

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА, ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НАНОКОМПОЗИТА СЕЛЕНА, ИНКАПСУЛИРОВАННОГО В ПОЛИМЕРНУЮ МАТРИЦУ АРАБИНОГАЛАКТАНА

Титов Е.А.,
Рукавишников В.С.,
Соседова Л.М.,
Новиков М.А.,
Буйнова Е.В.

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт
медико-экологических исследований»
(665827, г. Ангарск, 12а микрорайон, 3,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Титов Евгений Алексеевич,
e-mail: G57097@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. В связи с высокой биосовместимостью вещества на основе наноразмерных частиц селена, инкапсулированные в природные или синтетические полимерные матрицы, являются перспективными материалом для создания биомедицинских препаратов диагностического и терапевтического значения. Наночастицы селена (Se) успешно используются в диагностике различных типов онкозаболеваний. Кроме диагностического значения, наночастицы селена обладают собственным профилактическим и онкотерапевтическим эффектом. В данной работе проведено исследование токсичности наноконкомпозита Se, инкапсулированного в полимерную матрицу арабиногалактана (SeAG). Изучено возникновение и развитие патологического процесса в ткани головного мозга, печени и почек при подостром введении данного наноконкомпозита.

Цель исследования: оценка токсического действия наноконкомпозита селена на ткань головного мозга, печени и почек организма белых крыс.

Методы. В работе использовались двадцать белых беспородных крыс-самцов массой 200–220 г. Животным перорально в течение 10 дней вводился раствор наноконкомпозита селена в дозе 500 мкг/кг. Затем с помощью методов гистологического анализа оценивали выраженность токсического действия данного наноконкомпозита на организм подопытных животных. Проводился анализ состояния ткани печени, почек и сенсомоторной коры головного мозга.

Результаты. При пероральном введении данного препарата отмечается стаз крови в портальных трактах, выраженная макрофагальная реакция и диapedез лейкоцитов в ткани печени. Наблюдается изменение количества нормальных нейронов, снижение числа клеток астроглии и возрастание числа дегенеративно изменённых нейронов в ткани головного мозга. Также отмечается разрастание соединительной ткани в корковом веществе почки с формированием фиброза и снижением площади капсулы Шумлянско-Боумана.

Заключение. Воздействие исследуемого наноконкомпозита характеризуется развитием выраженного патологического процесса в центральной нервной и гепаторенальной системах организма.

Ключевые слова: наноконкомпозит, селен, печень, почки, головной мозг

Для цитирования: Титов Е.А., Рукавишников В.С., Соседова Л.М., Новиков М.А., Буйнова Е.В. Морфофункциональные изменения ткани головного мозга, печени и почек белых крыс при воздействии наноконкомпозита селена, инкапсулированного в полимерную матрицу арабиногалактана. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 92-99. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.9

Статья получена: 20.09.2021

Статья принята: 15.10.2021

Статья опубликована: 17.11.2021

MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN THE TISSUE OF THE BRAIN, LIVER AND KIDNEYS OF WHITE RATS UNDER THE INFLUENCE OF SELENIUM NANOCOMPOSITE ENCAPSULATED IN THE POLYMER MATRIX OF ARABINOGALACTAN

Titov E.A.,
Rukavishnikov V.S.,
Sosedova L.M.,
Novikov M.A.,
Buynova E.V.

East-Siberian Institute of Medical
and Ecological Research
(12a mikrorayon 3, Angarsk 665827,
Russian Federation)

Corresponding author:
Evgeniy A. Titov,
e-mail: G57097@yandex.ru

ABSTRACT

Introduction. Due to their high biocompatibility, substances based on nanosized selenium particles, encapsulated in natural or synthetic polymer matrices, are promising materials for the creation of biomedical preparations of diagnostic and therapeutic value. Selenium nanoparticles are successfully used in the diagnosis of various types of cancer. In addition to the diagnostic value, selenium nanoparticles have their own prophylactic and oncological effect. This paper presents the results of a study of the toxicity of the Se nanocomposite encapsulated in the polymer matrix of arabinogalactan (SeAG). The emergence and development of the pathological process in the tissue of the brain, liver and kidneys during subacute administration of this nanocomposite was studied.

Materials and methods. Twenty white outbred male rats weighing 200–220 g were used in the work. Animals were orally administered a solution of the selenium nanocomposite at a dose of 500 µg per kilogram of animal body weight for 10 days. Then, using the methods of histological analysis, the severity of the biological response of the organism to the introduction of this nanocomposite was assessed. An analysis of the state of the tissue of the liver, kidneys and the sensorimotor cortex of the brain was carried out.

Results. With the intragastric administration of this drug, there is stasis of blood in the portal tracts, a pronounced macrophage reaction and diapedesis of leukocytes in the liver tissue. There is a decrease in the number of normal neurons per unit area, a decrease in the number of astroglia cells and an increase in the number of degeneratively altered neurons in the tissue of the sensorimotor cortex. There is also an increase in connective tissue in the cortex of the kidney, with the formation of fibrosis and a decrease in the area of the Shumlyansky – Bowman capsule.

Conclusion. The effect of the investigated nanocomposite is characterized by the development of a pronounced pathological process in the central nervous and hepatorenal systems of the body.

Key words: nanocomposite, selenium, liver, kidneys, brain

Received: 20.09.2021
Accepted: 15.10.2021
Published: 17.11.2021

For citation: Titov E.A., Rukavishnikov V.S., Sosedova L.M., Novikov M.A., Buynova E.V. Morphofunctional changes in the tissue of the brain, liver and kidneys of white rats under the influence of selenium nanocomposite encapsulated in the polymer matrix of arabinogalactan. Acta biomedica scientifica. 2021; 6(5): 92-99. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.9

ОБОСНОВАНИЕ

Селен является важным эссенциальным элементом, необходимым для нормальной жизнедеятельности организма. Селен способен снижать количество свободных радикалов в организме, участвует в регуляции функции щитовидной железы и иммунной системы [1]. В связи с высокой биосовместимостью вещества на основе наноразмерных частиц селена, инкапсулированные в природные или синтетические полимерные матрицы, являются перспективными материалом для создания биомедицинских препаратов диагностического и терапевтического значения [2]. Диагностические свойства селена связаны с его способностью флюоресцировать в биологических тканях [3]. Наночастицы селена успешно используются в диагностике различных типов онкозаболеваний [4, 5]. Кроме диагностического значения наночастицы селена обладают профилактическим и онкотерапевтическим эффектом [1, 6–8]. Профилактическое значение селена основано на его способности предотвращать повреждение ДНК за счёт связывания свободных радикалов [1, 9]. Терапевтическое значение селена обусловлено его цитотоксическими свойствами. Селен способствует индукции апоптоза в клетке [10, 11] и активации аутофагии [3, 12], способен ингибировать ангиогенез в опухоли [13]. Высокая биосовместимость и биодоступность селена делают его перспективным препаратом для нужд тераностики [1, 3, 14, 15].

В последние годы природный полимер арабиногалактан успешно используется в качестве носителя для доставки наночастиц в ткани и системы организма. Нами доказана возможность проникновения наночастиц серебра, инкапсулированных в матрицу арабиногалактана, в головной мозг белых крыс [16], что свидетельствует о способности молекул арабиногалактана преодолевать гематоэнцефалический барьер, что, в свою очередь, открывает возможность для прицельной доставки лекарственных препаратов в ЦНС. С этой точки зрения наноселен, инкапсулированный в матрицу арабиногалактана, является весьма перспективным соединением. Производство и внедрение наноконструкций селена невозможно без полной оценки их безопасности на тканевом и клеточном уровнях для организма, контактирующих как в технологической цепочке его синтеза, так и при введении внутрь при медицинских манипуляциях.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка токсического действия исследуемого наноконструкта на ткань головного мозга, печени и почек белых крыс.

МЕТОДЫ

Было проведено подострое пероральное введение наноконструкта селена, инкапсулированного в полимерную матрицу арабиногалактана (SeAG). Содержание селена в препарате SeAG составило 0,54–0,55 %. В эксперименте

использовались беспородные белые крысы, выращенные в виварии ФГБНУ ВСИМЭИ. Было сформировано две группы животных по 10 особей в каждой. Животные опытной группы в течение 10 дней перорально с помощью зонда получали водный раствор наноконструкта в дозе 500 мкг препарата на килограмм массы тела животного (группа SeAG). Выбор дозы обусловлен ранее проведёнными исследованиями токсических свойств наноконструктов других металлов (Ag, Bi, Fe и т. д.), свидетельствующими о развитии при введении данной дозы явных и устойчивых признаков патологии. Крысы контрольной группы в аналогичном режиме перорально с помощью зонда получали дистиллированную воду. Животных содержали на стандартном рационе вивария, со свободным доступом к воде и пище. Все манипуляции проводили согласно правилам, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Страсбург, 1986). Работа выполнена в рамках НИР ФГБНУ ВСИМЭИ, на проведение эксперимента получено заключение ЛЭК № 1 от 18 декабря 2017 г. Крыс опытной и контрольной группы подбирали в соответствии с методическими рекомендациями «Оценка безопасности наноматериалов», утверждёнными приказом № 280 от 12 октября 2007 г. После окончания экспозиции животных декапитировали под лёгким эфирным наркозом, извлекали головной мозг, печень и почки для проведения микроскопического анализа внутренних органов. Органы фиксировали в 10%-ном нейтральном забуференном формалине (pH 7,4, BioVitrum, Россия), далее обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин. Из парафиновых блоков с помощью санного микротомы MC-1 (Россия) готовили срезы толщиной 3–5 микрон, которые окрашивали гематоксилином и эозином по общепринятой методике [17]. В окрашенных препаратах сенсомоторной коры головного мозга в поле зрения (0,2 мм²) с помощью программы ImageScore M (Россия) подсчитывали общее число нейронов, число клеток астроглии, число дегенеративно изменённых клеток (дегенеративно изменёнными считались деформированные тёмноокрашенные нейроны), число актов нейронофагии. В ткани печени подсчитывали число звёздчатых макрофагов Купфера и количество полиядерных гепатоцитов. В ткани почки с помощью морфометрии оценивали площадь камеры Шумлянського – Боумена. Статистическую обработку результатов морфометрического анализа проводили методами вариационной статистики, с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Определяли медиану (*Me*) и интерквартильный размах значений (*Q25–Q75*). Статистическая значимость различий между группами оценивали по U-критерию Манна – Уитни. Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гистологический анализ ткани головного мозга белых крыс при воздействии исследуемого наноконструкта не показал изменения нормальной реологии крови в органе. Сосудистые стенки без изменений. В опытной группе уста-

новлено уменьшение количества неизменённых нейронов и клеток астроглии на единицу площади по сравнению с контрольной группой ($p = 0,05$ и $p = 0,04$) (табл. 1, рис. 1). Вместе с тем отмечено увеличение числа дегенеративно изменённых нейронов и актов нейронофагии с уровнем статистической значимости $p = 0,04$ (табл. 1, рис. 1).

Микроскопический анализ ткани печени показал, что кровенаполнение синусоидных капилляров в норме, центральные вены расширены, отмечалось наличие периваскулярной лейкоцитарной инфильтрации и стаза

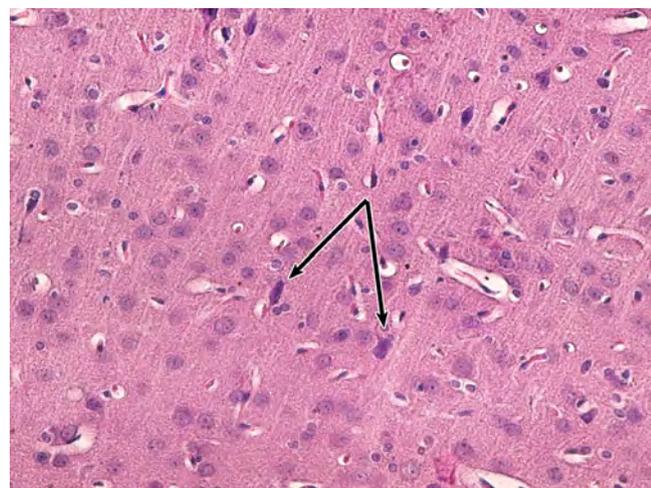
крови в портальных сосудах органа с развитием гиалиновых тромбов. Вероятно, возникновение данных тромбов является следствием развития застойных явлений в сосудах, например, в результате снижения интенсивности кровотока. Выявлено резкое увеличение числа клеток Купфера в синусоидах ($p = 0,001$) и выход отдельных лейкоцитов в синусоиды, наряду с увеличением числа полиядерных гепатоцитов с высоким уровнем статистической значимости $p = 0,0002$ (табл. 2, рис. 2). Балочно-радиарное строение печёночных долек сохранено.

ТАБЛИЦА 1
МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТКАНИ СЕНСОМОТОРНОЙ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ПОДОСТРОМ ВОЗДЕЙСТВИИ SeAG В ДОЗЕ 500 МКГ/КГ, Me (Q₂₅-Q₇₅)

Показатели	Опытная группа (n = 10)	Контрольная группа (n = 10)
Число нормальных нейронов на единицу площади	167,5 (157,5–196,0)*	245,0 (242,0–247,0)
Число клеток астроглии на единицу площади	197,0 (191,5–205,0)*	226,0 (226,0–264,0)
Число дегенеративно изменённых нейронов на единицу площади	6,0 (6,0–6,5)*	4,0 (4,0–5,0)
Число актов нейронофагии	5,0 (4,0–8,0)*	2,0 (0,0–2,0)

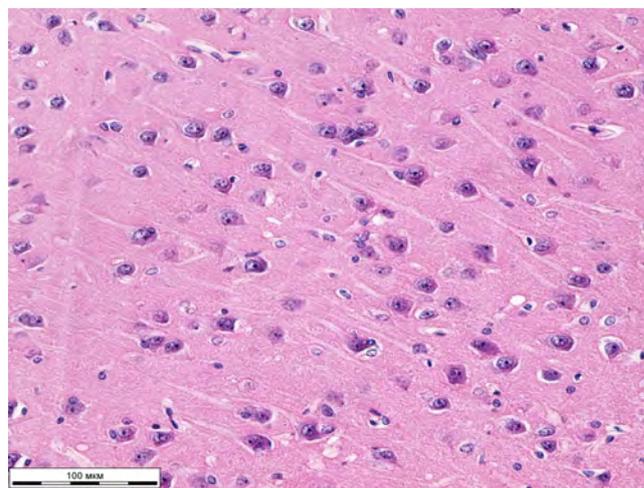
Примечание. * – различия статистически значимы по сравнению с контролем по критерию Манна – Уитни ($p < 0,05$).

TABLE 1
MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE TISSUE OF THE SENSORIMOTOR CORTEX OF THE BRAIN OF WHITE RATS UNDER SUBACUTE EXPOSURE TO SeAG AT A DOSE OF 500 MG/KG, Me (Q₂₅-Q₇₅)



а

РИС. 1.
Ткань сенсомоторной коры головного мозга белой крысы: **а** – опытная группа; **б** – контроль; ↑ – дегенеративно изменённые нейроны. Гематоксилин-эозин, ×400



б

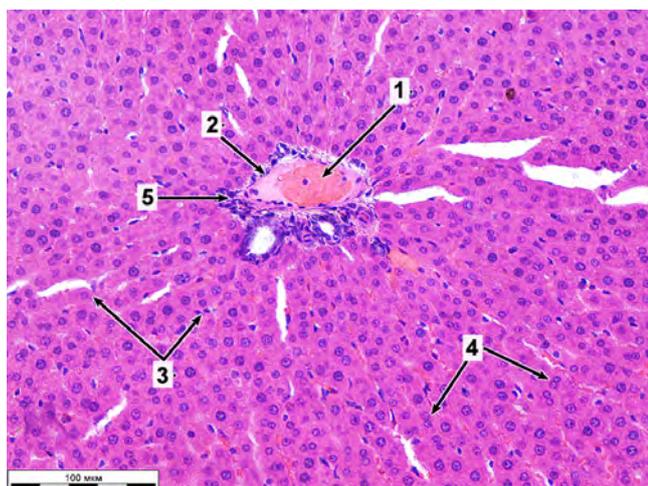
FIG. 1.
White rat sensorimotor cortex tissue: **a** – experimental group; **b** – control; ↑ – degeneratively changed neurons. Hematoxylin-eosin, ×400

ТАБЛИЦА 2
МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТКАНИ ПЕЧЕНИ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ПОДОСТРОМ ВОЗДЕЙСТВИИ SeAG В ДОЗЕ 500 МКГ/КГ, Me (Q₂₅-Q₇₅)

Показатели	Опытная группа (n = 10)	Контрольная группа (n = 10)
Число звездчатых макрофагов Купфера	86,9 (65,0–112,0)*	8,4 (4,0–13,0)
Число полиядерных гепатоцитов	39,1 (26,0–52,0)*	6,7 (2,0–12,0)

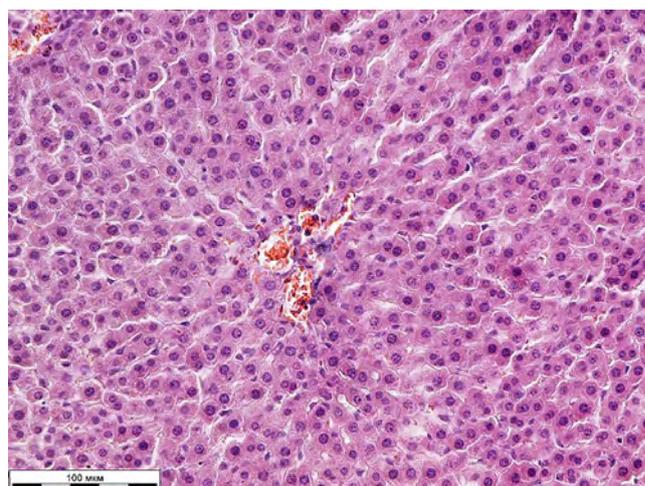
Примечание. * – различия статистически значимы по сравнению с контролем по критерию Манна – Уитни ($p < 0,05$).

TABLE 2
MORPHOMETRIC PARAMETERS OF WHITE RAT LIVER TISSUE UNDER SUBACUTE EXPOSURE TO SeAG AT A DOSE OF 500 MG/KG, Me (Q₂₅-Q₇₅)



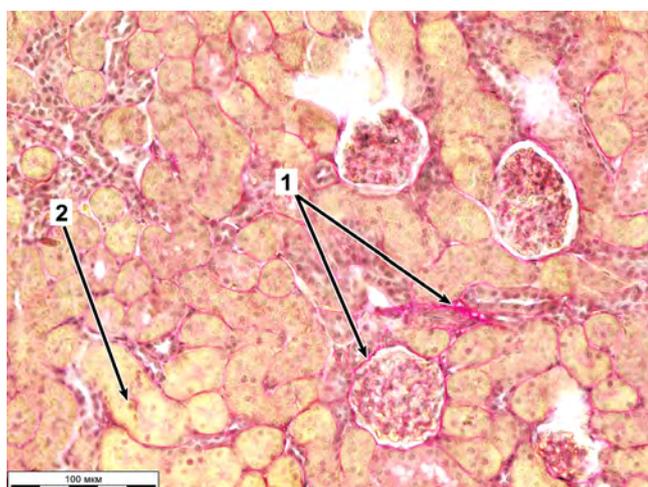
a

РИС. 2.
Печень белой крысы опытной группы (а) и крысы из группы контроля (б): 1 – стаз крови в сосуде; 2 – гиалиновый тромб; 3 – звёздчатые клетки Купфера; 4 – полиядерный гепатоцит; 5 – лейкоцитарная инфильтрация. Гематоксилин-эозин, ×400



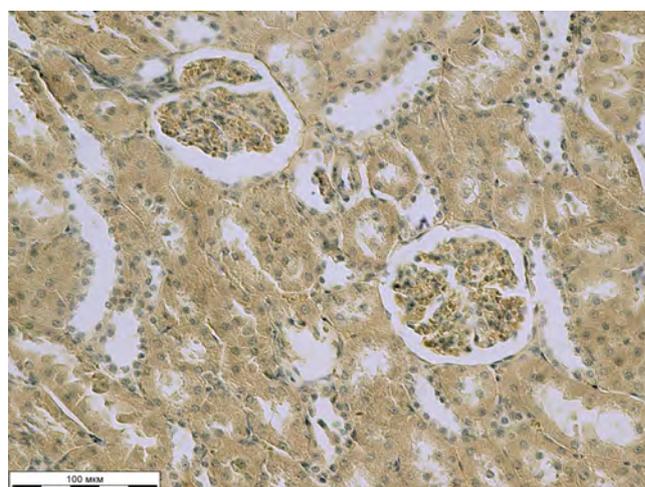
б

FIG. 2.
Liver of the white rat from the experimental group (a) and from the control group (б): 1 – stasis of blood in a vessel; 2 – hyaline thrombus; 3 – Kupffer's stellate macrophages; 4 – polynuclear hepatocyte; 5 – leukocyte infiltration. Hematoxylin-eosin, ×400



a

РИС. 3.
Ткань почки белой крысы: а – опытная группа; б – контрольная группа; 1 – разрастание соединительной ткани, сдавливание почечного клубочка; 2 – набухание эпителия почечных канальцев. Окраска по Ван-Гизону, ×400



б

FIG. 2.
White rat kidney tissue: а – experimental group; б – control group; 1 – overgrowth of connective tissue, compression of the renal glomerulus; 2 – swelling of the epithelium of the renal tubules. Staining according to Van Gieson, ×400

Микроскопический анализ ткани почки показал, что кровенаполнение коркового и мозгового вещества органа в норме. Нарушений реологии крови в органе не отмечалось. Состояние стенок почечных артерий и артериол без изменений. Выявлено резкое набухание эпителия извитых канальцев почки. Вследствие отёка произошло сдавливание почечных клубочков, в результате чего их площадь была более чем в 2 раза снижена по сравнению с контролем: соответственно 15819,2 (11060,4–20373,2) и 35286,6 (27333,3–47892,0; $p = 0,001$). Установлено выраженное разрастание соединительной ткани в интерстициальном пространстве почечных канальцев, что является характерным признаком склерозирования органа. Очаги некроза почечной ткани отсутствовали (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведённого экспериментального исследования установлено, что воздействие нанокompозита селена, инкапсулированного в полимерную матрицу арабиногалактана, на организм белых крыс имело различную степень выраженности в зависимости от места приложения.

Воздействие нанокompозита селена на головной мозг – орган центральной нервной системы – характеризовалось изменением соотношения клеточных элементов сенсорной зоны коры. Выявленные в сенсорной зоне коры головного мозга снижение общего числа нейронов, клеток астроглии на единицу площади, увеличе-

ние дегенеративно изменённых нейронов и числа актов нейронофагии опосредованно свидетельствовали как о проникновении нанокompозита через гематоэнцефалический барьер, так и о выраженном нейротоксическом действии наночастиц селена. Увеличение числа дегенеративно изменённых клеток и их атрофия возможно указывают на ограничение афферентной импульсации, либо о прекращении эфферентной импульсации самой клетки [18]. Согласно данным литературы, избыточный уровень селена приводит к нарушению нормального функционирования нейромедиаторных систем, а также является фактором развития нейродегенеративных и психоневрологических нарушений [19]. Выявленное нами сокращение числа нормальных нейронов и клеток астроглии в нервной ткани может приводить к нарушению межклеточного взаимодействия, так как способность ингибировать передачу межклеточных сигналов является одним из механизмов токсического действия селена и его соединений [20].

Реакция печени – органа детоксикации – выражалась в увеличении числа звёздчатых макрофагов Купфера, что указывало на активацию компонентов макрофагальной активности в органе в ответ на воздействие нанокompозита. Появление и резкое увеличение числа полиядерных гепатоцитов скорее всего обусловлено повышением компенсаторных процессов в органе. Наряду с этим в венах портальных трактов отмечались застойные явления с наличием незначительного периваскулярного воспалительного инфильтрата. Данные изменения согласуются с литературными данными исследования гепатотоксического эффекта селена, выявленного уже при низких дозах воздействия [21].

Наиболее выраженный патологический процесс при воздействии данного нанокompозита отмечался в почке – органе выведения. В данном органе установлено набухание эпителия извитых канальцев, снижение площади почечных клубочков, что приводит к нарушению тубулярного аппарата органа и изменению формирующегося объёма первичной мочи. Отмеченное выраженное разрастание соединительной ткани в паренхиме почки в дальнейшем приведёт к склерозированию органа. При этом, согласно данным литературы, селен обладает нефропротекторным эффектом за счёт ингибирования оксидативного стресса в органе [22]. Причины появления и развития патологического процесса в почках подопытных животных при воздействии исследуемого нанокompозита селена требуют дальнейшего изучения. Фиброз является сложным процессом, инициируемым комплексом причин. Возможно, в данном случае это связано с высокой кумуляцией наночастиц селена в почечных структурах с последующим нарушением функции выведения данного органа. В таком случае, развитие фиброза, возможно, является компенсаторным процессом в ответ на повреждение тубулоинтерстициальной ткани [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воздействие нанокompозита селена приводит к нарушению цитоархитектоники сенсомоторной коры головно-

го мозга, изменению нормальной реологии крови в ткани печени, активации звёздчатых макрофагов Купфера и увеличению числа полиядерных гепатоцитов. В ткани почки отмечается развитие фиброза коркового вещества и снижение площади капсулы Шумлянско-го – Боумана.

Финансирование

Работа выполнялась в рамках НИР института.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА

1. Maiyo F, Singh M. Selenium nanoparticles: potential in cancer gene and drug delivery. *Nanomedicine (Lond)*. 2017; 12(9): 1075-1089. doi: 10.2217/nnm-2017-0024
2. Hosnedlova B, Kepinska M, Skalickova S, Fernandez C, Ruttkay-Nedecky B, Peng Q, et al. Nano-selenium and its nanomedicine applications: A critical review. *Int J Nanomedicine*. 2018; 13: 2107-2128. doi: 10.2147/IJN.S157541
3. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г. Нанокompозиты селена – перспективы применения в онкологии. *Вестник новых медицинских технологий*. 2020; (1): 81-86. doi: 10.20333/2500136-2018-4-31-37
4. Huang J, Huang W, Zhang Z, Lin X, Lin H, Peng L, et al. Highly uniform synthesis of selenium nanoparticles with EGFR targeting and tumor microenvironment-responsive ability for simultaneous diagnosis and therapy of nasopharyngeal carcinoma. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2019; 11(12): 11177-11193. doi: 10.1021/acsami.8b22678
5. Zhao Y, Sun Q, Zhang X, Baeyens J, Su H. Self-assembled selenium nanoparticles and their application in the rapid diagnostic detection of small cell lung cancer biomarkers. *Soft Matter*. 2018; 14(4): 481-489. doi: 10.1039/c7sm01687e
6. Трухан И.С., Дремина Н.Н., Лозовская Е.А., Шурыгина И.А. Оценка потенциальной цитотоксичности в рамках прижизненного наблюдения на Biostation CT. *Acta biomedica scientifica*. 2018; 3(6): 48-53. doi: 10.29413/ABS.2018-3.6.6
7. Wadhvani SA, Gorain M, Banerjee P, Shedbalkar UU, Singh R, Kundu GC, et al. Green synthesis of selenium nanoparticles using *Acinetobacter* sp. SW30: Optimization, characterization and its anticancer activity in breast cancer cells. *Int J Nanomedicine*. 2017; 12: 6841-6855. doi: 10.2147/IJN.S139212
8. Sonkusre P, Nanduri R, Gupta P, Cameotra SS. Improved extraction of intracellular biogenic selenium nanoparticles and their specificity for cancer chemoprevention. *J Nanomed Nanotechnol*. 2014; 5(2): 94-105. doi: 10.4172/2157-7439.1000194
9. El-Bayoumy K. The protective role of selenium on genetic damage and on cancer. *Mutat Res*. 2001; 475(1-2): 123-139. doi: 10.1016/s0027-5107(01)00075-6
10. Zeng H, Combs GF. Selenium as an anticancer nutrient: Roles in cell proliferation and tumor cell invasion. *J Nutr Biochem*. 2008; 19(1): 1-7. doi: 10.1016/j.jnutbio.2007.02.005
11. Zeng D, Zhao J, Luk KH, Cheung S.T, Wong KH, Chen T. Potentiation of in vivo anticancer efficacy of selenium nanoparticles by mushroom polysaccharides surface decoration. *J Agric Food Chem*. 2019; 67(10): 2865-2876. doi: 10.1021/acs.jafc.9b00193

12. Huang G, Liu Z, He L, Luk KH, Cheung ST, Wong KH, et al. Autophagy is an important action mode for functionalized selenium nanoparticles to exhibit anticancer activity. *Biomater Sci.* 2018; 6(9): 2508-2517. doi: 10.1039/c8bm00670a
13. Ganther HE. Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxin reductase. *Carcinogenesis.* 1999; 20(9): 1657-1666. doi: 10.1093/carcin/20.9.1657
14. Xia Y, Chen Y, Hua L, Zhao M, Xu T, Wang C, et al. Functionalized selenium nanoparticles for targeted delivery of doxorubicin to improve non-small-cell lung cancer therapy. *Int J Nanomedicine.* 2018; 13: 6929-6939. doi: 10.2147/IJN.S174909
15. Chen T, Wong YS, Zheng W, Bai Y., Huang L. Selenium nanoparticles fabricated in *Undaria pinnatifida* polysaccharide solutions induce mitochondria-mediated apoptosis in A375 human melanoma cells. *Colloids Surf B: Biointerfaces.* 2008; 67(1): 26-31. doi: 10.1016/j.colsurfb.2008.07.010
16. Титов Е.А., Соседова Л.М., Новиков М.А. Альтерация ткани головного мозга белых крыс, индуцированная воздействием нанокompозита серебра, инкапсулированного на полимерной матрице. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2015; 59(4): 41-46.
17. Коржевский Д.Э. *Краткое изложение основ гистологической техники для врачей и лаборантов-гистологов.* СПб.: Кроф; 2005.
18. Боголепов Н.Н., Коплик Е.В., Кривицкая Г.Н., Попова Э.Н., Судаков К.В. Структурно-функциональная характеристика нейронов сенсорной коры головного мозга у крыс с различной устойчивостью к эмоциональному стрессу. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2001; 132(8): 124-128.
19. Naderi M, Puar P, Zonouzi-Marand M, Chivers DP, Niyogi S, Kwong R. A comprehensive review on the neuropathophysiology of selenium. *Sci Total Environ.* 2021; 767: 144329. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.144329
20. Powers M, Liu L, Deemer D, Chen S, Scholl A, Yoshinaga M, et al. Selenite inhibits notch signaling in cells and mice. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(5): 2518. doi: 10.3390/ijms22052518
21. Pinto-Vidal F, Carvalho CDS, Abdalla FC, Ceschi-Bertoli L, Moraes Utsunomiya HS, Henrique da Silva R, et al. Metabolic, immunologic, and histopathologic responses on premetamorphic American bullfrog (*Lithobates catesbeianus*) following exposure to lithium and selenium. *Environ Pollut.* 2021; 270: 116086. doi: 10.1016/j.envpol.2020.116086
22. Hassan I, Ebaid H, Al-Tamimi J, Habila MA, Alhazza IM, Rady AM. Selenium nanoparticles mitigate diabetic nephropathy and pancreatopathy in rat offspring via inhibition of oxidative stress. *J King Saud Univ Sci.* 2021; 33(1): 101265. doi: 10.1016/j.jksus.2020.101265
23. Левицкая Е.С. Механизмы формирования фиброза почек с учётом микрососудистого поражения. *Медицинский вестник Юга России.* 2017; 8(1): 21-27. doi: 10.21886/2219-8075-2017-1-21-27
2. Hosnedlova B, Kepinska M, Skalickova S, Fernandez C, Ruttkay-Nedecky B, Peng Q, et al. Nano-selenium and its nanomedicine applications: A critical review. *Int J Nanomedicine.* 2018; 13: 2107-2128. doi: 10.2147/IJN.S157541
3. Shurygina IA, Shurygin MG. Selenium nanocomposites – prospects for application in oncology. *Journal of new medical technologies.* 2020; 1: 81-86. (In Russ.). doi: 10.20333/2500136-2018-4-31-37
4. Huang J, Huang W, Zhang Z, Lin X, Lin H, Peng L, et al. Highly uniform synthesis of selenium nanoparticles with EGFR targeting and tumor microenvironment-responsive ability for simultaneous diagnosis and therapy of nasopharyngeal carcinoma. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2019; 11(12): 11177-11193. doi: 10.1021/acsami.8b22678
5. Zhao Y, Sun Q, Zhang X, Baeyens J, Su H. Self-assembled selenium nanoparticles and their application in the rapid diagnostic detection of small cell lung cancer biomarkers. *Soft Matter.* 2018; 14(4): 481-489. doi: 10.1039/c7sm01687e
6. Trukhan IS, Dremina NN, Lozovskaya EA, Shurygina IA. Evaluation of potential cytotoxicity in the framework of intravital observation on Biostation CT. *Acta biomedica scientifica.* 2018; 3(6): 48-53. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2018-3.6.6
7. Wadhvani SA, Gorain M, Banerjee P, Shedbalkar UU, Singh R, Kundu GC, et al. Green synthesis of selenium nanoparticles using *Acinetobacter* sp. SW30: Optimization, characterization and anticancer activity in breast cancer cells. *Int J Nanomedicine.* 2017; 12: 6841-6855. doi: 10.2147/IJN.S139212
8. Sonkusre P, Nanduri R, Gupta P, Cameotra SS. Improved extraction of intracellular biogenic selenium nanoparticles and their specificity for cancer chemoprevention. *J Nanomed Nanotechnol.* 2014; 5(2): 94-105. doi: 10.4172/2157-7439.1000194
9. El-Bayoumy K. The protective role of selenium on genetic damage and on cancer. *Mutat Res.* 2001; 475(1-2): 123-139. doi: 10.1016/s0027-5107(01)00075-6
10. Zeng H, Combs GF. Selenium as an anticancer nutrient: Roles in cell proliferation and tumor cell invasion. *J Nutr Biochem.* 2008; 19(1): 1-7. doi: 10.1016/j.jnutbio.2007.02.005
11. Zeng D, Zhao J, Luk KH, Cheung S.T, Wong KH, Chen T. Potentiation of in vivo anticancer efficacy of selenium nanoparticles by mushroom polysaccharides surface decoration. *J Agric Food Chem.* 2019; 67(10): 2865-2876. doi: 10.1021/acs.jafc.9b00193
12. Huang G, Liu Z, He L, Luk KH, Cheung ST, Wong KH, et al. Autophagy is an important action mode for functionalized selenium nanoparticles to exhibit anticancer activity. *Biomater Sci.* 2018; 6(9): 2508-2517. doi: 10.1039/c8bm00670a
13. Ganther HE. Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxin reductase. *Carcinogenesis.* 1999; 20(9): 1657-1666. doi: 10.1093/carcin/20.9.1657
14. Xia Y, Chen Y, Hua L, Zhao M, Xu T, Wang C, et al. Functionalized selenium nanoparticles for targeted delivery of doxorubicin to improve non-small-cell lung cancer therapy. *Int J Nanomedicine.* 2018; 13: 6929-6939. doi: 10.2147/IJN.S174909
15. Chen T, Wong YS, Zheng W, Bai Y., Huang L. Selenium nanoparticles fabricated in *Undaria pinnatifida* polysaccharide solutions induce mitochondria-mediated apoptosis in A375 human melanoma cells. *Colloids Surf B: Biointerfaces.* 2008; 67(1): 26-31. doi: 10.1016/j.colsurfb.2008.07.010

REFERENCES

1. Maiyo F, Singh M. Selenium nanoparticles: potential in cancer gene and drug delivery. *Nanomedicine (Lond).* 2017; 12(9): 1075-1089. doi: 10.2217/nnm-2017-0024

16. Titov EA, Sosedova LM, Novikov MA. Alteration of white rat brain tissue induced by exposure to silver nanocomposite encapsulated on a polymer matrix. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2015; 59(4): 41-46. (In Russ.).

17. Korzhevsky DE. *A brief summary of the basics of histological techniques for physicians and laboratory assistants-histologists*. Saint Petersburg: Krof; 2005. (In Russ.).

18. Bogolepov NN, Koplík EV, Krivitskaya GN, Popova EN, Sudakov KV. Structural and functional characteristics of neurons in the sensorimotor cortex of the brain in rats with different resistance to emotional stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2001; 132(8): 124-128. (In Russ.).

19. Naderi M, Puar P, Zonouzi-Marand M, Chivers DP, Niyogi S, Kwong R. A comprehensive review on the neuropathophysiology of selenium. *Sci Total Environ*. 2021; 767: 144329. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.144329

20. Powers M, Liu L, Deemer D, Chen S, Scholl A, Yoshinaga M, et al. Selenite inhibits notch signaling in cells and mice. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(5): 2518. doi: 10.3390/ijms22052518

21. Pinto-Vidal F, Carvalho CDS, Abdalla FC, Ceschi-Bertoli L, Moraes Utsunomiya HS, Henrique da Silva R, et al. Metabolic, immunologic, and histopathologic responses on premetamorphic American bullfrog (*Lithobates catesbeianus*) following exposure to lithium and selenium. *Environ Pollut*. 2021; 270: 116086. doi: 10.1016/j.envpol.2020.116086

22. Hassan I, Ebaid H, Al-Tamimi J, Habila MA, Alhazza IM, Rady AM. Selenium nanoparticles mitigate diabetic nephropathy and pancreatopathy in rat offspring via inhibition of oxidative stress. *J King Saud Univ Sci*. 2021; 33(1): 101265. doi: 10.1016/j.jksus.2020.101265

23. Levitskaya ES. Mechanisms of renal fibrosis formation taking into account microvascular lesions. *Medicinskij vestnik Yuga Rossii*. 2017; 8(1): 21-27. (In Russ.). doi: 10.21886/2219-8075-2017-1-21-27

Сведения об авторах

Титов Евгений Алексеевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биомоделирования и трансляционной медицины, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: G57097@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0665-8060>

Рукавишников Виктор Степанович – член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: rvs_2010@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2536-1550>

Соседова Лариса Михайловна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией биомоделирования и трансляционной медицины, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: sosedlar@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1052-4601>

Новиков Михаил Александрович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биомоделирования и трансляционной медицины, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: novik-imt@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6100-6292>

Буйнова Екатерина Владимировна – лаборант-исследователь лаборатории биомоделирования и трансляционной медицины, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: buyncat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6060-2471>

Information about the authors

Evgeniy A. Titov – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Biomodeling and Translational Medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: G57097@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0665-8060>

Victor S. Rukavishnikov – Corresponding Member of RAS, Chief Research Officer, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: rvs_2010@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2536-1550>

Larisa M. Sosedova – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer, Head of the Laboratory of Biomodeling and Translational Medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: sosedlar@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1052-4601>

Mikhail A. Novikov – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Biomodeling and Translational Medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: novik-imt@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6100-6292>

Ekaterina V. Buynova – Research Assistant at the Laboratory of Biomodeling and Translational Medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: buyncat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6060-2471>