

УДК 613.6.02

DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.14

Читать
онлайн



Научная статья

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА СЕЛЕНА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ)

**Ю.В. Рябова, М.П. Сутункова, А.И. Чемезов, И.А. Минигалиева, Т.В. Бушуева,
И.Г. Шеломенцев, С.В. Клинова, Р.Р. Сахаутдинова**

Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий, Россия, 620014, г. Екатеринбург, ул. Попова, 30

Предприятия медеплавильной промышленности являются источниками поступления в окружающую среду аэрозоля сложного состава, включающего в том числе селенсодержащие наночастицы. Адекватная оценка опасности последних затруднена ввиду недостаточности данных, полученных в сравнительно небольшом числе экспериментальных исследований с несколько противоречивыми результатами.

Таким образом, цель исследования состояла в уточнении токсических эффектов селенсодержащих наночастиц с особым вниманием к состоянию печени, являющейся жизненно важным органом и органом-мишенью для воздействия селена в солевой форме.

В субхроническом эксперименте на белых аутбредных крысах-самцах изучено токсическое действие водной суспензии наночастиц оксида селена, полученной методом лазерной абляции из пластинок селена 99%-ной чистоты, на состояние печени. Методом электронной микроскопии оценены ультраструктурные изменения, проведена цитологическая и гистологическая оценка печени, выполнены биохимический анализ и метаболомный скрининг крови.

У экспонированных животных обнаружены признаки повреждения печени и угнетения ее секреторных функций на разных уровнях, от молекулярного до организменного, а именно: снижение числа нормальных и нормально-везикулярных митохондрий в клетках печени на 7,78 %, $p < 0,05$, по данным электронной микроскопии; снижение уровня гликохолевой кислоты в сыворотке крови по данным метаболомного скрининга, $p < 0,001$; повышение уровня аланинаминотрансферазы в сыворотке крови на 30 %, $p < 0,05$; рост числа безъядерных гепатоцитов в 3,1 раза, $p < 0,05$, при гистологической оценке препаратов печени; рост числа дегенеративно-измененных гепатоцитов в 2,2 раза, $p < 0,05$, при оценке мазков-отпечатков печени.

Полученные экспериментальные данные могут быть использованы для оценки потенциальной опасности селенсодержащих наночастиц в рамках социально-гигиенического мониторинга и медико-биологического прогнозирования ущерба, причиняемого здоровью под воздействием таких наночастиц. Изменение содержания лизофосфатидилинозитолов может служить отправной точкой для поиска предикторов ранней диагностики нарушений, определенных воздействием изученных наночастиц.

Ключевые слова: токсичность, оценка опасности, наночастицы, селен, печень, механизмы действия, *in vivo*, эксперимент.

© Рябова Ю.В., Сутункова М.П., Чемезов А.И., Минигалиева И.А., Бушуева Т.В., Шеломенцев И.Г., Клинова С.В., Сахаутдинова Р.Р., 2023

Рябова Юлия Владимировна – младший научный сотрудник отдела токсикологии и биопрофилактики (e-mail: ryabovaiuvl@gmail.com; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2677-0479>).

Сутункова Марина Петровна – доктор медицинских наук, директор (e-mail: sutunkova@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>).

Чемезов Алексей Игоревич – научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии (e-mail: chemezov@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6167-7347>).

Минигалиева Ильзира Амировна – доктор биологических наук, заведующий отделом токсикологии и биопрофилактики (e-mail: ilzira-minigaliева@yandex.ru; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0097-7845>).

Бушуева Татьяна Викторовна – кандидат медицинских наук, заведующий научно-производственным отделом «Лабораторно-диагностические технологии» (e-mail: bushueva@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5872-2001>).

Шеломенцев Иван Глебович – научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии (e-mail: shelomencev@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8795-8777>).

Клинова Светлана Владиславовна – научный сотрудник отдела токсикологии и биопрофилактики (e-mail: klinova.svetlana@gmail.com; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0927-4062>).

Сахаутдинова Рената Рашидовна – кандидат медицинских наук, заведующий диагностическим лабораторным отделением научно-производственного отдела «Лабораторно-диагностические технологии» (e-mail: sahautdinova@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2726-9259>).

Предприятия медеплавильной промышленности являются источниками поступления в окружающую среду аэрозоля сложного состава, включающего в том числе селенсодержащие наночастицы (НЧ). Они выделяются в воздух рабочей зоны при огневом и электролитическом рафинировании медных шламов. Такому воздействию подвергаются работники в медеплавильном, электролизном, химико-металлургических цехах.

Адекватная оценка опасности селенсодержащих НЧ затруднена ввиду недостаточности данных, полученных в сравнительно небольшом числе экспериментальных исследований. Поскольку токсическое действие наночастиц определяется не только их физическими свойствами, но и специфическими характеристиками НЧ-образующего химического элемента [1], очевидна необходимость рассматривать сведения о биологической активности селена, не ограничиваясь его наноразмерной формой.

Хорошо известны отрицательные эффекты селена. В силу своей биологической близости к сере он способен замещать ее в соединениях [2, 3]. Известны его прооксидантные свойства [4]. Селенводород, один из метаболитов селена, способен к инактивации металлсодержащих ферментов, в первую очередь оксидаз [5]. Отмечено негативное влияние на углеводный обмен и возможная роль селена в развитии сахарного диабета 2-го типа [6], участие в развитии когнитивных нарушений [7, 8]. Селен обладает полиродным действием, но органом-мишенью для него является печень [9, 10].

Описаны отрицательные эффекты селенсодержащих НЧ [11], но лишь в немногочисленных экспериментах, исследованиях *in vivo* учитывают состояние печени, и иногда результаты представляются противоречивыми. Так, описывают неоднозначное изменение активности «печеночных» ферментов в сыворотке крови: активность аланинаминотрансферазы повышалась [12–14] и снижалась [15, 16]; аспартатаминотрансферазы – повышалась [17], снижалась

[16] либо оставалась без изменений [12, 15]. Отмечается однозначное повышение активности щелочной фосфатазы [15, 17] в сыворотке крови после воздействия селенсодержащих НЧ. При гистологической оценке печени заметных дистрофических изменений не наблюдалось, хотя отмечено, что высокие дозы селенсодержащих НЧ (5 [15] и 8 [17] мг Se/кг массы тела) приводят к разрушению гепатоцитов [15, 17]. Кроме того, накопление в организме селенсодержащих НЧ отмечалось до значительного увеличения уровня селена в печени [15, 16, 18, 19]. Отметим, что при более высокой концентрации как элементный селен, так и селенсодержащие НЧ обладают прооксидантными свойствами, приводящими к продукции активных форм кислорода [20], что может быть усилено эффектом биоаккумуляции в печени [11].

Цель исследования – уточнение токсических эффектов селенсодержащих наночастиц (на примере наночастиц оксида селена) с особым вниманием к состоянию печени.

Материалы и методы. Исследования по оценке токсического действия селенсодержащих наночастиц (НЧ) были выполнены на примере наночастиц оксида селена (НЧ SeO). Суспензия НЧ SeO была получена в Центре коллективного пользования «Современные нанотехнологии» Уральского федерального университета с помощью лазерной абляции тонких листовых мишеней из селена 99,99%-ной чистоты под слоем стерильной дезинфицированной воды. Форма и размер частиц были охарактеризованы с использованием сканирующей электронной микроскопии и графика распределения частиц по диаметру. Средний диаметр использованных наночастиц оксида селена составил 51 ± 14 нм (рис. 1).

Стабильность суспензий характеризовалась величиной дзета-потенциала и была высокой (дзета-потенциал вплоть до 42 мВ), что позволило путем частичного испарения воды при 50 °С повысить концентрацию суспензии до 0,25 мг/мл без изменения размера и химической идентичности НЧ.

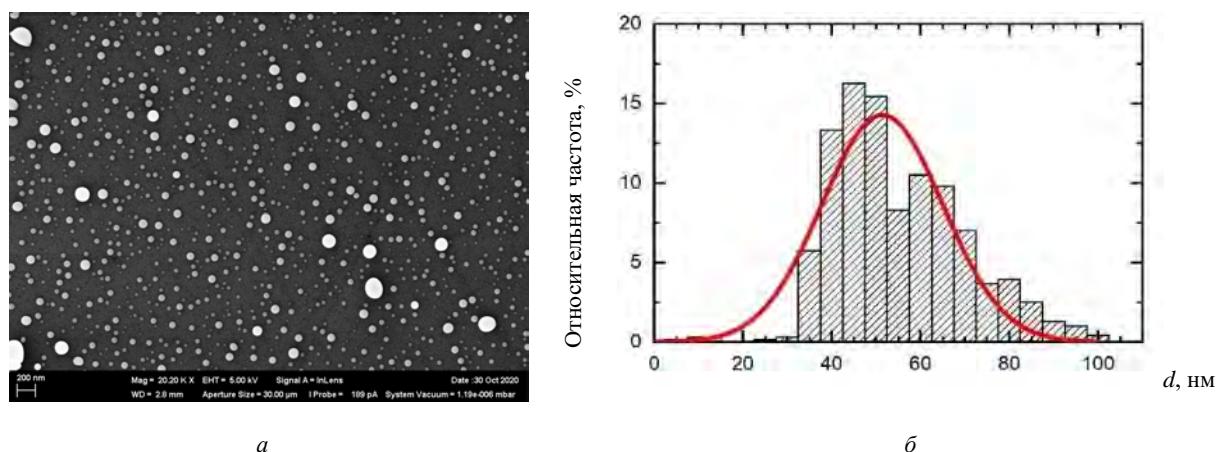


Рис. 1. СЭМ-изображение наночастиц SeO в суспензии, приготовленной для экспериментов: *а* – сканирующая электронная микроскопия с увеличением $\times 20200$; *б* – график распределения частиц по диаметру

Оценка действия НЧ SeO была проведена на аутбредных белых крысах-самцах в возрасте около четырех месяцев на начало эксперимента, по 12 животных в каждой группе. Начальная масса тела животных составляла 200–270 г, диапазон колебания массы животных не превышал $\pm 20\%$ от средней массы. Субхроническая интоксикация моделировалась путем повторных внутрибрюшинных инъекций три раза в неделю в течение шести недель (всего 18 введений). Выбор доз был проведен на основании результатов ранее проведенных экспериментальных исследований. Вводились растворы стабильной суспензии НЧ объемом 1 мл в разовой дозе 0,2 мг/кг и 1 мл деионизированной воды (группа «НЧ SeO 0,1»); объемом 2 мл суспензии НЧ в разовой дозе 1 мг/кг (группа «НЧ SeO 0,5»); объемом 2 мл суспензии НЧ в разовой дозе 2 мг/кг (группа «НЧ SeO 1»); 2 мл деионизированной воды («Контроль»). Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с общепринятыми требованиями. Работа одобрена локальным этическим комитетом ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП, номер протокола № 2 от 20.04.2021 г.

По окончании экспозиции проводили биохимический анализ сыворотки крови на анализаторе Cobas Integra 400 plus (Roche Diagnostics GmbH, Германия) с использованием соответствующих диагностических наборов. В качестве показателей состояния биоэнергетического обмена использовали определение активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) лимфоцитов крови [21].

Метаболомный скрининг проводили с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС). Хроматографическое разделение осуществляли на жидкостном хроматографе с колонкой C18 в режиме градиентного элюирования, детектирование осуществляли квадруполь-времяпролетным масс-спектрометром. Для каждой экспериментальной группы был получен набор пар значений «*m/z* – интенсивность сигнала», соответствующих индивидуальным веществам-метаболитам крови. Для каждого вещества в экспериментальной группе было установлено среднее либо медианное (в случае ненормального распределения) значение сигнала. Полученные данные для каждой группы сравнивались для установления статистически значимых отличий, в конечный результат брали значения, более чем в 2 раза изменившие интенсивность при сравнении «до» – «после» эксперимента. Для выделенных значений «*m/z*» проводили аннотацию по точной массе и спектрам фрагментации, полученным посредством повторного анализа на масс-спектрометре в tandemном режиме с разными уровнями энергии. Анализ полученных спектров осуществляли с использованием общедоступных баз данных (HMDB, MoNA, METLIN, MassBank EU), а также *in silico* инструментов фрагментации (MetFrag, CFM-ID, MS-FINDER).

Ультраструктура клеток оценивалась с использованием электронного микроскопа Hitachi

REGULUS SU8220 в режиме STEM. Классификация митохондрий проводилась в соответствии с Mei G. Sun на основании топологии их внутренней мембранны (однородность и плотность матрикса, количество крист) [22]. При расчетах к нормальнм относили митохондрии типа А (нормальные) и В (нормально-везикулярные), в то время как типы С (везикулярные), D (везикулярно-вздутые), Е (вздутые) считали патологически-измененными.

Для цитологического анализа тканевых отпечатков с поперечных срезов печени, почек, селезенки и брызговидных лимфатических узлов делались мазки-отпечатки, высушивались при комнатной температуре и окрашивались по Лейшману. Клеточный состав и признаки повреждения клетки оценивали в световом бинокулярном микроскопе Carl Zeiss Primo Star с системой визуализации видеокамерой USCMOS при увеличении $\times 100$ и $\times 1000$.

Изучены гистологические изменения в печени крыс контрольной группы и после воздействия НЧ. Количественная оценка числа безъядерных гепатоцитов и купферовских клеток проведена морфометрически с использованием сетки Автандилова.

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

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных в рамках метаболомного исследования крови данных с использованием метода главных компонент показал наличие кластеризации проб при анализе «до» – «после» воздействия в опытных группах, что свидетельствует о наличии в составе крови экспериментальных животных существенных изменений (рис. 2). Пробы от животных контрольной группы образовали один кластер, за исключением единственного животного, по-видимому, имевшего некоторые отклонения в составе крови.

Только часть из выбранных веществ имела достаточную интенсивность аналитического сигнала для получения информативных фрагментных спектров, поэтому аннотацию удалось осуществить не для всех метаболитов в группах. Те, что удалось идентифицировать, принадлежали к классам липидов и фосфолипидов (табл. 1).

Ацилкарнитины и их производные (деканоилкарнитин, гидроксидецеоилкарнитин, гидроксигексадеканоилкарнитин, тетрадекадиеноилкарнитин, см. табл. 1, № 3–6) повышают содержание во всех опытных группах.

Эти метаболиты, с одной стороны, переносят жирные кислоты через карнитиновый челнок во внутренних мембранных митохондрий для дальнейшего бета-окисления, с другой – транспортируют излишки продуктов данного процесса из митохондрий и далее во внеклеточное пространство, поскольку избыток окси-ацил КоA производных нарушает функции митохондрий вплоть до инициации апоптоза [23–25].

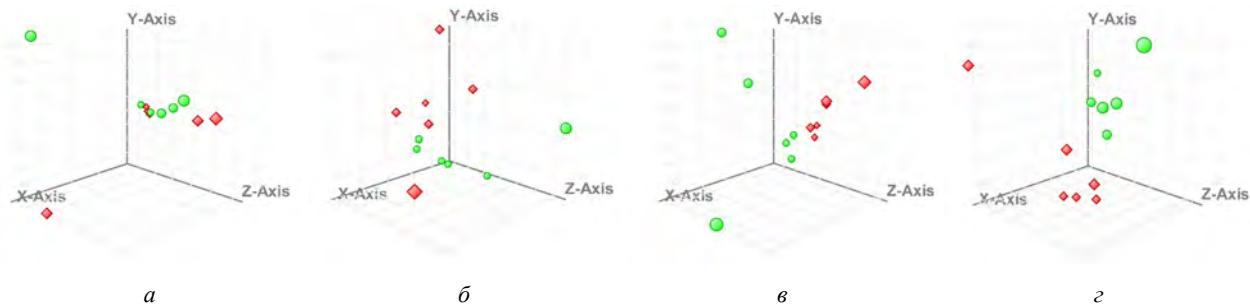


Рис. 2. Результаты анализа данных ВЭЖХ-МС спектров проб крови методом главных компонент (● – до, □ – после воздействия): *а* – контрольная группа, *б* – группа «HCH SeO 0,1», *в* – группа «HCH SeO 0,5», *г* – группа «HCH SeO 1»

Таблица 1

Результаты метаболомного скрининга крови крыс, подвергшихся субхроническому воздействию наночастиц оксида селена

№ п/п	Вещество	Группы и изменение содержания метаболитов «до» – «после»					
		HCH SeO 0,1	<i>p</i>	HCH SeO 0,5	<i>p</i>	HCH SeO 1	<i>p</i>
1	Желчная кислота	-	-	↓	0,029	-	-
2	Гликохолевая кислота	-	-	↓	< 0,001	-	-
3	Деканоилкарнитин	-	-	↓	0,008	-	-
4	Гидроксидецеоилкарнитин	-	-	↓	< 0,001	↓	0,006
5	Гидроксигексадеканоилкарнитин	↓	0,041	↓	0,005	↓	0,048
6	Тетрадекадиеноилкарнитин	-	-	↑	< 0,001	↑	0,007
7	Тетракозагексаеновая кислота	-	-	↓	0,043	-	-
8	Метиларахидонат	-	-	↑	0,003	↑	0,001
9	Метил гексадекановая кислота	-	-	↑	0,004	↑	< 0,001
10	Метиллипинолеат	↑	< 0,001	↑	< 0,001	↑	< 0,001
11	Метил-[10]-джинджерол	↑	0,004	↑	0,002	-	-
12	13'-Гидрокси-альфа-токоферол	↑	0,026	-	-	↑	0,020
13	Фосфорилхолин	↑	0,008	-	-	↑	0,006
14	PC (16: 1/2: 0)	-	-	-	-	↓	0,029
15	PC (3: 0/2: 0)	-	-	↑	< 0,001	-	-
16	LPC (9: 0)	↓	0,008	-	-	-	-
17	LPC (18: 2)	↑	0,008	-	-	-	-
18	LPC (18: 3)	-	-	↑	0,008	-	-
19	LPC (20: 4)	↑	0,007	↑	0,046	-	-
20	LPC (28: 6)	-	-	↓	0,006	-	-
21	2- (9-Оксонаноил) -глицеро-3-фосфохолин	-	-	-	-	↓	0,006
22	LPE (18: 2)	-	-	↑	0,045	-	-
23	PS (3: 0/2: 0)	-	-	↑	0,046	-	-
24	LPI (18: 0)	-	-	-	-	↑	0,040
25	LPI (20: 4)	↑	< 0,001	-	-	-	-

П р и м е ч а н и е : PC – фосфатидилхолин, LPC – лизофосфатидилхолин, LPE – лизофосфатидилэтаноламин, PS – фосфатидилсерин, LPI – лизофосфатидилинозитол. Первая цифра в скобках обозначает длину углеродной цепи фрагмента жирной кислоты в соединении, вторая – количество двойных связей в нем. Символом «↑» обозначается повышение интенсивности аналитического сигнала массы метаболита при сравнении «до» – «после» эксперимента, символом «↓» – снижение, «-» – для данного вещества не выявлено значимого изменения содержания в данной группе.

Вариации в содержании указанных веществ свидетельствуют об изменениях в процессе бета-окисления жирных кислот, происходящего в митохондриях, что было показано ранее для воздействия солевых форм селена [26] и впервые показано нами для его воздействия в форме НЧ.

Предполагаемое повреждение митохондрий, опосредованное нарушением их функции, было подтверждено методом электронной микроскопии. При ультраструктурном исследовании отмечено снижение

процентного соотношения нормальных митохондрий (типа А и В по Mei G. Sun [22], $87,44 \pm 1,14\%$ в группе «HCH SeO 1» против $94,82 \pm 0,95\%$ в группе «Контроль», $p < 0,05$) в тканях печени.

Патологические изменения в митохондриях, «энергетических станциях» клетки, обнаруженные методом метаболомного анализа и визуализированные с помощью метода электронной микроскопии, привели к снижению их энергетического потенциала. О последнем косвенно судили по стати-

стически значимому, монотонному и дозозависимому снижению активности сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах крови под воздействием НЧ SeO ($517,50 \pm 2,58$ гранул формазана в 50 лимфоцитах в группе «НЧ SeO 0,1» против $575,78 \pm 6,10$ гранул формазана в 50 лимфоцитах в группе «Контроль», $495,14 \pm 6,91$ гранул формазана в 50 лимфоцитах в группе «НЧ SeO 0,5» и $484,00 \pm 7,14$ гранул формазана в 50 лимфоцитах в группе «НЧ SeO 1» против групп «Контроль», «НЧ SeO 0,1», $p < 0,05$). Снижение активности СДГ, вероятно, связано с известной из литературы способностью селена замещать серу в соединениях [3].

Высокая способность НЧ транспортироваться по кровянистому руслу и проникать внутрь клеток различных органов [27] в сочетании с фундаментальной ролью сукцинатдегидрогеназы в цепи переноса электронов митохондрий обуславливает изменение функций жизненно важных органов и систем. В первую очередь страдает печень, что логично вытекает из ее барьерной функции. Кроме того, токсическое действие наночастиц зависит от их химической природы [1], а печень является основным органом-депо [10] и органом-мишенью для токсического действия селена [9].

Морфофункциональные изменения печени выявлены по результатам цитологического исследования мазков-отпечатков печени и гистоморфологической оценки ткани печени, а также биохимического исследования сыворотки крови и метаболомного анализа.

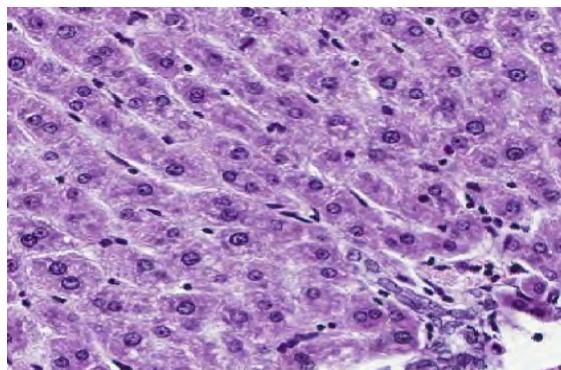
При цитологическом исследовании мазков-отпечатков печени увеличилось соотношение дегенеративно-измененных гепатоцитов ($16,33 \pm 0,92$ –

доля дегенеративно-измененных гепатоцитов, % в группе «НЧ SeO 0,5» и $17,33 \pm 0,99$ – % в группе «НЧ SeO 1», против $6,33 \pm 0,49$ – доля клеток, % в группе «Контроль» и $6,83 \pm 0,79$ – % в группе «НЧ SeO 0,1»).

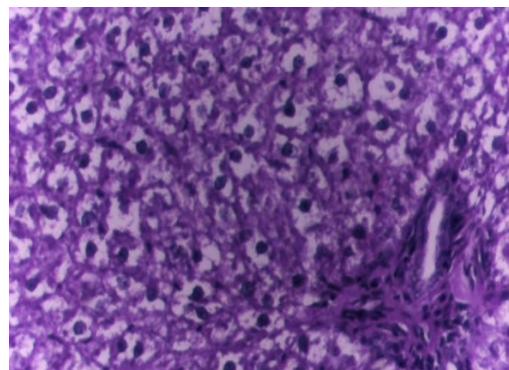
При гистоморфологической оценке резко увеличено число безъядерных гепатоцитов ($27,60 \pm 1,46$ клеток в группе «НЧ SeO 1» против $8,90 \pm 0,56$ клеток в контроле, $p < 0,05$) и купферовских клеток ($20,50 \pm 0,71$ клеток в группе «НЧ SeO 1» против $11,50 \pm 0,58$ клеток в контроле, $p < 0,05$). Строение печени крыс группы «Контроль» соответствует гистологической норме: гепатоциты формируют печеночные балки, портальные тракты интактны; в печени крыс группы «НЧ SeO 1» наблюдаются выраженные дистрофические изменения в гепатоцитах, наличие безъядерных гепатоцитов (рис. 3).

Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови статистически значимо, в сравнении с контролем, увеличилась в группе «НЧ SeO 0,1». Во всех группах, экспонированных наночастицами селена, дозозависимо снизилась концентрация щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови, но только в группе «НЧ SeO 1» – статистически достоверно по сравнению с контролем (табл. 2).

В совокупности с тенденцией к повышению активности АЛТ, снижению ЩФ (табл. 2) и дегенеративными изменениями гепатоцитов (рис. 3) уменьшение содержания желчной и гликохолевой кислот (см. табл. 1, № 1, 2) в группе, экспонированной к НЧ SeO, может указывать на повреждение и нарушение секреторных функций печени под действием НЧ SeO [26, 28]. С последним согласуется



a



b

Рис. 3. Печень крысы (окр. гематоксилин – эозин, ув. $\times 100$): а – группы «Контроль»; б – группы «НЧ SeO 1»

Таблица 2

Показатели состояния печени крыс, подвергшихся субхроническому воздействию наночастиц оксида селена

Показатель	Контроль	НЧ SeO 0,01	НЧ SeO 0,5	НЧ SeO 1
АЛТ в сыворотке крови, Е/л	$42,96 \pm 2,55$	$56,64 \pm 3,47$ *	$56,44 \pm 4,95$	$46,58 \pm 3,76$
ЩФ в сыворотке крови, Е/л	$199,28 \pm 9,45$	$189,87 \pm 15,45$	$175,05 \pm 10,08$	$127,76 \pm 12,37$ *♦•

П р и м е ч а н и е : * – статистически значимое отличие от контрольной группы; ♦ – от групп «НЧ SeO 0,1»; • – от группы «НЧ SeO 0,5» ($p < 0,05$ по t -критерию Стьюдента).

снижение интенсивности аналитического сигнала лизофосфатидилхолинов LPC (9:0) и LPC (28:6) (см. табл. 1, № 16, 20), включающих в состав короткие и очень длинные жирные кислоты, поскольку данные вещества синтезируются преимущественно в печени и участвуют в транспорте жирных кислот и являются прекурсорами мембранных фосфолипидов [29]. С другой стороны, повышение содержания лизофосфатидилхолинов LPC (18:2), LPC (18:3) и LPC (20:4) (см. табл. 1, № 17–19) может говорить об интенсификации воспалительных процессов в организме животных [30]. Как переносчики линолевой, линоленовой и арахидоновой кислот упомянутые вещества выступают в качестве прекурсоров эйказаноидов – медиаторов воспаления – и могут синтезироваться непосредственно из мембранных фосфолипидов под действием фосфолипазы А [31].

В пользу угнетения секреторных функций печени свидетельствует и накопление в крови эфиров жирных кислот, расщепляемых печеночными фосфолипазами в составе липопротеидов очень низкой плотности, с одновременным уменьшением содержания тетракозагексаеновой кислоты, что может происходить при замещении серы селеном в белках-липазах с соответствующим снижением их активности [3].

В дополнение к изложенному известно, что лизофосфатидилэтаноламины способны подавлять синтез фосфолипаз в печени по неуточненному пока механизму [32]. Повышение содержания LPE (18: 2) в группе «НЧ SeO 0,5» хорошо согласуется с наибольшим количеством эфиров жирных кислот, присутствующих в крови животных данной группы.

Статистически значимое увеличение содержания лизофосфатидилинозитолов, по большей части синтезируемых в печени (80 % от общего пула) [33], было обнаружено в группах «НЧ SeO 0,1» и «НЧ SeO 1» (табл. 1, № 24, 25). В «НЧ SeO 0,5» такового не выявлено, вероятно, по причине наибольшего угнетения функций печени в данной группе, описанного выше в связи с изменениями содержания желчной кислоты и эфиров жирных кислот. Лизофосфатидилинозитолы выступают как прекурсоры для синтеза фосфатидилинозитолди- и трифосфатов – модификаторов клеточной мембраны, изменяющих ее текучесть и таким образом способствующих изменению активности мембранных каналов [34]. Также известно, что процессы спайки и расщепления фосфолипидных мембран связаны с обогащением последних производными LPI [35].

С другой стороны, данные вещества являются лигандами для GPR55 [36] – рецептора, сопряженного с G-белком, опосредующим внутриклеточные сигнальные каскады и стимулирующим: экзоцитоз – секрецию инсулина, нейромедиаторов; выработку про- и противовоспалительных интерлейкинов, фосфолипаз – синтез про- и противовоспалительных эйказаноидов; пролиферацию, миграцию клеток; на

опухолевых тканях была показана стимуляция ангиогенеза при искусственном привнесении LPI [35, 37–39].

Изменения содержания лизофосфатидилинозитолов в работах по изучению метаболомного отклика организма на действие соединений селена, в том числе в солевой форме, ранее выявлено не было.

Выводы. Барьерная функция печени и то, что она является основным органом-депо и органом-мишенью для токсического действия селена, определяют каскад нарушений на всех уровнях. На организменном уровне зафиксированы изменения в содержании аланинаминотрансферазы в сыворотке крови на 30 % и щелочной фосфатазы в сыворотке крови на 57 %, $p < 0,05$. На клеточном и тканевом уровнях обнаружено увеличение числа дегенеративно-измененных гепатоцитов в 2,2 раза, $p < 0,05$, на субклеточном – снижение соотношения нормальных митохондрий (типа А и В по Mei G. Sun) на 7,78 %, $p < 0,05$, в печени экспонированных животных. Впервые после воздействия НЧ SeO показаны на молекулярном уровне изменения в процессе бета-окисления жирных кислот, происходящего в митохондриях под влиянием селенсодержащих наночастиц (о которых судили по изменению в содержании ацилкарнитинов и их производных в крови крыс), и отмечено снижение энергетического потенциала клеток на организменном уровне, о котором косвенно судили по снижению активности сукцинатдегидрогеназы, на 16 %, $p < 0,05$. Кроме того, в пользу повреждения печени и угнетения ее секреторных функций свидетельствуют накопление в крови эфиров жирных кислот, повышенное содержание лизофосфатидилэтаноламинов, уменьшение содержания желчной и гликохолевой кислот.

Полученные экспериментальные данные могут быть использованы для оценки потенциальной опасности селенсодержащих наночастиц как фактора химического риска производственной и окружающей среды для нужд социально-гигиенического мониторинга и медико-биологического прогнозирования ущерба, причиняемого здоровью под воздействием таких НЧ. При такой оценке необходимо учитывать продемонстрированную возможность селенсодержащих наночастиц оказывать влияние на метаболомный профиль и субхроническое токсическое действие на организм теплокровных животных.

Изменение содержания лизофосфатидилинозитолов, впервые продемонстрированное нами в ответ на воздействие селена, может служить отправной точкой для поиска предикторов ранней диагностики нарушений, опосредованных воздействием изученных НЧ.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Experimental research into metallic and metal oxide nanoparticle toxicity *in vivo* / B.A. Katsnelson, L.I. Privalova, M.P. Sutunkova, I.A. Minigalieva, V.B. Gurvich, V.Ya. Shur, E.V. Shishkina, O.H. Makeyev [et al.] // Bioactivity of Engineered Nanoparticles. – 2017. – Chapter 11. – P. 259–319.
2. Maroney M.J., Hondal R.J. Selenium versus sulfur: Reversibility of chemical reactions and resistance to permanent oxidation in proteins and nucleic acids // Free Radic. Biol. Med. – 2018. – Vol. 127. – P. 228–237. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.035
3. Use of an antiarrhythmic drug against acute selenium toxicity / Y.U. Mercan, Y. Başbuğan, A. Uyar, A.U. Kömüroğlu, Ö.F. Keleş // J. Trace Elem. Med. Biol. – 2020. – Vol. 59. – P. 126471. DOI: 10.1016/j.jtemb.2020.126471
4. Redox-active selenium compounds – from toxicity and cell death to cancer treatment / S. Misra, M. Boylan, A. Selvam, J.E. Spallholz, M. Björnstedt // Nutrients. – 2015. – Vol. 7, № 5. – P. 3536–3556. DOI: 10.3390/nu7053536
5. Полубояринов П.А., Елистратов Д.Г., Швец В.И. Метаболизм и механизм токсичности селенсодержащих препаратов, используемых для коррекции дефицита микроэлемента селена // Тонкие химические технологии. – 2019. – Т. 14, № 1. – С. 5–24. DOI: 10.32362/2410-6593-2019-14-1-5-24
6. Steinbrenner H., Duntas L.H., Rayman M.P. The role of selenium in type-2 diabetes mellitus and its metabolic comorbidities // Redox Biol. – 2022. – Vol. 50. – P. 102236. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102236
7. Selenium neurotoxicity in humans: Bridging laboratory and epidemiologic studies / M. Vinceti, J. Mandrioli, P. Borella, B. Michalke, A. Tsatsakis, Y. Finkelstein // Toxicol. Lett. – 2014. – Vol. 230, № 2. – P. 295–303. DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.11.016
8. A selenium species in cerebrospinal fluid predicts conversion to Alzheimer's dementia in persons with mild cognitive impairment / M. Vinceti, A. Chiari, M. Eichmüller, K.J. Rothman, T. Filippini, C. Malagoli, J. Weuve, M. Tondelli [et al.] // Alzheimers Res. Ther. – 2017. – Vol. 9, № 1. – P. 100. DOI: 10.1186/s13195-017-0323-1
9. Long-term selenium exposure / C.J. Diskin, C.L. Tomasso, J.C. Alper, M.L. Glase, S.E. Fliegel // Arch. Intern. Med. – 1979. – Vol. 139, № 7. – P. 824–826.
10. The Functions of Selenium and Selenoproteins Relating to the Liver Diseases / N. Shang, X. Wang, Q. Shu, H. Wang, L. Zhao // J. Nanosci. Nanotechnol. – 2019. – Vol. 19, № 4. – P. 1875–1888. DOI: 10.1166/jnn.2019.16287
11. Toxicological effects of nanoselenium in animals / I. Bano, S. Skalickova, S. Arbab, L. Urbankova, P. Horky // J. Anim. Sci. Biotechnol. – 2022. – Vol. 13, № 1. – P. 72. DOI: 10.1186/s40104-022-00722-2
12. Comparison of short-term toxicity between Nano-Se and selenite in mice / J. Zhang, H. Wang, X. Yan, L. Zhang // Life Sci. – 2005. – Vol. 76, № 10. – P. 1099–1109. DOI: 10.1016/j.lfs.2004.08.015
13. 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. – Vol. 42, № 10. – P. 1524–1533. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.013
14. Zhang J., Wang X., Xu T. Elemental Selenium at Nano Size (Nano-Se) as a Potential Chemopreventive Agent with Reduced Risk of Selenium Toxicity: Comparison with Se-Methylselenocysteine in Mice // Toxicol. Sci. – 2008. – Vol. 101, № 1. – P. 22–31. DOI: 10.1093/toxsci/kfm221
15. Effects of Sub-Lethal Doses of Selenium Nanoparticles on the Health Status of Rats / L. Urbankova, S. Skalickova, M. Pribilova, A. Ridoskova, P. Pelcova, J. Skladanka, P. Horky // Toxics. – 2021. – Vol. 9, № 2. – P. 28. DOI: 10.3390/toxics9020028
16. Systematic acute and subchronic toxicity evaluation of polysaccharide-protein complex-functionalized selenium nanoparticles with anticancer potency / Z. Zhang, Y. Du, T. Liu, K.H. Wong, T. Chen // Biomater. Sci. – 2019. – Vol. 7, № 12. – P. 5112–5123. DOI: 10.1039/c9bm01104h
17. Toxicity of selenium nanoparticles in male Sprague-Dawley rats at supranutritional and nonlethal levels / Y. He, S. Chen, Z. Liu, C. Cheng, H. Li, M. Wang // Life Sci. – 2014. – Vol. 115, № 1–2. – P. 44–51. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.08.023
18. Absorption, distribution, metabolism and excretion of selenium following oral administration of elemental selenium nanoparticles or selenite in rats / K. Loeschner, N. Hadrup, M. Hansen, S.A. Pereira, B. Gammelgaard, L.H. Møller, A. Mortensen, H.R. Lam, E.H. Larsen // Metallomics. – 2014. – Vol. 6, № 2. – P. 330–337. DOI: 10.1039/c3mt00309d
19. Synthesis and comparative assessment of antiradical activity, toxicity, and biodistribution of κ-carrageenan-capped selenium nanoparticles of different size: in vivo and in vitro study / M. Lesnichaya, R. Shendrik, E. Titov, B. Sukhov // IET nanobiotechnology. – 2020. – Vol. 14, № 6. – P. 519–526. DOI: 10.1049/iet-nbt.2020.0023
20. Fernandes A.P., Gandin V. Selenium compounds as therapeutic agents in cancer // Biochim. Biophys. Acta. – 2015. – Vol. 1850, № 8. – P. 1642–1660. DOI: 10.1016/j.bbagen.2014.10.008
21. Нарциссов Р.П. Применение п-нитротетразоли фиолетового для количественной цитохимии дегидрогеназ лимфоцитов человека // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1969. – Т. 56, № 5. – С. 85–91.
22. Correlated three-dimensional light and electron microscopy reveals transformation of mitochondria during apoptosis / M.G. Sun, J. Williams, C. Munoz-Pinedo, G.A. Perkins, J.M. Brown, M.H. Ellisman, D.R. Green, T.G. Frey // Nat. Cell Biol. – 2007. – Vol. 9, № 9. – P. 1057–1065. DOI: 10.1038/ncb1630
23. Wojtczak L. Effect of long-chain fatty acids and acyl-CoA on mitochondrial permeability, transport, and energy-coupling processes // J. Bioenerg. Biomembr. – 1976. – Vol. 8, № 6. – P. 293–311. DOI: 10.1007/BF00765158
24. Accumulation of long-chain acylcarnitine and 3-hydroxy acylcarnitine molecular species in diabetic myocardium: identification of alterations in mitochondrial fatty acid processing in diabetic myocardium by shotgun lipidomics / X. Su, X. Han, D.J. Mancuso, D.R. Abendschein, R.W. Gross // Biochemistry. – 2005. – Vol. 44, № 13. – P. 5234–5245. DOI: 10.1021/bi047773a
25. Carnitine palmitoyltransferase 2 and carnitine/acylcarnitine translocase are involved in the mitochondrial synthesis and export of acylcarnitines / S. Violante, L. Ijlst, H. Te Brinke, I. Tavares de Almeida, R.J.A. Wanders, F.V. Ventura, S.M. Houten // FASEB J. – 2013. – Vol. 27, № 5. – P. 2039–2044. DOI: 10.1096/fj.12-216689
26. Selenium at the redox interface of the genome, metabolome and exposome / J. Fernandes, X. Hu, M. Ryan Smith, Y.-M. Go, D.P. Jones // Free Radic. Biol. Med. – 2018. – Vol. 127. – P. 215–227. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.002

27. Wu T., Tang M. Review of the effects of manufactured nanoparticles on mammalian target organs // *J. Appl. Toxicol.* – 2018. – Vol. 38, № 1. – P. 25–40. DOI: 10.1002/jat.3499
28. Joles J.A., Stroes E.S., Rabelink T.J. Endothelial function in proteinuric renal disease // *Kidney Int. Suppl.* – 1999. – Vol. 71. – P. S57–S61. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1999.07115.x
29. Emerging roles of lysophospholipids in health and disease / S.T. Tan, T. Ramesh, X.R. Toh, L.N. Nguyen // *Progress in Lipid Research.* – 2020. – Vol. 80. – P. 101068. DOI: 10.1016/j.plipres.2020.101068
30. Qin X., Qiu C., Zhao L. Lysophosphatidylcholine perpetuates macrophage polarization toward classically activated phenotype in inflammation // *Cell. Immunol.* – 2014. – Vol. 289, № 1–2. – P. 185–190. DOI: 10.1016/j.cellimm.2014.04.010
31. Apoptotic Cells Induce Migration of Phagocytes via Caspase-3-Mediated Release of a Lipid Attraction Signal / K. Lauber, E. Bohn, S.M. Kröber, Y. Xiao, S.G. Blumenthal, R.K. Lindemann, P. Marini, C. Wiedig [et al.] // *Cell.* – 2003. – Vol. 113, № 6. – P. 717–730. DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00422-7
32. Lysophosphatidylethanolamine Affects Lipid Accumulation and Metabolism in a Human Liver-Derived Cell Line / Y. Yamamoto, T. Sakurai, Z. Chen, N. Inoue, H. Chiba, S.-P. Hui // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14, № 3. – P. 579. DOI: 10.3390/nu14030579
33. Darnell J.C., Osterman D.G., Saltiel A.R. Synthesis of phosphatidylinositol in rat liver microsomes is accompanied by the rapid formation of lysophosphatidylinositol // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1991. – Vol. 1084, № 3. – P. 269–278. DOI: 10.1016/0005-2760(91)90069-t
34. Poccia D.L., Larijani B. Phosphatidylinositol metabolism and membrane fusion. // *Biochem. J.* – 2009. – Vol. 418, № 2. – P. 233–246. DOI: 10.1042/bj20082105
35. Piñeiro R., Falasca M. Lysophosphatidylinositol signalling: new wine from an old bottle // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2012. – Vol. 1821, № 4. – P. 694–705. DOI: 10.1016/j.bbapap.2012.01.009
36. Arifin S.A., Falasca M. Lysophosphatidylinositol Signalling and Metabolic Diseases // *Metabolites.* – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 6. DOI: 10.3390/metabo6010006
37. Novel lysophospholipid receptors: their structure and function / K. Makide, A. Uwamizu, Y. Shinjo, J. Ishiguro, M. Okutani, A. Inoue, J. Aoki // *J. Lipid Res.* – 2014. – Vol. 55, № 10. – P. 1986–1995. DOI: 10.1194/jlr.R046920
38. The L- α -Lysophosphatidylinositol/G Protein-Coupled Receptor 55 System Induces the Development of Nonalcoholic Steatosis and Steatohepatitis / M.F. Fondevila, U. Fernandez, M.J. Gonzalez-Rellan, N. Da Silva Lima, X. Buque, A. Gonzalez-Rodriguez, C. Alonso, M. Iruarrizaga-Lejarreta [et al.] // *Hepatology.* – 2021. – Vol. 73, № 2. – P. 606–624. DOI: 10.1002/hep.31290
39. The oncogenic lysophosphatidylinositol (LPI) /GPR55 signaling / A. Calvillo-Robledo, R.D. Cervantes-Villagrana, P. Morales, B.A. Marichal-Cancino // *Life Sci.* – 2022. – Vol. 301. – P. 120596. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120596

Оценка влияния наночастиц оксида селена на морфофункциональное состояние печени (экспериментальные данные) / Ю.В. Рябова, М.П. Сутункова, А.И. Чемезов, И.А. Минигалиева, Т.В. Бушуева, И.Г. Шеломенцев, С.В. Клинова, Р.Р. Сахаутдинова // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 1. – С. 147–156. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.14

UDC 613.6.02

DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.14.eng

Read
online



Research article

EFFECTS OF SELENIUM OXIDE NANOPARTICLES ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE LIVER: EXPERIMENTAL DATA

**Yu.V. Ryabova, M.P. Sutunkova, A.I. Chemezov, I.A. Minigalieva,
T.V. Bushueva, I.G. Shelomentsev, S.V. Klinova, R.R. Sakhautdinova**

Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers,
30 Popova Str., Yekaterinburg, 620014, Russian Federation

Copper smelters are the sources of emission of complex aerosols containing, inter alia, selenium-containing nanoparticles (NPs). It is very difficult to adequately estimate the hazard posed by such particles since available data on them are scarce and have been obtained in comparatively few experimental studies with rather contradicting results.

The aim of our study was to determine toxic health effects of selenium-containing nanoparticles more precisely with a focus on liver as a target organ.

Liver toxicity following exposure to suspended selenium oxide nanoparticles was investigated in a sub-chronic experiment on outbred male albino rats. The suspension was prepared by laser ablation of 99%-pure selenium plates. We examined ultrastructural changes by electron microscopy, did cytological and histological analyses of the liver, biochemical blood testing and metabolomic blood screening.

We observed lesions in the liver and inhibited secretory functions at various levels, from molecular to organismic, in the exposed animals. The microscopic examination showed that the number of normal and normal-vesicular mitochondria in liver cells went down by 7.78 %, $p < 0.05$; the metabolomic screening established lower levels of glycocholic acid in blood serum, $p < 0.001$; levels of alanine aminotransferase in blood serum grew by 30 %, $p < 0.05$; the number of acaryotic hepatocytes demonstrated a 3.1-fold increase, $p < 0.05$, according to the results of histological assessment of liver specimens. The touch smears of the liver examined showed a 2.2-fold increase in the number of degenerated hepatocytes ($p < 0.05$).

These experimental data can be used to estimate a potential hazard of selenium-containing nanoparticles within social-hygienic monitoring and biomedical predictions of health damage caused by exposure to such NPs. Altered levels of lysophosphatidylinositol can be a marker of exposure to the examined NPs and necessitate the search for early diagnostic predictors of associated health disorders.

Keywords: toxicity, hazard assessment, nanoparticles, selenium, liver, mechanism of action, *in vivo*, experiment.

References

1. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Minigalieva I.A., Gurvich V.B., Shur V.Ya., Shishkina E.V., Makeyev O.H. [et al.]. Experimental research into metallic and metal oxide nanoparticle toxicity *in vivo*. *Bioactivity of Engineered Nanoparticles*, 2017, chapter 11, pp. 259–319.
2. Maroney M.J., Hondal R.J. Selenium versus sulfur: Reversibility of chemical reactions and resistance to permanent oxidation in proteins and nucleic acids. *Free Radic. Biol. Med.*, 2018, vol. 127, pp. 228–237. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.035
3. Mercan Y.U., Başbuğan Y., Uyar A., Kömüroğlu A.U., Keleş Ö.F. Use of an antiarrhythmic drug against acute selenium toxicity. *J. Trace Elem. Med.*, 2020, vol. 59, pp. 126471. DOI: 10.1016/j.jtemb.2020.126471
4. Misra S., Boylan M., Selvam A., Spallholz J.E., Björnstedt M. Redox-active selenium compounds – from toxicity and cell death to cancer treatment. *Nutrients*, 2015, vol. 7, no. 5, pp. 3536–3556. DOI: 10.3390/nu7053536
5. Poluboyarinov P.A., Elistratov D.G., Shvets V.I. Metabolism and mechanism of toxicity of selenium-containing supplements used for optimizing human selenium status. *Tonkie khimicheskie tekhnologii*, 2019, vol. 14, no. 1, pp. 5–24. DOI: 10.32362/2410-6593-2019-14-1-5-24 (in Russian).
6. Steinbrenner H., Duntas L.H., Rayman M.P. The role of selenium in type-2 diabetes mellitus and its metabolic comorbidities. *Redox Biol.*, 2022, vol. 50, pp. 102236. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102236
7. Vinceti M., Mandrioli J., Borella P., Michalke B., Tsatsakis A., Finkelstein Y. Selenium neurotoxicity in humans: Bridging laboratory and epidemiologic studies. *Toxicol. Lett.*, 2014, vol. 230, no. 2, pp. 295–303. DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.11.016
8. Vinceti M., Chiari A., Eichmüller M., Rothman K.J., Filippini T., Malagoli C., Weuve J., Tondelli M. [et al.]. A selenium species in cerebrospinal fluid predicts conversion to Alzheimer's dementia in persons with mild cognitive impairment. *Alzheimers Res. Ther.*, 2017, vol. 9, no. 1, pp. 100. DOI: 10.1186/s13195-017-0323-1
9. Diskin C.J., Tomasso C.L., Alper J.C., Glase M.L., Fliegel S.E. Long-term selenium exposure. *Arch. Intern. Med.*, 1979, vol. 139, no. 7, pp. 824–826.
10. Shang N., Wang X., Shu Q., Wang H., Zhao L. The Functions of Selenium and Selenoproteins Relating to the Liver Diseases. *J. Nanosci. Nanotechnol.*, 2019, vol. 19, no. 4, pp. 1875–1888. DOI: 10.1166/jnn.2019.16287
11. Bano I., Skalickova S., Arbab S., Urbankova L., Horky P. Toxicological effects of nanoselenium in animals. *J. Anim. Sci. Biotechnol.*, 2022, vol. 13, no. 1, pp. 72. DOI: 10.1186/s40104-022-00722-2
12. Zhang J., Wang H., Yan X., Zhang L. Comparison of short-term toxicity between Nano-Se and selenite in mice. *Life Sci.*, 2005, vol. 76, no. 10, pp. 1099–1109. DOI: 10.1016/j.lfs.2004.08.015
13. 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, vol. 42, no. 10, pp. 1524–1533. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.013
14. Zhang J., Wang X., Xu T. Elemental Selenium at Nano Size (Nano-Se) as a Potential Chemopreventive Agent with Reduced Risk of Selenium Toxicity: Comparison with Se-Methylselenocysteine in Mice. *Toxicol. Sci.*, 2008, vol. 101, no. 1, pp. 22–31. DOI: 10.1093/toxsci/kfm221

© Ryabova Yu.V., Sutunkova M.P., Chemezov A.I., Minigalieva I.A., Bushueva T.V., Shelomentsev I.G., Klinova S.V., Sakhautdinova R.R., 2023

Yuliya V. Ryabova – Junior Researcher at the Department of Toxicology and Bioprophylaxis (e-mail: ryabovaiuvi@gmail.com; tel.: +7 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2677-0479>).

Marina P. Sutunkova – Doctor of Medical Sciences, director (e-mail: sutunkova@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>).

Aleksei I. Chemezov – Researcher at the Department of Molecular Biology and Electron Microscopy (e-mail: chemezov@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6167-7347>).

Ilzira A. Minigalieva – Doctor of Biological Sciences, Head of the Department of Toxicology and Bioprophylaxis (e-mail: ilzira-minigalieva@yandex.ru; tel.: +7 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0097-7845>).

Tatiana V. Bushueva – Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory Diagnostics Department (e-mail: bushueva@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5872-2001>).

Ivan G. Shelomentsev – Researcher at the Department of Molecular Biology and Electron Microscopy (e-mail: shelomentsev@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8795-8777>).

Svetlana V. Klinova – Researcher at the Department of Toxicology and Bioprophylaxis (e-mail: klinova.svetlana@gmail.com; tel.: +7 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0927-4062>).

Renata R. Sakhautdinova – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Laboratory and Diagnostic Technologies (e-mail: sahautdinova@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2726-9259>).

15. Urbankova L., Skalickova S., Pribilova M., Ridoskova A., Pelcova P., Skladanka J., Horky P. Effects of Sub-Lethal Doses of Selenium Nanoparticles on the Health Status of Rats. *Toxics*, 2021, vol. 9, no. 2, pp. 28. DOI: 10.3390/toxics9020028
16. Zhang Z., Du Y., Liu T., Wong K.H., Chen T. Systematic acute and subchronic toxicity evaluation of polysaccharide-protein complex-functionalized selenium nanoparticles with anticancer potency. *Biomater. Sci.*, 2019, vol. 7, no. 12, pp. 5112–5123. DOI: 10.1039/c9bm01104h
17. He Y., Chen S., Liu Z., Cheng C., Li H., Wang M. Toxicity of selenium nanoparticles in male Sprague-Dawley rats at supranutritional and nonlethal levels. *Life Sci.*, 2014, vol. 115, no. 1–2, pp. 44–51. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.08.023
18. Loeschner K., Hadrup N., Hansen M., Pereira S.A., Gammelgaard B., Møller L.H., Mortensen A., Lam H.R., Larsen E.H. Absorption, distribution, metabolism and excretion of selenium following oral administration of elemental selenium nanoparticles or selenite in rats. *Metallomics*, 2014, vol. 6, no. 2, pp. 330–337. DOI: 10.1039/c3mt00309d
19. Lesnichaya M., Shendrik R., Titov E., Sukhov B. Synthesis and comparative assessment of antiradical activity, toxicity, and biodistribution of κ-carrageenan-capped selenium nanoparticles of different size: in vivo and in vitro study. *IET nanobiotechnology*, 2020, vol. 14, no. 6, pp. 519–526. DOI: 10.1049/iet-nbt.2020.0023
20. Fernandes A.P., Gandin V. Selenium compounds as therapeutic agents in cancer. *Biochim. Biophys. Acta*, 2015, vol. 1850, no. 8, pp. 1642–1660. DOI: 10.1016/j.bbagen.2014.10.008
21. Nartsissov R.P. Применение n-нитротетразоли фioletovogo dlya kolichestvennoi tsitokhimii degidrogenaz limfotsitov cheloveka [Application of n-nitrotetrazole violet for quantitative cytochemistry of human lymphocyte dehydrogenases]. *Arkhiv anatomii, gistolozii i embriologii*, 1969, vol. 56, no. 5, pp. 85–91 (in Russian).
22. Sun M.G., Williams J., Munoz-Pinedo C., Perkins G.A., Brown J.M., Ellisman M.H., Green D.R., Frey T.G. Correlated three-dimensional light and electron microscopy reveals transformation of mitochondria during apoptosis. *Nat. Cell Biol.*, 2007, vol. 9, no. 9, pp. 1057–1065. DOI: 10.1038/ncb1630
23. Wojtczak L. Effect of long-chain fatty acids and acyl-CoA on mitochondrial permeability, transport, and energy-coupling processes. *J. Bioenerg. Biomembr.*, 1976, vol. 8, no. 6, pp. 293–311. DOI: 10.1007/BF00765158
24. Su X., Han X., Mancuso D.J., Abendschein D.R., Gross R.W. Accumulation of long-chain acylcarnitine and 3-hydroxy acylcarnitine molecular species in diabetic myocardium: identification of alterations in mitochondrial fatty acid processing in diabetic myocardium by shotgun lipidomics. *Biochemistry*, 2005, vol. 44, no. 13, pp. 5234–5245. DOI: 10.1021/bi047773a
25. Violante S., Ijlst L., Te Brinke H., Tavares de Almeida I., Wanders R.J.A., Ventura F.V., Houten S.M. Carnitine palmitoyltransferase 2 and carnitine/acylcarnitine translocase are involved in the mitochondrial synthesis and export of acylcarnitines. *FASEB J.*, 2013, vol. 27, no. 5, pp. 2039–2044. DOI: 10.1096/fj.12-216689
26. Fernandes J., Hu X., Ryan Smith M., Go Y.-M., Jones D.P. Selenium at the redox interface of the genome, metabolome and exposome. *Free Radic. Biol. Med.*, 2018, vol. 127, pp. 215–227. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.002
27. Wu T., Tang M. Review of the effects of manufactured nanoparticles on mammalian target organs. *J. Appl. Toxicol.*, 2018, vol. 38, no. 1, pp. 25–40. DOI: 10.1002/jat.3499
28. Joles J.A., Stroes E.S., Rabelink T.J. Endothelial function in proteinuric renal disease. *Kidney Int. Suppl.*, 1999, vol. 71, pp. S57–S61. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1999.07115.x
29. Tan S.T., Ramesh T., Toh X.R., Nguyen L.N. Emerging roles of lysophospholipids in health and disease. *Progress in Lipid Research*, 2020, vol. 80, pp. 101068. DOI: 10.1016/j.plipres.2020.101068
30. Qin X., Qiu C., Zhao L. Lysophosphatidylcholine perpetuates macrophage polarization toward classically activated phenotype in inflammation. *Cell. Immunol.*, 2014, vol. 289, no. 1–2, pp. 185–190. DOI: 10.1016/j.cellimm.2014.04.010
31. Lauber K., Bohn E., Kröber S.M., Xiao Y., Blumenthal S.G., Lindemann R.K., Marini P., Wiedig C. [et al.]. Apoptotic Cells Induce Migration of Phagocytes via Caspase-3-Mediated Release of a Lipid Attraction Signal. *Cell*, 2003, vol. 113, no. 6, pp. 717–730. DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00422-7
32. Yamamoto Y., Sakurai T., Chen Z., Inoue N., Chiba H., Hui S.-P. Lysophosphatidylethanolamine Affects Lipid Accumulation and Metabolism in a Human Liver-Derived Cell Line. *Nutrients*, 2022, vol. 14, no. 3, pp. 579. DOI: 10.3390/nu14030579
33. Darnell J.C., Osterman D.G., Saltiel A.R. Synthesis of phosphatidylinositol in rat liver microsomes is accompanied by the rapid formation of lysophosphatidylinositol. *Biochim. Biophys. Acta*, 1991, vol. 1084, no. 3, pp. 269–278. DOI: 10.1016/0006-2760(91)90069-t
34. Poccia D.L., Larjani B. Phosphatidylinositol metabolism and membrane fusion. *Biochem. J.*, 2009, vol. 418, no. 2, pp. 233–246. DOI: 10.1042/bj20082105
35. Piñeiro R., Falasca M. Lysophosphatidylinositol signalling: New wine from an old bottle. *Biochim. Biophys. Acta*, 2012, vol. 1821, no. 4, pp. 694–705. DOI: 10.1016/j.bbalip.2012.01.009
36. Arifin S.A., Falasca M. Lysophosphatidylinositol Signalling and Metabolic Diseases. *Metabolites*, 2016, vol. 6, no. 1, pp. 6. DOI: 10.3390/metabolites6010006
37. Makide K., Uwamizu A., Shinjo Y., Ishiguro J., Okutani M., Inoue A., Aoki J. Novel lysophospholipid receptors: their structure and function. *J. Lipid Res.*, 2014, vol. 55, no. 10, pp. 1986–1995. DOI: 10.1194/jlr.R046920
38. Fondevila M.F., Fernandez U., Gonzalez-Rellán M.J., Da Silva Lima N., Buque X., Gonzalez-Rodríguez A., Alonso C., Irizarriaga-Lejarreta M. [et al.]. The L- α -Lysophosphatidylinositol/G Protein-Coupled Receptor 55 System Induces the Development of Nonalcoholic Steatosis and Steatohepatitis. *Hepatology*, 2021, vol. 73, no. 2, pp. 606–624. DOI: 10.1002/hep.31290
39. Calvillo-Robledo A., Cervantes-Villagrana R.D., Morales P., Marichal-Cancino B.A. The oncogenic lysophosphatidylinositol (LPI)/GPR55 signaling. *Life Sci.*, 2022, vol. 301, pp. 120596. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120596

Ryabova Yu.V., Sutunkova M.P., Chemezov A.I., Minigaliева I.A., Bushueva T.V., Shelomentsev I.G., Klinova S.V., Sakhautdinova R.R. Effects of selenium oxide nanoparticles on the morphofunctional state of the liver: experimental data. *Health Risk Analysis*, 2023, no. 1, pp. 147–156. DOI: 10.2166/health.risk/2023.1.14.eng

Получена: 15.09.2022

Одобрена: 03.02.2023

Принята к публикации: 10.03.2023