевагою їх дифузійних властивостей, розчинності та імуногенності, а також їх біологічною безпекою порівняно з іншими формами селену. SeNP перспективні для використання у якості поживних мікродобавок, сучасних антиоксидантних та протизапальних засобів, у створенні систем для відновлення біологічних тканин та цільової доставки ліків, а також у нових діагностичних підходах та системах для ранньої діагностики захворювань. Подальший розвиток нанобіотехнологій у цьому напрямку полягає у розробках нових альтернативних методів одержання таких частинок (біологічний, «зелений» синтез), а також у вдосконаленні існуючих протоколів їх синтезу та стабілізації, створенні на основі SeNP біонанокон'югатів із заданими властивостями цільової терапевтичної дії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. CRC Handbook of chemistry and physics / Lide R.D. (Eds.). – 81th ed. – Chapman & Hill, 2001. – 2556.
2. Rayman M.P. The importance of selenium to human health / M.P. Rayman // Lancet. – 2000. – № 9225(356). – P. 233–241.
3. Plateau P. Exposure to selenomethionine causes selenocysteine misincorporation and protein aggregation in *Saccharomyces cerevisiae* / P. Plateau, C. Saveanu, R. Lestini [et al.] // Scientific reports. – 2017. – № 7. – P. 1–12.
4. Moghadaszadeh B. Selenoproteins and their impact on human health through diverse physiological pathways / B. Moghadaszadeh, A.H. Beggs // Physiology. – 2006. – № 5(21). – P. 307–315.

5. Shi L. Effect of sodium selenite, Se-yeast and nano-elemental selenium on growth performance, Se concentration and antioxidant status in growing male goats / L. Shi, W. Xun, W. Yue [et al.] // *Small Ruminant Research*. – 2011. – № 1(96). – P. 49–52.
6. Wang H. Elemental selenium at nano size possesses lower toxicity without compromising the fundamental effect on selenoenzymes: comparison with selenomethionine in mice / H. Wang, J. Zhang, H. Yu // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2007 – № 10(42). – P. 1524–1533.
7. Ferguson J.D. Nutrition and reproduction in dairy herds / *Proceedings of The intermountain nutrition conference (January 23–24, 2001)*. – Logan, Utah: Utah State University, 2001. – P. 65–82.
8. Sarkar B. Selenium nanoparticles for stress-resilient fish and livestock / B. Sarkar, S. Bhattacharjee, A. Daware [et al.] // *Nanoscale research letters*. – 2015. – № 1(10). – 371.
9. Zhang J. Elemental selenium at nano size (Nano-Se) as a potential chemopreventive agent with reduced risk of selenium toxicity: comparison with se-methylselenocysteine in mice / J. Zhang, X. Wang, T. Xu // *Toxicological sciences*. – 2008. – № 1(101). – P. 22–31.
10. Wang J. Immunomodulatory of selenium nano-particles decorated by sulfated *Ganoderma lucidum* polysaccharides / J. Wang, Y. Zhang, Y. Yuan [et al.] // *Food and chemical toxicology*. – 2014. – Vol. 68. – P. 183–189.
11. Huang G. Vacuolization and apoptosis induced by nano-selenium in HeLa cell line / G. Huang, Y. Zhang, Q. Zhang [et al.] // *Science China Chemistry*. – 2010. – № 11(53). – P. 2272–2278.
12. Khurana A. Therapeutic applications of selenium nanoparticles / A. Khurana, S. Tekula, M.A. Saifi [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2019. – Vol. 111. – P. 802–812.
13. Староверов С.А. Получение наночастиц селена с использованием силимарина и изучение их цитотоксичности по отношению к опухолевым клеткам / С.А. Староверов, Л.А. Дыкман, П.В. Меженный [и др.] // *Сельскохозяйственная биология*. – 2017. – Т. 52. – № 6. – С. 1206–1213.
14. Chaudhary S. Selenium nanomaterials: an overview of recent developments in synthesis, properties and potential applications / S. Chaudhary, A. Umar, S.K. Mehta // *Progress in Materials Science*. – 2016. – Vol. 83. – P. 270–329.
15. Abdelouas A. Using cytochrome c3 to make selenium nanowires / A. Abdelouas, W.L. Gong, W. Lutze [et al.] // *Chemistry of materials*. – 2000. – № 6(12). – P. 1510–1512.
16. Bai Y. Modification and modulation of saccharides on elemental selenium nanoparticles in liquid phase / Y. Bai, Y. Wang, Y. Zhou [et al.] // *Materials Letters*. – 2008. – № 15(62). – P. 2311–2314.
17. Hosnedlova B. Nano-selenium and its nanomedicine applications: a critical review / B. Hosnedlova, M. Kepinska, S. Skalickova [et al.] // *International journal of nanomedicine*. – 2018. – Vol. 13. – P. 2107–2128.
18. Gabalov K.P. The adjuvant effect of selenium nanoparticles, Triton X-114 detergent micelles, and lecithin liposomes for *Escherichia coli* antigens / K.P. Gabalov, M.V. Rumina, T.N. Tarasenko [et al.] // *Applied Biochemistry and Microbiology*. – 2017. – № 5(53). – P. 587–593.
19. Maiyo F. Selenium nanoparticles: potential in cancer gene and drug delivery / F. Maiyo, M. Singh // *Nanomedicine*. – 2017. – № 9(12). – P. 1075–1089.
20. Jang D.Y. Protective effects of sodium selenite and selenium nanoparticles against experimental colon carcinogenesis in mice / D.Y. Jang, S.J. Kim, J.H. Jeong [et al.] // *Journal of the Preventive Veterinary Medicine*. – 2016. – № 3(40). – P. 101–108.

21. Adegbeye M.J. Nanoparticles in equine nutrition: mechanism of action and application as feed additives / M. Adegbeye, M.M.M.Y. Elghandour, A. Barbabosa-Pliego [et al.] // Journal of equine veterinary science. – 2019. – Vol. 78. – P. 29–37.
22. Srivastava N. Green synthesis and structural characterization of selenium nanoparticles and assessment of their antimicrobial property / N. Srivastava, M. Mukhopadhyay // Bioprocess and biosystems engineering. – 2015. – № 9(38). – P. 1723–1730.
23. Piacenza E. Antimicrobial activity of biogenically produced spherical Se-nanomaterials embedded in organic material against *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* strains on hydroxyapatite-coated surfaces / E. Piacenza, A. Presentato, E. Zonaro [et al.] // Microbial biotechnology. – 2017. – № 4(10). – P. 804–818.
24. Mahmoudvand H. Scolicidal effects of biogenic selenium nanoparticles against protoscolices of hydatid cysts / H. Mahmoudvand, H.M. Fasihi, M. Shakibaie [et al.] // International Journal of Surgery. – 2014. – № 5(12). – P. 399–403.
25. Asri-Rezaei S. Selenium supplementation in the form of selenium nanoparticles and selenite sodium improves mature male mice reproductive performances / S. Asri-Rezaei, A. Nourian, A. Shalazar-Jalali [et al.] // Iranian journal of basic medical sciences. – 2018. – № 6(21). – P. 577–585.
26. Shi L. Effect of elemental nano-selenium on semen quality, glutathione peroxidase activity, and testis ultrastructure in male Boer goats / L. Shi, R. Yang, W. Yue [et al.] // Animal Reproduction Science. – 2010. – № 2–4(118). – P. 248–254.
27. Меженный П.В. Изучение иммуногенных свойств наночастиц селена и золота, конъюгированных с антигеном вируса трансмиссивного гастроэнтерита свиней / П.В. Меженный, С.А. Староверов, А.А. Волков [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1. – 1965 с.
28. Staroverov S.A. Study of transmissible gastroenteritis virus antigen-conjugated immunogenic properties of selenium nanoparticles and gold / S.A. Staroverov, A.A. Volkov, S.V. Larionov [et al.] // Life Science Journal. – 2014. – № 11(11). – P. 456–460.
29. Hegedüs V. Nanoselenium treatment in fatty liver / V. Hegedüs, J. Prokisch, H. Fébel [et al.] // Zeitschrift für Gastroenterologie. – 2012. – № 5(50). – A29.
30. Ametaj B.N. A new understanding of the causes of fatty liver in dairy cows / B.N. Ametaj // Advances in dairy technology. – 2005. – Vol. 17. – P. 97–112.

НАНОРАЗМЕРНЫЕ ЧАСТИЦЫ СЕЛЕНА – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АГЕНТ С ШИРОКИМ СПЕКТРОМ ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ НУЖД ВЕТЕРИНАРИИ (обзорная статья) / Сирык Е.А., Циганович Е.А., Прокопенко В.А., Жовнир А.М., Тютюн С.Н.

Обзор посвящен использованию наноразмерных частиц селена (SeNP) с установленной биологической активностью. Показано механизмы повышения биодоступности и антиоксидантной активности SeNP по сравнению с другими его формами. Особое внимание уделено выявлению токсического воздействия различных форм селена на живой организм, показаны преимущества SeNP с необходимостью тщательного исследования их свойств с применением базовых оценок лекарственных наноматериалов в связи с их размеро- и формзависимым характером. Установлено, что для получения SeNP с

заданными параметрами очень важен выбор метода их синтеза и определения прекурсоров. Определена эффективность терапевтического применения SeNP в ветеринарии.

Ключевые слова: наноразмерные частицы селена, биологическая активность, токсический эффект, лекарственные нанопрепараты.

NANOSIZED SELENIUM PARTICLES – PERSPECTIVE THERAPEUTIC AGENT WITH A WIDE SPECTRUM OF ACTION FOR VETERINARY NEEDS (review) / Siryk O.O., Tsyganovych O.A., Prokopenko V.A., Zhovnir O.M., Tiutiun S.M.

Introduction. Special attention in veterinary medicine is given to the application of different nanomaterials due to their size, shape and unique physicochemical properties. However, current studies on the properties of nanoscale selenium particles are not sufficiently covered.

The goal of the work was analysis of scientific literature on the identification of selenium nanoparticles properties and determination of main directions of their most effective use in veterinary medicine.

Materials and methods. The research was conducted by studying and analyzing literary sources devoted to the production, properties and application of nanoscale selenium particles.

Results of research and discussion. The mechanisms of enhancing bioavailability and antioxidant activity while reducing the detrimental effect of SeNP on cells compared to its inorganic and organic forms are shown. Particular attention is paid to the study of the toxic effects of various forms of selenium on the living organism, it was shown that nanosized selenium has several advantages, but there is a narrow boundary between the safety area and the potential toxic effects of selenium, which is of great importance in the creation of bioadditives and drugs. However, its properties should be thoroughly investigated using methodological principles and baseline evaluations of medicinal nanoparticles, since, like other nanomaterials, it is size- and form-dependent. It is found that for obtaining SeNP with the given parameters it is very important to choose the method of their synthesis and to determine the precursors – surfactants and biocompatible compounds for the stabilization of lyophobic colloidal suspensions of nanoparticles. The effectiveness of therapeutic use of SeNP in veterinary medicine is shown to improve the immune, reproductive, hepatobiliary functions in animals, and in the fight against cancer.

Conclusions and prospects for further research. SeNP are promising for use as nutritional supplements, state-of-the-art antioxidant and anti-inflammatory drugs, for the creation of systems for the repair of biological tissues and targeted drug delivery, as well as for new diagnostic approaches and systems for early diagnosis of diseases. The further development of nanobiotechnology in this direction is the development of new alternative methods of obtaining such particles, as well as the improvement of existing protocols for their synthesis and stabilization, creating on the basis of SeNP bioconjugates with specified target properties.

Keywords: nanoscale selenium particles, biological activity, toxic effect, drug nanopreparations.

REFERENCES

1. Lide, R.D. (Eds.). (2001). *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. (81th ed.). Chapman & Hill.
2. Rayman, M.P. (2000). The importance of selenium to human health. *Lancet*, 356(9225), 233-241.

3. Plateau, P., Saveanu, C., Lestini, R., et al. (2017). Exposure to selenomethionine causes selenocysteine misincorporation and protein aggregation in *Saccharomyces cerevisiae*. *Scientific reports*, 7, 44761.
4. Moghadaszadeh, B., & Beggs, A.H. (2006). Selenoproteins and their impact on human health through diverse physiological pathways. *Physiology*, 21(5), 307-315.
5. Shi, L., Xun, W., Yue, W., et al. (2011). Effect of sodium selenite, Se-yeast and nano-elemental selenium on growth performance, Se concentration and antioxidant status in growing male goats. *Small Ruminant Research*, 96(1), 49-52.
6. Wang, H., Zhang, J., & Yu, H. (2007). Elemental selenium at nano size possesses lower toxicity without compromising the fundamental effect on selenoenzymes: comparison with selenomethionine in mice. *Free Radical Biology and Medicine*, 42(10), 1524-1533.
7. Ferguson, J.D. (2001). Nutrition and reproduction in dairy herds. *Proceedings of The intermountain nutrition conference*. (pp. 65-82). Logan, Utah: Utah State University.
8. Sarkar, B., Bhattacharjee, S., Daware, A., et al. (2015). Selenium nanoparticles for stress-resilient fish and livestock. *Nanoscale research letters*, 10(1), 371.
9. Zhang, J., Wang, X., & Xu, T. (2008). Elemental selenium at nano size (Nano-Se) as a potential chemopreventive agent with reduced risk of selenium toxicity: comparison with selenomethionine in mice. *Toxicological science*, 101(1), 22-31.
10. Wang, J., Zhang, Y., Yuan, Y., et al. (2014). Immunomodulatory of selenium nanoparticles decorated by sulfated *Ganoderma lucidum* polysaccharides. *Food and chemical toxicology*, 68, 183-189.
11. Huang, G., Zhang, Y., Zhang, Q., et al. (2010). Vacuolization and apoptosis induced by nano-selenium in HeLa cell line. *Science China Chemistry*, 53(11), 2272-2278.
12. Khurana, A., Tekula, S., Saifi, M.A., et al. (2019). Therapeutic applications of selenium nanoparticles. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 111, 802-812.
13. Staroverov, S.A., Dykman, L.A., Mezheny, P.V., et al. (2017). Polucheniye nanochastits seleny s ispolzovaniyem silimarina i izucheniye ih tsitotoksichnosti po otnosheniyu k opukholevym kletkam [Obtaining selenium nanoparticles using silimarine and studying their cytotoxicity with respect to tumor cells]. *Selskokhozyaystvennaya biologiya – Agricultural biology*, 52(6), 1206-1213 [in Russian].
14. Chaudhary, S., Umar, A., Mehta, S.K. (2016). Selenium nanomaterials: an overview of recent developments in synthesis, properties and potential applications. *Progress in Materials Science*, 83, 270-329.
15. Abdelouas, A., Gong, W.L., Lutze, W., et al. (2000). Using cytochrome c3 to make selenium nanowires. *Chemistry of materials*, 12(6), 1510-1512.
16. Bai, Y., Wang, Y., Zhou, Y., et al. (2008). Modification and modulation of saccharides on elemental selenium nanoparticles in liquid phase. *Materials Letters*, 62(15), 2311-2314.
17. Hosnedlova, B., Kepinska, M., Skalicikova, S., et al. (2018). Nano-selenium and its nanomedicine applications: a critical review. *International journal of nanomedicine*, 13, 2107-2128.
18. Gabalov, K.P., Rumina, M.V., Tarasenko, T.N., et al. (2017). The adjuvant effect of selenium nanoparticles, Triton X-114 detergent micelles, and lecithin liposomes for *Escherichia coli* antigens. *Applied Biochemistry and Microbiology*, 53(5), 587-593.

19. Maiyo, F., & Singh, M. (2017). Selenium nanoparticles: potential in cancer gene and drug delivery. *Nanomedicine*, 12(9), 1075-1089.
20. Jang, D.Y., Kim, S.J., Jeong, J.H., et al. (2016). Protective effects of sodium selenite and selenium nanoparticles against experimental colon carcinogenesis in mice. *Journal of the Preventive Veterinary Medicine*, 40(3), 101-108.
21. Adegbeye, M.J., Elghandour, M.M.M.Y., Barbabosa-Pliego, A., et al. (2019). Nanoparticles in equine nutrition: mechanism of action and application as feed additives. *Journal of equine veterinary science*, 78, 29-37
22. Srivastava, N., & Mukhopadhyay, M. (2015). Green synthesis and structural characterization of selenium nanoparticles and assessment of their antimicrobial property. *Bioprocess and biosystems engineering*, 38(9), 1723-1730.
23. Piacenza, E., Presentato, A., Zonaro, E., et al. (2017). Antimicrobial activity of biogenically produced spherical Se-nanomaterials embedded in organic material against *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* strains on hydroxyapatite-coated surfaces. *Microbial biotechnology*, 10(4), 804-818.
24. Mahmoudvand, H., Fasihi Harandi, M., Shakibaie, M., et al. (2014). Scolicidal effects of biogenic selenium nanoparticles against protoscolices of hydatid cysts. *International Journal of Surgery*, 12(5), 399-403.
25. Asri-Rezaei, S., Nourian, A., Shalizar-Jalali, A., et al. (2018). Selenium supplementation in the form of selenium nanoparticles and selenite sodium improves mature male mice reproductive performances. *Iranian journal of basic medical sciences*, 21(6), 577-585.
26. Shi, L. Yang, R., Yue, W., et al. (2010). Effect of elemental nano-selenium on semen quality, glutathione peroxidase activity, and testis ultrastructure in male Boer goats. *Animal Reproduction Science*, 118(2-4), 248-254.
27. Mezheny, P.V., Staroverov, S.A., Volkov, A.A., et al. (2015). Izucheniye immunogennykh svoystv nanochastits seleni i zolota, konyugirovannykh s antigenom virusa transmissivnogo gastroenterita sviney [The study of the immunogenic properties of selenium and gold nanoparticles conjugated with the antigen of the transmissible gastroenteritis virus of pigs]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya – Modern problems of science and education*, 1, 1965 [in Russian].
28. Staroverov, S.A., Volkov, A.A., Larionov, S.V., et al. (2014). Study of transmissible gastroenteritis virus antigen-conjugated immunogenic properties of selenium nanoparticles and gold. *Life Science Journal*, 11(11), 456-460.
29. Hegedüs, V., Prokisch, J., Fébel, H., et al. (2012). Nanoselenium treatment in fatty liver. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 50(05), A29.
30. Ametaj, B.N. (2005). A new understanding of the causes of fatty liver in dairy cows. *Advances in dairy technology*, 17, 97-112.