

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-34-43>
УДК 546.23:616-006.04



Обзорная статья / Review article

Применение наночастиц селена в онкологии (обзор)

Е. А. Духновский ✉

Институт биохимической технологии и нанотехнологии РУДН (ИБХТН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10/2

✉ Контактное лицо: Духновский Евгений Анатольевич. E-mail: eadukh@mail.ru

ORCID: Е. А. Духновский – <https://orcid.org/0000-0002-5353-7739>.

Статья поступила: 26.04.2022

Статья принята в печать: 07.04.2023

Статья опубликована: 25.05.2023

Резюме

Введение. За последнее время под влиянием стремительного развития нанотехнологий, все большее внимание к использованию в биомедицинских целях, в частности для лечения онкологических заболеваний, привлекают наночастицы селена благодаря своим особым физико-химическим свойствам. В обзоре рассмотрены наночастицы селена, которые широко исследуются в области онкологии.

Текст. Данный обзор посвящен анализу научной литературы по исследованию противораковой активности наночастиц селена в отношении клеточных линий рака человека, а также по исследованию их в качестве системы доставки противоопухолевых препаратов. Кроме этого, обсуждаются механизмы противоопухолевой активности наночастиц селена в отношении злокачественных новообразований.

Заключение. В результате проведенного анализа литературных данных установлено, что наночастицы селена демонстрируют весьма неплохое противоопухолевое действие в отношении различных клеточных линий рака человека. Показано, что противоопухолевая активность наночастиц селена преимущественно связана с индукцией внешних и внутренних сигнальных путей апоптоза, который приводит к гибели раковых клеток. Также наночастицы селена являются перспективными системами для доставки разных противоопухолевых препаратов, обеспечивая высокую эффективность и биодоступность лекарственных средств в опухолевые клетки, а также низкую токсичность в отношении здоровых клеток.

Ключевые слова: наночастицы селена, противораковая активность, система доставки лекарств, цитотоксичность, апоптоз

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Автор участвовал в анализе научной литературы, написании и редактировании статьи.

Благодарность. Публикация подготовлена при поддержке Программы стратегического академического лидерства Российского университета дружбы народов.

Для цитирования: Духновский Е. А. Применение наночастиц селена в онкологии. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(2):34–43. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-34-43>

Application of Selenium Nanoparticles in Oncology (Review)

Evgeny A. Dukhnovsky ✉

Institute of Biochemical Technology and Nanotechnology, RUDN University, 10/2, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

✉ Corresponding author: Evgeny A. Dukhnovsky. E-mail: eadukh@mail.ru

ORCID: Evgeny A. Dukhnovsky – <https://orcid.org/0000-0002-5353-7739>.

Received: 26.04.2022

Revised: 07.04.2023

Published: 25.05.2023

Abstract

Introduction. Due to the rapid development of nanotechnology, selenium nanoparticles (NPs) have recently attracted much attention due to their unique physical and chemical properties for biomedical applications, in particular for the treatment of oncological diseases. The review considers the selenium nanoparticles, which are widely studied in the field of oncology.

Text. This review is devoted to the analysis of scientific literature on the anticancer activity of selenium nanoparticles against human cancer cell lines, as well as the application of these nanoparticles as a drug delivery system. Besides, the antitumor mechanisms of selenium nanoparticles against malignant neoplasms are discussed.

Conclusion. According to the results of literary data analysis, it was found that selenium nanoparticles exhibit a good antitumor effect against various human cancer cell lines. It is shown that the antitumor activity of selenium nanoparticles is mainly related to activation of the extrinsic and intrinsic signaling pathways of apoptosis leading to cancer cell death. Also, selenium nanoparticles are promising systems for delivery of various anticancer drugs, providing high efficiency, bioavailability of drugs in tumor cells and minimizing toxicity to healthy cells.

Keywords: selenium nanoparticles, anticancer activity, drug delivery system, cytotoxicity, apoptosis

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. The author participated in the analysis of scientific literature data, writing and editing the article.

Acknowledgment. This publication has been prepared with the support of the Peoples' Friendship University of Russia Strategic Academic Leadership Program.

For citation: Dukhnovsky E. A. Application of selenium nanoparticles in oncology. *Drug development & registration*. 2023;12(2):34–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-34-43>

© Духновский Е. А., 2023

© Dukhnovsky E. A., 2023

ВВЕДЕНИЕ

За счет наноразмерности, высокого отношения поверхности к объему, а также возможности модификации поверхности, одним из эффективных и актуальных подходов в противоопухолевой терапии является применение наночастиц (НЧ) [1–3]. Они нашли широкое применение в диагностике и химиотерапии злокачественных новообразований и имеют некоторые значительные преимущества по сравнению с другими противоопухолевыми агентами [4–6]. Часто химиотерапия традиционными цитостатическими препаратами затрагивает, кроме опухолевых клеток, здоровые и с помощью наносистем можно уменьшить побочные эффекты, возникающие при ее проведении [7]. Кроме того, системы доставки лекарств на основе нанообъектов имеют контролируемые фармакокинетические параметры, такие как клиренс и объем распределения [8].

Известно, что селен является важным и незаменимым микроэлементом, необходимым для нормальной работы таких органов, как сердце, печень, поджелудочная железа [9]. Дефицит селена в организме человека может приводить к развитию многих заболеваний, включая риск развития рака [10]. В качестве профилактики рекомендуется ежедневно принимать различные добавки селена в дозе от 55 мкг [11]. Так, в одном из клинических исследований [12] сообщается о том, что при приеме дозы 200 мкг добавок селена заболеваемость колоректальным раком снижается на 54 %, раком простаты на 50 %, а раком легких на 30 %.

В настоящее время активно проводятся исследования по изучению противоопухолевого действия НЧ селена, а также по использованию их в роли наноносителя. В целом, как показывают исследования, НЧ селена обеспечивают хорошую биодоступность лекарственных средств внутри опухолевых клеток [13, 14], высокую биологическую активность [15, 16], а также более низкую токсичность в отношении нормальных клеток [17]. В связи с этим, НЧ селена могут иметь неплохие перспективы для дальнейшего использования в области онкологии и привлечь внимание со стороны многих исследователей.

В данной обзорной статье рассмотрена противораковая активность НЧ селена в отношении различных клеточных линий опухолей, механизмы противоопухолевой активности НЧ селена, а также представлен анализ исследований по применению этих НЧ в качестве системы доставки противоопухолевых препаратов.

Противораковая активность наночастиц селена

Селен обладает хорошей антиоксидантной [18, 19], антидиабетической [20, 21], противовоспалительной [22, 23], а также при высоких дозах проти-

вораковой активностью [24, 25]. В чистом виде селен встречается крайне редко. Как правило, он находится в сочетании с другими элементами [26, 27]. Каждая форма селена обладает разнообразными биологическими свойствами и механизмом действия [28, 29]. Известно, что селен положительно влияет на уменьшение опухолей за счет различных механизмов, таких как индукция апоптоза [30], уменьшение повреждений дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [31], усиление иммунного ответа [32], антиоксидантные свойства [33], противовоспалительные свойства [34], блокирование передачи сигнальных путей белков [35] и изменение метилирования ДНК генов-супрессоров опухоли [36].

Однако селену в неорганических (например, селенит) или органических (селеноцистеин, селенометионин) формах ввиду низкого терапевтического индекса накладываются значительные ограничения в клинической практике, в частности для химиотерапии рака. Среди таких ограничений можно отметить контроль концентрации селена в плазме крови, поскольку отклонения от оптимальной дозы могут приводить к цитотоксичности в отношении нормальных клеток или низкому терапевтическому эффекту [24, 37].

Поэтому в настоящий момент более эффективной и безопасной формой считаются НЧ селена, обладающие более низкой токсичностью, а также высокой степенью всасывания в кровоток [16, 38, 39]. Однако стоит отметить, что на данный момент ни одна из форм селена не является клинически зарегистрированной основой для создания противоопухолевого препарата, так как существуют противоречивые и неоднозначные результаты между клиническими, эпидемиологическими и лабораторными исследованиями [40, 41].

Противоопухолевое действие НЧ селена исследуется в отношении различных видов рака, чаще всего при раке предстательной железы [42, 43], груди [44, 45], толстой кишки [46, 47], а также легких [48] и печени [49, 50, 51].

Так, в исследовании *in vitro* [42] НЧ селена размером 12 нм, стабилизированные бычьим сывороточным альбумином, ингибируют рост клеточной линии рака простаты человека LNCaP за счет апоптоза, активированного каспазами. Выявлено, что жизнеспособность клеток LNCaP после 24 и 48-часовой обработки НЧ селена при максимальной дозе 100 мкМ составляет около 70 и 36 % соответственно. Авторы исследования L. Kong и др. считают, что регуляция транскрипции рецептора андрогенов и процесса деградации его белка являются основными механизмами подавления рака простаты с использованием НЧ селена [42].

T. Chen и др. [52] сообщают о том, что сферические НЧ селена с размером в диапазоне от 20 до 50 нм, модифицированные полисахаридами синезеленой микроводоросли *Spirulina Platensis*, ингиби-

руют рост клеток меланомы человека A375, а также увеличивают клеточное поглощение. Ингибирующее действие НЧ сопровождается индукцией апоптоза, который приводит к остановке клеточного цикла, транслокации фосфатидилсерина, фрагментации ДНК и конденсации хроматина. Покрытие поверхности НЧ селена природными полисахаридами значительно усиливает их способность проникать в клетки меланомы. Так, после 72 ч обработки НЧ селена с покрытием наблюдается высокая противораковая активность при полумаксимальной ингибирующей концентрации IC_{50} равной 7,94 мкМ. При отсутствии же покрывающего агента НЧ селена демонстрируют гораздо более низкий цитотоксический эффект по отношению к раковым клеткам при значении IC_{50} равном около 243,9 мкМ [52].

В другом исследовании *in vitro* E. G. Varlamova и др. [53] показано, что немодифицированные НЧ селена средним размером 100 нм в зависимости от концентрации оказывают различное воздействие на раковые клетки четырех линий человека: MCF-7 (аденокарцинома груди), Caco-2 (колоректальная аденокарцинома), A-172 (глиобластома), DU-145 (карцинома предстательной железы). Установлен дозозависимый противораковый эффект НЧ селена в отношении всех четырех клеточных линий, при этом при самой высокой дозе 10 мкг/мл происходит снижение жизнеспособности примерно на 50 %. Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени выявлена повышенная экспрессия мРНК генов маркеров апоптоза при увеличении концентрации НЧ селена в раковых клетках, кроме клеточной линии Caco-2. Это свидетельствует о том, что НЧ селена участвуют в активации адаптивных и проапоптотических путей UPR (ответ на неправильно свернутые белки) апоптоза при стрессе эндоплазматического ретикулума, который возникает при обработке раковых клеток НЧ [53].

К. К. Vekariya и др. [45] показали, что НЧ селена размером в диапазоне от 40 до 90 нм, стабилизированные полисахаридом альгинатом натрия, при концентрации 0,4 мг/кг ингибируют рост раковых клеток молочной железы MCF-7 и MDA-MB-231. Также в результате исследования наблюдается замедление синтеза ДНК, РНК и белков. При этом авторы предполагают, что НЧ селена способны изменять экспрессию множества функциональных биомолекул, включая некодирующую РНК.

J. Tian и др. [48] показали, что НЧ селена средним размером 24 нм, стабилизированные бычьим сывороточным альбумином, в комбинации с лучевой терапией обладают более эффективным воздействием на раковые клетки легких человека A549 и NCI-H23 по сравнению с их действием по отдельности. Установлено, что при увеличении концентрации НЧ селена до 20 мкг/мл происходит замедление пролиферации раковых клеток. Также в ходе исследования отмечается ингибирование миграции и инвазии кле-

ток рака легкого [48]. Таким образом, возможно использование НЧ селена в качестве радиосенсибилизатора для лучевой терапии рака легких.

S. Zeebaree и др. [51] изучали противораковое действие НЧ селена средним размером 21 нм, полученных с использованием экстракта листьев *Asteriscus graveolens*, на клеточной линии гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2. В результате установлен дозозависимый цитотоксический эффект воздействия НЧ селена в отношении клеток HepG2 (IC_{50} 3,98 мкг/мл). Методом проточной цитометрии также выявлено нарушение ДНК, остановка клеточного цикла и апоптоз в раковых клетках [51].

Результаты и данные всех вышеприведенных исследований по применению НЧ селена в качестве противоопухолевого агента представлены в таблице 1.

Механизм противоопухолевой активности наночастиц селена

Молекулярный механизм, путем которого селен в форме НЧ может индуцировать уменьшение клеток опухоли, полностью не раскрыт. Предполагается, что НЧ селена взаимодействуют с клетками опухоли через рецептор-опосредованный эндоцитоз, при котором атомы селена в НЧ после связывания на поверхности опухолевых клеток с рецепторами поглощаются ими (рисунок 1) [54].

За счет кислой микросреды опухолевых клеток, pH которой обычно находится в диапазоне 6,4–7 [55, 56], происходит развитие прооксидантных свойств НЧ селена, активирующих продукцию свободных радикалов в виде активных форм кислорода (АФК) в злокачественных клетках. Данные свободные радикалы могут способствовать повреждению мембраны митохондрий, а также приводить к окислительному стрессу эндоплазматического ретикулума (ЭПР). Вследствие этого наблюдается активация сигнальных путей клеточного стресса, таких как ядерный фактор κB (NF- κB), митоген-активируемая протеинкиназа / регулируемая внеклеточным сигналом протеинкиназа (MAPK/ERK), Wnt/ β -катенин, фосфоинозитид-3-киназа / протеинкиназа B / мишень рапамицина млекопитающих (PI3K/AKT/mTOR) и различные пути апоптоза. В результате протекания клеточных процессов происходит повреждение структуры ДНК, которое приводит к дальнейшей остановке клеточного цикла и непосредственно к уничтожению раковых клеток [54, 57].

Кроме индукции апоптоза, гибели раковых клеток при воздействии НЧ селена могут способствовать и другие механизмы, такие как аутофагия и некроптоз (некроз). При этом необходимо отметить, что на активацию разных механизмов может влиять метод получения НЧ селена и их параметры (размер, покрывающий агент, структура (расположение атомов в решетке) [43].

Таблица 1. Наночастицы селена, обладающие противораковой активностью
Table 1. Anticancer activity of selenium nanoparticles

Клеточная линия человека Human cell line	Размер (нм) и форма наночастиц Size (nm) and shape of NPs	Способ получения наночастиц Synthesis method of NPs	Результат Results	Ссылка Reference
Предстательной железы LNCaP Prostate LNCaP	12; сферические 12; spherical	Восстановление селенита натрия глутатионом в присутствии стабилизатора бычьего сывороточного альбумина Reduction of sodium selenite by glutathione in the presence of bovine serum albumin as stabilizing agent	После 24 и 48-часовой обработки НЧ селена при дозе 100 мкМ жизнеспособность клеток составляет около 70 и 36 % After 24 and 48 hours of treatment with selenium NPs at dose of 100 μ M, cell viability is about 70 % and 36 %	[42]
Меланомы A375 Melanoma A375	20-50; сферические 20-50; spherical	Восстановление селенита натрия аскорбиновой кислотой в присутствии стабилизатора полисахаридов сине-зеленой микроводоросли <i>Spirulina Platensis</i> Reduction of sodium selenite by ascorbic acid using polysaccharides from the blue-green microalgae <i>Spirulina platensis</i> as stabilizing agent	Покрывание поверхности НЧ селена природными полисахаридами значительно усиливает противораковую активность Surface coating of selenium NPs with natural polysaccharides significantly enhances the anticancer activity	[52]
Аденокарциномы груди (MCF-7). Колоректальной аденокарциномы (Caco-2). Глиобластомы (A-172). Карциномы предстательной железы (DU-145) Breast adenocarcinoma (MCF-7), Colon adenocarcinoma (Caco-2). Glioblastoma (A172), Prostate carcinoma (DU-145)	100; сферические 100; spherical	Лазерная абляция в жидкости Laser ablation in liquid	Во всех четырех линиях происходит снижение жизнеспособности раковых клеток с увеличением концентрации НЧ селена Cell viability was decreased with an increase in the dose of selenium NPs in four cancer cell lines	[53]
Молочной железы MCF-7, MDA-MB-231 Breast MCF-7, MDA-MB-231	40-90; сферические 40-90; spherical	Восстановление селенитовой кислоты глутатионом в присутствии стабилизатора альгината натрия Reduction of selenous acid by glutathione with sodium alginate as stabilizing agent	Ингибирование роста раковых клеток при дозе 0,4 мг/кг НЧ селена, а также замедление синтеза ДНК, РНК и белков Inhibition of cancer cell growth at a dose of 0.4 mg/kg of selenium NPs, as well as slowing down DNA, RNA and proteins synthesis	[45]
Аденокарциномы легких A549 и NCI-H23 Lung adenocarcinoma A549 and NCI-H23	24; сферические 24; spherical	Восстановление селенита натрия глутатионом в присутствии стабилизатора бычьего сывороточного альбумина Reduction of sodium selenite by glutathione in the presence of bovine serum albumin as stabilizing agent	Ингибирование пролиферации, миграции и инвазии раковых клеток Inhibition of proliferation, migration and invasion of cancer cells	[48]
Гепатоцеллюлярной карциномы HepG2 Hepatocellular carcinoma HepG2	21; сферические 21; spherical	Восстановление селенитовой кислоты экстрактом листьев <i>Asteriscus graveolens</i> Reduction of selenous acid using <i>Asteriscus graveolens</i> leaf extract	Высокий цитотоксический эффект при IC_{50} 3,98 мкг/мл High cytotoxic effect with an IC_{50} value of 3,98 μ g/mL	[51]

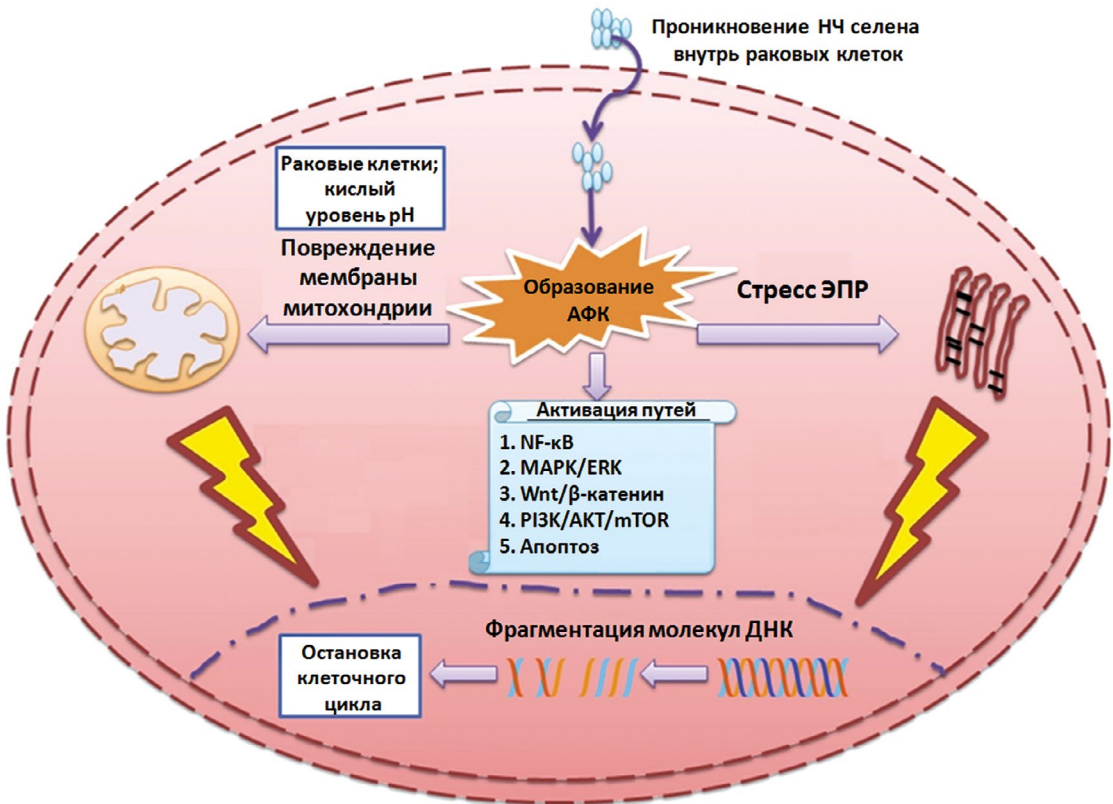


Рисунок 1. Предполагаемый механизм противоопухолевой активности наночастиц селена [54]

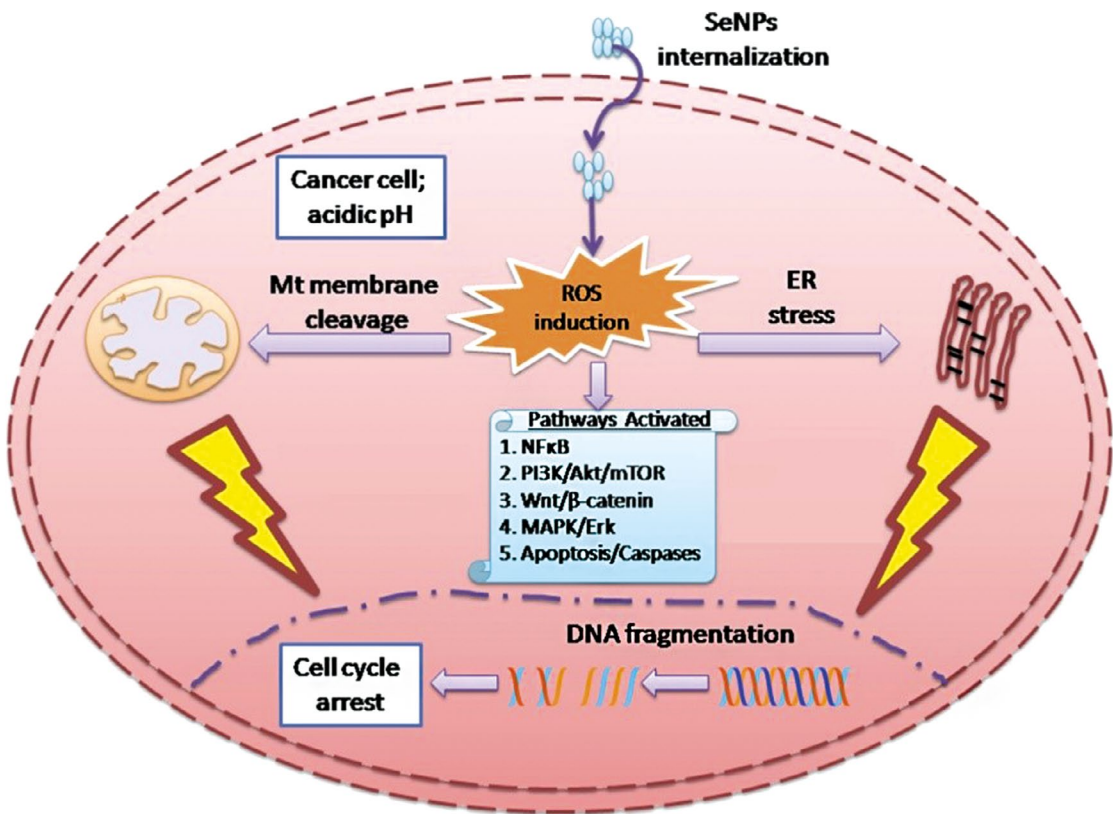


Figure 1. The possible antitumor mechanism of selenium nanoparticles [54]

Например, авторами G. Huang и др. с использованием модели трансфекции плазмиды pEGFP-LC3 выявлено, что НЧ селена размером 84 нм, конъюгированные с полисахаридами, извлеченными из гриба *Pleurotus tuber-regium* (PTR), способны активировать сигнальные пути, связанные с белком аутофагии Beclin-1 на клеточной линии рака толстой кишки HCT-116. PTR-НЧ селена запускают процесс апоптоза через активацию аутофагии в клетках, а также оста-

новку внутриклеточной фазы G2/M, что в результате приводит к гибели раковых клеток (рисунок 2) [46].

В работе P. Sonkusre и др. [43] показано, что биогенные НЧ селена размером 110 нм, синтезированные из штамма почвенных бактерий *Bacillus licheniformis* JS2, при концентрации 2 мкг/мл вызывают фактор некроза опухоли-α и регуляторный фактор интерферона 1, индуцированные некрозом на клеточной линии аденокарциномы предстательной железы PC-3.

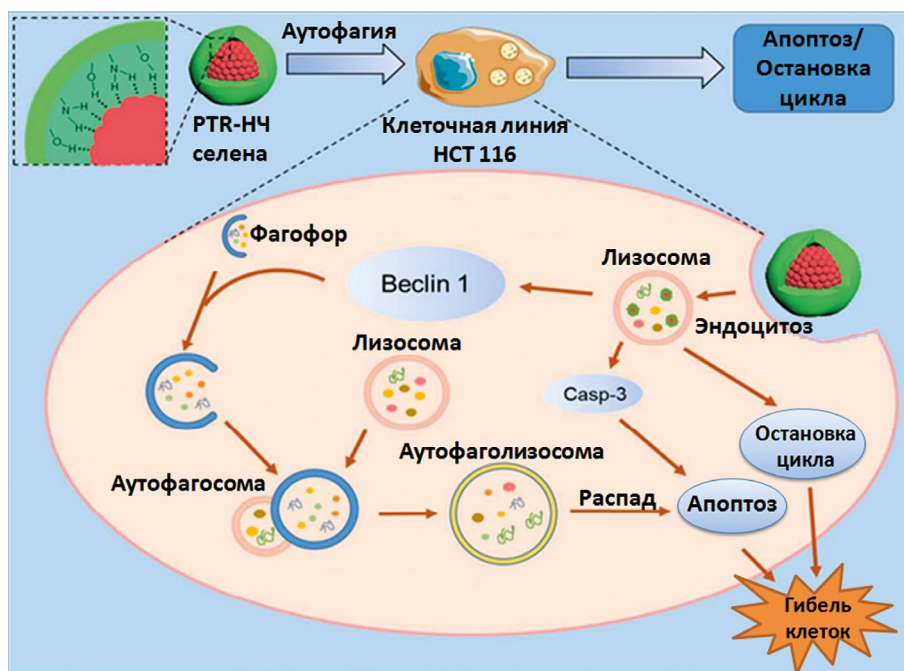


Рисунок 2. Механизм противораковой активности наночастиц селена на клетках HCT-116 [46]

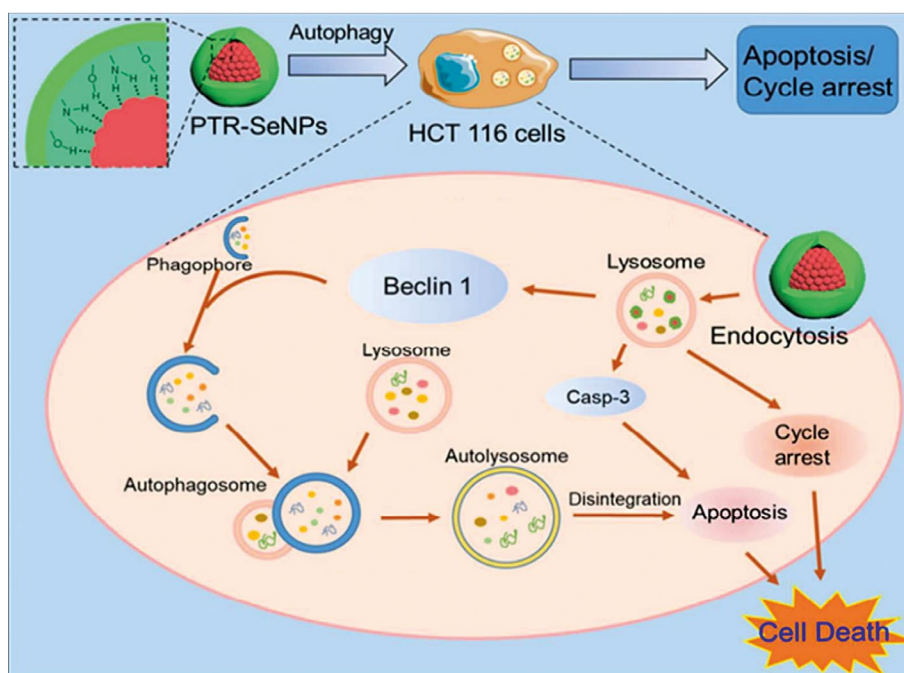


Figure 2. Mechanism of anticancer activity of selenium nanoparticles on cell line HCT-116 [46]

Наночастицы селена в качестве системы доставки противоопухолевых препаратов

Носители лекарственных средств должны обеспечивать низкую токсичность, высокую биосовместимость и биодоступность, а также стабильность при физиологических состояниях для безопасного применения в биомедицинских целях, в частности для лечения онкологических заболеваний [58, 59]. Данным требованиям может отвечать селен в качестве наночастицы [60-63], который активно исследуется для доставки разных противоопухолевых препаратов, таких как доксорубин (ДОКС) [13, 64, 65], цисплатин (цис-ДДП) [14], 5-фторурацил (5-ФУ) [66, 67], оридонин (ОРИ) [68], иринотекан (ИРИ) [69]

Y. Huang и др. изучали систему доставки ДОКС на основе сферических НЧ селена размером 130 нм, конъюгированных с белком плазмы крови трансферрином, на клеточной линии рака молочной железы человека MCF-7. В ходе исследования НЧ селена получены восстановлением селенита натрия аскорбиновой кислотой с конъюгацией трансферрина (ТФ) и хитозана (ХТЗ) в виде конечной четырехслойной структуры (ТФ-ХТЗ-ДОКС-НЧ селена). В результате работы наблюдалось повышенное селективное поглощение ДОКС благодаря использованию ТФ в качестве таргетного лиганда. Установлено, что такие процессы клеточного поглощения, как клатрин-опосредованный эндоцитоз и эндоцитоз, опосредованный липидными рафтами, участвуют в интернализации НЧ в раковых клетках. Исследованием *in vivo* на модели MCF-7 ксенотрансплантата мышей подтвержден индуцированный ДОКС апоптоз с участием внутренних и внешних путей, а также задержка роста раковых клеток [13].

W. Zheng и др. разработали систему двойной доставки малой интерферирующей рибонуклеиновой кислоты (миРНК) и цис-ДДП на основе сферических НЧ селена размером 80 нм, покрытых полиаминоаминовым дендримером (ПАМAM) 5 поколения. Данную систему доставки авторы рассматривали на резистентных клетках рака легкого A549/DDP, чтобы исследовать преодоление множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). НЧ селена получали восстановлением селенита натрия тетрагидридоборатом натрия. Отмечается, что миРНК и цис-ДДП в раковых клетках хорошо взаимодействуют, проявляя при этом синергетический эффект. Вестерн-блоттинг анализ выявил снижение экспрессии белков МЛУ, а именно Р-гликопротеина и MRP1 после обработки раковых клеток комплексом ПАМAM-НЧ селена-цис-ДДП-миРНК. Как предполагается авторами, преодоление лекарственной устойчивости при использовании данного комплекса возможно за счет активации апоптоза и сигнальных путей MAPK/ERK и PI3K/Akt/mTOR, а также остановки клеточного цикла в фазе G1 [14]. Исходя из этого, применение ПАМAM-НЧ

селена может стать основой для преодоления МЛУ в раковых клетках.

W. Liu и др. исследовали систему доставки 5-ФУ на основе сферических НЧ селена средним размером 70 нм на пяти разных линиях раковых клеток человека: A375 (меланома), MCF-7 (аденокарцинома молочной железы), HepG2 (гепатоцеллюлярная карцинома), Colo 201 (аденокарцинома толстой кишки) и PC-3 (карцинома простаты). НЧ селена получали восстановлением селенита натрия аскорбиновой кислотой. В диапазоне значений полумаксимальной ингибирующей концентрации IC_{50} 6,2-14,4 мкМ выявлена чувствительность всех пяти линий раковых клеток к системе 5-ФУ-НЧ селена. В результате исследования наблюдалась значительная селективность 5-ФУ-НЧ селена в отношении опухолевых клеток, а также ингибирование их роста. Методом флуориметрии на клетках A375 обнаружено, что 5-ФУ-НЧ селена индуцируют апоптоз, преимущественно вызванный с участием его внутренних путей (активацией каспазы-9) и образованием АФК [66]. Данное исследование демонстрирует возможность использования системы 5-ФУ-НЧ селена в роли химиотерапевтического агента для лечения рака.

В работе J. Pi и др. разработана система доставки ОРИ на основе сферических НЧ селена средним размером 70 нм, конъюгированных с пептидом GE11, для изучения противораковой эффективности на клеточных линиях рака пищевода человека KYSE150 и EC9706. Получение НЧ селена осуществлялось восстановлением селенита натрия аскорбиновой кислотой в присутствии ХТЗ в качестве стабилизатора. После обработки раковых клеток GE11-ОРИ-НЧ селена наблюдалось ингибирование их пролиферации, а также селективное клеточное поглощение с высокой экспрессией рецептора эпидермального фактора роста, который являлся противоопухолевой мишенью нацеливания пептида GE11. Также проведено авторами исследование *in vivo* на модели ксенотрансплантата KYSE-150 мышей BALB/c, которым внутривенно вводили инъекции GE11-ОРИ-НЧ селена в хвост в течение 15 дней при концентрациях 2,5, 5 и 7,5 мг/кг. Показано, что обработка мышей GE11-ОРИ-НЧ селена приводит к ингибированию роста клеток рака пищевода за счет антиангиогенеза, а также к активации иммунной системы путем увеличения продукции фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-2 в сыворотке крови [68]. Таким образом, исследование демонстрирует эффективное применение GE11-ОРИ-НЧ селена в качестве системы доставки для лечения рака пищевода.

F. Gao и др. изучали систему доставки ИРИ на основе сферических НЧ селена средним размером 20 нм на клеточной линии илеоцекальной аденокарциномы человека HCT-8. НЧ селена получали восстановлением селенита натрия глутатионом. Результа-

ты исследования после 48 ч обработки показали, что НЧ селена в сочетании с ИРИ при дозе 50 мкМ эффективно увеличивают цитотоксичность в отношении опухолевых клеток НСТ-8 и снижают их жизнеспособность до 47 %. Для оценки токсичности препаратов проведено исследование *in vivo* на модели ксенотрансплантата НСТ-8 мышей линии BABL/c, которым перорально вводили ИРИ-НЧ селена в течение 28 дней в дозе 4 мг/кг. Как показал патологический, гематологический и биохимический анализ крови, значительных отклонений от нормы в группе мышей, получавших ИРИ-НЧ селена, не наблюдалось по сравнению с группами, получавшими только ИРИ или НЧ селена [69]. Из исследования следует, что ИРИ-НЧ селена являются многообещающими кандидатами для лечения рака с более усиленным терапевтическим эффектом и низкой токсичностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время активно проводятся исследования по изучению противоопухолевой активности на основе НЧ селена, которые могут стать хорошими кандидатами для дальнейшего применения в качестве химиотерапевтического агента против различных видов рака.

Как показал ряд исследований, за счет активации апоптоза, остановки клеточного цикла, аутофагии и некроза, НЧ селена способны индуцировать уменьшение злокачественных новообразований. Кроме этого, в результате исследований выявлено, что покрытие поверхности НЧ селена природными полисахаридами значительно усиливает их способность проникать в раковые клетки и проявлять противоопухолевый эффект.

Также показано, что НЧ селена широко исследуются в качестве носителя противоопухолевых препаратов, обеспечивая высокое селективное поглощение в отношении опухолевых клеток и уменьшение побочных эффектов лекарственных средств в отношении здоровых тканей и органов. Благодаря положительным результатам, НЧ селена являются многообещающей стратегией для лечения онкологических заболеваний, однако необходимы дальнейшие исследования для анализа их влияния на живые системы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Libutti S.K., Paciotti G.F., Byrnes A.A., Alexander H.R., Gannon W.E., Walker M., Seidel G.D., Yuldasheva N., Tamarkin L. Phase I and Pharmacokinetic Studies of CYT-6091, a Novel PEGylated Colloidal Gold-rhTNF nanomedicine. *Clinical Cancer Research*. 2010;16(24):6139–6149. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-10-0978.
- Wang-Gillam A., Hubner R.A., Siveke J.T., Von Hoff D.D., Belanger B., de Jong F.A., Mirakhor B., Chen L.-T. NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. *European Journal of Cancer*. 2019;108:78–87. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.12.007.
- Chao J., Lin J., Frankel P., Clark A. J., Wiley D. T., Garmey E., Fakih M., Lim D., Chung V., Luevanos E., Eliasof S., Davis M. E., Yen Y. Pilot trial of CRLX101 in patients with advanced, chemotherapy-refractory gastroesophageal cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2017;8(6):962–969. DOI: 10.21037/jgo.2017.08.10.
- Zhao Z., Ukidve A., Kim J., Mitragotri S. Targeting Strategies for Tissue-Specific Drug Delivery. *Cell*. 2020;181(1):151–167. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.001.
- Sanna V., Sechi M. Therapeutic Potential of Targeted Nanoparticles and Perspective on Nanotherapies. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2020;11:1069–1073. DOI: 10.1021/acsmchemlett.0c00075.
- Ince M., Ince O. K., Ondrasek G., editors. Biochemical Toxicology: Heavy Metals and Nanomaterials. Biochemical Toxicology – Heavy Metals and Nanomaterials. London: IntechOpen; 2020. 230 p. DOI: 10.5772/intechopen.90928.
- Senapati S., Mahanta A.K., Kumar S., Maiti P. Controlled drug delivery vehicles for cancer treatment and their performance. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2018;3(7):1038. DOI: 10.1038/s41392-017-0004-3.
- Singh A. K., editor. Engineered Nanoparticles: Structure, Properties and Mechanisms of Toxicity. Boston: Academic Press; 2016. 544 p. DOI: 10.1016/C2013-0-18974-X.
- Malyugina S., Skalickova S., Skladanka J., Slama P., Horky P. Biogenic Selenium Nanoparticles in Animal Nutrition: A Review. *Agriculture*. 2021;11(12):1244. DOI: 10.3390/agriculture11121244.
- Kazi Tani L. S., Dennyouni-Medjati N., Toubhans B., Charlet L. Selenium Deficiency—From Soil to Thyroid Cancer. *Applied Sciences*. 2020;10(5):5368. DOI: 10.3390/app10155368.
- Manevska N., Stojanovski S., Makazlieva T. Selenium Treatment Effect in Auto-Immune Hashimoto Thyroiditis in Macedonian Population. *Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2019;9:22–28. DOI: 10.14740/jem551.
- Reid M., Duffield-Lillico A., Slate E., Natarajan N., Turnbull B., Jacobs E., Combs G., Alberts D., Clark L., Marshall J. The Nutritional Prevention of Cancer: 400 Mcg Per Day Selenium Treatment. *Nutrition & Cancer*. 2008;60(2):155–163. DOI: 10.1080/01635580701684856.
- Huang Y., He L., Liu W., Fan C., Zheng W., Wong Y.-S., Chen T. Selective cellular uptake and induction of apoptosis of cancer-targeted selenium nanoparticles. *Biomaterials*. 2013;34(29):7106–7116. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.04.067.
- Zheng W., Cao C., Liu Y., Yu Q., Zheng C., Sun D., Ren X., Liu J. Multifunctional polyamidoamine-modified selenium nanoparticles dual-delivering siRNA and cisplatin to A549/DDP cells for reversal multidrug resistance. *Acta Biomaterialia*. 2015;11:368–380. DOI: 10.1016/j.actbio.2014.08.035.
- Kokila K., Elavarasan N., Sujatha V. Diospyros montana leaf extract-mediated synthesis of selenium nanoparticles and their biological applications. *New Journal of Chemistry*. 2017;41(15):7481–7490. DOI: 10.1039/c7nj01124e.
- Spyridopoulou K., Aindelis G., Pappa A., Chlichlia K. Anticancer Activity of Biogenic Selenium Nanoparticles: Apoptotic and Immunogenic Cell Death Markers in Colon Cancer Cells. *Cancers*. 2021;13:5335. DOI: 10.3390/cancers13215335.
- Gao X., Li X., Mu J., Ho C.-T., Su J., Zhang Y., Lin X., Chen Z., Li B., Xie Y. Preparation, physicochemical characterization, and anti-proliferation of selenium nanoparticles stabilized by Polyporus umbellatus polysaccharide. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020;152:605–615. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.02.199.
- Zendedel A., Delavari S., Ahmadvand H., Ghanadi K., Gholami M. Effects of Selenium on Antioxidant Activity and Recovery From Sciatic Nerve Ischemia-Reperfusion in Adult Rats. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*. 2015;17(12):e5200. DOI: 10.17795/zjrms-5200.
- Zaki M. S. A., Haidara M. A., Heitham M., Asim A., Massoud E. E. S., Eid R. A. Antioxidant Activity of Selenium on Bisphenol-Induced Apoptosis and Testicular Toxicity of Albino Rats. *International Journal of Morphology*. 2020;38(6):1786–1796. DOI: 10.4067/s0717-95022020000601786.
- Zhao D., Zhu H., Gao F., Z. Qian, Mao W., Yin Y., Tan J., Chen D. Antidiabetic effects of selenium-enriched Bifidobacterium lon-

- gum DD98 in type 2 diabetes model of mice. *Food & Function*. 2020;11(7):6528–6541. DOI: 10.1039/d0fo00180e.
21. Liu Y., Sun J., Rao S., Su Y., Li J., Li C., Xu S., Yang Y. Antidiabetic activity of mycelia selenium-polysaccharide from *Catathelasma ventricosum* in STZ-induced diabetic mice. *Food and Chemical Toxicology*. 2013;62:285–291. DOI: 10.1016/j.fct.2013.08.082.
22. Liu Y., Qiu C., Li W., Mu W., Li C., Guo M. Selenium Plays a Protective Role in *Staphylococcus aureus*-Induced Endometritis in the Uterine Tissue of Rats. *Biological Trace Element Research*. 2016;173(2):345–353. DOI: 10.1007/s12011-016-0659-6.
23. Chen Y.-C., Sosnoski D.M., Gandhi U.H., Novinger L.J., Prabhu K.S., Mastro A.M. Selenium modifies the osteoblast inflammatory stress response to bone metastatic breast cancer. *Carcinogenesis*. 2009;30(11):1941–1948. DOI: 10.1093/carcin/bgp227.
24. Clark L., Dalkin B., Krongrad A., et al. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *British Journal of Urology*. 1998;81(5):730–734. DOI: 10.1046/j.1464-410x.1998.00630.x.
25. Clark L.C., Cantor K.P., Allaway W.H. Selenium in forage crops and cancer mortality in U.S. counties. *Archives of Environmental & Occupational Health*. 1991;46(1):37–42. DOI: 10.1080/00039896.1991.9937427.
26. Parvaiz A., editor. Plant Metal Interaction: Emerging Remediation Techniques. Amsterdam: Elsevier; 2016. 619 p. DOI: 10.1016/C2014-0-03536-8.
27. Kieliszek M. Selenium—Fascinating Microelement, Properties and Sources in Food. *Molecules*. 2019;24:1298. DOI: 10.3390/molecules24071298.
28. Weekley C.M., Harris H.H. Which form is that? The importance of selenium speciation and metabolism in the prevention and treatment of disease. *Chemical Society Reviews*. 2013;42:8870. DOI: 10.1039/c3cs60272a.
29. Yang Y., Huang F., Ren Y., Xing L., Wu Y., Li Z., Pan H., Xu C. The Anticancer Effects of Sodium Selenite and Selenomethionine on Human Colorectal Carcinoma Cell Lines in Nude Mice. *Oncology Research*. 2009;18(1):1–8. DOI: 10.3727/096504009789745647.
30. Zhang Y., Li X., Huang Z., Zheng W., Fan C., Chen T. Enhancement of cell permeabilization apoptosis-inducing activity of selenium nanoparticles by ATP surface decoration. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2013;9(1):74–84. DOI: 10.1016/j.nano.2012.04.002.
31. Jung H.J., Lee J.H., Seo Y.R. Enhancement of Methyl Methanesulfonate-Induced Base Excision Repair in the Presence of Selenomethionine on p53-Dependent Pathway. *Journal of Medicinal Food*. 2009;12:340–344. DOI: 10.1089/jmf.2007.0709.
32. Ryan-Harshman M., Aldoori W. The Relevance of Selenium to Immunity, Cancer, and Infectious/Inflammatory Diseases. *Canadian Journal of Dietetic Practice and Research*. 2005;66:98–102. DOI: 10.3148/66.2.2005.98.
33. Pourkhalili N., Hosseini A., Nili-Ahmadabadi A., Rahimifard M., Navaei-Nigjeh M., Hassani S., Baeri M., Abdollahi M. Improvement of isolated rat pancreatic islets function by combination of cerium oxide nanoparticles/sodium selenite through reduction of oxidative stress. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 2012;22(6):476–482. DOI: 10.3109/15376516.2012.673093.
34. Miroliiae A.E., Esmaily H., Vaziri-Bami A., Baeri M., Shahverdi A.R., Abdollahi M. Amelioration of experimental colitis by a novel nanoselenium–silymarin mixture. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 2011;21:200–208. DOI: 10.3109/15376516.2010.547887.
35. Christensen M.J., Nartey E.T., Hada A.L., Legg R.L., Barzee B.R. High Selenium Reduces NF- κ B-Regulated Gene Expression in Uninduced Human Prostate Cancer Cells. *Nutrition and Cancer*. 2007;58(2):197–204. DOI: 10.1080/01635580701328701.
36. Yu Y.P., Yu G., Tseng G., Cieply K., Nelson J., Defrances M., Zarnekar R., Michalopoulos G., Luo J.-H. Glutathione Peroxidase 3, Deleted or Methylated in Prostate Cancer, Suppresses Prostate Cancer Growth and Metastasis. *Cancer Research*. 2007;67(17):8043–8050. DOI: 10.1158/0008-5472.can-07-0648.
37. Vinceti M., Wei E., Malagoli C., Bergomi M., Vivoli G. Adverse Health Effects of Selenium in Humans. *Reviews on Environmental Health*. 2001;16(4):233–251. DOI: 10.1515/reveh.2001.16.4.233.
38. Zhang J., Wang H., Yan X., Zhang L. Comparison of short-term toxicity between Nano-Se and selenite in mice. *Life Sciences*. 2005;76:1099–1109. DOI: 10.1016/j.lfs.2004.08.015.
39. Gangadoo S., Dinev I., Willson N.-L., Moore R.J., Chapman J., Stanley D. Nanoparticles of selenium as high bioavailable and non-toxic supplement alternatives for broiler chickens. *Environmental Science and Pollution Research*. 2020;27(14):16159–16166. DOI: 10.1007/s11356-020-07962-7.
40. Vinceti M., Filippini T., Cilloni S., Crespi C. The Epidemiology of Selenium and Human Cancer. *Advances in Cancer Research*. 2017;136:1–48. DOI: 10.1016/bs.acr.2017.07.001.
41. Coltery P. Strategies for the development of selenium-based anticancer drugs. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2018;50:498–507. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.02.024.
42. Kong L., Yuan Q., Zhu H., Li Y., Guo Q., Wang Q., Bi X., Gao X. The suppression of prostate LNCaP cancer cells growth by Selenium nanoparticles through Akt/Mdm2/AR controlled apoptosis. *Biomaterials*. 2011;32(27):6515–6522. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.05.032.
43. Sonkusre P., Cameotra S.S. Biogenic selenium nanoparticles induce ROS-mediated necroptosis in PC-3 cancer cells through TNF activation. *Journal of Nanobiotechnology*. 2017;7(15):43. DOI: 10.1186/s12951-017-0276-3.
44. Chen F., Zhang X.H., Hu X.D., Liu P.D., Zhang H.Q. The effects of combined selenium nanoparticles and radiation therapy on breast cancer cells in vitro. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2017;46(5):937–948. DOI: 10.1080/21691401.2017.1347941.
45. Vekariya K.K., Kaur J., Tikoo K. ER α signaling imparts chemotherapeutic selectivity to selenium nanoparticles in breast cancer. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2012;8:1125–1132. DOI: 10.1016/j.nano.2011.12.003.
46. Huang G., Liu Z., He L., Luk K.-H., Cheung S.-T., Wong K.-H., Chen T. Autophagy is an important action mode for functionalized selenium nanoparticles to exhibit anti-colorectal cancer activity. *Biomaterials Science journal*. 2018;6:2508–2517. DOI: 10.1039/c8bm00670a.
47. Spyridopoulou K., Tryfonopoulou E., Aindelis G., Ypsilantis P., Sarafidis C., Kalogirou O., Chlichlia K. Biogenic selenium nanoparticles produced by *Lactobacillus casei* ATCC 393 inhibit colon cancer cell growth in vitro and in vivo. *Nanoscale Advances*. 2021;3:2516–2528. DOI: 10.1039/d0na00984a.
48. Tian J., Wei X., Zhang W., Xu A. Effects of Selenium Nanoparticles Combined With Radiotherapy on Lung Cancer Cells. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2020;8:598997. DOI: 10.3389/fbioe.2020.598997.
49. Naidoo S., Daniels A., Habib S., Singh M. Poly-L-Lysine–Lactobionic Acid-Capped Selenium Nanoparticles for Liver-Targeted Gene Delivery. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23:1492. DOI: 10.3390/ijms23031492.
50. Liu F., Liu H., Liu R., Xiao C., Duan X., McClements D.J., Liu X. Delivery of Sesamol Using Polyethylene-Glycol-Functionalized Selenium Nanoparticles in Human Liver Cells in Culture. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2019;67(10):2991–2998. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b06924.
51. Zeebaree S.Y.S., Zeebaree A.Y.S., Zebari O.I.H. Diagnosis of the multiple effect of selenium nanoparticles decorated by *Asteriscus graveolens* components in inhibiting HepG2 cell proliferation. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*. 2020;15:100210. DOI: 10.1016/j.scp.2019.100210.
52. Yang F., Tang Q., Zhong X., Bai Y., Chen T., Zhang Y., Li Y., Zheng W. Surface decoration by *Spirulina* polysaccharide enhances the cellular uptake and anticancer efficacy of selenium nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*. 2012;7:835–844. DOI: 10.2147/ijn.s28278.
53. Varlamova E.G., Goltyshev M.V., Maltseva V.N., Turovsky E.A., Sarimov R.M., Simakin A.V., Gudkov S.V. Mechanisms of the Cytotoxic Effect of Selenium Nanoparticles in Different Human Cancer Cell Lines. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22:7798. DOI: 10.3390/ijms22157798.

54. Khurana A., Tekula S., Saifi M. A., Venkatesh P., Godugu C. Therapeutic applications of selenium nanoparticles. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;111:802–812. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.146.
55. Boedtker E., Pedersen S. The Acidic Tumor Microenvironment as a Driver of Cancer. *Annual Review of Physiology*. 2020;82:103–126. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021119-034627.
56. Griffiths J. Are cancer cells acidic? *British Journal of Cancer*. 1991;64:425–427. DOI: 10.1038/bjc.1991.326.
57. Ikram M., Javed B., Raja N., Mashwani Z.-R. Biomedical Potential of Plant-Based Selenium Nanoparticles: A Comprehensive Review on Therapeutic and Mechanistic Aspects. *International Journal of Nanoscience*. 2021;16:249–268. DOI: 10.2147/ijn.s295053.
58. Veselov V. V., Nosyrev A. E., Jicsinsky L., Alyautdin R. N., Cravotto G. Targeted Delivery Methods for Anticancer Drugs. *Cancers*. 2022;14:622. DOI: 10.3390/cancers14030622.
59. Li T., Xu H. Selenium-Containing Nanomaterials for Cancer Treatment. *Cell Reports Physical Science*. 2020;1:100111. DOI: 10.1016/j.xcrp.2020.100111.
60. 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 Radical Biology and Medicine*. 2007;42:1524–1533. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.013.
61. Shi L., Xun W., Yue W., Zhang C., Ren Y., Shi L., Wang Q., Yang R., Lei F. Effect of sodium selenite, Se-yeast and nano-elemental selenium on growth performance, Se concentration and antioxidant status in growing male goats. *Small Ruminant Research*. 2011;96(1):49–52. DOI: 10.1016/j.smallrumres.2010.11.005.
62. 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. *Toxicological Sciences*. 2007;101:22–31. DOI: 10.1093/toxsci/kfm221.
63. Sonkusre P. Improved Extraction of Intracellular Biogenic Selenium Nanoparticles and their Specificity for Cancer Chemoprevention. *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology*. 2014;5:1000194. DOI: 10.4172/2157-7439.1000194.
64. Purohit M. P., Verma N. K., Kar A. K., Singh A., Ghosh D., Patnaik S. Inhibition of Thioredoxin Reductase by Targeted Selenopolymetric Nanocarriers Synergizes the Therapeutic Efficacy of Doxorubicin in MCF7 Human Breast Cancer Cells. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2017;9(42):36493–36512. DOI: 10.1021/acsami.7b07056.
65. Xia Y., Chen Y., Hua L., Zhao M., Xu T., Wang C., Li Y., Zhu B. Functionalized selenium nanoparticles for targeted delivery of doxorubicin to improve non-small-cell lung cancer therapy. *International Journal of Nanoscience*. 2018;13:6929–6939. DOI: 10.2147/ijn.s174909.
66. Liu W., Li X., Wong Y.-S., Zheng W., Zhang Y., Cao W., Chen T. Selenium Nanoparticles as a Carrier of 5-Fluorouracil to Achieve Anticancer Synergism. *ACS Nano*. 2012;6:6578–6591. DOI: 10.1021/nn202452c.
67. Abd-Rabou A. A., Shalby A. B., Ahmed H. H. Selenium Nanoparticles Induce the Chemo-Sensitivity of Fluorouracil Nanoparticles in Breast and Colon Cancer Cells. *Biological Trace Element Research*. 2018;187:80–91. DOI: 10.1007/s12011-018-1360-8.
68. Pi J., Jiang J., Cai H., Yang F., Jin H., Yang P., Cai J., Chen Z. W. GE11 peptide conjugated selenium nanoparticles for EGFR targeted oridonin delivery to achieve enhanced anticancer efficacy by inhibiting EGFR-mediated PI3K/AKT and Ras/Raf/MEK/ERK pathways. *Drug Delivery*. 2017;24(1):1549–1564. DOI: 10.1080/10717544.2017.1386729.
69. Gao F., Yuan Q., Gao L., Cai P., Zhu H., Liu R., Wang Y., Wei Y., Huang G., Liang J., Gao X. Cytotoxicity and therapeutic effect of irinotecan combined with selenium nanoparticles. *Biomaterials*. 2014;35:8854–8866. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.07.004.