



UDC 615.9:636.028.087.72

Determination of toxicity of selenium nanocompounds

O. S. Tsekhmistrenko¹, V. S. Bityutsky¹, S. I. Tsekhmistrenko¹, V. M. Kharchyshyn¹, N. O. Tymoshok²,
O. A. Demchenko², M. Ya. Spivak²

¹Bila Tserkva National Agrarian University, Ukraine

²D. K. Zabolotny Institute of Microbiology and Virology of the NASU, Ukraine

Article info

Received 15.04.2021
Received in revised form
17.05.2021
Accepted
25.05.2021

Tsekhmistrenko, O. S., Bityutsky, V. S., Tsekhmistrenko, S. I., Kharchyshyn, V. M., Tymoshok, N. O., Demchenko, O. A., & Spivak, M. Ya. (2021). Determination of toxicity of selenium nanocompounds. *Veterinary Science, Technologies of Animal Husbandry and Nature Management*, 7, 157-162, DOI: 10.31890/vttp.2021.07.24.

¹Bila Tserkva National Agrarian University, Bila Tserkva, Kyiv region, Ukraine

²D. K. Zabolotny Institute of Microbiology and Virology of the NASU, Ukraine

E-mail:

Svetlana.tsehmistrenko@gmail.com

The aim of this work was to investigate the toxicity of selenium preparations and probiotic by intragastric administration to laboratory animals, weight coefficients of internal organs of white rats, haematological parameters of white rat blood on the 30th day of the experiment. During the experiment, 3 groups of white rats were formed, which received sodium selenite with probiotic and bionanoselenium for a month at doses of fed compound 1000, 3000 and 5000 mg/kg. We took into account such indicators of animals as appearance, behavior, condition of hair, visible mucous membranes, attitude to food, rhythm, respiratory rate, time of onset and nature of intoxication, its severity, course, time of death of animals or their recovery. Studies had shown the absence of animal's deaths or diseases with intragastric use of the studied compounds, which allows to classify them as toxicity class 4 – low-toxic substances. At autopsy, no pathological changes in the internal organs of the thoracic and abdominal cavities and no significant changes in the weights of the liver, heart, lungs and kidneys, compared with the control group, with 30-day use of the studied supplements with simultaneous weight gain of the spleen. No signs of inflammation, circulatory disorders and trophism were found in the parenchymal organs. Long-term admission of the studied drugs caused a probable increase in hematological parameters (hemoglobin concentration, number of erythrocytes and leukocytes, hematocrit) in the experimental animals. The conducted primary toxicological study is the basis for the development and use of low-toxic, effective and environmentally friendly drugs for industrial poultry and livestock that do not cause side effects.

Key words: nanopreparations, nanoselenium, sodium selenite, white rats, hematological parameters, biochemical parameters of blood

Определение токсичности наносоединений Селена

O. C. Цехмистренко¹, В. С. Битюцкий¹, С. И. Цехмистренко¹, В. Н. Харчишин¹, Н. А. Тимошок²,
А. А. Демченко², Н. Я. Спивак²

¹Белоцерковский национальный аграрный университет, Белая Церковь, Украина

²Институт микробиологии и вирусологии им. Д. К. Заболотного НАН Украины

Целью данной работы было исследовать токсичность препаратов Селена и пробиотика при внутривидовом введении лабораторным животным, весовые коэффициенты массы внутренних органов белых крыс, гематологические показатели крови белых крыс на 30-е сутки опыта. При проведении опыта было сформировано 3 группы белых крыс, которые в течение месяца получали селенит натрия с пробиотиком и бионаноселен в дозе скормленных препаратов 1000, 3000 и 5000 мг/кг. При этом учитывали такие показатели животных, как внешний вид, поведение, состояние шерсти, видимых слизистых оболочек, отношение к корму, ритм, частоту дыхания, время возникновения и характер интоксикации, ее тяжесть, течение, время гибели животных или их выздоровления. Проведенные исследования показали отсутствие

гибели животных или заболеваний при внутривнутреннем применении исследуемых препаратов, что позволяет отнести их к 4 классу токсичности – малотоксичные вещества. При вскрытии не обнаружено патологических изменений внутренних органов грудной и брюшной полостей и отсутствие существенных изменений в весовых коэффициентах массы печени, сердца, легких и почек по сравнению с показателями контрольной группы, после 30-суточного применения исследуемых добавок при одновременном росте весового коэффициента массы селезенки. В паренхиматозных органах не обнаружено признаков воспаления, нарушения кровообращения и трофики. Длительное поступление исследуемых веществ обусловило в опытных животных вероятный рост гематологических показателей (концентрации гемоглобина, количества эритроцитов и лейкоцитов, величины гематокрита). Проведенное первичное токсикологическое исследование является основой для создания и применения малотоксичных, эффективных и экологических препаратов для промышленного птицеводства и животноводства, которые не вызывают развития побочных эффектов.

Ключевые слова: нанопрепараты, наноселен, селенит натрия, белые крысы, гематологические показатели, биохимические показатели крови

Визначення токсичності наносполук Селену

О.С. Цехмістренко¹, В. С. Бітюцький¹, С. І. Цехмістренко¹, В. М. Харчишин¹, Н. О. Тимошок²,
О. А. Демченко², М. Я. Співак²

¹Білоцерківський національний аграрний університет, Біла Церква, Україна

²Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України

Метою даної роботи було дослідити токсичність препаратів Селену та пробіотику за внутрішньошлункового введення лабораторним тваринам, вагові коефіцієнти маси внутрішніх органів білих щурів, гематологічні показники крові білих щурів на 30-у добу досліді. При проведенні досліді було сформовано 3 групи білих щурів, які впродовж місяця отримували селеніт натрію з пробіотиком та біонаноселен за дози згодованих препаратів 1000, 3000 та 5000 мг/кг. При цьому враховували такі показники тварин, як зовнішній вигляд, поведінку, стан шерсті, видимих слизових оболонок, ставлення до корму, ритм, частоту дихання, час виникнення та характер інтоксикації, її важкість, перебіг, час загибелі тварин або їх одужання. Проведені дослідження засвідчили відсутність загибелі тварин чи захворювань за внутрішньошлункового застосування досліджуваних препаратів, що дає змогу віднести їх до 4 класу токсичності – малотоксичні речовини. При розтині не виявлено патологічних змін внутрішніх органів грудної та черевної порожнини та відсутність суттєвих змін у вагових коефіцієнтах маси печінки, серця, легень та нирок, у порівнянні з показниками контрольної групи, за 30-добового застосування досліджуваних добавок за одночасного зростання вагового коефіцієнту маси селезенки. У паренхиматозних органах не виявлено ознак запалення, порушень кровообігу і трофики. Довготривале надходження досліджуваних засобів обумовило у дослідних тварин вірогідне зростання гематологічних показників (концентрації гемоглобіну, кількості еритроцитів та лейкоцитів, величини гематокриту). Проведене первинне токсикологічне дослідження є підґрунтям для створення та застосування малотоксичних, ефективних та екологічних препаратів для промислового птахівництва та тваринництва, що не спричиняють розвиток побічних ефектів.

Ключові слова: нанопрепараты, наноселен, селенит натрия, білі щури, гематологічні показники, біохімічні показники крові.

Вступ

Актуальність теми. Для промислового птахівництва птиці м'ясного та яєчного напрямів продуктивності притаманна висока інтенсивність росту та значна потреба у збалансованості компонентів комбікормів. Такі особливості обумовлюють високу чутливість птиці до дії стрес-чинників, особливо в період формування механізмів адаптації. Традиційні харчові антиоксиданти здатні інтенсифікувати обмінні процеси та сприяти росту та збереженості поголів'я сільськогосподарської птиці, однак їх застосування є обмеженим через індивідуальні характеристики препаратів (вузький діапазон нетоксичних доз, утруднене засвоєння неорганічних форм препаратів, складність регуляції біологічного ефекту від застосування органічних форм препаратів). У дослідженнях останніх років розглядаються біотехнологічні механізми створення нанорозмірних препаратів різних сполук, зокрема Селену. Доведено, що вони мають інакші біологічні ефекти у порівнянні із традиційними препаратами Селену через високе співвідношення площі поверхні до об'єму, мають ширший діапазон нетоксичних доз, здатні впливати на метаболічні процеси під новим кутом згідно з характеристиками застосованих наночастинок. Обґрунтування застосування в годівлі сільськогосподарської птиці антиоксидантних препаратів, нового покоління зокрема, потребує дослідження синтезованих препаратів на лабораторних тваринах щодо встановлення безпечних нетоксичних доз препаратів.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Нанотехнологія є міждисциплінарною галуззю, що включає синтез, характеристику і застосування наноматеріалів – нанооб'єктів розмірного діапазону від 1 до 100 нм, принаймні в одному вимірі, які мають специфічні властивості з точки зору розміру, форми, пористості тощо (Israel et al., 2019; Tsekhmistrenko et al., 2020).

Металоїд Селен (Se) відіграє значну роль в регуляції редокс-процесів у клітині та, за сучасними уявленнями, з урахуванням досягнень "оміксних" технологій (Misra et al., 2019) є компонентом окисно-відновного інтерфейсу, через який організм взаємодіє з сигналами навколишнього середовища (експозомом) і відповідно до них реагує та підтримує гомеостаз на рівні епігеному, геному, метаболізму та експозому. Селен присутній в двох

формах в еукаріотичних білках у складі рідкісних амінокислот селеноцистеїну (SeCys) і селенометіоніну (SeMet). Кількість селенопротеїнів (селенопротеом) може відрізнятись у різних видів живих організмів (Lobanov et al., 2009), серед яких найбільш вивченими є селенопротеїнами глутатіонпероксидази і тіоредоксинредуктази (Tsekhmistrenko et al., 2020).

Додавання нано-Se використовується в раціонах птиці для спостереження за інтенсивністю росту, окисно-відновних та імунних процесів. Додавання наноселену покращує репродуктивні показники птиці (El-kazaz et al., 2020). Nano-Se показав кращі результати щодо збільшення маси тіла у порівнянні з селенітом натрію у раціонах бройлерів (Senthil Kumaran et al., 2015). Подібні результати спостерігалися також при додаванні до основного раціону 0,3 мг/кг Se у вигляді наноелементарного Se, натрію селеніту або селеновмісних дріжджів (Boostani et al., 2015; Tsekhmistrenko et al., 2020). Поєднання пробіотиків та наночастинок Se також показало поліпшення росту, жирнокислотного профілю скелетних м'язів та вмісту α -токоферолу в сироватці крові у бройлерів.

Органічні сполуки Se та nano-Se демонстрували аналогічне поліпшення інтенсивності росту, післязайбійні показники м'яса та туші у бройлерів, однак інтенсивніше, аніж неорганічні сполуки Селену. Surai P.F. et al. (2017) виявили значне збільшення приросту ваги, збереження та покращення коефіцієнта конверсії корму шляхом доповнення різними джерелами Se порівняно з контролем. Встановлений вплив добавки нано-Se на ріст, колір туші та індекс імунних органів (тимус, селезінка та бурса) у бройлерів.

Наразі наявна інформація про унікальні властивості металоїду Селену, зокрема його антиоксидантну, антиапоптичну, антигенотоксичну, протизапальну, протипухлинну та імуномодулюючу активність. Селен необхідний для підтримки гомеостазу організму, а нестача провокує розвиток низки захворювань (Arnaut et al., 2021). Встановлена участь елемента у утворенні гормонів та метаболізмі нуклеїнових кислот.

Останнім часом з'явилися повідомлення, що біогенні наночастинки Селену, отримані методами "зеленої" хімії за участі лактобактерій, впливають на редокс-чутливий чинник транскрипції Nrf2, який активує транскрипцію та синтез низки антиоксидантних та детоксифікуючих ензимів (Tu et al., 2019; Staurengo-Ferrari, 2019; Bityutsky et al., 2020; Panieri et al., 2020).

Біобезпечність наноматеріалів багатогранна та неоднозначна, потребує комплексного, безпечного, відповідального та науково-обґрунтованого підходу (Kaphle et al., 2018). Застосування у практику промислового птахівництва нових препаратів, особливо нанобіотехнологічного походження вимагає детального контролю, що проводиться відповідно до системи GLP та стандарту, що розроблений Державним науково-дослідним контрольним інститутом ветпрепаратів та кормових добавок. Згідно з цими документами регламентуються основні положення щодо стану біобезпечності застосованих препаратів, зокрема встановлення їх токсичності. Здійснення первинних токсикологічних досліджень має вирішальне значення, оскільки визначає як успішний розвиток клінічних та експериментальних досліджень, так і впливає на можливість синтезу сучасного, високоінтенсивного, екологічно чистого, нетоксичного препарату, який не викликає побічних ефектів.

Мета роботи – дослідити токсичність препаратів селену та пробіотику за внутрішньошлункового введення лабораторним тваринам.

Завдання дослідження: провести вивчення гострої та підгострої токсичності за внутрішньошлункового введення сполук Селену лабораторним тваринам (мишам та білим щурам); визначити вагові коефіцієнти маси внутрішніх органів білих щурів за введення різних доз наноселену; проаналізувати гематологічні показники крові білих щурів на 30-у добу досліді.

Матеріал і методи досліджень

У НДІ екології та біотехнології Білоцерківського НАУ проводилися дослідження з розробки технології одержання та вивченню дії біологічно активних речовин у птахівництві. Одним з напрямів є дослідження в галузі нанотехнологій, які проводяться сумісно з Інститутом мікробіології та вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України, де у відділі проблем інтерферону і імуномодуляторів розроблена технологія одержання нового багатофункціонального антиоксиданту – наноселену "Нано", що одержаний методом «зеленого» синтезу за допомогою *B. subtilis* IMV B-7392.

Параметри гострої токсичності селеніту натрію з пробіотиком та біонаноселену досліджували на білих мишах 2–3-місячного віку, масою 19–22 г та білих щурах, віком 2–3 місяці, масою 180–200 г. Досліджувані кормові добавки вводили внутрішньошлунково, одноразово.

Для встановлення токсичності кормову добавку "Нано" для білих мишей та щурів було взято дози 1000, 3000 та 5000 мг/кг маси тіла тварини. На кожну дозу було використано по 6 лабораторних тварин. Дозу 5000 мг/кг маси тіла тварини було введено повторно на подвійній кількості тварин.

Після введення досліджуваної кормової добавки "Нано", спостереження за лабораторними тваринами вели упродовж 14 діб. При цьому враховували наступні показники: зовнішній вигляд, поведінку тварин, стан шерсті, видимих слизових оболонок, ставлення до корму, ритм, частоту дихання, час виникнення та характер інтоксикації, її важкість, перебіг, час загибелі тварин або їх одужання.

При вивченні підгострої токсичності керувалися результатами, що отримані під час проведення гострої токсичності. Досліджувану кормову добавку "Нано" вводили внутрішньошлунково, щоденно упродовж 30 днів. Упродовж досліді проводили спостереження за клінічним станом та поведінкою тварин. Підгостру токсичність вивчали на 24 білих щурах масою 200–220 г. З цією метою за принципом аналогів було сформовано контрольну та три дослідні групи тварин, по 6 щурів у кожній. Тваринам контрольної групи вводили питну воду. Тваринам I дослідної групи кормову добавку біонаноселену вводили у терапевтичній дозі – 0,05 г/кг маси тіла, II дослідної групи – п'ятикратну терапевтичну – 0,25 г/кг, III дослідної групи – десятикратну терапевтичну 0,5 г/кг маси тіла. У підгострому досліді препарат вводили щурам упродовж 30 діб. На наступну добу після закінчення введення, лабораторних тварин за легкого ефірного наркозу декапітували, відбирали проби крові, проводили гематологічні дослідження за загально визначеними методиками та розтинали і визначали коефіцієнти маси органів.

Для гематологічних досліджень використовували кров стабілізовану ЕДТА. У стабілізованій крові визначали: вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів, гематокрит, кількість лейкоцитів, MCH, MCV, MCHC – за допомогою гематологічного аналізатора Mythic-18.

Статистична обробка отриманих результатів проведена методами варіативної статистики з використанням t-критерію Стюдента.

Токсикологічні дослідження препаратів виконувались на науковій базі віварію сертифікованої лабораторії фармакології та токсикології, занесеної у Реєстр системи сертифікації УкрСЕПРО Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок (ДНДКІВПКД) м. Львів.

Результати та їх обговорення

Впровадження у сільськогосподарське виробництво нових препаратів, зокрема біотехнологічного походження, потребує суворого контролю, який необхідно проводити згідно системи GLP та стандарту. Наразі чинний стандарт, розроблений ДНДКІ ветеринарних препаратів та кормових добавок, регламентує основні положення щодо стану безпечності застосованих препаратів та визначення їх токсичності (гострої та підгострої).

Гостру токсичність наносполук Селену визначали за їх введення білим мишам та білим щурам. За внутрішньошлункового застосування кормової добавки селеніту натрію з пробіотиком та наноселену було встановлено, що їх застосування у дозах 1000, 3000 і 5000 мг/кг не обумовило загибелі та захворювань лабораторних тварин (табл. 1). Упродовж 14-добового спостереження лабораторні тварини були активними, мали задовільний апетит, не виявлено будь-яких змін у поведінці тварин.

Таблиця 1

Результати визначення гострої токсичності за внутрішньошлункового введення лабораторним тваринам сполук Селену

Кількість тварин у групі	Доза препарату, мг/кг	Кількість загиблих білих мишей			Кількість загиблих білих щурів		
		всього	у %	середній час загибелі	всього	у %	середній час загибелі
За введення селеніту натрію з пробіотиком							
6	1000	0	0	0	0	0	0
6	3000	0	0	0	0	0	0
6	5000	0	0	0	0	0	0
12	5000	0	0	0	0	0	0
За введення біонаноселену							
6	1000	0	0	0	0	0	0
6	3000	0	0	0	0	0	0
6	5000	0	0	0	0	0	0
12	5000	0	0	0	0	0	0

З даних таблиці видно, що внутрішньошлункове застосування селеніту натрію з пробіотиком та біонаноселену у вищезазначених дозах не обумовило загибелі тварин чи захворювань, що згідно класифікації речовин за токсичністю (СОУ 85.2-37-736:2011), дає змогу віднести досліджувані засоби до 4 класу токсичності – малотоксичні речовини.

Під час проведення дослідів з вивчення підгострої токсичності білим щурам упродовж 30 діб наноселену вводили внутрішньошлунково, щоденно упродовж 30 днів. Проводили спостереження за клінічним станом та поведінкою тварин. За періоду експерименту загибелі лабораторних щурів не встановлено. Результати визначення коефіцієнтів маси внутрішніх органів наведено в таблиці 2.

Як видно з даних, 30-добове застосування досліджуваної кормової добавки не обумовило суттєвих змін у вагових коефіцієнтах маси печінки, серця, легень та нирок. При цьому у тварин дослідних груп відзначали зростання вагового коефіцієнту маси селезінки, відповідно на 8,4 %, 17,2 (p<0,05) та 26,5 % (p<0,05), порівняно з показниками контрольної групи.

Таблиця 2

Вагові коефіцієнти маси внутрішніх органів білих щурів на 30-у добу дослідів, M±m, n=6

Внутрішні органи	Групи тварин, доза введення наноселену			
	контроль	I група 0,05 г/кг маси тіла	II група 0,25 г/кг маси тіла	III група 0,5 г/кг маси тіла
Печінка	27,9±0,72	27,6±0,69	29,1±0,53	28,3±0,84
Селезінка	2,15±0,12	2,33±0,17	2,52±0,11*	2,72±0,17*
Серце	3,65±0,09	3,73±0,18	3,77±0,18	3,67±0,24
Легені	8,25±0,89	9,5±0,64	8,77±1,14	8,13±0,40
Нирки	6,88±0,24	7,25±0,35	7,08±0,22	7,52±0,27

При розтині не виявлено патологічних змін внутрішніх органів грудної та черевної порожнин. Усі органи мали правильне анатомічне розташування, звичайний колір і консистенцію. У паренхіматозних органах не

виявлено ознак запалення, порушень кровообігу і трофіки. Слизова оболонка шлунку та кишечника на момент проведення огляду була звичайного кольору з властивою рельєфністю без ознак набряків, ерозій і запалення.

Довготривале надходження досліджуваного засобу обумовило у тварин I дослідної групи вірогідне зростання концентрації гемоглобіну на 10,7 %, кількості еритроцитів на 12,8 %, кількості лейкоцитів 55,2 %, величини гематокриту 9,4 % ($p < 0,05$), у порівнянні з показниками контрольної групи (табл. 3). При цьому відзначали незначне зниження середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH), середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті (MCHC) та кількості тромбоцитів.

Таблиця 3

Гематологічні показники крові білих щурів на 30-у добу досліду, $M \pm m$, $n=6$

Показники	Групи тварин, доза введення наноселену			
	Контроль	I група 0,05 г/кг маси тіла	II група 0,25 г/кг маси тіла	III група 0,5 г/кг маси тіла
Гемоглобін, г/л	158,6±2,98	175,5±7,5*	167,7±0,88	172,7±5,36
Еритроцити, Т/л	7,68±0,23	8,66±0,03*	8,03±0,1	8,65±0,23*
Лейкоцити, г/л	7,54±0,15	11,7±1,5**	12,1±0,98***	10,8±1,92
Гематокрит, %	39,4±0,66	43,1±0,97*	41,7±0,38	43,1±0,97*
MCH, пг	20,7±0,26	20,3±0,8	20,9±0,23	19,9±0,38
MCHC, г/дл	40,2±0,19	39,9±0,4	40,2±0,19	40,0±0,44
MCV, мкм ³	51,4±0,86	50,8±1,55	51,9±0,44	49,9±1,04
Тромбоцити	799,2±18,1	619,0±120	490,7±52,6***	578,7±148,2
Лейкоформула				
Нейтрофіли	35,2±1,02	39,0±1,0	40,7±5,81	40,7±3,53
Лімфоцити	60,0±0,63	56,0±0,0	52,7±4,81	54,0±4,0
Моноцити	4,4±0,4	5,0±1,0	5,33±0,67	4,66±0,67
Еозинофіли	0,4±0,4	0,0±0,0	1,33±0,67	0,0±0,0

Примітка: різниця вірогідна при: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Крім того у тварин II та III дослідних груп відзначали зростання концентрації гемоглобіну, відповідно на 5,74 та 8,9 %, кількості еритроцитів – на 4,56 та 12,6 %, лейкоцитів – на 60,5 та 43,2 %, величини гематокриту – на 5,8 та 9,4 %, у порівнянні з показниками контрольної групи. Також відзначали незначне зниження середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH), середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті (MCHC) та кількості тромбоцитів. Проте ці зміни були не вірогідні.

Висновки

1. Експериментально встановлено малотоксичний вплив (4 клас токсичності – малотоксичні речовини) препаратів селену для дослідних щурів та мишей.
2. Доведено, що введення досліджених добавок упродовж 30 діб забезпечує достовірне зростання окремих гематологічних показників крові дослідних тварин та відсутність суттєвих змін у вагових коефіцієнтах їх внутрішніх органів.
3. Вірогідних різниць у масі внутрішніх органів: печінки, легенів, серця та нирок не було виявлено, що свідчить про відсутність токсичного ефекту наноселену у різних дозах на ці органи.

Перспективи подальших досліджень. Жорсткі вимоги Євросоюзу забороняють використання антибіотиків та антиоксидантних препаратів за ведення промислового птахівництва, тож альтернативою їм можуть бути нові нанорозмірні препарати селену та пробіотики. У подальших дослідженнях доречно вивчити вплив добавки наноселену на якість продукції птахівництва.

References

- Arnaut, P. R., da Silva Viana, G., da Fonseca, L., Alves, W. J., Muniz, J. C. L., Pettigrew, J. E., ... & Hannas, M. I. (2021). Selenium source and level on performance, selenium retention and biochemical responses of young broiler chicks. *BMC Veterinary Research*, 17(1), 1-13. <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02855-4>
- Bitvutsky, V. S., Tsekhmistrenko, S. I., Tsekhmistrenko, O. S., Tymoshok, N. O., & Spivak, M. Y. (2020). Regulation of redox processes in biological systems with the participation of the Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway, biogenic selenium nanoparticles as Nrf2 activators. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 11(4), 483–493. <https://doi.org/10.15421/022074>
- Boostani, A., Sadeghi, A. A., Mousavi, S. N., Chamani, M., & Kashan, N. (2015). Effects of organic, inorganic, and nano-Se on growth performance, antioxidant capacity, cellular and humoral immune responses in broiler chickens exposed to oxidative stress. *Livestock science*, 178, 330–336. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2015.05.004>
- El-Kazaz, S. E., Abo-Samaha, M. I., Hafez, M. H., El-Shobokshy, S. A., & Wirtu, G. (2020). Dietary supplementation of nano-selenium improves reproductive performance, sexual behavior and deposition of selenium in the testis and ovary of

- Japanese quail. *Journal of advanced veterinary and animal research*, 7(4), 597–607. <https://doi.org/10.5455/javar.2020.g457>
- Israel, L. L., Braubach, O., Galstyan, A., Chiechi, A., Shatalova, E. S., Grodzinski, Z., Ding, H., Black, K. L., Ljubimova, J. Y., & Holler, E. (2019). A Combination of Tri-Leucine and Angiopep-2 Drives a Polyanionic Polymalic Acid Nanodrug Platform Across the Blood-Brain Barrier. *ACS nano*, 13(2), 1253–1271. <https://doi.org/10.1021/acsnano.8b06437>
- Kaphle, A., Navya, P. N., Umapathi, A., & Daima, H. K. (2018). Nanomaterials for agriculture, food and environment: applications, toxicity and regulation. *Environmental Chemistry Letters*, 16(1), 43–58. <https://doi.org/10.1007/s10311-017-0662-y>
- Lobanov, A. V., Hatfield, D. L., & Gladyshev, V. N. (2009). Eukaryotic selenoproteins and selenoproteomes. *Biochimica et biophysica acta*, 1790(11), 1424–1428. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.05.014>
- Misra, B. B., Langefeld, C. D., Olivier, M., & Cox, L. A. (2018). Integrated Omics: Tools, Advances, and Future Approaches. *Journal of molecular endocrinology*, JME-18-0055. Advance online publication. <https://doi.org/10.1530/JME-18-0055>
- Panieri, E., Telkoparan-Akillilar, P., Suzen, S., & Saso, L. (2020). The NRF2/KEAP1 Axis in the Regulation of Tumor Metabolism: Mechanisms and Therapeutic Perspectives. *Biomolecules*, 10(5), 791. <https://doi.org/10.3390/biom10050791>
- Senthil Kumaran, C. K., Sugapriya, S., Manivannan, N., & Chandar Shekar, B. (2015). Effect on the growth performance of broiler chickens by selenium nanoparticles supplementation. *Nano Vision*, 5(4–6), 161–168.
- Staurengo-Ferrari, L., Badaro-Garcia, S., Hohmann, M., Manchope, M. F., Zaninelli, T. H., Casagrande, R., & Verri, W. A., Jr (2019). Contribution of Nrf2 Modulation to the Mechanism of Action of Analgesic and Anti-inflammatory Drugs in Pre-clinical and Clinical Stages. *Frontiers in pharmacology*, 9, 1536. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01536>
- Surai, P. F., Kochish, I. I., & Velichko, O. A. (2017). Nano-Se Assimilation and Action in Poultry and Other Monogastric Animals: Is Gut Microbiota an Answer?. *Nanoscale research letters*, 12(1), 612. <https://doi.org/10.1186/s11671-017-2383-3>
- Tsekhmistrenko, O. S., Bityutskyy, V. S., Tsekhmistrenko, S. I., Kharchishin, V. M., Melnichenko, O. M., Rozputnyy, O. I., ... & Onyshchenko, L. S. (2020). Nanotechnologies and environment: A review of pros and cons. *Ukrainian Journal of Ecology*, 10(3), 162–172. <https://www.ujecology.com/articles/nanotechnologies-and-environment-a-review-of-pros-and-cons.pdf>
- Tsekhmistrenko, S. I., Bityutskyy, V. S., & Tsekhmistrenko, O. S. (2020, May). Markers of oxidative stress in the blood of quails under the influence of selenium nanoparticles. In *Impact of modernity on science and practice. Abstracts of XVIII International Scientific and Practical Conference. Boston, USA*, 177–180. <https://doi.org/10.46299/ISG.2020>
- Tsekhmistrenko, O., Bityutskii, V., Tsekhmistrenko, S., Kharchyshyn, V., Tymoshok, N., & Spivak, M. (2020). Efficiency of application of inorganic and nanopreparations of selenium and probiotics for growing young quails. *Theoretical and Applied Veterinary Medicine*, 8(3), 206–212. [doi: 10.32819/2020.83030](https://doi.org/10.32819/2020.83030)
- Tu, W., Wang, H., Li, S., Liu, Q., & Sha, H. (2019). The Anti-Inflammatory and Anti-Oxidant Mechanisms of the Keap1/Nrf2/ARE Signaling Pathway in Chronic Diseases. *Aging and disease*, 10(3), 637–651. <https://doi.org/10.14336/AD.2018.0513>
- Tymoshok, N. O., Kharchuk, M. S., Kaplunenko, V. G., Bityutskyy, V. S., Tsekhmistrenko, S. I., Tsekhmistrenko, O. S., Spivak, M. Y., & Melnichenko, O. M. (2019). Evaluation of effects of selenium nanoparticles on *Bacillus subtilis*. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 10(4), 544–552. <https://doi.org/10.15421/021980>
- COY 85.2-37-736:2011. Preparaty veterynarni. Vyznachannia hostroi toksychnosti. Kyiv: Minahropolityky.