

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

УДК 613.6.02

DOI: 10.21668/health.risk/2025.2.10

Читать
онлайн



Научная статья

К ОЦЕНКЕ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО РИСКА ДОЗАЗАВИСИМЫХ ЭФФЕКТОВ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА СЕЛЕНА

М.П. Сутункова^{1,2}, И.А. Минигалиева¹, В.Г. Панов^{1,3}, Т.В. Махорина¹,
М.С. Унесихина¹, И.Г. Шеломенцев¹, Р.Р. Сахаутдинова¹

¹Екатеринбургский медицинский – научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, Российская Федерация, 620014, г. Екатеринбург, ул. Попова, 30

²Уральский государственный медицинский университет, Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 2

³Институт промышленной экологии Уральского отделения Российской академии наук, Российская Федерация, 620108, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 20

Наночастицы селена (НЧ Se) нашли широкое применение во многих отраслях хозяйственной деятельности человека. В связи с этим необходимо прогнозировать и оценивать возникающие потенциальные риски здоровью. Нанотоксиканты могут оказывать воздействие на организм, вызывая негативные эффекты, имеющие нелинейную зависимость проявляющихся эффектов от дозы токсического вещества. Не выработано единого мнения о LD₅₀ НЧ Se. В исследованиях, посвященных изучению дозозависимой реакции печени на различные экспозиции наночастиц селена, присутствуют противоречивые данные.

Изучены и описаны потенциально опасные для здоровья дозозависимые эффекты в печени под воздействием наночастиц оксида селена в субхроническом эксперименте с применением математических моделей.

Экспозиция моделировалась на крысах-самцах в возрасте 3–4 месяцев по 12 животных в каждой группе. Для изучения зависимости «доза – ответная реакция» использовано три уровня доз наночастиц оксида селена, и суммарная доза воздействия на массу тела в течение всего периода субхронической экспозиции составила 3,6, 18 и 36 мг/кг. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (протокол № 2 от 20.04.2021).

Выявлена нетипичная дозоответная зависимость изменений в печени от наноксидов селена. Наблюдались выраженные изменения в митохондриях клеток печени, нарушенный баланс ферментов крови и клеточного состава печени, что может указывать на повреждение органа и нарушение секреторных функций под действием низких и средних концентраций наночастиц оксида селена.

Полученные данные могут быть использованы в рамках определения стандартов химической безопасности наночастиц оксида селена и в оценке риска здоровью.

Ключевые слова: наночастицы, *in vivo*, доза – эффект, оксид селена, гепатотоксичность, клетки Купфера, гепатоциты, риск здоровью.

© Сутункова М.П., Минигалиева И.А., Панов В.Г., Махорина Т.В., Унесихина М.С., Шеломенцев И.Г., Сахаутдинова Р.Р., 2025

Сутункова Марина Петровна – доктор медицинских наук, директор; заведующий кафедрой гигиены и медицины труда (e-mail: sutunkova@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>).

Минигалиева Ильзира Амировна – доктор биологических наук, заведующий отделом токсикологии и биопрофилактики (e-mail: ilzira@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0097-7845>).

Панов Владимир Григорьевич – кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник отдела токсикологии и биопрофилактики; доцент кафедры математического анализа и теории функций (e-mail: panov.wladimir@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6718-3217>).

Махорина Татьяна Владимировна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории научных основ биопрофилактики (e-mail: lisa430@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6126-9706>).

Унесихина Мария Сергеевна – младший научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии (e-mail: unesihinams@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5576-365X>).

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

Сахаутдинова Рената Рашидовна – кандидат медицинских наук, заведующий ДЛО НПО «Лабораторно-диагностических технологий» (e-mail: sahautdinova@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2726-9259>).

Образование наночастиц селена (НЧ Se) является следствием хозяйственной деятельности человека: в металлургической, химической промышленности [1], изготовлении керамики, стекла, электроники. Использование НЧ Se для обогащения продуктов питания и пищевых добавок [2], в качестве средств доставки лекарств [3], антибактериальных и противораковых препаратов [4–7], а также для профилактики заболеваний у сельскохозяйственных животных [8, 9] и при выращивании растений может подвергать риску развития заболеваний, связанных с избыточным накоплением соединений селена в организме, не только у работников вредных производств, но и населения. Анализируя эффекты биологической активности наноразмерного селена, необходимо учитывать токсическую составляющую НЧ, определяемую физическими свойствами и специфическими характеристиками НЧ-образующего химического элемента. В зависимости от дозы и времени экспозиции НЧ Se проявляют про- или антиоксидантную активность [4, 5, 10]. Экспериментально доказано, что более мелкие НЧ Se (6,8 нм) обладают большей проникающей способностью и накоплением в органах, большей активностью в замещении серы в серосодержащих белках, участвуя в синтезе селенпротеинов [4, 11]. Преодоление гематоэнцефалического барьера мелкими НЧ Se (6,8 нм) приводит к уменьшению количества астроглиальных клеток [4], в то время как более крупные НЧ Se проявляют нейропротекторные свойства, увеличивая количество нейронов [10]. Известны негативные токсические проявления НЧ Se. В результате 28 дней перорального введения крысам НЧ Se 0,5 мг/кг м.т. в день развивается локальная алопеция, снижается прирост массы тела, увеличивается относительная масса печени [12]. Интенсивнее, чем у взрослых, накопление НЧ Se происходит у молодых особей, преимущественно в печени, почках, яйцках [13]. НЧ Se накапливаются в печени [4, 14, 15], почках [4, 15], мышцах, желудке, в крови [15]. НЧ Se потенциально токсичны для репродуктивной системы [16]. Одним из ключевых органов-мишеней для НЧ Se является печень. При участии печени происходит преобразование НЧ Se в селеноцистеин и селенометионин и включение в состав ферментов [17]. В результате прооксидантной [18] и антиоксидантной активности НЧ Se [19] происходит биоаккумуляция продуктов перекисного окисления липидов в печени [15]. Результаты дозозависимого воздействия НЧ Se на печень представляются противоречивыми: неоднозначно изменяются функциональная активность и гистологическая картина печени. В одних случаях активность в крови аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), альбумина сохранялась без изменений: в 90-дневном эксперименте на рыбах при дозе 0,25, 0,5 и 1 мг НЧ Se/кг рациона [9]. Не наблюдалось отличий в активности АСТ и щелочной фосфатазы (ЩФ) при поступлении в течение 28 дней НЧ Se, содержащей

0,5, 1,5, 3,0 и 5,0 мг Se/кг с едой у крыс, выявлено значительное снижение активности АЛТ по сравнению с контрольной группой во всех экспонированных группах и снижение активности супероксиддисмутазы в печени в группе, получавшей НЧ Se при 5 мг Se/кг (929 ± 103 ед/мл) [14]. В ряде работ отмечено аналогичное изолированное снижение АЛТ или в комбинации с АСТ [20, 22]. Повышение трансаминаз было отмечено в 28-дневных экспериментах на мышах при введении НЧ Se (70–90 нм) перорально 1; 4 мг/кг [23] и через зонд в дозе 1/10–1/5 LD₅₀ (LD₅₀ 88,76 Se мг/кг) [24]. Сообщения о повышении трансаминаз [16, 25] и повышении активности ЩФ [15] под воздействием НЧ Se получены в более ранних работах.

Дозозависимое состояние паренхимы печени наблюдалось при гистопатологическом исследовании от отсутствия [12] или легких дистрофических изменений в группах крыс, получавших 28 дней НЧ Se 0,5–3,0 мг Se/кг [14] и в течение 14 дней 2,0; 4,0 мг/кг м.т [16], до легких мультифокальных аутолитических повреждений с признаками застоя в группе, получавшей НЧ Se с 5,0 мг Se/кг [14], и разрушения гепатоцитов [16].

Разная степень токсичности неодинакова для разных наноразмерных соединений селена [26], по этой причине могут наблюдаться экспериментальные различия в показателях прироста массы тела, активности печеночных и селензависимых ферментов, изменений антиоксидантной системы организма и выраженности гистологических повреждений. По-прежнему остается открытым вопрос о полуметальной дозе НЧ Se, что может быть обусловлено выбором различных биологических объектов для исследований (рыбы, индюки, мыши, крысы). Но даже для животных одного вида нет четких показателей LD₅₀: для мышей диапазон находится от 61,6 мг Se/кг LD₅₀ линии ICR, SPF [27] до 2000 мг/кг [4].

Цель исследования – изучение и описание потенциально опасных для здоровья дозозависимых эффектов в печени под воздействием наночастиц оксида селена в субхроническом эксперименте с применением математических моделей.

Материалы и методы. Характеристика наночастиц и суспензии. Наночастицы оксида селена (НЧ SeO) в форме суспензии на водной основе получены в центре коллективного пользования Уральского федерального университета им. Б.Н. Ельцина. Методом сканирующей электронной микроскопии определены: близкая к сферической форма и диаметр НЧ SeO 37–65 нм (рис. 1). Концентрация наночастиц в суспензии подтверждена при высоком дзета-потенциале до 42 мВ на анализаторе размеров Zetasizer Nano ZS (Malvern Panalytical, Великобритания) и составила 0,25 мг/мл SeO.

Лабораторные животные и экспериментальная экспозиция. Исследование проводилось на аутидных 3–4-месячных самцах крыс с массой тела 200–270 г. Для исследований были сформированы

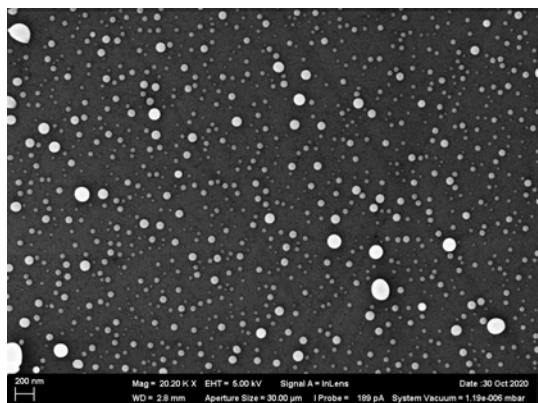


Рис. 1. НЧ SeO в суспензии (сканирующая электронная микроскопия, увеличение $\times 20\,200$)

три экспериментальные группы с различной суммарной дозой воздействия НЧ SeO и одна контрольная группа по 12 животных в каждой. Субхроническая экспозиция моделировалась на протяжении шести недель последовательными внутрибрюшными инъекциями стабильной суспензии НЧ SeO 3 раза в неделю. Группе «НЧ SeO 3,6» экспонировали суммарную дозу 3,6 мг/кг НЧ SeO, группе «НЧ SeO 18» – 18 мг/кг НЧ SeO, группе «НЧ SeO 36» – 36 мг/кг НЧ SeO, группе «Контроль» – деионизированную воду. Поскольку о LD_{50} НЧ селена нет единого мнения, подбор доз и способа введения проведен в предварительном эксперименте с учетом использования химически чистых НЧ SeO для получения суспензии аналогично ранее проведенным нами работам [28]. Полученные результаты сопоставимы с данными других исследовательских групп [21, 25].

Ограничением исследования послужило использование животных одного вида и пола.

Работа согласована с локальным этическим комитетом ФБУН «Екатеринбургский медицинский – научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий», протокол № 2 от 20.04.2021.

По окончании эксперимента проводился биохимический анализ сыворотки крови на анализаторе Cobas Integra 400 plus Roche (Швейцария) с применением готовых диагностических наборов для определения трансаминаз и ЩФ.

Морфологические исследования клеток и ткани печени. С целью выявления морфологических изменений печени во всех группах животных по окончании эксперимента были проведены исследования цитологических препаратов. Мазки-отпечатки печени окрашивались по Лейшману. При последующей световой микроскопии при увеличении $\times 100$ и $\times 1000$ на микроскопе Primo Star (Carl Zeiss, Германия) с видеокамерой визуализации USCMOS на 300 клеток просчитывались процентный состав клеток и количество клеток с различными повреждениями.

Изучена гистологическая картина печени крыс в контрольной группе и группе «НЧ SeO 36», получившей максимальную испытываемую дозу 36 мг/кг

НЧ SeO. Морфометрические исследования безъядерных гепатоцитов и Купферовских клеток проводили с применением сетки Автандилова.

Электронная микроскопия. С использованием режима STEM в сканирующем электронном микроскопе высокого разрешения «Hitachi REGULUS SU8220» (Hitachi High-Technologies Corp, Япония) определялась ультраструктурная характеристика повреждения клеток согласно классификации Mei G. Sun [13]. На основании топологических характеристик внутренней мембраны митохондрий (количества крист, однородности и плотности матрикса) выделяли нормальные митохондрии (тип А) и вариант нормально-везикулярных митохондрий (тип В), а также патологические формы: везикулярные (тип С), везикулярно-вздутые (тип D), вздутые (тип Е).

Математическое моделирование и статистическая обработка. На основании полученных в эксперименте общепринятых, отражающих изменение функционального состояния печени показателей построена зависимость токсических эффектов в печени от суммарной дозы НЧ SeO с использованием четырех функций:

- модифицированная функция Хилла (1), введенная в работе [29]:

$$y = \left(b_0 + \frac{b_1 + b_2 x^{b_3}}{1 + (b_4 x)^{b_5}} \right) (1 + b_6 x^{b_7}), \quad (1)$$

где $b_0, \dots, b_7$ – параметры, определяемые методом наименьших квадратов по экспериментальным данным;

- гиперболическая функция (2), связанная с уравнением Михаэлиса – Ментен, которое используется, например, для описания скорости ферментативных реакций [15]:

$$y = \frac{b_0 + b_1 x}{b_2 + b_3 x}; \quad (2)$$

- линейная комбинация полиномов Чебышёва (3). Полиномы Чебышёва (первого рода) определяются следующим равенством:

$$T_n(x) = \sum_{k=0}^{[n/2]} C_n^{2k} (x^2 - 1)^k x^{n-2k}, \quad (3)$$

где $[n/2]$ – целая часть числа $n/2$, C_n^{2k} – число сочетаний из n по $2k$.

- модифицированная модель дозоответной зависимости Джонсон – Ловетт [29, 30]:

$$y = b_0 + \frac{b_1}{1 + b_2 e^{b_3 x}} + \frac{b_4}{1 + b_5 e^{b_6 x}}. \quad (4)$$

Статистическая значимость межгрупповых различий средних значений всех величин оценивалась с помощью t -критерия Стьюдента ($p < 0,05$) и Манна – Уитни.

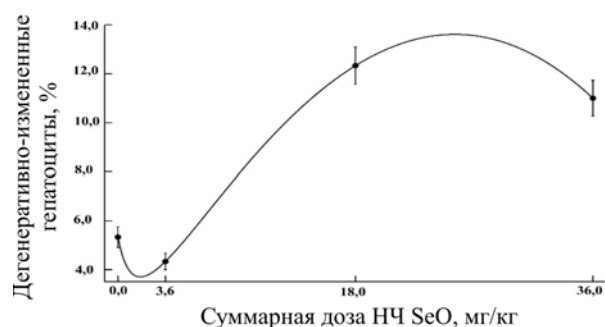


Рис. 2. Изменение содержания ДИГ в мазках-отпечатках печени под влиянием НЧ SeO (данные приведены как среднее $\pm$ ошибка среднего)

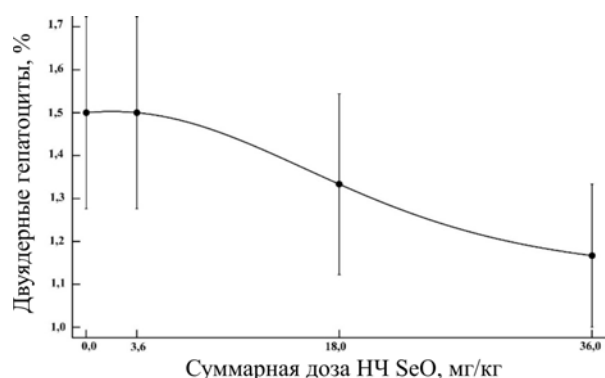


Рис. 3. Изменение содержания ДГ в мазках-отпечатках печени экспонированных животных под влиянием НЧ SeO (данные приведены как среднее $\pm$ ошибка среднего)

Результаты и их обсуждение. Анализ повреждающих эффектов НЧ SeO в печени проведен на различных структурных уровнях: субклеточном, клеточном, тканевом и органном.

Ультроструктурное исследование клеток печени электронной микроскопией выявило снижение количества митохондрий типа А и В, относимых Meі G. Sup к нормальному морфотипу [13], с $94,82 \pm 0,95\%$ в контроле до $87,44 \pm 1,14\%$ в группе «НЧ SeO 36» с максимальной суммарной дозой НЧ SeO 36 мг/кг ($p < 0,05$).

После воздействия на крыс НЧ SeO были обнаружены изменения на клеточном и тканевом уровне. При микроскопии в гистологических препаратах печени отмечено увеличение содержания безъядерных гепатоцитов и клеток Купфера (КК) в группе «НЧ SeO 36» ($p < 0,01$).

Одним из проявлений повреждающего эффекта под действием НЧ SeO было увеличение количества дегенеративно-измененных гепатоцитов (ДИГ) (рис. 2). Нарастание процента ДИГ под действием увеличения суммарной концентрации НЧ SeO описано графиком с использованием линейной комбинации полиномов Чебышёва (формула (3)).

В мазках-отпечатках печени при наименьшей испытуемой дозе НЧ SeO 3,6 мг/кг наблюдается незначительное снижение процента ДИГ, но при суммарной дозе НЧ SeO 18 мг/кг выявляется максимальное количество поврежденных гепатоцитов

($p < 0,05$), которое незначимо снижается при действии 36 мг/кг НЧ SeO. Подобная немонотонность ответа биологических объектов отмечена в работах других авторов [31–34].

Нелинейность графиков зависимости ДИГ от концентрации НЧ SeO объясняется токсическими повреждающими механизмами НЧ SeO в печени. При низких дозах выбранной нами экспозиции (3,6 мг/кг м.т.) НЧ SeO могут потребляться организмом для синтеза селенсодержащих ферментов – тиоредоксинредуктазы, фосфолипидгидропероксидглютаминпероксидазы, глутатионпероксидазы [17] – и не представляют серьезной опасности. При кратном (в 5 раз) увеличении нагрузки НЧ SeO происходит повреждение митохондрий, нарушение генетического аппарата клеток, повреждение клеток продуктами окислительного стресса, ранний апоптоз [15, 35].

Одновременно с этим наблюдается снижение репаративного потенциала печени. В регенерации печени задействованы гепатоциты, составляющие более 60 % клеточной популяции печени [36], синусоидальные клетки, на 50 % представленные КК и лейкоцитами, клетки соединительной ткани и внеклеточный матрикс [37].

Способность к регенерации печени оценивалась по содержанию КК, лейкоцитов и двуядерных гепатоцитов (ДГ) в мазках-отпечатках (рис. 3–6). Полученная функция (формула (4)) для ДГ с использованием модифицированной модели Джонсон – Ловетт [30] демонстрирует сниженный репаративный потенциал на фоне накопления НЧ SeO. Согласно современным представлениям, появление двуядерных клеток происходит в результате митоза гепатоцитов без цитотомии либо amitotического деления гепатоцитов и сопровождается репаративную регенерацию поврежденной печени [38].

При отсутствии реакции при низких испытуемых дозах НЧ SeO выявлена устойчивая тенденция к снижению содержания ДГ при кратном увеличении суммарной дозы НЧ до 18 и 36 мг/кг.

При наименьшей испытуемой дозе экспозиции НЧ SeO (3,6 мг/кг) процент ДГ сохраняется на уровне, сопоставимом с контрольной группой. При увеличении нагрузки НЧ SeO (18 и 36 мг/кг) на клетки печени наряду с увеличением процента ДИГ (рис. 2) происходит уменьшение процентного содержания ДГ (рис. 3), отражающее снижение репаративной способности печени ($p < 0,01$).

В ответ на повреждение клеток печени в зону воспаления привлекаются макрофаги. Представителями макрофагального сообщества являются КК и поступающие с током крови моноциты и нейтрофильные лейкоциты (НЛ). Для описания дозозависимого эффекта НЧ SeO на содержание КК в мазках-отпечатках печени применен вариант с линейной комбинацией полиномов Чебышёва (формула (3)).

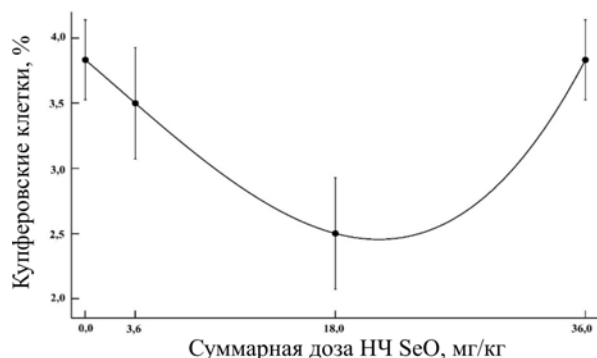


Рис. 4. Изменение содержания Купферовских макрофагов в мазках-отпечатках печени экспонированных животных под влиянием НЧ SeO (данные приведены как среднее $\pm$ ошибка среднего)

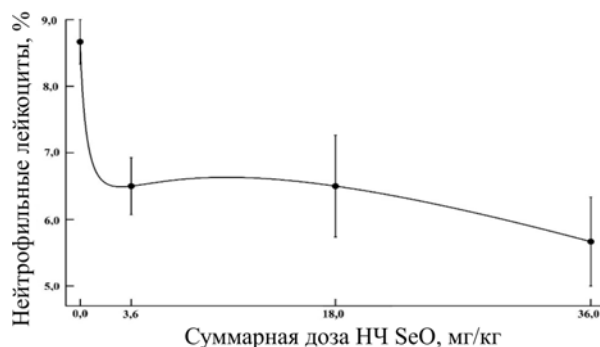


Рис. 5. Изменение содержания НЛ в мазках-отпечатках печени под влиянием НЧ SeO (данные приведены как среднее $\pm$ ошибка среднего)

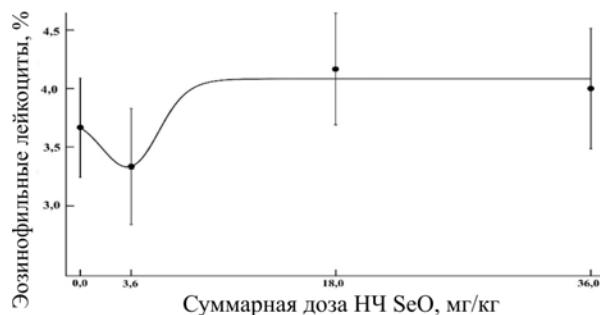


Рис. 6. Изменение содержания ЭЛ в мазках-отпечатках печени под влиянием НЧ SeO (данные приведены как среднее $\pm$ ошибка среднего)

Процентное содержание КК в мазках-отпечатках печени значимо снижается при нагрузке НЧ SeO 3,6 мг/кг и имеет более выраженный характер при концентрации 18 мг/кг ($p < 0,05$), однако при достижении концентрации 36 мг/кг количество КК возвращается к исходным, сравнимым с контрольными значениям (рис. 4). Количественное восстановление КК объясняется пролиферацией *in situ* [39], притоком и дифференцировкой в тканевые макрофаги моноцитов крови [40, 41]. При повреждении клеток в очаг воспаления привлекаются КК и лейкоциты крови (моноциты, НЛ и эозинофильные лейкоциты (ЭЛ)), которые играют немаловажную функцию в макрофагальной деструкции поврежденных клеток и

замещении дегенеративных клеток на новые клетки и даже другие ткани [38]. При незначительных повреждениях, происходящих в течение длительного периода, возможно формирование очага хронического воспаления и замещение тканей на соединительнотканную с очагами фиброза. Поэтому так важно прогнозирование повреждающих эффектов.

При сопоставлении графиков ДИГ (рис. 2) и КК (рис. 4) становится очевидным, что колебания количества КК могут быть связаны с деструкцией гепатоцитов под действием НЧ SeO и репаративными процессами в печени, которые поддерживаются пролиферацией КК и притоком извне. В период восстановительной регенерации печени полиморфноядерные лейкоциты, КК и эндотелиоциты секретируют металлопротеиназы (коллагеназы, желатиназы, эластазы и другие протеиназы), изменяя плотность внеклеточного матрикса для доставки регуляторных сигналов всем клеткам печени (цитокинов) [42, 43]. Максимальное снижение КК при экспозиции НЧ SeO 18 мг/кг можно связать не только с прямым токсическим действием НЧ на клетки, но и с их миграцией в лимфатические узлы, связанной с антигенпрезентирующей функцией.

При дефиците макрофагов к процессу удаления разрушенных клеток подключаются клетки крови (НЛ и ЭЛ), изменение процента которых связано с активацией воспалительного дегенеративного процесса в печени. Привлечение НЛ в поврежденную печень происходит с помощью медиаторов воспаления [38]. НЛ сами выделяют достаточное количество хемоаттрактантов для привлечения других клеток. Организмом поддерживается необходимая и достаточная для поддержания очага воспаления популяция НЛ.

В мазках-отпечатках для описания зависимости процентного содержания НЛ (рис. 5) от суммарной нагрузки НЧ SeO использовали модель [29] на основе функции Хилла (формула (1)), которая отражала тенденцию к снижению доли НЛ в мазке вследствие токсического действия на них НЧ.

Сопоставимое снижение в форме плато процентного содержания НЛ в мазках-отпечатках печени происходит на малых (3,6 мг/кг) и средних (18 мг/кг) экспонированных дозах НЧ SeO, которое усугубляется при более высоких суммарных дозах (36 мг/кг) ($p < 0,05$).

Снижение процентного содержания НЛ при малых экспонированных дозах (3,6 мг/кг) приводит к мобилизации организма в виде незначительного подъема процентного содержания эозинофилов (рис. 6) в мазках-отпечатках печени на более высоких дозах экспозиции (18 и 36 мг/кг) НЧ SeO. Дозоответная зависимость [30] для ЭЛ, показана на рис. 6.

График дозозависимого изменения содержания ЭЛ в мазках-отпечатках печени примечателен тем, что колебания процентного содержания ЭЛ в отпечатках связаны с формированием воспалительного ответа. Разрушение ЭЛ при наименьшей испытываемой

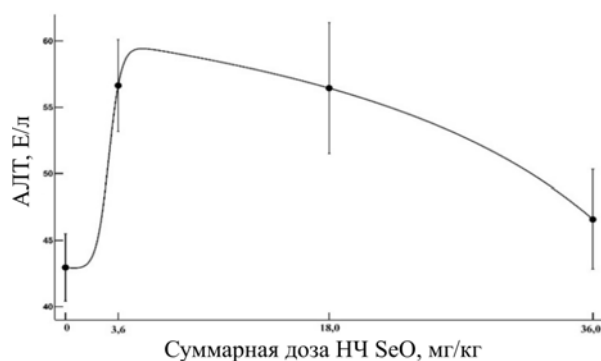


Рис. 7. Изменение активности АЛТ в крови под влиянием НЧ SeO (данные приведены как среднее $\pm$ ошибка среднего)

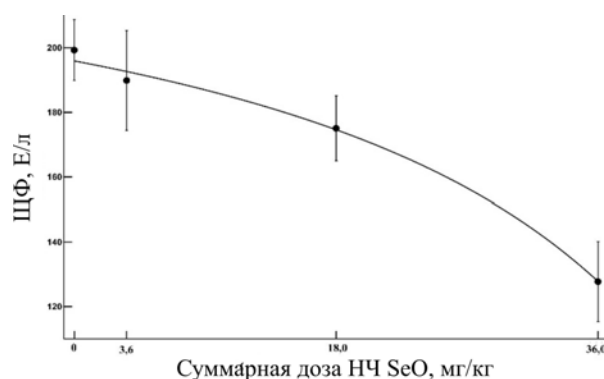


Рис. 8. Изменение активности ЩФ в крови под влиянием НЧ SeO (данные приведены как среднее $\pm$ ошибка среднего)

мой дозе НЧ SeO 3,6 мг/кг с высвобождением цитотоксических гранул ЭЛ способствует, с одной стороны, разрушению тканей, а с другой стороны, с высвобождением интерлейкина-4 (IL-4) стимулируется регенерация печени [44, 45]. Полученные результаты, представленные нелинейными функциями, объяснимы с позиции регулирования процессов в печени мигрирующими клетками системы крови и иммунной системы [38]. Эти клетки, продуцируя цитокины (интерлейкины, хемокины, ростовые факторы) и посредством контактного взаимодействия, контролируют экспрессию рецепторов различных клеток печени, предопределяя в ней процесс регенерации [46].

Нарушение функционирования жизненно важных органов и систем, создающих угрозу жизни и здоровью, связано со способностью НЧ проникать в кровеносное русло и в клетки различных органов [47]. Печень известна своей детоксикационной способностью и хорошим кровоснабжением и является органом-мишенью для НЧ SeO [35]. У экспонированных НЧ SeO животных наблюдается изменение функциональной активности печени, что прослеживается на примере ферментов сыворотки крови. Сохранение ДИГ на уровне 11,0–12,33 % создает предпосылки для увеличения выхода ферментов в кровь.

При повреждении клеток в межклеточную жидкость выходят ферменты, сначала находящиеся в цитозоле и лизосомах, а при более глубоком повреждении находящиеся в митохондриях, рибосомах и ядре этих клеток. Чем больше очаг и глубина повреждения, тем большая концентрация фермента попадает в межклеточное пространство и кровь.

Для оценки влияния НЧ SeO на активность АЛТ и ЩФ в сыворотке крови при построении зависимости «доза – эффект» использованы модифицированная модель Джонсон – Ловетт [30] для АЛТ (рис. 7) и модель, приближенная к уравнению Михаэлиса – Ментен, для ЩФ (рис. 8).

Полученные в ходе эксперимента с НЧ SeO реакции организма «доза – эффект» имели немонотонный характер, что вполне объяснимо с позиции многокомпонентности биологической системы. При рассмотрении графиков зависимости активности АЛТ и процентного содержания ДИГ клеток прослеживается взаимосвязь между увеличением концентрации раздражителя и изменениями концентрации АЛТ и дегенеративных гепатоцитов. При незначительном снижении содержания ДИГ на низких концентрациях раздражителя резко увеличивается содержание АЛТ в крови. Наблюдаемая немонотонность обеих функций связана с повреждающим действием НЧ SeO на клетки печени и выбросом маркера цитолиза АЛТ. Однако при наименьших испытуемых дозах НЧ SeO резкое увеличение активности АЛТ сопровождалось незначительным ростом доли ДИГ, в то время как зависимости этих показателей на средней и высокой испытуемых дозах однотипно снижаются ($p < 0,05$). Резкий подъем активности АЛТ становится объяснимым при сопоставлении графиков изменения доли НЛ и ЭЛ¹, КК в мазках-отпечатках печени и АЛТ (см. рис. 4–7). Вклад этих клеток, вернее их разрушение [20], вследствие токсического влияния НЧ SeO увеличивает концентрацию цитозольного фермента АЛТ при низкой дозе НЧ 3,6 мг/кг.

С токсическим действием НЧ SeO на клетки эпителия желчевыводящих путей связано дозозависимое снижение концентрации ЩФ в сыворотке крови во всех группах, экспонированных с НЧ SeO.

Несмотря на то что основной вклад в увеличение ЩФ в крови вносится разрушенными эпителиальными клетками (желчевыводящих путей, кишечника, щеточной каемки почек, костной ткани), необходимо отметить роль клеток миелоидного ряда, в том числе НЛ и ЭЛ, в изменении концентрации ЩФ в крови. Поступление ЩФ в кровь, сопровождающее разрушение клеток эпителия желчевыводящих путей, может усиливаться за счет разрушения НЛ и ЭЛ, что проявляется при экспозиции НЧ SeO 3,6 мг/кг (см. рис. 5, 6). Наиболее выраженное снижение активности ЩФ наблюдалось при наибольшей испытуемой дозе SeO 36 мг/кг в группе

¹ Кишкун А.А., Беганская Л.А. Клиническая лабораторная диагностика: уч. пособие: 2 т. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 1000 с.

«НЧ SeO 36» (рис. 8) ($p < 0,05$). Вероятно, дозозависимое снижение активности ЩФ с увеличением экспонируемого НЧ SeO связано с недостатком цинка и магния, входящих в состав фермента, но данные о конкурентных взаимодействиях между магнием / цинком и селеном отсутствуют.

Изменения структуры митохондрий клеток печени, нарушенный баланс ферментов крови и клеточного состава печени могут указывать на повреждение печени и нарушение ее функций под действием НЧ SeO. Математическое моделирование может использоваться в оценке дозозависимого общетоксического действия на уровне клеток, тканей, органов и для анализа риска здоровью.

Выводы:

1. Выявлена нетипичная дозоответная зависимость изменений в печени для НЧ SeO. НЧ SeO-зависимости «доза – эффект» нелинейны и описываются немонотонными функциями для показателей: процентное содержание ЭЛ, НЛ, КК, ДИГ, активность ферментов АЛТ и ЩФ.

2. Доказана эффективность применения математических моделей, построенных на основе линейной комбинации полиномов Чебышёва, уравнения

Михаэлиса – Ментен, модифицированных функции Хилла и модели Джонсон – Ловетт для описания дозозависимых негативных эффектов, вызываемых воздействием НЧ SeO.

3. Наибольшую опасность представляют токсические эффекты на низких (3,6 мг/кг м.т.) и средних (18 мг/кг м.т.) тестируемых дозах НЧ SeO, что подтверждается изменениями показателей активности АЛТ и ЩФ, процентного содержания ДИГ и КК.

4. Максимально выражены негативные эффекты экспонируемой дозы 36 мг/кг м.т. НЧ SeO для процентного содержания ДГ и НЛ в печени.

Таким образом, при разработке стандартов химической безопасности и оценке рисков здоровью необходимо учитывать, что при субхроническом поступлении наибольшее количество выраженных токсических эффектов и опасность развития патологических нарушений наблюдаются на низких и средних тестируемых дозах НЧ SeO.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Tsivileva O., Pozdnyakov A., Ivanova A. Polymer Nanocomposites of Selenium Biofabricated Using Fungi // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26, № 12. – P. 3657. DOI: 10.3390/molecules26123657
2. Selenium Analysis and Speciation in Dietary Supplements Based on Next-Generation Selenium Ingredients / D. Constantescu-Aruxandei, R.M. Frîncu, L. Capră, F. Oancea // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10, № 10. – P. 1466. DOI: 10.3390/nu10101466
3. Therapeutic applications of selenium nanoparticles / A. Khurana, S. Tekula, M.A. Saifi, P. Venkatesh, C. Godugu // *Bio-med. Pharmacother.* – 2019. – Vol. 111. – P. 802–812. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.146
4. 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 Nanobio-technol.* – 2020. – Vol. 14, № 6. – P. 519–526. DOI: 10.1049/iet-nbt.2020.0023
5. Dual-Targeted Selenium Nanoparticles for Synergistic Photothermal Therapy and Chemotherapy of Tumors / X. Fang, C. Li, L. Zheng, F. Yang, T. Chen // *Chem. Asian J.* – 2018. – Vol. 13, № 8. – P. 996–1004. DOI: 10.1002/asia.201800048
6. Synthesis, toxicity evaluation and determination of possible mechanisms of antimicrobial effect of arabinogalactane-capped selenium nanoparticles / M. Lesnichaya, A. Perfilova, O. Nozhkina, A. Gazizova, I. Graskova // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2022. – Vol. 69. – P. 126904. DOI: 10.1016/j.jtemb.2021.126904
7. Духновский Е.А. Применение наночастиц селена в онкологии (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2023. – Т. 12, № 2. – С. 34–43. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-2-34-43
8. 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
9. Selenium Nanoparticles Act Potentially on the Growth Performance, Hemato-Biochemical Indices, Antioxidative, and Immune-Related Genes of European Seabass (*Dicentrarchus labrax*) / M.F. Abd El-Kader, A.F. Fath El-Bab, M.F. Abd-Elghany, A.-W.A. Abdel-Warith, E.M. Younis, M.A.O. Dawood // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2021. – Vol. 199, № 8. – P. 3126–3134. DOI: 10.1007/s12011-020-02431-1
10. Selenium nanoparticles derived from *Proteus mirabilis* YC801 alleviate oxidative stress and inflammatory response to promote nerve repair in rats with spinal cord injury / X. Liu, Y. Mao, S. Huang, W. Li, W. Zhang, J. An, Y. Jin, J. Guan [et al.] // *Regen. Biomater.* – 2022. – Vol. 9. – P. rbac042. DOI: 10.1093/rb/rbac042
11. Safety of selenium exposure and limitations of selenoprotein maximization: Molecular and epidemiologic perspectives / M. Vinceti, T. Filippini, E. Jablonska, Y. Saito, L.A. Wise // *Environ. Res.* – 2022. – Vol. 211. – P. 113092. DOI: 10.1016/j.envres.2022.113092
12. Subacute oral toxicity investigation of selenium nanoparticles and selenite in rats / N. Hadrup, K. Loeschner, K. Mandrup, G. Ravn-Haren, H.L. Frandsen, E.H. Larsen, H.R. Lam, A. Mortensen // *Drug Chem. Toxicol.* – 2019. – Vol. 42, № 1. – P. 76–83. DOI: 10.1080/01480545.2018.1491589
13. Age-Dependent Assessment of Selenium Nanoparticles: Biodistribution and Toxicity Study in Young and Adult Rats / H. Singh, J. Kaur, A.K. Datusalia, S. Naqvi // *Nanomedicine (Lond.)*. – 2023. – Vol. 18, № 27. – P. 2021–2038. DOI: 10.2217/nnm-2023-0204
14. 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
15. 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. Hyrup Møller, A. Mortensen, H.R. Lam, E.H. Larsen // *Metallomics*. – 2014. – Vol. 6, № 2. – P. 330–337. DOI: 10.1039/c3mt00309d

16. 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
17. Chaudière J. Biological and Catalytic Properties of Selenoproteins // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 12. – P. 10109. DOI: 10.3390/ijms241210109
18. Lesnichaya M., Karpova E., Sukhov B. Effect of high dose of selenium nanoparticles on antioxidant system and biochemical profile of rats in correction of carbon tetrachloride-induced toxic damage of liver // *Colloids Surf. B Biointerfaces.* – 2021. – Vol. 197. – P. 111381. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2020.111381
19. Dumore N.S., Mukhopadhyay M. Antioxidant properties of aqueous selenium nanoparticles (ASenPs) and its catalysts activity for 1, 1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) reduction // *Journal of Molecular Structure.* – 2020. – Vol. 1205. – P. 127637. DOI: 10.1016/j.molstruc.2019.127637
20. Histopathological assessment of protective effects of selenium nanoparticles on rat hepatocytes exposed to Gamma radiation / A. Sohrabi, A.A. Tehrani, S. Asri-Rezaei, A. Zeinali, M. Norouzi // *Vet. Res. Forum.* – 2020. – Vol. 11, № 4. – P. 347–353. DOI: 10.30466/vrf.2018.93499.2260
21. 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
22. Comparing the Influences of Selenium Nanospheres, Sodium Selenite, and Biological Selenium on the Growth Performance, Blood Biochemistry, and Antioxidative Capacity of Growing Turkey Pullets / S.E. Ibrahim, M.H. Alzawqari, Y.Z. Eid, M. Zommara, A.M. Hassan, M.A.O. Dawood // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2022. – Vol. 200, № 6. – P. 2915–2922. DOI: 10.1007/s12011-021-02894-w
23. Dose-dependent hepatic toxicity and oxidative stress on exposure to nano and bulk selenium in mice / P. Kondaparthi, M. Deore, S. Naqvi, S.J.S. Flora // *Environ. Sci. Pollut. Res.* – 2021. – Vol. 28, № 38. – P. 53034–53044. DOI: 10.1007/s11356-021-14400-9
24. Pilot study of toxicological safety evaluation in acute and 28-day studies of selenium nanoparticles decorated by polysaccharides from *Sargassum fusiforme* in Kunming mice / H. Zhao, C. Liu, J. Song, X. Fan // *J. Food Sci.* – 2022. – Vol. 87, № 9. – P. 4264–4279. DOI: 10.1111/1750-3841.16289
25. 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 // *Toxicol. Sci.* – 2008. – Vol. 101, № 1. – P. 22–31. DOI: 10.1093/toxsci/kfm221
26. Selenium Nanoparticles: A Comprehensive Examination of Synthesis Techniques and Their Diverse Applications in Medical Research and Toxicology Studies / S. Sampath, V. Sunderam, M. Manjusha, Z. Dlamini, A.V. Lawrance // *Molecules.* – 2024. – Vol. 29, № 4. – P. 801. DOI: 10.3390/molecules29040801
27. 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
28. Оценка влияния на биоэнергетические процессы клеток наночастиц селена как фактора химического риска производства и окружающей среды для здоровья / Ю.В. Рябова, М.П. Сутункова, А.И. Чemezov, И.А. Минигалиева, Т.В. Бушуева, И.Г. Шеломенцев, С.В. Клинова // *Здоровье населения и среда обитания – ЗНКО.* – 2022. – № 9. – С. 29–34. DOI: 10.35627/2219-5238/2022-30-9-29-34
29. Some Peculiarities in the Dose Dependence of Separate and Combined In Vitro Cardiotoxicity Effects Induced by CdS and PbS Nanoparticles With Special Attention to Hormesis Manifestations / V. Panov, I. Minigalieva, T. Bushueva, E. Fröhlich, C. Meindl, M. Absenger-Novak, V. Shur, E. Shishkina [et al.] // *Dose Response.* – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 1559325820914180. DOI: 10.1177/1559325820914180
30. Mathematical Modeling of Plant Allelopathic Hormesis Based on Ecological-Limiting-Factor Models / Y. Liu, X. Chen, S. Duan, Y. Feng, M. An // *Dose Response.* – 2010. – Vol. 9, № 1. – P. 117–129. DOI: 10.2203/dose-response.09-050.Liu
31. Weiss B. The intersection of neurotoxicology and endocrine disruption // *Neurotoxicology.* – 2012. – Vol. 33, № 6. – P. 1410–1419. DOI: 10.1016/j.neuro.2012.05.014
32. Predicting Hormetic Effects of Ionic Liquid Mixtures on Luciferase Activity Using the Concentration Addition Model / H.-L. Ge, S.-S. Liu, X.-W. Zhu, H.-L. Liu, L.-J. Wang // *Environ. Sci. Technol.* – 2011. – Vol. 45, № 4. – P. 1623–1629. DOI: 10.1021/es1018948
33. Modeling non-monotonic dose–response relationships: Model evaluation and hormetic quantities exploration / X.-W. Zhu, S.-S. Liu, L.-T. Qin, F. Chen, H.-L. Liu // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* – 2013. – Vol. 89. – P. 130–136. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2012.11.022
34. Nweke C.O., Ogbonna C.J. Statistical models for biphasic dose-response relationships (hormesis) in toxicological studies // *Ecotoxicology and Environmental Contamination.* – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. 39–55. DOI: 10.5132/eec.2017.01.06
35. Prooxidation and Cytotoxicity of Selenium Nanoparticles at Nonlethal Level in Sprague–Dawley Rats and Buffalo Rat Liver Cells / H. Wang, Y. He, L. Liu, W. Tao, G. Wang, W. Sun, X. Pei, Z. Xiao [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 7680276. DOI: 10.1155/2020/7680276
36. Recent advances in 2D and 3D in vitro systems using primary hepatocytes, alternative hepatocyte sources and non-parenchymal liver cells and their use in investigating mechanisms of hepatotoxicity, cell signaling and ADME / P. Godoy, N.J. Hewitt, U. Albrecht, M.E. Andersen, N. Ansari, S. Bhattacharya, J.G. Bode, J. Bolleyn [et al.] // *Arch. Toxicol.* – 2013. – Vol. 87, № 8. – P. 1315–1530. DOI: 10.1007/s00204-013-1078-5
37. Bilzer M., Roggel F., Gerbes A.L. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease // *Liver Int.* – 2006. – Vol. 26, № 10. – P. 1175–1186. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01342.x
38. Unveiling the power of microenvironment in liver regeneration: an in-depth overview / Y. Hu, R. Wang, N. An, C. Li, Q. Wang, Y. Cao, C. Li, J. Liu, Y. Wang // *Front. Genet.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1332190. DOI: 10.3389/fgene.2023.1332190
39. Bone marrow-derived monocytes give rise to self-renewing and fully differentiated Kupffer cells. / C.L. Scott, F. Zheng, P. De Baetselier, L. Martens, Y. Saey, S. De Prijck, S. Lippens, C. Abels [et al.] // *Nat. Commun.* – 2016. – Vol. 7. – P. 10321. DOI: 10.1038/ncomms10321

40. Combination of Mass Cytometry and Imaging Analysis Reveals Origin, Location, and Functional Repopulation of Liver Myeloid Cells in Mice / B.A. David, R.M. Rezende, M.M. Antunes, M. Morais Santos, M.A. Freitas Lopes, A. Barros Diniz, R. Vaz Sousa Pereira, S. Cozzer Marchesi [et al.] // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 151, № 6. – P. 1176–1191. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.08.024
41. Wang J., Kubes P. A Reservoir of Mature Cavity Macrophages that Can Rapidly Invade Visceral Organs to Affect Tissue Repair // *Cell*. – 2016. – Vol. 165, № 3. – P. 668–678. DOI: 10.1016/j.cell.2016.03.009
42. Kanta J. Collagen matrix as a tool in studying fibroblastic cell behavior // *Cell Adh. Migr.* – 2015. – Vol. 9, № 4. – P. 308–316. DOI: 10.1080/19336918.2015.1005469
43. Strategies and endpoints of antifibrotic drug trials: Summary and recommendations from the AASLD Emerging Trends Conference, Chicago, June 2014 / N.J. Torok, J.A. Dranoff, D. Schuppan, S.L. Friedman // *Hepatology*. – 2015. – Vol. 62, № 2. – P. 627–634. DOI: 10.1002/hep.27720
44. Eosinophils secrete IL-4 to facilitate liver regeneration / Y.P.S. Goh, N.C. Henderson, J.E. Heredia, A.R. Eagle, J.I. Odegaard, N. Lehwald, K.D. Nguyen, D. Sheppard [et al.] // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. – 2013. – Vol. 110, № 24. – P. 9914–9919. DOI: 10.1073/pnas.1304046110
45. Novel IL-4/IL-13/EGF-dependent crosstalk between eosinophils and macrophages controls liver regeneration after ischaemia and reperfusion injury / Y. Yang, L. Xu, C. Atkins, L. Kuhlman, J. Zhao, J.-M. Jeong, Y. Wen, N. Moreno [et al.] // *Gut*. – 2024. – Vol. 73, № 9. – P. 1543–1553. DOI: 10.1136/gutjnl-2024-332033
46. Michalopoulos G.K., Bhushan B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2021. – Vol. 18, № 1. – P. 40–55. DOI: 10.1038/s41575-020-0342-4
47. The Toxicity Phenomenon and the Related Occurrence in Metal and Metal Oxide Nanoparticles: A Brief Review From the Biomedical Perspective / S. Attarilar, J. Yang, M. Ebrahimi, Q. Wang, J. Liu, Y. Tang, J. Yang // *Front. Bioeng. Biotechnol.* – 2020. – Vol. 8. – P. 822. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00822

К оценке потенциального риска дозозависимых эффектов гепатотоксичности наночастиц оксида селена / М.П. Сутункова, И.А. Минигалиева, В.Г. Панов, Т.В. Махорина, М.С. Унесихина, И.Г. Шеломенцев, Р.Р. Сахаутдинова // Анализ риска здоровью. – 2025. – № 2. – С. 114–125. DOI: 10.21668/health.risk/2025.2.10

UDC 613.6.02

DOI: 10.21668/health.risk/2025.2.10.eng



Research article

ON ASSESSING THE POTENTIAL RISK OF DOSE-DEPENDENT HEPATOTOXIC EFFECTS OF SELENIUM OXIDE NANOPARTICLES

**M.P. Sutunkova^{1,2}, I.A. Minigalieva¹, V.G. Panov^{1,3}, T.V. Makhorina¹,
M.S. Unesikhina¹, I.G. Shelomentsev¹, R.R. Sakhautdinova¹**

¹Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 30 Popov St., Yekaterinburg, 620014, Russian Federation

²Ural State Medical University, 3 Repin St., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation

³Institute of Industrial Ecology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 20 Sofia Kovalevskaya St., Yekaterinburg, 620990, Russian Federation

Selenium nanoparticles (Se NPs) have found wide application in many human economic activities. Therefore, it is necessary to predict and assess emerging potential health risks. Nanotoxicants can affect the body causing negative effects that have a non-linear dependence on the dose of a toxic substance. There is no consensus on the LD₅₀ of Se NPs. Recent data on the dose-dependent liver response to different exposures of selenium nanoparticles are contradictory.

The aim is to study and characterize potentially adverse dose-dependent effects in the liver under exposure to selenium oxide nanoparticles in a subchronic experiment using mathematical models.

Exposure was modeled on male rats aged 3 to 4 months, 12 animals in each group. We used three levels of selenium nanoxide doses for subchronic exposure: 3.6, 18, and 36 mg/kg. The research was approved by the Local Ethics Committee of the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers (Protocol No. 2 of April 20, 2021).

We observed an atypical dose-response relationship between selenium nanoxide exposure and hepatic changes. The negative effects included pronounced changes in mitochondria of liver cells as well as an imbalance of blood enzymes and

cellular composition of the liver, which may indicate damage to the organ and impaired secretory functions following the exposure to low and moderate concentrations of SeO nanoparticles.

Our findings can be used for determining chemical safety standards for selenium oxide nanoparticles and assessing their health risks.

Keywords: nanoparticles, in vivo, dose-effect, selenium oxide, hepatotoxicity, Kupffer cells, hepatocytes, health risk.

References

1. Tsivileva O., Pozdnyakov A., Ivanova A. Polymer Nanocomposites of Selenium Biofabricated Using Fungi. *Molecules*, 2021, vol. 26, no. 12, pp. 3657. DOI: 10.3390/molecules26123657
2. Constantinescu-Aruxandei D., Frîncu R.M., Capră L., Oancea F. Selenium Analysis and Speciation in Dietary Supplements Based on Next-Generation Selenium Ingredients. *Nutrients*, 2018, vol. 10, no. 10, pp. 1466. DOI: 10.3390/nu10101466
3. Khurana A., Tekula S., Saifi M.A., Venkatesh P., Godugu C. Therapeutic applications of selenium nanoparticles. *Biomed. Pharmacother.*, 2019, vol. 111, pp. 802–812. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.146
4. 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 Nano-biotechnol.*, 2020, vol. 14, no. 6, pp. 519–526. DOI: 10.1049/iet-nbt.2020.0023
5. Fang X., Li C., Zheng L., Yang F., Chen T. Dual-Targeted Selenium Nanoparticles for Synergistic Photothermal Therapy and Chemotherapy of Tumors. *Chem. Asian J.*, 2018, vol. 13, no. 8, pp. 996–1004. DOI: 10.1002/asia.201800048
6. Lesnichaya M., Perfilova A., Nozhkina O., Gazizova A., Graskova I. Synthesis, toxicity evaluation and determination of possible mechanisms of antimicrobial effect of arabinogalactane-capped selenium nanoparticles. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 2022, vol. 69, pp. 126904. DOI: 10.1016/j.jtemb.2021.126904
7. Dukhnovsky E.A. Application of Selenium Nanoparticles in Oncology (Review). *Drug development and registration*, 2023, vol. 12, no. 2, pp. 34–43. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-2-34-43 (in Russian).
8. 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
9. Abd El-Kader M.F., Fath El-Bab A.F., Abd-Elghany M.F., Abdel-Warith A.-W.A., Younis E.M., Dawood M.A.O. Selenium Nanoparticles Act Potentially on the Growth Performance, Hemato-Biochemical Indices, Antioxidative, and Immune-Related Genes of European Seabass (*Dicentrarchus labrax*). *Biol. Trace Elem. Res.*, 2021, vol. 199, no. 8, pp. 3126–3134. DOI: 10.1007/s12011-020-02431-1
10. Liu X., Mao Y., Huang S., Li W., Zhang W., An J., Jin Y., Guan J. [et al.]. Selenium nanoparticles derived from *Proteus mirabilis* YC801 alleviate oxidative stress and inflammatory response to promote nerve repair in rats with spinal cord injury. *Regen. Biomater.*, 2022, vol. 9, pp. rbac042. DOI: 10.1093/rb/rbac042
11. Vinceti M., Filippini T., Jablonska E., Saito Y., Wise L.A. Safety of selenium exposure and limitations of selenium protein maximization: Molecular and epidemiologic perspectives. *Environ. Res.*, 2022, vol. 211, pp. 113092. DOI: 10.1016/j.envres.2022.113092
12. Hadrup N., Loeschner K., Mandrup K., Ravn-Haren G., Frandsen H.L., Larsen E.H., Lam H.R., Mortensen A. Subacute oral toxicity investigation of selenium nanoparticles and selenite in rats. *Drug Chem. Toxicol.*, 2019, vol. 42, no. 1, pp. 76–83. DOI: 10.1080/01480545.2018.1491589
13. Singh H., Kaur J., Datusalia A.K., Naqvi S. Age-Dependent Assessment of Selenium Nanoparticles: Biodistribution and Toxicity Study in Young and Adult Rats. *Nanomedicine (Lond.)*, 2023, vol. 18, no. 27, pp. 2021–2038. DOI: 10.2217/nmm-2023-0204

© Sutunkova M.P., Minigalieva I.A., Panov V.G., Makhorina T.V., Unesikhina M.S., Shelomentsev I.G., Sakhautdinova R.R., 2025
Marina P. Sutunkova – Doctor of Medical Sciences, director; Head of the Department of Occupational Hygiene and Medicine (e-mail: sutunkova@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>).

Ilzira A. Minigalieva – Doctor of Biological Sciences, Head of the Department of Toxicology and Bioprophylaxis (e-mail: ilzira@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0097-7845>).

Vladimir G. Panov – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Senior Researcher at the Department of Toxicology and Bioprophylaxis; Associate Professor at the Department of Mathematical Analysis and Function Theory (e-mail: panov.wladimir@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6718-3217>).

Tatyana V. Makhorina – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Department of Toxicology and Bioprophylaxis (e-mail: lisa430@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6126-9706>).

Maria S. Unesikhina – Junior Researcher at the Department of Molecular Biology and Electron Microscopy (e-mail: unesihinams@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5576-365X>).

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

Renata R. Sakhautdinova – Candidate of Medical Sciences, Head of the Diagnostic Laboratory Department, Research and Production Association of Laboratory Diagnostic Technologies (e-mail: sahautdinova@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2726-9259>).

14. 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
15. Loeschner K., Hadrup N., Hansen M., Pereira S.A., Gammelgaard B., Hyrup Møller L., 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
16. 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
17. Chaudière J. Biological and Catalytic Properties of Selenoproteins. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, vol. 24, no. 12, pp. 10109. DOI: 10.3390/ijms241210109
18. Lesnichaya M., Karpova E., Sukhov B. Effect of high dose of selenium nanoparticles on antioxidant system and biochemical profile of rats in correction of carbon tetrachloride-induced toxic damage of liver. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 2021, vol. 197, pp. 111381. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2020.111381
19. Dumore N.S., Mukhopadhyay M. Antioxidant properties of aqueous selenium nanoparticles (ASeNPs) and its catalysts activity for 1, 1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) reduction. *Journal of Molecular Structure*, 2020, vol. 1205, pp. 127637. DOI: 10.1016/j.molstruc.2019.127637
20. Sohrabi A., Tehrani A.A., Asri-Rezaei S., Zeinali A., Norouzi M. Histopathological assessment of protective effects of selenium nanoparticles on rat hepatocytes exposed to Gamma radiation. *Vet. Res. Forum*, 2020, vol. 11, no. 4, pp. 347–353. DOI: 10.30466/vrf.2018.93499.2260
21. 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
22. Ibrahim S.E., Alzawqari M.H., Eid Y.Z., Zommara M., Hassan A.M., Dawood M.A.O. Comparing the Influences of Selenium Nanospheres, Sodium Selenite, and Biological Selenium on the Growth Performance, Blood Biochemistry, and Antioxidative Capacity of Growing Turkey Pullets. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2022, vol. 200, no. 6, pp. 2915–2922. DOI: 10.1007/s12011-021-02894-w
23. Kondaparthi P., Deore M., Naqvi S., Flora S.J.S. Dose-dependent hepatic toxicity and oxidative stress on exposure to nano and bulk selenium in mice. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 2021, vol. 28, no. 38, pp. 53034–53044. DOI: 10.1007/s11356-021-14400-9
24. Zhao H., Liu C., Song J., Fan X. Pilot study of toxicological safety evaluation in acute and 28-day studies of selenium nanoparticles decorated by polysaccharides from *Sargassum fusiforme* in Kunming mice. *J. Food Sci.*, 2022, vol. 87, no. 9, pp. 4264–4279. DOI: 10.1111/1750-3841.16289
25. 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
26. Sampath S., Sunderam V., Manjusha M., Dlamini Z., Lawrance A.V. Selenium Nanoparticles: A Comprehensive Examination of Synthesis Techniques and Their Diverse Applications in Medical Research and Toxicology Studies. *Molecules*, 2024, vol. 29, no. 4, pp. 801. DOI: 10.3390/molecules29040801
27. 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
28. Ryabova Yu.V., Sutunkova M.P., Chemezov A.I., Minigalieva I.A., Bushueva T.V., Shelomentsev I.G., Klinova S.V. Evaluation of Effects of Selenium Nanoparticles as an Occupational and Environmental Chemical Hazard on Cellular Bioenergetic Processes. *ZhNSO*, 2022, no. 9, pp. 29–34. DOI: 10.35627/2219-5238/2022-30-9-29-34 (in Russian).
29. Panov V., Minigalieva I., Bushueva T., Fröhlich E., Meindl C., Absenger-Novak M., Shur V., Shishkina E. [et al.]. Some Peculiarities in the Dose Dependence of Separate and Combined In Vitro Cardiotoxicity Effects Induced by CdS and PbS Nanoparticles With Special Attention to Hormesis Manifestations. *Dose Response*, 2020, vol. 18, no. 1, pp. 1559325820914180. DOI: 10.1177/1559325820914180
30. Liu Y., Chen X., Duan S., Feng Y., An M. Mathematical Modeling of Plant Allelopathic Hormesis Based on Ecological-Limiting-Factor Models. *Dose Response*, 2010, vol. 9, no. 1, pp. 117–129. DOI: 10.2203/dose-response.09-050.Liu
31. Weiss B. The intersection of neurotoxicology and endocrine disruption. *Neurotoxicology*, 2012, vol. 33, no. 6, pp. 1410–1419. DOI: 10.1016/j.neuro.2012.05.014
32. Ge H.-L., Liu S.-S., Zhu X.-W., Liu H.-L., Wang L.-J. Predicting Hormetic Effects of Ionic Liquid Mixtures on Luciferase Activity Using the Concentration Addition Model. *Environ. Sci. Technol.*, 2011, vol. 45, no. 4, pp. 1623–1629. DOI: 10.1021/es1018948
33. Zhu X.-W., Liu S.-S., Qin L.-T., Chen F., Liu H.-L. Modeling non-monotonic dose–response relationships: Model evaluation and hormetic quantities exploration. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 2013, vol. 89, pp. 130–136. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2012.11.022
34. Nweke C.O., Ogbonna C.J. Statistical models for biphasic dose-response relationships (hormesis) in toxicological studies. *Ecotoxicology and Environmental Contamination*, 2017, vol. 12, no. 1, pp. 39–55. DOI: 10.5132/eec.2017.01.06
35. Wang H., He Y., Liu L., Tao W., Wang G., Sun W., Pei X., Xiao Z. [et al.]. Prooxidation and Cytotoxicity of Selenium Nanoparticles at Nonlethal Level in Sprague–Dawley Rats and Buffalo Rat Liver Cells. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2020, vol. 2020, pp. 7680276. DOI: 10.1155/2020/7680276
36. Godoy P., Hewitt N.J., Albrecht U., Andersen M.E., Ansari N., Bhattacharya S., Bode J.G., Bolleyn J. [et al.]. Recent advances in 2D and 3D in vitro systems using primary hepatocytes, alternative hepatocyte sources and non-parenchymal liver

cells and their use in investigating mechanisms of hepatotoxicity, cell signaling and ADME. *Arch. Toxicol.*, 2013, vol. 87, no. 8, pp. 1315–1530. DOI: 10.1007/s00204-013-1078-5

37. Bilzer M., Roggel F., Gerbes A.L. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver Int.*, 2006, vol. 26, no. 10, pp. 1175–1186. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01342.x

38. Hu Y., Wang R., An N., Li C., Wang Q., Cao Y., Li C., Liu J., Wang Y. Unveiling the power of microenvironment in liver regeneration: an in-depth overview. *Front. Genet.*, 2023, vol. 14, pp. 1332190. DOI: 10.3389/fgene.2023.1332190

39. Scott C.L., Zheng F., De Baetselier P., Martens L., Saeys Y., De Prijck S., Lippens S., Abels C. [et al.]. Bone marrow-derived monocytes give rise to self-renewing and fully differentiated Kupffer cells. *Nat. Commun.*, 2016, vol. 7, pp. 10321. DOI: 10.1038/ncomms10321

40. David B.A., Rezende R.M., Antunes M.M., Morais Santos M., Freitas Lopes M.A., Barros Diniz A., Vaz Sousa Pereira R., Cozzer Marchesi S. [et al.]. Combination of Mass Cytometry and Imaging Analysis Reveals Origin, Location, and Functional Repopulation of Liver Myeloid Cells in Mice. *Gastroenterology*, 2016, vol. 151, no. 6, pp. 1176–1191. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.08.024

41. Wang J., Kubes P. Reservoir of Mature Cavity Macrophages that Can Rapidly Invade Visceral Organs to Affect Tissue Repair. *Cell*, 2016, vol. 165, no. 3, pp. 668–678. DOI: 10.1016/j.cell.2016.03.009

42. Kanta J. Collagen matrix as a tool in studying fibroblastic cell behavior. *Cell Adh. Migr.*, 2015, vol. 9, no. 4, pp. 308–316. DOI: 10.1080/19336918.2015.1005469

43. Torok N.J., Dranoff J.A., Schuppan D., Friedman S.L. Strategies and endpoints of antifibrotic drug trials: Summary and recommendations from the AASLD Emerging Trends Conference, Chicago, June 2014. *Hepatology*, 2015, vol. 62, no. 2, pp. 627–634. DOI: 10.1002/hep.27720

44. Goh Y.P.S., Henderson N.C., Heredia J.E., Eagle A.R., Odegaard J.I., Lehwald N., Nguyen K.D., Sheppard D. [et al.]. Eosinophils secrete IL-4 to facilitate liver regeneration. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2013, vol. 110, no. 24, pp. 9914–9919. DOI: 10.1073/pnas.1304046110

45. Yang Y., Xu L., Atkins C., Kuhlman L., Zhao J., Jeong J.-M., Wen Y., Moreno N. [et al.]. Novel IL-4/HB-EGF-dependent crosstalk between eosinophils and macrophages controls liver regeneration after ischaemia and reperfusion injury. *Gut*, 2024, vol. 73, no. 9, pp. 1543–1553. DOI: 10.1136/gutjnl-2024-332033

46. Michalopoulos G.K., Bhushan B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2021, vol. 18, no. 1, pp. 40–55. DOI: 10.1038/s41575-020-0342-4

47. Attarilar S., Yang J., Ebrahimi M., Wang Q., Liu J., Tang Y., Yang J. The Toxicity Phenomenon and the Related Occurrence in Metal and Metal Oxide Nanoparticles: A Brief Review From the Biomedical Perspective. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 2020, vol. 8, pp. 822. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00822

Sutunkova M.P., Minigalieva I.A., Panov V.G., Makhorina T.V., Unesikhina M.S., Shelomentsev I.G., Sakhautdinova R.R. On assessing the potential risk of dose-dependent hepatotoxic effects of selenium oxide nanoparticles. Health Risk Analysis, 2025, no. 2, pp. 114–125. DOI: 10.21668/health.risk/2025.2.10.eng

Получена: 20.03.2025

Одобрена: 21.05.2025

Принята к публикации: 22.06.2025