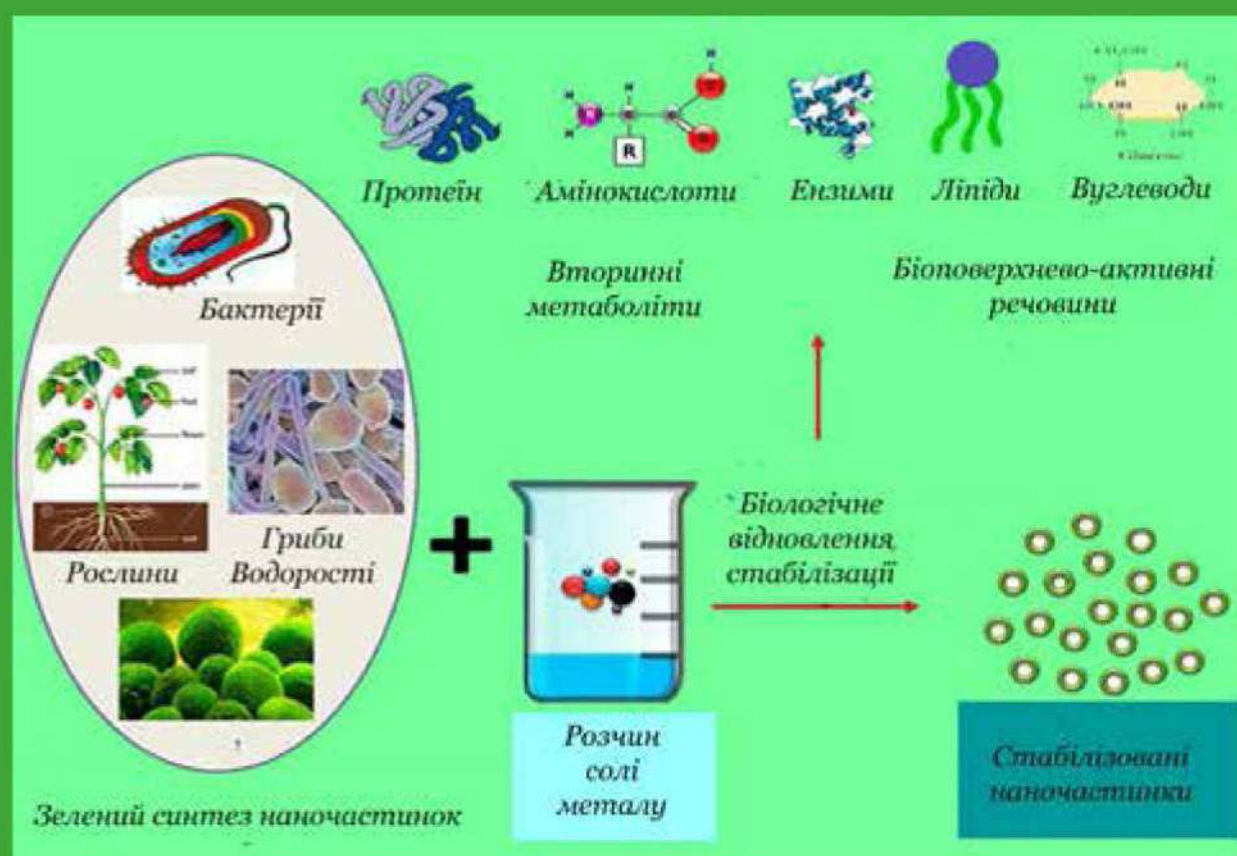


Цехмістренко С.І., Бітюцький В.С., Цехмістренко О.С.,  
Демченко О.А., Тимошок Н.О., Мельниченко О.М.

# ЕКОЛОГІЧНІ БІОТЕХНОЛОГІЇ “ЗЕЛЕНОГО” СИНТЕЗУ НАНОЧАСТИНОК МЕТАЛІВ, ОКСИДІВ МЕТАЛІВ, МЕТАЛОЇДІВ ТА ЇХ ВИКОРИСТАННЯ



**Білоцерківський національний аграрний університет  
Інститут мікробіології та вірусології  
імені Д.К. Заболотного НАН України**

**ЕКОЛОГІЧНІ  
БІОТЕХНОЛОГІЇ “ЗЕЛЕНОГО”  
СИНТЕЗУ НАНОЧАСТИНОК  
МЕТАЛІВ, ОКСИДІВ МЕТАЛІВ,  
МЕТАЛОЇДІВ ТА ЇХ  
ВИКОРИСТАННЯ**

*За редакцією С.І. Цехмістренко*

Біла Церква  
2022

**УДК 608.32:502/504(0.064)**

*Затверджено вченою радою Білоцерківського національного аграрного університету (протокол № 3 від 19.04.2022 р.)*

**Цехмістренко С.І., Бітюцький В.С., Цехмістренко О.С.,  
Демченко О.А., Тимошок Н.О., Мельниченко О.М.**

Рецензенти:

**Співак М.Я.**, д-р біол. наук, професор, академік НАН України, директор Інституту мікробіології та вірусології імені Д.К. Заболотного НАН України;

**Гунчак А.В.**, д-р с.-г. наук, ст. наук. спів., зав. лабораторії фізіології і біохімії живлення птиці Інституту біології тварин НААН України;

**Кушнір І.М.**, д-р вет. наук, ст. наук. спів., зав. лабораторії бактеріологічного контролю і безпечності ветпрепаратів Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів і кормових добавок.

Екологічні біотехнології “зеленого” синтезу наночастинок металів, оксидів металів, металоїдів та їх використання: наукова монографія / С.І. Цехмістренко, В.С. Бітюцький, О.С. Цехмістренко, О.А. Демченко, Н.О. Тимошок, О.М. Мельниченко; за редакцією С.І. Цехмістренко. Біла Церква, 2022. 270 с.

**ISBN 978-966-2122-71-8**

У монографії проаналізовано та узагальнено нові дані сучасної літератури щодо методів синтезу наночастинок металів, оксидів металів та металоїдів. Акцентовано увагу на екологічних біотехнологіях “зеленого” синтезу наночастинок з використанням природних об’єктів – рослин, бактерій, грибів, водоростей та вірусів, а також висвітлено значення чинників, які впливають на біосинтез. Узагальнено основні властивості наночастинок, зокрема їх ензимоміметична активність, здатність брати участь у редокс-процесах та проявляти антиоксидантну дію. Значну увагу приділено використанню наночастинок у ремедіації навколишнього середовища та вирішенню екологічних проблем сучасності, а також у біології, медицині, харчовій промисловості та сільському господарстві. Розглянуто питання оцінювання ризиків, пов’язаних з нанотехнологіями, та аналіз токсичної дії наночастинок.

Монографію рекомендовано науковим працівникам, викладачам, аспірантам та студентам, які вивчають питання одержання, властивості, дію та застосування наночастинок металів та металоїдів у різних галузях.

**ISBN 978-966-2122-71-8**

© Цехмістренко С.І., Бітюцький В.С., Цехмістренко О.С.,  
Демченко О.А., Тимошок Н.О., Мельниченко О.М., 2022  
© Білоцерківський національний аграрний університет

## ЗМІСТ

СПИСОК ПРИЙНЯТИХ СКОРОЧЕНЬ .....	5
ПЕРЕДМОВА .....	6
РОЗДІЛ 1. ЕКОДРУЖНІ БІОТЕХНОЛОГІЇ – БІОНАНОТЕХНОЛОГІЇ .....	8
1.1. Загальна характеристика наночастинок .....	8
1.2. Методи синтезу наночастинок .....	11
1.3. Чинники, що впливають на «зелений» синтез наночастинок .....	17
1.4. Синтез наночастинок грибами .....	22
1.5. Вірус-опосередкований зелений синтез наночастинок .....	26
1.6. Зелений синтез наночастинок за участю водоростей .....	27
1.7. Екодружний синтез наночастинок бактеріями .....	29
1.8. Механізми синтезу наночастинок бактеріями .....	31
1.9. Мікробіальний синтез наночастинок Селену .....	37
Список використаних джерел до розділу 1 .....	44
РОЗДІЛ 2. БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НАНОЧАСТИНОК .....	75
2.1. Ензимоподібна активність наноматеріалів .....	75
2.1.1. Загальна характеристика міметиків .....	76
2.1.2. Наноматеріали як міметики SOD .....	79
2.1.3. Наноматеріали як міметики каталази .....	81
2.1.4. Наноматеріали як міметики оксидази .....	82
2.1.5. Наноматеріали як міметики пероксидаз .....	83
2.1.6. Наноматеріали як міметики фосфатаз .....	86
2.2. Редокс-процеси у клітинах та значення у їх регуляції Селену .....	87
2.3. Сигнальний шлях Keap1/Nrf2/ARE .....	90
2.4. Наноселен як індуктор сигнального шляху Keap1/Nrf2/ARE .....	95
2.5. Поліфакторна дія наночастинок Селену .....	106
2.6. Наночастинки діоксиду церію як унікальний поліфункціональний антиоксидант та модулятор сигнальних шляхів у клітині .....	121
Список використаних джерел до розділу 2 .....	128
РОЗДІЛ 3. ВИКОРИСТАННЯ НАНОЧАСТИНОК .....	167
3.1. Наночастинки та їх застосування у ремедіації навколишнього середовища .....	167
3.1.1. Неорганічні наноматеріали: особливості їх структури та методів використання з метою відновлення довкілля .....	169

3.1.2. Карбонові наноматеріали для відновлення навколишнього середовища.....	171
3.1.3. Наноматеріали на полімерній основі .....	173
3.2. Застосування нанотехнологій для вирішення екологічних проблем сучасності .....	176
3.3. Використання наночастинок у медицині .....	180
3.3.1. Антибактеріальні засоби .....	180
3.3.2. Антивірусні засоби.....	182
3.3.3. Імунологічні ефекти наночастинок .....	185
3.3.4. Антимікотичні засоби .....	186
3.3.5. Протипухлинні засоби .....	187
3.3.6. Наносенсори .....	187
3.3.7. Доставка ліків .....	188
3.4. Наноантиоксиданти: нові типи, переваги та перспективи.	190
3.5. Наноматеріали у харчовій промисловості.....	196
3.6. Використання наночастинок металів та неметалів у тваринництві та птахівництві .....	200
3.6.1. Загальний вплив наночастинок на організм .....	200
3.6.2. Дія наночастинок цинку .....	201
3.6.3. Фізіологічна дія наносрібла.....	204
3.6.4. Потенціал застосування наноселену .....	206
3.6.5. Використання наносполук церію.....	209
Список використаних джерел до розділу 3 .....	214
<b>РОЗДІЛ 4. ТОКСИЧНІСТЬ НАНОЧАСТИНОК .....</b>	<b>250</b>
4.1. Чинники, що впливають на токсичність наночастинок.....	250
4.2. Окиснювальний стрес як загальний механізм, спричинений наночастинками.....	252
4.3. Біохімічні та молекулярні механізми цитотоксичності наночастинок .....	254
4.3.1. Фізико-хімічні механізми .....	254
4.3.2. Молекулярні та біохімічні механізми .....	256
4.3.3. Порушення клітинного циклу .....	257
4.3.4. Генотоксичність наночастинок .....	257
4.3.5. Нейротоксичність наночастинок .....	258
4.4. Специфічність токсичної дії наночастинок .....	258
Список використаних джерел до розділу 4.....	260
<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>268</b>

## СПИСОК ПРИЙНЯТИХ СКОРОЧЕНЬ

NPs	наночастинки
MtNPs	наночастинки металів
GC	зелена хімія
Keap1/Nrf2/ARE	редокс-чутлива сигнальна система
АФО	активні форми кисню
DLG	домен сигнального білка
ARE	елементи антиоксидантної відповіді
Nrf2	високогомологічний фактор транскрипції
Cys	цистеїн
BNSe	біогенний наноселен
TXNRD-1	тіоредоксинредуктаза-1
НАДФН	нікотинамідаденіндинуклеотид фосфат
HO-1	гемоксигеназа-1
NQO1	хінон-оксидоредуктаза 1
SeMet	селенометіонін
GPx	глутатіонпероксидаза
SOD	супероксиддисмутаза
MDA	малоновий діальдегід
CAT	Каталаза
НДЦ	нанодисперсний діоксид церію
CNTs	вуглецеві наноструктури
CNF	карбонові нановолокна
VOCs	леткі органічні речовини
GSH/GSSG	відновлений глутатіон/окиснений глутатіон
OC	оксидативний стрес

## ПЕРЕДМОВА

Упродовж останніх десятиліть спостерігається стрімке зростання кількості досліджень у галузі нанотехнологій. Нанотехнологія – міждисциплінарна наука, яка займається питаннями синтезу наноматеріалів розміром меншим за 100 нм. Біонанотехнологія поєднує в собі біологічні принципи з фізичними та хімічними підходами для отримання нанорозмірних функціональних частинок. Нові унікальні властивості, зокрема каталітичні, електричні, оптичні, механічні та електромагнітні, сприяли виробництву нанопродуктів, які знайшли застосування у кількох секторах, таких як електроніка, діагностика, терапія, сільське господарство та харчова промисловість. Існують різні хімічні та фізичні методи, які використовують для синтезу наночастинок. Ці методи потребують спеціального дороговартісного обладнання та використання токсичних реагентів, не прийнятні для масштабного синтезу. Біосинтетичні, або “зелені” методи мають важливе значення у нанотехнології, оскільки вони прості, експресні, економічно ефективні та екологічні. Введення понять “зеленої” хімії і нанотехнологій є революційною подією у науці, яка вплинула на проведення досліджень щодо екологічної безпеки та зменшення розмірів об’єктів. Об’єднання цих двох галузей проклало шлях до нової зеленої та нанорозмірно орієнтованої науки під назвою “зелені” нанотехнології, або біонанотехнології. Дванадцять “принципів зеленої хімії” активно пропонують шукати зелені варіанти для одержання нанопродуктів.

Металеві наночастинки є важливою і широко вивченою групою матеріалів, що мають велику різноманітність і багато різних застосувань. Екологічна чистота виробництва металевих наночастинок, застосування яких зростає значними темпами, є актуальною проблемою сьогодення. Методи «зеленого» синтезу є екологічними, оскільки для того, щоб вижити в середовищах, що містять високий рівень металів, організми адаптувалися, розвиваючи механізми, щоб впоратися з ними. Ці механізми можуть передбачати зміну хімічної природи токсичного металу, через що він більше не спричиняє токсичності, що сприяє утворенню наночастинок відповідного металу. Отже, формування наночастинок є «побічним продуктом» механізму опору проти конкретного металу, і це може бути використано як альтернативний спосіб їх отримання.

Нині нанокompозити вводять у комерційні продукти швидшими темпами, ніж розроблення знань і правил для зменшення потенційних впливів на здоров'я та навколишнє середовище, пов'язаних з їх виробництвом, застосуванням і видаленням. Оскільки наноматеріали щодня знаходять нове застосування, слід стежити за їх потенційними токсичними ефектами. Необхідно вивчати вплив наночастинок на організм людини та тварин у зв'язку із їх характеристикою, а саме способом одержання, розміром, формою, реакційною здатністю. Адже найчастіше невідомо, як будуть поводитися нові матеріали, що розробляються і з'являються на комерційних ринках, після їх потрапляння в навколишнє середовище. Важливо забезпечити регульовальні засоби з метою уникнення потенційних ризиків, пов'язаних з розвитком і використанням наноматеріалів, а також майбутнім розвитком нових матеріалів.

Монографія розрахована на науковців, аспірантів, студентів та всіх зацікавлених у питаннях вивчення синтезу, властивостей та застосування наночастинок різного походження, особливо методами “зеленої” хімії у різних галузях.



# РОЗДІЛ 1. ЕКОДРУЖНІ БІОТЕХНОЛОГІЇ – БІОНАНОТЕХНОЛОГІЇ

## 1.1. Загальна характеристика наночастинок

Теперішньому етапу розвитку науки впродовж останніх 20 років притаманна всебічна мініатюризація технологічних процесів у хімії, біології, медицині та сільському господарстві, що сприяє формуванню принципово нового напрямку – нанотехнології. Термін “нано” походить від грецького слова “nanos”, що означає карлик, і позначає вимірювання в масштабі однієї мільярдної метра ( $10^{-9}$ ) [3]. Наночастинка – частинка речовини довільної форми і розмірами від 1 до 100 нм. У нанотехнології частинкою називають невеликий об’єкт, що поводить себе як єдине тіло щодо своїх транспортних та фізичних властивостей. Найважливішою їх особливістю є співвідношення площі поверхні до об’ємних розмірів, що дає змогу їм легше взаємодіяти з іншими частинками. Для порівняння: нитка ДНК має діаметр 2,5 нм, типовий вірус приблизно 100 нм [296], а бактерія – 1–3 мкм [113]. Займаючи проміжне положення між окремими атомами та молекулами, наночастинки проявляють принципово інакші, порівняно з макросвітом, фізичні та хімічні властивості [279; 300].

Біонанотехнологія поєднує в собі біологічні принципи з фізичними та хімічними підходами для отримання нанорозмірних функціональних частинок. Нові унікальні властивості, зокрема каталітичні, електричні, оптичні, механічні та електромагнітні, сприяли виробництву нанопродуктів, які знайшли застосування у кількох секторах, таких як електроніка, медична діагностика, терапія, сільське господарство та харчова промисловість. Існують різні хімічні та фізичні методи, які використовують для синтезу наночастинок. Ці методи потребують спеціального дороговартісного обладнання та використання токсичних реагентів, не прийнятні для масштабного синтезу [203].

Нині світове виробництво наночастинок металів оцінюють у 13,7 мільярдів доларів США, а до 2026 року воно досягне 20 мільярдів [190]. Наразі у світі створюють численні каталітично активні наноматеріали різного походження [279], серед яких наноматеріали з ферментно-міметичними властивостями, як потенційна альтернатива природним ензимам та для застосування в імуноаналізі, біосенсоріці,

онкотерапії, фармації, харчовій промисловості, екології тощо [46; 85; 152; 176]. Міметики на основі наноматеріалів, порівняно з ензимами натурального походження, є стабільнішими у жорстких умовах, здатні змінювати каталітичну активність, їх виробництво порівняно не складне та економічно виправдане, що обумовлює їх велике значення в практичному застосуванні [156; 305]. Циклічність дії наночастинок та можливість відновлення без суттєвої втрати в наступних циклах каталітичної активності робить їх унікальними сполуками [305]. Окрім того, поверхня наноматеріалів на відміну від природних ензимів, які мають лише один активний сайт у молекулі, можуть мати більше каталітичних центрів [89; 157]. Наночастинки, які можуть використовуватися у біології та медицині, повинні мати низьку токсичність або повну її відсутність, високу біосумісність, здатність до біодеградації чи виведення з організму природним способом [4; 11; 40; 39; 191; 268; 311].

Значна адсорбційна активність наночастинок, через збільшену питому поверхню, дає змогу їм поглинати на одиницю маси набагато більше речовин, що адсорбуються, ніж макроскопічні дисперсії [112; 297]. Велика питома поверхня збільшує адсорбційну ємність та адсорбцію на наночастинках контамінантів з полегшенням їх транспорту в клітини [112]. Наноматеріали є ефективними, недорогими та екологічно чистими альтернативами наявним матеріалам для оброблення, оскільки вони забезпечують високу ефективність та відмінні характеристики, зокрема високу швидкість реакції та відношення поверхні до маси [198]. Наночастинки металів, завдяки маленьким розмірам, легко проникають у організм через органи дихання, травлення, шкіру, долають біобар'єри (гепато-енцефалічний, гістогематичний, плацентарний), зв'язуються з нуклеїновими кислотами та білками, вбудовуються в мембрани клітин, проникають в органели зі зміною їх функцій та проявляють вираженішу біологічну активність через велику площу поверхні на одиницю маси. Наночастинки металів накопичуються у рослинних і тваринних організмах, а також у мікроорганізмах з передачею харчовими ланцюгами, у такий спосіб збільшуючи надходження до організму людини.

Відмінність фізико-хімічних механізмів дії наночастинок зумовлена поверхневим розташуванням більшості атомів, що змінює фізичні, хімічні, біологічні, токсикологічні властивості

речовини та полегшує взаємодію з живим організмом. Організовані й механізми розвитку реакції-відповіді різняться для різних наночастинок металів. Вони здатні індукувати активні форми кисню, порушувати мембранні структури, проникати через тканинні бар'єри, надходити в клітини і взаємодіяти з внутрішньоклітинними компонентами [239]. Питання дослідження позитивного ефекту та токсичності наночастинок металів неоднозначне й багатогранне, потребує комплексного підходу. Особливо щодо наночастинок, які застосовують у фармакології, медицині та сільському господарстві, що сприяє їх безпосередньому надходженню в організм людини.

Отже, розроблення екологічно чистого і недорогого способу синтезу наночастинок має важливе значення [2]. Існують численні організми, які здатні синтезувати наночастинок [7; 53; 221]. Широкий спектр застосування наноматеріалів, зазвичай, залежить від розміру, тому керований синтез наноматеріалів за розмірами є необхідним [299].

Для синтезу наночастинок фізичними та хімічними методами необхідно використовувати відновлювальні агенти, які мають високу реакційну та токсичну дію у разі застосування людиною, або вони є екологічно небезпечними та досить дорогавартісними [237]. Масштабний синтез водночас має багато проблем, зокрема низьку стабільність та меншу монодисперсність [166]. Зелений синтез залучає мікробіоту, як відновлювальні агенти, такі як бактерії, гриби, водорості, віруси та рослини [192] (рис. 1.1). Такі «біонанофабрики» є доступними унікальними структурами, екологічно ефективними та мають високу селективну здатність поглинання окремих елементів [5; 37; 73].

Порівняно з NPs, виготовленими за звичайними підходами, біосинтезовані NPs мають вищу стійкість та застосовуються в різних галузях [168; 198]. Токсичні хімікати, що продукуються під час синтезу наночастинок, можуть метаболізуватися ензимами, що містяться у мікробіотах та рослинах. Завдяки «озелененню» процесу синтезу наночастинок використання біологічних систем та їх компонентів сприяє зменшенню навантаження на навколишнє середовище та підвищенню економічної ефективності, відкриває додаткові можливості створення наночастинок із заданим складом та властивостями. Кожна наносистема є унікальною і специфічною

за своєю рецептурою, сумісністю з активними молекулами, вибором допоміжних речовин і кінетикою, а також біологічною ефективністю [6; 61].

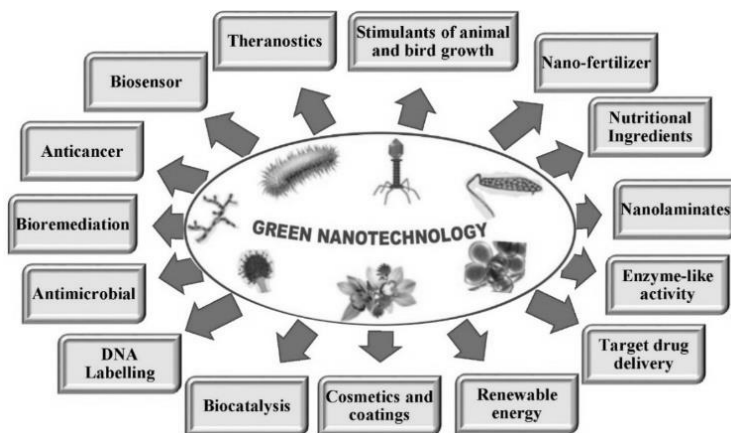


Рис. 1.1. Використання “зелених” нанотехнологій у різних галузях

Різні мікроорганізми можуть синтезувати наночастинки внутрішньо- та позаклітинно. У разі внутрішньоклітинного синтезу внаслідок електростатичної взаємодії до негативно зарядженої мембрани бактеріальної клітини притягуються позитивно заряджені іони металів. Окрім того, бактеріальна клітинна оболонка містить ензими, які трансформують іони металів у відповідні нанорозмірні частинки. Під час позаклітинного синтезу мікробна клітина секретує редуکتаси, які використовуються в біоредукції іонів металів у відповідні MtNPs [104].

Синтез наночастинок за участі рослин досить детально описано у літературі [256]. Наразі зупинимося на огляді зеленого синтезу NPs, використовуючи потенційну мікробну флору, зокрема бактерії, гриби, дріжджі, мікроводорості та віруси.

## 1.2. Методи синтезу наночастинок

Традиційні методи синтезу наночастинок (NPs), зокрема наночастинок металів (MtNPs), удосконалюються, з'являються нові, всі вони спрямовані на отримання стабільних систем, оскільки NPs

характеризуються високою поверхневою енергією і схильні до утворення великих агрегатів. Розмір, форма та властивості наночастинок залежать від методів і умов синтезу [123].

Упродовж останнього десятиліття в галузі нанотехнологій з'явилися інноваційні підходи до синтезу різноманітних наноматеріалів, таких як наночастинки металів, квантові точки, наносполуки карбону (фулерени, графени, нанотрубки) та їх композити [271]. Для отримання наноматеріалів необхідних розмірів, форми і функціональних можливостей у літературі досліджено два різні принципи синтезу: «зверху-вниз» і «знизу-вгору» (рис. 1.2).



Рис. 1.2. Синтез наночастинок «зверху-вниз» і «знизу-вгору»

Методи синтезу «зверху-вниз» – це фізичні методи подрібнення, диспергування об'ємної макроформи металів до наноформи з використанням високих температур, тиску і вакууму. Ці методи вимагають складної апаратури, є дорогі і не дають змоги маніпулювати розмірами, геометрією і стійкістю наночастинок металів (MtNPs). Методи «знизу-вгору» – хімічні та фізико-хімічні, засновані на відновленні катіонів металів до нейтральних атомів металів, які самовільно агрегують до нанорозмірних кластерів – MtNPs [94]. Актуальним є переведення металевих іонів у нуль-валентні атоми, а потім підтримання підходу синтезу NPs знизу-вгору [55; 251]. У деяких випадках, що залежать від методів синтезу

«знизу-вгору», його умов, можна досягати стану, близького до монодисперсного, та його високої стабільності.

Нині використання досягнень нанотехнологій дає змогу виробляти багато поліфункціональних матеріалів, однак у них є недоліки – використання небезпечних хімічних речовин, таких як боргідрид натрію ( $\text{NaBH}_4$ ) і тринатрій цитрат ( $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ ), складні і витратні методи та відсутність масштабованості процесів синтезу. Для оцінювання характеристик NPs враховують їх розміри, розподіл за розмірами, геометрію часток, фізичні властивості (оптичні, електричні, магнітні, теплопровідність) тощо [107].

Вивчення характеристик синтезованих наночастинок проводять за допомогою методів UV-Vis спектроскопії, інфрачервоної Фур'є-спектроскопії та флуоресцентної спектроскопії, трансмісійної та скануючої електронної мікроскопії, дифракції рентгенівських променів, циклічної вольтамперометрії [277].

Однак, попри широке поширення традиційних технологій одержання наночастинок, вони, зазвичай, дороговартісні, трудомісткі, пов'язані з ризиком і потенційною небезпекою для навколишнього середовища і живих організмів. Отже, існує очевидна потреба в альтернативних економічно доцільних і, водночас, безпечних і екологічно чистих методах виробництва наночастинок. Для того, щоб усунути недоліки фізичних та хімічних методів, останнім часом інтенсивно розвивають біонанотехнології («зелені» нанотехнології) [122; 251]. «Зелений» синтез є екологічно чистою альтернативою традиційним методам синтезу і спрямований на уникнення або мінімізацію токсичних складових, що використовуються за фізико-хімічними методами та здатні успішно конкурувати з ними за швидкістю, керованістю, біоконверсією та зменшенням собівартості кінцевої продукції [123; 192].

Введення понять зеленої хімії (GC) і нанотехнологій є революційною подією у науці, яка вплинула на проведення досліджень щодо екологічної безпеки та зменшення розмірів об'єктів. Об'єднання цих двох галузей проклало шлях до нової зеленої та нанорозмірно орієнтованої науки під назвою «зелені нанотехнології», або біонанотехнології [55; 276]. Дванадцять «принципів зеленої хімії» активно пропонують шукати зелені варіанти для одержання нанопродуктів [55]. Принципи зеленої хімії – це філософія, яка застосовується у всіх галузях хімії, а не

лише в одній хімічній дисципліні, та спрямована на запобігання забруднення на молекулярному рівні. Цими принципами передбачено застосування інноваційних наукових рішень, що сприяє зменшенню утворення небезпечних речовин, оскільки перешкоджає утворенню забруднень, зменшує негативний вплив хімічних продуктів і процесів на здоров'я людини і навколишнє середовище, знижує або усуває небезпеку наявних продуктів і процесів [283].

Металеві наночастинки є важливою і широко вивченою групою матеріалів, що мають велику різноманітність і багато різних застосувань. Екологічна чистота виробництва металевих наночастинок, застосування яких зростає значними темпами, є актуальною проблемою сьогодення. Методи «зеленого» синтезу є екологічними, оскільки для того, щоб вижити в середовищах, що містять високий рівень металів, організми адаптувалися, розвиваючи механізми, щоб впоратися з ними. Ці механізми можуть передбачати зміну хімічної природи токсичного металу, через що він більше не спричиняє токсичності, що сприяє утворенню наночастинок відповідного металу. Отже, формування наночастинок є «побічним продуктом» механізму опору проти конкретного металу, і це може бути використано як альтернативний спосіб їх отримання [195].

Перевага наноструктур, синтезованих за допомогою “зеленого” підходу, полягає в тому, що біооб’єкти, які використовують як біофабрики, містять велику різноманітність молекул, водночас відновлюють та стабілізують поверхню синтезованих NPs, а також утворюють шари покриття для забезпечення додаткової стійкості та біосумісності з “зеленими” NPs [1; 124]. Попри проблему агрегації, з якою стикається більшість фізично і хімічно синтезованих NPs, біомолекули, які покривають поверхню “зелених” синтезованих NPs, сприяють уникненню агрегації через [122; 192].

У природі є велика різноманітність рослин, що обумовлює широкий вибір відновлювальних агентів, які можуть бути матеріалом для синтезу наночастинок [192; 226; 252]. Впродовж останнього десятиліття доведено, що різноманітні біологічні системи, зокрема рослини, водорості [216], бактерії [195], дріжджі, гриби [47] і віруси, можуть перетворювати іони неорганічних металів у металеві наночастинки внаслідок процесу відновлення,

здійснюваного білками, ферментами і метаболітами, які містяться в цих організмах. Отримані частинки є дуже перспективними для біологічного застосування завдяки їх біосумісній природі. Мікроорганізми за умов наявності високих концентрацій металів розробили специфічні еволюційні адаптаційні механізми для зменшення їх токсичності, які передбачають зміну хімічної природи металу, що призводить до утворення наночастинок, як “побічні продукти” адаптаційного механізму захисту. Такий “зелений” синтез може використовуватися як альтернатива традиційним технологіям отримання наночастинок першого покоління [195].

Виробництво наночастинок з використанням рослин має низку переваг: наявність дешевого матеріалу, низька токсичність, простота, короткі терміни виробництва, безпека, можливість регуляції необхідного обсягу продукції, придатність для масштабного виробництва [221]. За біосинтезу *in vitro* використовуються редокс-активні компоненти вторинних метаболітів рослин. Водночас відбувається ініціювання зародження наночастинок відновленням іонів металів редуруючими сполуками, фітохімічними речовинами, присутніми у тканинних екстрактах. Ядра надалі збільшуються адсорбцією атомів металу після відновлення, що призводить до утворення металевих наночастинок [209]. Складові живих клітин (вуглеводи, жири, протеїни, ферменти, флавоноїди, терпеноїди, поліфеноли і алкалоїди) здатні асоціювати іони металів до розміру наночастинок [214].

Біосинтез наночастинок може бути позаклітинним і внутрішньоклітинним [105; 222]. Незалежно від природи редуруючої речовини синтез MtNPs відбувається у низці послідовних реакцій і взаємодій, у результаті яких досягається рівновага в полідисперсній системі. Виділяють наступні основні фази «зеленого» синтезу MtNPs: активація – відновлення іонів металів ( $Me^{n+}$ ) і утворення нуль валентних атомів ( $Me^0$ ); нуклеація нейтральних атомів металу з утворенням протонаночастинок; збільшення дрібніших частинок, що утворилися на стадії нуклеації та об'єднання в більші агломерати [163].

Внутрішньоклітинні методи синтезу наночастинок охоплюють вирощування рослин у багатих металом органічних середовищах, ґрунтах та гідропонних розчинах. За біосорбції наночастинок



металів відновлюються на периплазматичній мембрані. Показано відновлення  $Pd^{2+}$  до  $Pd^0$  на периплазматичній мембрані. На мембрані локалізований ензим гідрогеназа, який використовується як зародкова ділянка і сприяє початковому зростанню наночастинок Pd, імовірно, транспортуванням електронів для відновлення Pd (II).

Позаклітинні методи охоплюють синтез наночастинок з використанням екстракту різних біологічних тканин, які готуються різними способами [192]. У позаклітинному процесі іони відновлюються за допомогою білків, ферментів і органічних молекул у середовищі або компонентами клітинної стінки. Багато організмів мають здатність використовувати механізми відновлення металів, які синхронно пов'язані з окисненням ферментів, насамперед редуктаз. Це призводить до отримання стабільних та інертних металевих наночастинок, які потім можна безпечно видалити із забрудненої проби. Позаклітинний синтез виявляється економічно доцільнішим, аніж внутрішньоклітинний, через його нижчу вартість, простішу технологію екстракції і вищу ефективність [79].

Методи «зеленої» хімії активно розробляють останніми роками як альтернативний, ефективний, дешевий і екологічно безпечний метод отримання поліфункціональних наночастинок із заданими властивостями. Пріоритетом зеленого синтезу є використання нетоксичних рослин з лікарськими властивостями, що важливо для подальшого їх використання в біології, медицині та харчовій промисловості.

Загальний прогрес, досягнутий у біонанотехнології, є надзвичайним, і, що найважливіше, його природоохоронна дія зробила «зелений» синтез більш узагальненою та привабливою альтернативою традиційним методам синтезу наночастинок [55].

Нині нанокompозити вводять у комерційні продукти швидшими темпами, ніж розроблення знань і правил для зменшення потенційних впливів на здоров'я та навколишнє середовище, пов'язаних з їх виробництвом, застосуванням і видаленням [278]. Оскільки наноматеріали щодня знаходять нове застосування, слід стежити за їх потенційними токсичними ефектами [106]. Необхідно вивчати вплив наночастинок на організм людини та тварин у зв'язку із їх характеристикою, а саме способом одержання,

розміром, формою, реакційною здатністю та іншими характеристиками [184]. Адже найчастіше невідомо, як будуть поводити себе нові матеріали, що розробляються і з'являються на комерційних ринках, після їх потрапляння в навколишнє середовище. Важливо забезпечити регульовальні засоби з метою уникнення потенційних ризиків, пов'язаних з розвитком і використанням наноматеріалів, а також майбутнім розвитком нових матеріалів.

### 1.3. Чинники, що впливають на «зелений» синтез наночастинок

Синтез наночастинок металів рослинами є порівняно дешевим, надійним, екологічно чистим та входить до групи методів «зеленого» синтезу. Рослинна сировина є оптимальною для «зеленого» синтезу наночастинок широкого спектру застосування у різних галузях [140; 192].

Процес відновлення іонів металів з утворенням наночастинок залежить від великої кількості чинників [282]. На утворення наночастинок впливає природа рослинного екстракту, значення рН реакційної суміші, температура інкубації, тривалість реакції, концентрація і електрохімічний потенціал іона металу (рис. 1.3) [140; 231; 311]. Виявлено взаємозв'язок між застосовуваними параметрами, зокрема концентрацією рослинного екстракту, концентрацією металевих іонів, часом реакції та температурою з формою і розміром отриманих наночастинок металів [170; 311]. Виявлено взаємозв'язок між цими параметрами [171].



Рис. 1.3. Чинники, що впливають на «зелений» синтез наночастинок металів із рослинної сировини

Передусім важливим чинником є природа рослинного екстракту, що містить активні біомолекули в різному поєднанні і концентрації. Розмір і форма наночастинок мають вирішальне значення у загальній біосумісності [20]. Для їх біомедичних застосувань найбільш прийнятні наночастинки розміром до 100 нм. Встановлено, що наночастинки Ag можна одержувати із різних рослин та їх частин, водночас розміри наночастинок варіюють. Так, із листків *Digitaria radicata* одержано частинки Ag розміром 90 нм [181], із *Elephantopus scaber* – 11–100 нм [127], із *Butea monosperma* – 20–80 нм [200], із *Thymus serpyllum* – 25 нм [74]. Розмір частинок срібла, які одержані із кореня (*Root*) *Diospyros paniculata* становить 14–28 нм [213], із аїру (*Acorous calamus*) частинки були середнім розміром 31 нм [181], із кореневища *Curculigo orchioides* – 15–18 нм [116], із фруктів *Emblica officinalis* – 10–70 нм [211], із насіння *Tectona grandis* (тик) – 10–30 нм [214], із шкірки *Durio zibethinus* – 20–60 нм [273], із відходів шафрану (*Crocus sativus L.*) 12–20 нм [32].

Наночастинки золота можуть бути різних форм – сферичні, циліндричні, кубічні, трикутні, а також різних розмірів, залежно від природи сировини [222]. Так, із листя *Carica papaya* одержано наночастинки, розмір яких був 15–28 нм [178], із *Hibiscus sabdariffa* – 10–60 нм [171], із *Hygrophila spinosa* – 50–80 нм [134]. Золоті наночастинки із *Ocimum sanctum* характеризувалися різними розмірами (1–50, 10–300, 50–300, >200) [148]. Запропоновано недорогий, швидкий та екологічний підхід до синтезу AuNPs з використанням екстракту листя *A. Rosea*. Екстракт листя *A. Rosea* може синтезувати трикутні, п'ятикутні, гексагональні і сферичні AuNPs [127]. Наночастинки золота, одержані із екстракту банана мали антибактеріальну активність проти бактерій як грам-позитивних (*Bacillus subtilis*), так і грам-негативних (*E.coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) [185].

На утворення наночастинок впливає наявність у середовищі сполук, які беруть участь у біоредукції та стабілізації [125; 140]. Різні фотохімічні сполуки в рослинних екстрактах, які беруть участь у біоредукції іонів металів, діють через їх синергічну властивість [240]. Для утворення наночастинок золота із *Camellia sinensis* необхідні катехіни, тефлавіни та арабугіни [22]. Подібним чином, виділення і очищення тетранортритерпеноїд азадирахтіна підтвердили значення відновлювального та укупорочного

*Azadirachta indica* у GS наночастинок Au та Ag [245]. У біоредукції та стабілізації AgNPs, синтезованих латексом *Jatropha curcas* має значення фермент curcain та циклічний октапептид (Curcacyclin A і B) [36]. Відповідно до моделі «розпізнавання-обмеження, обмежена зародженням і зростанням», у разі синтезу AgNPs іони срібла були захоплені на поверхні білка через електростатичну взаємодію. [153]. Інші дослідники заперечують залучення ензимів у відновлення іонів металів, оскільки рослинний екстракт нагрівали [182].

Для зеленого синтезу наночастинок Pt застосовано поліфенол [22], а для NPsFe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> – епікатехін і кверцетин-глюкуронід [302]. Загальні фітохімічні складові, такі як феноли, алкалоїди, флавоноїди, терпеноїди і деякі пігменти, відповідають за «зелений» синтез різних NPs металів [54; 57]. Різні фенольні кислоти, такі як кавава [27], елагінова [68], галова і протокатехова [141], кавава кислота [27], ellagic acid [68], and protocatechuic acid [141], а також алкалоїди виконують функцію біоредукуючих агентів для синтезу наночастинок металів. Припускають, що біоредукція іонів срібла і золота відбувається через гідроксильні групи флавоноїдів [97] і терпеноїдів [240], окиснених до карбонільних груп та за використання апіну – флавоноїдного глікозиду.

Великий вплив на формування наночастинок має величина рН рослинного екстракту [96; 228]. Зміна рН впливає на заряд фітореагентів природного екстракту та їх здатність зв'язувати і відновлювати катіони металів під час синтезу наночастинок. Ці зміни сприяють модифікації форми, розміру та виходу наночастинок. В екстракті *Avena sativa* (овес посівний) за рН 3–4 утворювалися золоті наночастинки невеликого розміру, тимчасом при рН 2 спостерігали більші агреговані частинки. Можливо, це обумовлено тим, що за рН 3–4 доступним стає більше число функціональних груп, які зв'язують іони тетрахлорзолотої кислоти, ніж за рН 2 [228]. Навпаки, з використанням екстрактів плодів груші показано, що гексагональні і трикутні нанопластинки золота утворюються у лужному середовищі, тимчасом у кислому середовищі наночастинки не формуються [96]. Встановлено, що істотно більше наночастинок срібла із бульб *Curcuma longa* (куркума довга) синтезуються за лужних значень рН [228]. Оптимальними умовами для синтезу наночастинок срібла є

середовище водного екстракту із листя *Spermacoce hispida* з рН 8 та температурою 40 °С [290]. AgNPs характеризуються концентраційно-залежною антиоксидантною активністю. Дані дослідження показують, що за налаштування розміру синтезованих NPs Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> з екстракту листя *Prunus* та оптимізації його рН проявляється вища каталітична і антибактеріальна активність [165].

Інший важливий чинник, що впливає на формування наночастинок в екстрактах рослин, є температура [54; 140; 155; 161]. Загалом підвищення температури сприяє збільшенню швидкості реакції і ефективності синтезу наночастинок. У рослинах люцерни (*M. sativa*) трикутні срібні наночастинки утворюються лише за температури вище 30 °С [161]. Підвищення температури реакції супроводжується зростанням ефективності відновлення іонів Ag в екстрактах *Lemon verbena*. Причому за високих температур частинки утворюються значно частіше, ніж за кімнатної. Температура може впливати і на структурну форму синтезованих наночастинок. За кімнатної температури в екстрактах рослини *Cassia fistula* формуються переважно срібні нанострічки, тимчасом як за температури вище 60 °С основну масу становлять сферичні наночастинки [155]. У цьому разі вважається, що вищі температури можуть змінювати взаємодію фітореагентів з поверхнею наночастинок, пригнічуючи у такий спосіб входження сусідніх наночастинок до структури нанострічок. Окрім того, вищі температури в деяких випадках можуть сприяти процесу нуклеації на шкоду процесу вторинного відновлення і подальшої конденсації металу на поверхні формуючих наночастинок. Таке явище пояснює формування сферичних наночастинок золота за 80 °С у спиртових екстрактах *Nyctanthes arbor-tristis* (нічний жасмин), на відміну від наночастинок різної форми, що утворюються за кімнатної температури [54]. Встановлено, що швидкість синтезу AgNPs значно збільшувалася впродовж 2 хв від початку інкубації AgNO<sub>3</sub> з екстрактом водоростей *Laminaria japonica* і підвищення температури від 90 до 120 °С. За кімнатної температури для його завершення потрібно 48–72 год [128]. Наночастинки срібла, що вироблялися з екстракту листя *Platycodon grandiflorum* за 50 °С мали середній розмір 21 нм, тимчасом за температури 30 °С – 19 нм. Загалом синтезовані за 50 °С NPs мали гарну форму і структуру з високою стабільністю (-5,23) [23].

У визначенні форми, розміру та швидкості процесу відновлення наночастинок важливе значення має концентрація рослинних екстрактів [140]. У разі використання для синтезу AgNPs і AuNPs фруктового екстракту (*Tanacetum vulgare*) у концентрації 0,5; 1,0; 1,8; 2,8; 3,8 і 4,8 мл спостерігали зменшення розміру частинок зі збільшенням концентрації екстракту [66]. Аналогічні результати одержано у разі синтезу AgNPs і AuNPs з екстракту листа *Chenopodium album* [67]. Середній розмір AgNPs, які отримували з екстракту листків *C. amboinicus* [182] та екстракту шкірки *Carica papaya* [34], зменшувався зі збільшенням концентрації екстрактів. Форма, розмір і вихід наночастинок за зеленого синтезу залежать від часу інкубації / реакції. Під час синтезу AgNPs з використанням екстракту *Capsicum annuum* L. за 5 годин інкубаційного часу наночастинок були сферичної форми, а їх розмір становив  $10 \pm 2$  нм. У разі збільшення часу інкубації до 9 і 13 годин розмір наночастинок збільшився до  $25 \pm 3$  і  $40 \pm 5$  нм відповідно [153].

Ще одним чинником, що впливає на синтез наночастинок є концентрація іонів металів [140]. Dubey et al. [66] синтезували AgNPs та AuNPs з використанням екстракту плодової пижми за різних концентрацій іонів металів (1–3 мМ). Вони спостерігали, що збільшення концентрації іонів срібла призвело до збільшення піку абсорбції у разі AgNPs, однак у разі AuNPs пік поглинання збільшувався за 1 і 2 мМ концентрації іонів золота, а поглинання пік зменшився за 3 мМ іонів золота. За вищої концентрації іонів металу розмір AgNPs виявився більшим.

Ефективність синтезу металевих наночастинок також залежить від електрохімічного потенціалу іона [248]. Так, здатність рослинного екстракту ефективно відновлювати іони металу може бути істотно вищою в іонів з великим позитивним електрохімічним потенціалом (наприклад,  $\text{Ag}^+$ ), ніж в іонів з низьким, таких як  $\text{Ag}(\text{S}_2\text{O}_3)_2^{3-}$ . Поверхневий заряд AuNPs, розрахований з урахуванням дзета-потенціалу, полегшує їх фізико-хімічну стабільність і подальше залучення у метаболізм та біоаккумуляцію [234]. Рівень токсичності AuNPs сильно залежить від заряду поверхневих частинок, тому позитивно заряджені наночастинок золота зумовлюють загибель клітин за меншої концентрації, тимчасом нейтрально заряджені частинки визначають клітинну смерть за значно більшої концентрації [101].

Білки, що входять до складу рослинного екстракту, можуть суттєво впливати на утворення наночастинок [224]. Останнім часом для «зеленого» синтезу наночастинок металів застосовують підходи, що поєднують використання екстрактів рослин з додаванням біоматриці – пептидів і білків, амінокислотна послідовність і структура яких оптимізовані для ефективного продукування наночастинок. Найкращою здатністю відновлювати іони металу характеризуються триптофан, тирозин, аргінін і лізин [231]. Із рослини *Cassia alata* одержано наночастинок ZnO розміром від 30 до 50 нм, що містили функціональні молекули, такі як карбонові кислоти, амінні і нітрогрупи. Вони мали антидерматофітний потенціал проти *Trichophyton mentagrophyte*, *Trichophyton rubrum*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis* та *Microsporum audouinii* [272].

#### 1.4. Синтез наночастинок грибами

Синтез наночастинок металів біогенними методами з використанням грибів є найбільш популярними, нешкідливими, недорогими і екологічно чистими, оскільки вони не мають небезпечних залишків для забруднення атмосфери [121; 131]. Мікроорганізми мають перспективу у продукування наночастинок завдяки їх природному механізму детоксикації іонів металів, що може бути досягнуто поза- або внутрішньоклітинно методом біоаккумуляції, осадження, біоінералізації та біосорбції [257; 267; 285]. Гриби містять ферменти і протеїни як відновлювальні агенти, їх можна незмінно використовувати для синтезу наночастинок металів з їх солей. Біомаса грибів звичайно зростає швидше, ніж у бактерій [246] за тих самих умов. Синтез грибами наночастинок металів є ефективним, оскільки їх міцелій має велику площу поверхні для взаємодії [99; 218]. Крім того, гриби виділяють досить велику кількість білків, порівняно з бактеріями, тому перетворення солей у наночастинок металів відбувається інтенсивно.

Гриби мають здатність рости у вигляді тонкошарового матеріалу та виробляти достатню концентрацію різних позаклітинних ферментів, що дає змогу їх використовувати для виробництва метаболітів і ферментів як важливого промислового агента [160]. Крім того, деякі визначні особливості мікологічних

видів, які дають змогу їм здійснювати великомасштабний синтез наночастинок, охоплюють їх високу швидкість поширення, внутрішньоклітинне поглинання металів, достатнє зв'язування клітинної стінки, простоту застосування біомаси та великі доступні ресурси як початкової сировини. На відміну від бактерій, мікологічні види мають вищу швидкість виробництва наночастинок і кращу здатність зв'язувати іони металів на їх клітинній стінці. Вища біоаккумуляція металів у видів грибів сприяє ефективному та економічному виготовленню наночастинок [18]. Крім того, завдяки наявності міцелію (демонстрація більшої площі поверхні), більша секреція білків та ферментів грибами також є важливою перевагою над бактеріями, що підвищить продуктивність наночастинок.

Гриби синтезують наночастинки металів відновленням іонів за допомогою внутрішньоклітинних або позаклітинних ферментів і біомолекул, таких як білки, цукри та хінони. Нині існує кілька мікологічних видів, які широко використовували для виготовлення наночастинок металів та їх оксидів. Серед металів срібло було детально вивчено щодо його біологічного синтезу за допомогою різних видів грибів [88; 17; 139; 189; 172]. Існують повідомлення про синтез грибами наночастинок ZnO [16; 17], CdS [250], Ag [72; 298], Pd [15; 59], Au [15; 180; 254; 255; 256], CuO [249], Cu [114], Pd [15], Te [326].

Для синтезу наночастинок використовують різні види грибів, зокрема фузаріум [208; 207], ендوفіти [12], білу гниль [139; 189], морський гриб *Aspergillus brunneoviolaceus* [172], *Aspergillus niger* [88], *Bacillus amyloliquefaciens* [250], *Bacillus licheniformis* [72], *Bacillus methylotrophicus* [298], *Escherichia coli* [59; 250], *Bhargavaea indica* [254; 255; 256], *Rhodococcus sp* [14], *Stenotrophomonas maltophilia* [180], *Shewanella loihica PV-4* [15], *Kocuria flava* [114], *Ochrobastrum sp.* [326]. Морфологію, розмір і швидкість синтезу наночастинок можна керувати регулюванням різних параметрів навколишнього середовища, таких як рН, температура, концентрація розчинів попередників та час інкубації.

Було доведено, що більшість мікологічних видів, які використовують для синтезу наночастинок, є патогенними як для рослин, так і для людини. Це головна перешкода для виробництва наночастинок у великих масштабах. З іншого боку, звіти



показують, що види *Trichoderma*, наприклад *Trichoderma reesei*, є промислово адаптованими без токсичних ефектів як для рослин, так і для людей, і можуть бути використані для промислового виробництва наночастинок [286]. Наночастинки, синтезовані мікологічними штамми, використовували для різних біологічних застосувань, таких як антибактеріальні, протигрибкові, протипухлинні, противірусні, біосенсорні та біовізуалізації.

Біосинтез наночастинок в процесі біоремедіації є перспективним методом вирішення постійних вимог до видалення відходів, особливо щодо діяльності важкої металургії. Вона є екологічно стійкою, зеленою, безпечною та економічно ефективною [218; 225]. Після синтезування наночастинки можна розглядати як майбутні будівельні блоки наступного покоління фотоелектричних матеріалів, електроніки, біомедичних пристроїв, хімічних та біохімічних сенсорів та ін. Проектування наноматеріалів з використанням грибною біомаси є порівняно новим напрямом досліджень, і використання грибової мертвої біомаси є перспективним у цій галузі через оперативну універсальність, наприклад, відсутність обмежень токсичності, можливість зберігання впродовж тривалого періоду часу, і те, що вона не потребує ростових середовищ і поживних речовин для підтримання [189]. Цей підхід відкриває нові перспективи для біосинтезу наноматеріалів завдяки грибовій біомасі. Водночас він є економічно ефективним процесом біоремедіації [58; 219].

Позаклітинний синтез наночастинок передбачає захоплення іонів металів на поверхні клітин, а внутрішньоклітинний синтез відбувається в клітині грибів за участі ензимів. Гриби виділяють позаклітинні білки, які використовували для видалення іонів металів у вигляді наночастинок.

Наночастинки можуть широко застосовуватися в різних галузях землеробства і техніки [121]. Багато наночастинок металів є антибактеріальними і знаходять широке застосування в медицині, біології тощо [12; 31; 119; 207]. Одним із способів отримання наночастинок є біосорбція, де іони металів у водному середовищі прикріплюються до поверхні клітинної стінки організмів. Коли гриби піддаються впливу солей металів, зокрема  $\text{AgNO}_3$  або  $\text{AuCl}_4^-$ , вони виробляють ензими та метаболіти, щоб захистити себе від небажаних ксенобіотиків, водночас іони

металів відновлюються до наночастинок [31]. Гриби також продукують нафтохінони та антрахінони, які діють як відновлювальні агенти [17; 199].

У літературі є низка робіт, присвячених синтезу грибами наночастинок срібла екстрацелюлярно або внутрішньоклітинно [223]. AgNPs, синтезовані з використанням грибів, мають високу монодисперсність, специфічний склад і вузький діапазон розмірів [120]. Розмір частинок є специфічним для металу і грибів [223]. Іони металів у розчині притягуються до грибового міцелію завдяки їх позитивному заряду і злегка негативному заряду на клітинній стінці через наявність карбоксильних груп у молекулах ферментів або аміногруп білків [262].

Контроль над сільськогосподарськими шкідниками через екологічно чисті нанопестициди є надзвичайно важливим завданням сьогодення. Виявлено нові біпестициди на основі наночастинок титану, синтезовані *Trichoderma viride* [110].

Окрім використання мікологічних видів, деякі дослідники вивчали дріжджі для біосинтезу наночастинок. Дріжджі входять до царства грибів і є еукаріотичними мікроорганізмами. Літературні звіти показують, що систематики визнали майже 1500 видів дріжджів [103]. Це одноклітинний мікроорганізм, який виріс з багатоклітинних династій. Однак деякі види дріжджів мають здатність розвивати багатоклітинні ознаки, тобто псевдогіфи. Дріжджі становлять 1 % усіх мікологічних видів на землі [144].

Дріжджі мають особливі фізіологічні властивості, такі як характеристики поглинання, адсорбції, накопичення та ферментації, що дає змогу їх широко використовувати в різних галузях, зокрема біотехнології, генетиці, біології клітин, біоремедіації та біомінералізації. Вид має властиву здатність поглинати, адсорбувати та накопичувати велику кількість токсичних хімічних речовин з навколишнього середовища. Вони також мають здатність приймати різні токсикологічні умови різних хімічних речовин, таких як метали та іони металів, за допомогою різних механізмів самооборони детоксикації [238].

Механізми самозахисту дріжджів щодо детоксикації містять внутрішньоклітинну секвестрацію, ферментативне окиснення або відновлення, біосорбцію клітинної стінки дріжджів, хелатування з полісахаридами або позаклітинними пептидами та біопреципітацію

[25]. Використовуючи різні механізми детоксикації, відомо, що деякі види дріжджів, такі як *Yarrowia lipolytica*, руйнують пальмову олію, вибухові речовини, зокрема тринітротолуол, і деякі вуглеводні; *Saccharomyces cerevisiae* знешкоджує токсичні забруднювачі (миш'як із промисловості) [325]. Крім того, *Yarrowia lipolytica* була детально досліджена щодо її потенційного застосування як абсорбента важких металів. Ці властивості видів дріжджів приваблюють людей, щоб використовувати їх як зелений інструмент для виготовлення наночастинок різних біологічних застосувань.

Багато дослідників вивчали види дріжджів, такі як *Rhodospiridium diobovatum* [235], *Yarrowia lipolytica* [25], *Candida albicans* [143], *Candida utilis* [295], *Cryptococcus laurentii* [188], *Pichia pastoris* [70], *Saccharomyces cerevisiae* [164], *Saccharomyces cerevisiae* [108], *Saccharomyces cerevisiae* [29], які здатні синтезувати наночастинки металів, оксидів. Для синтезу наночастинок дріжджі використовують позаклітинний або внутрішньоклітинний механізм за допомогою цитозольних, а також мембраннозв'язаних оксидоредуктаз і хінонів [41]. За участю дріжджів синтезовано наночастинки Ag [25; 70; 188; 295], Se [70], SeS [29], Sb<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [108], ZnS [164], CdS [143], PbS [235].

### **1.5. Вірус-опосередкований зелений синтез наночастинок**

Віруси – це заразні мікроорганізми, які живуть лише всередині клітин живих організмів [133]. Тіло вірусу відоме як віріон, що складається з нуклеїнової кислоти, захищеної товстою білковою оболонкою, яка називається капсидом [232]. Загалом види вірусів мають чотири морфологічні форми: спіральну, ікосаедричну, витягнуту та оболонкову. Віруси діють як неживий агент поза організмом хазяїна, однак живий агент всередині організму хазяїна, що означає, що вони не мають своєї вродженої метаболічної діяльності поза організмом хазяїна. Цю особливість вірусу можна використовувати як безпечного суперника для синтезу композиційних матеріалів і наночастинок [83; 121].

Крім того, подібно до інших мікроорганізмів, таких як бактерії, гриби та дріжджі, вірус також може переносити важкі та токсикологічні середовища через наявність різних функціональних амінокислот, зокрема пролін, цистеїн, аргінін, лізин, глутамінова й

аспарагінова кислоти та гістидин, на поверхні їх клітинної стінки, за допомогою яких вони здійснюють процес біомінералізації. Оскільки амінокислоти мають карбоксилатні (-COOH), тіолові (-SH) та амінні (-NH<sub>2</sub>) функціональні групи, то клітинна стінка вірусу стає привабливішою для адсорбції іонів металів та неметалів. Споріднені види вірусів для металів та іонів металів знайшли широке застосування як шаблон для синтезу наноструктурованих матеріалів і нанопристроїв різних форм і розмірів [83]. Крім того, видами вірусів можна маніпулювати за допомогою методів хімічної інженерії та молекулярної біології, щоб отримати бажані фізичні характеристики нанокон'югатів і нанокмпозитів, таких як дво- або тривимірні судини для різних біологічних застосувань у доставленні ліків та терапії раку.

Наразі більшість вірусів, досліджуваних для біосинтезу, є вірусами рослин, які не є вірусними ні для людей, ні для тварин [232]. Такі види як тютюнова мозаїка, fd, M13, Chilo iridescent, Z1 пептид, огіркова мозаїка, вірус картоплі X, некротична мозаїка червоної конюшини та віруси гепатиту E, широко досліджуються для синтезу нанокон'югатів і наночастинок T4. Наприклад, вірус тютюнової мозаїки використовували для синтезу Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> методом гідролізу, CdS і PbS методом спільної кристалізації та кремнезему за допомогою золь-гелю з використанням таких амінокислот як глутамат і аспартат, які існують на зовнішньому шарі вірусної клітини [242]. Хоча опосередковані вірусами синтезовані наноматеріали, нанокон'югати та наночастинок мають цікаві застосування в наномедицині, у цих процесах є вагомими недоліками [232]. Зокрема, участь організму-господаря до експресії білка, не повністю вивчений для синтетичної методології, обмежені дослідження масштабного застосування, недостатні ресурси як початковий попередник, труднощі роботи в лабораторних умовах та обмеження масштабного застосування у виробництві.

### **1.6. Зелений синтез наночастинок за участю водоростей**

Водорості – це фотосинтезуючі еукаріотичні організми, які самі виробляють їжу за допомогою фотосинтезу. Вони не є справді фотосинтетичними еукаріотами, тому їх також називають поліфілетичними [117]. Це зумовлено тим, що їх фотосинтетична система поступово еволюціонувала від ціанобактерій через процес

ендосимбіозу [193]. Водорості складаються з різних груп організмів, від одноклітинних до багатоклітинних. Більшість водоростей є автотрофами і проживають у водному середовищі [310]. Як і інші мікроорганізми, біоремедіація спостерігалася у видів водоростей, таких як *Stichococcus bacillaris*, які можуть біологічно розкласти синтетичні полімери, зокрема силіконові смоли [44]. Крім того, було показано, що водорості мають потенціал для синтезу наночастинок їх використанням, оскільки вони також мають кілька вторинних метаболітів і біологічно активних сполук, які можна використовувати як відновлювальний, укупорюючий та стабілізуючий агент [81]. На основі цих вторинних метаболітів і біологічно активних сполук вони мають кілька потенційних застосувань у біологічних лікарських препаратах як антибактеріальні, протипухлинні, антимікотичні, антиоксидантні та протидіабетичні засоби [51; 121].

Останнім часом дослідники зосередилися на використанні водоростей для синтезу біосумісних та екологічно чистих наночастинок для різних біологічних застосувань, особливо в наномедицині. Серед кількох видів водоростей *Chlorella sp.* було виявлено, що виробляють наночастинки різних важких металів, зокрема Ni, Cu, U та Cd [306]. Висушений порошок і водні екстракти *Chlorella vulgaris* були використані для синтезу монодисперсних наносфер Ag і Pd діаметром 4–14 і 5–20 нм відповідно [28; 51]. Крім того, повідомлялося про синтез наночастинок Pd за допомогою *Sargassum bovinum* [175]. Використовуючи види водоростей, такі як *Sargassum plagiophyllum* і *Caulerpa racemose*, ефективний та економічний синтез наночастинок Ag був описаний Dhas et al. [62] та Edison et al. [69]. Використовуючи водний екстракт видів бурих водоростей, таких як *Turbinaria conoides* і *Sargassum tenerrimum*, були синтезовані наночастинки Au, які продемонстрували видатну фотокаталітичну схильність до органічного барвника та 4-нітрофенолу [210].

У разі синтезу наночастинок з водоростей полісахариди, що містяться у них, відновлюють та стабілізують металеві наночастинки. Стабілізація, яку забезпечують полісахариди, залежить від наявності множинних місць зв'язування вздовж полісахаридного ланцюга для полегшення прикріплення до поверхні металів, у такий спосіб ефективно захоплюючи металеві

наночастинки та забезпечуючи значний захист від агрегації та хімічної модифікації. Срібні наночастинки синтезуються різними полісахаридами водоростей, зокрема за участю крохмалю [174], хітозону [292], природної камеді [138], морських полісахаридів [205] та гіалуронану [289].

Усі повідомлення довели, що водорості мають величезний потенціал для зеленого синтезу біосумісних наночастинок. Однак синтезу наночастинок з їх використанням дослідники приділяли менше уваги.

### 1.7. Екодружний синтез наночастинок бактеріями

Відомо, що бактерії здатні зв'язувати і концентрувати розчинені іони металів і металоїдів. Окремі бактерії здатні перетворювати токсичні для їх життєдіяльності іони металів у нетоксичні NPs [79; 93]. Враховуючи це, деякі бактерії використовують як нанофабрики, що забезпечує новий підхід до видалення металевих або металоїдних іонів і синтез матеріалів із унікальними властивостями [214]. Серед методів «зеленого» синтезу бактерії є особливо важливими інструментами для одержання NPs через їх різноманітність і високу пристосованість до екстремальних умов [10; 304]. Бактеріальний синтез NPs є надзвичайно перспективним через його незначну енергозатратність та урегульованість процесу [79; 38]. NPs металів можуть утворюватися бактеріями як внутрішньоклітинно, так і позаклітинно. Встановлено, що позаклітинний синтез є ефективнішим та йому притаманна простіша екстракція NPs. Водночас біосинтезовані металеві NPs стійкіші до окиснення, що обумовлює можливість їх застосування в різних галузях [86].

Нині накопичено низку повідомлень щодо синтезу наночастинок металів різними бактеріями. Так, за участю *Lactobacillus plantarum* [233] та *Aeromonas hydrophila* синтезовано наночастинки ZnO. Антимікробну активність проти *E. coli* і *S. aureus* проявляють наночастинки CuO, утворені за участю *Halomonas elongate* [206]. Наночастинки оксиду заліза, які були отримані з використанням *Bacillus cereus*, мали дозозалежні антиканцерні ефекти проти клітинних ліній MCF-7 і 3T3 [80]. Наночастинки Pd, синтезовані *Alpine Pseudomonas*, проявляли каталітичну активність у реакціях дехлорування [229]. Наночастинки

срібла, синтезовані ціанобактеріями, мають потенціал зв'язування амоніаку [280]. Повідомляється про біосинтез наночастинок срібла з використанням  $\text{AgNO}_3$  як попередника *B. amyloliquefaciens* і *B. subtilis* [95; 316] Антибактеріальну активність наночастинок спостерігали після 24 годин інкубації проти грам-негативних бактерій: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella*, а також грам-позитивних: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*. Окрім того, виявлено їх протигрибкову активність щодо *Candida albicans*. Отримані AgNPs за участю *Bacillus pumilus*, *Bacillus paralicheniformis* та *Sphingomonas paucimobilis* сферичної та овальної форм розміром частинок від 4 до 20 нм і площею поверхні  $118 \text{ м}^2/\text{г}$  [21]. Наночастинки срібла, які одержували із ізоляту *Streptacidiphilus durhamensis* HGG16n мали розмір від 8 до 48 нм [43]. *Bacillus endophyticus* [87] та *Deinococcus radiodurans* [151] здатні продукувати наночастинки срібла різних форм та розмірів.

Акумуляувати наночастинки купруму здатні бактерії різних видів, зокрема *Shewanella loihica* [162], *Bacillus* sp. FU4 [275], *Shewanella oneidensis* [130]. Наночастинки платини одержали зеленим синтезом за участю *Streptomyces* sp. [241], магнію – *Lactobacillus* sp. [173], вісмуту – *Delftia* sp. SFG [239]. Бактерії *Lysinibacillus* sp. і *Pseudomonas stutzeri*, які адаптовані до лужних умов, можуть бути використані для ефективного біосинтезу AuNPs, що виявляє потенційне біомедичне застосування [220]. Наночастинки AuNPs, одержані за участю *Lyngbya Majuscula*, використовують для профілактики виникнення інфаркту міокарду [33]. Морські бактерії *Marinobacter algicola*, за pH 7,0 та 30 °C за наявності нітратредуктази формували різні види AuNPs (сферичні, трикутні, п'ятикутні і гексагональні) із середнім розміром 4–168 нм [100]. Екстрацелюлярне відновлення паладію до PdNPs проводили за допомогою *Geobacter sulfurreducens* [312], *Shewanella oneidensis* MR-1 [308], *Shewanella* sp. CNZ-1 [318] *S.loihica* PV-4 [304], *Bacillus* sp. GP [319].

Показано, що не лише живі бактерії, але й мертві представники деяких видів бактерій можуть бути використані для біосинтезу NPs, однак механізми цих процесів різняться. Зазвичай метаболічний процес може бути відповідальним за біоредукцію NPs у живих бактеріях [21; 215].

Останнім часом дедалі більше бактерій використовують для

синтезу нано-Селену, який має широке застосування у сільськогосподарському виробництві, зокрема підвищує продуктивність тварин та птиці краще порівняно із неорганічними формами [260; 281]. З цією метою використовували *Rhodococcus aetherivorans* ВСР1 [204], *Acinetobacter* sp. SW 30 [294], *Rahnella aquatilis* HX2 [323], *Alcaligenes* sp. СКCr-6A [169].

### 1.8. Механізми синтезу наночастинок бактеріями

Встановлено специфічні механізми утворення NPs у різних організмів, як у одноклітинних, так і багатоклітинних. Однак синтез NPs слід сприймати узагальненою схемою, в якій іони металів захоплені мікробними клітинами, або на їх поверхні за наявності ензиму об'єднуються до розміру NPs [9; 313].

Біосинтез наночастинок проходить культивуванням мікроорганізмів у специфічних поживних середовищах, що містять відповідні іони. Залежно від місця локалізації, синтез наночастинок мікроорганізмами (зокрема, у бактерій, грибів, актиноміцетів, дріжджів і навіть вірусів) класифікують на внутрішньо- і позаклітинний. Іони металів у бактеріальну клітину потрапляють через іонні канали активним транспортом, ендоцитозом, або проникненням через ліпідну мембрану [98].

Процес внутрішньоклітинного синтезу передбачає захоплення, біоредукцію та ущільнення різних наночастинок [154]. Позаклітинний синтез складається із секреції ферментів, біоредукції та укупорки частинок [260]. Більшість опублікованих праць [35; 253] стверджували, що позаклітинний синтез наночастинок є кращим, тому що процеси низькими потоками та процеси очищення перебігають легше порівняно з внутрішньоклітинними методами. Одним із часто використовуваних ферментів є нітратредуктаза, яка може бути відповідальною за синтез наночастинок, зокрема наночастинок срібла та золота. У процесі біоредукції окремі ензими мають важливе значення у транспортуванні електронів від донорів до позитивного іона металу (рис. 1.4) [247].

Деякі функціональні групи білків ( $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$  і  $-\text{COOH}$ ), що містяться у бактеріях, мають важливе значення в утворенні та стабілізації NPs. Вони забезпечують ділянки зв'язування для фіксації іонів металів з подальшим зменшенням їх концентрації позаклітинно та локалізації на стінці клітин або в



периплазматичному просторі. Повідомляється про синтез наночастинок золота Au-NPs на білковому екстракті *Deinococcus radiodurans* [151]. Вільний цистеїн та поверхнево-зв'язаний білок мікробів беруть участь у стабілізації NPs, запобігаючи їх агрегації [317]. Супернатанти культури *Enterobacteriaceae* характеризуються значною активністю ферменту нітроредуктази, який бере участь у бактеріально-опосередкованому синтезі Au-NPs.

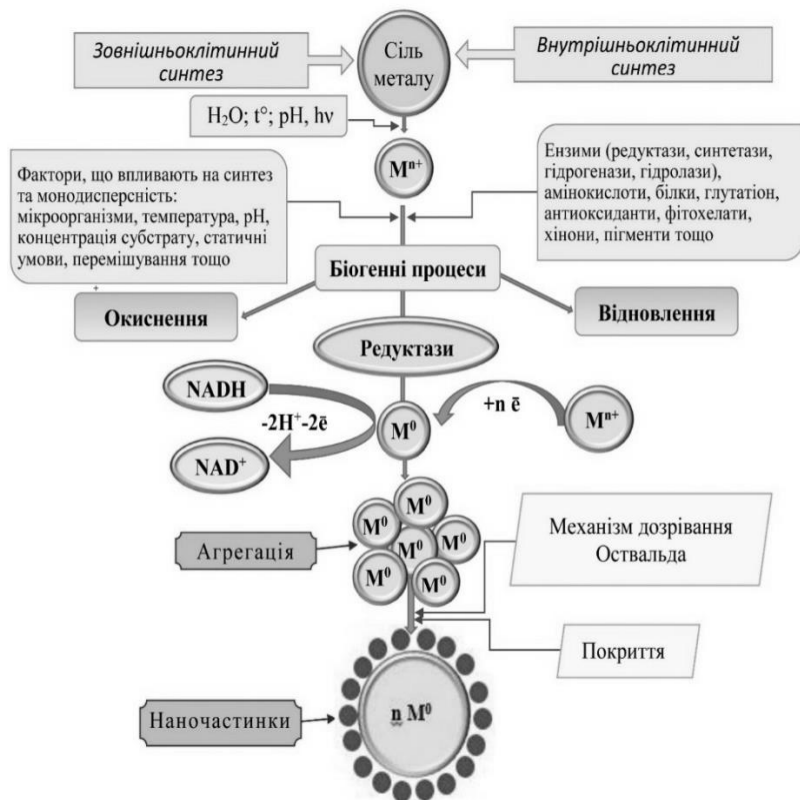


Рис. 1.4. Загальна схема синтезу наночастинок металів мікроорганізмами

Способи, пов'язані з зеленим синтезом наноматеріалів, мають першочергове значення для комерціалізації нанотехнологій, а також для екологічної стійкості [183]. Механізми синтезу також

покращать процеси біоремедіації та біомінералізації забруднювальних речовин у навколишньому середовищі. Біомінералізація є максимальним процесом контролю кінцевої частки в біогеохімічному колообігу та екологічному впливі важких металів [63]. Розуміння методів мікробної трансформації на генетичному рівні може сприяти розробленню нових генетичних інструментів для прискорення стратегій біоремедіації [111; 309].

Встановлено альтернативні способи синтезу наночастинок. Достовірний механізм біосинтезу наночастинок може містити більше одного клітинного компонента [191]. Вважають, що нітратредуктаза є принциповим відновником під час перетворення металів у наночастинки [19; 100]. Зменшенню кількості металевих іонів, зокрема  $\text{Ag}^+$ , сприяє процес ферментативного відновлення внаслідок транспорту електронів. Для генерації металевих NPs необхідні кофактори, такі як NADH в NADH-залежних ензимах нітратредуктаз. На думку інших дослідників [151], підвищення рН безпосередньо співвідноситься з конкуренцією за негативно заряджену ділянку зв'язування між іоном металу і протонами. Лактат з NADH залежно від лактатдегідрогенази і пірувату генерує два протони, що беруть участь у процесі синтезу поряд з тіоредоксиновими системами і глутатіоном. Всі компоненти працюють узгоджено для полегшення синтезу наночастинок.

Досліджено вплив видимого світла на продукцію AgNPs, особливо за оброблення культури *Klebsiella* та нітрату срібла видимим світлом, що призводило до зміни швидкості їх синтезу. Припускають, що накопичення срібла поза клітинною мембраною бактерій пов'язано з реагуванням на потенціал з газоподібним  $\text{H}_2\text{S}$ , що перетворювало його на нетоксичну форму клітинами *Pseudomonas*. Біоредукція іонного срібла в AgNPs обумовлена кофактором і ферментом нітратредуктазою, що виділяються *Bacillus licheniformis*. Оптимізація в діяльності та виробництві підтвердила гіпотезу про існування можливості залучення каталітичних білків у відновлення та синтез. Однак бактеріальна взаємодія з різними металами ще не повністю зрозуміла.

Доведено функцію пептидів та окремих амінокислот у мікробіальному синтезі наночастинок. Пептиди, що містять амінокислоти цистеїн, метіонін, аргінін та лізин, можуть прикріпитися на поверхні ядер та використовуватися у синтезі. Амінокислота

тирозин у лужних умовах є відновником, що обумовлено можливістю перетворення фенольної групи в хінонну [65]. Окрім того, олігопептиди, що містять тирозин на вільному N-кінці, забезпечують стабільність наночастинок [240] та сприяють відновленню металу [52]. Ці результати засвідчують, що тирозин має вирішальне значення у редукції *in situ* [19].

Відновником для синтезу наночастинок може бути і амінокислота триптофан, яка здатна віддавати електрони. Водночас триптофан перетворюється в триптофол-радикал. У процесі синтезу наночастинок AgNPs за наявності карбоксильних груп коротких пептидів дріжджів залучається аспарагінова та глутамінова кислоти.

Ензими можуть мати вирішальне значення у відновленні солей металів з подальшим формуванням NPs металів. Контролем механістичних кроків досягається монодисперсність і однорідність наночастинок [19].

Встановлено значення NADH або NADH-залежних ферментів, які вивільняються позаклітинно для утворення наночастинок золота з використанням культури *Rhodospseudomonas* [102]. Електрони через NADH-залежну редуктазу передаються на іони золота  $Au^{3+}$ , перетворюючи їх у елементарне золото ( $Au^0$ ).

Аеробний біосинтез монодисперсних нанорозмірних Se-NPs проходить як внутрішньоклітинно, так і позаклітинно з *Enterobacter cloacae* Z0206 за участю селеніт-редуючого чинника, особливою формою fumaratreдуктази. Запропонований механізм являє собою двоступеневий процес, що передбачає хелатування  $SeO_3^{2-}$  тіолвісними молекулами з утворенням селенодиглутатіона. Селенодиглутатіон є субстратом глутатіонредуктази, яка продукує нестійкі проміжні сполуки [30; 303].

У процесі бактеріального синтезу NPs бере участь цитохром. Так, пігмент *Chryseobacterium artocarpi* СЕСТ 8497 використовується для створення співіснуючих сферичних Ag-NPs [288]. Біосинтезові позаклітинно Cu-NPs з *Shewanella loihica* PV-4 як донори електронів для  $Cu^{2+}$ -використовували компоненти цитоплазми, такі як NADH / NADPH, вітаміни та органічні кислоти. Цитохром *c* для переносу електронів був первинним відновним чинником [162].

Донором електронів за утворення NPs Cu із *Shewanella oneidensis* MR1 використовували лактат. Редуктаза в периплазмі і

цитоплазмі сприяє перетворенню  $\text{Cu}^{2+}$  у  $\text{Cu}^0$ . Пошкодження мембрани внаслідок токсичності  $\text{Cu}$  може сприяти транспортуванню NPs через цитоплазматичну мембрану.  $\text{Cu}^{2+}$  може перетворитися у  $\text{Cu}^+$  в цитоплазмі, а потім  $\text{Cu}^+$  здатний диспропорційно утворити  $\text{Cu}^{2+}$  і  $\text{Cu}$  [130].

Надмірне використання фармацевтичних препаратів, пестицидів та синтетичних барвників призвели до забруднення навколишнього середовища [21; 258]. Забруднені стічні води та ґрунти зазвичай містять велику кількість важких металів та металоїдів [48]. Однак альтернативно відходи також можуть бути використані як ресурс для виготовлення NPs біологічним способом для деградації специфічних забруднювачів [46].

*B. paralicheniformis* штам KJ-16 був найбільш ефективним у виділенні бактерії, щоб дати екстракт для біосинтезу AgNPs і видалення барвника. Цей спосіб є легким і екологічним, і може бути застосованим для масштабної дезактивації стічних вод від шкідливих барвників. [186].

Наночастинки міді (NCu) запропоновано як антимікробний засіб у сільському господарстві, оскільки вони можуть взаємодіяти з численними забруднювачами, зокрема пестицидами, такими як атразин [197].

Для знешкодження хлорованих ароматичних сполук, які широко використовують у багатьох галузях промисловості, застосовують різні відновлювальні та окиснювальні методи. Позитивні результати щодо знешкодження 4-нітрофенолу одержано за застосування Pd/Au-NPs, що утворені морською бактерією *Bacillus sp.* GP [318]. Альтернативно відходи можуть бути використані як ресурс для виготовлення NPs біологічним способом для деградації специфічних забруднювачів [230; 322].

Взаємодія наночастинки-мікроби має важливе значення для лікування різних захворювань у вигляді антимікробних засобів. Механізм інгібування метаболізму різних бактерій і грибів наночастинками охоплює низку способів. Іони металів, які утворюють всередині наночастинок, сприяють деградації внутрішньоклітинної АТФ і перериванню дуплікації ДНК [159]. NPs генерують утворення активних форм кисню (АФО), що зумовлює пошкодження клітинних структур. Наночастинки накопичуються і розчиняються в бактеріальній мембрані, що

призводить до змін проникності мембрани, відбувається поступове вивільнення ліпополісахаридів, мембранних протеїнів і внутрішньоклітинних компонентів та розсіювання протонної рухової сили. Реакції окиснення впливають на виживання клітин, їх загибель, диференціацію, клітинну сигналізацію та призводять до генерації АФО в умовах стресу. До різних компонентів активних форм Оксигену належать вільні радикали, зокрема супероксид ( $O_2^{\cdot-}$ ), синглетний Оксиген ( $^1O_2$ ), гідроксил ( $HO^{\cdot}$ ), гідропероксил ( $HO_2^{\cdot}$ ), радикал діоксиду карбону ( $CO_2^{\cdot}$ ), карбонат ( $CO_3^{\cdot-}$ ), пероксил ( $RO_2^{\cdot}$ ) і алкоксил ( $RO^{\cdot}$ ), і нерадикальні речовини, такі як озон ( $O_3$ ), пероксид гідрогену ( $H_2O_2$ ), оксид азоту ( $NO$ ), хлорнуватиста кислота ( $HOCl$ ), гіпохлорит ( $OCl^-$ ), гіпобромна кислота ( $HOBr$ ), органічні пероксиди ( $ROOH$ ), пероксинітрит ( $ONOO^{\cdot}$ ), пероксинітрат ( $O_2NOO^-$ ), пероксинітна кислота ( $ONOOH$ ) і пероксомонокарбонат ( $HOOCO^{\cdot}$ ) [196; 307]. Супероксид, що продукується нікотинаміддинуклеотидфосфатом, оксидазою і мітохондріями, інактивує різні ензими та ініціює пероксидне окиснення ліпідів клітинних мембран [260]. У різних фізіологічних умовах внутрішньоклітинні стадії суворо модулюються різними детоксикуючими ензимами, такими як SOD, каталаза, і глутатіонпероксидаза, або різними антиоксидантними сполуками, зокрема аскорбіновою кислотою, вітаміном Е, флавоноїдами і глутатіоном [307].

Наночастинки (срібла, оксиду цинку та оксиду міді) активізують синтез АФО, які безпосередньо та опосередковано беруть участь у генотоксичності. Деградація ДНК, яка обумовлюється оксидативним стресом, дестабілізує різні біологічні механізми, зокрема мутагенез. Пошкодження ДНК спричиняють порушення структури азотистих основ, цукрів, одиночні та подвійні розриви, ДНК-білкові зшивки тощо [85].

Основним недоліком використання мікробного джерела є підтримання асептичних умов, висока вартість ізоляції та їх утримання в культуральних середовищах [214]. Синтезовані бактеріями без високотемпературного оброблення або додаткових хімічних речовин NPs мають багато унікальних властивостей. Завдяки їх біосумісності та стабільності вони є реальною альтернативою фізичним і хімічним методам, які традиційно використовують у каталізі [198].

## 1.9. Мікробіальний синтез наночастинок Селену

SeNPs можуть бути синтезовані хімічно [158] з використанням фізичних процедур чи біологічним способом – з використанням мікроорганізмів чи рослинних екстрактів, так званого “зеленого синтезу” [39; 244].

SeNPs зазвичай отримують відновленням розчину селенітної кислоти аскорбіною кислотою за присутності полісахаридів (камеді, глюкоманани, карбоксиметилцелюлоза) [158], оптимальних для перорального введення з біомедичною та кормовою метою через біосумісність, неімуногенність, нетоксичність, чутливість до рН, біорозкладанність, потенціал у розробленні систем доставлення ліків [217]. Полісахариди містять реакційноздатні аміно-, гідроксильні чи карбоксильні групи, що суттєво впливають на утворення, стабілізацію та ріст SeNPs [158]. Отримані монодисперсні сферичні частинки Селену дуже стабільні в розчині та можуть бути використані як дієтичні добавки [259], а за інкапсуляції – як полісахариди [12]. Селен ефективно постачається в клітини, утримується в них, знижуючи ризик пошкодження ДНК та полегшуючи експресію селенопротеїнів.

SeNPs отримують також індукованим іонною рідиною синтезом із селеносульфатом натрію як попередника Селену за присутності полівінілового спирту як стабілізатора. У цьому разі утворюються сферичні SeNPs розміром 76–150 нм [115].

Висока вартість виробництва SeNPs хімічними методами та наявність токсичних побічних продуктів зумовили розроблення нових методів синтезу NPs [109]. Рослини, гриби та бактерії здатні перетворювати іони токсичних металів у менш токсичні форми металевих осаджувачів чи NPs [142], завдяки чому сформувався екологічно чистий підхід синтезу [135; 212]. SeNPs були синтезовані з використанням водного екстракту *Allium sativum* [78], екстрактів чаю [321], екстрактів листя *Clausena dentata* [265], розчину полісахариду *Undaria pinnatifida* [90] та екстракту листя *Terminalia arjuna* [202]. Біосинтез наноматеріалів з використанням рослинних екстрактів має низку переваг порівняно з іншими біологічними методами через невисоку вартість і відсутність особливих умов проведення [244], а бактеріальний синтез NPs ефективніший за хімічний завдяки високій чистоті селенових сфер

(щодо регулярних і однорідних, розмір залежить від бактерій), дешевшому і швидшому процесу виробництва та здатності контролювати параметри [147].

Мікроорганізми здатні синтезувати NPs [244; 301], відновлювати  $\text{Se}^{4+}$  (селеніт) та/чи  $\text{Se}^{6+}$  (селенат) до менш токсичного  $\text{Se}^0$  з утворенням SeNPs. Біогенні SeNPs показали значний потенціал застосування в галузі медицини, біосенсорів та відновлення навколишнього середовища [274]. Зокрема штами *Bacillus megaterium* (BSB6 і BSB12) із середовища засолених мангрових лісів без забруднення Селеном здатні перетворювати  $\text{Se}^{4+}$  на  $\text{Se}^0$  навіть за присутності високих концентрацій солі [147].

Синтез SeNPs макро- та мікроорганізмами через різноманітність відновлювальних ферментів передбачає морфологічні зміни та зміни форми частинок [284], змінюючи редокс-статус, відновлюючи ферменти, що перетворюють іони металів ( $\text{Se}^{2-}$ ) у SeNPs без заряду ( $\text{Se}^0$ ), а біологічна активність SeNPs охоплює їх захисну функцію проти окиснення ДНК [244]. Деякі анаеробні бактерії дихають токсичними оксианіонами Селену і зумовлюють позаклітинне накопичення елементарного Селену  $\text{Se}^0$ . Спектральні властивості аморфного  $\text{Se}^0$ , утвореного хімічним окисненням селеніду водню ( $\text{H}_2\text{Se}$ ), значно відрізняються від чорного, скловидного  $\text{Se}^0$ , утвореного хімічно за відновлення селеніду аскорбатом. Мікробіальний синтез наносфер  $\text{Se}^0$  призводить до унікального, компактного наноструктурного розташування атомів Селену, що, імовірно, відображає різноманіття ферментів дисиміляційного відновлення, відмінних у різних бактерій. Ці умови не досягаються методами хімічного синтезу [212].

Для біосинтезу SeNPs використовували різні види бактерій: види *Proteobacteria* (*Escherichia coli* ATCC 35218 [136], рекомбінант *E. coli* [129], *Ralstonia eutropha* [266], *Enterobacter cloacae* Z0206 [263], *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 [137], *Klebsiella pneumoniae* [227], *Pantoea agglomerans* [24], *Zooglyphis ramigera* [227], штам *Rhodospseudomonas palustris* N [149], *Shewanella* sp. HN-41 [150], *Azoarcus* sp. CIB [82], *Burkholderia fungorum* [126], *Stenotrophomonas maltophilia* [49], *Firmicutes Lactobacillus casei* [45; 147; 227], *Lactobacillus acidophilus* LA-5 [147], *Lactobacillus helveticus* LH-B02 [147], *Enterococcus faecalis* [244], *Streptococcus thermophilus* [147], *Staphylococcus carnosus* [75], *Bacillus* sp. MSh-1 [84], *Bacillus subtilis*

[135], *Bacillus mycoides* SelTE01 [201], *Bacillus licheniformis* JS2 [264], *Actinobacteria Streptomyces* sp. ES2-5 [274], *Bifidobacterium* BB-1272 та *Cyanobacteria Arthrospira (Spirulina) platensis* [324]. Для *in vivo* синтезу Nano-Se використовували одноклітинні еукаріотичні організми *Tetrahymena thermophila* SB210 [50], дріжджі *Saccharomyces cerevisiae* [50], генетично модифіковані *Pichia pastoris* [71], та навіть багатоклітинні організми *Ascomycota Aspergillus terreus* [320].

У дослідженнях використовували пробіотичний штам *L. casei* IMB B-7280, що був виділений із асоційованої культури під час лабораторних досліджень ферментованого біологічного матеріалу [8]. Цей штам є непатогенним, нетоксичним, генетично однорідним; не піддавався мутагенним впливам та генетичним трансформаціям. Є нерухливим, має паличкоподібну форму, не утворює спор, позитивно фарбується за Грамом; факультативний анаероб, каталазонегативний.

Лактобактерії можна розглядати як важливу частину технологій продукції наночасточок. Здатність лактобактерій до трансформації селеніту натрію з утворенням наноселену та інших сполук органічного Se, придатних для харчування людини та тварин, дає змогу розглядати їх як дешеве джерело органічного Se та наноселену. Вибір бактерій роду *Lactobacillus* як продуцентів біогенного Nano-Se обумовлений здатністю лактобактерій перешкоджати розмноженню патогенних і умовно патогенних мікроорганізмів, підвищувати імунорезистентність макроорганізму та належністю їх до категорії безпечних мікроорганізмів (GRAS).

Антагоністична активність лактобактерій обумовлена дією неспецифічних (утворення органічних кислот, створення низького окисно-відновного потенціалу внаслідок утилізації кисню, конкурування за поживні речовини) та специфічних (продукція антибіотиків, бактеріоцинів, коротколанцюгових жирних кислот) речовин. Штами лактобактерій мають здатність накопичувати пізній органічний селен та елементарний Nano-Se у внутрішніх компартаментах клітин за культивування з неорганічними формами Se. Здатність до утворення Nano-Se є цінною характеристикою лактобактерій. Оскільки це може бути дешевим джерелом органічного Se для людини та годівлі тварин і птиці [261].

Для синтезу наноселену використовували культуру *L. plantarum*



ІМВ В-7679 [8], особливістю якої є наявність значної кількості поліфосфатних гранул, що добре виявлялися за допомогою ТЕМ. Особливістю бактерій виду *L. plantarum* є висока антиоксидантна здатність за відсутності ферменту супероксиддисмутази та наявність високих концентрацій (20–30 мМ) внутрішньоклітинних іонів  $Mn^{2+}$  [26; 167]. Для *L. plantarum* встановлена наявність унікальної Mn-кофакторної каталази, а також неферментативного комплексу мілімолярного Mn(II), який виконує функцію мікромолярної супероксиддисмутази, що міститься у більшості інших аеротолерантних клітин. Наявність Mn(II) забезпечує кисневу толерантність [26], а у комплексі з поліфосфатом залучаються до механізмів захисту від оксидативного стресу. Слід зазначити, що в геномі *L. plantarum* присутні гени, що кодують білки, які беруть участь у реакціях на оксидативний стрес, а саме: NADH-оксидази, GSH-редуктази, GSH-пероксидази, NADH-пероксидази та тіоредоксини [132]. Різноманітні позитивні ефекти на організм людини має систематичне споживання продуктів, що містять *L. plantarum* [60]. Хороші технологічні характеристики мікроорганізмів виду *L. plantarum*, зокрема надзвичайна стійкість до дії високих температур, екстремальних значень рН, висушування та впливу етанолу, забезпечують можливість його широкого застосування у виробництві [56]. Культура *L. plantarum* ІМВ В-7679 зберігає життєздатність на середовищах за наявності жовчі, холестеролу, шлункового соку, ферментів травлення, фенолу [236; 287]. Глюкозу зброджує без утворення вуглекислого газу, на бульйоні з 2 % глюкози накопичує молочну кислоту.

Отримані дані свідчать, що штами *L. plantarum* ІМВ В-7679 та *L. casei* ІМВ В-7280 виявили дозозалежну здатність до росту за наявності від 1 до 10 ppm Se у вигляді  $Na_2SeO_3$ . Найбільшу стійкість до високих концентрацій селеніту натрію виявила культура *L. plantarum* ІМВ В-7679.

Встановлено здатність *L. plantarum* ІМВ В-7679 відновлювати селеніт до нерозчинного елементарного селену, електронно щільних гранул  $Se^0$ . Наявність сферичних електронно щільних гранул  $Se^0$  відмічали як у цитоплазмі, так і у позаклітинному просторі *L. plantarum* ІМВ В-7679. Встановлено, що штам *L. plantarum* ІМВ В-7679 здатний до редукції селеніту до елементарного селену і депонування його як дискретної гранули у

цитоплазмі з подальшим вивільненням Nano-Se. За даними TEM виявлено, що електронно щільні гранули селену у разі культивування *L. plantarum* IMB B-7679 у середовищі, збагаченому 5 ppm Se (IV), перебували у стаціонарній фазі росту культури. Наночастки Se, синтезовані *L. plantarum* IMB B-7679, візуалізували за допомогою TEM, вони мали сферичну форму та їх розмір становив 150–180 нм. Дослідні пробіотичні культури виявили суттєві відмінності у синтезі Nano-Se. Встановлено здатність *L. plantarum* IMB B-7679 до синтезу однорідніших часточок біогенного Nano-Se. Пробіотична культура *L. plantarum* IMB B-7679 виявила здатність швидко редукувати  $\text{Se}^{4+}$  з утворенням Nano-Se у внутрішніх компартаментах клітини. Отже, було доведено здатність цього штаму лактобактерій до відновлення селеніт-іонів з утворенням Nano-Se.

Культура *L. plantarum* IMB B-7679 виявилась толерантною до селеніт-іонів ( $\text{SeO}_3^{2-}$ ), оскільки вона під впливом 5 ppm Se у формі селеніту натрію зберігала життєздатність та не руйнувалась. Здатність до синтезу однорідних наночасток та збереження життєздатності *L. plantarum* IMB B-7679 під впливом селеніту натрію, як найбільш стійкого штаму до дії селеніту, обумовило вибір цієї культури як найперспективнішої для створення кормових добавок на їх основі.

Біодоступність різних форм Селену різниться [177]. Це стосується і методів їх одержання. Нанопреципітовані наночастинки були сферичними та сильно мінливими щодо розміру [42], а NPs, отримані методом емульсійного випаровування – сферичні, нерегулярні за формою, однорідні за розміром у межах від 30 до 200 нм.

Більший розмір часточок, дзета-потенціал та індекс полідисперсності виявлено для часточок, отриманих методом нанопреципітації з використанням етанолу як розчинника полімерів. Вивільнення Селену із NPs контролювалось *in vitro* за різних значень рН і було вище у сильно кислому середовищі (рН менше 4), що є обов'язковою умовою для забезпечення кращої доступності елементу. За значень рН нижче 4 засвоєння Селену зростає до 62 % [42] порівняно з рН 6. Засвоєння наноселену залежить від виду тварин [42; 177]. SeNPs демонструють окрім кращої доступності Селену, набагато меншу його токсичність.

Нині широко застосовують для екологічного «зеленого»

синтезу бактерії, зокрема *L. plantarum* та *B. subtilis*. *B. subtilis* поширені в біомедичній галузі і використовуються як підхід до детоксикації селенатів у селеніті та відновлення селену й утворення елементарного Селену ( $\text{Se}^0$ ) та/або наночастинок Селену [91; 92; 314]. *B. subtilis* здатна здійснювати реакції окиснення /відновлення завдяки специфічному селеноензиму – метилтрансферазі селену та редуктазі оксиду селену, які мають певну гомологію з арсенатом зі скороченнями *B. subtilis* [270; 269].

Встановлено, що кишкова паличка здатна продукувати специфічні білкові типи (*AdhP*, *Idh*, *OmpC* and *AceA*), які пов'язані з синтезом SeNPs і відповідають за генерування однорідних SeNPs [64]. Окрім того, ці численні групи мікроорганізмів здатні зводити токсичні розчинні форми  $\text{Se(VI)/Se(IV)}$  до менш токсичних нерозчинних  $\text{Se}^0$ , видимих як червоні наночастинок – SeNPs. Виявилося, що SeNPs, отримані мікроорганізмами, мають негативний дзета-потенціал, що зумовлює тенденцію до агломерації, які виявляють більшу стійкість до підтримання ступеня дисперсності [243].

Серед бактерій, здатних знижувати вміст  $\text{Se(IV)}$ , було проведено розподіл альфа-, бета-, гама-, дельта-протеобактерій та фімікутетів [146; 243; 274]. Метаболізм Селену відбувається за допомогою селенофосфатної синтетази [291] і селеноцистеїн синтази (*SecS*). Селенофосфатна синтетаза генерує донор селену для біосинтезу  $\text{Se-Cys}$  еубактерій [315].  $\text{Se-Cys}$  може метаболізуватися білками, залежними від піридоксального фосфату, селеноцистеїназою, щоб вивільнити елементарний Селен [145].

SeNPs утворюються не лише в аеробних та анаеробних умовах, але й з'являються в цитоплазмі, периплазмі та/або зовнішніх клітинах різних бактерій [179], передбачаючи різні механізми відновлення  $\text{Se(IV)}$ . Утворені мікроорганізмами,  $\text{Se}^0$  або SeNPs можуть вивільнятися клітинами, лізисом клітин або везикулами.

У біологічному аспекті значну увагу привертають бактерії виду *B. subtilis*, які за аеробного вирощування за наявності селеніту здатні утворювати сферичні SeNPs [77]. Для опису механізму мікробного синтезу SeNPs було запропоновано різні гіпотези. Це, насамперед, двоступеневий процес відновлення від  $(\text{SeO}_4^{2-})$  до  $(\text{SeO}_3^{2-})$  з подальшим накопиченням нерозчинного елементарного

Селену ( $\text{Se}^0$ ) за допомогою каталізаторів – редуктази селену [293].

Отже, грам-позитивні та грам-негативні мікроорганізми можуть мати різні механізми зниження вмісту селеніту [118].

Однак передумовою високої толерантності до селеніту може бути високий рівень цитоплазматичних молекул, що несуть дисульфід, які діють як каталізатори відновлення дисульфідів та функціональна система захисту від окисного стресу. Окиснення низки органічних субстратів (наприклад, ацетат, лактат, піруват) або водню може бути пов'язане з відновленням арсенату та селенату, однак фактичний використовуваний донор різниться за видами. Відомо, що периплазматичний SER (селенатредуктаза) та пов'язані з мембраною арсенати містять молібден [270].

Система детоксикації селенових бактерій виду *B. subtilis* залежить не від акцепторів електронів нітриту чи сульфату, а від субстрату. Для них характерне скупчення гранул  $\text{Se}^0$  у клітині або між клітинною стінкою та плазматичною мембраною [92].

Однак присутність гранул селену спостерігалось тимчасово, за збалансованого зростання клітин *B. subtilis*, які були адаптовані до селенітовмісного середовища; наявність джерел Селену не була очевидною. Для утворення відкладень SeNPs з 1 мМ розчину селеніту в культивованому середовищі *B. subtilis* не потрібно створювати збалансований ріст клітин. Поява та утворення SeNPs можуть спричинити лікування лізоцимом *B. subtilis* [91]. Відсутність накопичення SeNPs у внутрішніх відділеннях *B. subtilis* може сприяти накопиченню селенензимів. Властивість культур *B. subtilis* накопичувати у внутрішньоклітинному середовищі  $\text{Se}^0$  у вигляді SeNPs, відновлювати дисиміляцію селеніту можна використовувати не лише для біологічного очищення, але і для продуктів SeNPs.

Слід зазначити, що мікробне відновлення сполук Селену відбувається у периплазматичному (внутрішньоклітинному) просторі та у позаклітинному [187] з утворенням біогенних елементарних наночастинок Селену (BioSeNPs), які є стійкими і залишаються в колоїдній суспензії впродовж тижнів [76].

Природно мікроорганізми здатні засвоювати елементарний Селен ( $\text{Se}^0$ ) [194] до утворення органічних сполук селену (Se-Cys, Se-Met) [194; 269]. У зв'язку з цим слід виділити вплив наночастинок Селену на біологічні властивості *B. subtilis* IMV B-

7392, що генетично пов'язано з *B. subtilis* 168 для створення нових біологічних BioSeNPs як харчових добавок, кормових добавок або харчових рослин.

### Список використаних джерел до розділу 1

1. Бітюцький В.С., Харчишин В.М., Цехмістренко О.С., Цехмістренко С.І., Мельниченко О. М. (2019). Вплив різних джерел селену та пробіотиків на продуктивність та біохімічні показники сироватки крові. Проблеми годівлі тварин в умовах високоінтенсивних технологій виробництва і переробки продукції тваринництва: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., 7–9.

2. Демченко О.А., Бітюцький В.С., Цехмістренко С.І. (2021). Біонанотехнологія синтезу наночастинок селену. Аграрна освіта та наука: досягнення, роль, фактори росту. Екологія, охорона навколишнього середовища та збалансоване природокористування, 7–9.

3. Иванов В.К., Щербаков А.Б., Баранчиков А.Е., Козик В.В. (2013). Нанокристаллический диоксид церия: свойства, получение, применение. Томск: Изд-во Том. ун-та, 284 с.

4. Козик В.В., Щербаков А.Б., Иванова О.С., Спивак Н.Я., Иванов В.К. (2016). Синтез и биомедицинские применения нанодисперсного диоксида церия. Томск, 476.

5. Тимошок Н.О., Демченко О.А., Бітюцький В.С., Цехмістренко С.І. (2021). Вплив селеніт-іонів на *L. Casei* IMB В-7280 та визначення здатності культури до утворення біогенного nano-Se. Theory, practice and science. Abstracts of V International Scientific and Practical Conference. Токуо, Japan, 17–23.

6. Тимошок Н.О., Спивак М.Я., Цехмістренко О.С., Бітюцький В.С., Цехмістренко С.І. (2019). Процеси біологічної трансформації різних форм селену бактеріями. Новітні технології виробництва та переробки продукції тваринництва: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., 5–7.

7. Цехмістренко О., Бітюцький В., Цехмістренко С., Харчишин В. (2020). Використання наночастинок селену, синтезованих з використанням «зелених» технологій, у годівлі перепелів. Європейські виміри сталого розвитку: матеріали II міжнар. наук.-практ. конф., 62–63.

8. Цехмістренко О.С. Біотехнологія одержання та використання пробіотиків з наночастинками селену та діоксиду церію у птахівництві: автореф. дис. д-ра с.-г. наук. Біла Церква, 2021, 36.

9. Цехмістренко О.С., Бітюцький В.С., Цехмістренко С.І. (2017). Шляхи взаємодії наночасточок диоксиду церію із живими клітинами та біологічними мембранами. Іхтіологія та морфологія – наукова та практична основа рибництва: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., Біла Церква, 32–33.
- 10.Цехмістренко, О. С., Бітюцький, В. С., Цехмістренко, С. І. (2020). “Зелені” технології у синтезі наночастинок селену. Шляхи розвитку науки в сучасних кризових умовах: тези доп. І міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., 2, 506–509.
- 11.Чекман І.С., Горчакова Н.О., Симонов П.В. (2017). Біологічно активні речовини як наноструктури: біохімічний аспект. *Клінічна Farmaciâ*, 21(2), 15–22.
- 12.Adnan M. (2021). Synthesis, characterization and applications of endophytic fungal nanoparticles. *Inorganic and Nano-Metal Chemistry*, 51(2), 280–287.
- 13.Agüero L., Zaldivar-Silva D., Peña L., Dias M.L. (2017). Alginate microparticles as oral colon drug delivery device: A review. *Carbohydrate polymers*, 168, 32–43.
- 14.Ahmad A., Senapati S., Khan M.I., Kumar R., Ramani R., Srinivas V., Sastry M. (2003). Intracellular synthesis of gold nanoparticles by a novel alkalotolerant actinomycete, *Rhodococcus* species. *Nanotechnology*, 14(7), 824.
- 15.Ahmed E., Kalathil S., Shi L., Alharbi O., Wang P. (2018). Synthesis of ultra-small platinum, palladium and gold nanoparticles by *Shewanella loihica* PV-4 electrochemically active biofilms and their enhanced catalytic activities. *J Saudi Chem Soc*. 22(8), 919–29.
- 16.Akromie K.G., Ghosh S., Gryzenhout M., Conradie J. (2021). One-pot synthesis of zinc oxide nanoparticles via chemical precipitation for bromophenol blue adsorption and the antifungal activity against filamentous fungi. *Scientific reports*, 11(1), 1–17.
- 17.Alavi M., Nokhodchi A. Synthesis and modification of bio-derived antibacterial Ag and ZnO nanoparticles by plants, fungi, and bacteria. *Drug discovery today*, S1359–6446.
- 18.Alghuthaymi M.A., Almoammar H., Rai M., Said-Galiev E. (2015). Myconanoparticles: synthesis and their role in phytopathogens management. *Biotechnol Biotechnol Equip*, 29, 221–36.
- 19.Ali J., Ali N., Wang L., Waseem H., Pan G. (2019). Revisiting the mechanistic pathways for bacterial mediated synthesis of noble metal nanoparticles. *Journal of Microbiological Methods*.159, 18–25.

20. Alkilany A.M., Murphy C.J. (2010). Toxicity and cellular uptake of gold nanoparticles: what we have learned so far?. *Journal of nanoparticle research*, 12(7), 2313–2333.
21. Allam N.G., Ismail G.A., El-Gemizy W.M., Salem M.A. (2019). Biosynthesis of silver nanoparticles by cell-free extracts from some bacteria species for dye removal from wastewater. *Biotechnology Letters*, 41(3), 379–389.
22. Alshatwi A.A., Athinarayanan J., Subbarayan P.V. (2015). Green synthesis of platinum nanoparticles that induce cell death and G2/M-phase cell cycle arrest in human cervical cancer cells. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 26(1), 7.
23. Anbu P., Gopinath S.C., Yun H.S., Lee C.G. (2019). Temperature-dependent green biosynthesis and characterization of silver nanoparticles using balloon flower plants and their antibacterial potential. *Journal of Molecular Structure*, 1177, 302–309.
24. Anık Ü., Timur S., Dursun Z. (2019). Recent pros and cons of nanomaterials in drug delivery systems. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 1–11.
25. Apte M., Sambre D., Gaikawad S., Joshi S., Bankar A., Kumar A.R., Zinjarde S. (2013). Psychrotrophic yeast *Yarrowia lipolytica* NCYC 789 mediates the synthesis of antimicrobial silver nanoparticles via cell-associated melanin. *AMB Express*. 3(1), 32.
26. Archibald F.S., Fridovich I. (1982). Investigations of the state of the manganese in *Lactobacillus plantarum*. *Archives of biochemistry and biophysics*, 215(2), 589–596
27. Aromal S.A., Philip D. (2012). Green synthesis of gold nanoparticles using *Trigonella foenum-graecum* and its size-dependent catalytic activity. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 97, 1–5.
28. Arsiya F., Sayadi M.H., Sobhani S. (2017). Green synthesis of palladium nanoparticles using *Chlorella vulgaris*. *Mater Lett*. 186, 113–5.
29. Asghari-Paskiabi F., Imani M., Rafii-Tabar H., Razzaghi-Abyaneh M. (2019). Physicochemical properties, antifungal activity and cytotoxicity of selenium sulfide nanoparticles green synthesized by *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochem Biophys Res Commun*. 516(4), 1078–84.
30. Avendaño R., Chaves N., Fuentes P., Sánchez E., Jiménez J.I., Chavarría M. (2016). Production of selenium nanoparticles in *Pseudomonas putida* KT2440. *Scientific Reports*, 6, 1–9.

31. Bachheti R.K., Abate L., Bachheti A., Madhusudhan A., Husen A. (2021). Algae-, fungi-, and yeast-mediated biological synthesis of nanoparticles and their various biomedical applications. In *Handbook of Greener Synthesis of Nanomaterials and Compounds* (pp. 701–734).
32. Bagherzade G., Tavakoli M.M., Namaei M.H. (2017). Green synthesis of silver nanoparticles using aqueous extract of saffron (*Crocus sativus L.*) wastages and its antibacterial activity against six bacteria. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 7(3), 227–233.
33. Bakir E., Younis N., Mohamed M., El Semary N. (2018). Cyanobacteria as nanogold factories: chemical and anti-myocardial infarction properties of gold nanoparticles synthesized by *Lyngbya majuscula*. *Marine Drugs*, 16(6), 217.
34. Balavijayalakshmi J., Ramalakshmi V. (2017). Carica papaya peel mediated synthesis of silver nanoparticles and its antibacterial activity against human pathogens. *Journal of applied research and technology*, 15(5), 413–422.
35. Banerjee K., Rai V.R. (2018). A review on mycosynthesis, mechanism, and characterization of silver and gold nanoparticles. *BioNanoScience*, 8(1), 17–31.
36. Bar H., Bhui D.K., Sahoo G.P., Sarkar P., De S.P., Misra A. (2009). Green synthesis of silver nanoparticles using latex of *Jatropha curcas*. *Colloids and surfaces A: Physicochemical and engineering aspects*, 339(1–3), 134–139.
37. Barabadi H., Ovais M., Shinwari Z.K., Saravanan M. (2017). Anti-cancer green bionanomaterials: present status and future prospects. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 10(4), 285–314.
38. Bityutskyy V., Tsekhmistrenko S., Tsekhmistrenko O., Demchenko A. (2022). Eco-friendly biotechnology for biogenic nanoselenium production and its use in combination with probiotics in poultry feeding: innovative feeding concepts. *International scientific innovations in human life. Proceedings of the 8th International scientific and practical conference*. Cognum Publishing House. Manchester, United Kingdom, 13–21.
39. Bityutskyy V., Tsekhmistrenko S., Tsekhmistrenko O., Melnychenko O., Kharchyshyn V. (2019). Effects of different dietary selenium sources including probiotics mixture on growth performance, feed utilization and serum biochemical profile of quails. In *Modern Development Paths of Agricultural Production* (pp. 623–632). Springer, Cham.



40. Bityutskyy V.S., Tsekhmistrenko O.S., Tsekhmistrenko S.I., Spyvack M.Y., Shadura U.M. (2017). Perspectives of cerium nanoparticles use in agriculture. *The Animal Biology*, 19(3), 9–17.
41. Boroumand Moghaddam A., Namvar F., Moniri M., Azizi S., Mohamad R. (2015). Nanoparticles biosynthesized by fungi and yeast: a review of their preparation, properties, and medical applications. *Molecules*. 20(9), 16540–65.
42. Bribiesca J.E.R., Casas R.L., Monterrosa R.G. C., Pérez A.R. (2017). Supplementing selenium and zinc nanoparticles in ruminants for improving their bioavailability meat. In *Nutrient Delivery* (pp. 713–747). Academic Press.
43. Buszewski B., Railean-Plugaru V., Pomastowski P., Rafińska K., Szultka-Mlynska M., Golinska P., ... Dahm H. (2018). Antimicrobial activity of biosilver nanoparticles produced by a novel *Streptacidiphilus durhamensis* strain. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 51(1), 45–54.
44. Cappitelli F., Sorlini C. (2008). Microorganisms attack synthetic polymers in items representing our cultural heritage. *Appl Environ Microbiol.* 74(3), 564–9.
45. Cavalu S., Prokisch J., Laslo V., Vicas S. (2016). Preparation, structural characterisation and release study of novel hybrid microspheres entrapping nanoselenium, produced by green synthesis. *IET nanobiotechnology*, 11(4), 426–432.
46. Chen H., Seiber J.N., Hotze M. (2014). ACS select on nanotechnology in food and agriculture: a perspective on implications and applications. *Journal Agricultural and Food Chemistry*, 62 (6), 1209–1212.
47. Chhipa H. (2019). Mycosynthesis of nanoparticles for smart agricultural practice: A green and eco-friendly approach. In *Green Synthesis, Characterization and Applications of Nanoparticles* (pp. 87–109). Elsevier.
48. Choi S., Johnston M., Wang G.S., Huang C.P. (2018). A seasonal observation on the distribution of engineered nanoparticles in municipal wastewater treatment systems exemplified by TiO<sub>2</sub> and ZnO. *Science of the Total Environment*, 625, 1321–1329.
49. Cremonini E., Zonaro E., Donini M., Lampis S., Boaretti M., Dusi S., ... Vallini G. (2016). Biogenic selenium nanoparticles: characterization, antimicrobial activity and effects on human dendritic cells and fibroblasts. *Microbial biotechnology*, 9(6), 758–771.

50. Cui Y.H., Li L.L., Zhou N.Q., Liu J.H., Huang Q., Wang H.J., ... Yu H.Q. (2016). *In vivo* synthesis of nano-selenium by *Tetrahymena thermophila* SB210. *Enzyme and microbial technology*, 95, 185–191.
51. da Silva Ferreira V., Conz Ferreira M.E., Lima L.M., Frasés S., de Souza W., Sant'Anna C. (2017). Green production of microalgae-based silver chloride nanoparticles with antimicrobial activity against pathogenic bacteria. *Enzyme Microb Technol.* 97, 114–21.
52. Daima H., Selvakannan P., Kandjani A., Shukla R., Bhargava S., Bansal V. (2014). Synergistic influence of polyoxometalate surface corona towards enhancing the antibacterial performance of tyrosine-capped Ag nanoparticles. *Nanoscale*, 6(2), 758–765.
53. Das M., Chatterjee S. (2019). Green synthesis of metal/metal oxide nanoparticles toward biomedical applications: Boon or bane. In *Green Synthesis, Characterization and Applications of Nanoparticles* (pp. 265–301). Elsevier.
54. Das R.K., Borthakur B.B., Bora U. (2010). Green synthesis of gold nanoparticles using ethanolic leaf extract of *Centella asiatica*. *Materials Letters*, 64(13), 1445–1447.
55. Das R.K., Pachapur V.L., Lonappan L., Naghdi M., Pulicharla R., Maiti S., ... Brar S.K. (2017). Biological synthesis of metallic nanoparticles: plants, animals and microbial aspects. *Nanotechnology for Environmental Engineering*, 2(1), 18.
56. de Andrade D.P., Ramos C.L., Botrel D.A., Borges S.V., Schwan R.F., Ribeiro Dias D. (2019). Stability of microencapsulated lactic acid bacteria under acidic and bile juice conditions. *International Journal of Food Science Technology*, 54(7), 2355–2362.
57. Demchenko A., Bityutskyy V., Tsekhmistrenko S., Tsekhmistrenko O., Kharchyshyn V. (2022). Synthesis of functionalized selenium nanoparticles with the participation of flavonoids. Multidisciplinary academic notes. Theory, methodology and practice. Proceedings of the XVII International Scientific and Practical Conference. Tokyo, Japan, 29–35.
58. Deniz F., Adiguzel A.O., Mazmanci M.A. (2019). Біосинтез наночастинок срібла цитоплазматичною рідиною *Coriolus versicolor*. *Турецький інженерний журнал*, 3 (2), 92.
59. Deplanche K., Caldelari I., Mikheenko I.P., Sargent F., Macaskie L.E. (2010). Involvement of hydrogenases in the formation of highly catalytic Pd (0) nanoparticles by bioreduction of Pd (II) using *Escherichia coli* mutant strains. *Microbiology*, 156(9), 2630–40.
60. Devarapalli K., Ganji P., Gunturu C., Shetty P.R., Banoth L.

- (2021). Probiotic Based Interventions for Improving Intestinal Health. In *Probiotic Research in Therapeutics* (pp. 29–56). Springer, Singapore.
61. Dhapte V., Pokharkar V. (2019). Nanosystems for drug delivery: Design, engineering, and applications. In *Green Synthesis, Characterization and Applications of Nanoparticles* (pp. 321–345).
62. Dhas T.S., Kumar V.G., Karthick V., Angel K.J., Govindaraju K. (2014). Facile synthesis of silver chloride nanoparticles using marine alga and its antibacterial efficacy. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 120, 416–20.
63. Diaz M.R., Swart P.K., Eberli G.P., Oehlert A.M., Devlin Q., Saeid A., Altabet M.A. (2015). Geochemical evidence of microbial activity within ooids. *Sedimentology*, 62(7), 2090–2112.
64. Dobias J., Suvorova E.I., Bernier-Latmani R. (2011). Role of proteins in controlling selenium nanoparticle size. *Nanotechnology*, 22(19), 195605.
65. Dubey K., Anand B.G., Badhwar R., Bagler G., Navya P.N., Daima H.K., Kar K. (2015). Tyrosine-and tryptophan-coated gold nanoparticles inhibit amyloid aggregation of insulin. *Amino Acids*, 47(12), 2551–2560.
66. Dubey S.P., Lahtinen M., Sillanpää M. Tansy fruit mediated greener synthesis of silver and gold nanoparticles. *Process Biochem* 2010;45(7):1065–71.
67. Dwivedi A.D., Gopal K. Biosynthesis of silver and gold nanoparticles using *Chenopodium album* leaf extract. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp* 2010, 369(1–3), 27–33.
68. Edison T.J. I., Sethuraman M.G. (2012). Instant green synthesis of silver nanoparticles using *Terminalia chebula* fruit extract and evaluation of their catalytic activity on reduction of methylene blue. *Process Biochemistry*, 47(9), 1351–1357.
69. Edison T.N., Atchudan R., Kamal C., Lee Y.R. (2016). *Caulerpa racemosa*: a marine green alga for ecofriendly synthesis of silver nanoparticles and its catalytic degradation of methylene blue. *Bioprocess Biosyst Eng.* 39(9), 1401–8.
70. Elahian F., Reisi S., Shahidi A., Mirzaei S.A. (2017). High-throughput bioaccumulation, biotransformation, and production of silver and selenium nanoparticles using genetically engineered *Pichia pastoris*. *Nanomedicine NBM.* 13(3), 853–61.
71. Elahian F., Reisi S., Shahidi A., Mirzaei S.A. (2017). High-throughput bioaccumulation, biotransformation, and production of silver

and selenium nanoparticles using genetically engineered *Pichia pastoris*. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 13(3), 853–861.

72. Elbeshehy E.K., Elazzazy A.M., Aggelis G. (2015). Silver nanoparticles synthesis mediated by new isolates of *Bacillus spp.*, nanoparticle characterization and their activity against Bean yellow mosaic virus and human pathogens. *Front Microbiol*, 6, 453.

73. Emmanuel R., Saravanan M., Ovais M., Padmavathy S., Shinwari Z., (2017). Antimicrobial efficacy of drug blended biosynthesized colloidal gold nanoparticles from *Justicia glauca* against oral pathogens: a nanoantibiotic approach. *Microbial Pathogenesis*, 113, 295–302.

74. Erci F., Torlak E. (2019). Antimicrobial and antibiofilm activity of green synthesized silver nanoparticles by using aqueous leaf extract of *Thymus serpyllum*. *Sakarya University Journal of Science*, 23(3), 11.

75. Estevam E.C., Griffin S., Nasim M.J., Denezhkin P., Schneider R., Lilischkis R., ... Schäfer K.H. (2017). Natural selenium particles from *Staphylococcus carnosus*: Hazards or particles with particular promise?. *Journal of hazardous materials*, 324, 22–30.

76. Eswayah A.S., Smith T.J., Gardiner P.H. (2016). Microbial transformations of selenium species of relevance to bioremediation. *Appl. Environ. Microbiol.*, 82(16), 4848–4859.

77. Etezzad S.M., Khajeh K., Soudi M., Ghazvini P.T.M., Dabirmanesh B. (2009). Evidence on the presence of two distinct enzymes responsible for the reduction of selenate and tellurite in *Bacillus sp.* STG-83. *Enzyme and Microbial Technology*, 45(1), 1–6.

78. Ezhuthupurakkal P.B., Polaki L.R., Suyavaran A., Subastri A., Sujatha V., Thirunavukkarasu C. (2017). Selenium nanoparticles synthesized in aqueous extract of *Allium sativum* perturbs the structural integrity of Calf thymus DNA through intercalation and groove binding. *Materials Science and Engineering: C*, 74, 597–608.

79. Fang X., Wang Y., Wang Z., Jiang Z., Dong M. (2019). Microorganism assisted synthesized nanoparticles for catalytic applications. *Energies*, 12(1), 190.

80. Fatemi M., Mollania N., Momeni-Moghaddam M., Sadeghifar F. (2018). Extracellular biosynthesis of magnetic iron oxide nanoparticles by *Bacillus cereus* strain HMH1: Characterization and *in vitro* cytotoxicity analysis on MCF-7 and 3T3 cell lines. *Journal of Biotechnology*, 270, 1–11.

81. Fawcett D., Verduin J.J., Shah M., Sharma S.B., Poinern G.E.J. (2017). A review of current research into the biogenic synthesis of metal

and metal oxide nanoparticles via marine algae and seagrasses. *J. Nanosci.* 2017, 1–15.

82. Fernández-Llamas H., Castro L., Blázquez M.L., Díaz E., Carmona M. (2016). Biosynthesis of selenium nanoparticles by *Azoarcus* sp. *CIB. Microbial cell factories*, 15(1), 109.

83. Fischlechner M., Donath E. (2017). Viruses as building blocks for materials and devices. *Angew Chem Int Ed Engl.* 46(18), 3184–93.

84. Forootanfar H., Adeli-Sardou M., Nikkhoo M., Mehrabani M., Amir-Heidari B., Shahverdi A.R., Shakibaie M. (2014). Antioxidant and cytotoxic effect of biologically synthesized selenium nanoparticles in comparison to selenium dioxide. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 28(1), 75–79.

85. Fu P.P. (2014). Introduction to the special issue: nanomaterials-toxicology and medical applications. *Journal of Food and Drug Analysis*, 22(1), 1–2.

86. Gahlawat G., Choudhury A.R. (2019). A review on the biosynthesis of metal and metal salt nanoparticles by microbes. *RSC Advances*, 9(23), 12944–12967.

87. Gan L., Zhang S., Zhang Y., He S., Tian Y. (2018). Biosynthesis, characterization and antimicrobial activity of silver nanoparticles by a halotolerant *Bacillus endophyticus* SCU-L. *Preparative Biochemistry and Biotechnology*, 48(7), 582–588.

88. Ganbarov K.G., Ahmadov I.S., Ramazanov M.A., Musayev E.M., Eyvazova Q.I., Aghamaliyev Z.A. (2021). Silver nanoparticles synthesized by the Azerbaijanian environmental isolates *Aspergillus niger*. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 2021, 137–141.

89. Gao L., Fan K., Yan X. (2017). Iron oxide nanozyme: A multifunctional enzyme mimetic for biomedical applications. *Theranostics*, 7(13), 3207–3227.

90. Gao X., Li X., Mu J., Ho C.T., Su J., Zhang Y., ... Xie Y. (2020). Preparation, physicochemical characterization, and anti-proliferation of selenium nanoparticles stabilized by *Polyporus umbellatus* polysaccharide. *International Journal of Biological Macromolecules*, 152, 605–615.

91. Garbisa C., Carlson D., Adamkiewicz M., Yee B.C., Wong J.H., Resto E., ... Buchanan B.B. (1999). Morphological and biochemical responses of *Bacillus subtilis* to selenite stress. *Biofactors*, 10(4), 311–319.

92. Garbisa C., Gonzalez S., Yang W.H., Yee B.C., Carlson D.L., Yee A., ... Leighton T. (1995). Physiological mechanisms regulating the

conversion of selenite to elemental selenium by *Bacillus subtilis*. *BioFactors* (Oxford, England), 5(1), 29–37.

93. Garole D.J., Choudhary B.C., Paul D., Borse A.U. (2018). Sorption and recovery of platinum from simulated spent catalyst solution and refinery wastewater using chemically modified biomass as a novel sorbent. *Environmental Science and Pollution Research*, 25(11), 10911–10925

94. Ge L., Li Q., Wang M., Ouyang J., Li X. & Xing M.M. (2014). Nanosilver particles in medical applications: synthesis, performance toxicity. *International journal of nanomedicine*, 9, 2399.

95. Ghiuță I., Cristea D., Croitoru C., Kost J., Wenkert R., Vyrides I., ... Munteanu D. (2018). Characterization and antimicrobial activity of silver nanoparticles, biosynthesized using *Bacillus species*. *Applied Surface Science*, 438, 66–73.

96. Ghodake G.S., Deshpande N.G., Lee Y.P., Jin E.S. (2010). Pear fruit extract-assisted room-temperature biosynthesis of gold nanoplates. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 75(2), 584–589.

97. Ghoreishi S.M., Behpour M., Khayatkashani M. (2011). Green synthesis of silver and gold nanoparticles using *Rosa damascena* and its primary application in electrochemistry. *Physica E: Low-dimensional Systems and Nanostructures*, 44(1), 97–104.

98. Grzelczak M., Liz-Marzán L.M. (2014). The relevance of light in the formation of colloidal metal nanoparticles. *Chemical Society Reviews*, 43(7), 2089–2097.

99. Gupta M., Tomar R.S., Dwivedi V., Mishra R.K. (2021). Implications of Fungal Synthesis of Nanoparticles and Its Various Applications. In *Functionalized Nanomaterials II* (pp. 237–244).

100. Gupta R., Padmanabhan P. (2018). Biogenic synthesis and characterization of gold nanoparticles by a novel marine bacteria *marinobacter algicola*: progression from nanospheres to various geometrical shapes. *The Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 8(1), 732.

101. He C., Hu Y., Yin L., Tang C., Yin C. (2010). Effects of particle size and surface charge on cellular uptake and biodistribution of polymeric nanoparticles. *Biomaterials*, 31(13), 3657–3666.

102. He S., Guo Z., Zhang Y., Zhang S., Wang J., Gu N. (2007). Biosynthesis of gold nanoparticles using the bacteria *Rhodospseudomonas capsulata*. *Materials Letters*, 61(18), 3984–3987.

103. Hoffman C.S., Wood V., Fantes P.A. (2015). An ancient yeast for young geneticists: a primer on the *Schizosaccharomyces pombe* model system. *Genetics*, 201(2), 403–23.

104. Hulkoti N.I., Taranath T.C. (2014). Biosynthesis of nanoparticles using microbes—a review. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 121, 474–483.

105. Irvani S. (2014). Bacteria in nanoparticle synthesis: current status and future prospects. *Int Sch Res Notices*, 18.

106. Jain A., Ranjan S., Dasgupta N., Ramalingam C. (2018). Nanomaterials in food and agriculture: an overview on their safety concerns and regulatory issues. *Critical reviews in food science and nutrition*, 58(2), 297–317.

107. Jamdagni P., Khatri P. & Rana J.S. (2018). Green synthesis of zinc oxide nanoparticles using flower extract of *Nyctanthes arbor-tristis* and their antifungal activity. *Journal of King Saud University-Science*, 30(2), 168–175.

108. Jha A.K., Prasad K., Prasad K. (2019). A green low-cost biosynthesis of  $Sb_2O_3$  nanoparticles. *Biochem Eng* 43(3), 303–306.

109. Joselin J.M., Kumar V.G., Suganya K.S., Govindaraju K. (2018). Biological Synthesis of Gold Nanospheres and Nanotriangles. *Micro and Nanosystems*, 10(1), 35–39.

110. Kamaraj C., Balasubramani G., Deepak P., Aiswarya D., Arul D., Amutha V., ... Perumal P. (2018). Bio-pesticidal effects of *Trichoderma viride* formulated titanium dioxide nanoparticle and their physiological and biochemical changes on *Helicoverpa armigera* (Hub.). *Pesticide Biochemistry and Physiology*.

111. Kang F., Qu X., Alvarez P.J., Zhu D. (2017). Extracellular saccharide-mediated reduction of  $Au^{3+}$  to gold nanoparticles: new insights for heavy metals biomineralization on microbial surfaces. *Environmental Science Technology*, 51(5), 2776–2785.

112. Karakoti A.S., Munusamy P., Hostetler K., Kodali V., Kuchibhatla S., Orr G, ... Baer D.R. (2012). Preparation and characterization challenges to understanding environmental and biological impacts of ceria nanoparticles. *Surface and Interface Analysis*, Surface and Interface Analysis, 44(8), 882–889.

113. Katz A., Alimova A., Xu M., Rudolph E., Shah M.K., Savage H.E., ... Alfano R.R. (2003). Bacteria size determination by light scattering. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 9(2), 277–287.

114. Kaur H., Dolma K., Kaur N., Malhotra A., Kumar N., Dixit P.,

... Choudhury A.R. (2015). Marine microbe as nano-factories for copper biomineralization. *Biotechnol Bioprocess Eng.* 20(1), 51–7.

115. Kaur M., Singh G., Kaur A., Sharma P.K., Kang T.S. (2019). Thermally Stable Ionic Liquid-Based Microemulsions for High-Temperature Stabilization of Lysozyme at Nanointerfaces. *Langmuir*, 35(11), 4085–4093.

116. Kayalvizhi T., Ravikumar S., Venkatachalam P. (2016). Green synthesis of metallic silver nanoparticles using *Curculigo orchoides* rhizome extracts and evaluation of its antibacterial, larvicidal, and anticancer activity. *Journal of Environmental Engineering*, 142(9), C4016002.

117. Keeling P.J. (2004). Diversity and evolutionary history of plastids and their hosts. *Am. J. Bot.* 91(10), 1481–1493.

118. Kessi J., Hanselmann K.W. (2004). Similarities between the abiotic reduction of selenite with glutathione and the dissimilatory reaction mediated by *Rhodospirillum rubrum* and *Escherichia coli*. *Journal of Biological Chemistry*, 279(49), 50662–50669.

119. Khalil A.T., Ovais M., Iqbal J., Ali A., Ayaz M., Abbas M., ... Devkota H.P. (2021, June). Microbes-mediated synthesis strategies of metal nanoparticles and their potential role in cancer therapeutics. In *Seminars in Cancer Biology*. Academic Press.

120. Khan A.U., Malik N., Khan M., Cho M.H., Khan M.M. (2018). Fungi-assisted silver nanoparticle synthesis and their applications. *Bioprocess and biosystems engineering*, 41(1), 1–20.

121. Khan S.A., Lee C.S. (2020). Green biological synthesis of nanoparticles and their biomedical applications. In *Applications of nanotechnology for green synthesis* (pp. 247–280). Springer, Cham.

122. Khan Z.U.H., Khan A., Chen Y., Shah N.S., Muhammad N., Khan A.U., ... Qaisrani S.A. (2017). Biomedical applications of green synthesized Nobel metal nanoparticles. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 173, 150–164.

123. Kharissova O.V., Dias H.R., Kharisov B.I., Perez B.O. & Perez V.M. J. (2013). The greener synthesis of nanoparticles. *Trends in biotechnology*, 31(4), 240–248.

124. Khatami M., Alijani H.Q. Sharifi I. (2018). Biosynthesis of bimetallic and core–shell nanoparticles: their biomedical applications—a review. *IET nanobiotechnology*, 12(7), 879–887.

125. Khedri B., Shahanipour K., Fatahian S., Jafary F. (2018). Preparation of chitosan-coated Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles and assessment of their effects on enzymatic antioxidant system as well as high-density



lipoprotein/low-density lipoprotein lipoproteins on wistar rat. *Biomedical and Biotechnology Research Journal (BBRJ)*, 2(1), 68.

126. Khoei N.S., Lampis S., Zonaro E., Yrjälä K., Bernardi P., Vallini G. (2017). Insights into selenite reduction and biogenesis of elemental selenium nanoparticles by two environmental isolates of *Burkholderia fungorum*. *New biotechnology*, 34, 1–11.

127. Khoshnamvand M., Ashtiani S., Huo C., Saeb S.P., Liu J. (2019). Use of *Alcea rosea* leaf extract for biomimetic synthesis of gold nanoparticles with innate free radical scavenging and catalytic activities. *Journal of Molecular Structure*, 1179, 749–755.

128. Kim D.Y., Saratale R.G., Shinde S., Syed A., Ameen F., Ghodake G. (2018). Green synthesis of silver nanoparticles using *Laminaria japonica* extract: Characterization and seedling growth assessment. *Journal of Cleaner Production*, 172, 2910–2918.

129. Kim E.B., Seo J.M., Kim G.W., Lee S.Y., Park T.J. (2016). *In vivo* synthesis of europium selenide nanoparticles and related cytotoxicity evaluation of human cells. *Enzyme and microbial technology*, 95, 201–208.

130. Kimber R.L., Lewis E.A., Parmeggiani F., Smith K., Bagshaw H., Starborg T., ... Lloyd J.R. (2018). Biosynthesis and characterization of copper nanoparticles using *Shewanella oneidensis*: application for click chemistry. *Small*, 14(10), 1703145.

131. Kitching M, Ramani M, Marsili E. (2015) Fungal biosynthesis of gold nanoparticles: mechanism and scale up. *Microb. Biotechnol.*, 8, 904–917.

132. Kleerebezem M., Boekhorst J., van Kranenburg R., Molenaar D., Kuipers O., Leer R., ... Siezen R.J. (2003). Complete genome sequence of *Lactobacillus plantarum* WCFS1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(4), 1990–1995.

133. Koonin E.V., Senkevich T.G., Dolja V.V. (2006). The ancient Virus World and evolution of cells. *Biol Direct*. 2006;1, 29.

134. Koperuncholan M. (2015). Bioreduction of chloroauric acid (HAuCl<sub>4</sub>) for the synthesis of gold nanoparticles (GNPs): a special empathies of pharmacological activity. *Int. J. Phytopharm.*, 5(4), 72–80.

135. Kora A.J. (2018). Gram+ ve bacterium *Staphylococcus aureus*: a potential source for the green biosynthesis of monodispersed, smaller selenium nanoparticles. *Micro Nano Letters*, 13(8), 1155–1158.

136. Kora A.J., Rastogi L. (2016). Bacteriogenic synthesis of selenium nanoparticles by *Escherichia coli* ATCC 35218 and its structural characterisation. *IET nanobiotechnology*, 11(2), 179–184.

137. Kora A.J., Rastogi L. (2016). Biomimetic synthesis of selenium nanoparticles by *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853: an approach for conversion of selenite. *Journal of environmental management*, 181, 231–236.
138. Kora A.J., Sashidhar R.B., Arunachalam J. (2010). Gum kondagogu (*Cochlospermum gossypium*): A template for the green synthesis and stabilization of silver nanoparticles with antibacterial application. *Carbohydrate Polymers*. 82(3), 670–679.
139. Krishna G., Srileka V., Charya M.S., Serea E.S. A., Shalan A.E. (2021). Biogenic synthesis and cytotoxic effects of silver nanoparticles mediated by white rot fungi. *Heliyon*, 7(3), e06470.
140. Kumar I., Mondal M., Sakthivel N. (2019). Green synthesis of phyto-genic nanoparticles. In *Green Synthesis, Characterization and Applications of Nanoparticles* (pp. 37–73). Elsevier.
141. Kumar K.M., Mandal B.K., Sinha M., Krishnakumar V. (2012). Terminalia chebula mediated green and rapid synthesis of gold nanoparticles. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 86, 490–494.
142. Kumar K.V. (2018). Green Chemistry Approach of Metal Nanoparticles Synthesis. *International Journal for Research Trends and Innovation*, 3(5), 28–31.
143. Kumar V., Sowmya B., Geetha R., Karpagambigai S., Rajeshkumar S., Lakshmi T. (2019). Preparation of yeast mediated semiconductor nanoparticles by candida albicans and its bactericidal potential against Salmonella typhi and Staphylococcus aureus. *Int J Pharm Sci Res*. 10(2), 861–4.
144. Kurtzman C.P., Fell J.W. (2016). Biodiversity and ecophysiology of yeasts. In: Gábor P, de la Rosa CL, editors. *The yeast handbook*. Berlin: Springer; 11–30.
145. Lacourciere G.M., Stadtman T.C. (1998). The NIFS protein can function as a selenide delivery protein in the biosynthesis of selenophosphate. *Journal of Biological Chemistry*, 273(47), 30921–30926.
146. Lampis S., Zonaro E., Bertolini C., Cecconi D., Monti F., Micaroni M., ... Vallini G. (2017). Selenite biotransformation and detoxification by *Stenotrophomonas maltophilia* SeITE02: novel clues on the route to bacterial biogenesis of selenium nanoparticles. *Journal of hazardous materials*, 324, 3–14.

147. Lee M.R., Fleming H.R., Hodgson C., Davies D. (2020). Selenium enrichment of laboratory scale silos using lactic acid bacteria inoculum.
148. Lee S.Y., Krishnamurthy S., Cho C.W., Yun Y.S. (2016). Biosynthesis of gold nanoparticles using *Ocimum sanctum* extracts by solvents with different polarity. *ACS Sustainable Chemistry Engineering*, 4(5), 2651–2659.
149. Li B., Liu N., Li Y., Jing W., Fan J., Li D., ... Wang L. (2014). Reduction of selenite to red elemental selenium by *Rhodospseudomonas palustris* strain N. *PLoS one*, 9(4).
150. Li D.B., Cheng Y.Y., Wu C., Li W.W., Li N., Yang Z.C., ... Yu H.Q. (2014). Selenite reduction by *Shewanella oneidensis* MR-1 is mediated by fumarate reductase in periplasm. *Scientific Reports*, 4(1), 1–7.
151. Li J., Tian B., Li T., Dai S., Weng Y., Lu J., ... Hua Y. (2018). Biosynthesis of Au, Ag and Au–Ag bimetallic nanoparticles using protein extracts of *Deinococcus radiodurans* and evaluation of their cytotoxicity. *International Journal of Nanomedicine*, 13, 1411.
152. Li M., Zhang C. (2016).  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticle-facilitated bisphenol A degradation by white rot fungus. *Science bulletin*, 61(6), 468–472.
153. Li S., Shen Y., Xie A., Yu X., Qiu L., Zhang L., Zhang Q. (2007). Green synthesis of silver nanoparticles using *Capsicum annum* L. extract. *Green Chemistry*, 9(8), 852–858.
154. Li X., Xu H., Chen Z.S., Chen G. (2011). Biosynthesis of nanoparticles by microorganisms and their applications. *Journal of Nanomaterials*, 16.
155. Lin L., Wang W., Huang J., Li Q., Sun D., Yang X., ... Wang Y. (2010). Nature factory of silver nanowires: Plant-mediated synthesis using broth of *Cassia fistula* leaf. *Chemical Engineering Journal*, 162(2), 852–858.
156. Lin Y., Ren J., Qu X. (2014). Nano-gold as artificial enzymes: Hidden Talents. *Advanced Materials*, 26(25), 4200–4217.
157. Liu B., Sun Z., Huang P.J. J., Liu J. (2015). Hydrogen peroxide displacing DNA from nanoceria: mechanism and detection of glucose in serum. *Journal Of The American Chemical Society*, 137(3), 1290–1295.
158. Liu Y., Zeng S., Liu Y., Wu W., Shen Y., Zhang L., ... Hu B. (2018). Synthesis and antidiabetic activity of selenium nanoparticles in the presence of polysaccharides from *Catathelasma ventricosum*. *International journal of biological macromolecules*, 114, 632–639.
159. Lok C.N., Ho C.M., Chen R., He Q.Y., Yu W.Y., Sun H., ...

Che C.M. (2006). Proteomic analysis of the mode of antibacterial action of silver nanoparticles. *Journal of Proteome Research*, 5(4), 916–924.

160. Longoria E.C., Vilchis-Nestor A.R., Avalos-Borja M. (2017). Biosynthesis of silver, gold and bimetallic nanoparticles using the filamentous fungus *Neurospora crassa*. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 83, 42–8.

161. Lukman A.I., Gong B., Marjo C.E., Roessner U., Harris A.T. (2011). Facile synthesis, stabilization, and anti-bacterial performance of discrete Ag nanoparticles using *Medicago sativa* seed exudates. *Journal of colloid and interface science*, 353(2), 433–444.

162. Lv Q., Zhang B., Xing X., Zhao Y., Cai R., Wang W., Gu Q. (2018). Biosynthesis of copper nanoparticles using *Shewanella loihica* PV-4 with antibacterial activity: Novel approach and mechanisms investigation. *Journal of Hazardous Materials*, 347, 141–149.

163. Makarov V.V., Love A.J., SinitSYna O.V., Makarova S.S., Yaminsky I.V., Taliansky M.E., Kalinina N.O. (2014). “Green” nanotechnologies: synthesis of metal nanoparticles using plants. *Acta Naturae*, 6(1 (20). 35–44.

164. Mala J.G., Facile R.C. (2014). Production of ZnS quantum dot nanoparticles by *Saccharomyces cerevisiae* MTCC 2918. *J Biotechnol.* 170, 73–78.

165. Manikandan V., Jayanthi P., Priyadharsan A., Vijayaparthap E., Anbarasan P.M., Velmurugan P. (2019). Green synthesis of pH-responsive Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticles: Application to rapid removal of nitrate ions with enhanced antibacterial activity. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 371, 205–215.

166. Manoj D., Saravanan R., Santhanalakshmi J., Agarwal S., Gupta V.K., Boukherroub R. (2018). Towards green synthesis of monodisperse Cu nanoparticles: an efficient and high sensitive electrochemical nitrite sensor. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 266, 873–882.

167. McCord J.M., Keele B.B., Fridovich I. (1971). An enzyme-based theory of obligate anaerobiosis: the physiological function of superoxide dismutase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 68(5), 1024–1027.

168. Mekkawy A.I., El-Mokhtar M.A., Nafady N.A., Yousef N., Hamad M.A., El-Shanawany S.M., ... Elsabahy M. (2017). *In vitro* and *in vivo* evaluation of biologically synthesized silver nanoparticles for topical applications: effect of surface coating and loading into hydrogels. *International Journal of Nanomedicine*, 12, 759.

169. Mesbahi-Nowrouzi M., Mollania N. (2018). Purification of

selenate reductase from *Alcaligenes* sp. CKCr-6A with the ability to biosynthesis of selenium nanoparticle: Enzymatic behavior study in imidazolium based ionic liquids and organic solvent. *Journal of Molecular Liquids*, 249, 1254–1262.

170. Mishra P., Ray S., Sinha S., Das B., Khan M.I., Behera S.K., ... Mishra A. (2016). Facile bio-synthesis of gold nanoparticles by using extract of *Hibiscus sabdariffa* and evaluation of its cytotoxicity against U87 glioblastoma cells under hyperglycemic condition. *Biochemical engineering journal*, 105, 264–272.

171. Mishra P.M., Sundaray L., Naik G.K., Parida K.M. (2014). Biomimetic synthesis of silver nanoparticles by aqueous extract of *Cinnamomum tamala* leaves: optimization of process variables. *Nanoscience and Nanotechnology Letters*, 6(5), 409–414.

172. Mistry H., Thakor R., Patil C., Trivedi J., Bariya H. (2021). Biogenically proficient synthesis and characterization of silver nanoparticles employing marine procured fungi *Aspergillus brunneoviolaceus* along with their antibacterial and antioxidative potency. *Biotechnology Letters*, 43(1), 307–316

173. Mohanasrinivasan V., Devi C.S., Mehra A., Prakash S., Agarwal A., Selvarajan E., Naine S.J. (2018). Biosynthesis of MgO nanoparticles using *lactobacillus* sp. and its activity against human leukemia cell Lines HL-60. *BioNanoScience*, 8(1), 249–253.

174. Mohanty S. (2012). An investigation on the antibacterial, cytotoxic, and antibiofilm efficacy of starch-stabilized silver nanoparticles. *Nanomedicine*. 8, 916–924.

175. Momeni S., Nabipour I. (2015). A simple green synthesis of palladium nanoparticles with sargassum alga and their electrocatalytic activities towards hydrogen peroxide. *Appl Biochem Biotechnol*. 176(7), 1937–49.

176. Mu X., Wang J., Li Y., Xu F., Long W., Ouyang L., ... Zhang, X-D. (2019). Redox trimetallic nanozyme with neutral environment preference for brain injury. *ACS Nano*, 13(2), 1870–1884.

177. Mulliniks J.T., Adams D.C. (2020). Evaluation of Level of Milk Potential on Nutrient Balance in 2- and 4-Year-Old May-Calving Range Cows Grazing Sandhills Upland Range.

178. Muthukumar T., Sambandam B., Aravinthan A., Sastry T.P., Kim J.H. (2016). Green synthesis of gold nanoparticles and their enhanced synergistic antitumor activity using HepG2 and MCF7 cells and its antibacterial effects. *Process Biochemistry*, 51(3), 384–391.

179. Nancharaiyah Y.V., Lens P.N. L. (2015). Ecology and biotechnology of selenium-respiring bacteria. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 79(1), 61–80.
180. Nangia Y., Wangoo N., Goyal N., Shekhawat G., Suri C.R. (2009). A novel bacterial isolate *Stenotrophomonas maltophilia* as living factory for synthesis of gold nanoparticles. *Microb Cell Factories*, 8(1), 39.
181. Naraginti S., Kumari P.L., Das R.K., Sivakumar A., Patil S.H., Andhalkar V.V. (2016). Amelioration of excision wounds by topical application of green synthesized, formulated silver and gold nanoparticles in albino Wistar rats. *Materials Science and Engineering: C*, 62, 293–300.
182. Narayanan K.B., Sakthivel N. (2011). Extracellular synthesis of silver nanoparticles using the leaf extract of *Coleus amboinicus* Lour. *Materials Research Bulletin*, 46(10), 1708–1713.
183. Nasrollahzadeh M., Sajadi S.M., Issaabadi Z., Sajjadi M. (2019). Biological Sources Used in Green Nanotechnology. In *Interface Science and Technology*, 28, 81–111.
184. Navya P.N., Daima H.K. (2016). Rational engineering of physicochemical properties of nanomaterials for biomedical applications with nanotoxicological perspectives. *Nano Convergence*, 3(1), 1–14.
185. Nayak S., Sajankila S.P., Rao C.V. (2018). Green synthesis of gold nanoparticles from banana pith extract and its evaluation of antibacterial activity and catalytic reduction of malachite green dye. *The Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 7(6), 641.
186. Nayna O.K., Tareq S.M. (2019). Application of semiconductor nanoparticles for removal of organic pollutants or dyes from wastewater. In *Nanotechnology in Water and Wastewater Treatment*, 267–290.
187. Oremland R.S., Herbel M.J., Blum J.S., Langley S., Beveridge T.J., Curran S. (2004). Structural and spectral features of selenium nanospheres produced by Se-respiring bacteria. *Appl. Environ. Microbiol.*, 70(1), 52–60.
188. Ortega F.G., Fernández-Baldo M.A., Fernández J.G., Serrano M.J., Sanz M.I., Diaz-Mochón J.J., ... Raba J. (2015). Study of antitumor activity in breast cell lines using silver nanoparticles produced by yeast. *Int J Nanomed.* 10, 2021.
189. Osorio-Echavarría J., Osorio-Echavarría J., Ossa-Orozco C.P., Gómez-Vanegas N.A. (2021). Synthesis of silver nanoparticles using

white-rot fungus Anamorphous Bjerkandera sp. R1: influence of silver nitrate concentration and fungus growth time. *Scientific Reports*, 11(1), 1–14.

190. Ovais M., Khalil A.T., Raza A., Islam N.U., Ayaz M., Saravanan M., ... Shinwari Z.K. (2018). Multifunctional theranostic applications of biocompatible green-synthesized colloidal nanoparticles. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 102(10), 4393–4408.

191. Ovais M., Zia N., Ahmad I., Khalil A.T., Raza A., Ayaz M., ... Shinwari Z.K. (2018). Phyto-therapeutic and nanomedicinal approaches to cure alzheimer's disease: present status and future opportunities. *Frontiers in aging neuroscience*, 10.

192. Pal G., Rai P., Pandey A. (2019). Green synthesis of nanoparticles: A greener approach for a cleaner future. In *Green Synthesis, Characterization and Applications of Nanoparticles*, 1–26.

193. Palmer J.D., Soltis D.E., Chase M.W. (2004). The plant tree of life: an overview and some points of view. *Am J Bot.* 91(10), 1437–45.

194. Palomo-Siguero M., Madrid Y. (2017). Exploring the behavior and metabolic transformations of SeNPs in exposed lactic acid bacteria. Effect of nanoparticles coating agent. *International journal of molecular sciences*, 18(8), 1712.

195. Pantidos N.& Horsfall L.E. (2014). Biological synthesis of metallic nanoparticles by bacteria, fungi and plants. *Journal of Nanomedicine and Nanotechnology*, 5(5), 233–242.

196. Pantopoulos K, Schipper HM (2012). Principles of free radical biomedicine. Nova Science Publications, Hauppauge, 660.

197. Parada J., Rubilar O., Diez M.C., Cea M., da Silva A.S. A., Rodríguez-Rodríguez C.E., Tortella G.R. (2019). Combined pollution of copper nanoparticles and atrazine in soil: effects on dissipation of the pesticide and on microbiological community profiles. *Journal of Hazardous Materials*, 361, 228–236.

198. Patanjali P., Singh R., Kumar A., Chaudhary P. (2019). Nanotechnology for water treatment: A green approach. In *Green synthesis, characterization and applications of nanoparticles*, 485–512.

199. Patel A., Enman J., Gulkova A., Guntoro P.I., Dutkiewicz A., Ghorbani Y., ... Matsakas L. (2021). Integrating biometallurgical recovery of metals with biogenic synthesis of nanoparticles. *Chemosphere*, 263, 128306.

200. Patra S., Mukherjee S., Barui A.K., Ganguly A., Sreedhar B., Patra C.R. (2015). Green synthesis, characterization of gold and silver nanoparticles and their potential application for cancer therapeutics. *Materials Science and Engineering: C*, 53, 298–309.

201. Piacenza E., Presentato A., Zonaro E., Lemire J.A., Demeter M., Vallini G., ... Lampis S. (2017). Antimicrobial activity of biogenically produced spherical Se-nanomaterials embedded in organic material against *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* strains on hydroxyapatite-coated surfaces. *Microbial biotechnology*, 10(4), 804–818.

202. Prasad K.S., Selvaraj K. (2014). Biogenic synthesis of selenium nanoparticles and their effect on As (III)-induced toxicity on human lymphocytes. *Biological trace element research*, 157(3), 275–283.

203. Prasanna S.S., Balaji K., Pandey S. & Rana S. (2019). Metal Oxide Based Nanomaterials and Their Polymer Nanocomposites. In *Nanomaterials and Polymer Nanocomposites* (pp. 123–144). Elsevier.

204. Presentato A., Piacenza E., Anikovskiy M., Cappelletti M., Zannoni D., Turner R.J. (2018). Biosynthesis of selenium-nanoparticles and-nanorods as a product of selenite bioconversion by the aerobic bacterium *Rhodococcus aetherivorans BCPI*. *New biotechnology*, 41, 1–8.

205. Quelemes P.V. (2013). Development and antibacterial activity of cashew gum-based silver nanoparticles. *Int J Mol Sci*. 14, 4969–4981.

206. Rad M., Taran M., Alavi M. (2018). Effect of incubation time, CuSO<sub>4</sub> and glucose concentrations on biosynthesis of copper oxide (CuO) nanoparticles with rectangular shape and antibacterial activity: Taguchi method approach. *Nano Biomedicine and Engineering*, 10(1), 25–33.

207. Rai M., Bonde S., Golinska P., Trzcińska-Wencel J., Gade A., Abd-Elsalam K., ... Ingle A.P. (2021). *Fusarium* as a Novel Fungus for the Synthesis of Nanoparticles: Mechanism and Applications. *J. Fungi* 2021, 7, 139.

208. Rai M., Bonde S., Golinska P., Trzcińska-Wencel J., Gade A., Abd-Elsalam K., ... Ingle A. (2021). *Fusarium* as a novel fungus for the synthesis of nanoparticles: mechanism and applications. *Journal of Fungi*, 7(2), 139.

209. Rajeshkumar S., Bharath L.V. (2017). Mechanism of plant-mediated synthesis of silver nanoparticles—a review on biomolecules involved, characterisation and antibacterial activity. *Chem-Biol Interact*, 273:219–227.

210. Ramakrishna M., Babu D.R., Gengan R.M., Chandra S., Rao G.N. (2016). Green synthesis of gold nanoparticles using marine algae and evaluation of their catalytic activity. *J Nanostruct Chem*. 6(1), 1–3.

211. Ramesh P.S., Kokila T., Geetha D. (2015). Plant mediated green synthesis and antibacterial activity of silver nanoparticles using *Emblica*



*officinalis* fruit extract. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 142, 339–343.

212. Ramya S., Shanmugasundaram T., Balagurunathan R. (2020). Actinobacterial enzyme mediated synthesis of selenium nanoparticles for antibacterial, mosquito larvicidal and anthelmintic applications. *Particulate Science and Technology*, 38(1), 63–72.

213. Rao N.H., Lakshmidivi N., Pammi S.V. N., Kollu P., Ganapaty S., Lakshmi P. (2016). Green synthesis of silver nanoparticles using methanolic root extracts of *Diospyros paniculata* and their antimicrobial activities. *Materials Science and Engineering: C*, 62, 553–557.

214. Rautela A., Rani J., Das M.D. (2019). Green synthesis of silver nanoparticles from *Tectona grandis* seeds extract: characterization and mechanism of antimicrobial action on different microorganisms. *Journal of Analytical Science and Technology*, 10(1), 5.

215. Reverberi A.P.; Vocciante M.; Lunghi E.; Pietrelli L.; Fabiano B. (2017). New trends in the synthesis of nanoparticles by green methods. *Chemical Engineering Transactions*, 61, 667–672.

216. Roseline T.A., Murugan M., Sudhakar M.P. & Arunkumar K. (2019). Nanopesticidal potential of silver nanocomposites synthesized from the aqueous extracts of red seaweeds. *Environmental Technology and Innovation*, 13, 82–93.

217. Saini D., Fazil M., Ali M.M., Baboota S., Ameduzzafar, Ali J. (2015). Formulation, development and optimization of raloxifene-loaded chitosan nanoparticles for treatment of osteoporosis. *Drug delivery*, 22(6), 823–836.

218. Salem S.S., Fouda A. (2021). Green synthesis of metallic nanoparticles and their prospective biotechnological applications: an overview. *Biological trace element research*, 199(1), 344–370.

219. Salvadori M.R., Ando R.A., Nascimento C.A.O., Corrêa B. (2018). Biosynthesis of Metal Nanoparticles via Fungal Dead Biomass in Industrial Bioremediation Process. In *Fungal Nanobionics: Principles and Applications* (pp. 165–199). Springer, Singapore.

220. San Diego K.D., Alindayu J.I.A., Baculi R.Q. (2019). Biosynthesis of gold nanoparticles by bacteria from hyperalkaline spring and evaluation of their inhibitory activity against pyocyanin production. *Journal of microbiology, biotechnology and food sciences*, 2019, 781–787.

221. Sanjay S.S. (2019). Safe nano is green nano. *Green Synthesis, Characterization and Applications of Nanoparticles*, 27–36.

222. Santhoshkumar J., Rajeshkumar S., Kumar S.V. (2017). Phyto-assisted synthesis, characterization and applications of gold

nanoparticles—A review. *Biochemistry and biophysics reports*, 11, 46–57.

223. Santos T.S., Silva T.M., Cardoso J.C., de Albuquerque-Júnior R.L., Zielinska A., Souto E.B., ... Mendonça M.D.C. (2021). Biosynthesis of silver nanoparticles mediated by entomopathogenic fungi: Antimicrobial resistance, nanopesticides, and toxicity. *Antibiotics*, 10(7), 852.

224. Saravanakumar K., Chelliah R., Shanmugam S., Varukattu N.B., Oh D.H., Kathiresan K., Wang M.H. (2018). Green synthesis and characterization of biologically active nanosilver from seed extract of *Gardenia jasminoides* Ellis. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*.

225. Saravanan A., Kumar P.S., Karishma S., Vo D.V. N., Jeevanantham S., Yaashikaa P.R., George C.S. (2021). A review on biosynthesis of metal nanoparticles and its environmental applications. *Chemosphere*, 264, 128580.

226. Sardar M. & Mazumder J.A. (2019). Biomolecules Assisted Synthesis of Metal Nanoparticles. In *Environmental Nanotechnology* (pp. 1–23). Springer, Cham.

227. Sasidharan S., Balakrishnaraja R. (2014). Comparison studies on the synthesis of selenium nanoparticles by various microorganisms. *Int J Pure App Biosci*, 2(1), 112–117.

228. Sathishkumar M., Sneha K., Yun Y.S. (2010). Immobilization of silver nanoparticles synthesized using *Curcuma longa* tuber powder and extract on cotton cloth for bactericidal activity. *Bioresource technology*, 101(20), 7958–7965.

229. Schlüter M., Hentzel T., Suarez C., Koch M., Lorenz W.G., Böhm L., ... Bunge M. (2014). Synthesis of novel palladium (0) nanocatalysts by microorganisms from heavy-metal-influenced high-alpine sites for dehalogenation of polychlorinated dioxins. *Chemosphere*, 117, 462–470.

230. Seifan M., Ebrahiminezhad A., Ghasemi Y., Samani A.K., Berenjhan A. (2018). The role of magnetic iron oxide nanoparticles in the bacterially induced calcium carbonate precipitation. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 102(8), 3595–3606.

231. Selvakannan P.R., Mandal S., Phadtare S., Gole A., Pasricha R., Adyanthaya S.D., Sastry M. (2004). Water-dispersible tryptophan-protected gold nanoparticles prepared by the spontaneous reduction of aqueous chloroaurate ions by the amino acid. *Journal of colloid and interface science*, 269(1), 97–102.

232. Selvakumar R., Seethalakshmi N., Thavamani P., Naidu R., Megharaj M. (2014). Recent advances in the synthesis of inorganic nano/microstructures using microbial biotemplates and their applications. *RSC Adv.* 4(94):52156–69.
233. Selvarajan E., Mohanasrinivasan V. (2013). Biosynthesis and characterization of ZnO nanoparticles using *Lactobacillus plantarum* VITES07. *Materials Letters*, 112, 180–182.
234. Sengani M., Grumezescu A.M., Rajeswari V.D. (2017). Recent trends and methodologies in gold nanoparticle synthesis—A prospective review on drug delivery aspect. *OpenNano*, 2, 37–46.
235. Seshadri S., Saranya K., Kowshik M. (2011). Green synthesis of lead sulfide nanoparticles by the lead resistant marine yeast, *Rhodospiridium diobovatum*. *Biotechnol Prog.*; 27(5), 1464–9.
236. Shah A.A., Qian C., Wu J., Liu Z., Khan S., Tao Z., ... Zhong X. (2020). Effects of natamycin and *Lactobacillus plantarum* on the chemical composition, microbial community, and aerobic stability of Hybrid pennisetum at different temperatures. *RSC Advances*, 10(15), 8692–8702.
237. Shah J.H., Fiaz M., Athar M., Ali J., Rubab M., Mehmood R., ... Djellabi R. (2019). Facile synthesis of N/B-double-doped Mn<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and WO<sub>3</sub> nanoparticles for dye degradation under visible light. *Environmental Technology*, 1–10.
238. Shah M., Fawcett D., Sharma S., Tripathy S., Poinern G. (2015). Green synthesis of metallic nanoparticles via biological entities. *Materials*. 11, 7278–308.
239. Shakibaie M., Amiri-Moghadam P., Ghazanfari M., Adeli-Sardou M., Jafari M., Forootanfar H. (2018). Cytotoxic and antioxidant activity of the biogenic bismuth nanoparticles produced by *Delftia sp.* SFG. *Materials Research Bulletin*, 104, 155–163.
240. Shankar S., Soni S.K., Daima H.K., Selvakannan P.R., Khire J.M., Bhargava S.K., Bansal V. (2015). Charge-switchable gold nanoparticles for enhanced enzymatic thermostability. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 17(33), 21517–21524.
241. Sharma K.D. (2017). Antifungal activity of biogenic platinum nanoparticles: an *in vitro* study. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 6(4), 334–340.
242. Shenton W., Douglas T., Young M., Stubbs G., Mann S. (1999). Inorganic–organic nanotube composites from template mineralization of tobacco mosaic virus. *Adv Mater.* 11(3), 253–6.

243. Shirsat S., Kadam A., Naushad M., Mane R.S. (2015). Selenium nanostructures: microbial synthesis and applications. *Rsc Advances*, 5(112), 92799–92811.

244. Shoeibi S., Mashreghi M. (2017). Biosynthesis of selenium nanoparticles using *Enterococcus faecalis* and evaluation of their antibacterial activities. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 39, 135–139.

245. Shukla V.K., Yadav R.S., Yadav P., Pandey A.C. (2012). Green synthesis of nanosilver as a sensor for detection of hydrogen peroxide in water. *Journal of hazardous materials*, 213, 161–166.

246. Siddiqi K.S., Husen A. (2016). Fabrication of metal nanoparticles from fungi and metal salts: scope and application. *Nanoscale research letters*, 11(1), 98.

247. Siddiqi K.S., Husen A., Rao R.A. (2018). A review on biosynthesis of silver nanoparticles and their biocidal properties. *Journal of Nanobiotechnology*, 16(1), 14.

248. Sims C.M., Hanna S.K., Heller D.A., Horoszko C.P., Johnson M.E., Bustos A.R. ... Nelson B.C. (2017). Redox-active nanomaterials for nanomedicine applications. *Nanoscale*, 9(40), 15226–15251.

249. Singh A.V., Patil R., Anand A., Milani P., Gade W.N. (2010). Biological synthesis of copper oxide nano particles using *Escherichia coli*. *Curr Nanosci*, 6(4), 365–369.

250. Singh B.R., Dwivedi S., Al-Khedhairy A.A., Musarrat J. (2011). Synthesis of stable cadmium sulfide nanoparticles using surfactin produced by *Bacillus amyloliquifaciens* strain KSU-109. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 85(2), 207–213.

251. Singh J., Dutta T., Kim K.H., Rawat M., Samddar P., Kumar P. (2018). ‘Green’ synthesis of metals and their oxide nanoparticles: applications for environmental remediation. *Journal of nanobiotechnology*, 16(1), 84.

252. Singh J., Vishwakarma K., Ramawat N., Rai P., Singh V.K., Mishra R.K., ... And Sharma S. (2019). Nanomaterials and microbes’ interactions: a contemporary overview. *3 Biotech*, 9(3), 68.

253. Singh O.V. (2015). *Bio-nanoparticles: biosynthesis and sustainable biotechnological implications*. John Wiley Sons., 155–187.

254. Singh P., Kim Y.J., Wang C., Mathiyalagan R., Yang D.C. (2016). Microbial synthesis of flower-shaped gold nanoparticles. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 44(6), 1469–1474.

255. Singh P., Kim Y.J., Wang C., Mathiyalagan R., Yang D.C. (2016). *Weissella oryzae* DC6–facilitated green synthesis of silver nano-

particles and their antimicrobial potential. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 44(6), 1569–1575.

256. Singh P., Kim Y.J., Zhang D., Yang D.C. (2016). Biological synthesis of nanoparticles from plants and microorganisms. *Trends Biotechnol.*, 34(7), 588–599.

257. Singh R., Shedbalkar U.U., Wadhvani S.A., Chopade B.A. (2015). Bacteriogenic silver nanoparticles: synthesis, mechanism, and applications. *App Microbiol Biotechnol* 99, 4579–4593

258. Singh S., Kumar V., Romero R., Sharma K., Singh J. (2019). Applications of nanoparticles in wastewater treatment. In *Nanobiotechnology in Bioformulations*, 395–418. Springer, Cham.

259. Singh V.K., Chaudhary S.S., Manat T.D., Singh R.R. (2019). Effect of supplementation of different yeast forms on rumen fermentation characteristics and microbial profile in postpartum Surti buffaloes. *IJCS*, 7(5), 189–193.

260. Singh V.K., Singh A.K. (2019). Role of microbially synthesized nanoparticles in sustainable agriculture and environmental management. In *Role of Plant Growth Promoting Microorganisms in Sustainable Agriculture and Nanotechnology*, 55–73. Woodhead Publishing.

261. Skalickova S., Milosavljevic V., Cihalova K., Horky P., Richtera L., Adam V. Selenium nanoparticles as a nutritional supplement. *Nutrition*. 2017;33:83–90.

262. Sneha K., Sathishkumar M., Mao J., Kwak I.S., Yun Y.S. (2010). Corynebacterium glutamicum-mediated crystallization of silver ions through sorption and reduction processes. *Chem. Eng. J.* 162, 989–996.

263. Song D., Li X., Cheng Y., Xiao X., Lu Z., Wang Y., Wang F. (2017). Aerobic biogenesis of selenium nanoparticles by *Enterobacter cloacae* Z0206 as a consequence of fumarate reductase mediated selenite reduction. *Scientific reports*, 7(1), 1–10.

264. Sonkusre P., Cameotra S.S. (2017). Biogenic selenium nanoparticles induce ROS-mediated necroptosis in PC-3 cancer cells through TNF activation. *Journal of nanobiotechnology*, 15(1), 43.

265. Sowndarya P., Ramkumar G., Shivakumar M.S. (2017). Green synthesis of selenium nanoparticles conjugated *Clausena dentata* plant leaf extract and their insecticidal potential against mosquito vectors. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 45(8), 1490–1495.

266. Srivastava N., Mukhopadhyay M. (2015). Green synthesis and structural characterization of selenium nanoparticles and assessment of their antimicrobial property. *Bioprocess and biosystems engineering*, 38(9), 1723–1730.

267. Srivastava S., Usmani Z., Atanasov A.G., Singh V.K., Singh N.P., Abdel-Azeem A.M., ... Bhargava A. (2021). Biological nanofactories: using living forms for metal nanoparticle synthesis. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 21(2), 245–265.

268. Stoller M., Di Palma L., Vuppala S., Verdone N., Vilardi G. (2018). Process intensification techniques for the production of nano- and submicronic particles for food and medical applications. *Current Pharmaceutical Design*, 24(21), 2329–2338.

269. Stolz J., Basu P., Santini J., Oremland R. (2006). Arsenic and selenium in microbial metabolism. *Annu. Rev. Microbiol.*, 60, 107–130.

270. Stolz J.F., Oremland R.S. (1999). Bacterial respiration of arsenic and selenium. *FEMS microbiology reviews*, 23(5), 615–627.

271. Su X.Y., Liu P.D., Wu H., Gu N. (2014). Enhancement of radiosensitization by metal-based nanoparticles in cancer radiation therapy. *Cancer biology medicine*, 11(2), 86–91.

272. Sujatha J., Asokan S., Rajeshkumar S. (2018). Antidermatophytic activity of green synthesised zinc oxide nanoparticles using *Cassia alata* LEAVES. *The Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 7(4), 348.

273. Sumitha S., Vasanthi S., Shalini S., Chinni S.V., Gopinath S.C. B., Kathiresan S., ... Ravichandran V. (2019). Durio zibethinus rind extract mediated green synthesis of silver nanoparticles: Characterization and biomedical applications. *Pharmacognosy Magazine*, 15(60), 52–58.

274. Tan Y., Yao R., Wang R., Wang D., Wang G., Zheng S. (2016). Reduction of selenite to Se (0) nanoparticles by filamentous bacterium *Streptomyces* sp. ES2–5 isolated from a selenium mining soil. *Microbial cell factories*, 15(1), 157.

275. Taran M., Rad M., Alavi M. (2017). Antibacterial activity of copper oxide (CuO) nanoparticles biosynthesized by *Bacillus* sp. FU4: Optimization of experiment design pharmaceutical sciences, 23(3), 198–206.

276. Thakur S., Thakur S. & Kumar R. (2018). Bio-nanotechnology and its role in agriculture and food industry. *J Mol Genet Med*, 12(324), 1747–0862.

277. Thomas B., Vithiya B., Prasad T., Mohamed S.B., Magdalane C.M., Kaviyarasu K. Maaza M. (2019). Antioxidant and Photocatalytic Activity of Aqueous Leaf Extract Mediated Green Synthesis of Silver Nanoparticles Using *Passiflora edulis* f. *flavicarpa*. *Journal of nanoscience and nanotechnology*, 19(5), 2640–2648.

278. Thorley A.J., Tetley T.D. (2013). New perspectives in

nanomedicine. *Pharmacology therapeutics*, 140(2), 176–185.

279. Titus D., Samuel E.J. J., Roopan S.M. (2019). Nanoparticle characterization techniques. In *Green Synthesis, Characterization and Applications of Nanoparticles*, 303–319.

280. Tomer A.K., Rahi T., Neelam D.K., Dadheech P.K. (2019). Cyanobacterial extract-mediated synthesis of silver nanoparticles and their application in ammonia sensing. *International Microbiology*, 22(1), 49–58.

281. Tsekhmistrenko O., Bityutskyy V., Tsekhmistrenko S., Kharchyshyn V., Tymoshok N., Demchenko A. (2021). Вибір пробіотику для одержання наночастинок селену біотехнологічними методами. Formation of innovative potential of world science: collection of scientific papers “Scientia” with Proceedings of I International Scientific and Theoretical Conference (V. 1), Tel Aviv, State of Israel: European Scientific Platform, 109–111.

282. Tsekhmistrenko S., Bityutskyy V., Tsekhmistrenko O. (2021). Factors affecting “green” nanoparticle synthesis. Proceedings of III international conference “European dimensions of sustainable development”, 62–63.

283. Tsekhmistrenko S., Bityutskyy V., Tsekhmistrenko O., Merzlov S., Tymoshok N., Melnichenko A., ... Yakymenko I. (2021). Bionanotechnologies: synthesis of metals’ nanoparticles with using plants and their applications in the food industry: a review. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 10(6), e1513.

284. 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.

285. Vágó A., Szakacs G., Sáfrán G., Horvath R., Pécz B., Lagzi I. (2016). One-step green synthesis of gold nanoparticles by mesophilic filamentous fungi. *Chem Phys Lett* 645, 1–4.

286. Vahabi K., Dorcheh S. (2014). Biosynthesis of silver nanoparticles by *Trichoderma* and its medical applications. In: *Biotechnology and biology of Trichoderma*. Amsterdam; 393–404.

287. Vaziri A.S., Alemzadeh I., Vossoughi M. (2019). Survivability and oxidative stability of co-microencapsulated *L. plantarum* PTCC 1058 and DHA as a juice carrier. *Food Bioscience*, 32, 100460.

288. Venil C.K., Sathishkumar P., Malathi M., Usha R., Jayakumar R., Yusoff A.R.M., Ahmad W. A. (2016). Synthesis of flexirubin-70

mediated silver nanoparticles using *Chryseobacterium artocarpi* CECT 8497 and investigation of its anticancer activity. *Materials Science and Engineering: C*, 59, 228–234.

289. Venkatpurwar V., Pokharkar V. (2011). Green synthesis of silver nanoparticles using marine polysaccharide: Study of in-vitro antibacterial activity. *Materials Letters*. 65(6), 999–1002.

290. Vennila K., Chitra L., Balagurunathan R., Palvannan T. (2018). Comparison of biological activities of selenium and silver nanoparticles attached with bioactive phytoconstituents: green synthesized using *Spermaceoce hispida* extract. *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, 9(1), 015005.

291. Veres Z., Kim I.Y., Scholz T.D., Stadtman T.C. (1994). Selenophosphate synthetase. Enzyme properties and catalytic reaction. *Journal of Biological Chemistry*, 269(14), 10597–10603.

292. Vigneshwaran N., Nachane R.P., Balasubramanya R.H., Varadarajan P.V. (2006). A novel one-pot ‘green’ synthesis of stable silver nanoparticles using soluble starch. *Carbohydrate Research*. 341(12), 2012–2018.

293. Wadhvani S., Shedbalkar U., Singh R., Chopade B. (2016). Biogenic selenium nanoparticles: current status and future prospects. *Applied microbiology and biotechnology*, 100(6), 2555–2566.

294. Wadhvani S.A., Shedbalkar U.U., Singh R., Chopade B.A. (2018). Biosynthesis of gold and selenium nanoparticles by purified protein from *Acinetobacter sp.* SW 30. *Enzyme and Microbial Technology*, 111, 81–86.

295. Waghmare S.R., Mulla M.N., Marathe S.R., Sonawane K.D. (2015). Ecofriendly production of silver nanoparticles using *Candida utilis* and its mechanistic action against pathogenic microorganisms. *3 Biotech*. 5(1), 33–38.

296. Walkey D.G. (2018). Virus diseases. *Onions and Allied Crops: Volume II: Agronomy Biotic Interactions*, 9.

297. Walser T., Limbach L.K., Brogioli R., Erismann E., Flamigni L., Hattendorf B., ... Stark W.J. (2012). Persistence of engineered nanoparticles in a municipal solid-waste incineration plant. *Nature Nanotechnology*, 7(8), 520–524.

298. Wang C., Kim Y.J., Singh P., Mathiyalagan R., Jin Y., Yang D.C. (2016). Green synthesis of silver nanoparticles by *Bacillus methylotrophicus*, and their antimicrobial activity. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 44(4), 1127–1132.



299. Wang L., Ali J., Zhang C., Mailhot G., Pan G. (2017). Simultaneously enhanced photocatalytic and antibacterial activities of TiO<sub>2</sub>/Ag composite nanofibers for wastewater purification. *Journal of Environmental Chemical Engineering*.

300. Wang L., Miao X., Ali J., Lyu T., Pan G. (2018). Quantification of Oxygen Nanobubbles in Particulate Matters and Potential Applications in Remediation of Anaerobic Environment. *ACS Omega*, 3(9), 10624–10630.

301. Wang M., Fu Y., Chen G., Shi Y., Li X., Zhang H., Shen Y. (2018). Fabrication and characterization of carboxymethyl chitosan and tea polyphenols coating on zein nanoparticles to encapsulate  $\beta$ -carotene by anti-solvent precipitation method. *Food hydrocolloids*, 77, 577–587.

302. Wang T., Jin X., Chen Z., Megharaj M., Naidu R. (2014). Green synthesis of Fe nanoparticles using eucalyptus leaf extracts for treatment of eutrophic wastewater. *Science of the total environment*, 466, 210–213.

303. Wang X., Zhang D., Pan X., Lee D.J., Al-Misned F.A., Mortuza M.G., Gadd G.M. (2017). Aerobic and anaerobic biosynthesis of nano-selenium for remediation of mercury contaminated soil. *Chemosphere*, 170, 266–273.

304. Wang Z., Li Q., Chen Y., Cui B., Li Y., Besenbacher F., Dong M. (2018). The ambipolar transport behavior of WSe<sub>2</sub> transistors and its analogue circuits. *NPG Asia Materials*, 10(8), 703–712.

305. Wei H., Wang E. (2013). Nanomaterials with enzyme-like characteristics (nanozymes): next-generation artificial enzymes. *Chemical Society Reviews*, 42(14), 6060–6093.

306. Wilde E.W., Benemann J.R. (1993). Bioremoval of heavy metals by the use of microalgae. *Biotechnol Adv.*;11, 781–812.

307. Wu H., Yin J.J., Wamer W.G., Zeng M., Lo Y.M. (2014). Reactive oxygen species-related activities of nano-iron metal and nano-iron oxides. *Journal of Food and Drug Analysis*, 22(1), 86–94.

308. Wu R., Tian X., Xiao Y., Ulstrup J., Zhao F., Zhang J. (2018). Selective electrocatalysis of biofuel molecular oxidation using palladium nanoparticles generated on *Shewanella oneidensis* MR-1. *Journal of Materials Chemistry A*, 6(23), 10655–10662.

309. Wu W., Huang H., Ling Z., Yu Z., Jiang Y., Liu P., Li X. (2016). Genome sequencing reveals mechanisms for heavy metal resistance and polycyclic aromatic hydrocarbon degradation in *Delftia lacustris* strain LZ-C. *Ecotoxicology*, 25(1), 234–247.

310. Xiao S., Knoll A.H., Yuan X., Pueschel C.M. (2004). Phosphatized multicellular algae in the Neoproterozoic Doushantuo formation, China, and the early evolution of florideophyte red algae. *Am. J. Bot.* 91(2), 214–27.
311. Yadi M., Mostafavi E., Saleh B., Davaran S., Aliyeva I., Khalilov R., ... Milani M. (2018). Current developments in green synthesis of metallic nanoparticles using plant extracts: a review. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 46(sup3), 336–343.
312. Yates M.D., Cusick R.D., Logan B.E. (2013). Extracellular palladium nanoparticle production using *Geobacter sulfurreducens*. *Acs Sustainable Chemistry Engineering*, 1(9), 1165–1171.
313. Yin Y., Yang X., Hu L., Tan Z., Zhao L., Zhang Z., ... Jiang G. (2016). Superoxide-mediated extracellular biosynthesis of silver nanoparticles by the fungus *Fusarium oxysporum*. *Environmental Science Technology Letters*, 3(4), 160–165.
314. Yu Q., Boyanov M.I., Liu J., Kemner K.M., Fein J.B. (2018). Adsorption of selenite onto *Bacillus subtilis*: the overlooked role of cell envelope sulfhydryl sites in the microbial conversion of Se (IV). *Environmental science technology*, 52(18), 10400–10407.
315. Yuan J., Palioura S., Salazar J.C., Su D., O'Donoghue P., Hohn M.J., ... Söll D. (2006). RNA-dependent conversion of phosphoserine forms selenocysteine in eukaryotes and archaea. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(50), 18923–18927.
316. Yurtluk T., Akçay F.A., Avci A. (2018). Biosynthesis of silver nanoparticles using novel *Bacillus sp.* SBT8. *Preparative Biochemistry and Biotechnology*, 48(2), 151–159.
317. Zakaria H.M., Shah A., Konieczny M., Hoffmann J.A., Reeves M.E. (2013). Small molecule-and amino acid-induced aggregation of gold nanoparticles. *Langmuir*, 29(25), 7661–7673.
318. Zhang H., Hu X. (2017). Rapid production of Pd nanoparticle by a marine electrochemically active bacterium *Shewanella sp.* CNZ-1 and its catalytic performance on 4-nitrophenol reduction. *RSC Advances*, 7(65), 41182–41189.
319. Zhang H., Hu X. (2018). Biosynthesis of Pd and Au as nanoparticles by a marine bacterium *Bacillus sp.* GP and their enhanced catalytic performance using metal oxides for 4-nitrophenol reduction. *Enzyme and Microbial Technology*, 113, 59–66.

320. Zhang H., Zhou H., Bai J., Li Y., Yang J., Ma Q., Qu Y. (2019). Biosynthesis of selenium nanoparticles mediated by fungus *Mariannaea* sp. HJ and their characterization. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 571, 9–16.
321. Zhang W., Zhang J., Ding D., Zhang L., Deng S.E., ... Zhang W. (2018). Synthesis and antioxidant properties of *Lycium barbarum* polysaccharides capped selenium nanoparticles using tea extract. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 46(7), 1463–1470.
322. Zhang Y., Qiang L., Yuan Y., Wu W., Sun B., Zhu L. (2018). Impacts of titanium dioxide nanoparticles on transformation of silver nanoparticles in aquatic environments. *Environmental Science: Nano*, 5(5), 1191–1199.
323. Zhu Y., Ren B., Li H., Lin Z., Bañuelos G., Li L., Zhao, G., Guo Y. (2018). Biosynthesis of selenium nanoparticles and effects of selenite, selenate, and selenomethionine on cell growth and morphology in *Rahnella aquatilis* HX2. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 1 Zhang 02(14), 6191–6205.
324. Zinicovscaia I., Chiriac T., Cepoi L., Rudi L., Culicov O., Frontasyeva M., Rudic V. (2017). Selenium uptake and assessment of the biochemical changes in *Arthrospira* (*Spirulina*) *platensis* biomass during the synthesis of selenium nanoparticles. *Canadian journal of microbiology*, 63(1), 27–34.
325. Zinjarde S., Apte M., Mohite P., Kumar A.R. (2014). *Yarrowia lipolytica* and pollutants: interactions and applications. *Biotechnol Adv.* 32(5), 920–33.
326. Zonaro E., Piacenza E., Presentato A., Monti F., Dell'Anna R., Lampis S., Vallini G. (2017). *Ochrobactrum* sp. MPV1 from a dump of roasted pyrites can be exploited as bacterial catalyst for the biogenesis of selenium and tellurium nanoparticles. *Microb Cell Fact.* 16(1), 215.

## РОЗДІЛ 2. БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НАНОЧАСТИНОК

### 2.1. Ензимоподібна активність наноматеріалів

XXI століття вважають періодом глобального застосування нанотехнології, яка пов'язана з сукупністю теоретично обґрунтованих та практичних методів дослідження, аналізу і синтезу, а також виробництва та використання продуктів із передбачуваною атомною структурою контрольованим маніпулюванням окремими атомами та молекулами [121]. Завдяки надзвичайно малим розмірам (до 100 нм) та великій площі поверхні на одиницю об'єму, наноматеріали мають специфічні хімічні, фізичні, та біологічні властивості, які є дуже корисними для багатьох нових застосувань. Виявлено багато наночастинок (NPs), що проявляють ферментативну активність та є потенційно здатними до застосування у різних галузях, зокрема у харчовій промисловості, фармації, біотехнології. Створення штучних ензимів, що імітують складність і функціонування природних систем, було великим досягненням останніх двох десятиліть. З бурхливим розвитком нанотехнологій створюються численні каталітично активні наноматеріали [69]. Нині у біології, медицині та біотехнології застосовують наноматеріали різного походження (рис. 2.1).

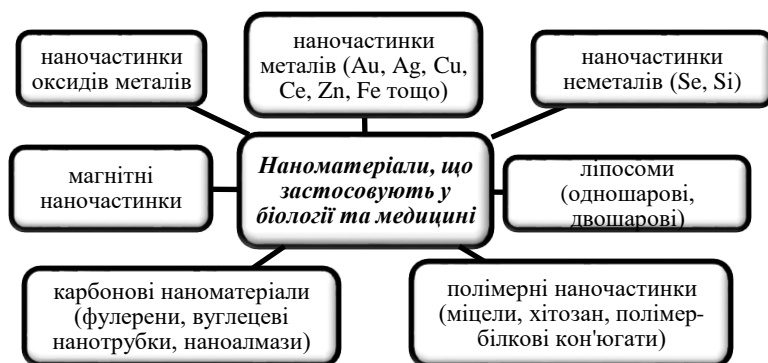


Рис. 2.1. Наноматеріали, що застосовують у біології та медицині

Серед них наноматеріали з ферментно-міметичними властивостями, такі як наночастинки металів та неметалів, їх

оксиди, магнітні наночастинки, ліпосоми, карбонові та полімерні наноматеріали. Вони характеризуються як потенційна альтернатива природним ензимам і широко застосовуються в багатьох галузях, таких як імуноаналіз, біосенсорика, фармацевтичні процеси, онкотерапія, харчова промисловість, екологія тощо [63; 64; 111; 183; 203; 332]. Це доводить велику важливість та комерційні інтереси використання наноматеріалів як ферментних міметиків. Порівняно з ферментами натурального походження, міметики на основі наноматеріалів здатні змінювати каталітичну активність, мають стабільність у жорстких умовах, їх виробництво порівняно нескладне та економічно виправдано [65]. Циклічність дії наночастинок та можливість відновлення без суттєвої втрати в наступних циклах каталітичної активності робить їх унікальними сполуками [353]. Окрім того, поверхня наноматеріалів на відміну від природних ензимів, які мають лише один активний сайт у молекулі, можуть мати більше каталітичних центрів [126; 199]. Ці міметики ферментів мають велике значення в практичному застосуванні [121; 189; 353; 362].

Основними вимогами до наночастинок щодо використання їх у біології та медицині є низька чи відсутня токсичність, висока біосумісність, здатність до біодеградації чи виведення з організму натуральним способом [13; 47; 111; 168].

Каталітична активність наночастинок та здатність інактивувати активні форми кисню можуть бути використані для імітації каталітичної активності природних ензимів. Нині досліджено різні наночастинки та виявлено їх ензимоміметичну активність: супероксиддисмутазаподібну, оксидазаподібну, пероксидазаподібну, каталазаподібну та фосфатазну [69; 131].

### **2.1.1. Загальна характеристика міметиків**

Міметики – сполуки, які імітують дію інших субстанцій, водночас є схожими на утворені в організмі речовини (ферменти, гормони, медіатори). Клітинні рецептори реагують на міметики як на субстанцію, з якою вони взаємодіють [295]. За фізико-хімічними властивостями міметики подібні до природних сигнальних молекул, однак їм притаманна низка важливих якостей (рис. 2.2). Вони зв'язуються з молекулярними рецепторами, призначеними не для них, підміняють собою природні регулюючі речовини.

Міметики можуть діяти сильніше чи слабше, аніж сполуки, які вони підміняють, тобто мати варіацію ефекту. Вони здатні конкурувати з природними сигнальними молекулами за зв'язок з рецепторами (за концентрацією та афінізацією).



Рис. 2.2. Властивості міметиків ензимів

Період функціонування міметиків у незмінному стані в організмі та час зв'язування із рецепторами різняться від природних сполук. Утворення в організмі власних регулюючих речовин унаслідок зворотного зв'язку між концентрацією регуляторів та їх виробництвом обумовлюється наявністю міметиків [13].

Термін «нанозим» введено для наноматеріалів із власною ферментоподібною активністю, щоб відрізнити ці наноконспекти від іммобілізованих ферментів [353]. Розроблення високоєфективних небілкових аналогів ензимів є актуальним завданням сучасної біології, біотехнології, медицини та сільського господарства [47; 87]. Нині вже створено кілька типів штучних ферментів, що замінюють природні аналоги [1; 168; 232].

Природні ензими і міметики мають багато спільних властивостей: вони прискорюють швидкість хімічних реакції та

здатні до регенерації [13; 168]. Природні ензими, на відміну від штучних, потребують особливих умов навколишнього середовища, зокрема певної температури та рН [124]. Такі унікальні властивості наноматеріалів можуть використовуватися для профілактики, діагностування та лікування захворювань. Багато наноматеріалів мають потужні антиоксидантні властивості, які потенційно можуть функціонувати як інгібітори активних форм кисню. Однак також було доведено, що окремі наноматеріали мають прооксидантні властивості, сприяють утворенню активних форм кисню, що може призвести до виникнення оксидативного стресу, який спричиняє розвиток різних патологій [1; 293]. Однією із важливих особливостей наноензимів порівняно із природними ферментами та іншими міметиками є те, що їх активність може регулюватися зміною структури, розмірів, модифікації поверхні, введення захисних оболонок тощо [98; 168; 199]. Встановлено зв'язок між каталітичною активністю, терапевтичною ефективністю та біосумісністю окремих міметиків [69]. Виявлено, що чим менший розмір частинок, тим вище їх каталітична активність. Таке явище обумовлено тим, що менші наночастинки мають більшу площу поверхні для взаємодії із субстратом. Це свідчить про можливість синтезу наночастинок із заданою активністю та властивостями [126]. На ферментоміметичну активність наноматеріалів впливають кілька чинників, зокрема, їх хімічний склад, поверхневий заряд, розмір частинок та покриття поверхні [68; 270; 271; 280; 285; 338]. Однак як позитивні, так і токсичні ефекти NPs можуть бути різними, оскільки метод синтезу, вибір стабілізаторів, що покривають частинки, здатні призвести до різного біологічного ефекту [93]. Важливим є розуміння того, які фізико-хімічні властивості співвідносяться з біологічною активністю, та є критичними для того, щоб з'ясувати умови, які сприяють позитивному впливу, і зрозуміти, за яких обставин виникають токсичні властивості.

Існує перспектива використання наноматеріалів для медичних та промислових потреб [24; 271]. Вважається, що їх потужна активність надає ефективніше знешкодження різних типів активних форм кисню [271]. Встановлено антиоксидантну активність різних металевих нанокompatитів, таких як золото [35; 95], платина [153; 163; 225], залізо [245; 280; 319; 326], нікель [267],

церій [162] та ітрій [278]. Інтенсивно досліджують наночастинки (NPs) оксидів металів [168]. Вони успішно застосовуються у лікуванні низки патологій, мають високу колоїдну стійкість та біосумісність [123].

Наночастинки з властивою для них антиоксидантною активністю, яка обумовлена здатністю проявляти ферментноміметичну дію, можуть бути перспективним терапевтичним засобом, який можна застосовувати з метою адресного доставлення ліків [226]. Однак у разі застосування наночастинок необхідно враховувати такі питання як метаболізм, кліренс, деградація, біосумісність та побічні ефекти, оскільки окремі наночастинки мають потенціал для тривалого утримання в органах, зокрема печінці та селезінці [69]. Взаємодія наночастинок з локальним середовищем має важливе значення у їх розподілі та довготривалій стабільності [83].

### **2.1.2. Наноматеріали як міметики SOD**

Супероксиддисмутаза – це ензим, який функціонує для каталітичного перетворення супероксидного радикала на кисень та пероксид водню. Каталітично активним металом цього ферменту може бути Cu, Fe, Mn.

Супероксидний радикал, який утворюється переважно в мітохондріях та, у разі приєднання протонів, здатний перетворюватися у гідропероксидний, є однією з найбільш руйнівних активних форм кисню (рис. 2.3) [207; 348]. Відомо, що SOD інактивує супероксид-аніон у дві стадії з утворенням пероксиду гідрогену і кисню [288]. За таких умов загальна реакція дисмутації супероксид-аніону для наночастинок також має дві стадії [168]. SOD-подібна активність притаманна різним наночастинкам оксидів металів, зокрема,  $\text{nano-TiO}_2$  [390], ZnO [182],  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  [158], NiO-NPs [100],  $\text{Mn}_3\text{O}_4$  [372],  $\text{LaCoO}_3$  [348], CeNPs [37; 133], Pt [353], Au [189] та неметалів:  $\text{SiO}_2$  [103; 300] й Se [125]. Ці міметики зумовлюють значну зацікавленість, оскільки характеризуються багатофункціональністю, підвищеною стабільністю та регульованою активністю.

Однією з перших було виявлено супероксиддисмутазну активність наночастинок діоксиду церію [295]. У разі дисмутації супероксид-аніону відбувається утворення пероксиду гідрогену і



перехідної сполуки – гідропероксиду церію  $\text{Ce}(\text{OOH})(\text{OH})_3$  на поверхні нанодисперсного діоксиду церію, тобто фактично відбувається три реакції [37]:

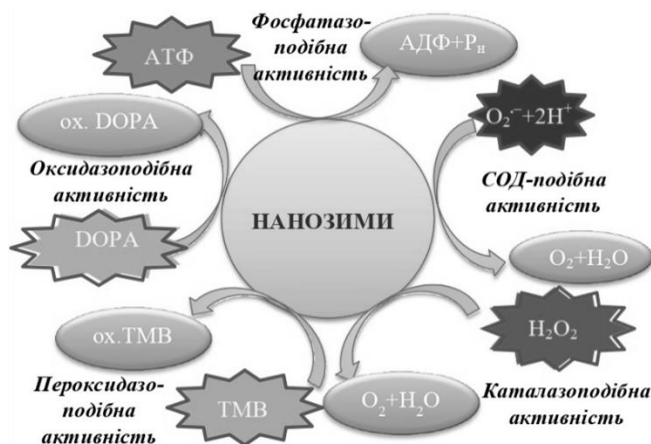
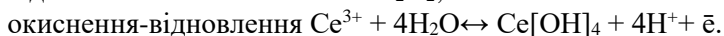
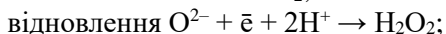
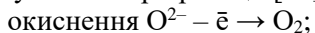


Рис. 2.3. Ферментоподібні властивості наноматеріалів: TMB (3,3,5,5–тетраметилбензидину), DOPA (дигідроксифенілаланін) (адаптовано [296])

Оброблення наночастинок церію  $\text{H}_2\text{O}_2$  спричиняє повну втрату SOD-подібної активності, однак через певний проміжок часу активність відновлюється, що засвідчує процес спонтанної регенерації поверхні наночастинок (щодо кисневої нестехіометрії) і відновлення до тривалентного церію [13; 126]. Активність наночастинок залежить від їх розміру. NPs, розмір яких становить 3–5 нм інтенсивніше інактивують супероксид-аніон, ніж більші наночастинок (5–8 нм). Ефективність наночерію діяти як міметик SOD пропорційна концентрації іонів  $\text{Ce}^{3+}$  на поверхні частинок [232]. Наявність інших іонів, зокрема іонів титану, гальмує цю активність [392]. SOD-подібна активність наночастинок залежить від іонного складу розчину [219]. За дії фосфат-іонів відбувається фосфорилування поверхні частинок, що спричиняє зниження їх здатності проявляти функції SOD і каталази.

### 2.1.3. *Наноматеріали як міметики каталази*

Поряд із супероксиданіонрадикалом пероксид гідрогену також є активною формою кисню, який знешкоджується за участю каталази. Встановлено, що низка наночастинок ефективно захищають клітини і тканини від токсичного впливу  $\text{H}_2\text{O}_2$  [4; 344] та інших пероксидів [313].

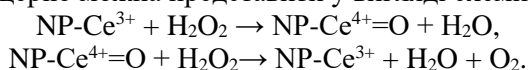
Наночастинки  $\text{Mn}_3\text{O}_4$  [372],  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ,  $\text{Co}_3\text{O}_4$  та  $\text{CeO}_2$  [353],  $\text{LaCoO}_3$  [348],  $\text{NiO-NPs}$  [100],  $\text{Au}$  [189] імітують активність каталази. В умовах фізіологічних реакцій, зокрема субстрат, оптимальні значення pH і температури, окремі наночастинки, зокрема оксиду феруму, проявляють каталазо- та пероксидазоподібну активність [126]. Наночастинки  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  та  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  розкладають  $\text{H}_2\text{O}_2$  у нейтральному та лужному середовищах, однак виявлено, що  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  характеризувався вищою каталазоміметичною активністю. Подібно пероксидазоподібній активності, діапазон pH має вирішальне значення в ефективності цієї реакції [63; 126]. Singh et al. [298] повідомляють про здатність графенів імітувати функцію каталази за  $\text{pH} \geq 7,2$ .

Механізм міметичної дії наночастинок складний та повністю не розшифрований. Гринько та співав. [4] зазначають, що процес розкладання  $\text{H}_2\text{O}_2$  наночастинок подібний механізму дії каталази. Інтенсивність каталазоміметичної дії наночастинок перехідних металів, зокрема церію, обумовлена кількістю іонів тривалентного Ce на їх поверхні [79; 232; 369]. На реакційну активність щодо пероксиду гідрогену впливають розмір наночастинок і поверхневі ліганди [126; 179]. Невеликі за розміром наночастинки  $\text{CeO}_2$ , та ті, що містять більшу кількість оксиду, проявляють підвищену реакційну здатність щодо  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Перебігу реакції розкладу не перешкоджає поверхневий ліганд. Концентрації іонів  $\text{Ce}^{3+}$  на поверхні наночастинок  $\text{CeO}_2$  пропорційно впливає на їх каталазоподібну дію [232]. Доведено можливість ефективного багаторазового використання як антиоксиданта наночастинок  $\text{CeO}_2$ . Така дія обумовлена тим, що спочатку іони  $\text{Ce}^{3+}$ , які знаходяться на поверхні наночастинок, окиснюються пероксидом гідрогену з утворенням  $\text{Ce}^{4+}$ .

Водночас  $\text{H}_2\text{O}_2$  незворотно адсорбується на поверхні гідратованих іонів  $\text{Ce}^{4+}$ , утворюючи пергідроксид церію. Зі свого

боку пергідроксид розкладається з утворенням кисню. Після витрати всього пероксиду гідрогену у системі частина іонів чотиривалентного церію внаслідок реконструкції (відновлення) кристалічної решітки наночастинки повертається у вихідний стан  $\text{Ce}^{3+}$  [4; 58; 168]. Ці процеси можливі у разі виникнення кисневих вакансій, які сприяють утворенню кисневої нестехіометрії та підвищення частки атомів церію із ступенем окиснення III.

Сукупність процесів, які відбуваються на поверхні наночастинок церію можна представити у вигляді схеми:



Іони різних металів здатні модифікувати каталазоподібну активність наночастинок [327]. Так, у разі допірування в кристалічну решітку діоксиду церію іонів цирконію спостерігали активацію розкладу пероксиду гідрогену, яка прямопропорційно залежала від мольного співвідношення  $\text{Zr} / \text{Ce}$ . Celardo et al. [58] зазначають протилежну дію за введення іонів Самарію в кристалічну решітку CeNPs. Автори спостерігали монотонне зниження швидкості розкладання пероксиду гідрогену, яке залежало від вмісту Самарію.

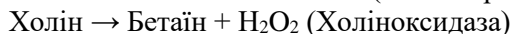
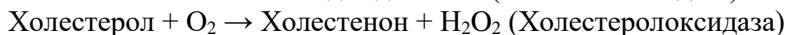
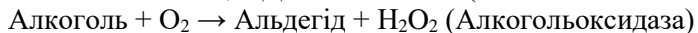
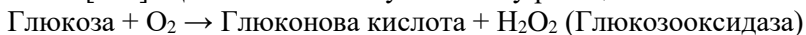
Виявлено, що нанополієдри з високою концентрацією іонів  $\text{Ce}^{4+}$  сприяли міметичній активності каталази, тимчасом нанотрубки та нанопорошки з високою концентрацією іонів  $\text{Ce}^{3+}$  підвищували міметичну активність SOD [228]. Ці результати доцільно використовувати для конструювання наночастинок, спрямованих на посилення ферментної міметичної активності з терапевтичною метою. Встановлено, що біоміметичні штучні ферменти на основі антиоксидантних наночастинок  $\text{CeO}_2$  стають люмінесцентними за їх легування  $\text{Eu}^{3+}$  [252].

#### **2.1.4. Наноматеріали як міметики оксидази**

Останніми десятиліттями широко вивчали ферментоподібні властивості наноматеріалів, однак здебільшого увагу приділяли SOD-подібній, пероксидазо- та каталазоподібній активності цих наноматеріалів. Нині розпочали дослідження наноматеріалів, які мають оксидазоподібні властивості.

Оксидази – це ензими класу оксидоредуктаз, що каталізують окисно-відновну реакцію, яка містить молекулярний кисень як

акцептор електронів. Під час перебігу реакцій, які каталізуються оксидазою, субстрат окиснюється молекулярним киснем з утворенням води, пероксиду гідрогену чи вільних кисневих радикалів [295]. Ці ензими каталізують низку реакцій:

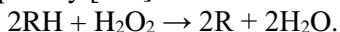


Існує низка робіт щодо вивчення оксидазоміметичної дії наночастинок. Доведено, що наночастинки рутенію (Ru) проявляють власну оксидазну активність, каталізуючи окиснення тетраметилбензидина (ТМБ) та L-аскорбата натрію розчиненим киснем [54]. Аналогічну активність проявляють наночастинки Pt [81], Au [130], Ir [72],  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  [384],  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4$  [311],  $\text{MnO}_2$  [365],  $\text{CeO}_2$  [78; 93],  $\text{NiCo}_2\text{O}_4$  [302], Se [125] та інші метали і композити. Водночас встановлено, що максимальна міметична активність залежить від окремих фізичних параметрів. Так, наночастинки Se проявляли оптимальну каталітичну активність за pH 4 і 30 °C, а оксидазоподібна активність була вищою зі збільшенням їх концентрації та зменшенням розміру [125]. Максимальна активність наночастинок іридію (IrNPs), які синтезовані за допомогою цитрату натрію з використанням  $\text{NaBH}_4$ , була за їх середнього діаметру 2,5 нм [72]. Chen et al. [62] повідомили про першу спробу використання наночастинок на основі графенів (гібриди GQD/AgNPs). Ці наночастинки демонструють високу оксидазоподібну активність та залишаються стабільними у нейтральному середовищі за температури до 60 °C. Допінування наночастинок  $\text{CeO}_2$  титаном не призводило до зниження їх оксидазоміметичної активності, однак супроводжувалося зміною форми сферичної наноструктури [392].

### 2.1.5. *Наноматеріали як міметики пероксидаз*

Пероксидаза – фермент, що каталізує окиснення поліфенолів і деяких ароматичних амінів за допомогою кисню, пероксиду гідрогену або органічних пероксидів. Пероксидаза утворює з пероксидом гідрогеном комплексну сполуку, в результаті чого пероксид активується і набуває здатності діяти як акцептор

гідрогену [238].



Пероксидази як кофактор в активних центрах містять гем, або редокс-активний цистеїн чи селен [335]. Є кілька типів пероксидаз, таких як глутатіонпероксидази, мієлопероксидази, галоїдпероксидази, лактопероксидаза тощо [238].

Починаючи з 2007 року, коли було вперше зареєстровано ферментоподібну пероксидазну активність наночастинок  $Fe_3O_4$ , виявлено понад 40 наноматеріалів-міметиків [147]. Встановлено, що наноматеріали, які характеризуються пероксидазною активністю, мають переваги, зокрема високу стабільність і низьку вартість синтезу [131; 295].

Пероксидазна активність характерна для наночастинок  $Co_3O_4$  [144],  $Cu_2O$  [64; 126],  $FeS$  [90],  $CeO_2$  [313],  $Au/CeO_2$  [41],  $CoFe_2O_4$  [101],  $BiFeO_3$  [206],  $MnFe_2O_4$  [339],  $CdS$  [113],  $FeSe$  [90],  $FeTe$  [148], родію [67],  $ZnFe_2O_4$  [387],  $FeNPs@Co_3O_4$  [386], оксиду графену [340], фулерену [341] та вуглецевих нанотрубок [345]. Це дає можливість застосовувати їх для імуноаналізу, виявлення глюкози, захисту від вільних радикалів тощо. Значна ферментативна активність таких наночастинок (за наявності ядра та оболонки) зберігається за екстремальних значень рН (2–11) та високої температури (до 90 °C), що свідчить про їх перевагу над природними ферментами.

Антиоксиданти на основі селену та телуру можуть діяти як міметики глутатіонпероксидази, здатні зменшувати оксидативний стрес у разі запальних процесів та інших патологічних станів [135; 137; 204]. Nano-Se проявляє кращу антиоксидантну дію, ніж інші хімічні форми селену, водночас знижуючи ризик його токсичності [346]. Антиоксидантні властивості наночастинок Селену ефективніші порівняно з іншими сполуками селену та менш токсичні, ніж селенометіонін [SeMet].

Досліджено внутрішню потрійну ферментно-міметичну активність наночастинок нікель-паладій ( $NiPd$  HNPs) [350],  $LaCoO_3$  [348] та  $V_6O_{13}$  [181]. Мультиміметичні частинки  $NiPd$  і  $V_6O_{13}$  проявляють оксидазоподібну, пероксидазоподібну та каталазоподібну активності, є надійними, недорогими та легко синтезуються. На основі оксидазоподібної та пероксидазоподібної активності розроблено колориметричний біосенсор для виявлення глутатіону

та флуоресцентну систему для виявлення  $\text{H}_2\text{O}_2$  й глюкози. Нещодавно було виявлено здатність золотих наноматеріалів проявляти міметичну активність [189]. Наночастинки золота, як мультиміметики, відзначалися імітацією пероксидази, нуклеази, естерази, глікозооксидази, каталази та супероксиддисмутази. Автори зазначають, що ці ензимоподібні характеристики обумовлені самим нанозолотом або функціональними групами, які присутні у навколишньому моношарі.

Zhao et al. [386] вперше повідомляють про конструювання мезопористих наноструктур на основі  $\text{Co}_3\text{O}_4$  для диспергування каталітично активних сайтів з метою допірування наночастинок заліза (FeNPs). Композити ( $\text{FeNP@Co}_3\text{O}_4$ ) мають високу пероксидазну активність, яка є значно вищою, ніж у наночастинок заліза та  $\text{Co}_3\text{O}_4$ . Висока каталітична активність наночастинок  $\text{FeNP@Co}_3\text{O}_4$  обумовлена його пористо-порожнистою структурою, яка є зручною для дисперсії утворених наночастинок і зменшення агломерації.

Наночастинки Au,  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , CuO,  $\text{Co}_3\text{O}_4$  та  $\text{CeO}_2$  спричиняли підвищення активності глутатіонпероксидази [353]. Liu et al. [196] показали, що стабілізовані наночастинки  $\text{MnO}_2$  імітують активність пероксидази, і їх почали застосовувати в імуноаналізі під час колориметричних вимірювань. Нові наноматеріали типу  $\text{Co}_9\text{S}_8$  з ефективною внутрішньою пероксидазоподібною активністю можна застосовувати для колориметричного зондування іонів міді [227].

Іони перехідних металів, таких як Fe, мають пероксидазну активність та здатні інактивувати гідроксильні радикали за допомогою загального механізму, подібного до реакцій Фентона [125; 295]. Khedri et al. [158] відзначають пероксидазну активність наночастинок  $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$ , покритих хітозаном.

Подібно природним ферментоміметична активність наночастинок може стимулюватися чи інгібуватися деякими хімічними сполуками. Так, нуклеотиди, зокрема АМФ, здатні підсилювати пероксидазоподібну активність наночастинок  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  за нейтрального рН комплексування [370]. Інгібувати цю міметичну активність можуть азид натрію, аскорбінова кислота та катехоламіни [191]. Сульфідні іони здатні інгібувати пероксидазоподібну активність нанокластерів купруму [190].

Встановлено, що наночастинки  $\text{TiO}_2$  проявляючи міметичну активність, здатні приєднуватися у фоточутливий біокаталітичний каскад, активізувати лужну фосфатазу, а згодом і пероксидазу [191]. Бромований графен [GBR] із вмістом бромів  $\sim 3\%$  мав міметичну активність пероксидази щодо 3,3',5,5'-тетраметилбензидину (ТМБ). Оптимальну активність спостерігали за рН 4,48 [297].

### **2.1.6. Наноматеріали як міметики фосфатаз**

Фосфатази каталізують гідроліз складних естерів фосфорної кислоти в живих організмах. Функцією фосфатаз є підтримання рівня фосфату, необхідного для різних біохімічних процесів. Фосфатаза бере участь у біологічних процесах, таких як проліферація клітин, трансдукція сигналів, обмін речовин, міжклітинна комунікація тощо. Вперше фосфатазоподібну активність вивчали у наночастинок церію [170]. Наночастинки  $\text{CeO}_2$  проявляють фосфатазоміметичну активність щодо гідролізу органічних естерів фосфатної кислоти, водночас цьому встановлено залежність швидкості реакції від рН [295]. Припускають, що у разі цієї реакції відбувається відщеплення фосфату та його адсорбція на поверхні наночастинок. На думку Korsvik et al. [168], наночастинки діоксиду церію не є повноцінними аналогами фосфатази, оскільки фосфатна група зв'язується з поверхнею наночастинок незворотно. Надалі фосфат церію десорбується, а поверхня наночастинок повторно здатна залучатися до каталітичних реакцій. Нанодисперсний діоксид церію використовують для концентрування та кількісного дефосфорилування фосфопротеїнів [145]. Він також здатний стимулювати фосфорилування мітоген-активної білкової кінази у бронхіальних епітеліоцитах людини (Beas2B), водночас проявляючи прооксидантні властивості [243].

Активація ядерного транскрипційного чинника NF- $\kappa$ B залежить від фосфорилування білка-інгібітора I $\kappa$ B $\alpha$ -кіназами (IKK) [250]. NF- $\kappa$ B функціонує як один з найважливіших внутрішньоклітинних месенджерів, що поєднує найрізноманітніші сигнали навколишнього середовища з експресією численних клітинних генів. NF- $\kappa$ B регулює різноманітні біологічні процеси: ріст клітин, їх виживання, розвиток тканин, імунні реакції та запальні процеси.

Порушення регулювання сигнальних механізмів, основою яких є NF-κB, пов'язані з такими тяжкими хворобами людини як рак, автоімунні захворювання, хронічні запалення, порушення метаболізму, діабет та нейродегенеративні хвороби [118].

Можливість цілеспрямованого регулювання активності чинника NF-κB є перспективною для контролю та терапії великої кількості патологічних процесів у клітині. Дослідження показали, що наночастинки діоксиду церію інгібують фосфорилування IκBα, у такий спосіб зменшуючи транслокацію субодиниці p65, яка спричинена активацією NF-κB [250].

Наночастинки з низьким співвідношенням окиснювального стану  $Ce^{3+}/Ce^{4+}$  демонструють як міметичну активність каталази, так і фосфатази [83]. Здатність проявляти активність кислій фосфатази виявили наночастинки Pt [81], а активність лужної фосфатази імітують наночастинки фулерену [341]. Зворотні реакції фосфорилування та дефосфорилування – основа енергетичного і сигнального метаболізму в клітинах. Така молекулярна активність відкриває нову перспективу оцінювання і прогнозування біологічних властивостей наночастинок [58; 111].

З метою практичного застосування наночастинок у біології потребує пильної уваги аналіз часу їх перебування в організмі та необхідність цільового доставлення до органів і тканин, що пришвидшить їх впровадження [123]. У подальших дослідженнях необхідно застосовувати безпечний, відповідальний та комплексний підхід з науковими дослідженнями та оцінювання можливих медико-санітарних і екологічних ризиків, що є основою політики Європейського Союзу в галузі нанотехнологій [260].

## **2.2. Редокс-процеси у клітинах та значення у їх регуляції Селену**

Окисно-відновні реакції мають важливе значення для життя як основні перетворювачі клітинної сигналізації та метаболізму. Зв'язки окисно-відновних процесів у клітині в різних просторових і часових масштабах залишаються недостатньо вивченими [134]. Оксидативні біомаркери стресу надзвичайно інформативні у токсикологічних дослідженнях [139]. Нині існує багато інформації про антиоксидантні та інші унікальні властивості Селену [46]. Зокрема, Селен характеризується антиоксидантною [45; 150],



антиапоптичною, антигенотоксичною [17], протизапальною [363], протипухлинною [357] та імуномодулювальною [150] активністю. Селен необхідний для підтримання гомеостазу всього організму. Різні захворювання можуть бути спричинені дефіцитом Se, зокрема білом'язова хвороба [374], онкозахворювання [173], діабет [276], некроз печінки [180] і міокарда [194], захворювання імунної системи [160], ембріональні патології [383] та навіть Covid [172]. Встановлено участь Селену в утворенні деяких гормонів [291], метаболізмі нуклеїнових кислот [180].

Клітинні окисно-відновні системи містять широкий спектр компонентів, які здійснюють кооперативний сигнальний зв'язок, що взаємо перетинається [376], маючи певну ієрархію з різними особливостями і кінетикою. У механізмах регуляції редокс-процесів у клітинах важливе значення мають наночастинки металів і неметалів – продукти сучасних нанотехнологій [287; 389].

Нанотехнологія є міждисциплінарною наукою, що базується на нових концепціях і фундаментальних дослідженнях і охоплює синтез, характеристику і застосування наноматеріалів. Це поширена галузь, яка за останні десять років набула значного застосування [140; 216; 358]. Наноматеріали – це нанооб'єкти від 1 до 100 нм, принаймні в одному вимірі, які мають специфічні властивості з погляду зору розміру, форми, пористості тощо [216].

Одним із важливих елементів регуляції редокс-процесів у клітині є металоїд Селен (Se). Селен у сполуках має різні ступені окиснення (-2, +2, +4 та +6), що дає змогу йому виявляти специфічні біологічні властивості в системах з широкими інтеграційними функціями. Селен за сучасними уявленнями, з урахуванням досягнень “оміксних” технологій [222] є компонентом окисно-відновного інтерфейсу, через який організм взаємодіє з сигналами навколишнього середовища (експозомом) і відповідно до них реагує, підтримуючи гомеостаз на рівні епігеному, геному, метаболізму та експозому [105]. Селен присутній у двох формах в еукаріотичних білках у складі рідкісних амінокислот селеноцистеїну (SeCys) і селенометіоніну (SeMet). Термін селенопротеїни використовують винятково для білків, що містять залишки SeCys, оскільки це основна біологічно активна форма Селену в білках. Кількість селенопротеїнів (селенопротеом) може різнитися в окремих видів живих організмів [200].

Глутатіонпероксидази і тіоредоксинредуктази є найбільш вивченими селенопротеїнами [235]. Вони є незамінними компонентами клітинної глутатіонової та тіоредоксинової систем і, отже, важливими регуляторами внутрішньоклітинного окисно-відновного середовища [40].

Фундаментальним методом підтримання клітинного окисно-відновного гомеостазу є редокс-чутлива сигнальна система Keap1/Nrf2/ARE (Kelch-like ECH-associated-protein 1/NF-E2-related-factor-2)/antioxidant response elements), яка підтримує клітинний гомеостаз у стресових, запальних, канцерогенних і проапоптичних умовах [164; 169; 320; 333]. Останні дослідження доводять важливість активності Nrf2 у формуванні клітинного метаболізму та мітохондріальної функції [152; 165].

Важливим елементом сигнальної системи Keap1/Nrf2/ARE, «сенсорним» білком, який збирає специфічну метаболічну інформацію та перетворює її у відповідну адаптивну відповідь, є Keap1. Його реактивні залишки цистеїну є електрофільним сенсором, налаштованим для реакції на реактивні частки, що походять з різних ендогенних і ксенобіотичних молекул [169; 320]. У результаті змін внутрішньоклітинного окисно-відновного балансу спостерігається нековалентна або ковалентна модифікація Keap1, який інактивується модифікацією залишків цистеїну і втрачає здатність взаємодіяти з Nrf2. Відбувається накопичення в цитоплазмі ядерного чинника транскрипції Nrf2, який потім транслокується в ядро клітини та ініціює транскрипцію антиоксидантних і цитопротекторних генів у локусах елемента антиоксидантної відповіді (ARE) [49]. Білки Nrf2, Keap1 пов'язані між собою і діють як складові частини єдиної редокс-чутливої сигнальної системи [169; 320]. Активність Nrf2 піддається регуляції на різних рівнях, зокрема стабільність білка, транскрипція і посттранскрипція [323].

Нещодавно з'явилися повідомлення, що біогенні наночастинки Селену, отримані методами “зеленої” хімії за участю бактерій, впливають на редокс-чутливий чинник транскрипції Nrf2 (Keap1/Nrf2/ARE сигналізація), який активує транскрипцію та синтез низки антиоксидантних і детоксикуючих ензимів [254; 301; 360; 361]. Важливим є розгляд регуляторних механізмів редокс-процесів, структури репресорного білка Keap1, чинника

транскрипції Nrf2, взаємодії наночастинок біогенного Селену з клітиною за участю сигнального шляху Keap1/Nrf2/ARE, як редокс-чутливої сигнальної системи клітин.

### **2.3. Сигнальний шлях Keap1/Nrf2/ARE**

Інтеграція адаптивних реакцій на різні стресові чинники має фундаментальне значення у захисті клітин від пошкоджень. Ці високо координовані стратегії створені для протидії внутрішньому порушенню, відновлення клітинного гомеостазу та підтримання виживання клітини. Сигнальний шлях Nrf2/Keap1/ARE є центральним вузлом перехрестя багатьох шляхів, що беруть участь у клітинному захисті та адаптації [166].

Контролюючи трансактивацію понад 500 цитопротекторних генів, чинник транскрипції Nrf2 бере участь у фізіопатології низки захворювань людини, зокрема раку. Загалом накопичені дані вказують на те, що Nrf2 може діяти амбівалентно та опосередковувати пухлинні супресивні або проонкогенні функції, залежно від конкретного біологічного контексту його активації. Отже, розуміння механізмів, що керують функціями Nrf2 і найбільш підходящого контексту його активації, є необхідною умовою для розроблення ефективних терапевтичних стратегій, заснованих на модуляції Nrf2 [239].

Активність Nrf2 точно контролюється і регулюється в клітинах ссавців. За нормальних фізіологічних умов функціонування Nrf2 підтримується на низькому рівні, оскільки в протеасомній системі убіквітину відбувається безперервна деградація Nrf2. Існує безліч систем убіквітинлігази, які відповідають за деградацію Nrf2 в протеасомній системі. Однією з таких систем складних лігаз є система убіквітинлігази Cullin 3 (Cul3) RING-box 1 (RBX1) E3. Keap1 діє як субстрат для убіквітинування білка Nrf2 [74] і знаходиться в цитоплазмі [281].

Конститутивна активація Nrf2 допускає лише незначну експресію його цільових генів відповіді на стрес як частина функції стаціонарного стану. Однак в умовах окисного стресу або за наявності електрофільних ксенобіотиків комплекс Keap1/Nrf2 дисоціює, Nrf2 транслокується в ядро, де активує індукбельно високу експресію генів-мішеней. Отже, Keap1 функціонує як критичний датчик клітинного стресу. Його висока окисно-відновна

чутливість визначається кількістю залишків цистеїну, які розподілені на всьому білку Keap1 і є сенсорними мішенями окиснення або ковалентної модифікації електрофілами або АФО.

У стаціонарних умовах гомодимер Keap1 зв'язується з однією молекулою Nrf2 через свої домени DLG і ETGE, і Nrf2 має короткий період напіврозпаду – приблизно 10–30 хв; отже, Keap1 забезпечує високий протеоліз Nrf2 і підтримує надзвичайно низькі базальні рівні Nrf2 [233]. У відповідь на окисдавативний стрес Keap1 окиснюється в реактивних залишках цистеїну, що призводить до інактивації Keap1, стабілізації Nrf2 і транслокації в ядро. Регіони DGR в Keap1 використовують для розпізнавання двох первинних послідовностей мотивів ETGE і DLG в домені Neh2 білка Nrf2 [236]. Взаємодії між Nrf2 і Keap1 здійснюються у наступний спосіб: молекули Keap1 можуть димеризуватися одна з одною, використовуючи домен ВТВ для взаємодії з Cullin-3, водночас два білка Keap1 зв'язуються з одним білком Nrf2 у співвідношенні 2:1 [324], а мотиви ETGE і DLG, що перекриваються в Nrf2, зв'язуються з двома білками Keap1 з різною афінністю: один Keap1 сильно зв'язується з ETGE ( $K_a = 20 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ ), мотивом Nrf2, а інший Keap1 взаємодіє з мотивом DLG зі слабкою спорідненістю ( $K_a = 0,1 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ ) [325]. Ґрунтуючись на цих даних, було сформульовано гіпотезу «петлі і засувки» для пояснення механізму регуляції Nrf2 за допомогою Keap1, в якому ETGE («петля») регулює взаємодію з високою спорідненістю між мотивом ETGE Nrf2 і Keap1. Однак на цю взаємодію не впливають індуктори окисдавативного стресу, а «засувка» бере участь у зміщенні мотиву DLG Nrf2 з Keap1 у відповідь на вплив індукторів Nrf2 [30]. Відповідно до цієї моделі мотив DLG («засувка»), циклічно перемикається між закритою (взаємодія двох сайтів) і відкритою (лише ETGE) конформаціями [220]. У закритій конформації з Keap1 Nrf2 убиквітується і розкладається протеасомою (рис. 2.4) [324]. Keap1 працює як димерний окисно-відновний субстрат для убиквітинлігази E3 на основі куліну, який пригнічує транскрипційну активність Nrf2 за допомогою убиквітинування і протеасомної деградації. Ця передача сигналів відома як канонічний шлях [307]. У базальних (канонічних) умовах Nrf2 зв'язується з Keap1 і піддається швидкій деградації під дією убиквітин-протеасомної системи. Невеликий білок убиквітин має

життєво важливу функцію майже у всіх аспектах клітинного життя. Серед різноманітних сигнальних випадків, пов'язаних з убіквітуванням, найбільш усталеним є цілеспрямована деградація субстратів через протеасому.

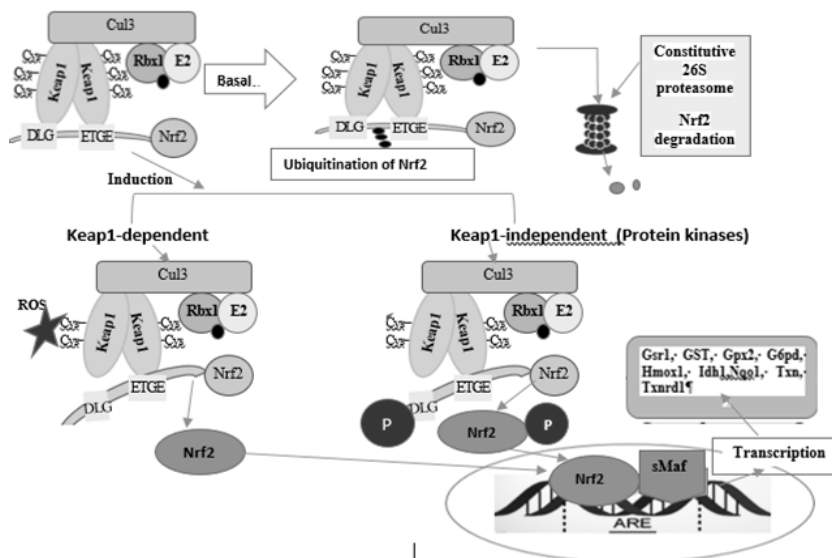


Рис. 2.4. Кеар1-залежний і Кеар1-незалежний сигнальні шляхи активації Nrf2 [43]

Клітини потребують механізмів, що розщеплюють білки, непотрібні наразі або/та ті, що втратили функціональність. Еукаріотичні клітини мають два основні способи контролю для підтримання гомеостазу протеома – систему аутофагії-лізосоми і убіквітин-протеасоми (UPS). UPS відповідають за деградацію короткоживучих регуляторних білків або неправильно згорнутих білків за участю протеасоми 26S. Протеасома, найскладніша з відомих протеаз, розщеплює білки, які були кон'юговані з убіквітином.

У гомеостатичних умовах Nrf2 локалізована в цитоплазмі завдяки своїй асоціації з комплексом Кеар1–Сул3–Рбу1, що призводить до безперервного убіквітування Nrf2 і його протеасомної деградації. У відповідь на оксидативний стрес Nrf2 дисоціює від Кеар1 (переважно в результаті окиснення залишків

цистеїну в Keap1), транслокується в ядро і гетеродимеризується з одним із невеликих білків MAF. Цей комплекс активує ARE-залежну експресію генів низки антиоксидантних і цитопротекторних білків і надає стійкості клітинам до окисного стресу.

Адаптивність протеасоми, яка є унікальною протеазою, дає змогу клітинам контролювати шлях убіквітин-протеасоми в глобальному масштабі [36; 107; 108; 269]. Протеасома 26S є основною протеазою в клітині, відповідальною за деградацію білків як в цитоплазмі, так і в ядрі. Приєднання убіквітину спрямовує відпрацьовані білки на протеасому. Модифікація убіквітином, ковалентно приєднана до білкових бічних ланцюгів лізину за участю безлічі убіквітинлігас і кон'югуючих ферментів, надходить в протеасому, де субстрат руйнується [36]. Деградація більшості (80–90 %) внутрішньоклітинних білків здійснюється 26S протеасомою. Після індукції залишки цистеїну в Keap1 модифікуються, активність убіквітинлігаси E3 пригнічується, і рівні Nrf2 збільшуються. Активованій Nrf2 надходить в ядро і димеризується з MAF, щоб сприяти транскрипції ARE-залежних генів [239]. АФО або електрофільна реакція з певними залишками цистеїну зумовлює конформаційні зміни в Keap1 і запобігає протеасомній деградації Nrf2. Збагачений цистеїном білок Keap1 регулює активну деградацію Nrf2 в базальних умовах, діючи як адаптер до cullin3 (Cul3) ringbox1 (Rbx1), який містить E3 убіквітинлігасний комплекс.

Точний механізм, за допомогою якого модифікації цистеїну в Keap1 призводять до активації Nrf2, невідомий, однак існують дві основні незалежні моделі. Перша модель – «петля і засувка», в якій модифікації Keap1 в тілових залишках, що знаходяться в IVR Keap1, можуть порушувати взаємодію з Nrf2 з провокуванням зсуву залишків лізину в Nrf2, які більше не можуть бути поліубіквітиновані. Друга модель, в якій модифікація тіолу зумовлює дисоціацію Cul3 з Keap1.

В обох моделях Keap1, модифікований індуктором і пов'язаний з Nrf2, інактивується, і, отже, знову синтезовані білки Nrf2 обходять Keap1 і транслокуються в ядро, зв'язуються з ARE і управляють експресією генів-мішеней Nrf2, таких як NAD(P)H хінон-оксидоредуктаза 1 (NQO1), гем-оксигенази 1 (HMOX1), глутамат-цистеїнлігаса (GCL) та глутатіон-S-трансферази (GST).

Окрім модифікацій тіолів Keap1, що призводять до індукції гена-мішені Nrf2, такі білки як p21 і p62, можуть зв'язуватися з Nrf2 або Keap1, порушуючи взаємодію між Nrf2 і Keap1 [155].

У цитоплазмі білки Keap1 формують гомодимер, що зв'язує одну молекулу Nrf2, тому спочатку домінувала проста модель дисоціації його комплексу внаслідок окисної модифікації та конформаційних змін репресорного білка, в результаті чого вивільнений транскрипційний чинник Nrf2 переміщається в ядро. Надалі було показано, що після впливу електрофілів значна кількість комплексів Nrf2 – Keap1 залишається у зв'язаному вигляді [91]. Детальні дослідження будови поліпептидних ланцюгів Nrf2 і Keap1 виявили в складі Neh2, Keap1–зв'язуючого домену транскрипційного чиннику Nrf2, двох послідовностей з високою ( $K_a = 20 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ ; «ETGE») і низькою ( $K_a = 0,1 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ ; «DLG») афінністю до інгібітору, що дало змогу запропонувати модель «петлі і гака». У клітині відбувається конститутивний синтез нових молекул Nrf2, які зв'язуються з Keap1 і піддаються постійному убіквітинуванию і протеасомній деградації, тому в умовах гомеостазу концентрація вільного Nrf2 невелика [380]. Внаслідок модифікації цистеїнових залишків Keap1 білок змінює конформацію і втрачає спорідненість до низькоафінного мотиву DLG, «гачок» зіскакує, а Nrf2 повисає на «петлі» – високоафінному мотиві ETGE. Це призводить до порушення убіквітинувания Nrf2 і, отже, його протеасомної деградації (однак не асоціації з Keap1), пул молекул інгібітору насичується, і вміст вільного Nrf2 збільшується, час його існування в клітинах зростає до 100–200 хв [29].

Залишки цистеїну в Keap1 визначають активні форми Оксигену (АФО) або електрофіли в клітинному середовищі, зумовлюючи конформаційні зміни в Keap1. Модифікований Keap1 може порушити його взаємодія з мотивом DLG з низькою спорідненістю, тимчасом як мотив ETGE з високою спорідненістю залишається пов'язаним з Keap1. Оскільки мотив DLG не зв'язується з Keap1, він впливає на орієнтацію залишків лізину в Neh2 домені Nrf2, запобігаючи його убіквітинуванию і деградації. Після відновлення окисно-відновного гомеостазу Keap1 переміщується в ядро і контролює ядерний експорт Nrf2 для подальшої протеасомної деградації в цитоплазмі. Щоб уникнути деградації та активувати транскрипцію ARE-керованих генів, конформація комплексу Nrf2–

Keap1 має змінитися. Це відбувається, коли Keap1 ковалентно модифікується в своїх чутливих залишках цистеїну, що впливає на його конформацію і стабілізує Nrf2 в нерозкладному комплексі (*канонічний шлях*) [30].

Крім того контролювана канонічна активація Nrf2 необхідна для хіміопрофілактики раку, тимчасом неконтрольована неканонічна активація Nrf2 забезпечує розвиток раку і хіміорезистентності, діючи як двосічний меч, здатний опосередковувати пухлинні супресивні або проонкогенні функції, залежно від конкретного біологічного контексту його активації [240]. Отже, розуміння механізмів, що регулюють сигнальний шлях Keap1/Nrf2/ARE і найбільш придатних індукторів його активації – необхідна умова для розроблення ефективних терапевтичних стратегій і методів лікування або профілактики захворювань [80; 240; 322].

## **2.4. Наноселен як індуктор сигнального шляху Keap1/Nrf2/ARE**

Багато активаторів Nrf2 являють собою електрофільні молекули, які ковалентно модифікують цистеїнові залишки білка Keap1 [263]. Дослідження показують, що агенти, які індукують Nrf2, такі як тритерпеноїди, диетилмалеат, диметилфумарат, сулфорафан, куркумін, трет-бутилгідрокінон, окиснюючись до електрофільного метаболіту трет-бутилбензохінону, модифікують залишок Cys151 для індукції Nrf2. Тимчасом 2-ціано-3,12-диоксоолеано-1,9d-ієн-28-імідазолід, хлорид кадмію та арсен активують Nrf2 незалежно від Cys151 [263]. Диференціальна реактивність цистеїну в Keap1, «код цистеїну», однак, не пояснює, як це призводить до різної токсин-залежної активації генів транскрипційним чинником Nrf2 [217]. Індукторами Keap1/Nrf2 можуть бути наночастинки, що доведено дослідженнями [301; 360].

Для синтезу наночастинок традиційними фізичними і хімічними методами необхідно застосовувати відновлювальні агенти, які мають високий реакційний і токсичний вплив за використання людьми, або є екологічно небезпечними і досить дорогими [281]. Масштабний синтез також стикається з багатьма проблемами, зокрема низької стабільності та меншої монодисперсності [166].



Природна «біолабораторія», що складається з рослин, водоростей, грибів, дріжджів, бактерій і різних біомолекул, бере активну участь в утворенні наночастинок різної форми, розміру і властивостей, і є рушійною силою для розроблення більш безпечних і екологічних методів синтезу наночастинок цими біонанофабриками [283; 330].

Введення понять зеленої хімії і нанотехнологій є революційною подією в науці, яка вплинула на проведення досліджень з екологічної безпеки та зменшення розмірів об'єктів. Об'єднання цих двох галузей проклало шлях до нової зеленої і нанорозмірно орієнтованої науки під назвою “зелені” нанотехнології, або біонанотехнології [330]. “Зелений” синтез за допомогою бактерій є особливо важливим для отримання наночастинок через їх різноманітність, високу пристосованість до екстремальних умов [304], низьку енерговитратність та регульованість процесів біогенного синтезу [79].

Завдяки “озелененню” процесів синтезу наночастинок з використанням біологічних систем і їх компонентів відбулося зменшення навантаження на навколишнє середовище і підвищення економічної ефективності, відкриті додаткові можливості створення наночастинок із заданим складом і властивостями. Кожна наносистема є унікальною і специфічною за своєю рецептурою, сумісністю з активними молекулами, вибором допоміжних речовин і кінетикою, а також біологічною ефективністю [61; 331].

Синтезовані методами біонанотехнології SeNPs мають безліч застосувань у галузі медичних і фармацевтичних досліджень. Наночастинки Селену мають онкосупресорну, антиоксидантну та антимікробну активність, застосовуються в біології, медицині, сільському господарстві [19; 171; 331].

У дослідженнях Song et al. [301], синтезовано наночастинки біогенного наноселену (BNSe) за участю бактерій *Enterobacter cloacae* Z0206, за допомогою яких селеніт натрію був трансформований у сферичні наночастинки Se, зі стабілізуючою білковою оболонкою та розміром часток від 80 до 250 нм (у середньому  $139,43 \pm 7,44$  нм). Частилки BNSe синтезувалися внутрішньоклітинно і секретувались із клітини. У досліді порівнювали ефективність біогенних наночастинок Селену з

органічною формою Селену (селенометіонін і наночастинки селену), отриманими фізико-хімічними методами (розмір NPSe – від 40 до 600 нм, середнє значення  $120 \pm 10$  нм).

Класичне визначення наночастинок передбачає їх розмір від 1 до 100 нм, однак завдяки унікальним фізико-хімічним (розмір, форма, хімічний склад, стабільність) і біологічним властивостям, синтезованих методами біонанотехнології, вони можуть належати до наноструктур. Монодисперсність і стабільність біогенних SeNPs у межах цього діапазону обумовлена матеріалом, що складається з біомолекул, що продукуються бактеріальними клітинами, які беруть участь у контролі діаметра наночастинок [351].

На моделі клітин мишей з індукованим дикватом (біпіридилним гербіцидом, що сприяє утворенню супероксидного радикалу) оксидативним стресом у клітинах кишечника показано, що частинки BNSe захищають кишковий бар'єр мишей і зберігають редокс-гомеостаз клітин кишечника ефективніше порівняно з селенометіоніном і наноселеном, синтезованим хімічними методами [301].

Дослідження *in vitro* з епітеліальними клітинами тонкої кишки свині (IPEC-J2) показали наступні ефекти: частинки BNSe захищають епітеліальний бар'єр від окисного стресу, знижують апоптоз клітин, покращують редокс-гомеостаз, активують транскрипційний чинник Nrf2, підсилюють експресію генів цитопротекторних і антиоксидантних сполук, таких як TXNRD-1, НАДФН дегідрогеназа (NQO)-1, гемоксигеназа-1 (HO-1) і тіоредоксин.

Шлунково-кишковий тракт є основним джерелом АФО, тому стабільність кишкового бар'єру має вирішальне значення для підтримання його стійкого стану. Важлива функція активації сигнального шляху Keap1/Nrf2/ARE в підтриманні кишкового бар'єру полягає в наступному: знижується пошкодження слизової оболонки кишечника; зменшується запалення кишечника, пригнічується запальний шлях; нормалізується кишкова проникність впливом на білки епітелію кишечника і апоптоз клітин; регулюються процеси диференціювання та функції Т-клітин; перехресна взаємодія між шляхом Keap1–Nrf2 і аутофагією контролює оксидативний стрес у клітинах кишечника [354].

Нині виявлено альтернативні механізми регуляції

функціонування Nrf2, зокрема фосфорилування Nrf2 різними протеїнкіназами (PKC, PI3K/Akt, GSK-3 $\beta$ , JNK), взаємодія з іншими білковими партнерами (p21, кавеолін-1) і епігенетичними чинниками (мікро-РНК-144, -28 і -200a і метилування промотору). Встановлено, що нековалентна активація Nrf2 забезпечує більший клітинний захист, ніж ковалентна активація [195], що стимулює дослідження в цьому напрямі.

Ці та інші процеси є потенційно важливими детермінантами активності Nrf2 і, отже, можуть сприяти підтриманню клітинного гомеостазу. Необхідною умовою функціонування багатьох транскрипційних чинників є їх просторово-часова регуляція. Встановлено, що Nrf2 «вмикається» у відповідь на стимул і «вимикається», коли стимул видаляється. Саме тому цей шлях чітко регулюється низкою механізмів, відповідальних за запобігання надмірної активації Nrf2, що може обумовити різні патології.

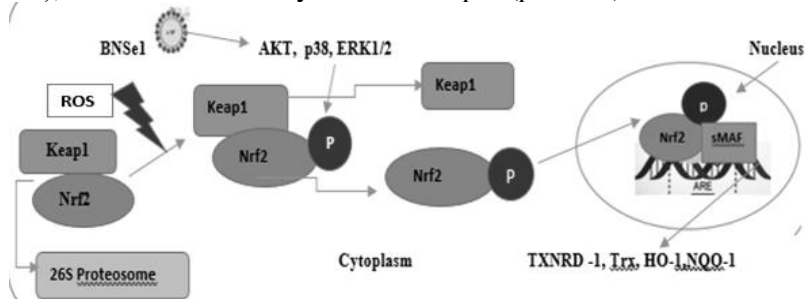
Отже, транскрипційний фактор Nrf2 забезпечує клітинний захист, підтримуючи клітинний окисно-відновний гомеостаз і протеостаз. Базальні рівні Nrf2 зазвичай низькі через Keap1–опосередковане убіквітування і подальшу протеасомну деградацію. Keap1 містить сенсорні цистеїни (Cys151, Cys273, Cys288, Cys226, Cys434 і Cys613), які модифікуються електрофілами або окиснювачами, що призводить до дисоціації комплексу Keap1–Nrf2, пригнічення деградації Nrf2, транслокації його в ядро, гетеродимеризації з MAF, активації ARE-залежної експресії генів антиоксидантних і цитопротекторних білків. Нині виявлено альтернативні механізми регуляції Nrf2, зокрема фосфорилування Nrf2 різними протеїнкіназами (PKC, PI3K/Akt, GSK-3 $\beta$ , JNK), взаємодію з іншими білковими партнерами (p21, кавеолін-1) і епігенетичні чинники (мікро-РНК-144, -28 і -200a і метилування промотору).

Застосування нових активаторів Nrf2, зокрема, біогенного наноселену, синтезованого за участю різних видів бактерій, сприяє активації сигнального шляху Keap1/Nrf2/ARE, активації комплексу антиоксидантних і цитопротекторних ферментів. Індуктори Nrf2 є електрофільними молекулами, які мають небажані побічні ефекти через їх реактивну природу. Оскільки нековалентна активація Nrf2 забезпечує більший клітинний захист, ніж ковалентна, що

зумовлює перспективність пошуків і створення композитних наноматеріалів на основі природних неелектрофільних активаторів Nrf2 за участю наночасток, передусім біогенних, з можливою їх функціоналізацією для таргетування, транспортування і ефективного застосування. Останніми роками кількість кишкових захворювань значно зросла через зміни у харчуванні та дії інших чинників навколишнього середовища. Вкрай важливо зрозуміти механізми функціонування кишкових бар'єрів для розвитку і лікування цих захворювань. Сигнальний шлях Keap1/Nrf2 має важливе значення для підтримання цілісності кишкового бар'єра, зменшує пошкодження і запалення кишечника, бере участь у регуляції шляху запалення в різних моделях захворювань, пригнічує утворення АФО, підвищує виживання клітин і активізує транскрипцію генів-мішеней антиоксидантів. Очевидно, такого типу Nrf2-залежна активація генів, що захищають клітини, підсилює захист проти різних оксидативних стресів. Оскільки низка хвороб мають оксидативний стресовий компонент, то значення шляху передачі сигналів Nrf2 зумовило проведення значних клінічних та лабораторних досліджень. Детальне знання заснованих на тіол-залежних і незалежних механізмах редокс-сигналізації в фізіологічних і патологічних умовах сприятиме глибшому розумінню окисно-відновного компонента в здоров'ї та захворюванні людини і тварин. Передача сигналів Keap1 / Nrf2 / ARE розкриває терапевтичні мішені для безлічі редокс-опосередкованих захворювань.

На основі результатів досліджень і даних літератури підтверджується припущення щодо впливу наноселену на активацію шляху Nrf2–ARE та фізіологічну функцію кишкових епітеліальних клітин. Оброблення клітин ІРЕС-J2 частинками біогенного наноселену значно збільшило вміст фосфорильованого Nrf2 без помітного впливу на рівні білка Keap1 [360], що свідчить про активацію Nrf2 Keap1–незалежним шляхом, без участі його сенсорних цистеїнів. Показано, що частинки BNSe активували шлях Nrf2–ARE через p38, ERK 1/2 і АКТ-опосередковане фосфорильовання Nrf2 з подальшим поліпшенням антиоксидантної функції кишкових епітеліальних клітин. Водночас відбувається ініціація транскрипції антиоксидантних і ферментів детоксикації, таких як NAD(P)H: хінон-оксидоредуктаза 1 (NQO1), гем-

оксигенази-1 (HO-1), цитопротекторний фермент, який регулює антиоксидантні і запальні реакції, тіоредоксинредуктаза (TXNRD) та тіоредоксин. Підсумовуючи аналітичні дані світових науковців [301; 360], було запропоновано [43] адаптований механізм активації шляху Nrf2/ARE наночастинками біогенного наноселену (BNSe), синтезованими за участю бактерій (рис. 2.5).



**Рис. 2.5. Механізми активації шляху Nrf2/ARE наночастинками біогенного наноселену (BNSe), синтезованими за участю бактерій у кишкових епітеліальних клітинах (ІПЕС-J2)**  
[Адаптовано з 301; 360]

Важливим чинником активації Nrf2 біогенним наноселеном є транскрипція і синтез компонентів тіоредоксинової системи, що складається з тіоредоксину (Trx) і тіоредоксинредуктази (TXNRD). TXNRD – селенофермент і NADPH-залежний флавопротеїн, який відновлює окиснений Trx до його дітіольної форми для підтримання окисно-відновного гомеостазу клітин, і захищає ДНК від ушкоджень, пов'язаних з окисним стресом [178].

Існують різні Keap1-незалежні шляхи активації Nrf2, зокрема активація сигнальних каскадів протеїнкіназ молекулами, які модифікують клітинний окисно-відновний статус [289].

Показано, що фосфорилювання за певним амінокислотним залишком Nrf2 (Ser-40) може збільшити його стабільність і трансактивуючу активність [233]. Типові сигнальні шляхи протеїнкіназ містять фосфатидилінозитол 3-кіназу (PI3K), мітогенактивовану мітогенкіназу (MAPK), протеїнкіназу С (PKC) і глікоген синтетазкіназу-3 GSK3. Фосфорилювання Nrf2 за допомогою PI3K, PKC, c-Jun N-терміналкиназою (JNK) і позаклітинною сигналрегульованою кіназою (ERK) забезпечує

позитивну регуляцію, тимчасом p38 MAPK (MAP кіназа мітогенактивована протеїнкіназа) регулює шлях Nrf2 як позитивно, так і негативно [324].

В умовах гомеостазу Nrf2 утворює комплекс з Keap1 у цитозолі, що сприяє поліубіквітинуванню і деградації Nrf2 26S протеасомою. За оксидативного стресу оброблення клітин частинками BNSe1 активує Nrf2, використовуючи Keap1–незалежний шлях активації, через p38, ERK1/2 і АКТ-опосередковане фосфорилування Nrf2. Nrf2 відщеплюється від репресора Keap1, транслокується в ядро клітини, зв'язується з ARE і sMAF, що зумовлює експресію антиоксидантів і цитопротекторних генів: тіоредоксин редуктази-1 (TXNRD-1), NADPH-квінон оксидоредуктази-1 (NQO), гемоксигенази-1 (HO -1) і тіоредоксину (Txh).

Дослідженнями останніх двох десятиліть переконливо доведено, що більшість стресів птиці, незалежно від джерела стресу, пов'язані з дисбалансом утворення та детоксикації вільних радикалів. На молекулярному рівні оксидативний стрес є основною ланкою негативних наслідків кормових, середовищних, технологічних і біологічних / внутрішніх стресів у сучасному тваринництві та птахівництві [316]. Доведено, що адаптація до стресів здійснюється на рівні генів, які отримали назву вітагени. До них належать білки теплового шоку (HSP); SOD; система тіоредоксинів та система глутатіону, сіртуїни [3].

Нині концепцію вітагенів успішно перенесено з медицини у ветеринарію і доведено її практичну ефективність [316; 318]. Активація вітагенів розглядається як один з найважливіших підходів до підвищення стійкості сільськогосподарських тварин та птиці до стресових ситуацій. Це стосується, зокрема, вирощування бройлерів, де стреси починаються від виведення молодняка і його посадки в приміщення для вирощування та тривають до передзабійного стресу [3]. Щодо птиці у період яйценосності, то стресові ситуації пов'язані, передусім, з високою продуктивністю, коли печінка працює на межі своїх можливостей, щоб забезпечити ефективний синтез складників яйця [9].

Системи наночастинок розглядають як альтернативу пероральному надходженню ліків і препаратів [39; 198] та кормових добавок. Ефективність застосування біологічно активних

добавок (омега-3 та омега-6 жирних кислот, про- та пребіотиків, вітамінів та мінералів) у препаратах наночастинок розглядали у численних публікаціях [151; 211; 266], деякі наразі клінічно використовуються [210; 301], інші лише починають розвивати [342]. Стимулом для використання нанотехнологій у живленні та харчуванні є такі переваги як смак і запах, введення і розчинність, захист від окиснення та ферментативної деградації, подовження часу перебування та ефективно проходження через шлунково-кишковий тракт, що підвищує біодоступність застосованих речовин [193]. Більшість пероральних добавок мають недоліки (недостатній час перебування, невисока проникність і розчинність, нестабільність під час виробництва (температура, присутність кисню, світло) чи в середовищі шлунково-кишкового тракту (рН, ферменти, наявність інших поживних речовин), які знижують активність та потенційну користь від їх використання. Отже, розроблення нових препаратів та методів їх створення є доречними для досягнення фізіологічного та терапевтичного ефекту [230].

Використання наночастинок має низку переваг [211; 373], до яких відносять різні шляхи їх адміністрування, нижча токсичність порівняно із іншими сполуками, вища стабільність таких нутрієнтів в умовах шлунково-кишкового тракту та підвищену здатність до транспортування. NPs є біодоступнішими, легше проникають через клітинні стінки, порівняно із мікропрепаратами, є контрольованими та триваліше використовуються цільовими сайтами. Їх фізико-хімічними властивостями можна маніпулювати для досягнення оптимальної спрямованості препаратів та для надання здатності протистояти згубній дії рН, обробленню та впливу навколишнього середовища.

Наночастинки Селену (SeNPs) є біодоступнішими та менш токсичними порівняно з його неорганічними та органічними формами [266], а неорганічні сполуки Se токсичніші за органічні. Біологічні властивості SeNPs залежать від їх розміру: дрібніші є активнішими та *in vitro* поглинаються швидше (частинки розміром 0,1 мкм в 2,5 та 6 разів більше порівняно з частинками розміром 1 та 10 мкм відповідно). Важливими є розмір, морфологія частинок та матеріал для інкапсуляції [24]. Використання кормових добавок, інкапсульованих у NPs, є потенційно значимим для поліпшення їх біодоступності з можливістю зміни властивостей, зокрема стійкості

до несприятливих значень рН, перетравлення та ферментативного розщеплення [373].

Перевагою нано-селену (Nano-Se) є можливість використання елемента в нульовому ступені окиснення ( $\text{Se}^0$ ), що проявляє низьку токсичність та високу біодоступність порівняно із  $\text{Se}^{4+}$  та  $\text{Se}^{6+}$  [50].  $\text{Se}^0$  є дуже нестабільним і легко перетворюється у неактивну форму, стабілізації його можна досягти інкапсуляцією у нано-транспортні засоби, наприклад, хітозан [381].

Nano-Se широко використовують з біомедициною метою завдяки здатності знижувати оксидативний стрес [223; 303], антиоксидантним властивостям порожнистих сферичних SeNPs [256], що знижують ризик токсичності елемента, хіміопрофілактичній здатності [373]. Описано використання Nano-Se як протиракового препарату [304; 301], носія протиракового доставлення ліків [94], антимікробного [49; 201; 272], протигрибкового [177], імуностимулювального засобу [266], препарату для лікування металевого отруєння [25; 26] та засобу корекції фізіологічних функцій [39; 375]. Описано антипротозойний ефект Nano-Se, а біогенні SeNPs у дослідженнях *in vitro* та *in vivo* проявляли терапевтичний ефект під час лікування локалізованих уражень, зумовлених *Leishmania major* та *Leishmania babyum* [282].

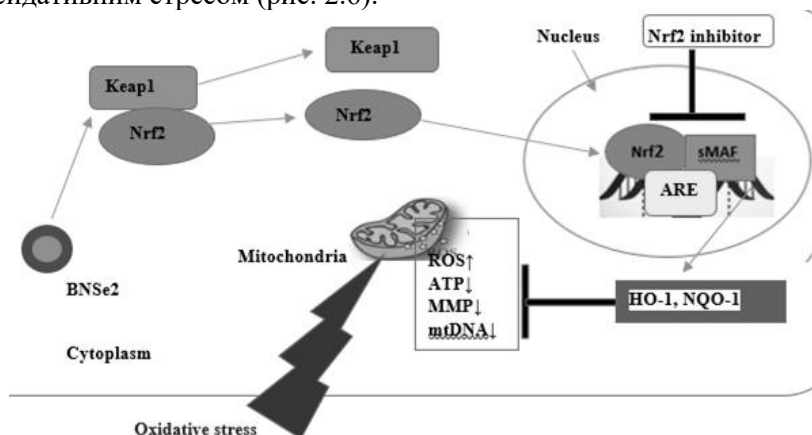
Основні ефекти SeNPs розглядали в багатьох дослідженнях [151; 210; 274; 334]. До таких ефектів належать антиоксидантна здатність, зменшення ризиків від надлишкового надходження заліза та хрому, участь в імуномодуляції та протимікробному, протипаразитарному захисті. Нано-селен діє як протионкотичний агент, стимулює стресостійкість, позитивно впливає на утворення шлункових ферментів та перетравлення, збільшує вміст Селену у м'ясі, прискорює швидкість росту, росту шерсті та волосся, бере участь у репродукції, поліпшує пам'ять, захищає від жирового переродження печінки.

У дослідженнях Xu et al. [361] встановлено, що біогенні наночастинки Селену, синтезовані за допомогою бактерій *Lactobacillus casei* ATCC 393, мали розміри 50–80 нм, концентрувалися у внутрішньоклітинному просторі, були стабілізовані білково-полісахаридною оболонкою. SeNPs у концентрації менше 25 мкг Se/мл не мали цитотоксичності щодо нормальних епітеліальних клітин людини (NCM460). Показано, що токсичність різних форм Селену спадала в наступному порядку:



селеніт натрію> метіонат селену> SeNPs. Встановлено, що SeNPs після ендоцитозу індукували апоптоз клітин HepG2 за участю каспаз, зменшували оксидативний стрес в епітеліальних клітинах кишечника, індукований прооксидантами (дикватом,  $H_2O_2$ ), зменшували концентрацію кінцевого продукту пероксидного окиснення ліпідів (малонового діальдегіду), підвищували активність селензалежної глутатіонпероксидази. На моделі окисного пошкодження епітеліальних клітин слизової оболонки товстої кишки людини (NCM 460), індукованого пероксидом гідрогену доведено, що SeNPs, синтезовані за допомогою *L. casei* ATCC 393, знижують рівень АФО, MMP і зберігають проникність клітин [254].

За додавання до раціону птиці наноселену спостерігали активацію білкового обміну в їх організмі, що виражалось зміною вмісту загального протеїну, альбумінів та основних метаболітів. Водночас виявлено вплив наночастинок на процеси пероксидного окиснення ліпідів. Це дає змогу припустити, що BNSe2 підвищували рівні білка Nrf2, HO-1, NQO-1 і нейтралізували пошкодження ультраструктури мітохондрій, зумовлені оксидативним стресом (рис. 2.6).



**Рис. 2.6. Механізм протекторної дії біогенних SeNPs, синтезованих *Lactobacillus casei* ATCC 393 на кишковий епітеліальний бар'єр, що нейтралізує оксидативні пошкодження [Адаптовано із 254; 361]**

Додавання низькомолекулярного інгібітора Nrf2 (ML385), який зв'язується з Neh1, доменом Nrf2 і перешкоджає утворенню білкового комплексу MAF-Nrf2 з регуляторними зв'язуючими послідовностями ДНК, не відбувається транскрипція генів антиоксидантних ферментів і усувається захисна дія біогенного наноселену.

Отже, доведено, що біогенні BNSe2, синтезовані за допомогою *L. casei* ATCC 393, захищають кишкову епітеліальну бар'єрну функцію від наслідків оксидативних ушкоджень, нормалізують функції мітохондрій за участю сигнального шляху Nrf2/ARE.

Інгібітор Nrf2 усуває антиоксидантну дію BNSe2, перешкоджаючи утворенню комплексу sMAF-Nrf2 і зв'язування його з ARE. BNSe2, біогенні наночастинки Селену; ARE, антиоксидантний елемент відповіді; MMP, мітохондріальний мембранний потенціал.

Дуалізм мітохондрій виявляється в тому, що вони є основним джерелом активних форм кисню (АФО) і водночас високочутливою мішенню оксидативного стресу. Пошкодження мітохондрій призводить до біоенергетичної дисфункції і клітинної смерті як некрозом, так і апоптозом. Показано, що активація Nrf2 індуктором сульфорафаном активізує мітохондріальні антиоксиданти і захищає мітохондрії від дисфункції, а також нервові клітини від ушкодження і смерті [120].

Цікаво, що залежно від виду бактерій, які беруть участь у біогенному синтезі наночастинок, розміру часток і стабілізуючої оболонки, активація сигнального шляху проходить по Keap1–незалежному шляху активації Nrf2, що передбачає фосфорилування Nrf2 різними протеїнкіназами [360] і Keap1 залежному шляху. Частинок наноселену, отримані хімічними методами, беруть участь в антиоксидантному захисті входженням у структуру селенопротеїнів [301].

Аналізуючи спосіб введення, то пероральне введення NPs – економічно найефективніший метод прийому добавок, однак абсорбція NPs може бути утруднена абсорбційними бар'єрами травного тракту (слиз та слизова оболонка кишечника), основна функція яких полягає у захисті від потенційних патогенних мікроорганізмів чи хімічних речовин та підтриманні різного рівня рН між просвітом і слизовою оболонкою кишечника [198].

## 2.5. Поліфакторна дія наночастинок Селену

NPs можуть проходити через кишковий епітелій двома шляхами: параклітинним (між сусідніми клітинами) чи трансклітинним (через клітини) [198]. У фізіологічних умовах перший шлях обмежений вузьким діапазоном міжклітинних просторів та щільністю сполучень між епітеліальними клітинами (діаметр пор становить 0,3–1 нм) [275]. Трансклітинний транспорт NPs відбувається через трансцитоз, що починається з ендоцитозу в апікальній мембрані клітин. Надалі NPs транспортуються через клітини і вивільняються на базолатеральному полюсі [244].

Епітеліальні клітини кишечника здатні переносити NPs з мінеральними елементами, однак ємність їх обмежена. Ендоцитоз (піноцитоз чи макропіноцитоз) потребує енергії для інтерналізації NPs. Макропіноцитоз залежить від актину, однак не від рецепторів, що призводить до інтерналізації великої кількості рідини з частинками розміром менше 5 мкм [23]. На поглинання NPs впливають електричний заряд, гідрофобність поверхні та розмір [128]. Епітеліальна клітинна мембрана травного тракту складається із ліпідів, тому гідрофобні NPs більш абсорбційно ефективні, ніж гідрофільні частинки. Поглинання наночастинок розміром 100 нм у ШКТ у 15–250 разів вище, ніж у крупніших NPs [218].

Nano-Se має кращу антиоксидантну здатність, ніж інші форми Селену, зокрема селенометіонін (SeMet) за меншої токсичності [373]. Nano-Se спричинив значно вищу активність глутатіонпероксидази (GPx) у печінці поросят-сисунів за концентрації 1,0 мг Se/kg у раціоні, ніж  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  [20].

Оксидативний стрес впливає на фертильність сперматозоїдів перекисним окисненням ліпідів, що може призвести до дисфункції сперматозоїдів [42]. Дефіцит Селену призводить до виникнення аномальних мітохондрій сперматозоїдів. Додавання Nano-Se збільшує концентрацію Селену в тестікулах та активність GPx тестікулів і сперми, захищає цілісність мембрани та ущільнює утворення середньої частини мітохондрій [136].

Встановлено важливість материнського введення Nano-Se для поліпшення розвитку волосяного фолікулу та стимулювання росту плоду [266], що було пов'язано із впливом на антиоксидантний статус шкіри плоду (збільшення антиоксидантного захисту та

зменшення генерації активних форм кисню). У кашемірових кіз SeNPs позитивно впливали на кількість шерсті, підвищували активність GPx, супероксиддисмутази (SOD), вміст Селену у шкірі та сироватці крові та експресію генів, що контролюють стан шкіри [366]. Крім того, спостерігали зниження продукції малонового діальдегіду (MDA) у шкірі та сироватці, що впливало на антиоксидантний статус шкіри плодів та значно збільшувало кількість їх вторинних волосяних фолікулів. Низький рівень АФО, імовірно, активує IGF-1 та IGF-1R, що сприятливо впливає на розвиток волосяних фолікулів плоду. Крім того, надходження SeNPs підвищувало вагу плоду і плаценти [266].

SeNPs відомі своєю антимікробною активністю [66; 259; 308; 324]. Селен – важливий мікроелемент, що регулюється клітинним окисно-відновним гомеостазом [28] і є компонентом селенопротеїнів, які контролюють елімінацію АФО та специфічну ферментну модуляцію [185], дефіцит Селену спричиняє сприйнятливості до вірусних інфекцій. За інфікування мишей вірусом грипу H1N1 смертність у групі з дефіцитом Селену була в 3 рази вища, ніж у мишей, що отримували Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub> у дозі 0,5 мг Se/кг, а у мишей з низькими концентраціями Селену у сироватці крові відмічали зниження ваги тіла та нижчі рівні імуноглобулінів [366].

Синтезовані SeNPs, поверхнево-модифіковані осельтамівіром (OTV) [184], мали антивірусні властивості та обмеженням лікарської стійкості. OTV-модифіковані SeNPs, імовірно, інгібували вірулентність грипу H1N1 та показали меншу токсичність. OTV-SeNPs перешкоджали проникненню H1N1 у клітини хазяїна, інгібуючи активність глікопротеїдів вірусу грипу – гемаглютиніну та нейрамінідази. Модифіковані NPs були здатні попереджувати зараження H1N1 клітинами нирок собак і блокувати конденсацію хроматину та фрагментацію ДНК, інгібували генерацію АФО та активацію фосфорилування клітинного пухлинного антигену p53 та Akt, що свідчить про ефективний противірусний вплив щодо респіраторних захворювань [184; 366].

SeNPs проявляють антибактеріальну активність. SeNPs, синтезовані *R. eutropha*, інгібували ріст *P. aeruginosa*, *S.aureus*, *E.coli* та *Streptococcus pyogenes*, а у концентрації 500 мкг/мл SeNPs інгібують ріст патогенних грибів *Aspergillus clavatus*, водночас

антимікробна ефективність SeNPs може бути співставна з антибіотиком ампіциліном [266]. SeNPs, синтезовані *E. faecalis*, можуть використовуватися як антистафілококові елементи для профілактики та лікування інфекцій *S. aureus* [324]. SeNPs із застосуванням каркасів біоактивного скла (45S5Bioglass) та полі(молочно-со-гліколевої кислоти) (PLGA) (45S5Bioglass / SeNPs та 45S5Bioglass/ PLGA /SeNPs) показав значну антибактеріальну активність щодо до грам-позитивних бактерій *S.aureus* та *Staphylococcus epidermidis* [308].

У дослідженні [368] представлено антибактеріальну дію наночастинок Qe/CdSe/ZnS (кверцетин/селенід кадмію/ сульфід цинку) (QCZNPs) на лікарську резистентність кишкової палички та *B. subtilis in vitro*. QCZNPs мали ефективнішу антибактеріальну активність, аніж Qe чи CdSe NPs. Дослідження *in vitro* [272] показало, що селенові покриття на полікарбонатних медичних пристроях значно інгібували ріст *S. aureus* до 27 % порівняно з непокритою поверхнею.

Антимікробна активність SeNPs залежить від способу їх синтезу. Оцінено антимікробну ефективність сферичних біогенних селенових наноструктур, вбудованих у органічний матеріал, що виробляється *B. mycooides* SelTE01, порівняно з двома різними класами хімічних SeNPs, отриманих з використанням L-цистеїну чи аскорбінової кислоти [201]. Біогенні SeNPs показали однаково ефективну антибіоплівкову активність щодо штамів *P. aeruginosa* та *S. aureus*. Хімічно синтезовані SeNPs у найвищій протестованій концентрації (2,5 мг/мл) показали помірну антимікробну активність. Повідомлено про значно сильніший антимікробний ефект SeNPs, синтезованих грам-негативними *S. Maltophilia* та грам-позитивними *B. Mycooides* [49] порівняно із синтетично приготованими. Обидва біогенні типи NPs були активні за низьких мінімальних інгібувальних концентрацій щодо низки клінічних ізолятів *P. Aeruginosa*. Після впливу на дендритні клітини та фібробласти людини трьох SeNPs не спостерігали втрати життєздатності клітин, підвищеного вивільнення АФО та значного збільшення секреції прозапальних та імуностимулювальних цитокінів, що свідчить про надійність застосування SeNPs у медицині, самостійно чи у комбінації із традиційними антибіотиками для інгібування росту клінічних ізолятів *P. aeruginosa*.

SeNPs показали протипухлинну активність [146; 187], мають високий потенціал у хіміотерапії раку [368; 371] та як носії лікарських засобів [32; 33; 59]. Протипухлинні ефекти SeNPs опосередковані їх здатністю інгібувати ріст ракових клітин через індукцію зупинки клітинного циклу в S-фазі [4; 303; 304]. Індукція зупинки клітинного циклу на S-фазі опосередкована дерегуляцією білкового комплексу eIF3 [201]. Клітинна мембрана впливає на спричинену SeNPs токсичність у ракових клітинах. Лікування SeNPs змінює біомеханічні властивості ракових клітин, зокрема знижує силу адгезії та модуль Юнга [201]. Доведено, що SeNPs забезпечують кращу селективність між нормальними та раковими клітинами, ніж  $Se^{4+}$  за аналогічних концентрацій [90]. SeNPs можуть селективно інтерналізуватися раковими клітинами ендцитозом та індукувати апоптоз клітин запуском шляхів апоптичної трансдукції сигналу [161; 205]. Nano-Se має вищу протиракову ефективність порівняно з іншими сполуками Селену [185], ключовим механізмом якої є індукція глутатіон-S-трансферази (GST) Селеном [373]. Активність GST у разі введення Nano-Se збільшилась набагато раніше і помітніше, ніж за SeMet та селеніту.

Нові селензаміщені гідроксиапатитні NPs (SeHAN) можуть стати протираковим засобом, що забезпечує перевагу виживання та нижчу токсичність для моделі гепатоцелюлярної карциноми у голих мишей [371], а збагачені SeNPs *Lactobacillus brevis* значно збільшують цитотоксичність природних клітин-кілерів, впливають на реакції гіперчутливості уповільненого типу, збільшують тривалість життя та зменшують метастазування пухлини [151].

Окрім прямих протиракових ефектів, SeNPs були призначені як потенційні носії протиракового доставлення ліків [4; 303; 304]. Основним чинником, що сприяє цитотоксичності ліків на основі наноматеріалів, є клітинне поглинання [94]. Нанорозмір цих матеріалів дає змогу ефективно поглинати клітини різних типів та вибірково накопичувати ліки в місцях призначення. Як і інші хіміотерапевтичні засоби, ефективна цитотоксичність наноматеріалу на основі лікарських засобів потребує високого рівня накопичення всередині ракових клітин [92]. Наноматеріали мають тенденцію накопичуватися у ракових клітинах у процесі пасивного націлювання і часто є «наноносіями» для хіміотерапії

[257]. Крім того, використання різних декораторів поверхні збільшує клітинне поглинання та протиракову ефективність наноматеріалів [161].

Вплив Nano-Se на параметри окисного стресу порівнювали з ефектом органічно зв'язаного селену. Виявлено, що Nano-Se має порівняну ефективність у збільшенні активності GPx у плазмі мишей, як SeMet, однак демонструє значно нижчу токсичність. Результати дослідження свідчать, що Nano-Se можна вводити як антиоксидант зі знизеним ризиком токсичності Селену [303]. Підвищена регуляція селеноферментів елементним Nano-Se також порівняна з ефектом селеніту та Se-MetSeCys, зі значним зниженням гострої токсичності [52].

Досліджено вплив SeNPs на експресію білків теплового шоку (HSP) та гена HSP90 як додаткових параметрів окисного стресу [197]. Посилення кисневого обміну зумовлює утворення АФО [27]. Інтенсивне тренування рисаків може призвести до окисного стресу, утворення АФО та, унаслідок, до пошкодження ліпідів, білків і ДНК [355]. Крім адаптивних змін у захисних ферментах (SOD, каталаза [355], GPx [258]), оксидативний стрес у клітинах, як відомо, зумовлює збільшення виробництва стресу чи HSP [355]. Експресія HSP є адаптивним механізмом проти порушення клітинного гомеостазу [27] та цілісності [75; 85] під час фізичних вправ.

SeNPs є перспективним засобом перевірки хронічної токсичності, зумовленої впливом важких металів. SeNPs, синтезовані з використанням екстракту листа *T. arjuna* [136], виявили захисний ефект SeNPs для лімфоцитів людини, оброблених арсенітом ( $As^{3+}$ ), що надалі можна використовувати для мінімізації зумовленого арсеном синтезу АФО, пов'язаного із токсичною небезпекою в районах із забрудненими арсеном ґрунтовими водами.

Виявлено захисну здатність SeNPs щодо спричиненої шестивалентним хромом тиреотоксичності [151]. Токсичний ефект унаслідок кисневого пошкодження, зумовленого внутрішньочеревним введенням щурам однократної дози дихромату калію ( $K_2Cr_2O_7$ , 60 мкг/кг), проявлявся значним зниженням рівнів вільного  $T_3$  (трийодтироніну),  $T_4$  (тироксину) та глутатіону, а також значним підвищенням рівнів активності CAT, SOD та вмісту MDA. Введення SeNPs сприяло корекції

гормональних рівнів та біомаркерів окисного стресу.

Селен проявляє захисну дію щодо зумовленої кадмієм нефротоксичності [25]. Двотижневе пероральне введення  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  на тлі введення Cd у сублетальній дозі знижує перекисне окиснення ліпідів та відновлює активність GPx та SOD у нирках. Додатки Селену сприяли накопиченню ниркового Cd у вигляді NPs CdSe та/чи сульфиду кадмію (CdS) (розміром приблизно 62 нм), що свідчить про здатність Cd індукувати біосинтез червоних флуоресцентних NPs CdSe та CdS у нирках. Зниження Cd-індукованої ниркової токсичності введенням Селену, ймовірно, пов'язано з його здатністю зв'язувати Cd у нанорозмірних нерозчинних та флуоресцентних комплексах, що свідчить про зниження зумовленого кадмієм окисного стресу комплексоутворенням Cd з Se чи S на нанорозмірному рівні.

Хронічний окисний стрес знижує реакцію нейтрофілів на респіраторний вибух [38]. Nano-Se, що має імуностимулювальний потенціал [151], сильніший та ефективніший у підтриманні системи антиоксидантного захисту порівняно із  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ , що ґрунтується на збільшеній хемотоксичній активності та активності нейтрофілів дихального вибуху [266].

Нанорозмірний Селен позитивно впливає на ферментацію рубця та збільшує конверсію поживних речовин [259], на біохімічні показники органів та тканин [14]. Синтезовані *Lactobacillus spp.* (*Lactobacillus plantarum* та *Lactobacillus johnsonii*) SeNPs знижують життєздатність *C. albicans*, що може бути використано у пробіотичних препаратах [177].

Наноструктуровані ліпідні носії з покриттям із Селену (SeNLC) підвищують пероральну біодоступність та посилюють гіпоглікемічну дію берберину та антидіабетичну дію фітопрепаратів [259]. Nano-Se ефективний у лікуванні ожиріння печінки, що є ознакою метаболічного порушення молочних корів одразу після отелення [126] і призводить до смертності без належного лікування у 25 % випадків. Повідомлено також [99] про вплив Nano-Se на терапію FLD у самців щурів лінії Wistar.

Попри дедалі більшу зацікавленість у SeNPs та широкий спектр позитивних ефектів, існують сумніви щодо їх токсичності та використання у клініці. Введення Селену може попередити рак та знизити його захворюваність самостійно [192] та у комбінації з



хіміотерапевтичними та гормональними препаратами [356], нанотехнології поліпшують профіль розподілу протиракових препаратів у тканинах і клітинах [94], зменшують побічні ефекти [379] та посилюють апоптоз ракових клітин [356]. Селен проявляє вузьку межу між корисними та токсичними ефектами, ефективна його доза як протиракового засобу наближається до межі токсичності. Однак вплив Селену на здоров'я залежить не тільки від його концентрації, але й від хімічної форми [126]. Елементарний Nano-Se є менш токсичним порівняно з SeMet та Se-MetSeCys [303] зі співставною ефективністю у регуляції рівнів селеноферментів та Селену у тканинах.

SeNPs ефективніше за органічні та неорганічні селеносполуки видаляють вільні радикали *in vitro* [52], а їх токсичність *in vivo* у 4–6 разів нижче, ніж у SeMet та Se-MetSeCys [52]. Вища токсичність селеніту, SeCys та SeO<sub>2</sub> пов'язана з їх здатністю ініціювати окиснення толових груп білків [39], що може призвести до зміни активності ферментів із сульфгідрильною групою [284]. Селеніт інтенсивніше за Nano-Se знижує рівень GPx у печінці, збільшує вироблення MDA, знижує активність SOD та CAT у печінці [52]. Nano-Se корегує гострі важкі ураження печінки, проявляючи меншу власну токсичність [303]. Крім того, мікросфери SeNPs є ефективнішими та безпечнішими, порівняно з іншими формами [28], як і біметалеві (Ag-Se) NPs [223]. Nano-Se також є менш токсичним, аніж білок з високим вмістом Селену [223]. Відповідно, SeNPs мають ширший діапазон між корисними та токсичними ефектами і можуть бути потенційним хіміопрофілактичним засобом з пониженим ризиком токсичності [84].

У дослідженні на моделях ссавців [127] більш вираженою токсичність була за використання неорганічного селену (Na<sub>2</sub>SeO<sub>4</sub>, NaHSeO<sub>3</sub>), ніж після підгострого застосування Sel-Plex (природного джерела органічного селену, що складається переважно із амінокислот (SeCys, SeMet), що виробляється *S. cerevisiae*), Nano-Se (синтезується штамами йогурта *L. acidophilus S.thermophilus* та *L. casei*) чи LactoMicroSe (збагачений Селеном порошок йогурту *L. acidophilus S.thermophilus* та *L. casei*). Токсичність видів Селену знижувалась у порядку: селенат > селеніт > нано-Se > Sel-Plex > лакто-MicroSe [255].

У дослідженнях щодо токсичності Nano-Se для водних

організмів отримано суперечливі результати [34], що пов'язано із багатостороннім (дієтичним та водним) впливами. Однак у дослідженнях [34] використовували хімічно приготовані NPs, біогенний нано-Se [212] є менш токсичним, як і SeNPs [304], виділені новим способом із грам-позитивних бактерій *B. licheniformis* JS2.

Отже, технічно модифікуючи наночастинки, отримані різними методами, можна застосовувати SeNPs як кормову добавку та контролювати ефекти, що вони здійснюють на організм [329]. Досліджуючи проблеми традиційних форм кормового Селену та переваги SeNPs, механізми проходження наночастинок через слизову оболонку кишечника та особливості їх перорального застосування, результати доводять, що важливістю Селену є регуляція у складі селенопротеїнів фізіологічних процесів, вплив на продуктивні та репродуктивні властивості. Корекція його вмісту у раціоні попереджує низку селенодефіцитних захворювань, а Селен у наноформі є найдоцільнішим для застосування через високу біодоступність та низьку токсичність, що є особливо актуальним.

Мікроорганізми за наявності високих концентрацій металів розробили специфічні механізми адаптації для зниження їх токсичності, що передбачає зміну хімічної природи металу [154]. Це призводить до утворення наночастинок відповідного металу, які є “побічним продуктом” механізму адаптивного захисту. Такий “зелений” синтез може бути використано як альтернативу фізичним та хімічним методам їх отримання [195].

Впродовж останніх десятиліть лактобацили широко застосовують як пробіотики у продуктах і кормах для здорового харчування та годівлі тварин і птиці. Створення пробіотиків, збагачених Селеном, бактерій, обумовило неабиякий інтерес через властивості Селену (Se), що входить до складу щонайменше 30 селенопротеїнів, що забезпечували активність імунної системи та впливали на тривалість життя. Селен входить до складу глутатіонпероксидази [53], тиреоредуктази [221] та селеноцистеїну 21-ї амінокислоти, яка бере участь у біосинтезі цистеїну (Cys) та реакціях, що знижують процеси окиснення у людини та бактерій.

Однак між концентрацією Se є вузький діапазон, в якому він важливий, і надає токсичну дію. Добова норма для Se у складі

селеноцистеїну становить 60 мкг/добу для жінок і 70 мкг/добу для чоловіків [221]. У високих концентраціях (900 мкг/добу) Селен стає надзвичайно токсичним [48]. Препарати Se у вигляді L-селенометіоніну швидко і повністю засвоюються організмами і зумовлюють мінімальні побічні ефекти. Селенометіонін (Se-Met) доданий у сайт метіоніну у різних білках і забезпечує регуляцію ендокринної системи, однак Se-Met не синтезується в організмі [277]. У зв'язку з цим велику увагу приділяють біодоступним формам Se, зокрема біоселену, які можна отримати за допомогою пробіотичних мікроорганізмів.

Нині широко застосовують для екологічного «зеленого» синтезу бактерії, зокрема *L. plantarum* та *B. subtilis*. *B. subtilis* використовують як підхід до детоксикації селенатів у селеніті та відновлення селену й утворення елементарного Селену ( $Se^0$ ) та/або наночастинок Селену (SeNPs) [91; 92; 314]. *B. subtilis* здатна здійснювати реакції окиснення/відновлення завдяки специфічному селеноензиму – метилтрансферазі селену та редуктазі оксиду селену, які мають певну гомологію з арсенатом зі скороченнями *B. subtilis* 168 [270; 269].

Крім того, було показано, що бактерії видів *B. subtilis* мають гомологи NifS (азотфіксація) системи *Azotobacter vinelandii* [312]. Гомологи NifS мають загальне значення у мобілізації сірки для синтезу «азотфіксуючої» системи кластерів Fe-S, які підтримують внутрішньоклітинний окисно-відновний гомеостаз. Скупчення генів *nifS* у прокариотів та еукаріотів мають високий ступінь секвенування, хоча гени мають різноманітні функції. Наявність гена, подібного до *nifS*, виявлено для бактерій виду *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus*. Отже, продукт гена, схожого на *nifS*, як *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus*, згідно з послідовностями, був на 33 % гомологічним продуктом гена *nifS* *B. subtilis*. Наявність гена, подібного *nifS*, *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus* представляє інтерес, оскільки білок NitFS *Azotobacter vinelandii* разом із селеноцистеїном є частиною системи генерування  $Se(0)$ , здатної замінити селенід для біосинтезу селенофосфату *in vitro* [306]. Отже, показано, що *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus* LB-12 виявив здатність концентрувати Se внутрішньоклітинно у вигляді наночастинок [194]. Наявність генів, схожих на *nifS*, в *Azotobacter vinelandii*, що фіксує азот, а також у *B. subtilis* *L. bulgaricus* та

*S. cerevisiae*, які не фіксують азот, доводить, що продукти гена NifS зберігалися під час еволюції. Показано, що деякі гомологи NifS каталізують однотипні реакції, тобто видалення атома сірки або селену з L-цистеїну або L-селеноцистеїну з отриманням L-аланіну. Білки NifS діють як на L-цистеїн, так і на L-селеноцистеїн [145].

Водночас кілька ферментів, що беруть участь у метаболізмі сірки, також діють на аналоги Селену субстратів [106]. Отже, серед білків NifS, до складу яких входить селеноцистеїнелаза (SCL) (EC 4.4.1.16) та цистеїну десульфураза, а саме SCL, вважають фермент, що розкладає лише L-селеноцистеїн. Показано функцію селеноцистеїну (Se-Cys) у синтезі специфічних ферментів селену [48]. Отже, селенопротеїни, зокрема формаатдегідрогеназа *Escherichia coli*, містять залишки селеноцистеїну. Селеноцистеїл-tRNASec необхідний для біосинтезу цих селенопротеїнів.

Селенофосфат є високореакційною сполукою, що містить селен, і донором селену для отримання селеноцистеїл-tRNASec. Селенофосфат синтезується з селеніду та АТФ, каталізатором реакції є селенофосфатесинтетаза. Lacomriere і Stadtman [145] виявили, що заміна селеніду NifS та L-селеноцистеїном в аналізі селенофосфатесинтетази *in vitro* призвела до збільшення швидкості утворення селенофосфату, що вказує на те, що Селен, отриманий з L-селеноцистеїну під дією NifS, кращий субстрат, ніж селенід для селенофосфатесинтетази. Тобто для *E. coli* донором селену, необхідного для перетворення серину в селеноцистеїн-tRNASec, був селенофосфат. Селенофосфат – багате джерело енергії, де мікроелемент Селену безпосередньо пов'язаний з атомом фосфору.

Було встановлено, що кишкова паличка здатна продукувати специфічні білкові типи (*AdhP*, *Idh*, *OmpC* and *AceA*), які пов'язані з синтезом SeNPs і відповідають за генерування однорідних SeNPs [64]. Окрім того, ці численні групи мікроорганізмів здатні зводити токсичні розчинні форми Se(VI)/Se (IV) до менш токсичних нерозчинних Se<sup>0</sup>, видимих як червоні наночастинки – SeNPs. Виявилось, що SeNPs, отримані мікроорганізмами, мають негативний дзета-потенціал, що спричиняє невелику тенденцію агрегації, які виявляють більшу стійкість до підтримання ступеня дисперсності [243].

Серед бактерій, здатних знижувати вміст Se (IV), було проведено розподіл альфа-, бета-, гамма-, дельта-протеобактерій та

фімікутетів [146; 243; 274]. Метаболізм Селену відбувається за допомогою селенофосфатної синтетази [291] і селеноцистеїн синтази (SecS). Селенофосфатна синтетаза генерує донор селену для біосинтезу Se-Cys еубактерій [315]. Se-Cys може метаболізуватися білками, залежними від піридоксального фосфату, селеноцистеїналазою, щоб вивільнити елементарний Селен [145].

SeNPs утворюються не лише в аеробних та анаеробних умовах, але й з'являються в цитоплазмі, периплазмі та/або зовнішніх клітинах різних бактерій [179], передбачаючи різні механізми відновлення Se(IV). Утворені мікроорганізмами, Se<sup>0</sup> або SeNPs можуть вивільнятися клітинами, лізисом клітин або везикулами.

У біологічному аспекті значну увагу привертають бактерії виду *B. subtilis*, які за аеробного вирощування за наявності селеніту здатні утворювати сферичні SeNPs [77]. Для опису механізму мікробного синтезу SeNPs було запропоновано різні гіпотези. Це, насамперед, двоступеневий процес відновлення від (SeO<sub>4</sub><sup>-2</sup>) до (SeO<sub>3</sub><sup>-2</sup>) з подальшим накопиченням нерозчинного елементарного Селену (Se<sup>0</sup>) за допомогою каталізаторів – редуктази селену та селену [293]. Отже, грам-позитивні бактерії та грам-негативні мікроорганізми можуть мати різні механізми зниження вмісту селеніту [118].

Однак передумовою високої толерантності до селеніту може бути високий рівень цитоплазматичних молекул, що несуть дисульфід, які діють як каталізатори відновлення дисульфідів та функціональна система захисту від окисного стресу. Окиснення низки органічних субстратів (наприклад, ацетат, лактат, піруват, гліцероланд-етанол) або водню може бути пов'язане з відновленням арсенату та селенату, однак використовуваний донор відрізняється за видами. Відомо, що периплазматичний SER (селенатредуктаза) та пов'язані з мембраною арсенати мікроорганізмів містять молібден [270].

Система детоксикації селенових бактерій виду *B. subtilis* залежить не від акцепторів електронів нітриту чи сульфату, а від субстрату. Для *B. subtilis* характерне скупчення гранул Se<sup>0</sup> у клітині або між клітинною стінкою та плазматичною мембраною [92].

Однак присутність гранул селену спостерігали тимчасово, при збалансованого зростання клітин *B. subtilis*, які були адаптовані до

селенітовмісного середовища; наявність джерел Селену не була очевидною. Для утворення відкладень SeNPs з 1 мМ розчину селеніту в культивованому середовищі *B. subtilis* не потрібно створювати збалансований ріст клітин. Поява та утворення SeNPs можуть спричинити лікування лізоцимом *B. subtilis* [91]. Відсутність накопичення SeNPs у внутрішніх відділеннях *B. subtilis* може сприяти накопиченню селенензимів. Властивість культур *B. subtilis* накопичувати  $Se^0$  у вигляді SeNPs у внутрішньоклітинному середовищі, відновлювати дисиміляцію селеніту можна використовувати не лише для біологічного очищення, але і для продуктів SeNPs.

Мікробне відновлення сполук Селену відбувається як у периплазматичному просторі (внутрішньоклітинному), так і позаклітинному з утворенням біогенних елементарних наночастинок Селену (BioSeNPs), які є стійкими і залишаються в колоїдній суспензії впродовж тижнів [76].

Природно, мікроорганізми здатні засвоювати елементарний Селен ( $Se^0$ ) [194] до утворення органічних сполук селену (Se-Cys, Se-Met) [194; 269]. У зв'язку з цим слід виділити вплив наночастинок Селену на біологічні властивості *B. subtilis* IMV B-7392, що генетично пов'язано з *B. subtilis* 168, для створення нових біологічних BioSeNPs як харчових добавок, кормових добавок або харчових рослин.

Селен відомий антиоксидантною активністю та участю в оптимізації редокс-потенціалу, репродуктивних процесах, метаболізмі гормонів щитовидної залози, розвитку м'язів та антиканцерогенезі [215; 279]. У формі Nano-Se сприяє вищому утриманню Se через менші розміри та більшу біодоступність [28]. Nano-Se показав кращі результати щодо збільшення маси тіла порівняно з селенітом натрію у раціонах бройлерів [279]. Подібні результати спостерігали також за додавання до основного раціону 0,3 мг/кг Se у вигляді наноелементарного Se, натрію селеніту або селеновмісних дріжджів [50]. Доповнення нано-Se (0,2, 0,3, 0,4 та 0,5 мг/кг) у раціоні бройлерів покращувало показники росту, імунні функції та післязабійні показники птиці, не впливаючи на внутрішні органи. Поєднання пробіотиків та наночастинок Se також сприяло поліпшенню росту, жирнокислотного профілю скелетних м'язів та вмісту  $\alpha$ -токоферолу в сироватці крові

бройлерів [268]. Окрім того, нано-Se оптимізував антиоксидантний статус через вплив на активність антиоксидантних ензимів та підвищив рівень IgG та IgM порівняно з органічними та неорганічними сполуками Se в умовах окисного стресу [11] у курей та термічного стресу [209] у бройлерів за одночасного покращення показників росту та імунітету, активізуючи експресію генів цитокінів.

Аналізуючи дані літератури та власних досліджень встановлено вплив різних форм Селену на метаболічні процеси в організмі курей та перепелів, що, ймовірно, обумовлено дією елемента на чинники транскрипції [208]. Вважається, що окисний стрес активує низку чинників транскрипції / шляхів, зокрема Nrf2, NF- $\kappa$ B, AP1, TP53, HIF-1 $\alpha$ , HSF1, PPAR- $\gamma$ , MAPK, FoxO, NOTCH, CREB, CREB1, SP [333]. Активація цих чинників транскрипції пов'язана з експресією понад 500 різних генів [333]. Вони модулюють антиоксидантну захисну мережу, впливають на генерацію АФО та антиоксидантні ензими, які є критично важливими для адаптації організмів до різних стресів. Зокрема Nrf2 є чутливим головним регулятором сигналів, пов'язаних з окисним стресом, відповідальним за адаптивні реакції на стрес [141]. Очевидно, що Nrf2 виконує життєво важливу функцію адаптації до окисного стресу внаслідок індукції експресії різних захисних молекул [157]. Активація Nrf2 відповідає за регуляцію низки процесів, методом прямої інактивації окисників, підвищення рівня синтезу GSH, Trx та NADPH, посилення експорту токсинів через транспортери мультиреакцій, інгібування опосередкованого цитокінами запалення, посилення розпізнавання, відновлення та видалення пошкоджених білків, збільшення шаперонів та регулювання посттрансляційних модифікацій білка [241].

Дослідженнями встановлено, що біонаноселен ефективно впливає на активність основних антиоксидантних ензимів першої лінії антиоксидантного захисту, зокрема, SOD, каталазу та глутатіонзалежні ферменти. Їх активація відбувається завдяки Nrf2. Ці ензими знешкоджують вільні радикали на місці їх утворення. Оскільки супероксидний радикал є основним радикалом у біологічній системі, його ефективне видалення є головним завданням першого рівня антиоксидантного захисту [315]. Однак у результаті дії SOD утворюється H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, який переважно

знешкоджується GPx [314; 317]. Глутатіон (GSH) – найпоширеніший небілковий тіол клітин, який контролює окисно-відновний баланс та сигналізацію, регулює чинники транскрипції та експресію генів та багато інших важливих клітинних шляхів / процесів, зокрема епігенетичні механізми [116].

Для синтезу глутатіонзалежних ензимів необхідний GSH, який є трипептидом, утвореним із L-глутамату, L-цистеїну та гліцину. GSH каталізує утворення глутатіону глутаматцистеїнлігаза (GCL), яка є обмежувальним чинником біогенезу GSH [70]. Регульований Nrf2 синтез GCL має велике значення для ефективності антиоксидантної захисної системи. Дійсно, GSH синтезується винятково в цитозолі та компартменталізується в різних органелах, зокрема ядрах, ендоплазматичному ретикулумі та мітохондріях. Ядерний GSH бере участь у збереженні білків, які задіяні у відновленні ДНК та транскрипції генів. Окрім того, мітохондріальний GSH зберігає цілісність мітохондрій, контролюючи генерацію АФО мітохондрій та апоптотичну сигналізацію [262]. Отже, клітинний GSH є основним регулятором різних біологічних процесів, зокрема синтезу ДНК та білків, впливаючи на ріст та проліферацію клітин, апоптоз, імунітет, транспорт амінокислот, метаболізм / детоксикацію ксенобіотиків та ендогенних окиснювачів, окисно-відновну передачу сигналу тощо. З одного боку, тіолова група GSH може безпосередньо реагувати та детоксифікувати низку АФО, зокрема  $H_2O_2$ , супероксидний аніон, гідроксильні радикали, алкоксильні радикали та гідропероксиди [262]. З іншого боку, існує низка білків із GSH-залежною гідропероксидазною активністю [82]. Важливо, що в стресових умовах GSH виконує життєво важливу функцію як окисно-відновний буфер (GSH / GSSG) [82], що контролює редокс-потенціал живих клітин, запобігає втраті білкових тіолів і забезпечує оптимальне окисно-відновне середовище для сигналізації [122], або глутатіонуванням білка (безпосередня модифікація залишків білкового цистеїну додаванням GSH), або за допомогою очищення пероксиду гідрогену [104].

Встановлено вплив різних форм Селену на морфометричні показники кишечника курчат-бройлерів. Як відомо, шлунково-кишковий тракт проявляє захисний механізм, що передбачає фізичні бар'єри та специфічні умови середовища [318]. Це



наявність слизової оболонки, клітини якої характеризуються великою швидкістю оновлення, що запобігає колонізації патогенними мікроорганізмами. Захисні властивості муцину попереджають проникнення мікроорганізмів та їх прикріплення до ворсинок кишківника. Підтримання у залозистому шлунку та тонкому відділі кишківника кислого середовища є несприятливим чинником для розвитку патогенної мікробіоти, а наявність кисню блокує розвиток аеробних бактерій [9]. Окрім того, у кишківнику розміщено власні компоненти імунної системи, зокрема, антимікробні пептиди, лізоцим, муцин, синтез якого регулюється цитокінами, бактеріальними продуктами та чинниками росту. Імуноглобуліни, що продукуються у кишківнику, сприяють успішному антимікробному захисту, а лімфоїдна тканина розпізнає чужорідні антигени та здійснює відповідь за участю чинників вродженого та набутого імунітету. Ще одна група чинників, які сприяють захисним властивостям – це синергічна мікробіота, їх бактеріофаги та продукти життєдіяльності, зокрема бактеріюцини та коротколанцюгові жирні кислоти [315].

У результаті досліджень встановлено, що додавання до раціону перепелів біогенного наноселену з пробіотиком сприяло достовірному збільшенню у тканинах печінки вмісту відновленого глутатіону та HS-групи білків. Селеніт натрію з пробіотиком та біогенний наноселен з пробіотиком сприяли достовірному підвищенню активності ГПО та ГР. Відомо, що співвідношення GSH / GSSG є основним показником клітинного редокс-потенціалу і відображає окисно-відновний баланс. В умовах окисного стресу знижений редокс-потенціал (співвідношення GSH / GSSG) спричиняє S-глутатіонування білка: змішане утворення дисульфідів між реактивними тіолами та GSH, змінюючи фізіологічні функції уражених білків. Насправді аномальне білкове S-глутатіонування пов'язане з різноманітними шкідливими клітинними змінами, зокрема агрегація білка, деградація білка, апоптоз та дисфункція мітохондрій [261].

Окисно-відновна система тіолу, що складається з системи глутатіону (глутатіон / глутатіонредуктаза / глутатіонпероксидаза) та тіоредоксинна система (тіоредоксин / тіоредоксинпероксидаза (пероксиредоксини) / сульфїредоксин / тіоредоксинредуктаза) є основними компонентами системи регулювання окисно-відновного

гомеостазу [292; 138; 224; 382]. Система тіоредоксинів бере участь у окисно-відновній регуляції експресії генів, що регулюють різні клітинні функції, зокрема синтез дезоксирибонуклеотидів (синтез та відновлення ДНК), біосинтез білка, дію гормонів та цитокінів, апоптоз тощо [202]. Регульований Nrf2 синтез основних компонентів тіоредоксинової системи є основним елементом антистресової стратегії в клітинах.

Тіоредоксин (Trx) птахів – білок, що містить 105 амінокислот з молекулярною масою 11700. Виявлено, що підвищена експресія Trx у фолікулах яєчників перепелів пов'язана з високими показниками несучості [367]. Показано, що Trx експресується в товстій кишці курей [359]. Харчові добавки Селену (0,4 мг/кг) підвищували активність TrxR у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки, печінки та нирок [248]. Тимчасом дефіцит Se знижував експресію / активність TrxR у щитовидній [188] та підшлунковій залозах [388], жировій тканині [186], нирках [364] та слизовій оболонці дванадцятипалої кишки [347]. Результати досліджень узгоджуються з даними літератури щодо протекторної дії сполук Селену.

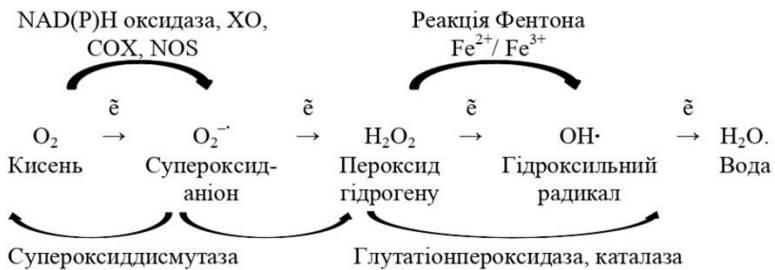
## **2.6. Наночастинки діоксиду церію як унікальний поліфункціональний антиоксидант та модулятор сигнальних шляхів у клітині**

Церій (Ce) – рідкоземельний елемент (порядковий номер 58), який належить до лантаноїдів. Унікальність Церію (електронна конфігурація  $4f^15d^16s^2$ ) обумовлена тим, що він може існувати у різних станах окиснення ( $Ce^{3+}$  та  $Ce^{4+}$ ), на відміну від більшості рідкоземельних металів, які переважно існують у тривалентному стані [76; 106; 168; 213; 246]. Сам церій не має біологічного значення в фізіології ссавців, однак розчинні солі  $Ce^{3+}$  традиційно використовують у біомедичних цілях через їх бактеріостатичну, бактерицидну, імуномодуляторну та протипухлинну активність [55; 56; 336]. Нанодисперсний діоксид церію (НДЦ) застосовують у процесах механічного полірування, розробленні антикорозійних покриттів для металів і сплавів та каталізаторів окиснення дизельного палива [8]. Посилився фундаментальний та практичний інтерес до розроблення та застосування наночастинок як потенційних каталітичних антиоксидантів у біології та медицині [55; 60; 174; 231; 385; 265; 385].

Біологічна активність наночастинок діоксиду церію визначається його кисневою нестехіометрією, яка залежить від розміру наночастинок і поверхневого ліганду [246]. Високий ступінь біосумісності, низька токсичність і каталітична активність нанодисперсного діоксиду церію дає змогу розглядати його як перспективний наноматеріал для біомедичного застосування [15; 119; 232; 246; 295; 313; 385]. Однак нині всі можливі механізми його біологічної активності є мало вивченими.

Різні міметики з подібним ефектом можуть мати окремі якості, що дає змогу створювати різноманітні біологічно активні речовини з таким ефектом, але зі специфічними особливостями і можливостями застосування [10; 317]. Їх дія на рецептори призводить до активації чи пригнічення функції клітин [10].

Існують повідомлення про функцію нанокристалічного діоксиду церію щодо захисту від оксидативного стресу [8; 391]. Більшість живих організмів на Землі у своїй життєдіяльності не обходяться без споживання кисню. У результаті ланцюжка реакцій одноелектронного відновлення кисню у тваринних і рослинних клітинах утворюються активні форми кисню, утворення і руйнування яких у клітинах живих організмів проходить за схемою:



NAD(P)H оксидаза, циклооксигеназа (COX), ксантинооксидаза (XO) і синтетаза оксиду азоту (NOS) відповідальні за утворення супероксид-аніонів, частина з яких вивільнюється з електронно-транспортного ланцюга [249], пошкоджує білки та сприяє утворенню ще більш реакційноздатних пероксидних радикалів [8; 249]. Супероксид-аніони під дією ферменту супероксиддисмутази (SOD) перетворюються в пероксид гідрогену. У присутності іонів перехідних металів (наприклад, Феруму) пероксид гідрогену

здатний вступати в реакції Фентона і Габера-Вейса з утворенням високореактивного гідроксильного радикала. Останній окиснює майже всі органічні молекули – білки, нуклеїнові кислоти та інші біополімери, відриває іони гідрогену від молекул ненасичених жирних кислот й ініціює ПОЛ. Пероксид гідрогену за дії ферментів глутатіонпероксидази і каталази розпадається до води і кисню, минаючи стадію утворення гідроксильного радикала [207; 249].

Необхідний рівень активних форм кисню в організмі регулюють антиоксидантні ферменти; в разі дисбалансу між продукцією АФО і концентрацією ензимів розвивається оксидативний стрес (ОС). Неферментативні компоненти антиоксидантної системи (вітамін А і Е, деякі білки, глутатіон) [8] забезпечують ще одну ланку захисту організму від АФО; дисфункція будь-якої з яких теж призводить до оксидативного стресу. ОС виникає під впливом психологічних стресів, екзо- та ендогенних інтоксикацій, техногенних забруднень навколишнього середовища та іонізуючого випромінювання (останнє призводить до утворення гідроксильних радикалів внаслідок радіолізу води в клітинах). ОС бере участь у патогенезі понад 100 різних захворювань [76; 207; 253]. Під час старіння здорового організму виникає віковий ОС внаслідок зниження активності природної антиоксидантної (ферментативної) системи, а також у зв'язку зі збільшенням концентрації продуктів пероксидного окиснення ліпідів та вільних радикалів, утворених внаслідок модифікуючого впливу ліпопероксидів [8]. У разі порушення захисної (антиоксидантної) системи організму або за значного підвищення рівня екзогенних АФО необхідний сторонній регулятор, який здатний виконувати функцію ферменту або антиоксиданту [117; 207; 249]. Доведено, що нанокристалічний діоксид церію може виступати в якості оксидоредуктаз – ензимів, що регулюють окисно-відновні процеси в біологічних системах [55; 77; 232]. Імовірно, НДЦ має оберігати клітини від руйнування за впливу несприятливих чинників, що зумовлюють ОС.

Киснева нестехіометрія і пов'язана з нею можливість участі НДЦ в окисно-відновних процесах у живих клітинах, а також здатність до ауторегенерації забезпечує високу ефективність його застосування [142; 246]. Для НДЦ показана УФ-захисна дія, різна за ефективністю для окремих тканин [391], перспективність

застосування за терапії пухлинних процесів [8], поліпшення якості життя [286]. НДЦ має антивірусну [8], пробіотичну та антибактеріальну [133] дію.

Розроблення високоєфективних небілкових аналогів ензимів є актуальним завданням сучасної медицини, біології та сільського господарства. Нині створено кілька типів штучних ферментів, що замінюють природні аналоги [10; 129; 232; 344]. Природні ензими і штучні каталізатори мають багато спільного: вони прискорюють протікання реакції та здатні до регенерації [10; 317]. Зазвичай основна відмінність природних ензимів від штучних каталізаторів полягає в швидкості перебігу реакцій. водночас природні ензими, на відміну від штучних, потребують особливих умов навколишнього середовища, зокрема певної температури та реакції середовища [119]. Застосування ферментів-міметиків на основі наноматеріалів створює можливість зниження витрат на їх синтез, підвищення каталітичної активності та стабільності в жорстких умовах [10; 344]. Окрім того, поверхня наноматеріалів може мати більше каталітичних об'єктів (сайтів), тимчасом природні ферменти містять лише одну активну ділянку на одну молекулу. Каталітичні властивості проявляє низка металів, однак лише незначна їх частина може бути використана з біомедичною метою. Це обумовлено можливою токсичністю матеріалів, що визначається здатністю спричиняти оксидативний стрес генерацією активних форм кисню [353] та природою іонів у їх складі.

Останніми роками виявлено ензимоподібну активність нанокристалічного діоксиду церію [132; 264; 328], що обумовлено його кисневою нестехіометрією [246]. Низька енергія утворення кисневих дефектів у кристалічній решітці оксиду церію зумовлює можливість легко вступати в окисно-відновні реакції та інактивувати активні форми кисню та нітрогену [8]. Основною відмінністю НДЦ від класичних антиоксидантів (аскорбінова кислота, токоферол) є його здатність до авторегенерації, тобто багаторазової участі в редокс-реакціях [51]. Згідно з квантово-механічними розрахунками, енергія утворення кисневих дефектів у кристалічній решітці НДЦ знижується за зменшення розмірів частинок [129]. Зміну каталітичної активності наночастинок діоксиду церію можна досягти варіюванням їх розмірів, дисперсності та лігандної оболонки [129]. Це пов'язано з тим, що

наночастинки, на відміну від частинок великого розміру, мають значно більшу кількість поверхневих дефектів [4], які переважно є поверхневими кисневими вакансіями, що спричиняють зміну в локальному електронному та валентному оточенні та стабілізують ступінь окиснення  $\text{Ce}^{3+}$ . Ця властивість надає діоксиду церію здатність накопичувати та вивільняти кисень зі своєї кристалічної решітки залежно від умов оточення. У нанорозмірного діоксиду церію внаслідок збільшення площі поверхні і, відповідно, кількості дефектів у ній зростає інтенсивність  $\text{Ce}^{4+}/\text{Ce}^{3+}$  окисно-відновного циклу та обмін кисню [246].

Наноцерій діє як міметик супероксиддисмутази (SOD) та каталази (CAT), а його ефективність у знешкодженні радикалів пропорційно зв'язана з концентрацією іонів  $\text{Ce}^{3+}$  на поверхні частинки [168; 232].

Супероксиддисмутазаподібна активність наночастинок діоксиду церію була виявлена однією з перших [132; 168; 295]. Супероксидний радикал, який утворюється переважно в мітохондріях та, у разі приєднання протонів, здатний перетворюватися у гідропероксидний, є однією з найбільш руйнівних активних форм кисню [207; 344]. Відомо, що SOD інактивує супероксид-аніон у дві стадії з утворенням пероксиду гідрогену і кисню [119; 288]. Водночас загальна реакція дисмутації супероксид-аніону для діоксиду церію також має дві стадії [168].

Оброблення НДЦ перексидом гідрогену призводить до повної втрати їх SOD-подібної активності, однак через деякий час активність відновлюється, що підтверджує процес авторегенерації поверхні наночастинок (щодо кисневої нестехіометрії) і відновлення до тривалентного церію [132]. SOD-подібна активність наночастинок залежить від розміру. Наночастки розміром 3–5 нм інтенсивніше інактивують супероксид-аніон, ніж наночастинки 5–8 нм. Внесення до НДЦ іонів титану не змінює їх оксидазну активність, однак одночасно знижується SOD-подібна активність [392]. SOD-активність наночастинок діоксиду церію залежить від іонного складу розчину [199]. Фосфат-іони зумовлюють фосфорилування поверхні частинок і призводять до зниження їх здатності виконувати функцію SOD і каталази. Використання стабілізаторів обумовлює різний ступінь адсорбції фосфатних груп поверхнею наночастинок, тобто чутливості до фосфатування.

SOD-подібна активність НДЦ співставна з рівнем натурального ензиму. У разі дисмутації супероксид-аніону відбувається утворення пероксиду гідрогену та перехідної сполуки – гідропероксиду церію  $\text{Ce}(\text{OOH})(\text{OH})_3$  на поверхні нанодисперсного діоксиду церію, тобто фактично відбувається три реакції:

1. Окиснення  $\text{O}_2^{\cdot -} - \bar{e} \rightarrow \text{O}_2$ ;
2. Відновлення  $\text{O}_2^{\cdot -} + \bar{e} + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$ ;
3. Окиснення-відновлення  $\text{Ce}^{3+} + 4\text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{Ce}(\text{OH})_4 + 4\text{H}^+ + \bar{e}$ .

НДЦ, на поверхні яких переважає  $\text{Ce}^{3+}$ , найяскравіше проявляють SOD-подібну активність [132]. Редокс-потенціал «ідеального» каталізатора для дисмутації супероксид-аніону перебуває в діапазоні 0,2–0,4 В, якому відповідають наночастинки діоксиду церію саме з високим вмістом іонів тривалентного церію.

Іншою активною формою кисню, яка здатна окиснювати майже всі органічні молекули, є гідроксильний радикал [8; 207; 295]. НДЦ здатний інактивувати високоактивний гідроксильний радикал [119,]. Оскільки час життя  $\text{OH}\cdot$  незначний (кілька наносекунд), то він переважно знешкоджується низькомолекулярними неферментативними антиоксидантами. Присутність наночастинок діоксиду церію зменшує концентрацію  $\text{OH}\cdot$ . Не існує природного аналога ензиму для інактивації гідроксильного радикала, тому достовірно визначити механізм дії НДЦ складно. Передбачуваний механізм інактивації  $\text{OH}\cdot$  в присутності наночастинок діоксиду церію описано в низці робіт [174; 232; 362].

Ще однією з найважливіших АФО є пероксид гідрогену, який перетворюється на воду і кисень за участю катализу. Численні дослідження довели, що НДЦ ефективно захищає клітини від впливу пероксиду гідрогену [8; 344] та інших пероксидів [313]. Молекула  $\text{H}_2\text{O}_2$  взаємодіє з кисневою вакансією, після виділення двох протонів і переходу двох електронів до двох іонів церію виділяється кисень, а киснева вакансія повністю відновлюється. Після цього відбувається приєднання пероксиду до відновленої вакансії, поглинання двох протонів і розкладання зв'язку  $\text{O}-\text{O}$  з переходом двох електронів до іонів  $\text{Ce}^{3+}$ , виділення води повертає НДЦ у початковий стан [4].

Сполуки нанодисперсного діоксиду церію проявляють властивості оксидаз [77]. Водночас встановлено рН-залежну

пероксидазоподібну активність [149; 313]. Процес розкладання каталазою  $\text{H}_2\text{O}_2$  подібний механізму каталітичної дії НДЦ, водночас відбувається декілька переходів з утворенням проміжних сполук [4; 132]. Інтенсивність каталазоподобної дії пов'язують з кількістю іонів  $\text{Ce}^{3+}$  на поверхні наночастинок [232]. Зміну забарвлення НДЦ після реакції з пероксидом гідрогену використовують для створення різних колориметричних тестів і тест-смужок [234]. Встановлено, що розмір і поверхневі ліганди впливають на реакційну активність нанодисперсного діоксиду церію з пероксидом гідрогену. Наночастинок  $\text{CeO}_2$  меншого розміру, які містять більшу кількість церію, є більш реакційно-здатними щодо  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Окрім того, поверхневий ліганд не перешкоджає перебігу реакції розкладу. Виявлено можливість багаторазового використання наночастинок  $\text{CeO}_2$  як антиоксиданта.

Каталазоподібну активність наночастинок можна змінити модифікацією наночастинок діоксиду церію іонами різних металів. Введення цирконію в кристалічну решітку призводило до збільшення швидкості розкладання пероксиду водню, яка зростала зі збільшенням мольного співвідношення цирконію. В іншій роботі наведено протилежні результати [57]. Введення Самарію в кристалічну решітку діоксиду церію призводило до монотонного зменшення швидкості розкладання пероксиду гідрогену залежно від мольного співвідношення Самарію.

НДЦ здатний інактивувати активні форми нітрогену та нітрогеновмісні вільні радикали [88; 232; 253; 295]. Він є активним проти короткоживучих та стабільних нітросильних радикалів [8], водночас швидкість інактивування значно збільшувалася зі зменшенням розмірів наночастинок. Показано здатність наночастинок  $\text{CeO}_2$  інактивувати пероксинітрил ( $\text{ONOO}^\cdot$ ), що призводить до пошкодження низки біомолекул [88; 89] адсорбцією поверхнею карбонат-іонів.

Нові дані щодо каталітичної активності нанодисперсного діоксиду церію доводять його подібність до фосфатаз [295; 344].  $\text{CeO}_2$  здатний каталізувати гідроліз органічних естерів фосфатної кислоти, водночас швидкість реакції залежить від рН. Зниження концентрації іонів  $\text{Ce}^{3+}$  на поверхні прямо корелює з його фосфатазною активністю [88]. Можливий механізм фосфатазної активності пов'язаний з відщепленням фосфатної групи та її



адсорбцією на поверхні. Наночастинки діоксиду церію не можна назвати повноцінним аналогом фосфатази, оскільки фосфатна група зв'язується з поверхнею наночастинки незворотно. Надалі фосфат церію десорбується і поверхня здатна повторно брати участь у каталітичних реакціях.

Виявлено здатність наночастинок діоксиду церію розкласти бойові отруйні речовини [143]. Модифікація НДЦ рідкоземельними елементами підвищує швидкість розкладання отруйних речовин масового ураження. Фосфатазоподібна активність наночастинок  $\text{CeO}_2$  може бути використана для створення антидотів у разі отруєння фосфорорганічними сполуками, оскільки засіб корекції активності різних транскрипційних чинників пригніченням каталізованих ними каскадів реакцій [8].

Отже, змінюючи стехіометрію нанодисперсного діоксиду церію, можна регулювати його антиоксидантні й прооксидантні властивості та ензимоподібну активність. Існує необхідність подальшого дослідження функцій, властивостей та значення НДЦ з метою поліпшення інтеграції біоміметичних наноматеріалів в організм людини та тварин, що є підставою для нових наукових розробок у галузі біології, хімії, медицини для профілактики, діагностування і лікування різних захворювань.

### **Список використаних джерел до розділу 2**

1. Бандас І.А., Криницька І.Я., Куліцька М.І., Корда М.М. (2015). Наночастинки: важливість сьогодні, класифікація, використання в медицині, токсичність. Медична та клінічна хімія, 17(3), 123–129.

2. Бітюцький В.С., Харчишин В.М., Мельниченко О.М., Співак М.Я., Тимошок О.Н., Мельниченко, Ю.О., Цехмістренко О.С., Олешко О.А. Поліщук В.М. Спосіб інтенсифікації білкового обміну у перепелів. Патент на корисну модель № 135682, 2019.

3. Григорьева М.А., Величко О.А., Шабалдин С.В., Фисинин В.И., Сурай П.Ф. (2017). Регуляция активности витагенов как новая антистрессовая стратегия в птицеводстве: обоснование и производственный опыт. Сельскохозяйственная биология, 52(4), 716–730.

4. Гринько А.М., Бричка А.В., Бакалінська О.М., Бричка С.Я., Картель М.Т. (2015). Розкладання пероксиду водню

нанокompозитами каолін-нанорозмірний оксид церія. Поверхність, (7), 274–284.

5. Гунчак А.В., Медвідь С.М., Сірко Я.М. Інтенсивність протеїнового обміну в організмі перепілок та їх несучість за використання мікроелементних добавок до раціонів. *Таврійський науковий вісник* 2018, 102, с 94–99.

6. Жолобак Н.М. (2016). Вопросы о механизме антибактериального и пробиотического действия коллоидного (наноразмерного) диоксида церия. *Вісник проблем біології і медицини*, 2(1). 9–20.

7. Иванов В.К., Щербаков А.Б., Рябоконь, И.Г., Усатенко А.В., Жолобак Н.М., Третьяков, Ю.Д. (2010). Инактивирование нитроксильного радикала наночастицами диоксида церия. In Доклады Академии наук (Vol. 430, No. 5, pp. 639–642).

8. Козик В.В., Щербаков А.Б., Иванова О.С., Спивак Н.Я., Иванов В.К. (2016). Синтез и биомедицинские применения нанодисперсного диоксида церия. Томск: Издательский Дом Томского гос. университета, 2016. 476.

9. Сурай П.Ф., Кочиш, И.И., Фисинин В.И., Никонов, И.Н., Романов М.Н. (2019). Пути поддержания оптимального редокс-баланса в кишечнике птиц: проблемы и решения. In Мат. Междунар. науч.-практ. конф. Молекулярно-генетические технологии для анализа экспрессии генов продуктивности и устойчивости к заболеваниям животных, 42–58.

10. Ульберг З.Р., Горчакова Н.О., Чекман І.С. (2013). Біоміметика та біоміметичні матеріали: медико-соціальний аспект. *Український медичний часопис*, (3), 35–41.

11. Цехмістренко О.С., Цехмістренко С.І., Бітюцький В.С., Мельниченко О.М., Олешко О.А. (2018). Біоміметична та антиоксидантна активність нанокристалічного діоксиду церію. *Світ медицини та біології*, (1), 196–201.

12. Цехмістренко С.І., Цехмістренко О.С., Яремчук, Т.С. (2009). Застосування Селену за вирощування перепелів. *Науковий вісник ветеринарної медицини: Зб. наук. праць*, 2(68), 105–110.

13. Чекман І.С., Горчакова Н.О., Сімонов П.В. (2017). Біологічно активні речовини як наноструктури: біохімічний аспект. *Клінічна фармація*, 21(2), 15–22.

14. Цехмістренко О.С., Цехмістренко С.І., Бітюцький В.С., Харчишин В.М., Спивак М.Я., Тимошок Н.О. (2019). Вплив

пробиотичних препаратів на біохімічні показники крові та печінки перепелів. Сучасні технології у тваринництві та рибництві: навколишнє середовище - виробництво продукції – екологічні проблеми: матеріали 73<sup>оі</sup> Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 229–231.

15. Шадура Ю.М., Бітюцький В.С., Співак М.Я., Мельниченко О.М., Щербаков О.Б., Демченко О.А., Жолобак Н.М. (2015). Доклінічні дослідження гострої токсичності нанокристалічного діоксиду церію. *Вісник Житомирського національного агроекологічного університету*, (2 (1)), 358–363.

16. Щербаков А.Б., Иванова О.С., Співак Н.Я., Козик В.В., Иванов В.К. Синтез и биомедицинские применения нанодисперсного диоксида церия. Томск: Издательский Дом Томского государственного университета, 2016. 476 с.

17. Abu-El-Zahab H.S., Hamza R.Z., Montaser M.M., El-Mahdi M.M., Al-Harathi W.A. (2019). Antioxidant, antiapoptotic, antigenotoxic, and hepatic ameliorative effects of L-carnitine and selenium on cadmium-induced hepatotoxicity and alterations in liver cell structure in male mice. *Ecotoxicology and environmental safety*, 173, 419–428.

18. Agüero L., Zaldivar-Silva D., Peña L., Dias M.L. (2017). Alginate microparticles as oral colon drug delivery device: A review. *Carbohydrate polymers*, 168, 32–43.

19. Akçay F.A., Avcı A. (2020). Effects of process conditions and yeast extract on the synthesis of selenium nanoparticles by a novel indigenous isolate *Bacillus* sp. EKT1 and characterization of nanoparticles. *Archives of Microbiology*, 1–11.

20. Alla D. (2018). Selenium-enriched bacterial protein as a source of organic selenium in broiler chickens.

21. Amani H., Habibey R., Hajmiresmail S.J., Latifi S., Pazoki-Toroudi H., Akhavan O. (2017). Antioxidant nanomaterials in advanced diagnoses and treatments of ischemia reperfusion injuries. *Journal of Materials Chemistry B*, 5(48), 9452–9476.

22. Anik, Ü., Timur S., Dursun Z. (2019). Recent pros and cons of nanomaterials in drug delivery systems. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 1–11.

23. Anzinger J.J., Jin X., Palmer C.S., Dagur P., Barthwal M.K., Kruth H.S. (2017). Measurement of aortic cell fluid-phase pinocytosis *in vivo* by flow cytometry. *Journal of vascular research*, 54(4), 195–199.

24. Armstrong D., Bharali D.J., Armstrong D., Bharali D. (2013). Oxidative stress and nanotechnology. *Methods and Protocols*, 1028.
25. Athmouni K., Mkadmini Hammi K., El Feki A., Ayadi H. (2020). Development of catechin–phospholipid complex to enhance the bioavailability and modulatory potential against cadmium-induced oxidative stress in rat’s liver. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 126(1), 82–88.
26. Atteia H.H., Arafa M.H., Prabakar K. (2018). Selenium nanoparticles prevents lead acetate-induced hypothyroidism and oxidative damage of thyroid tissues in male rats through modulation of selenoenzymes and suppression of miR-224. *Biomedicine Pharmacotherapy*, 99, 486–491.
27. Avenatti R.C., McKeever K.H., Horohov D.W., Malinowski K. (2018). Effects of age and exercise on inflammatory cytokines, HSP70 and HSP90 gene expression and protein content in Standardbred horses. *Comparative Exercise Physiology*, 14(1), 27–46.
28. Bai K., Hong B., He J., Hong Z., Tan R. (2017). Preparation and antioxidant properties of selenium nanoparticles-loaded chitosan microspheres. *International journal of nanomedicine*, 12, 4527.
29. Baird L., Dinkova-Kostova A.T. (2011). The cytoprotective role of the Keap1–Nrf2 pathway. *Archives of toxicology*, 85(4), 241–272.
30. Baird L., Llères D., Swift S., Dinkova-Kostova A.T. (2013). Regulatory flexibility in the Nrf2–mediated stress response is conferred by conformational cycling of the Keap1–Nrf2 protein complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(38), 15259–64.
31. Baldim V., Bedioui F., Mignet N., Margail I., Berret J.F. (2018). The enzyme-like catalytic activity of cerium oxide nanoparticles and its dependency on Ce<sup>3+</sup> surface area concentration. *Nanoscale*.
32. Bao P., Chen S.C., Xiao K.Q. (2015). Dynamic equilibrium of endogenous selenium nanoparticles in selenite-exposed cancer cells: a deep insight into the interaction between endogenous SeNPs and proteins. *Molecular BioSystems*, 11(12), 3355–3361.
33. Bao P., Chen Z., Tai R.Z., Shen H.M., Martin F.L., Zhu Y.G. (2015). Selenite-induced toxicity in cancer cells is mediated by metabolic generation of endogenous selenium nanoparticles. *Journal of proteome research*, 14(2), 1127–1136.
34. Bao P., Li G.X., He Y.Q., Ren H.Y. (2020). Selenium nanovirus and its cytotoxicity in selenite-exposed higher living organisms. *Biochemistry and biophysics reports*, 21, 100733.

35. BarathManiKanth S., Kalishwaralal K., Sriram M., Pandian S.R. K., Youn H.S., Eom S., Gurunathan S. (2010). Anti-oxidant effect of gold nanoparticles restrains hyperglycemic conditions in diabetic mice. *Journal of nanobiotechnology*, 8(1), 16.
36. Bard J.A., Goodall E.A., Greene E.R., Jonsson E., Dong K.C., Martin A. (2018). Structure and function of the 26S proteasome. *Annual review of biochemistry*, 87, 697–724.
37. Batinić-Haberle I., Rebouças J.S., Spasojević I. (2010). Superoxide dismutase mimics: chemistry, pharmacology, and therapeutic potential. *Antioxidants redox signaling*, 13(6), 877–918.
38. Bazi A., Shahramian I., Yaghoobi H., Naderi M., Azizi H. (2017). The role of immune system in thalassemia major: a narrative review. *Journal of Pediatrics Review*.
39. Belyaeva E.A. (2019). Toxic Effects of Zn<sup>2+</sup> and Selenite on Rat Ascites Hepatoma AS-30D Cells and Isolated Liver Mitochondria: Molecular Mechanism (s) of the Metal/Metalloid Action.
40. Betancor M.B., Dam T.M., Walton J., Morken T., Campbell P.J., Tocher D.R. (2016). Modulation of selenium tissue distribution and selenoprotein expression in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) fed diets with graded levels of plant ingredients. *British Journal of Nutrition*, 115(8), 1325–1338.
41. Bhagat S., Vallabani N.S., Shutthanandan V., Bowden M., Karakoti A.S., Singh S. (2018). Gold core/Ceria shell-based redox active nanozyme mimicking the biological multienzyme complex phenomenon. *Journal of colloid and interface science*, 513, 831–842.
42. Bisht S., Faiq M., Tolahunase M., Dada R. (2017). Oxidative stress and male infertility. *Nature Reviews Urology*, 14(8), 470.
43. Bityutsky V.S., Tsekhmistrenko S.I., Tsekhmistrenko O.S., Tymoshok N.O., Spivak M.Ya. 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*, 2020, 11(4), 483–493.
44. Bityutskyy V., Tsekhmistrenko S., Tsekhmistrenko O., Melnychenko O., Kharchyshyn V. (2019). Effects of different dietary selenium sources including probiotics mixture on growth performance, feed utilization and serum biochemical profile of quails. In *Modern Development Paths of Agricultural Production* (pp. 623–632). Springer, Cham.

45. Bityutskyy V.S., Oleshko O.A., Tsekhmistrenko S.I., Melnichenko O.M., Tsekhmistrenko O.S., Melnichenko Yu.O., ... Shulko O.P. (2021). The Influence of Various Forms of Selenium on Redox Processes, Gene Expression of Selenoproteins, Antioxidant Status in Biological Objects. *Oxidants and antioxidants in medical science*, 10 (8), 5–13.
46. Bityutskyy V.S., Tsekhmistrenko S.I., Tsekhmistrenko O.S., Oleshko O.A., Heiko L.M. (2020). Influence of selenium on redox processes, selenoprotein metabolism and antioxidant status of aquaculture facilities. *Таврійський науковий вісник*, 114, 231–240.
47. Bityutskyy V.S., Tsekhmistrenko O.S., Tsekhmistrenko S.I., Spyvack M.Y., Shadura U.M. (2017). Perspectives of cerium nanoparticles use in agriculture. *The Animal Biology*. 19(3), 9–17.
48. Böck A. (2001). Selenium metabolism in bacteria. In *Selenium* (pp. 7–22). Springer, Boston, MA.
49. Bollong M.J., Lee G., Coukos J.S., Yun H., Zambaldo C., Chang J.W., ... Moellering R.E. (2018). A metabolite-derived protein modification integrates glycolysis with KEAP1–NRF2 signalling. *Nature*, 562(7728), 600–604.
50. 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.
51. Brenneisen P., Seal S., Karakoti A. (2017). U.S. Patent No. 9,585,840. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
52. Bunglavan S.J., Garg A.K., Dass R.S., Shrivastava S. (2018). Effect of varied levels of selenium supplementation in nano form on growth, nutrient intake and digestibility in Wistar albino rats. *Indian Journal of Animal Research*, 52(2), 248–253.
53. Burk R.F. (1983). Biological activity of selenium. *Annu. Rev. Nutr.*, 3, 53–70.
54. Cao G.J., Jiang X., Zhang H., Croley T.R., Yin J.J. (2017). Mimicking horseradish peroxidase and oxidase using ruthenium nanomaterials. *RSC Advances*, 7(82), 52210–52217.
55. Caputo F., Mameli M., Sienkiewicz A., Licoccia S., Stellacci F., Ghibelli L., Traversa E. (2017). A novel synthetic approach of cerium oxide nanoparticles with improved biomedical activity. *Scientific reports*, 7(1), 1–13.

56. Casals E., Gusta M.F., Piella J., Casals G., Jiménez W., Puntès V. (2017). Intrinsic and extrinsic properties affecting innate immune responses to nanoparticles: the case of cerium oxide. *Frontiers in immunology*, 8, 970.

57. Celardo I., De Nicola M., Mandoli C., Pedersen J.Z., Traversa E., Ghibelli L. (2011). Ce<sup>3+</sup> ions determine redox-dependent anti-apoptotic effect of cerium oxide nanoparticles. *ACS nano*, 5(6), 4537–49.

58. Celardo I., Pedersen J.Z., Traversa E., Ghibelli L. (2011). Pharmacological potential of cerium oxide nanoparticles. *Nanoscale*, 3(4), 1411–1420.

59. Chan L., He L., Zhou B., Guan S., Bo M., Yang Y., Chen T. (2017). Cancer-targeted selenium nanoparticles sensitize Cancer cells to continuous  $\gamma$  radiation to achieve synergetic chemo-radiotherapy. *Chemistry–An Asian Journal*, 12(23), 3053–3060.

60. Charbgoon F., Ramezani M., Darroudi M. (2017). Bio-sensing applications of cerium oxide nanoparticles: advantages and disadvantages. *Biosensors and Bioelectronics*, 96, 33–43.

61. Chaudhry Q., Castle L. (2015). Safety assessment of nano-and microscale delivery vehicles for bioactive ingredients. *Nanotechnology and Functional Foods: Effective Delivery of Bioactive Ingredients*, 348–357.

62. Chen S., Quan Y., Yu Y.L., Wang J.H. (2017). Graphene quantum dot/silver nanoparticle hybrids with oxidase activities for antibacterial application. *ACS Biomaterials Science Engineering*, 3(3), 313–321.

63. Chen W., Chen J., Feng Y.B., Hong L., Chen Q.Y., Wu L.F., Lin X.H., Xia X.H. (2012). Peroxidase-like activity of water-soluble cupric oxide nanoparticles and its analytical application for detection of hydrogen peroxide and glucose. *Analyst*, 137(7), 1706–1712.

64. Chen Z., Yin J.J., Zhou Y.T., Zhang Y., Song L., Song M., Hu S., Gu N. (2012). Dual enzyme-like activities of iron oxide nanoparticles and their implication for diminishing cytotoxicity. *ACS Nano*, 6(5), 4001–4012.

65. Cheng H., Zhang L., He J., Guo W., Zhou Z., Zhang X., Hie S., Wei H. (2016). Integrated nanozymes with nanoscale proximity for in vivo neurochemical monitoring in living brains. *Analytical chemistry*, 88(10), 5489–5497.

66. Cheng Z., Zhi X., Sun G., Guo W., Huang Y., Sun W., ... Hu K. (2016). Sodium selenite suppresses hepatitis B virus transcription and

replication in human hepatoma cell lines. *Journal of medical virology*, 88(4), 653–663.

67. Choleva T.G., Gatselou V.A., Tsogas G.Z., Giokas D.L. (2018). Intrinsic peroxidase-like activity of rhodium nanoparticles, and their application to the colorimetric determination of hydrogen peroxide and glucose. *Microchimica Acta*, 185(1), 22.

68. Cîrcu M., Nan A., Borodi G., Liebscher J., Turcu R. (2016). Refinement of magnetite nanoparticles by coating with organic stabilizers. *Nanomaterials*. 6:228

69. Cormode D.P., Gao L., Koo H. (2018). Emerging Biomedical Applications of Enzyme-Like Catalytic Nanomaterials. *Trends in biotechnology*, 36(1), 15–29

70. Couto N.; Wood J.; Barber J. (2016). The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radic. Biol. Med.*, 95, 27–42.

71. Cremonini E., Zonaro E., Donini M., Lampis S., Boaretti M., Dusi S., ... Vallini G. (2016). Biogenic selenium nanoparticles: characterization, antimicrobial activity and effects on human dendritic cells and fibroblasts. *Microbial biotechnology*, 9(6), 758–771.

72. Cui M., Zhao Y., Wang C., Song Q. (2017). The oxidase-like activity of iridium nanoparticles, and their application to colorimetric determination of dissolved oxygen. *Microchimica Acta*, 184(9), 3113–19.

73. Cui Y.H., Li L.L., Zhou N.Q., Liu J.H., Huang Q., Wang H.J., ... Yu H.Q. (2016). *In vivo* synthesis of nano-selenium by *Tetrahymena thermophila* SB210. *Enzyme and microbial technology*, 95, 185–191.

74. Cullinan S.B., Gordan J.D., Jin J., Harper J.W., Diehl J.A. (2004). The Keap1–BTB protein is an adaptor that bridges Nrf2 to a Cul3–based E3 ligase: oxidative stress sensing by a Cul3–Keap1 ligase. *Molecular and cellular biology*, 24(19), 8477–86.

75. Cumming K.T., Raastad T., Sørstrøm A., Paronetto M.P., Mercatelli N., Ugelstad I., Paulsen G. (2017). Vitamin C and E supplementation does not affect heat shock proteins or endogenous antioxidants in trained skeletal muscles during 12 weeks of strength training. *BMC Nutrition*, 3(1), 70.

76. Dahle J.T., Arai Y. (2015). Environmental geochemistry of cerium: applications and toxicology of cerium oxide nanoparticles. *International journal of environmental research and public health*, 12(2), 1253–1278.



77. Dalapati R., Sakthivel B., Ghosalya M.K., Dhakshinamoorthy A., Biswas S. (2017). A cerium-based metal–organic framework having inherent oxidase-like activity applicable for colorimetric sensing of biothiols and aerobic oxidation of thiols. *CrystEngComm*, 19(39), 5915–5925.

78. Dalapati R., Sakthivel B., Ghosalya M.K., Dhakshinamoorthy A., Biswas S. (2017). A cerium-based metal-organic framework having inherent oxidase-like activity applicable for colorimetric sensing of biothiols and aerobic oxidation of thiols. *CrystEngComm*; 19(39):5915–25.

79. Das S., Dowding J.M., Klump K.E., McGinnis J.F., Self W., Seal S. (2013). Cerium oxide nanoparticles: applications and prospects in nanomedicine. *Nanomedicine*, 8(9), 1483–1508.

80. de la Vega M.R., Dodson M., Chapman E., Zhang D.D. (2016). NRF2–targeted therapeutics: New targets and modes of NRF2 regulation. *Current opinion in toxicology*, 1, 62–70.

81. Deng H.H., Lin X.L., Liu Y.H., Li K.L., Zhuang Q.Q., Peng H.P., Liu A.L., Xia X.H., Chen W. (2017). Chitosan-stabilized platinum nanoparticles as effective oxidase mimics for colorimetric detection of acid phosphatase. *Nanoscale*, 9(29), 10292–10300.

82. Deponete M. (2013). Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes. *Biochim. Biophys. Acta*, 1830, 3217–3266.

83. Dhall A., Burns A., Dowding J., Das S., Seal S., Self W. (2017). Characterizing the phosphatase mimetic activity of cerium oxide nanoparticles and distinguishing its active site from that for catalase mimetic activity using anionic inhibitors. *Environmental Science: Nano*, 4(8), 1742–1749.

84. Dhapte V., Pokharkar V. (2019). Nanosystems for drug delivery: Design, engineering, and applications. In *Green Synthesis, Characterization and Applications of Nanoparticles*, 321–345. Elsevier.

85. Dimauro I., Mercatelli N., Caporossi D. (2016). Exercise-induced ROS in heat shock proteins response. *Free Radical Biology and Medicine*, 98, 46–55.

86. Dobias J., Suvorova E.I., Bernier-Latmani R. (2011). Role of proteins in controlling selenium nanoparticle size. *Nanotechnology*, 22(19), 195605.

87. Dong Z., Luo Q., Liu J. (2012). Artificial enzymes based on supramolecular scaffolds. *Chemical Society Reviews*, 41(23), 7890–7908.

88. Dowding J.M., Dosani T., Kumar A., Seal S., Self W.T. (2012). Cerium oxide nanoparticles scavenge nitric oxide radical ( $\cdot$ NO). *Chemical communications*, 48(40), 4896–4898.

89. Dowding J.M., Seal S., Self W.T. (2013). Cerium oxide nanoparticles accelerate the decay of peroxyxynitrite (ONOO $^-$ ). *Drug delivery and translational research*, 3(4), 375–379.

90. Dutta A.K., Maji S.K., Srivastava D.N., Mondal A., Biswas P., Paul P., Adhikary B. (2012). Synthesis of FeS and FeSe nanoparticles from a single source precursor: a study of their photocatalytic activity, peroxidase-like behavior, and electrochemical sensing of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *ACS applied materials interfaces*, 4(4), 1919–1927.

91. Egger A.L., Gay K.A., Mesecar A.D. (2008). Molecular mechanisms of natural products in chemoprevention: induction of cytoprotective enzymes by Nrf2. *Molecular nutrition food research*, 52(S1), S84–S94.

92. Esim O., Sarper M., Ozkan C.K., Oren S., Baykal B., Savaser A., Ozkan Y. (2020). Effect simultaneous delivery with P-glycoprotein inhibitor and nanoparticle administration of doxorubicin on cellular uptake and *in vitro* anticancer activity. *Saudi Pharmaceutical Journal*.

93. Estevez A.Y., Stadler B., Erlichman J.S. (2017). In-vitro Analysis of Catalase-, Oxidase-and SOD-mimetic Activity of Commercially Available and Custom-synthesized Cerium Oxide Nanoparticles and Assessment of Neuroprotective Effects in a Hippocampal Brain Slice Model of Ischemia. *The FASEB Journal*, 31(1 Supplement), 693–5.

94. Estevez H., Garcia-Lidon J.C., Luque-Garcia J.L., Camara C. (2014). Effects of chitosan-stabilized selenium nanoparticles on cell proliferation, apoptosis and cell cycle pattern in HepG2 cells: comparison with other selenospecies. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 122, 184–193.

95. Esumi K., Takei N., Yoshimura T. (2003). Antioxidant-potentiality of gold–chitosan nanocomposites. *Colloids Surf. B. Biointerfaces*. 32 :117–123.

96. Eswayah A.S., Smith T.J., Gardiner P.H. (2016). Microbial transformations of selenium species of relevance to bioremediation. *Appl. Environ. Microbiol.*, 82(16), 4848–4859.

97. Etezad S.M., Khajeh K., Soudi M., Ghazvini P.T. M., Dabirmanesh B. (2009). Evidence on the presence of two distinct

enzymes responsible for the reduction of selenate and tellurite in *Bacillus* sp. STG-83. *Enzyme and Microbial Technology*, 45(1), 1–6.

98. Fa M., Yang D., Gao L., Zhao R., Luo Y., Yao X. (2018). The Effect of AuNPs Modification on the Antioxidant Activity of CeO<sub>2</sub> Nanomaterials with Different Morphologies. *Applied Surface Science*.

99. Fahmy A.A., Abd El-Azim A.S., Gharib G.A. (2016). Protective effect of Q-3 fatty acids and or nano-selenium on cisplatin and ionizing radiation induced liver toxicity in rats. *Ind J Pharm Education Res*, 50(4), 649–655.

100. Faisal M., Saquib Q., Alatar A.A., Al-Khedhairi A.A., Hegazy A.K., Musarrat J. (2013). Phytotoxic hazards of NiO-nanoparticles in tomato: a study on mechanism of cell death. *Journal of hazardous materials*, 250, 318–32.

101. Fan Y., Huang Y. (2012). The effective peroxidase-like activity of chitosan-functionalized CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles for chemiluminescence sensing of hydrogen peroxide and glucose. *Analyst*, 137(5), 1225–1231.

102. Fang X., Wang Y., Wang Z., Jiang Z., Dong M. (2019). Microorganism assisted synthesized nanoparticles for catalytic applications. *Energies*, 12(1), 190.

103. Farhangi-Abriz S., Torabian S. (2018). Nano-silicon alters antioxidant activities of soybean seedlings under salt toxicity. *Protoplasma*, 1–10.

104. Farina M., Aschner M. (2019). Glutathione antioxidant system and methylmercury-induced neurotoxicity: an intriguing interplay. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1863(12), 129285.

105. Fernandes J., Hu X., Smith M.R., Go Y.M., Jones D.P. (2018). Selenium at the redox interface of the genome, metabolome and exposome. *Free Radical Biology and Medicine*, 127, 215–227.

106. Ferraro D., Tredici I.G., Ghigna P., Castillio-Michel H., Falqui A., Di Benedetto C., ... Sommi P. (2017). Dependence of the Ce (III)/Ce (IV) ratio on intracellular localization in ceria nanoparticles internalized by human cells. *Nanoscale*, 9(4), 1527–1538.

107. Finley D., Prado M.A. (2020). The proteasome and its network: Engineering for adaptability. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 12(1), a033985.

108. Finley D., Ulrich H.D., Sommer T., Kaiser P. (2012). The ubiquitin–proteasome system of *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics*, 192(2), 319–360.

109. Fischer H.C., Chan W.C. (2007). Nanotoxicity: the growing need for *in vivo* study. *Current opinion in biotechnology*, 18(6), 565–71.

110. Forootanfar H., Adeli-Sardou M., Nikkhoo M., Mehrabani M., Amir-Heidari B., Shahverdi A.R., Shakibaie M. (2014). Antioxidant and cytotoxic effect of biologically synthesized selenium nanoparticles in comparison to selenium dioxide. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 28(1), 75–79.

111. Fu P.P. (2014). Introduction to the special issue: nanomaterials-toxicology and medical applications. *Journal of food and drug analysis*, 22(1), 1–2.

112. Gao X., Li X., Mu J., Ho C.T., Su J., Zhang Y., ... Xie Y. (2020). Preparation, physicochemical characterization, and anti-proliferation of selenium nanoparticles stabilized by *Polyporus umbellatus* polysaccharide. *International Journal of Biological Macromolecules*, 152, 605–615.

113. Garai-Ibabe G., Möller M., Saa L., Grinyte R. & Pavlov V. (2014). Peroxidase-mimicking DNzyme modulated growth of CdS nanocrystalline structures in situ through redox reaction: application to development of genosensors and aptasensors. *Analytical chemistry*, 86, 10059–10064.

114. Garbisu C., Carlson D., Adamkiewicz M., Yee B.C., Wong J.H., Resto E., ... Buchanan B.B. (1999). Morphological and biochemical responses of *Bacillus subtilis* to selenite stress. *Biofactors*, 10(4), 311–319.

115. Garbisu C., Gonzalez S., Yang W.H., Yee B.C., Carlson D.L., Yee A., ... Leighton T. (1995). Physiological mechanisms regulating the conversion of selenite to elemental selenium by *Bacillus subtilis*. *BioFactors* (Oxford, England), 5(1), 29–37.

116. García-Giménez J.L.; Romá-Mateo C.; Pérez-Machado G.; Peiró-Chova L.; Pallardó F.V. (2017). Role of glutathione in the regulation of epigenetic mechanisms in disease. *Free Radic. Biol. Med.*, 112, 36–48.

117. Geibel B., Merschky M., Rether C., Schmuck C. (2012). Artificial enzyme mimics. *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*. 159

118. Ghosh S. (2006). Handbook of transcription factor NF-kappaB. CRC Press. 223 p.

119. Gil D., Rodriguez J., Ward B., Vertegel A., Ivanov V., Reukov V. (2017). Antioxidant activity of SOD and catalase conjugated with nanocrystalline ceria. *Bioengineering*, 4(1), 18.

120. Goodfellow M.J., Borcar A., Proctor J.L., Greco T., Rosenthal R.E., Fiskum G. (2020). Transcriptional activation of antioxidant gene expression by Nrf2 protects against mitochondrial dysfunction and neuronal death associated with acute and chronic neurodegeneration. *Experimental Neurology*, 328, 113247.

121. Gordon A.T., Lutz G.E., Boninger M.L., Cooper R.A. (2007). Introduction to nanotechnology: potential applications in physical medicine and rehabilitation. *American journal of physical medicine rehabilitation*, 86(3), 225–241.

122. Griffiths H.R.; Dias I.H.; Willetts R.S.; Devitt A. Redox regulation of protein damage in plasma. *Redox Biol.* 2014, 2, 430–435.

123. Grillone A., Li T., Battaglini M., Scarpellini A., Prato M., Takeoka S., Ciofani G. (2017). Preparation, characterization, and preliminary in vitro testing of nanoceria-loaded liposomes. *Nanomaterials*, 7(9), 276.

124. Grulke E., Reed K., Beck M., Huang X., Cormack A., Seal S. (2014). Nanoceria: factors affecting its pro-and anti-oxidant properties. *Environmental Science: Nano*, 1(5), 429–444.

125. Guo L., Huang K., Liu H. (2016). Biocompatibility selenium nanoparticles with an intrinsic oxidase-like activity. *Journal of Nanoparticle Research*, 18(3), 74.

126. Guo Y., Wang H., Ma X., Jin J., Ji W., Wang X., Song W., Zhao B., He C. (2017). Fabrication of Ag–Cu<sub>2</sub>O/Reduced Graphene Oxide Nanocomposites as Surface-Enhanced Raman Scattering Substrates for in Situ Monitoring of Peroxidase-Like Catalytic Reaction and Biosensing. *ACS applied materials interfaces*, 9(22), 19074–19081.

127. Hadrup N., Loeschner K., Mandrup K., Ravn-Haren G., Frandsen H.L., Larsen E.H., ... Mortensen A. (2019). Subacute oral toxicity investigation of selenium nanoparticles and selenite in rats. *Drug and chemical toxicology*, 42(1), 76–83.

128. Hallan S.S., Kaur P., Kaur V., Mishra N., Vaidya B. (2016). Lipid polymer hybrid as emerging tool in nanocarriers for oral drug delivery. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 44(1), 334–49.

129. He J., Zhou L., Liu J., Yang L., Zou L., Xiang J., ... Yang X. (2017). Modulation of surface structure and catalytic properties of cerium oxide nanoparticles by thermal and microwave synthesis techniques. *Applied Surface Science*, 402, 469–477.
130. He W., Liu Y., Yuan J., Yin J.J., Wu X., Hu X., ... Guo Y. (2011). Au@Pt nanostructures as oxidase and peroxidase mimetics for use in immunoassays. *Biomaterials*, 32(4), 1139–1147.
131. He W., Wamer W., Xia Q., Yin J.J., Fu P.P. (2014). Enzyme-like activity of nanomaterials. *Journal of Environmental Science and Health, Part C*, 32(2), 186–211.
132. Heckert E.G., Seal S., Self W.T. (2008). Fenton-like reaction catalyzed by the rare earth inner transition metal cerium. *Environmental science technology*, 42(13), 5014–5019.
133. Heckert E.G., Seal S., Self W.T. (2008). Fenton-like reaction catalyzed by the rare earth inner transition metal cerium. *Environmental science technology*, 42(13), 5014–5019.
134. Held J.M. (2020). Redox Systems Biology: Harnessing the Sentinels of the Cysteine Redoxome. *Antioxidants Redox Signaling*, 32(10), 659–676.
135. Hosnedlova B., Kepinska M., Skalickova S., Fernandez C., Ruttkay-Nedecky B., Peng Q., Baron M., Melcova M., Opatrilova R., Zidkova, j., Bjørklund, G., Sochor J., Bjørklund G. (2018). Nano-selenium and its nanomedicine applications: a critical review. *International journal of nanomedicine*, 13, 2107–2128.
136. Hosseini S., Mamouei M. (2019). Assessment of Glutathione peroxidase activity in blood plasma and semen Following Nutrition by Nano-selenium supplementation in Khuzestan Arabian rams.
137. Huang B., Zhang J., Hou J., Chen C. (2003). Free radical scavenging efficiency of Nano-Se in vitro. *Free Radical Biology and Medicine*, 35(7), 805–813.
138. Hunyadi A. (2019). The mechanism (s) of action of antioxidants: From scavenging reactive oxygen/nitrogen species to redox signaling and the generation of bioactive secondary metabolites. *Medicinal Research Reviews*, 39(6), 2505–2533.
139. Ibor O.R., Adeogun A.O., Regoli F., Arukwe A. (2019). Xenobiotic biotransformation, oxidative stress and obesogenic molecular biomarker responses in *Tilapia guineensis* from Eleyele Lake, Nigeria. *Ecotoxicology and environmental safety*, 169, 255–265.

140. 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 poly(malic acid) nanodrug platform across the blood–brain barrier. *ACS nano*, 13(2), 1253–1271.

141. Itoh K.; Mimura J.; Yamamoto M. (2010). Discovery of the negative regulator of Nrf2, Keap1: A historical overview. *Antioxid. Redox Signal.*, 13, 1665–1678.

142. Ivanov V.K., Polezhaeva O.S., Shaporev A.S., Baranchikov A.E., Shcherbakov A.B., Usatenko A.V. (2010). Synthesis and thermal stability of nanocrystalline ceria sols stabilized by citric and polyacrylic acids. *Russian Journal of Inorganic Chemistry*, 55(3), 328–332.

143. Janoš P., Hladík T., Kormunda M., Ederer J., Šťastný M. (2014). Thermal treatment of cerium oxide and its properties: adsorption ability versus degradation efficiency. *Advances in Materials Science and Engineering*, 2014.

144. Jia H., Yang D., Han X., Cai J., Liu H., He W. (2016). Peroxidase-like activity of the Co<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles used for biodetection and evaluation of antioxidant behavior. *Nanoscale*, 8(11), 5938–5945.

145. Jia W., Andaya A., Leary J.A. (2012). Novel mass spectrometric method for phosphorylation quantification using cerium oxide nanoparticles and tandem mass tags. *Analytical chemistry*, 84(5), 2466–2473.

146. Jia X., Liu Q., Zou S., Xu X., Zhang L. (2015). Construction of selenium nanoparticles/ $\beta$ -glucan composites for enhancement of the antitumor activity. *Carbohydrate polymers*, 117, 434–442.

147. Jiang B., Duan D., Gao L., Zhou M., Fan K., Tang Y., Xi J., Bi Y., Tong Z., Gao G.F., Xie N., Tang A., Nie G., Liang M., Xie N. (2018). Standardized assays for determining the catalytic activity and kinetics of peroxidase-like nanozymes. *Nature protocols*, 1.

148. Jiang L., Yuan R., Chai Y., Yuan Y., Bai L., Wang Y. (2013). An ultrasensitive electrochemical aptasensor for thrombin based on the triplex-amplification of hemin/G-quadruplex horseradish peroxidase-mimicking DNAzyme and horseradish peroxidase decorated FeTe nanorods. *Analyt.*, 138(5), 1497–1503.

149. Jiao X., Song H., Zhao H., Bai W., Zhang L., Lv Y. (2012). Well-redispersed ceria nanoparticles: promising peroxidase mimetics for H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and glucose detection. *Analytical Methods*, 4(10), 3261–3267.

150. Jin Y., He Y., Liu L., Tao W., Wang G., Sun W., Wang M. (2021). Effects Of Supranutritional Selenium Nanoparticles On Immune And Antioxidant Capacity In Sprague-Dawley Rats. *Biological Trace Element Research*, 1–9.

151. Kachuee R., Abdi-Benemar H., Mansoori Y., Sánchez-Aparicio P., Seifdavati J., Elghandour M.M., ... Salem A.Z. (2019). Effects of sodium selenite, L-selenomethionine, and selenium nanoparticles during late pregnancy on selenium, zinc, copper, and iron concentrations in Khalkhali Goats and their kids. *Biological trace element research*, 191(2), 389–402.

152. Kaidery N.A., Ahuja M., Thomas B. (2019). Crosstalk between Nrf2 signaling and mitochondrial function in Parkinson's disease. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 101, 103413.

153. Kajita M., Hikosaka K., Iitsuka M., Kanayama A., Toshima N., Miyamoto Y. (2007). Platinum nanoparticle is a useful scavenger of superoxide anion and hydrogen peroxide. *Free radical research*. 41: 615–626.

154. Kang S., Li R., Jin H., You H.J., Ji G.E. (2020). Effects of Selenium-and Zinc-Enriched *Lactobacillus plantarum* SeZi on Antioxidant Capacities and Gut Microbiome in an ICR Mouse Model. *Antioxidants*, 9(10), 1028.

155. Kansanen E., Kuosmanen S.M., Leinonen H., Levonen A.L. (2013). The Keap1–Nrf2 pathway: mechanisms of activation and dysregulation in cancer. *Redox biology*, 1(1), 45–49.

156. Kessi J., Hanselmann K.W. (2004). Similarities between the abiotic reduction of selenite with glutathione and the dissimilatory reaction mediated by *Rhodospirillum rubrum* and *Escherichia coli*. *Journal of Biological Chemistry*, 279(49), 50662–50669.

157. Keum Y., Choi B. (2014). Molecular and chemical regulation of the Keap1–Nrf2 signaling pathway. *Molecules*, 19, 10074–10089.

158. Khedri B., Shahanipour K., Fatahian S., Jafari F. (2018). Preparation of chitosan-coated Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles and assessment of their effects on enzymatic antioxidant system as well as high-density lipoprotein/low-density lipoprotein lipoproteins on wistar rat. *Biomedical and Biotechnology Research Journal (BBRJ)*, 2(1), 68.

159. Khoei N.S., Lampis S., Zonaro E., Yrjälä K., Bernardi P., Vallini G. (2017). Insights into selenite reduction and biogenesis of



elemental selenium nanoparticles by two environmental isolates of *Burkholderia fungorum*. *New biotechnology*, 34, 1–11.

160. Khoso P.A., Zhang Y., Yin H., Teng X., Li S. (2019). Selenium Deficiency Affects Immune Function By Influencing Selenoprotein And Cytokine Expression In Chicken Spleen. *Biological Trace Element Research*, 187(2), 506–516.

161. Khurana A., Tekula S., Saifi M.A., Venkatesh P., Godugu C. (2019). Therapeutic applications of selenium nanoparticles. *Biomedicine Pharmacotherapy*, 111, 802–812.

162. Kim C.K., Kim T., Choi. I.-Y., Soh M., Kim D., Kim Y.-J., Jang H., Yang H.-S., Kim J.Y., Park H.K., Park, S. P., Park, S., Yu T., Yoon B.W., Lee S.H., Hyeon, T. (2012). Ceria nanoparticles that can protect against ischemic stroke. *Angewandte Chemie International Edition*, 51:11039–11043.

163. Kim J., Takahashi M., Shimizu T., Shirasawa T., Kajita M., Kanayama A., Miyamoto Y. (2008). Effects of a potent antioxidant, platinum nanoparticle, on the lifespan of *Caenorhabditis elegans*. *Mechanisms of ageing and development*, 129(6), 322–331.

164. Kim S., Viswanath A.N. I., Park J.H., Lee H.E., Park A.Y., Choi J.W., Kim H., Londhe A., Jang B., Lee J., Hwang. H., Lim S., Pae A., Park K. (2020). Nrf2 activator via interference of Nrf2–Keap1 interaction has antioxidant and anti-inflammatory properties in Parkinson's disease animal model. *Neuropharmacology*, 167, 107989.

165. Kim Y., Jang H.H. (2019). Role of Cytosolic 2–Cys Prx1 and Prx2 in Redox Signaling. *Antioxidants*, 8(6), 169.

166. Kopacz A., Kloska D., Forman H.J., Jozkowicz A., Grochot-Przeczek A. (2020). Beyond repression of Nrf2: an update on Keap1. *Free Radical Biology and Medicine*.

167. Kora A.J., Rastogi L. (2016). Bacteriogenic synthesis of selenium nanoparticles by *Escherichia coli* ATCC 35218 and its structural characterisation. *IET nanobiotechnology*, 11(2), 179–184.

168. Korsvik C., Patil S., Seal S., Self W.T. (2007). Superoxide dismutase mimetic properties exhibited by vacancy engineered ceria nanoparticles. *Chemical communications*, (10), 1056–1058.

169. Kosmachevskaya O.V., Shumaev K.B., Topunov A.F. (2019). Electrophilic Signaling: The Role of Reactive Carbonyl Compounds. *Biochemistry (Moscow)*, 84(1), 206–224.

170. Kuchma M.H., Komanski C.B., Colon J., Teblum A.,

Masunov A.E., Alvarado B., Badu S., Seal S., Summy J., Baker C.H. (2010). Phosphate ester hydrolysis of biologically relevant molecules by cerium oxide nanoparticles. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 6(6), 738–744.

171. Kumar A., Kumar S.P. (2020). Biogenic selenium nanoparticles for their therapeutic application. *Asian J Pharm Clin Res*, 13(1), 4–9.

172. Kunwar A., Priyadarsini K.I. (2020). Selenium, a micronutrient can modulate viral diseases including COVID-19. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics (IJBB)*, 57(6), 713–723.

173. Kuria A., Fang X., Li M., Han H., He J., Aaseth J.O., Cao Y. (2020). Does dietary intake of selenium protect against cancer? A systematic review and meta-analysis of population-based prospective studies. *Critical reviews in food science and nutrition*, 60(4), 684–694.

174. Kwon H.J., Cha M.Y., Kim D., Kim D.K., Soh M., Shin K., ... Mook-Jung I. (2016). Mitochondria-targeting ceria nanoparticles as antioxidants for Alzheimer's disease. *ACS nano*, 10(2), 2860–2870.

175. Lacourciere G.M., Stadtman T.C. (1998). The NIFS protein can function as a selenide delivery protein in the biosynthesis of selenophosphate. *Journal of Biological Chemistry*, 273(47), 30921–30926.

176. Lampis S., Zonaro E., Bertolini C., Cecconi D., Monti F., Micaroni M., ... Vallini G. (2017). Selenite biotransformation and detoxification by *Stenotrophomonas maltophilia* SeITE02: novel clues on the route to bacterial biogenesis of selenium nanoparticles. *Journal of hazardous materials*, 324, 3–14.

177. Lara H.H., Guisbiers G., Mendoza J., Mimun L.C., Vincent B.A., Lopez-Ribot J.L., Nash K.L. (2018). Synergistic antifungal effect of chitosan-stabilized selenium nanoparticles synthesized by pulsed laser ablation in liquids against *Candida albicans* biofilms. *International journal of nanomedicine*, 13, 2697.

178. Lee D., Xu I.M. J., Chiu D.K. C., Leibold J., Tse A.P. W., ... Chok S.H. (2019). Induction of oxidative stress through inhibition of thioredoxin reductase 1 is an effective therapeutic approach for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 69(4), 1768–1786.

179. Lee S.S., Song W., Cho M., Puppala H.L., Nguyen P., Zhu H., Segatori L., Colvin V.L. (2013). Antioxidant Properties of Cerium Oxide Nanocrystals as a Function of Nanocrystal Diameter and Surface

Coating. *ACS Nano*, 7(11), 9693–703.

180. Li B., Li W., Tian Y., Guo S., Cao N. (2020). Selenium-Alleviated Hepatocyte Necrosis And Dna Damage In Cyclophosphamide-Treated Geese By Mitigating Oxidative Stress. *Biological Trace Element Research*, 193(2), 508–516.

181. Li H., Wang T., Wang Y., Wang S., Su P., Yang Y. (2018). Intrinsic triple-enzyme mimetic activity of  $V_6O_{13}$  nanotextiles: mechanism investigation and colorimetric and fluorescent detections. *Industrial Engineering Chemistry Research*, 57 (6), 2416–2425.

182. Li J., Schiavo S., Xiangli D., Rametta G., Miglietta M.L., Oliviero M., Changwen W., Manzo S. (2018). Early ecotoxic effects of ZnO nanoparticle chronic exposure in *Mytilus galloprovincialis* revealed by transcription of apoptosis and antioxidant-related genes. *Ecotoxicology*, 1–16.

183. Li M., Zhang C. (2016).  $\gamma$ - $Fe_2O_3$  nanoparticle-facilitated bisphenol A degradation by white rot fungus. *Science bulletin*, 61(6), 468–472.

184. Li Y., Lin Z., Guo M., Xia Y., Zhao M., Wang C., ... Zhu B. (2017). Inhibitory activity of selenium nanoparticles functionalized with oseltamivir on H1N1 influenza virus. *International journal of nanomedicine*, 12, 5733–5743.

185. Li Y., Lin Z., Zhao M., Xu T., Wang C., Xia H., ... Zhu B. (2016). Multifunctional selenium nanoparticles as carriers of HSP70 siRNA to induce apoptosis of HepG2 cells. *International journal of nanomedicine*, 11, 3065.

186. Liang Y.; Lin S.L.; Wang C.W.; Yao H.D.; Zhang Z.W.; Xu S.W. (2014). Effect of selenium on selenoprotein expression in the adipose tissue of chickens. *Biol. Trace Elem. Res.*, 160, 41–48.

187. Liao W., Yu Z., Lin Z., Lei Z., Ning Z., Regenstein J.M., ... Ren J. (2015). Biofunctionalization of selenium nanoparticle with dictyophora indusiata polysaccharide and its antiproliferative activity through death-receptor and mitochondria-mediated apoptotic pathways. *Scientific reports*, 5(1), 1–13.

188. Lin S.L.; Wang C.W.; Tan S.R.; Liang Y.; Yao H.D.; Zhang Z.W.; Xu S.W. (2014). Selenium deficiency inhibits the conversion of thyroidal thyroxine (T4) to triiodothyronine (T3) in chicken thyroids. *Biol. Trace Elem. Res.*, 161, 263–271.

189. Lin Y., Ren J., Qu X. (2014). Nano-Gold as Artificial

Enzymes: Hidden Talents. *Advanced materials*, 26(25), 4200–4217.

190. Liu B., Sun Z., Huang P.J., Liu J. (2015). Hydrogen peroxide displacing DNA from nanoceria: mechanism and detection of glucose in serum. *Journal of the American Chemical Society*, 137(3), 1290–1295.

191. Liu C.H., Yu C.J., Tseng W.L. (2012). Fluorescence assay of catecholamines based on the inhibition of peroxidase-like activity of magnetite nanoparticles. *Analytica chimica acta*, 745, 143–148.

192. Liu F., Liu H., Liu R., Xiao C., Duan X., McClements D.J., Liu X. (2019). Delivery of sesamol using polyethylene-glycol-functionalized selenium nanoparticles in human liver cells in culture. *Journal of agricultural and food chemistry*, 67(10), 2991–2998.

193. Liu F., Ma C., Gao Y., McClements D.J. (2017). Food-grade covalent complexes and their application as nutraceutical delivery systems: A review. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 16(1), 76–95.

194. Liu J., Wang S., Zhang Q., Li X., Xu S. (2020). Selenomethionine Alleviates Lps-Induced Chicken Myocardial Inflammation By Regulating The Mir-128–3p-P38 Mapk Axis And Oxidative Stress. *Metallomics*. 12, 54–64.

195. Liu P., Tian W., Tao S., Tillotson J., Wijeratne E.K., Gunatilaka A.L., Zhang D.D., Chapman E. (2019). Non-covalent NRF2 Activation Confers Greater Cellular Protection than Covalent Activation. *Cell chemical biology*, 26(10), 1427–1435.

196. Liu X., Wang Q., Zhao H., Zhang L., Su Y., Lv Y. (2012). BSA-templated MnO<sub>2</sub> nanoparticles as both peroxidase and oxidase mimics. *Analyst*, 137(19), 4552–4558.

197. Liu Y., He A., Tang J., Shah A.M., Jia G., Liu G., ... Zhao H. (2021). Selenium Alleviates The Negative Effect Of Heat Stress On Myogenic Differentiation Of C2c12 Cells With The Response Of Selenogenome. *Journal Of Thermal Biology*, 102874.

198. Liu Y., Jiang Z., Hou X., Xie X., Shi J., Shen J., ... Feng N. (2019). Functional lipid polymeric nanoparticles for oral drug delivery: Rapid mucus penetration and improved cell entry and cellular transport. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 21, 102075.

199. Liu Y., Wu H., Chong Y., Wamer W.G., Xia Q., Cai L., Nie Z., Fu P.P., Yin J.J. (2015). Platinum nanoparticles: efficient and stable catechol oxidase mimetics. *ACS applied materials interfaces*, 7(35), 19709–19717.

200. Lobanov A.V., Hatfield D.L., Gladyshev V.N. (2009). Eukaryotic selenoproteins and selenoproteomes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1790(11), 1424–1428.
201. Lopez-Heras I., Sanchez-Diaz R., Anunciação D.S., Madrid Y., Luque-Garcia J.L., Camara C. (2014). Effect of chitosan-stabilized selenium nanoparticles on cell cycle arrest and invasiveness in hepatocarcinoma cells revealed by quantitative proteomics. *Journal of Nanomedicine Nanotechnology*, 5(5), 1.
202. Lu J., Holmgren A. (2014). The thioredoxin antioxidant system. *Free Radic. Biol. Med.*, 66, 75–87.
203. Lu L., Wang X., Xiong C., Yao L. (2015). Recent advances in biological detection with magnetic nanoparticles as a useful tool. *Science China Chemistry*, 58(5), 793–809.
204. Lu X., Mestres G., Singh V.P., Effati P., Poon J.F., Engman L., Ott M.K. (2017). Selenium-and Tellurium-Based Antioxidants for Modulating Inflammation and Effects on Osteoblastic Activity. *Antioxidants*, 6(1), 13.
205. Luesakul U., Puthong S., Neamati N., Muangsin N. (2018). pH-responsive selenium nanoparticles stabilized by folate-chitosan delivering doxorubicin for overcoming drug-resistant cancer cells. *Carbohydrate polymers*, 181, 841–850.
206. Luo W., Li Y.S., Yuan J., Zhu L., Liu Z., Tang H., Liu S. (2010). Ultrasensitive fluorometric determination of hydrogen peroxide and glucose by using multiferroic BiFeO<sub>3</sub> nanoparticles as a catalyst. *Talanta*, 81(3), 901–907.
207. Lushchak V.I. (2015). Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stresses and their classifications. *The Ukrainian Biochemical Journal*, (87, № 6), 11–18.
208. Ma Q., He X. (2012). Molecular basis of electrophilic and oxidative defense: Promises and perils of Nrf2. *Pharmacol. Rev.*, 64, 1055–1081.
209. Mahmoud H.E.D., Ijiri D., Ebeid T.A., Ohtsuka A. (2016). Effects of dietary nano-selenium supplementation on growth performance, antioxidative status, and immunity in broiler chickens under thermoneutral and high ambient temperature conditions. *The Journal of Poultry Science*, 0150133.
210. Mahmoudvand H., Harandi M.F., Shakibaie M., Aflatoonian M.R., ZiaAli N., Makki M.S., Jahanbakhsh S. (2014). Scolicidal effects

of biogenic selenium nanoparticles against protoscolices of hydatid cysts. *International journal of surgery*, 12(5), 399–403.

211. Maiyo F., Singh M. (2017). Selenium nanoparticles: potential in cancer gene and drug delivery. *Nanomedicine*, 12(9), 1075–1089.

212. Mal J., Veneman W.J., Nancharaiyah Y.V., van Hullebusch E.D., Peijnenburg W.J., Vijver M.G., Lens P.N. (2017). A comparison of fate and toxicity of selenite, biogenically, and chemically synthesized selenium nanoparticles to zebrafish (*Danio rerio*) embryogenesis. *Nanotoxicology*, 11(1), 87–97.

213. Malyukin Y., Klochkov V., Maksimchuk P., Seminko V., Spivak N. (2017). Oscillations of Cerium Oxidation State Driven by Oxygen Diffusion in Colloidal Nanoceria ( $\text{CeO}_2^{-x}$ ). *Nanoscale research letters*, 12(1), 1–7.

214. Manoj D., Saravanan R., Santhanalakshmi J., Agarwal S., Gupta V.K., Boukherroub R. (2018). Towards green synthesis of monodisperse Cu nanoparticles: an efficient and high sensitive electrochemical nitrite sensor. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 266, 873–882.

215. Mao S.Y., Lien T.F. (2017). Effects of nanosized zinc oxide and  $\gamma$ -polyglutamic acid on eggshell quality and serum parameters of aged laying hens. *Archives of animal nutrition*, 71(5), 373–383.

216. Marchiol L. (2018). Nanotechnology in agriculture: new opportunities and perspectives. *New Visions Plant Sci*, 9, 121.

217. Mathew S.T., Hammarsten O. (2016). Multiple Modes of Nrf2 Regulation and Transcriptional. *A Master Regulator of Oxidative Stress The Transcription Factor Nrf2*, 249.

218. McClements D.J., DeLoid G., Pyrgiotakis G., Shatkin J.A., Xiao H., Demokritou P. (2016). The role of the food matrix and gastrointestinal tract in the assessment of biological properties of ingested engineered nanomaterials (iENMs): State of the science and knowledge gaps. *NanoImpact*, 3, 47–57.

219. McCormack R.N., Mendez P., Barkam S., Neal C.J., Das S., Seal S. (2014). Inhibition of nanoceria's catalytic activity due to  $\text{Ce}^{3+}$  site-specific interaction with phosphate ions. *The Journal of Physical Chemistry C*. 118(33), 18992–19006.

220. McMahan M., Thomas N., Itoh K., Yamamoto M., Hayes J.D. (2006). Dimerization of substrate adaptors can facilitate cullin-mediated ubiquitylation of proteins by a “Tethering” mechanism a two-site

interaction model for the Nrf2–Keap1 complex. *Journal of Biological Chemistry*, 281(34), 24756–24768.

221. Mehdi Y., Hornick J.L., Istasse L., DufRASne I. (2013). Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules*, 18(3), 3292–3311.

222. Misra B.B., Langefeld C., Olivier M., Cox L.A. (2019). Integrated omics: tools, advances and future approaches. *Journal of molecular endocrinology*, 62(1), R21–R45.

223. Mittal A.K., Kumar S., Banerjee U.C. (2014). Quercetin and gallic acid mediated synthesis of bimetallic (silver and selenium) nanoparticles and their antitumor and antimicrobial potential. *Journal of colloid and interface science*, 431, 194–199.

224. Miyazawa T., Burdeos G.C., Itaya M., Nakagawa K., Miyazawa T. (2019). Vitamin E: Regulatory Redox Interactions. *Iubmb Life*, 71, 430–441.

225. Moglianetti M., De Luca E., Pedone D., Marotta R., Catelani T., Sartori B., Amenitsch H., Retta S.F. Pompa P.P. (2016). Platinum nanozymes recover cellular ROS homeostasis in an oxidative stress-mediated disease model. *Nanoscale*, 8(6), 3739–3752.

226. Morry J., Ngamcherdtrakul W., Yantasee W. (2017). Oxidative stress in cancer and fibrosis: Opportunity for therapeutic intervention with antioxidant compounds, enzymes, and nanoparticles. *Redox biology*, 11, 240–253.

227. Mu J., Li J., Zhao X., Yang E.C., Zhao X.J. (2018). Novel urchin-like Co<sub>9</sub>S<sub>8</sub> nanomaterials with efficient intrinsic peroxidase-like activity for colorimetric sensing of copper [II] ion. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 258, 32–41.

228. Naganuma T. (2017). Shape design of cerium oxide nanoparticles for enhancement of enzyme mimetic activity in therapeutic applications. *Nano Research*, 10(1), 199–217.

229. Nancharaiah Y.V., Lens P.N. L. (2015). Ecology and biotechnology of selenium-respiring bacteria. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 79(1), 61–80.

230. Nasiri M., Sharifan A., Ahari H., Anvar A.A., Kakoolaki S. (2019). Food-grade nanoemulsions and their fabrication methods to increase shelf life. *Food and Health*, 2(2), 37–45.

231. Naz S., Beach J., Heckert B., Tummala T., Pashchenko O., Banerjee T., Santra S. (2017). Cerium oxide nanoparticles: a

'radical' approach to neurodegenerative disease treatment. *Nanomedicine*, 12(5), 545–553.

232. Nelson B.C., Johnson M.E., Walker M.L., Riley K.R., Sims C.M. (2016). Antioxidant cerium oxide nanoparticles in biology and medicine. *Antioxidants*, 5(2), 15.

233. Nguyen T., Sherratt P.J., Huang H.C., Yang C.S., Pickett C.B. (2003). Increased protein stability as a mechanism that enhances Nrf2-mediated transcriptional activation of the antioxidant response element Degradation of Nrf2 by the 26 S proteasome. *Journal of Biological Chemistry*, 278(7), 4536–4541.

234. Ornatska M., Sharpe E., Andreescu D., Andreescu S. (2011). Paper bioassay based on ceria nanoparticles as colorimetric probes. *Analytical chemistry*, 83(11), 4273–4280.

235. Pacitti D., Wang T., Martin S.A. M., Sweetman J., Secombes C.J. (2014). Insights into the fish thioredoxin system: Expression profile of thioredoxin and thioredoxin reductase in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) during infection and *in vitro* stimulation. *Developmental Comparative Immunology*, 42(2), 261–277.

236. Padmanabhan B., Tong K.I., Kobayashi A., Yamamoto M., Yokoyama S. (2008). Structural insights into the similar modes of Nrf2 transcription factor recognition by the cytoplasmic repressor Keap1. *Journal of synchrotron radiation*, 15(3), 273–276.

237. Palomo-Siguero M., Madrid Y. (2017). Exploring the behavior and metabolic transformations of SeNPs in exposed lactic acid bacteria. Effect of nanoparticles coating agent. *International journal of molecular sciences*, 18(8), 1712.

238. Pandey V.P., Awasthi M., Singh S., Tiwari S., Dwivedi U.N. (2017). A comprehensive review on function and application of plant peroxidases. *Biochemistry Analytical Biochemistry*, 6(308).

239. Panieri E., Buha A., Telkoparan-Akillilar P., Cevik D., Kouretas D., Veskokoukis A., Skaperda Z., Tsatsakis A., Wallace D., Suzen S., Saso L. (2020). Potential applications of NRF2 modulators in cancer therapy. *Antioxidants*, 9(3), 193.

240. 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.

241. Panieri E.; Saso L. (2019). Potential Applications of NRF2 Inhibitors in Cancer Therapy. *Oxid. Med. Cell. Longev*, 2019, 8592348.

242. Pantidos N.& Horsfall L.E. (2014). Biological synthesis of



metallic nanoparticles by bacteria, fungi and plants. *Journal of Nanomedicine and Nanotechnology*, 5(5), 233–242.

243. Park E.J., Choi J., Park Y.K., Park K. (2008). Oxidative stress induced by cerium oxide nanoparticles in cultured BEAS-2B cells. *Toxicology*, 245(1–2), 90–100.

244. Patel R.P., Shah P., Barve K., Patel N., Gandhi J. (2019). Peyer's Patch: Targeted Drug Delivery for Therapeutics Benefits. In *Novel Drug Delivery Technologies* (pp. 121–149). Springer, Singapore.

245. Paul S., Saikia J., Samdarshi S., Konwar B. (2009). Investigation of antioxidant property of iron oxide particles by 1'-1' diphenylpicryl-hydrazyle [dpsh] method. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 321 :3621–3623.

246. Pezzini I., Marino A., Del Turco S., Nesti C., Doccini S., Cappello V., ... Ciofani G. (2017). Cerium oxide nanoparticles: the regenerative redox machine in bioenergetic imbalance. *Nanomedicine*, 12(4), 403–416.

247. Piacenza E., Presentato A., Zonaro E., Lemire J.A., Demeter M., Vallini G., ... Lampis S. (2017). Antimicrobial activity of biogenically produced spherical Se-nanomaterials embedded in organic material against *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* strains on hydroxyapatite-coated surfaces. *Microbial biotechnology*, 10(4), 804–818.

248. Placha I., Takacova J., Ryzner M., Cobanova K., Laukova A., Strompfova V., ... Faix S. (2014). Effect of thyme essential oil and selenium on intestine integrity and antioxidant status of broilers. *Br. Poult. Sci.*, 55, 105–114.

249. Poon H.F., Calabrese V., Scapagnini G., Butterfield D.A. (2004). Free radicals and brain aging. *Clinics in geriatric medicine*, 20(2), 329–359.

250. Popov A.L., Shcherbakov A.B., Zholobak N.M., Baranchikov A.Y., Ivanov V.K. (2017). Cerium dioxide nanoparticles as third-generation enzymes [nanozymes]. *Nanosystems: Physics, Chemistry, Mathematics*, 8(6): 760–784.

251. Prasanna S.S., Balaji K., Pandey S. & Rana S. 2019. Metal Oxide Based Nanomaterials and Their Polymer Nanocomposites. In *Nanomaterials and Polymer Nanocomposites* (pp. 123–144). Elsevier.

252. Pratsinis A., Kelesidis G.A., Zuercher S., Krumeich F., Bolisetty S., Mezzenga R., Leroux J.C. Sotiriou G.A. (2017). Enzyme-

Mimetic Antioxidant Luminescent Nanoparticles for Highly Sensitive Hydrogen Peroxide Biosensing. *ACS nano*, 11(12), 12210–12218.

253. Pruchniak M.P., Araźna M., Demkow U. (2015). Biochemistry of oxidative stress. *Advances in Clinical Science*, 9–19.

254. Qiao L., Dou X., Yan S., Zhang B., Xu C. (2020). Biogenic selenium nanoparticles synthesized by *Lactobacillus casei* ATCC 393 alleviate diquat-induced intestinal barrier dysfunction in C57BL/6 mice through their antioxidant activity. *Food Function*, 11(4), 3020–3031.

255. Rajabi S., Ramazani A., Hamidi M., Naji T. (2015). *Artemia salina* as a model organism in toxicity assessment of nanoparticles. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 23(1), 20.

256. Rajeshkumar S., Ganesh L., Santhoshkumar J. (2019). Selenium nanoparticles as therapeutic agents in neurodegenerative diseases. In *Nanobiotechnology in Neurodegenerative Diseases* (pp. 209–224). Springer, Cham.

257. Rajpoot K., Jain S.K. (2020). Oral delivery of pH-responsive alginate microbeads incorporating folic acid-grafted solid lipid nanoparticles exhibits enhanced targeting effect against colorectal cancer: A dual-targeted approach. *International Journal of Biological Macromolecules*, 151, 830–844.

258. Ramos D.L., Rech V.C. (2020). The interaction between physical exercise and nanoscience: a systematic review. *Disciplinarum Scientia| Naturais e Tecnológicas*, 20(3), 313–323.

259. Ramya S., Shanmugasundaram T., Balagurunathan R. (2015). Biomedical potential of actinobacterially synthesized selenium nanoparticles with special reference to anti-biofilm, anti-oxidant, wound healing, cytotoxic and anti-viral activities. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 32, 30–39.

260. Regulation E.U. (2012). No 528/2012 of the European Parliament and of the Council of 22 May 2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products. *Official Journal of the European Union L*, 167.

261. Ren X., Zou L., Zhang X., Branco V., Wang J., Carvalho C., Holmgren A., Lu J. (2017). Redox Signaling Mediated by Thioredoxin and Glutathione Systems in the Central Nervous System. *Antioxid. Redox Signal.* 2017, 27, 989–1010.

262. Ribas V.; García-Ruiz C.; Fernández-Checa J.C. (2014). Glutathione and mitochondria. *Front. Pharm.*, 5, 151.

263. Robledinos-Antón N., Fernández-Ginés R., Manda G., Cuadrado A. (2019). Activators and Inhibitors of NRF2: A Review of Their Potential for Clinical Development. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 9372182.
264. Rubio L., Annangi B., Vila L., Hernández A., Marcos R. (2016). Antioxidant and anti-genotoxic properties of cerium oxide nanoparticles in a pulmonary-like cell system. *Archives of toxicology*, 90(2), 269–278.
265. Rubio Lorente L. (2017). In vitro studies on the biological effects of cerium oxide nanoparticles. *Universitat Autònoma de Barcelona*, 192.
266. Saadi A., Dalir-Naghadeh B., Asri-Rezaei S., Anassori E. (2020). Platelet Selenium Indices as Useful Diagnostic Surrogate for Assessment of Selenium Status in Lambs: an Experimental Comparative Study on the Efficacy of Sodium Selenite vs. Selenium Nanoparticles. *Biological Trace Element Research*, 194(2), 401–409.
267. Saikia J.P., Paul S., Konwar B.K., Samdarshi S.K. (2010). Nickel oxide nanoparticles: A novel antioxidant. *Colloids Surf. B. Biointerfaces*. 78:146–148.
268. Saleh A.A. (2014). Effect of dietary mixture of *Aspergillus* probiotic and selenium nano-particles on growth, nutrient digestibilities, selected blood parameters and muscle fatty acid profile in broiler chickens. *Anim Sci Pap Rep*, 32, 65–79.
269. Samant R.S., Livingston C.M., Sontag E.M., and Frydman J. (2018). Distinct proteostasis circuits co-operate in nuclear and cytoplasmic protein quality control. *Nature* 563, 407–411.
270. Samuel E.L. G., Duong M.T., Bitner B.R., Marcano D.C., Tour J.M., Kent T.A. (2014). Hydrophilic carbon clusters as therapeutic, high-capacity antioxidants. *Trends in Biotechnology*, 32 :501–505.
271. Sandhir R., Yadav A., Sunkaria A., Singhal N. (2015). Nano-antioxidants: An emerging strategy for intervention against neurodegenerative conditions. *Neurochemistry international*, 89: 209–226.
272. Saranya K., Kalaiyarasan M., Rajendran N. (2019). Selenium conversion coating on AZ31 Mg alloy: A solution for improved corrosion rate and enhanced bio-adaptability. *Surface and Coatings Technology*, 378, 124902.

273. Sargent M.G. (1975). Control of cell length in *Bacillus subtilis*. *Journal of bacteriology*, 123(1), 7–19.

274. Sarkar B., Bhattacharjee S., Daware A., Tribedi P., Krishnani K.K., Minhas P.S. (2015). Selenium nanoparticles for stress-resilient fish and livestock. *Nanoscale research letters*, 10(1), 371.

275. Sawangrat K., Yamashita S., Tanaka A., Morishita M., Kusamori K., Katsumi H., ... Yamamoto A. (2019). Modulation of intestinal transport and absorption of topotecan, a BCRP substrate, by various pharmaceutical excipients and their inhibitory mechanisms of BCRP transporter. *Journal of pharmaceutical sciences*, 108(3), 1315–25.

276. Schomburg L. (2019). The other view: the trace element selenium as a micronutrient in thyroid disease, diabetes, and beyond. *Hormones*, 1–10.

277. Schrauzer G.N. (2003). The nutritional significance, metabolism and toxicology of selenomethionine. *Advances in food and nutrition research*, 47, 73–112.

278. Schubert D., Dargusch R., Raitano J., Chan S.-W. (2006). Cerium and yttrium oxide nanoparticles are neuroprotective. *Biochemical and biophysical research communications*, 342: 86–91.

279. 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), 161–8.

280. Shah S.T., A Yehya W., Saad O., Simarani K., Chowdhury Z., A Alhadi A., Al-Ani L.A. (2017). Surface functionalization of iron oxide nanoparticles with gallic acid as potential antioxidant and antimicrobial agents. *Nanomaterials*, 7(10), 306.

281. Shah S.Z. A., Zhao D., Hussain T., Sabir N., Mangi M.H., Yang L. (2018). p62–Keap1–NRF2–ARE pathway: a contentious player for selective targeting of autophagy, oxidative stress and mitochondrial dysfunction in prion diseases. *Frontiers in molecular neuroscience*, 11, 310.

282. Shakibaie M., Jafari M., Ameri A., Rahimi H.R., Forootanfar H. (2018). Biosynthesis and Physicochemical Characterization, and Cytotoxic Evaluation of Selenium Nanoparticles Produced by *Streptomyces Lavendulae* FSHJ9 Against MCF-7 Cell Line. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*, 17(7), 625–638.

283. Sharma D., Kanchi S., Bisetty K. (2019). Biogenic synthesis of nanoparticles: A review. *Arabian journal of chemistry*, 12(8), 3576–3600.
284. Sharma V., McDonald T., Sohn M., Anquandah G., Pettine M., Zboril R. (2017). Assessment of toxicity of selenium and cadmium selenium quantum dots: A review. *Chemosphere*, 188, 403–413.
285. Sharpe E., Andreescu D., Andreescu S. (2011). Artificial nanoparticle antioxidants. *ACS Symp. Ser.* 1083: 235–253.
286. Shcherbakov A.B., Zholobak N.M., Baranchikov A.E., Ryabova A.V., Ivanov V.K. (2015). Cerium fluoride nanoparticles protect cells against oxidative stress. *Materials Science and Engineering: C*, 50, 151–159.
287. Shcherbakov A.B., Zholobak N.M., Ivanov V.K. (2020). Biological, biomedical and pharmaceutical applications of cerium oxide. In *Cerium Oxide (CeO<sub>2</sub>): Synthesis, Properties and Applications* (pp. 279–358). Elsevier.
288. Shin D.S., DiDonato M., Barondeau D.P., Hura G.L., Hitomi C., Berglund J.A., ... Tainer J.A. (2009). Superoxide dismutase from the eukaryotic thermophile *Alvinella pompejana*: structures, stability, mechanism, and insights into amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of molecular biology*, 385(5), 1534–1555.
289. Shin J.M., Lee K.M., Lee H.J., Yun J.H., Nho C.W. (2019). Physalin A regulates the Nrf2 pathway through ERK and p38 for induction of detoxifying enzymes. *BMC complementary and alternative medicine*, 19(1), 101.
290. Shirsat S., Kadam A., Naushad M., Mane R.S. (2015). Selenium nanostructures: microbial synthesis and applications. *Rsc Advances*, 5(112), 92799–92811.
291. Shokraneh M., Sadeghi A.A., Mousavi S.N., Esmailkhanian S., Chamani M. (2020). Effects Of In Ovo Injection Of Nano-Selenium And Nano-Zinc Oxide And High Eggshell Temperature During Late Incubation On Antioxidant Activity, Thyroid And Glucocorticoid Hormones And Some Blood Metabolites In Broiler Hatchlings. *Acta Scientiarum. Animal Sciences*, 42.
292. Sies H. Oxidative Stress: Eustress and Distress in Redox Homeostasis. In *Stress: Physiology, Biochemistry, and Pathology*; Fink G., Ed.; Academic Press: Cambridge, MA, USA; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2019; pp. 153–163.

293. Sims C.M., Hanna S.K., Heller D.A., Horoszko C.P., Johnson M.E., Bustos A.R. M., ... Nelson B.C. (2017). Redox-active nanomaterials for nanomedicine applications. *Nanoscale*, 9(40), 15226–15251.
294. Singh J., Vishwakarma K., Ramawat N., Rai P., Singh V.K., Mishra R.K., ... And Sharma S. (2019). Nanomaterials and microbes' interactions: a contemporary overview. *3 Biotech*, 9(3), 68.
295. Singh S. (2016). Cerium oxide based nanozymes: Redox phenomenon at biointerfaces. *Biointerphases*, 11(4), 04B202.
296. Singh S. (2017). Catalytically Active Nanomaterials: Artificial Enzymes of Next Generation. *Nanosci Technol* 5(1): 1–6.
297. Singh S., Mitra K., Shukla A., Singh R., Gundampati R.K., Misra N. ... Ray B. (2016). Brominated graphene as mimetic peroxidase for sulfide ion recognition. *Analytical chemistry*, 89(1), 783–791.
298. Singh S., Singh M., Mitra K., Singh R., Gupta S.K. S., Tiwari I., Ray B. (2017). Electrochemical sensing of hydrogen peroxide using brominated graphene as mimetic catalase. *Electrochimica Acta*, 258, 1435–1444.
299. Singh V.K., Chaudhary S.S., Manat T.D., Singh R.R. (2019). Effect of supplementation of different yeast forms on rumen fermentation characteristics and microbial profile in postpartum Surti buffaloes. *IJCS*, 7(5), 189–193.
300. Soares C., Branco-Neves S., de Sousa A., Azenha M., Cunha A., Pereira R., Fidalgo F. (2018). SiO<sub>2</sub> nanomaterial as a tool to improve *Hordeum vulgare* L. tolerance to nano-NiO stress. *Science of The Total Environment*, 622, 517–525.
301. Song D., Cheng Y., Li X., Wang F., Lu Z., Xiao X., Wang Y. (2017). Biogenic nanoselenium particles effectively attenuate oxidative stress-induced intestinal epithelial barrier injury by activating the Nrf2 antioxidant pathway. *ACS Applied Materials Interfaces*, 9(17), 14724–40.
302. Song Y., Zhao M., Li H., Wang X., Cheng Y., Ding L., Fan S., Chen S. (2018). Facile preparation of urchin-like NiCo<sub>2</sub>O<sub>4</sub> microspheres as oxidase mimetic for colorimetric assay of hydroquinone. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 255, 1927–1936.
303. Sonkusre P. (2020). Specificity of Biogenic Selenium Nanoparticles for Prostate Cancer Therapy With Reduced Risk of Toxicity: An *in vitro* and *in vivo* Study. *Frontiers in Oncology*, 9, 1541.
304. Sonkusre P., Nanduri R., Gupta P., Cameotra S.S. (2014). Improved extraction of intracellular biogenic selenium nanoparticles

and their specificity for cancer chemoprevention. *Journal of Nanomedicine Nanotechnology*, 5(2), 1.

305. Srivastava N., Mukhopadhyay M. (2015). Green synthesis and structural characterization of selenium nanoparticles and assessment of their antimicrobial property. *Bioprocess and biosystems engineering*, 38(9), 1723–1730.

306. Stadtman T.C. (1974). Selenium Biochemistry: Proteins containing selenium are essential components of certain bacterial and mammalian enzyme systems. *Science*, 183(4128), 915–922.

307. Staurengo-Ferrari L., Badaro-Garcia S., Hohmann M.S., Manchope M.F., Zaninelli T.H., Casagrande R., Verri, Jr.W.A. (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.

308. Stevanović M., Filipović N., Djurdjević J., Lukić M., Boccaccini A. (2015). 45S5Bioglass®-based scaffolds coated with selenium nanoparticles or with poly (lactide-co-glycolide)/selenium particles: processing, evaluation and antibacterial activity. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 132, 208–215.

309. Stolz J.F., Basu P., Santini J.M., Oremland R.S. (2006). Arsenic and selenium in microbial metabolism. *Annu. Rev. Microbiol.*, 60, 107–130.

310. Stolz J.F., Oremland R.S. (1999). Bacterial respiration of arsenic and selenium. *FEMS microbiology reviews*, 23(5), 615–627.

311. Su L., Feng J., Zhou X., Ren C., Li H., Chen X. (2012). Colorimetric detection of urine glucose based ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> magnetic nanoparticles. *Analytical chemistry*, 84(13), 5753–5758.

312. Sun D., Setlow P. (1993). Cloning, nucleotide sequence, and regulation of the *Bacillus subtilis* nadB gene and a nifS-like gene, both of which are essential for NAD biosynthesis. *Journal of bacteriology*, 175(5), 1423–1432.

313. Sun L., Ding Y., Jiang Y., Liu Q. (2017). Montmorillonite-loaded ceria nanocomposites with superior peroxidase-like activity for rapid colorimetric detection of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 239, 848–856.

314. Surai P.F., Kochish I.I., Fisinin V.I. (2018). Glutathione peroxidases in poultry biology: Part 1. Classification and mechanisms of action. *Worlds Poult. Sci. J.*, 73, 185–197.

315. Surai P.F. (2016). Antioxidant systems in Poultry Biology: Superoxide dismutase. *Anim. Nutr.*, 1, 8.
316. Surai P.F., Fisinin V.I. (2016). Vitagenes in poultry production: Part 2. Nutritional and internal stresses. *World's Poultry Science Journal*, 72(4), 761–772.
317. Surai P.F., Kochish I.I., Fisinin V.I. (2018). Glutathione peroxidases in poultry biology: Part 2. Modulation of enzymatic activities. *Worlds Poult. Sci. J.*, 73, 239–250.
318. Surai P.F., Kochish I.I., Fisinin V.I., Kidd M.T. (2019). Antioxidant defence systems and oxidative stress in poultry biology: An update. *Antioxidants*, 8(7), 235.
319. Szekeres M., Toth I.Y., Illes E., Hajdu A., Zupko I., Farkas K., Oszlanczi G., Tiszlavicz L., Tombacz E. (2013). Chemical and colloidal stability of carboxylated core-shell magnetite nanoparticles designed for biomedical applications. *International journal of molecular sciences*, 14:14550–14574.
320. Taguchi K., Yamamoto M. (2017). The KEAP1–NRF2 system in cancer. *Frontiers in oncology*, 7, 85.
321. Tan Y., Yao R., Wang R., Wang D., Wang G., Zheng S. (2016). Reduction of selenite to Se (0) nanoparticles by filamentous bacterium *Streptomyces* sp. ES2–5 isolated from a selenium mining soil. *Microbial cell factories*, 15(1), 157.
322. Tian W., De La Vega M.R., Schmidlin C.J., Ooi A., Zhang D.D. (2018). Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1) differentially regulates nuclear factor erythroid-2–related factors 1 and 2 (NRF1 and NRF2). *Journal of Biological Chemistry*, 293(6), 2029–2040.
323. Tonelli C., Chio I.I. C., Tuveson D.A. (2018). Transcriptional regulation by Nrf2. *Antioxidants redox signaling*, 29(17), 1727–1745.
324. Tong K.I., Katoh Y., Kusunoki H., Itoh K., Tanaka T., Yamamoto M. (2006). Keap1 recruits Neh2 through binding to ETGE and DLG motifs: characterization of the two-site molecular recognition model. *Molecular and cellular biology*, 26(8), 2887–2900.
325. Tong K.I., Padmanabhan B., Kobayashi A., Shang C., Hirotsu Y., Yokoyama S., Yamamoto M. (2007). Different electrostatic potentials define ETGE and DLG motifs as hinge and latch in oxidative stress response. *Molecular and cellular biology*, 27(21), 7511–7521.
326. Toth I.Y., Szekeres M., Turcu R., Saringer S., Illes E., Nesztor D., Tombacz E. (2014). Mechanism of in situ surface polymerization of



gallic acid in an environmental-inspired preparation of carboxylated core-shell magnetite nanoparticles. *Langmuir*. 30 : 15451–15461.

327. Tsai Y.Y., Oca-Cossio J., Agering K., Simpson N.E., Atkinson M.A., Wasserfall C.H., Constantinidis I., Sigmund W. (2007). Novel synthesis of cerium oxide nanoparticles for free radical scavenging. *Nanomedicine*. 2(3): 325–32.

328. Tsekhmistrenko O., Tsekhmistrenko S., Bityutskii V. (2019). Nanoscale cerium dioxide as a mimetic of antioxidant protection enzymes. Multidisciplinary conference for young researchers, 68–71.

329. Tsekhmistrenko O.S., Bityutskyy V.S., Tsekhmistrenko S.I. Influence of selenium compounds on histological indicators of quails in the age aspect. In Perspective directions for the development of science and practice. Abstracts of XX International Scientific and Practical Conference. Athens, Greece, 95–98.

330. Tsekhmistrenko S.I., Bityutskyy V.S., Tsekhmistrenko O.S., Horalskyi L.P., Tymoshok N.O., Spivak M.Y. (2020). Bacterial synthesis of nanoparticles: A green approach. *Biosystems Diversity*, 28(1), 9–17.

331. Tsekhmistrenko S.I., Bityutskyy V.S., Tsekhmistrenko O.S., Melnichenko O.M., Kharchyshyn V.M., Tymoshok N.O., ... Demchenko A.A. (2020). Effects of selenium compounds and toxicant action on oxidative biomarkers in quails. *Ukrainian Journal of Ecology*, 10(2), 232–239.

332. Tsekhmistrenko S.I., Bityutskyy V.S., Tsekhmistrenko O.S., Polishchuk V.M., Polishchuk S.A., Ponomarenko N.V., ... Spivak M.Y. (2018). Enzyme-like activity of nanomaterials. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 9(3), 469–476

333. 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.

334. Ungvári, É., Monori I., Megyeri A., Csiki Z., Prokisch J., Benkő I. (2014). Protective effects of meat from lambs on selenium nanoparticle supplemented diet in a mouse model of polycyclic aromatic hydrocarbon-induced immunotoxicity. *Food and chemical toxicology*, 64, 298–306.

335. van Bloois E., Pazmiño D.E. T., Winter R.T., Fraaije M.W. (2010). A robust and extracellular heme-containing peroxidase from

*Thermobifida fusca* as prototype of a bacterial peroxidase superfamily. *Applied microbiology and biotechnology*, 86(5), 1419–1430.

336. Vassie J., Whitelock J., Lord M. (2017). Endocytosis of cerium oxide nanoparticles and modulation of reactive oxygen species in human ovarian and colon cancer cells. *Acta biomaterialia*, 50, 127–141.

337. Veres Z., Kim I.Y., Scholz T.D., Stadtman T.C. (1994). Selenophosphate synthetase. Enzyme properties and catalytic reaction. *Journal of Biological Chemistry*, 269(14), 10597–10603.

338. Verma A.K. (2014). Anti-oxidant activities of biopolymeric nanoparticles: Boon or bane! *Journal of Pharmacy Research*, 8: 871–876.

339. Vernekar A.A., Das T., Ghosh S. & Mughesh G. (2016). A remarkably efficient  $MnFe_2O_4$ -based oxidase nanozyme. *Chemistry—An Asian Journal*, 11, 72–76.

340. Vineh M.B., Saboury A.A., Poostchi A.A., Rashid A.M. Parivar K. (2017). Stability and activity improvement of horseradish peroxidase by covalent immobilization on functionalized reduced graphene oxide and bio- degradation of high phenol concentration. *International journal of biological macromolecules*, 17, 32776–32779.

341. Voeikov V.L., Yablonskaya O.I. (2015). Stabilizing effects of hydrated fullerenes C60 in a wide range of concentrations on luciferase, alkaline phosphatase, and peroxidase in vitro. *Electromagnetic biology and medicine*, 34(2), 160–166.

342. Wacker M.G. (2014). Nanotherapeutics – product development along the “nanomaterial” discussion. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 103(3), 777–784.

343. Wadhvani S.A., Shedbalkar U.U., Singh R., Chopade B.A. (2016). Biogenic selenium nanoparticles: current status and future prospects. *Applied microbiology and biotechnology*, 100(6), 2555–2566.

344. Wang G., Zhang J., He X., Zhang Z., Zhao Y. (2017). Ceria nanoparticles as enzyme mimetics. *Chinese Journal of Chemistry*, 35(6), 791–800.

345. Wang H., Li S., Si Y., Zhang N., Sun Z., Wu H., Lin Y. (2014). Platinum nanocatalysts loaded on graphene oxide-dispersed carbon nanotubes with greatly enhanced peroxidase-like catalysis and electrocatalysis activities. *Nanoscale*, 6(14), 8107–8116.

346. Wang H., Zhang J., Yu H. (2007). 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*, 42(10), 1524–1533.

347. Wang J.; Liu Z.; He X.; Lian S.; Liang J.; Yu D.; Sun D.; Wu R. (2018). Selenium deficiency induces duodenal villi cell apoptosis via an oxidative stress-induced mitochondrial apoptosis pathway and an inflammatory signaling-induced death receptor pathway. *Metallomics*, 10, 1390–1400.

348. Wang K., Song J., Duan X., Mu J., Wang Y. (2017). Perovskite LaCoO<sub>3</sub> nanoparticles as enzyme mimetics: their catalytic properties, mechanism and application in dopamine biosensing. *New Journal of Chemistry*, 41(16), 8554–8560.

349. Wang M., Fu Y., Chen G., Shi Y., Li X., Zhang H., Shen Y. (2018). Fabrication and characterization of carboxymethyl chitosan and tea polyphenols coating on zein nanoparticles to encapsulate β-carotene by anti-solvent precipitation method. *Food hydrocolloids*, 77, 577–587.

350. Wang Q., Zhang L., Shang C., Zhang Z., Dong S. (2016). Triple-enzyme mimetic activity of nickel–palladium hollow nanoparticles and their application in colorimetric biosensing of glucose. *Chemical Communications*, 52(31), 5410–5413.

351. Wang T., Yang L., Zhang B., Liu J. (2010). Extracellular biosynthesis and transformation of selenium nanoparticles and application in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> biosensor. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 80(1), 94–102.

352. Wang Z., Li Q., Chen Y., Cui B., Li Y., Besenbacher F., Dong M. (2018). The ambipolar transport behavior of WSe<sub>2</sub> transistors and its analogue circuits. *NPG Asia Materials*, 10(8), 703–712.

353. Wei H., Wang E. (2013). Nanomaterials with enzyme-like characteristics (nanozymes): next-generation artificial enzymes. *Chemical Society Reviews*, 42(14), 6060–6093.

354. Wen Z., Liu W., Li X., Chen W., Liu Z., Wen J. (2019). A Protective Role of the NRF2–Keap1 Pathway in Maintaining Intestinal Barrier Function. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 1759149.

355. White S.H., Warren L.K. (2017). Submaximal exercise training, more than dietary selenium supplementation, improves antioxidant status and ameliorates exercise-induced oxidative damage to skeletal muscle in young equine athletes. *Journal of animal science*, 95(2), 657–670.

356. Woo J., Lim W. (2017). Anticancer effect of selenium. *The Ewha Medical Journal*, 40(1), 17–21.

357. Xia Y., Xiao M., Zhao M., Xu T., Guo M., Wang C., Li Y., Zhu B., Liu H. (2020). Doxorubicin-loaded functionalized selenium

nanoparticles for enhanced antitumor efficacy in cervical carcinoma therapy. *Materials Science and Engineering: C*, 106, 110100.

358. Xia Y., Zhao Y., Zhang F., Chen B., Hu X., Weir M.D., Schneider A., Jia L., Gu N., Xu H.H. (2019). Iron oxide nanoparticles in liquid or powder form enhanced osteogenesis via stem cells on injectable calcium phosphate scaffold. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 21, 102069.

359. Xiao R.; Power R.F.; Mallonee D.; Routt K.; Spangler L.; Pescatore A.J.; Cantor A.H.; Ao T.; Pierce J.L.; Dawson K.A. (2012). Effects of yeast cell wall-derived mannan-oligosaccharides on jejunal gene expression in young broiler chickens. *Poult. Sci.*, 91, 1660–1669.

360. Xiao X., Song D., Cheng Y., Hu Y., Wang F., Lu Z., Wang Y. (2019). Biogenic nanoselenium particles activate Nrf2-ARE pathway by phosphorylating p38, ERK1/2, and AKT on IPEC-J2 cells. *Journal of cellular physiology*, 234(7), 11227–11234.

361. Xu C., Guo Y., Qiao L., Ma L., Cheng Y., Roman A. (2018). Biogenic synthesis of novel functionalized selenium nanoparticles by *Lactobacillus casei* ATCC 393 and its protective effects on intestinal barrier dysfunction caused by enterotoxigenic *Escherichia coli* K88. *Frontiers in microbiology*, 9, 1129.

362. Xu C., Qu X. (2014). Cerium oxide nanoparticle: a remarkably versatile rare earth nanomaterial for biological applications. *NPG Asia materials*, 6(3), e90–e90.

363. Xu J., Gong Y., Sun Y., Cai J., Liu Q., Bao J., Yang J., Zhang Z. (2019). Impact of selenium deficiency on inflammation, oxidative stress, and phagocytosis in mouse macrophages. *Biological Trace Element Research*, 1–7.

364. Xu J.X., Zhang C., Cao C.Y., Zhu S.Y., Li H., Sun Y.C., Li J.L. (2016). Dietary Selenium Status Regulates the Transcriptions of Selenoproteome and Activities of Selenoenzymes in Chicken Kidney at Low or Super-nutritional Levels. *Biol. Trace Elem. Res.*, 170, 438–448.

365. Yan X., Song Y., Wu X., Zhu C., Su X., Du D., Lin Y. (2017). Oxidase-mimicking activity of ultrathin MnO<sub>2</sub> nanosheets in colorimetric assay of acetylcholinesterase activity. *Nanoscale*, 9(6), 2317–2323.

366. Yang J., Shim S.M., Nguyen T.Q., Kim E.H., Kim K., Lim Y.T., ... Poo H. (2017). Poly- $\gamma$ -glutamic acid/chitosan nanogel greatly enhances the efficacy and heterosubtypic cross-reactivity of H1N1 pandemic influenza vaccine. *Scientific reports*, 7, 44839.

367. Yang K.T., Lin C., Huang H., Liou J., Chien C., Wu C., ... Lin E. (2008). Expressed transcripts associated with high rates of egg production in chicken ovarian follicles. *Molecular and cellular probes*, 22(1), 47–54.
368. Yang X., Zhang W., Zhao Z., Li N., Mou Z., Sun D., ... Lin Y. (2017). Quercetin loading CdSe/ZnS nanoparticles as efficient antibacterial and anticancer materials. *Journal of inorganic biochemistry*, 167, 36–48.
369. Yang Y., Mao Z., Huang W., Liu L., Li J., Li J., Wu Q. (2016). Redox enzyme-mimicking activities of CeO<sub>2</sub> nanostructures: Intrinsic influence of exposed facets. *Scientific reports*, 6, 35344.
370. Yang Y.C., Wang Y.T., Tseng W.L. (2017). Amplified peroxidase-like activity in iron oxide nanoparticles using adenosine monophosphate: Application to urinary protein sensing. *ACS applied materials interfaces*, 9(11), 10069–10077.
371. Yanhua W., Hao H., Li Y., Zhang S. (2016). Selenium-substituted hydroxyapatite nanoparticles and their *in vivo* antitumor effect on hepatocellular carcinoma. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 140, 297–306.
372. Yao J., Cheng Y., Zhou M., Zhao S., Lin S., Wang X., Wu J., Li S., Wei H. (2018). ROS scavenging Mn<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanozymes for *in vivo* anti-inflammation. *Chemical science*, 9(11), 2927–2933.
373. Yao M., McClements D.J., Xiao H. (2015). Improving oral bioavailability of nutraceuticals by engineered nanoparticle-based delivery systems. *Current opinion in food science*, 2, 14–19.
374. Yildirim S., Ozkan C., Huyut Z., Çınar A. (2019). Detection of Se, vit. E, vit. A, MDA, 8-OHdG, and CoQ10 levels and histopathological changes in heart tissue in sheep with white muscle disease. *Biological trace element research*, 188(2), 419–423.
375. Yin J., Hou Y., Yin Y., Song X. (2017). Selenium-coated nanostructured lipid carriers used for oral delivery of berberine to accomplish a synergic hypoglycemic effect. *International journal of nanomedicine*, 12, 8671.
376. Yoshida K., Hisabori T. (2016). Two distinct redox cascades cooperatively regulate chloroplast functions and sustain plant viability. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(27), E3967–E3976.
377. Yu Q., Boyanov M.I., Liu J., Kemner K.M., Fein J.B. (2018). Adsorption of selenite onto *Bacillus subtilis*: the overlooked role of cell

envelope sulfhydryl sites in the microbial conversion of Se (IV). *Environmental science technology*, 52(18), 10400–10407.

378. Yuan J., Palioura S., Salazar J.C., Su D., O'Donoghue P.,... Söll D. (2006). RNA-dependent conversion of phosphoserine forms selenocysteine in eukaryotes and archaea. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(50), 18923–18927.

379. Zakharia Y., Bhattacharya A., Rustum Y.M. (2018). Selenium targets resistance biomarkers enhancing efficacy while reducing toxicity of anti-cancer drugs: Preclinical and clinical development. *Oncotarget*, 9(12), 10765.

380. Zenkov N.K., Menshchikova E.B., Tkachev V.O. (2013). Keap1/Nrf2/ARE redox-sensitive signaling system as a pharmacological target. *Biochemistry (Moscow)*, 78(1), 19–36.

381. Zhai X., Zhang C., Zhao G., Stoll S., Ren F., Leng X. (2017). Antioxidant capacities of the selenium nanoparticles stabilized by chitosan. *Journal of nanobiotechnology*, 15(1), 4.

382. Zhang M.; An C.; Gao Y.; Leak R.K.; Chen J.; Zhang F. (2013). Emerging roles of Nrf2 and phase II antioxidant enzymes in neuroprotection. *Prog. Neurobiol.*, 100, 30–47.

383. Zhang X., Feng Y.J., Li J., Hao J.H., Zhu P., Xu D.X., ... Wang H. (2021). Maternal selenium deficiency during gestation is positively associated with the risks for LBW and SGA newborns in a Chinese population. *European Journal of Clinical Nutrition*, 1–7.

384. Zhang X., He S., Chen Z., Huang Y. (2013). CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles as oxidase mimic-mediated chemiluminescence of aqueous luminol for sulfite in white wines. *Journal of agricultural and food chemistry*, 61(4), 840–847.

385. Zhang Z., Zhang X., Liu B., Liu J. (2017). Molecular imprinting on inorganic nanozymes for hundred-fold enzyme specificity. *Journal of the American Chemical Society*, 139(15), 5412–19.

386. Zhao J., Dong W., Zhang X., Chai H., Huang Y. (2018). FeNPs@Co<sub>3</sub>O<sub>4</sub> hollow nanocages hybrids as effective peroxidase mimics for glucose biosensing. *Sensors and Actuators B: Chemical*.

387. Zhao M., Huang J., Zhou Y., Pan X., He H., Ye Z., Pan X. (2013). Controlled synthesis of spinel ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> decorated ZnO heterostructures as peroxidase mimetics for enhanced colorimetric biosensing. *Chemical Communications*, 49(69), 7656–7658.

388. Zhao X.; Yao H.; Fan R.; Zhang Z.; Xu S. (2014). Selenium deficiency influences nitric oxide and selenoproteins in pancreas of chickens. *Biol. Trace Elem. Res.*, 161, 341–349.

389. Zheng F., Li H. (2019). Evaluation of Nrf2 with exposure to nanoparticles. In *Nanotoxicity* (pp. 229–246). Humana Press, New York, NY.

390. Zheng W., Zou H.F., Lv S.W., Lin Y.H., Wang M., Yan F., Sheng Y., Song Y. H., Chen J., Zheng K.Y. (2017). The effect of nano-TiO<sub>2</sub> photocatalysis on the antioxidant activities of Cu, Zn-SOD at physiological pH. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 174, 251–260.

391. Zholobak N.M., Shcherbakov A.B., Bogorad-Kobelska A.S., Ivanova O.S., Baranchikov A.Y., Spivak N.Y., Ivanov V.K. (2014). Panthenol-stabilized cerium dioxide nanoparticles for cosmeceutic formulations against ROS-induced and UV-induced damage. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 130, 102–108.

392. Zhu A., Sun K., Petty H. (2012). Titanium doping reduces superoxide dismutase activity, but not oxidase activity, of catalytic CeO<sub>2</sub> nanoparticles. *Inorg Chem. Commun.* 15:235–7.

393. Zhu A., Sun K., Petty H.R. (2012). Titanium doping reduces superoxide dismutase activity, but not oxidase activity, of catalytic CeO<sub>2</sub> nanoparticles. *Inorganic chemistry communications*, 15, 235–237.

394. Zinicovscaia I., Chiriac T., Cepoi L., Rudi L., Culicov O., Frontasyeva M., Rudic V. (2017). Selenium uptake and assessment of the biochemical changes in *Arthrospira* (*Spirulina*) *platensis* biomass during the synthesis of selenium nanoparticles. *Canadian journal of microbiology*, 63(1), 27–34.

## РОЗДІЛ 3. ВИКОРИСТАННЯ НАНОЧАСТИНОК

### 3.1. Наночастинки та їх застосування у ремедиації навколишнього середовища

Забруднення навколишнього середовища – основна проблема сьогодення. Нові технології широко вивчають в аспекті відновлення забрудників, серед яких розповсюдженими є тверді частинки, важкі метали, пестициди, гербіциди, добрива, розливи нафти, токсичні гази, органічні сполуки, промислові стоки та стічні води [42]. Вловлювання та деградація забрудників часто є проблематичним через складність суміші сполук, високу їх летучість та низьку реакційну здатність. Для відновлення довкілля розробляють нові технології та наноматеріали [119; 225], які користуються попитом завдяки унікальним фізичним властивостям своїх матеріалів, зокрема підвищеній реакційній здатності та ефективності через вище співвідношення поверхні до об'єму порівняно із об'ємними аналогами [42; 64; 120; 278].

Поверхня наноматеріалів може бути доповнена функціональними групами для впливу на конкретні молекули для ефективного відновлення. Спрямоване налаштування розміру, морфології, пористості та хімічного складу наноматеріалів додає їм корисних характеристик щодо очищення від токсикантів та пропонує значні переваги порівняно зі звичайними методами боротьби із забрудненнями, особливо за розроблення комбінацій кількох матеріалів (композитів) та об'єднання бажаних властивостей кожного компонента для підвищення ефективності, селективності та стабільності [64; 120].

Очищувальні матеріали після використання самі не мають бути забрудниками, з огляду на що використання біорозкладаних матеріалів не створює відходів матеріалів, не потребують додаткового видалення після оброблення та пропонують більш “зелену” та безпечну альтернативу екологічної реабілітації. Вловлювання конкретних забрудників, економічна ефективність, легкий синтез, використання екологічних методів “зеленої” хімії [326], нетоксичність, біорозкладаність, можливість перероблення та регенерації – основні питання за розроблення нових наноматеріалів для відновлення довкілля [84; 242]. Однак, попри переваги, окремі наноматеріали є нестабільними за нормальних



умов, тому потребують особливих методів отримання, додаткових маніпуляцій для попередження агломерації, підвищення монодисперсності та стабільності, можуть бути токсичними та утворювати побічні продукти.

Серед методів усунення забруднень води (бактерії, пестициди, важкі метали, розчинники, нафта), ґрунтів (харчові відходи, хлорвмісні сполуки, важкі метали) та повітря ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{NH}_3$ , карбонові кислоти, альдегіди,  $\text{NO}_x$ ) застосовують методи: абсорбцію, адсорбцію, хімічні реакції, фотокаталіз та фільтрацію [41; 109; 122; 194; 205; 344].

Перевагою наноматеріалів є відмінні від матеріалів звичайного масштабу властивості та нові фізико-хімічні характеристики, що дає змогу розвивати їх використання у галузях охорони здоров'я, промисловості, моніторингу довкілля, просувати вдосконалені матеріали та виробляти нові продукти [58; 84; 221; 278]. Виготовлені наноматеріали мають нові фізико-хімічні, поверхневі та оптичні електронні властивості, та вирішують проблеми, які неможливо розв'язати за допомогою традиційних технологій, допомагають у розробленні інноваційних методів створення нових високопродуктивних продуктів, матеріалів та хімікатів з меншим споживанням енергії [58; 84; 221; 278]. Сучасне розширення діяльності людини зменшує природні ресурси та створює небезпечні відходи, що забруднюють навколишнє середовище ( $\text{NO}$ ,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_3$  тощо), колоїдні частинки та органічні сполуки, токсичні гази, що загрожують здоров'ю та екологічній безпеці. Нанотехнологія надає нове вирішення щодо очищення навколишнього середовища внаслідок зменшення викиду або запобігання утворенню забрудників.

Існують кілька інженерних наноматеріалів (вуглецеві нанотрубки, нанокомпозити, квантові точки, фулерени, квантові дроти та нановолокна) [109], широкий спектр комерційної продукції (метали, кераміка, полімери, розумний текстиль, косметика, сонцезахисні креми, електроніка, фарби, лаки), для яких наноматеріали спрямовано виготовляють для досягнення заданих характеристик, та природні наночастинки (пил ерозії чи виверження вулкана, продукти горіння деревини та дизельного палива).

Властивості наноматеріалів обумовлені високим співвідношенням поверхні до об'єму, що робить їх більш реакційно здатними

порівняно з об'ємними формами тих самих матеріалів. Наноматеріали для відновлення навколишнього середовища поділяють на неорганічні, карбонові та полімерні.

### **3.1.1. Неорганічні наноматеріали: особливості їх структури та методів використання з метою відновлення довкілля**

Багато досліджень щодо усунення забруднень присвячено видаленню важких металів та хлорорганічних сполук із води завдяки швидкій кінетиці та високій адсорбційній здатності метало- та металооксидних наноматеріалів [278]. Наночастинки є гнучкими для застосування *in situ* та *ex situ* в водних середовищах [84]. Зокрема, наночастинки іони AgNPs / Ag є ефективним дезінфектантом води щодо кишкової палички [42], як і наночастинки оксиду титану (IV) (TiO<sub>2</sub>NPs), які в ґрунтах знищують кишкову паличку, вірус гепатиту В, видаляють ароматичні вуглеводні та фенантрен [80]. Наночастинки оксиду титану (IV) [304] у воді знешкоджують кишкову паличку та золотистий стафілокок, видаляють 2-хлорфенол, ендотоксин та родамін В, а титанатні нанотрубки [122; 229] видаляють газоподібний оксид Нітрогену.

Наночастинки срібла відомі значною антибактеріальною, протигрибковою та противірусною активністю у водному середовищі [34; 42]. За діаметру менше 10 нм AgNPs є високотоксичними для *Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa*, зв'язують глюкопротеїди вірусів, попереджуючи зв'язування вірусів з клітинами-хазяїнами, а за більшого діаметру (11–23 нм) проявляють нижчу активність [34]. Важлива і форма частинок, адже трикутні AgNPs проявляли вищі антибактеріальні ефекти, ніж Ag-наностержні та Ag-наносфери [42].

Відомим матеріалом для оброблення відходів, очищення повітря, самоочищення поверхонь та як каталізатор для оброблення води є наночастинки оксиду титану (IV) (TiO<sub>2</sub>NPs), яким притаманна низька вартість, нетоксичність, напівпровідникова, фотокаталітична, електронна, газова чутливість та здатність трансформувати енергію. За активації світлом TiO<sub>2</sub>NPs видаляють органічні забруднення із різних середовищ та продукують гідроксильні радикали та високореактивні окисники для

дезінфекції від грибів, бактерій, вірусів та водоростей [205].

Магнітні металеві наноадсорбенти легко утримуються та відділяються від очищеної води, зокрема FeNPs, наночастинки гематиту та оксиду заліза після видалення  $\text{Ni}^{2+}$  [132],  $\text{Cu}^{2+}$  [250],  $\text{Co}^{2+}$  [132] та  $\text{Cd}^{2+}$ , а також біосинтезовані наночастинки заліза для відновлення хлорорганічних розчинників [123; 130]. Однак їх використання є проблематичним через їх агрегацію, що впливає на реакційну здатність, можливу токсичність та вартість технології.

Нуль-валентне елементарне залізо  $\text{Fe}^0$  в оболонці з оксидів Fe (II) та Fe (III) у оболонці здатне відновлювати хлорвмісні сполуки та важкі метали [132; 166]. Вища стабільність наночастинок сприяє ефективності, продуктивності та прискорює процес розкладання забрудників [304; 308; 345].

Для зниження токсичності хімічних речовин, що використовують для синтезу NPs на основі металів, та побічних продуктів розпаду забруднювальних речовин, наночастинки для видалення  $\text{Ni}^{2+}$  та  $\text{Cu}^{2+}$  [250] синтезують за допомогою методів “зеленої” хімії за наявності рослинних антиоксидантів [130; 250]. Отримані нанопродукти знижують токсичність використаних хімікатів та побічних продуктів, а «зелений синтез» – кількість відходів [326].

Для видалення іонів  $\text{Cr}^{6+}$  суспензією FeNPs використовують рослинні екстракти із *Camellia sinensis*, *Syzygium aromaticum*, *Mentha spicata*, сік *Punica granatum* та червоне вино, що містять поліфеноли, антиоксидантний вплив яких відновлює іони заліза у водних розчинах, призводячи до утворення FeNPs. Описано різні матеріали для відновлення довкілля, які використовують у польових умовах [155; 196]. Повідомлено [130; 250] про польове дослідження ефективності емульгованих наночастинок заліза для оброблення летких хлорорганічних сполук підземних вод.

Адсорбенти, мезопористі кремнеземні матеріали у різних модифікаціях очищують від забруднень газову фазу [58; 336]. Функціоналізований карбоновою кислотою мезопористий діоксид кремнію видаляє зі стічних вод катіонні барвники та важкі метали [313]. Матеріали на основі кремнезему здатні видаляти органічні барвники із стічних вод через здатність груп  $-\text{COOH}$ , якими функціоналізований мезопористий кремнезем, взаємодіяти з іонами металів, барвниками та забруднювачами [313].

### **3.1.2. Карбонові наноматеріали для відновлення навколишнього середовища**

Карбонові наноматеріали об'єднують фулерени (опуклі замкнуті багатокутники, створені із трьохкоординованих атомів карбону), нанотрубки (алотропні модифікації вуглецю, що являють собою порожню циліндричну структуру діаметром від десятих до кількох десятків нанометрів і завдовжки від одного мікрметра до декількох сантиметрів та складаються з однієї або декількох згорнутих у трубку графенових площин), графени (двовірна алотропна модифікація карбону, утворена шаром атомів карбону товщиною в один атом) [265] та активно використовуються з метою очищення від забруднювальних речовин [41; 86; 165; 218]. Перед використанням карбонових нанотрубок та графенів для відновлення навколишнього середовища спочатку обробляють поверхню, активують чи функціоналізують первинний карбоновий матеріал. Адсорбційні властивості одностінних та багатостінних карбонових нанотрубок роблять їх особливо корисними для видалення органічних та неорганічних забруднювачів з повітря та великих об'ємів водного розчину [41; 165; 166; 218] фотокаталітичними методами [34; 76; 80].

Маючи велику механічну жорсткість [265], теплопровідність [218], високу рухливість носіїв заряду [37], графен є перспективним для використання у нанотехнологіях [336], адже дає змогу отримувати якісні зразки з високою рухливістю носіїв [60]. Повідомлено [265; 336] про видалення фтору з води первинним графеном та газоподібних  $SO_x$ ,  $H_2$ ,  $NH_3$ , важких металів, пестицидів, фармацевтичних препаратів оксидом графену із водних розчинів [86]. Важкі метали видаляють із води з допомогою композитних наночастинок ZnO-графен/CdS-графен [154; 345], а композит нанорозмірних  $TiO_2$ -графен знайшов широке застосування для видалення газоподібного бензолу [37; 86; 265].

Велика адсорбційна ємність та ефективність графену дають змогу йому активно адсорбувати фтор [265], а в модифікованому стані, за зменшеної агрегації графенових шарів та збільшеної ефективної площі поверхні, графен відновлює низку токсичних сполук [218; 265; 336]. Зокрема, оксид графену (GO) адсорбує газоподібні та водні забруднювачі ( $SO_x$ ,  $H_2S$ ,  $NH_3$ , леткі органічні сполуки, важкі метали, пестициди, фармацевтичні препарати) [218; 336].

За використання  $\text{TiO}_2$ -графенових нанокompatитів для фотокаталітичного відновлення бензолу у воді значний вплив на активність матеріалу має співвідношення компонентів композиту [37; 76; 109]. Очищувальні властивості щодо забрудників води показали композити  $\text{ZnO}$ -графен та  $\text{CdS}$ -графен. Композит  $\text{ZnO}$ -графен фотокаталітично відновлював  $\text{Cr}^{6+}$  на 40 % швидше, ніж чистий  $\text{ZnO}$  [76]. Модифікація графену іншими компонентами розширює перелік забруднювальних речовин, здатних розкладатися ним.

Карбонові нанотрубки (CNTs) – алотропна модифікація карбону, порожниста циліндрична структура від кількох десятих до кількох десятків нанометрів і довжиною від мікрметра до кількох сантиметрів [41; 165; 218]. Існують технології сплітати нанотрубки у нитки необмеженої довжини [109], що складаються з одної чи кількох скручених в трібку графенових площин.

Нині вуглецеві наноструктури (CNTs і графенові нанолісточкі) широко використовують для підвищення фотокаталітичної ефективності  $\text{TiO}_2$ , де у складі  $\text{TiO}_2$ -CNT електрони легко переносяться через CNTs та затримують рекомбінації електронних дірок [194]. Діапазон провідності CNTs знаходиться на більш позитивному рівні порівняно з  $\text{TiO}_2$ , отже, електрони можуть переміщуватися від  $\text{TiO}_2$  до CNTs.

Значним чинником, що впливає на адсорбційну здатність CNTs, є вміст кисню і, залежно від процедури синтезу та очищення, CNTs можуть містити групи  $-\text{OH}$ ,  $-\text{C}=\text{O}$  та  $-\text{COOH}$ . Для окиснення CNTs використовують хімікати ( $\text{HNO}_3$ ,  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{NaOCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{NaOH}$ ), що підвищує адсорбційні здатності  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  та  $\text{Cu}^{2+}$  [119]. Повідомлено про активацію адсорбції катіонних барвників за зростання рН через електростатичне притягання поверхні CNTs барвників [108] та вплив на здатність даних CNTs до сорбції молекулярної ваги, постійного електричного дипольного моменту та критичної температури газу-сорбату [41; 165; 166; 218].

Загалом, вихідні вуглецеві наноматеріали без модифікації є інертними до забруднювачів і потребують модифікації чи покриття реакційно здатними матеріалами з відповідними функціональними групами чи зарядами для підвищення ефективності.

### 3.1.3. Наноматеріали на полімерній основі

Більше співвідношення площі поверхні до об'єму наноматеріалів сприяє вищій реакційній здатності з супутнім поліпшенням характеристик. Однак виникнення агрегації, неспецифічності та низької стабільності обмежує використання продуктів нанотехнологій через недостатню функціональність. Альтернативою є використання основного матеріалу як матриці для інших матеріалів [53]. Зокрема, амфифільні поліуретанові NPs видаляють багатоядерні ароматичні вуглеводні із ґрунтів [53], а поліамідоамінні (PAMAM) дендримери видаляють важкі метали із стічних вод [38]. Видаляти VOCs із газового середовища здатні модифіковані аміном PDLLA-PEG [120] та поліамін-модифікована целюлоза [119]. Повідомлено також про видалення іонів металів, барвників та мікроорганізмів із води полімерними нанокомпозитами [165].

Полімери загалом використовують для виявлення та видалення хімічних забрудників (марганцю, нітрату, заліза, миш'яку, важких металів), газів (CO, SO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub>), органічних забрудників (аліфатичних та ароматичних вуглеводнів, фармацевтичних препаратів, летких органічних препаратів (VOCs)), біологічних препаратів (бактерій, паразитів, вірусів). Полімерні основи (поверхнево-активні речовини, емульгатори, стабілізуючі агенти та ліганди із функціоналізованою поверхнею) використовують для підвищення стабільності, подолання обмежень чистих наночастинок та для надання бажаних властивостей, підвищеної механічної міцності, термічної стабільності, можливості перероблення зокрема.

Амфифільні поліуретанові наночастинок (APU) – органічні наночастинок з заданими бажаними властивостями, що відновлюють багатоядерні ароматичні вуглеводні із ґрунтів [53]. Гідрофільна поверхня наночастинок сприяє рухливості у ґрунтах, а гідрофобна внутрішня частина споріднює з гідрофобними органічними забрудниками. APU NPs, видаляючи фенатрен із забрудненого водоносного шару піску, показали зростання спорідненості до фенатрену за збільшення агрегації часточок APU [53].

Поліамідоамін (PAMAM) чи дендримери як функціональні групи містять первинні аміни, карбоксилати та гідроксамати, здатні інкапсулювати розчинені у воді катіони (Cu<sup>2+</sup>, Ag<sup>+</sup>, Au<sup>+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, Fe<sup>3+</sup>,

Ni<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, U<sup>6+</sup>) [38], та використовуються як антибактеріальні / антивірусні агенти [38]. Особливістю дендритних нанополімерів є нижча тенденція проходити через пори ультрафільтраційних мембран через їх нижчу полідисперсність та глобулярну форму, завдяки чому вони використовуються для поліпшення процесів ультра- та мікрофільтрації для відновлення розчинних у воді іонів з подальшим розділенням зміною кислотності розчину [38].

Описано використання функціоналізованих біорозкладних і нетоксичних полімерних наноматеріалів для цільового захвату VOCs [119; 120]. Біорозкладаність – важлива і бажана особливість, що усуває проблеми подальшої долі матеріалів після їх застосування. Додавання функціональних аміногруп із поліетиленаміну (PEI) на поверхні полімерних наночастинок PLA-PEG дає змогу захоплювати конкретні VOCs, що містять функціональні групи альдегіду і карбонової кислоти за допомогою конденсації та кислотно-основних реакцій.

За використання газової хроматографії продемонстровано, що функціоналізовані аміном NPs на 69–75 % знижують кількість альдегідів та парів карбонової кислоти навіть за наявності співставних чи більш летких нецільових парів, селективна та цільова характеристика захоплення [120]. Стратегія успішно модифікувала нанокристали целюлози (CNCs) з допомогою PEI для ефективного захоплення альдегідних VOCs забрудників [119].

Для відновлення довкілля використовують полімери, що містять NPs металу та оксиду металу [278], полімери в композитах використовують як основу, а NPs відповідають за відновлення забруднень [278]. Описано використання полімерних наноматеріалів для специфічного захоплення сполук газової суміші нецільового забруднення [120]. Полімерні / неорганічні гібридні наноматеріали вивчали з погляду адсорбційного видалення токсичних іонів металів, барвників та мікроорганізмів з води та стічних вод. Виготовлені з використанням золь-гель процесів, методами самозбірки, гібридні матеріали проявляють високу хімічну та термічну стабільність, високу спроможність та селективну сорбцію важких металів із водних середовищ.

Розроблено карбонові нановолокна (CNF) на основі хітозану, додані в наночастинок оксиду заліза із нанокompозитними плівками полівінілового спирту [165], які ефективно адсорбують

$\text{Cr}^{6+}$  із води. Просочення наночастинок  $\text{SiO}_2$  в акриламідному гідрогелі поліпшує адсорбційну здатність моношару акриламідного гідрогелю для видалення катіонних барвників.

Основними елементами використання полімерних нанокompatитів є біосумісність та біорозкладаність. Зокрема зелений гібридний адсорбент видаляє барвники як магнітний гідрогель. Інший склад  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  з магнітними NPs, модифікований комбінацією 3-амінопропілтриетоксисилану та сополімерів акрилової та кротонової кислот [269], використовували для видалення із води  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$  та  $\text{Zn}^{2+}$ . Отриманий після впровадження AgNPs у волокна ацетату целюлози матеріал має значну антибактеріальну активність [269]. За додавання AgNPs та  $\text{Ag}^+$  в суміш поліметоксибензилу та полі[1-молочної кислоти]-сополи(3-капролактон) нановолокна, матеріали виявляли антимікробні властивості щодо *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus niger* та *Salmonella enterica* [209]. Окрім того, диспергування AgNPs (1–70 нм) у полісульфонових мембранах не змінює структуру мембрани та зменшує прикріплення суспензії кишкової палички на поверхні зануреної мембрани на 94 % [209]. Очевидно, що полімерні NPs ефективно видаляють декілька забрудників різними механізмами, виконуючи критичну функцію у відновленні довкілля.

Варто зазначити й інші моделі наночастинок, які ефективно видаляють забруднення довкілля. Ag-легований  $\text{TiO}_2$  успішно видаляє 2,4,6-трихлорфенол [344], леговані Ag нановолокна  $\text{TiO}_2$  – метиленовий синій барвник.  $\text{TiO}_2$ , легований  $\text{Cu}$  /  $\text{Fe}$  /  $\text{Ag}$ , зв'язує нітрат ( $\text{NO}_3^-$ ) [308]. Видаленню поліциклічних ароматичних вуглеводнів та  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$  із забруднених вод сприяють наночастинки кремнезема, отримані змішуванням саліцилової кислоти та гіперрозгалудженого поліпропіленіміну [89]. РАМАМ дендримерна композитна мембрана із хітозану та дендримеру відділяє  $\text{CO}_2$  від газової суміші  $\text{CO}_2$  та  $\text{N}_2$  на пористих підкладках [89].  $\text{Cr}^{6+}$  видаляється покритим карбоксиметилцелюлозною полімерною матрицею  $\text{Fe}^0$  [122]. Золото, вкрите хітозановим полімером [271], та багатостінна карбонова нанотрубка [41; 165; 218] адсорбують  $\text{Zn}^{2+}$  та  $\text{Cu}^{2+}$ .  $\text{Th}^{4+}$  зі стічних та промислових вод очищується матеріалом хітозан/бентоніт з поліметакриловою кислотою.



### **3.2. Застосування нанотехнологій для вирішення екологічних проблем сучасності**

Нанотехнології розвивають промисловість та виробництво, створюючи матеріали, що використовують у косметичці, фармацевтиці [51], каталітичних матеріалах та екологічних програмах [58; 84; 158; 221; 278] та сприяють збільшенню інвестицій у нанотехнологічні дослідження.

Повсюдна діяльність людини є основним забрудником екології на всіх рівнях [84]. Нині повітря містить CO, галогеновуглеводні, вуглеводні, леткі органічні сполуки та оксиди азоту, вода та ґрунт – органічні та неорганічні сполуки, основними джерелами яких є каналізаційні та промислові стоки, використані пестициди, добрива та розливи нафти [84]. Деякі традиційні технології вже використовують для усунення органічних та токсичних відходів методами адсорбції, біоокиснення та хімічного окиснення з паралельним використанням наноматеріалів у системах моніторингу та очищення. Зокрема, рідкофазні нанотехнології використовують для очищення води, нанотехнології газової фази – як датчики забруднення газу, а твердофазні нанотехнології – для відновлення ґрунту [296]. Наноматеріали – досконалі адсорбенти, каталізатори та датчики завдяки великій питомій поверхні та високій реакційній здатності, деякі з них комерціалізовані – наносенсори та нанорозмірні покриття для запобігання корозії, наносенсори для виявлення водних токсинів, нанорозмірні біополімери для поліпшення дезактивації та перероблення важких металів, наноструктуровані метали для руйнування небезпечної органіки у приміщенні, розумні частинки для моніторингу та очищення навколишнього середовища, а також наночастинки як новий фотокаталізатор для очищення довкілля [84; 319].

Велику кількість методів наносистем використовують для екологічного оброблення [296]: фотокаталітичного окиснення органічних забрудників, редукції та поглинання важких металів, аніонів, дехлорування та денітрифікації, інкапсуляції важких металів та органічних забрудників у воді, ґрунтах та повітрі. Повідомляється, що амінофункціоналізовані магнітні наночастинки успішно застосовують для очищення води [343].

Людська активність та індустріалізація змінює склад атмосфери, впливаючи хімічними, біологічними та фізичними

чинниками, вносячи в повітря монооксид вуглецю (CO), хлорфторвуглеводні, важкі метали (As, Cr, Pb, Cd, Hg), вуглеводні, оксиди азоту, органічні хімічні речовини (ЛОС та діоксини), SO<sub>2</sub>, частинки піску та біологічні речовини. Якість повітря впливає на екосистему, здоров'я людини, спричиняє різні типи летальних захворювань (ракові, респіраторні та серцево-судинні). Створені наноматеріали можна використовувати в різних галузях [347] через значущі характеристики моніторингу, удосконалення наносенсорів, зменшення забруднення заміною токсичних матеріалів безпечними. Загалом переваги нанотехнологій у боротьбі із забрудненням повітря можна поділити на категорії: відновлення та лікування, виявлення та зондування та запобігання забрудненню [339].

Основними способами використання нанотехнологій для лікування та зменшення різних забрудників повітря є адсорбція наноадсорбційними матеріалами, деградація нанокаталізом та фільтрація / розділення бінанофільтрами.

Багато проблем, зокрема якість повітря, можливо вирішити або значно покращити за допомогою нанорозмірних адсорбентів. Вуглецеві наноструктури є адсорбентами з високою селективністю, спорідненістю та місткістю завдяки середньому діаметру та об'єму пор, площі поверхні та активності поверхневих ділянок [339]. Додавання інших функціональних груп з киснем також може забезпечити нові активні сайти для адсорбції [336], як у наноструктур карбону, фулерену, вуглецевих нанотрубок, графену, графіту [51].

Парникові гази, такі як CO<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub>, N<sub>2</sub>O та фторовані гази, здатні залишатися в атмосфері впродовж багатьох років. Забрудники повітря можуть бути видалені за оброблення методами, що використовують наноматеріали як адсорбенти [51].

Забрудненню повітря в приміщенні приділяється значна увага, оскільки наявний ризик вдихання забруднювальних речовин, зокрема VOCs, є вищим, ніж на відкритому повітрі. Забруднення повітря можна контролювати за допомогою напівпровідних матеріалів фотокаталітичного відновлення [336; 339]. Активна поверхня – важлива частина каталізатора, де відбувається реакція. Зі зменшенням розміру каталізатора його активна поверхня збільшується, що призводить до підвищення ефективності реакції [344]. Нанотехнології покращують розмір частинок і молекулярну

структуру нових нанокаталізаторів зі збільшеною площею поверхні, здійснюють швидкі та селективні хімічні перетворення з відмінним виходом продукту в поєднанні з можливістю відновлення каталізатора [108; 165; 166; 218].

Наночастинки діоксиду титану ( $\text{TiO}_2$ ) з фотокаталітичними властивостями використовують для виготовлення покриттів для самоочищення, здатних знешкоджувати забруднення атмосфери (оксиди азоту, VOCs, інші забруднювальні речовини на менш токсичні види). Наночастинки  $\text{TiO}_2$  використовують як антибактеріальні препарати, активність яких обернено пропорційна розміру частинок і стосується їх здатності виробляти активні носії, що спричиняють активні поверхневі види [194].

Нові методи синтезу нанокаталізаторів оксидів металів можуть зменшити і, можливо, вирішити проблеми із забрудненням повітря. Нановолокна срібла, заліза, золота та оксиду марганцю можуть бути використані для контролю за навколишнім середовищем для зберігання летких органічних сполук з промислового димного палива та мають лікувальний ефект [296], знешкоджують чадний газ із повітря та розкладають трихлоретилен (TCE). Як концепцію розробляють фотокаталізатор  $\text{ZnO}$  [339]. Каталізатор мікросфер оксиброміду вісмуту ( $\text{BiOBr}$ ) нанопластинкових мікросфер використовують для видалення  $\text{NO}$  у приміщенні під впливом видимого світла ( $\lambda > 420 \text{ nm}$ ) на рівні 400 ppb, що є типовою концентрацією для якості повітря в приміщенні.

Іншим підходом до контролю забруднення повітря є наноструктуровані мембрани з достатньо малими порами для відокремлення забрудників від вихлопів та пилу [347]. Срібні наночастинки та фільтри з наночастинок міді широко застосовують у технології фільтрації повітря як антимікробні матеріали для видалення біоаерозолів за допомогою повітряних кондиційних процесів [229]. Видалення твердих частинок, що завдають шкоду здоров'ю, здійснюють металоорганічними каркасами (MOFs), кристалічними матеріалами з високою пористістю, регульованим розміром пор та багатими функціональними можливостями, що сподіваються на захоплення забруднювальних речовин [347].

Для запобігання забрудненню повітря необхідно зменшити джерела забруднення та усунення утворення відходів. Прикладом екологічно чистих наноматеріалів є пластмаса, що біологічно

розкладається, має специфічну структуру для деградації, нетоксично-нанокристалічні композитні матеріали для заміни електродів літій-графіту в акумуляторних батареях [339], а вуглецеві нанотрубки можуть забезпечити кращу функціональність, ніж звичайні катодні трубки, що містять багато токсичних металів [339].

Нанотехнології вдосконалюють датчики для моніторингу повітря, визначаючи кілька токсичних сполук на рівні ppm та ppb у різних системах довкілля [352]. Нанотехнологія дає змогу виготовити дуже малі „мультиплексні” датчики, що сприяє зниженню вартості аналізу та кількості використаних для аналізу приладів, як датчик на основі вуглецевої нанотрубки для визначення чутливості газів ( $\text{NH}_3$ ,  $\text{NO}_2$  або  $\text{O}_3$ ).

Надалі більша потреба в енергії та необхідність зменшення викидів парникових газів зумовить використання енергії з відновлювальних джерел та перетворення вуглекислого газу та води в паливо на сонячному паливі. Нанотехнології розробили кілька нових вуглецевих наноматеріалів, використовуваних для вловлювання  $\text{CO}_2$ , та нано-каталізатори, які відповідають за каталітичну конверсію  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$  в паливо, зменшують промислові викиди  $\text{CO}_2$ , зменшують зігрівання Землі та виробляють додаткові джерела енергії.

Широкий спектр застосування нанотехнологій підтверджує, що нанотехнології теж становлять ризик викиду в атмосферу наночастинок, що потребує розуміння їх мобільності, біодоступності та розподілу харчовим ланцюгом, впливу на екосистему та здоров'я [97].

Наноматеріали є різноманітними, однак використовуються для відновлення довкілля. Вибір кращого наноматеріалу для пом'якшення чи видалення конкретного забрудника залежить від аналізу типу забрудника, доступності місця відновлення, кількості необхідного для відновлення матеріалу та можливості утилізації відновленого матеріалу. Традиційні технології очищення не пропонують найбільш економічно вигідне рішення для видалення кількох загальних забруднювальних речовин, і не є рентабельними для видалення забрудників, присутніх у низьких концентраціях. Нанометоди, на відміну від традиційних технологій, можуть видаляти забрудники, присутні у низьких концентраціях, їх

ефективність може бути підвищена за допомогою модифікації частинок, а, отже, їх вартість може бути знижена виробництвом у промислового масштабу та розробленням методів синтезу, що враховують дешевшу сировину і меншу кількість енергії. Крім того, нанотехнології можуть бути використані повторно.

Попри токсичний ефект на організми, за надходження у них, та можливе забруднення довкілля внаслідок некоректного застосування, нанотехнології мають переваги та проблеми власного застосування, тому їх вибір має бути здійснений в контексті відновлення навколишнього середовища.

Вивченню використання нанотехнологій присвячено безліч досліджень, однак пов'язані з відновленням проблеми досі не вирішено. Багато досліджень ефективні в лабораторних умовах, отже, необхідними є дослідження для розуміння впливу нанотехнологій в реальних сценаріях та процесів, що відбуваються з наноматеріалами після виконання ними свого завдання. Подальші дослідження мають встановити долю цих матеріалів після введення в довкілля для відновлення, способи уникнення нового забруднення ними, розробити методи перероблення наноматеріалів без зниження їх активності. Подолавши ці проблеми, екологічний потенціал наноматеріалів реалізується. Однак вже нині представлено стратегії, придатні для боротьби із забрудненнями довкілля.

### **3.3. Використання наночастинок у медицині**

Наночастинки, синтезовані з використанням різних біологічних підходів, мають низку застосувань у медицині [275]. Наночастинки металів, їх оксидів та металоїдів використовують як протигрибкові, антибактеріальні, протипухлинні, протівірусні препарати, а також мають терапевтичне та діагностичне застосування.

#### **3.3.1. Антибактеріальні засоби**

Використання наночастинок металів або оксидів металів у біомедицинській галузі – нова сфера їх застосування. Антибактеріальний потенціал наночастинок постійно досліджують, оскільки патогенні мікроорганізми проявляють резистентність до комерційно доступних антибіотиків [275], унаслідок чого антибіотики не демонструють своєї ефективності щодо стійких до множинних ліків бактерій. У зв'язку з цим існує величезний попит

на розроблення нових антибактеріальних препаратів з кращою ефективністю. Науковці розробляють синергетичну стратегію, зокрема застосування нанорозмірних матеріалів з біологічно активними сполуками для боротьби з бактеріями, стійкими до лікарських засобів. Завдяки нанорозміру наночастинки можуть легко проникати в клітини патогенних штамів бактерій, а наявність біологічно активних сполук на поверхні наночастинок ще більше посилює їх антибактеріальну дію (рис. 3.1).

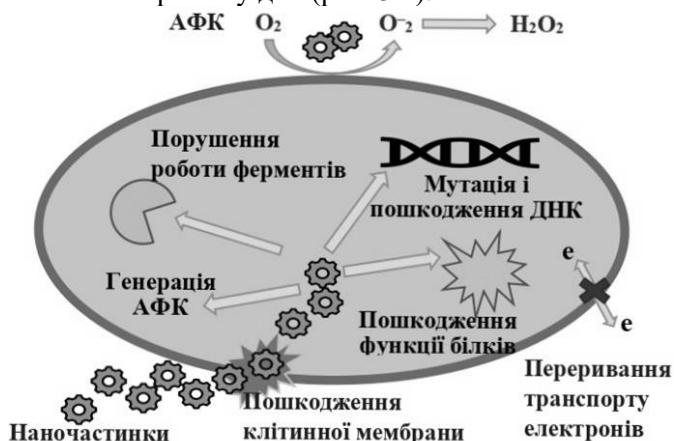


Рис. 3.1. Схематична ілюстрація дії наночастинок на бактерії

Повідомлялося, що біосинтезовані наночастинки металів і оксидів металів, зокрема наночастинки Ag, Au, ZnO, Cu, CuO, Ni та NiO, демонструють значну інгібуючу дію проти штамів бактерій. Синтезовані грибами наночастинки Ag (5–40 нм) [101] і наночастинки ZnO, CuO і CuO, синтезовані рослинами [146; 164], показали підвищену бактерицидну дію як щодо грампозитивних, так і грамнегативних штамів бактерій. Дослідження свідчать, що антибактеріальна дія наночастинок залежить від розміру та дози. Крім того, наночастинки виявляють різну антибактеріальну дію через відмінності в складі клітинної стінки бактерій. Наночастинки демонструють свою дію проти штамів бактерій, зупиняючи синтез їх клітинної стінки, руйнуючи клітинну стінку і клітинну мембрану, спричиняючи оксидативний стрес активними формами Оксигену в клітині, а також спричиняючи денатурацію білків і ДНК [164].

### 3.3.2. *Антивірусні засоби*

Існують повідомлення щодо противірусної ефективності NPs, яка залежить від їх розміру, форми та застосованих іонів металів [198]. Відмічено, що захищені покриттям металеві NPs проявляють кращу взаємодію з вірусами та клітинами-господарями, ніж NPs без відповідного покриття [107]. Ідентифіковані механізми дії для металевих NPs можуть відбуватися як всередині, так і за межами клітин-господарів. Вони містять NPs, що взаємодіють з білками gp120, конкурують із вірусом за сайти зв'язування з клітинами-господарями, та обмежують приєднання та проникнення вірусу. Інші потенційні механізми дії передбачають інактивацію вірусних частинок до проникнення в клітину, взаємодію з вірусним геномом або зв'язування з вірусними частинками. Крім того, внутрішньоклітинний компартмент інфікованої клітини містить багато чинників, кодованих вірусом і клітиною-господарем, необхідних для реплікації вірусу та виробництва віріонів потомства. Отже, взаємодія металевих NPs з цими чинниками реплікації є додатковим противірусним механізмом дії [26; 107].

Металеві NPs, зокрема срібло та золото, виявили противірусну активність проти різних вірусів. Противірусний механізм для NPs золота передбачає блокування приєднання gp120 за допомогою CD4 для інгібування проникнення вірусу. Противірусний механізм NPs срібла охоплює інгібування проникнення вірусу, приєднання або реплікації. У дволанцюгових РНК-вірусах NPs срібла після взаємодії з вірусним геномом інгібують реплікацію вірусу [107; 256]. Інші металеві NPs, зокрема мідь, блокують приєднання вірусу, інгібують зв'язування вірусу з клітиною та запобігають його проникненню в клітини-мішені. NPs міді також руйнують вірусний геном і капсид. NPs цинку інактивують вірусну ДНК-полімеразу, що призводить до пригнічення реплікації. NPs заліза переважно зв'язуються з вірусом, щоб блокувати його зв'язування з клітинами. Однак NPs селену ефективно захищають клітини-мішені від апоптозу, спричиненого інфекцією вірусу [26; 256].

У літературі повідомляється про противірусний потенціал металевих наночастинок проти різних вірусів. NPs срібла [71], золота [195] та карбиду вольфраму [248] було оцінено як потенційні терапевтичні засоби для лікування аденовірусних інфекцій людини. Ці NPs також виявляли значну противірусну активність щодо

інших типів вірусів, зокрема модифікованого вакцинного вірусу Анкара (MVA), поліовірусу та норовірусу. У зв'язку з цим NPs можуть бути використані як ефективний дезінфікувальний засіб [248].

Останніми роками світ занепокоєний та шукає способи подолання коронавірусу. Коронавірус (CoV) – це зоонозний РНК-вірус із оболонкою [298; 223]. Наразі пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) прискорює темпи інфікування та смертності у всьому світі [223]. Збудником є коронавірус 2 (SARS-CoV-2), що спричиняє важкий гострий респіраторний синдром, без специфічного лікування або вакцини, яка була б ефективною для лікування інфікованих осіб [223].

Нанотехнології привертають увагу наукових спільнот як джерела боротьби з коронавірусом у формі вакцини [284], лікувальних, діагностичних та захисних засобів [223; 303]. Дослідження Huang et al. [140] підтвердили ефективність нового інгібітору пептиду HR1 на основі золотих наностержнів (PIN-gold NR) для MERS. Ці наностержні є біосумісними, біостабільними та високоефективним агентом проти MERS [140]. Du та ін. [88] підтвердив, що вкриті глутатионом нанокластери сульфиду срібла, розміром 5,3 нм, активні проти вірусу епідемічної діареї свиней (PEDV), моделі коронавірусу. Лікування цими нанокластерами пригнічує інфекцію PEDV, активуючи продукцію IFN-стимульовальних генів (ISG) і прозапальних цитокінів. Ці нанокластери також запобігали реплікації та брунькуванню вірусу [88]. Отримані результати проклали шлях подальшим дослідженням інших металевих NPs (Cu, Zn) для боротьби з коронавірусними інфекціями, зокрема COVID-19.

Проводять дослідження щодо застосування NPs срібла для зменшення передачі вірусів у засобах індивідуального захисту. Нанокласти графен-срібло інгібували (на 24,8 %) інфікування котячим коронавірусом [73]. Композитне нанокластерне кремнеземне покриття, нанесене на маску FFP3 для обличчя, зрештою знизило титр SARS-CoV-2 до нуля [44]. У зв'язку з цим застосування NPs для засобів індивідуального захисту з метою зниження передачі коронавірусів та інших вірусів потребує подальшого розгляду.

NPs срібла з водним розчином і екстрактами фруктів з *Ricinus communis* [49] та *Lampranthus coccineus* [125] виявили інгібуючу



дію щодо вірусу Коксакі, можливо, діючи як інгібітор злиття. Крім того, результати молекулярного докінгу передбачили, що наявна взаємодія між біосинтезованими NPs і протеазою 3с вірусу Коксакі відповідає за противірусну активність [125].

Було виявлено, що NPs селену активні проти ентеровірусу. Крім того, NPs селену, кон'юговані з озельтамівіром, інгібували активність ентеровірусу, зменшуючи продукцію АФК в клітинах астроцитом людини [351]. Li et al. [187] повідомляють, що NPs селену інгібують сигнальний шлях аміно-термінальної кінази (JNK), р38-кіназу та продукцію АФК, що призводить до зниження синтезу вірусного білка та виходу вірусу [66] та контролю АФК [236], що сприяє противірусній активності проти ентеровірусу.

Повідомлялося також, що металеві NPs, зокрема срібла, мають потенційну противірусну та ларвіцидну активність проти захворювань, що передаються переносниками [160].

Досліджено ларвіцидну активність NPs міді [286], селену [25], золота [50] та срібла [113; 234; 261] та доведено їх потенціал для інактивації переносників – комарів (рід *Aedes*) денге. Проаналізовано противірусну активність NPs золота, кон'югованих з невеликою інтерферуючою РНК, проти вірусу денге. [246]. Ці NPs змогли проникнути в інфіковані клітини Vero і значно зменшити реплікацію вірусу денге серотипу 2 (DENV-2) і вивільнення інфекційного віріону як до, так і після інфікування [246].

Різні наноматеріали, зокрема, мідь [35; 310], цинк [99; 309], золото [87; 126] та срібло [87; 233], є ефективними проти вірусу герпеса. NPs срібла, зазвичай, блокують проникнення вірусу герпесу в клітину хазяїна, конкуруючи за зв'язування з клітинним гепарином сульфатом через кінцеву групу сульфонатів [32]. тимчасом NPs цинку пригнічують активність вірусної ДНК-полімерази [309] NPs міді генерують АФК для інактивації HSV окисненням вірусних білків або деградацією вірусного геному [310]. NPs меркапто-етилсульфонату золота (з поверхнево-активною речовиною або без) інгібували HSV-1 і HSV-2 у культурі клітин [87; 126].

Виявилось, що різні металеві NPs, зокрема залізо, срібло, галій і золото, активні проти ВІЛ, що сприяє зниженню росту і реплікації вірусу [26]. NPs срібла зв'язуються з білком gp120, щоб інгібувати CD4-залежне зв'язування віріонів, злиття та інфекційність. NPs

галію взаємодіють з мембраною CD4, у такий спосіб пригнічуючи ВІЛ-інфекцію в макрофагах. NPs золота пригнічують проникнення вірусів і є агентами, що нейтралізують вірус [26].

Відомо, що куркумін має багато терапевтичних переваг, зокрема протівірусну активність [136; 291; 289]. Стабілізовані куркуміном NPs срібла діаметром 45 нм продемонстрували нетоксичну антиретровірусну та імуномодулювальну дію на клітини АСН-2, латентно інфіковані ВІЛ-1 [291]. Багатофункціональний мезопористий куркумін, інкапсульований у нанокластери заліза значно знижував експресію ВІЛ-p24, чинників TNF- $\alpha$ , IL-8 та оксиду азоту [ 289].

### **3.3.3. Імунологічні ефекти наночастинок**

Металеві NPs можуть взаємодіяти з імунними клітинами (макрофаги, моноцити, дендритні клітини та лімфоцити) і потенційно спричиняти модифіковані імунні реакції [96], зокрема імуностимуляцію, імуносупресію, гіперчутливість, імуногенність та аутоімунітет, зокрема вроджені та адаптивні імунні відповіді [240]. У зв'язку з цим несподівана взаємодія з імунною системою та модуляція імунної функції наночастинок можуть бути як корисними, так і шкідливими. Надалі розроблені металеві NPs можуть бути застосовані як імуномодулювальні засоби спеціального призначення (наприклад, ад'юванти для вакцин, прозапальні препарати) та покращувати нанолікування інфекційних захворювань. Отже, створені імуномодулювальні або звичайні металеві NPs, які модифікують імунну систему, мають бути детально вивчені щодо їх біосумісності та імунотоксичності [240]. Підвищені рівні цитокінів, особливо прозапальних, під час лікування NPs, пов'язують із імунотоксичністю та низькою терапевтичною ефективністю. Іноді підвищення рівня як прозапальних (наприклад, IL-6 і TNF- $\alpha$ ), так і протизапальних (наприклад, IL-10) рівнів цитокінів через нерегульовану вроджену імунну відповідь (цитокіновий шторм) призводить до того, що складно зрозуміти основні механізми імунотоксичності [240]. Отже, очищення металевих NPs має важливе значення для видалення забруднень залізом та ендотоксинів, які призводять до стимуляції цитокінових штормів і посилення запальних реакцій. Наночастинки також можуть генерувати велику кількість АФК, які

запускають рецептори TNF та призводять до вивільнення прозапальних цитокінів через активацію чинника транскрипції NF- $\kappa$ B. У деяких випадках запальний ефект і вивільнення цитокінів можуть бути пригнічені ферментом каталазою, який захищає від окисативного стресу, каталізуючи розпад пероксиду гідрогену [94]. Однак краще розуміння основних взаємодій між металевими NPs та імунною системою є важливим для розроблення біосумісних, неімунотоксичних та неімуногенних наноматеріалів для різноманітних біомедичних застосувань.

### 3.3.4. Антимікотичні засоби

Біологічно синтезовані наночастинки нині широко досліджують завдяки їх антимікотичному потенціалу щодо різних патогенних видів грибів. Встановлено антимікотичну активність наночасток Ag, синтезованих з використанням штаму грибів *Alternaria alternate* [106]. Khan et al. [164] повідомили про покращену антимікотичну дію наночастинок ZnO та ZnO, легованих Cu, синтезованих із використанням екстрактів листя рослин *A. indicum*, *C. infortunatum* та *C. inerme*, щодо штамів грибів *A. flavus*, *A. niger* і *T. harzianum*. Крім того, повідомлялося, що наночастинки CdS, синтезовані за допомогою мікроорганізмів, мають підвищену фунгіцидну активність проти двох мікологічних видів *A. flavus* та *A. niger* [257]. Повідомляється, що й інші біологічно синтезовані наночастинки, зокрема CuO, Au, Ni, NiO, Pt і Pd, мають протигрибковий потенціал.

Протигрибковий механізм дії наночастинок не повністю з'ясовано. Однак Reidy et al. [266] описали, що наночастинки Ag проявляють свою протигрибкову дію, прикріплюючись до поверхні клітин. Звідки вони проникають у клітину і взаємодіють із сполуками, що містять фосфор (зокрема ДНК), водночас гальмують дихальний процес грибів, і в результаті, призводять грибові клітини до загибелі. Припускають, що наночастинки Ag також можуть взаємодіяти з тіоловими (-SH) групами ферментів і робити їх неактивними. Унаслідок відбувається загибель клітин грибів [266]. Усі ці чинники сприяють інгібіторній дії наночастинок проти мікологічних видів. Можна припустити, що протигрибковий механізм дії наночастинок чимось схожий з їх антибактеріальним способом дії.

### 3.3.5. Протипухлинні засоби

У діагностуванні та застосуванні протипухлинної терапії біосинтезовані наночастинки металів і оксидів металів досліджують досить широко. Біосинтезовані наночастинки, зокрема Ag, Au, Zn, ZnO, CuO, MgO, Ni, NiO та Co-легований SnO, продемонстрували своє потенційне застосування як протипухлинні агенти. Повідомляється про підвищену протипухлинну активність синтезованих рослинами наночастинок ZnO проти клітинної лінії раку молочної залози [164]. Manivasagan et al. [203] повідомили про протипухлинну здатність наночастинок Au, синтезованих *Nocardopsis sp.* проти клітин раку шийки матки людини. Наночастинки MgO, які були синтезовані за допомогою водного екстракту *Sargassum wightii*, характеризувалися протипухлинною активністю проти клітин раку легень. Біосинтезовані наночастинки MgO виявляли підвищену протипухлинну активність, спричиняючи цитотоксичність до клітин раку легень [253]. За таких умов клітини раку легень гинуть через апоптоз, спричинений і генерацією активних форм кисню. АФК мають важливе значення у низці клітинних змін – запаленні, мутаціях, старінні, пошкодженні ДНК та апоптозі. У результаті апоптозу в ракових клітинах легень спостерігають морфологічні зміни, конденсацію в ДНК, втрату цілісності мембран та зморщення клітин. Дослідження доводять, що наночастинки виявляють додозалежну цитотоксичну активність щодо ракових клітин.

### 3.3.6. Наносенсори

Біологічно синтезовані наночастинки металів і оксидів металів можуть бути використані як сенсори. В аналітичній хімії загальною практикою є визначення оптичних та електронних властивостей поверхонь біоматеріалу. Отже, іммобілізація кон'югату біомолекул-наночастинок на поверхні сприятиме розробленню електронних та оптичних біосенсорів. Серед різних наночастинок наночастинки металів, зокрема Au та Ag, демонструють плазмонний резонанс у видимому спектрі. Плазмонним резонансом можна керувати змінами розмірів металевих наночастинок. Отже, оптичні властивості наночастинок металів можуть бути змінені зв'язуванням з молекулами. У результаті це дасть змогу кількісно оцінити та виявити іони. У разі агломерації властивості

наночастинок (Au) істотно змінюються. Спектральний зсув виникає в агломерованих металевих наночастинках, які беруть участь у розробленні біосенсорів. Багато дослідників, які використовують цей підхід, повідомляють про фарбування тканин і маркування біоаналізом [143; 264]. Han et al. [129] повідомили про функціоналізовану ДНК-систему наночастинок Au, яку використовували для колориметричної ідентифікації триплексних молекул-зв'язувачів ДНК.

### **3.3.7.       Доставлення ліків**

Ефективна доза молекул ліків може бути досягнута до певного цільового місця. Однак доставлення молекул ліків у запланований період з кращою ефективністю може бути замінено розробленням систем доставлення ліків. Наночастинки у поєднанні з іншими біомолекулами можна використовувати як системи доставлення ліків [112]. Вибір відповідної стратегії доставлення біоактивної сполуки має вирішальне значення для ефективності моніторингу та лікування захворювань [101]. Зазвичай, один із компонентів гібридної матриці, є основним компонентом, тимчасом інший додається для покращення фізичних та біологічних властивостей системи [197].

Правильний підбір матеріалів під час розроблення гібридних наночастинок є основним чинником у визначенні характеристик наночастинок як наноносіїв, а також діапазону їх застосування в біомедицині. Така гібридна платформа забезпечує хорошу альтернативу для покращення ефективності персоналізованої медицини, використовує переваги полімерних наночастинок, націлює систему на певний клітинний рецептор і стає здатною підвищити ефективність захоплення та інкапсуляції ліків [287]. З іншого боку, досягається більш контрольований профіль уповільненого вивільнення інкапсульованого біологічного агента, який зазвичай асоціюється з ліпідними частинами [252]. Крім того, ці гібридні частинки знижують системну токсичність терапевтичних засобів, контролюють кількість введень і покращують дотримання лікування пацієнтами [78].

Нанотранспортерам (НТр) притаманні біосумісність, здатність долати біологічні бар'єри та можливість у собі транспортувати ліки до вогнища ураження [8]. Серед НТр, що відповідають цим

вимогам, слід виділити ліпосоми, міцели, дендримери, полімерні матриці (платформи, найчастіше у вигляді гідрогелів), вуглецеві нанотрубки. Більшість НТр належать до колоїдних систем, наповнених ліками. Це, зазвичай, частинки субмікроскопічного розміру (менше 500 нм). Ці системи характеризуються високим співвідношенням величини зовнішньої поверхні  $S$  до об'єму ( $S/V$ ), здатні підвищувати біологічну та лікувальну ефективність ліків, покращувати фармакінетику, розподіл, знижують токсичність, підвищують розчинність та стабільність ліків, контролюють їх вивільнення та адресне доставлення.

Всі ці властивості істотно залежать від виду та природи НТр та його характеристик (органічні, неорганічні, гібридні; розміри та форма частинок, їх заряд, функціональні групи тощо). Основна вимога до НТр – підвищення ефективності лікувальної дії за зниження токсичності ліків [78]. Під час лікування онкологічних захворювань методами хіміотерапії традиційними ліками-цитостатиками (сильні отрути) основними проблемами є низька специфічність (сорбційна) щодо злякисіх пухлин, висока токсичність (наслідок першого), звикання (резистентність) до цих ліків. Нанотранспортери, в які вміщені навіть традиційні цитостатики, дають змогу суттєво вирішити ці проблеми і досягти більшого терапевтичного ефекту [252]. Вводячи в НТр спеціальні функціональні групи – ліганди, що мають спорідненість до рецепторів на поверхні ракових клітин, можна істотно підвищити специфічність до онкопухлин НТр, що містять ліки.

Наночастинки – системи доставлення ліків, придатні для більшості способів введення. Упродовж багатьох років для одержання наночастинок досліджували різноманітні природні та синтетичні полімери – полі (молочна кислота) (PLA), полі (гліколева кислота) (PGA) та їх сополімери (PLGA). PLGA має широке застосування завдяки його біологічному розкладанню, біологічній безпеці, біосумісності, універсальності формулювання та функціоналізації [241]. Додаткові наноносії на основі PLGA забезпечують оптимальну біодоступність інкапсульованого лікарського засобу, захищаючи його від передчасної деградації в біологічному середовищі [81], забезпечуючи стійку кінетику деградації, що налаштовується, і цілеспрямоване доставлення [241], або сприяючи внутрішньоклітинному проникненню

біоактивної сполуки та зменшенню побічних ефектів [43]. У цьому контексті наночастинки PLGA широко використовують для таких застосувань як: нейрональні/церебральні розлади [63], терапія раку [43; 163], протизапальна [104], серцево-судинна та імунна терапія [241; 340]. Водночас об'єднується широкий спектр біологічно активних молекул, ліків [340], білків [213], вакцин [163] та нуклеотидів [131]. Крім того, ці наносистеми можуть бути розроблені для системного (парентерального), перорального [43; 63; 104; 213] та інгаляційного (легеневого) введення [95], що дає змогу вибрати найкращий спосіб введення, забезпечуючи оптимальну біодоступність системи.

У сфері доставлення генів замість традиційних невірусних векторів, таких як поліплекси та ліпоплекси, гібридні наночастинки PLGA-ліпідів, розроблені з катіонних ліпідів, стали перспективною платформою для невірусних векторів завдяки їх високій стабільності та біосумісності. Більше того, катіонний ліпідний фрагмент демонструє велику здатність до інкапсуляції вибраної нуклеїнової кислоти (ДНК або РНК), високу ефективність трансфекції, реалістичність і хорошу відтворюваність самозбірки [202]. Доведено сильний вплив концентрації ліпідів на ефективність інкапсуляції нуклеїнових кислот, а також цитотоксичність і ефективність трансфекції систем у різних типах ракових клітин, таких як HeLa, HepG2, 293, пухлина простати, клітини PC-3 [293].

Отже, успішний дизайн гібридного носія наночастинки потребує ретельного дослідження фізико-хімічних властивостей кожного компонента. Механізми націлювання та вивільнення мають бути чітко вивчені, щоб гарантувати стабільність ліків, біологічну безпеку та терапевтичну ефективність.

### **3.4. Наноантиоксиданти: нові типи, переваги та перспективи**

Вільні радикали утворюються як побічні продукти нормальних метаболічних процесів та внаслідок впливу низки забрудників довкілля. Їх високореактивні види спричиняють пошкодження клітин та безліч захворювань і розладів, пов'язаних з оксидативним стресом. Антиоксиданти можуть контролювати автоокиснення, перешкоджаючи поширенню або утворенню вільних радикалів,

зменшуючи оксидативний стрес, покращуючи імунну функцію та сприяючи довголіттю і здоров'ю.

Нанотехнології відкрили можливості дослідження творчих рішень для лікування розладів, пов'язаних з оксидативним стресом. Прогрес у нанотехнологіях зробив революцію у потенційному використанні наноматеріалів як ефективних наноантиоксидантів [59; 181]. Однак антиоксидантна здатність цих наноструктур змінюється залежно від їх хімічної конфігурації, природи, поверхневого заряду, кристалічності, розміру частинок і покриття поверхні [288]. Інтеграція нанонауки з біомедициною для розвитку наноантиоксидантної терапії стала свідченням значного прориву та прогресу у фармацевтичній та біотехнологічній промисловості [292]. Наноантиоксиданти – це наноматеріали, які можуть уповільнити загальну швидкість автоокиснення, захоплюючи радикали, або зменшуючи процеси ініціації [331]. Багато наноантиоксидантів мають потужні властивості поглинання та гасіння радикалів, продемонстрували більшу антиоксидантну міцність, стійкість до жорстких мікросередовищ, аніж природні антиоксиданти [330]. Наноантиоксиданти покращують фармакокінетику природних антиоксидантних молекул, запобігаючи їх швидкому розпаду в умовах стресу за допомогою нанокапсуляції або нанодоставки [330].

Потужними наноантиоксидантами є наночастинки металів, функціоналізовані антиоксидантами, оксиди перехідних металів і нанокompозити. Вони можуть знаходитися в монометалічних, біметалічних і мультиметалічних комбінаціях, а також створюватися за допомогою хімічних і «зелених» методів синтезу. Наноантиоксиданти мають низку переваг над звичайними антиоксидантами, зокрема підвищену біодоступність, контрольоване вивільнення та цільове доставлення до місця дії [162; 177].

Потенціал наноантиоксидантів обумовлений їх каталітичними та змінними окисно-відновними властивостями, а також здатністю коливатися між різними ступенями окиснення (рис.3.2).

Найбільш дослідженими є наноантиоксиданти на основі оксидів металів. Вони є високореакційними частинками через наявність атомів із неспареними валентними електронами, розташованими на їх поверхні [219]. NPs CeO<sub>2</sub> – одні з найбільш



загадкових NPs оксидів металів, які широко використовують у наномедичних та нанофармацевтичних дослідженнях [175].



Рис. 3.2. Біомедичне застосування наноантиоксидантів

Встановлено, що NPs  $\text{CeO}_2$  здатні пригнічувати захворювання, пов'язані з оксидативним стресом, такі як хвороба Альцгеймера [305], кардіоміопатія [235] та рак [114]. Здатність NPs  $\text{CeO}_2$  поглинати вільні радикали зумовлена їх чудовими оптичними та каталітичними властивостями (рис. 3.3) та їх потенціалом зміни ступеня окиснення ( $\text{Ce}^{3+}$  і  $\text{Ce}^{4+}$ ) [311].

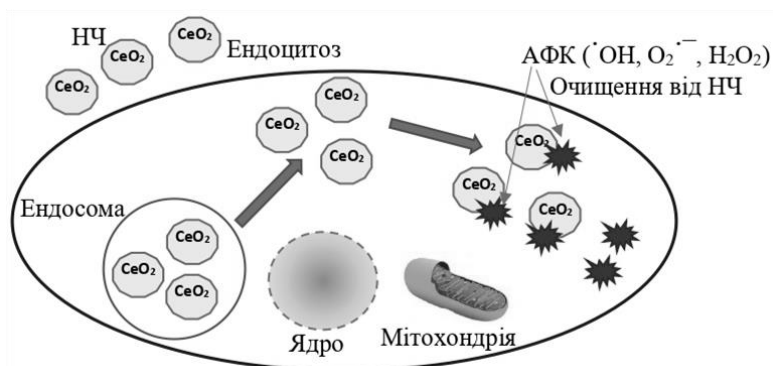


Рис. 3.3. Антиоксидантний ефект NPs діоксиду церію в нормальній клітині за фізіологічного рН методом ендоцитозу, а потім поглинання АФК ( $\cdot\text{OH}$ ,  $\text{O}_2^{\cdot-}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ) у результаті міметичної активності SOD (перетворює  $\text{O}_2^{\cdot-}$  на  $\text{H}_2\text{O}_2$ ) і CAT (розкладає  $\text{H}_2\text{O}_2$  до  $\text{H}_2\text{O}$  та забезпечує захист нормальних клітин).

Однак NPs  $\text{CeO}_2$  погано розчиняються у воді, що створює низку проблем за біологічного їх застосування. Однак NPs  $\text{CeO}_2$  можуть добре диспергуватися у водних розчинах у разі покриття декстраном, поліетиленгліколем (PEG) та поліакриловою кислотою, що покращує їх стабільність, біосумісність та розчинність у воді [232].

Інші наноантиоксиданти на основі оксидів металів – це функціоналізовані галовою кислотою NPs  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  [288], монокристалічні та ромбічні форми ванадію ( $\text{V}_2\text{O}_5$ ) [333], триоксиду молібдену ( $\text{MoO}_3$ ) [255], оксиду лютецію (NPs  $\text{Lu}_2\text{O}_3$ ) [273], оксиду купруму (NPs  $\text{CuO}$ ) [151] та оксиду цинку (NPs  $\text{ZnO}$ ) [152].

Широку перспективу як наноантиоксидант на основі діоксиду кремнію має мезопористий кремнезем [332]. Мезопористі наночастинки діоксиду кремнію є чудовими представниками нанотранспортних засобів для «розумного» доставлення ліків завдяки їх пористій структурі, яка може інкапсулювати терапевтичні агенти та націлюватися на конкретні сайти [342].

Основною метою гібридних наноантиоксидантів на основі нанокompatитів є впровадження інноваційних наноантиоксидантів з багатофункціональними та інноваційними властивостями, які відрізняються від їх окремих компонентів.

Наноантиоксидант на основі нанокompatитів, що складається з нанопроводів  $\text{V}_2\text{O}_5$  і NPs  $\text{MnO}_2$ , був платформою для імітації захисних реакцій на основі ендогенних антиоксидантних ензимів [141]. Встановлено, що нанодропи  $\text{V}_2\text{O}_5$  імітують активність глутатіонпероксидази, тимчасом як NPs  $\text{MnO}_2$  імітували активність SOD і каталази.

Перспективним матеріалом є наноантиоксиданти на основі полісахаридів і білків. Фармацевтичне застосування полісахаридних NPs охоплює цільове доставлення ліків *in vivo* [245; 327], стабілізуючих косметичних інгредієнтів (наприклад, засобів догляду за шкірою та волоссям) [206], генів [270] та вакцин [68]. Ці нанооксиданти відзначалися високою здатністю до біорозкладання, біосумісності та клітинного поглинання [171]. Тести на життєздатність клітин виявили їх нецитотоксичність [179].

NPs на основі білків є високостабільними і можуть бути легко виготовлені різними методами [231]. Полікапролактон-желатинове нановолокно (PGNPNF), функціоналізоване в сітці з NPs  $\text{CeO}_2$ ,

проявляє антиоксидантну активність у разі загоєння ран [260].

Нині дедалі більше використовують антиоксиданти наночастинки, одержані методом «зеленого» синтезу. Найбільш суттєвими недоліками зеленого синтезу наноантиоксидантів є труднощі з повним відділенням їх від біомаси. З іншого боку, потреба в додаткових етапах очищення може мати неминучі наслідки, зокрема, на потенційне виробництво більшого масштабу [159]. Антиоксидантні властивості біогенних наноматеріалів тісно пов'язані з хімічними функціями, наявними на їх поверхні, що ускладнює стандартизацію. Для ефективного синтезу зелених наноантиоксидантів необхідно оптимізувати різні параметри процесу, які можуть вплинути на синтез бажаних розмірів, форм і монодисперсних частинок [290]. Для отримання всебічного розуміння всього процесу виготовлення необхідна точна ідентифікація біоактивних молекул, що беруть участь у зеленому синтезі наноантиоксидантів; однак наявність численних фітохімічних речовин і біомолекул ускладнює це завдання [159]. Біологічні наноантиоксиданти мають бути точно виготовлені, ретельно відслідковані та проаналізовані, щоб подолати проблеми, пов'язані зі ступенем кристалічності, морфологічною конфігурацією та концептуальним розміром [237]. Збільшення досліджень *in vivo* щодо біологічно виготовлених наноантиоксидантів має вирішальне значення для безпечних біомедичних застосувань.

Прогрес у розробленні наноматеріалів з антиоксидантною активністю сприяв перспективним терапевтичним застосуванням [276]. Унікальні можливості клінічного використання наноантиоксидантів зумовлені більшим їх розміром, ніж розмір ниркової фільтрації (тобто 10 нм), тому вони здатні зберігатися в циркуляції триваліший період [217]. Пепевагою є факт використання наноантиоксидантів у низьких дозах з високою ефективністю, мінімізуючи будь-які можливі несприятливі наслідки для здоров'я. Наноантиоксиданти характеризуються високою доступністю, реактивністю та реагуванням на специфічні функції в цільових тканинах. Лікування наноантиоксидантами можна інтегрувати із традиційною терапією для забезпечення потенційного терапевтичного варіанта для пацієнтів із патологічними розладами, опосередкованими оксидативним

194

стресом. У цьому контексті чудову ефективність було досягнуто методом ковалентного зв'язування та інкапсуляції природних антиоксидантів у наносферах (наноматеріалах, функціоналізованих антиоксидантами) [184].

Досконале розуміння детальних антиоксидантних механізмів наноантиоксидантів потребує широкого перехресного співробітництва експертів з різних галузей, зокрема матеріалознавства, хімії, фізичної та біомедичної галузей.

Глибокі механістичні дослідження окисного стресу *in vivo* змінюють терапевтичне застосування наноантиоксидантів. Необхідно ідентифікувати види оксидантів, відповідальних за виникнення та прогресування захворювань, спричинених оксидативним стресом. Зокрема, використання наноантиоксидантів значно залежить від їх раціонального дизайну, характеристик, інструментів та методів, що забезпечують ґрунтовне розуміння їх активності. Індивідуальний дизайн наноантиоксидантів сприятиме антиоксидантному потенціалу *in vivo* і, як результат, покращить клінічну ефективність. Необхідно точно визначити природу, фізико-хімічні властивості та механізми дії наноантиоксидантних композитів з погляду їх біологічної та каталітичної активності. Важливо знайти найкращі та найрентабельніші способи отримання наноантиоксидантів за мінімізації їх цитотоксичних ефектів, а використання передових моделей допоможе оцінювати надійність нових антиоксидантних монотерапій. Для практичного застосування наноантиоксидантів необхідні додаткові дослідження, пов'язані з їх доставленням на місце призначення та своєчасним випуском на цільових об'єктах, оцінювання переваг та побічних ефектів від використання *in vivo*, особливо за тривалого лікування. Крім того, потрібні нові та ефективні терапевтичні методи доставлення наноантиоксидантів та розуміння природи нових наноструктур з антиоксидантною активністю.

Майбутні дослідження має бути спрямовано на: аналіз тривалого впливу незначних концентрацій наноантиоксидантів; оцінювання потенційних ризиків під час їх виготовлення, маніпуляцій та зберігання; спрощення процесів виготовлення високоефективних наноантиоксидантів; підвищення відтворюваності, біосумісності, надійності, стійкості та стабільності наноантиоксидантів у біологічному мікросередовищі;

розроблення мікрореакторів, які можуть ефективно контролювати параметри реакційного синтезу.

Біоінженерні наноматеріали стали перспективними зеленими наноантиоксидантами та кращими альтернативами завдяки їх біосумісності, здатності до біологічного розкладання, низькій токсичності та стабільності.

### **3.5. Наноматеріали у харчовій промисловості**

У сучасних умовах застосування методів нанотехнології набувають поширення у різних галузях, зокрема у харчовій промисловості [243; 127; 300]. Нанотехнології мають потенціал забезпечити кращі харчові продукти та їх поліпшене пакування. Застосування нанотехнологій у харчовій промисловості сприятиме створенню нових матеріалів [85; 323]. Перспективним є застосування нанотехнологічних підходів для всього ланцюга сільськогосподарського виробництва, від поля до споживачів [105], що передбачає створення та використання органічних та неорганічних матеріалів у наномасштабі з індивідуальними фізичними, хімічними та біологічними властивостями [149].

Сфера нанотехнологій у харчовій промисловості має різноманітні застосування в аналізі харчових продуктів [225], застосуванні наносенсорів [135; 254], пристроїв відстеження, пакуванні [135; 147] тощо. Нанотехнології на рівні пакування харчових продуктів, перероблення та різних методів збереження збільшують їх термін придатності [127]. Нанотехнології успішно застосовують для поліпшення якості продуктів та харчової безпеки (виявлення патогенних мікроорганізмів або токсичних метаболітів), збагачення харчових продуктів мінералами, вітамінами, антиоксидантами та ефірними оліями, покращення органолептичних властивостей (підвищення смаку або кольору), подовження терміну придатності та антимікробного пакування [72; 91; 127]. Нанотехнології інтелектуального пакування зосереджено, переважно, на захисті продукту від кисню, вологості та збереження свіжості [61; 228]. Функціональну пакування повинне мати підвищену механічну міцність, бар'єрні властивості, гнучкість та стабільність, бути здатним до біологічного розкладання, маловідходним та екологічно чистим [180].

Загальноприйняті методи для виявлення харчових патогенів або

їх токсичних метаболітів є більш трудомісткими і дорогими порівняно зі швидшими, точнішими і економічно ефективнішими нанотехнологічними методами [47; 75; 189].

Наноматеріали переважно класифікують на: наночастинки, наноглини, наноемульсії, наноламінати, нанокапсули, нановолокна, нанотрубки тощо (рис. 3.4), які можуть бути синтезовані багатьма методами і мають багато застосувань у харчовій галузі [191], зокрема як харчові добавки та пакування для харчових продуктів [259].

Біополімерні наночастинки можуть бути сформовані з використанням біополімерів харчової якості, зокрема білків або полісахаридів, методом самоукрупнення або агрегації. Полілактогліколеву кислоту (PLGA) використовують для інкапсуляції і доставлення ліків, мікроелементів та вітамінів [262].

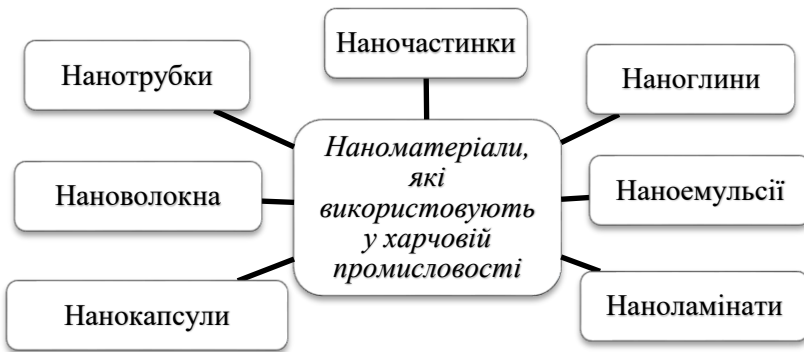


Рис. 3.4. Наноматеріали, які застосовують у харчовій промисловості

Наноемульсії з краплями діаметром менше 100–500 нм можуть бути додані у функціональні харчові інгредієнти [39; 259]. Речовини, які мають наночастинкову структуру, разом із наноглиною можуть діяти як бар'єр для газу і вологи [31; 61]. Ці наноконструкції мають потенційне застосування в пакуванні сирів, кондитерських виробів, оброблюваного м'яса та зернових продуктів [62; 170]. Додаткове застосування охоплює екструзійне покриття для фруктових соків, рідких молочних продуктів, а також для пива і

газованих напоїв [31; 148].

Наноламінати з двох або більше шарів матеріалу з нанометровими розмірами та фізично або хімічно пов'язані один з одним можуть містити істотні наноламінати, побудовані з полісахаридів, білків і ліпідів [262]. Вони можуть бути вбудовані у вигляді харчових покриттів і плівок для харчових продуктів (овочі, фрукти, м'ясо, цукерки, шоколад, хлібобулочні вироби); таке покриття або плівка є бар'єром для вологи, газу, ліпідів.

Окрім того, наноламінати можуть бути носіями функціональних компонентів – ароматизаторів, барвників, антимікробних сполук, антиоксидантів та поліпшувати текстурні властивості харчових продуктів [259].

Нанокapsули з ліпідів або природних полімерів широко застосовують у харчових продуктах [251]. Утворення нанокapsул передбачає додавання біоактивних сполук у малих частинках. Інкапсуляція з використанням наноемульсій є потужною методикою для захисту вітамінів, ліпідів, антиоксидантів та антимікробних агентів [176]. Імобілізація ферменту на відповідних носіях підвищує їх функціональну ефективність і відтворюваність за одночасного зменшення трудомісткості і забруднення, корисні у випіканні, виготовленні молочних продуктів, джемів, желе, обробленні напоїв (пиво, вино, соки) [299]. Екстракт розмарину, нанокapsульований природним антимікробним полісахаридом хітозаном і  $\gamma$ -поліглутаміновою кислотою ( $\gamma$ -PGA), використовують для поліпшення антимікробної активності [183].

Для посилення процесів іммобілізації ферментів застосовують нанотрубки, створені із кількох глобулярних білків [295].

Складність збереження харчових продуктів пов'язана здебільшого із нецільовим використанням антибіотиків. Використання наноматеріалів з антимікробною активністю є новим захистом від стійких до ліків патогенних організмів [47]. Замість втручання в певний біохімічний процес, як це роблять звичайні антибіотики, наночастинки, ймовірно, здатні гальмувати кілька процесів у клітинах мікроорганізмів менш специфічним чином. Нанорозмірні матеріали із антимікробними властивостями охоплюють наночастинки на основі оксиду срібла ( $\text{Ag}_2\text{O}$ ) [33], діоксиду титану ( $\text{TiO}_2$ ) [70], міді і оксиду міді ( $\text{CuO}$ ) [69], оксиду

цинку (ZnO) [247], діоксиду церію [322]. Серед них наночастинки срібла (AgNPs) є найбільш потужними антимікробними препаратами широкого спектру дії. Звичайні антибіотики використовують лише 5–6 хвороботворних патогенів, тимчасом молекули срібла можуть знищити понад 650 патогенів за 6 хвилин контакту [128]. Це вказує на можливість їх використання як консерванту і пакувального матеріалу завдяки безпечному стану і дешевшій вартості [30].

Поліпропіленові плівки, покриті наночастинками  $\text{TiO}_2$ , проявляли фотоактивовані біоцидні властивості проти дев'яти харчових бактерій і дріжджів [67], здатні інгібувати ріст *E. coli* на свіжозрізаному салаті [70]. Наночастинки срібла (AgNPs) проявляли більшу вбивчу силу, ніж ванкоміцин [118].

Ензимоподібна активність наночастинок металів дає змогу широко їх застосовувати у різних галузях [77; 185; 335]. Активність пероксидази і оксидази проявляють наночастинки іридію [79], родію [75], рутенію [65], оксиду церію [98], оксиду мангану [341], сполук кобальту [153; 334; 349],  $\text{NiCo}_2\text{O}_4$  [301].

Очікують, що застосування нанотехнологій у харчовому секторі матиме низку переваг, зокрема нові смаки та текстури продуктів, зменшення використання жирів, поліпшення поглинання поживних речовин [251]. Наносенсорні пристрої дадуть змогу здійснювати швидко, вибіркоче, чутливе, рентабельне і, в деяких випадках, вбудоване, онлайнове та реальне виявлення широкого кола сполук, навіть у складних матрицях, та можуть сприяти розробленню нових стратегій виявлення алергенів [115].

Пакування з наноконпозиціями металів має низку переваг: зменшення використання консервантів, вища швидкість реакцій для придушення мікробного росту, продовження терміну придатності харчових продуктів [138], здатність до застосування для оцінювання якості та безпеки харчових продуктів [149; 254].

Найбільш перспективним є застосування наночастинок, одержаних методом «зеленого» синтезу [92]. Однак застосування наночастинок у всіх галузях має бути чітко контрольоване, оскільки є повідомлення про токсичність окремих наноматеріалів [82; 150].



## **3.6. Використання наночастинок металів та неметалів у тваринництві та птахівництві**

### **3.6.1. Загальний вплив наночастинок на організм**

Нині галузь тваринництва та птахівництва відчуває значні проблеми, пов'язані з інфекційними захворюваннями, які уповільнюють темпи зростання і призводять до економічних втрат. Наразі використовують вакцини і антибіотики для боротьби з патогенними мікроорганізмами, однак безвідповідальне їх використання може становити небезпеку для здоров'я споживачів. Отже, потреба в альтернативних методах захисту організмів та поліпшення якості отриманої продукції може бути задоволена нанотехнологіями [11; 19; 316].

Наночастинки різних мінералів використовують у сільськогосподарському виробництві, зокрема срібло [103; 329], оксид цинку [100], діоксид церію [2; 54; 322], мідь [156; 230], залізо [211], селен [16; 54; 55; 45; 318] тощо. Через недостатню кількість знань потенціал нанотехнологій не повністю використано [15]. Мінеральні сполуки мають низьку біодоступність для тварин. Наночастинки можуть знижувати мінеральний антагонізм у кишечнику, що призводить до модуляції механізмів всмоктування, вони здатні оптимізувати імунну відповідь організму птахів та підвищувати ефективність травлення, що сприяє ефективній годівлі [1; 117] та зменшенню випадків ранньої ембріональної смертності.

Наноматеріали як біосенсиори застосовують для отримання інформації про перебіг різних видів обміну в тканинах та клітинах, а ультрачутливе встановлення вмісту поживних речовин, їх метаболітів та активності біологічно активних сполук значно поліпшує розуміння характеру взаємодії цих речовин [18; 324], їх біодоступності та, надалі, харчової оцінки отриманої продукції.

NPs потрапляють в організм безпосередньо з корму або води та через парентеральне введення нанопрепаратів [306]. Біодоступність їх зазвичай зменшується за проходження через шлунково-кишкові бар'єри, слизову оболонку кишечника і печінку, а за прямого введення в системний кровообіг парентеральними ін'єкціями біодоступність становить 100 % [110]. Залежно від розміру, наночастинки здатні транзитом проходити через травний тракт без поглинання організмом [74], або проникають через кишківник і з

током крові надходять до органів і тканин [103, 329]. Фізико-хімічні характеристики NPs (заряд, розміри, дзета-потенціал, оболонка та розчинність) суттєво впливають на їх руйнування, поглинання, розподіл та виведення [324]. Зокрема у моногастричних тварин механізм перетворення нанорозмірних препаратів Se в селеніт передбачає, що кишкова мікробіота перетворює нано-Se в селеніт, Se-фосфат або  $H_2Se$ , що призводить до синтезу селенопротеїнів [306].

Наномінерали швидко проникають у тканини, переважно в органи ретикулоендотеліальної системи (РЕС) [110]. Тканинний розподіл наночастинок ZnO залежить від виду тварин та птиці, способу введення та фізико-хімічних властивостей самих наночастинок ZnO. Нирки та печінка є загальною тканиною-мішенню для нано-ZnO, швидкість виведення якого нирками залежить від швидкості виведення із шлунково-кишкового тракту [74]. Нано-Ag відкладається у внутрішньоклітинних або лізосомальних ділянках [182], використовуючи відновники для осадження срібла у нуль-валентний стан. Zhu et al. [353] провели дослідження біодоступності заліза за допомогою радіоактивно міченого  $^{59}Fe_2O_3$ . У щурів нано- $^{59}Fe_2O_3$  швидко проходять через альвеолярний капілярний бар'єр в системний кровообіг до печінки, селезінки, нирок та тестикулів із системним накопиченням, що позитивно інтерпретується для довгострокових впливів.

У тваринництві та птахівництві досліджують застосування наноматеріалів як кормових добавок, лікарських засобів завдяки підвищеній біодоступності та меншому антагоністичному впливу на компоненти корму в кишечнику [117]. Додавання до раціону бройлерів нано-Zn, нано-Ag, нано-Se, нано-Cu та нано-Fe покращило швидкість росту птиці [36; 212], зменшило оксидативний стрес через вплив на антиоксидантну систему захисту [36], оптимізувало імунні реакції та позитивно вплинуло на виводимість пташенят. Згодовування наноаквахелатів цинку з вітаміном E нормалізує обмін кальцію та неорганічного фосфору в курок-несучок [9].

### **3.6.2. Дія наночастинок цинку**

Цинк належить до поживних компонентів, необхідних для загального обміну речовин [169]. Він діє як кофактор для понад 300

металоензимів [239] і бере участь у обміні жирів, вуглеводів [46; 93; 210], білків, нуклеїнових кислот, впливає на стан клітинних мембран [161]. Він необхідний для оптимального оперення, росту, розвитку скелета, шкіри та розмноження птахів [186; 239]. Цинк покращує імунологічні функції та стійкість до хвороб [101; 161; 307], підтримує належну товщину та міцність шкаралупи яєць у яєчних птахів завдяки посиленню активності карбоангідрази, що каталізує перетворення  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$  в  $\text{HCO}_3^-$ , який є основним складником яєчної шкаралупи [101]. Нано-Zn є третім найбільш розповсюдженим наноматеріалом завдяки потужній антимікробній активності, ніж звичайні джерела Zn [307]. Більша біодоступність та відмінна антимікробна активність роблять нано-ZnO потенційною альтернативою антибіотикам у кормі птиці [214]. Наночастинки цинку виявили ефективну антибактеріальну активність проти штамів *Salmonella* та *Campylobacter*, притаманних організму птиці [90]. Дослідження впливу різних рівнів та типів наночастинок цинку на інтенсивність росту птахів показали, що додавання нано-ZnO (30, 60, 90 та 120 мг/кг) до раціону птиці покращило споживання корму та збільшення маси бройлерів [145, 314], покращило коефіцієнт конверсії кормів ( $P < 0,05$ ) через додавання нано-ZnO (60 мг/кг) порівняно з контрольним експериментальними раціонами [230], однак кращі показники спостерігали за згодовування менших доз (40 мг/кг) нано-ZnO, ніж вищих (80 та 120 мг/кг) бройлерам [312]. Порівнюючи ефективність впливу нанопрепаратів Zn з органічними, неорганічними та хелатними формами Zn встановлено, що згодовування нано-Zn зменшує споживання корму та зростання маси без впливу на показник конверсії корму [46; 272], а нано-Zn показав позитивні ефекти на параметри туші [210] без суттєвого впливу на відносну вагу лімфоїдних органів.

Нано-ZnO, окрім впливу на показники росту [46; 230; 272; 314], суттєво впливає на сироватковий антиоксидантний статус крові та профіль жирних кислот у птиці [312], посилює активність оксидаз, зменшуючи рівень вільних радикалів у організмі [312], активує супероксиддисмутазу і каталазу та зменшує концентрацію малонового діальдегіду [124; 272], нормалізує рівень IgY в сироватці крові, загальний вміст лімфоцитів та макрофагів порівняно з контролем [124]. Fathi [100] повідомив про позитивний

вплив нано-ZnO (10, 20 та 40 мг/кг) на збільшення маси тіла, конверсію корму та ліпідний профіль сироватки крові у курчат-бройлерів [190].

Нано-цинк має більшу біодоступність за додавання до раціону птиці заміною неорганічного цинку без кумулятивного ефекту [40]. Заміна неорганічного Zn органічними формами та наночастинками Zn у курей-бройлерів підвищила показники росту, ліпідний профіль плазми крові, титри антитіл (проти вірусу хвороби Ньюкасла) та масу лімфоїдних органів, не впливаючи на концентрацію та активність антиоксидантів [93]. Дослідження показали, що за використання різних джерел цинку (органічних, неорганічних та нано-Zn) накопичення поживних речовин в організмі птахів було однаковим, за винятком Zn, який був вищим у групах, що отримували органічний та нано-Zn. Імунні реакції щодо рівня IgG були подібними за надходження різних джерел цинку, однак рівень гормону росту та активність карбоангідази були кращими у групах, що отримували органічний та нано-Zn [314]. Ibrahim et al. [145] повідомили про успішну заміну неорганічних джерел цинку на Zn-метіонін та нано-Zn, за якої спостерігали вищі показники росту, активності антиоксидантних ферментів та накопичення Zn. Наночастинки цинку, синтезовані різними методами, мають неоднакову активність, найвища з яких проявлялася під час «зеленого» синтезу, на що вказували вищі темпи росту, імунні функції та більша маса імунних органів [272].

Добавка нано-Zn мала позитивний вплив на продуктивність бройлерів під час теплового стресу завдяки покращенню якості м'яса (органолептичне оцінювання, оцінювання рН грудей та стегна), зменшує несприятливий вплив теплового стресу у птахів, допомагає підтримувати показники росту, посилює антиоксидантну відповідь та температурну стійкість [258].

Порівняно зі звичайними джерелами цинку нано-Zn спричинив найсильніший вплив на біохімічні та господарські показники несучок: швидкість росту, активність АлАТ та вміст глюкози, а поєднання із  $\gamma$ -поліглутаміновою кислотою підвищило концентрацію Zn у сироватці крові, товщину ячної шкаралупи, вміст Zn в шкаралупі, вміст металотіонеїну, IgG та греліну, аніж додавання ZnO [204]. Нано-Zn призводить до збільшення маси тіла маточного поголів'я перепелів у віці від 20 до 30 діб, збільшує вагу

стегнових м'язів, сприяє поглинанню та утриманню Zn курами-несучками, що зумовлює кращу продуктивність та антиоксидантний статус [24]. Спостерігається також підвищена активність аланін-амінопептидази у індиків, що отримували нано-Zn [157]. Тимчасом Olgun and Yildiz [230] спостерігали негативний вплив нано-Zn на товщину ячної шкаралупи та механічні властивості кісток у несучок, що може бути наслідком хелатування Zn органічними та неорганічними молекулами, які знижують абсорбцію Zn за одночасного збільшення його екскреції, однак точний механізм цих ефектів не зрозумілий.

Здоров'я кишківника є основним елементом всмоктування поживних речовин та імунної функції у птахів, що потенціюється цинком. За комбінування нано-ZnO та пробіотиків (*Bacillus coagulans*) у бройлерів значно поліпшились господарські показники, імунні функції та стан морфології кишківника (більший ріст ворсинок, ширина та довжина ворсинок відносно просвіту кишечника) [46], що підкреслює потенціал нано-Zn для модуляції морфології та фізіології кишечника.

Токсичність цинку опосередковується оксидативним стресом, ліпідною пероксидацією, деструкцією клітинних мембран та окисним пошкодженням ДНК [312]. Токсичні ефекти наночастинок зазвичай залежать від розміру, і нано-Zn є більш токсичним, ніж Zn у складі неорганічних сполук у тій самій дозі [230]. Токсичність Zn пов'язана з концентрацією вільних іонів [173], однак нано-ZnO довше залишається стабільним як наночастинка і, отже, є менш токсичним, ніж відповідні неорганічні солі, такі як  $ZnCl_2$  [173].

### **3.6.3. Фізіологічна дія наносрібла**

Наночастинки – перспективні молекули зі здатністю проникати через непошкоджені фізіологічні бар'єри, що дає змогу їм впливати на різні молекулярні мішені [5; 117; 142; 329]. Наночастинки срібла (nano-Ag) є альтернативною антибіотикам добавкою до раціону птиці з метою підтримання здоров'я. Nano-Ag може ефективно підвищувати імунну відповідь тварини та метаболічну активність. Нано-Ag має властивості антибіотиків [208] та антибактеріальних засобів [90], використовується у годівлі тварин та птиці для зменшення утворення оксидів азоту та екскреції амоніаку. Не впливаючи на показники росту, нано-Ag впливає на імунітет та

зменшує вміст загальних ліпідів та холестеролу в сироватці крові за збільшення антиоксидантного потенціалу організму птахів [52; 226].

Додавання до раціону наносрібла та неорганічного Se не спричиняє збільшення ваги, споживання корму та змін коефіцієнта конверсії корму, однак збільшує відносну масу печінки та тонкого кишечника ( $P < 0,05$ ) бройлерів [103; 329]. Згодовування наноаквахелатів селену в комплексі з вітаміном E мало позитивний вплив на кальцій-фосфорний обмін у яйценосних курей [9]. Додання гідроколоїду нано-Ag до основного раціону призводить до збільшення фагоцитарної активності лейкоцитів, метаболічної активності та активації оксидативного стресу (підвищений вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів), водночас значно знижує активність антиоксидантних ферментів у сироватці крові та вміст гемоглобіну [226]. Птиця, що отримувала нанопрепарати у вигляді гідроколоїдів Ag з ліпідним покриттям, демонструвала порушений катаболізм білків, зниження активності печінкових ферментів (АлАТ та АсАТ), зниження концентрації креатиніну та сечовини (основні продукти білкового обміну). Крім того, імунна відповідь (за концентрацією IgM і IgG у плазмі крові) та маса тіла (зокрема збільшення маси бурси та селезінки) знижувались у птиці, що отримувала нано-Ag через питну воду [329]. Водночас спостерігали вищий імунітет та антиоксидантну здатність за меншої висоти ворсинок тонкого кишечника щодо діаметра просвіту кишечника [174]. Нано-Ag пригнічує всмоктування K і Fe у кишечнику птиці, накопичується у кишечнику залежно від дози, посилює вплив молочнокислих бактерій.

Під час вивчення впливу нано-Ag на ембріогенез та метаболізм пташенят встановлено, що внесення нано-Ag (10 мг/кг) в яйця маточного поголів'я бройлерів зменшує розмір та кількість лімфатичних фолікулів [282; 285], зменшує необхідність використання жовткового жиру як джерела енергії ембріона та забезпечує наявність залишків жовткового жиру для використання пташенятами як джерело енергії впродовж декількох діб після вилуплення [249]. Швидкість обміну речовин та маса тіла пташенят після вилуплення покращувались за введення нано-Ag несучкам, однак не впливало на аналогічні показники у курчат-бройлерів [249]. Крім того, у разі застосування нано-Ag несучкам

посилюється експресія генів, відповідальних за клітинну диференціацію (FGF2, VEGF, ATP1A1 та MyoD1) у ембріонах [282]. Амінокислоти, що містять срібло, та комплекси нано-Ag можуть підвищити адаптивний та вроджений імунітет курей. Нано-Ag як окремо, так і в поєднанні з амінокислотами, може впливати на експресію інсуліноподібного чинника росту I, що не має істотного впливу на експресію чинника некрозу  $\alpha$ -пухлини (TNF- $\alpha$ ) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у курячих ембріонах [52].

Поверхня нано-Ag може легко окиснюватися  $O_2$  та іншими молекулами в біологічних системах, що призводить до вивільнення токсичного іона  $Ag^+$ , здатного взаємодіяти з нуклеїновими кислотами, молекулами ліпідів і білками в біологічній системі. Це може спричинити оксидативний стрес, пошкодження ДНК і, отже, виснажувати антиоксидантні системи [208]. Дослідження [182; 208] не виявило токсичності в ембріонах бройлерів після введення розчину, що містить 50 мг/кг нано-Ag. Крім того, нано-Ag не впливав на активність АлАТ, АсАТ, лужної фосфатази та концентрації холестерину, глюкози та триацилгліцеролу в сироватці крові. Він також не виявляв генотоксичності, вимірюваної як концентрація 8-оксо-2'-дезоксигуанозину (8-оксо-2'-дезоксигуанозин – біомаркер оксидативного стресу та спряженого з ним пошкодження ДНК) у ДНК печінки [182; 208]. Це доводить, що нано-Ag у менших дозах є безпечним з обмеженою або відсутністю токсичності для птиці, однак необхідні подальші дослідження для виявлення потенційних токсичних ефектів та безпечного рівня добавок нано-Ag у різних видів птиці.

### **3.6.4. Потенціал застосування наноселену**

Оксидативний стрес є серйозним згубним чинником для клітинної цілісності внаслідок постійного вивільнення реактивних форм кисню, опосередкованих різними біотичними (бактеріями, вірусами, грибами тощо) та абіотичними стресорами. Такі мікроелементи як селен (Se) з потужним антиоксидантним потенціалом, мають широке застосування як кормові добавки для зменшення оксидативного стресу в живих системах [55; 57; 103; 121; 156; 209; 211; 317]. Селен широко зустрічається в органічних та неорганічних сполуках [17; 103; 121; 209; 281], демонструючи різноманітні функції. Елемент заміщує сірку в білкових молекулах

і є важливим складником багатьох ферментів (селенопротеїнів) [317; 353]. Глутатіонпероксидаза – перший селенопротеїн, виявлений у біологічних системах з антиоксидантною активністю [121; 324]. Селен переважно відомий своєю антиоксидантною діяльністю та виконує головну функцію в оптимізації редокс-потенціалу, репродуктивних процесах, метаболізмі гормонів щитовидної залози, розвитку м'язів та антиканцерогенезі [204; 321]. Nano-Se призводить до вищої активності утримання Se внаслідок менших розмірів та більшої біодоступності.

Збагачені наноселеном пробіотичні бактерії можуть ефективно застосовуватися як альтернатива іншим формам селену у вигляді харчових і кормових добавок [10; 55; 338].

Встановлено, що біогенні наночастинки селену впливають на редоксчутливий чинник транскрипції Nrf2 (Keap1/Nrf2/ARE сигналізація), що активує експресію генів та синтез низки антиоксидантних і цитопротекторних білків, зокрема гем-оксигеназу-1; хіноноксидоредуктазу, глутатіонпероксидазу, гам-глутамілцистеїнсинтетазу, глутатіонредуктазу, глутатіон-S-трансферазу, та супероксиддисмутазу [137; 168; 325; 337]. Частинок біогенного наноселену активують систему Nrf2–ARE через p38, ERK1/2 і АКТ-опосередковане фосфорилування Nrf2 для покращення антиоксидантної функції кишкових епітеліальних клітин [337].

Додавання нано-Se використовують у раціонах птиці для спостереження за інтенсивністю росту, окисно-відновних та імунних процесів. Nano-Se показав кращі результати щодо збільшення маси тіла порівняно з селенітом натрію у раціонах бройлерів. Подібні результати спостерігали також за додавання до основного раціону 0,3 мг/кг Se у вигляді наноелементарного Se, натрію селеніту або селеновмісних дріжджів [36; 29; 57; 192; 317]. Доповнення нано-Se (0,2, 0,3, 0,4 та 0,5 мг/кг) в раціоні бройлерів покращувало показники росту, імунні функції та післязайвні показники птиці, не впливаючи на внутрішні органи [29]. Поєднання пробіотиків (*Aspergillus*) та наночастинок Se також показало поліпшення росту, жирнокислотного профілю скелетних м'язів та вмісту  $\alpha$ -токоферолу в сироватці крові бройлерів [274]. Крім того, нано-Se оптимізував антиоксидантний статус через вплив на активність антиоксидантних ферментів та підвищив



рівень IgG та IgM порівняно з органічними та неорганічними сполуками Se в умовах оксидативного стресу у курей та термічного стресу [209] у бройлерів за одночасного покращення показників росту та імунітету, активізуючи експресію генів цитокінів.

Органічні сполуки Se (селеновмісні дріжджі, Zn-Se-Met) та nano-Se демонстрували аналогічне поліпшення інтенсивності росту, післязабійні показники м'яса та туші у бройлерів, однак інтенсивніше, ніж неорганічні сполуки Se [285; 315]. Аналогічно Surai et al. [306] виявили значне збільшення приросту ваги, збереження та покращення коефіцієнта конверсії корму доповненням різними джерелами Se порівняно з контролем. Крім того, активність сироваткової та печінкової глутатіонпероксидази (GSH-Px) виявилася вищою за додавання сполук селену, ніж у контролі. Однак різні джерела селену (селеніт натрію, дріжджі, збагачені Se, селенометіонін, nano-Se) у китайської місцевої породи курей Subei не виявляли впливу на параметри росту. Антиоксидантна здатність (активність GSH-Px у грудному м'ясі / сироватці та вміст малонового діальдегіду у сироватці крові) та якість м'яса покращувались за додавання органічних та нано-джерел Se [57; 186; 192; 317]. Також спостерігали незначний вплив добавки nano-Se на ріст, колір туші та індекс імунного органу (тимус, селезінка та бурса) у бройлерів. Так, згодовування бройлерам nano-Se значно збільшує активність GSH-Px та супероксиддисмутази (SOD) у сироватці крові та знижує концентрацію малонового діальдегіду [36]. Однак бройлери, що отримували вищі рівні nano-Se, показали зниження активності GSH-Px та SOD у сироватці крові. Крім того, спостерігали вище співвідношення гетерофілів та лімфоцитів у птахів, що отримують nano-Se без зміни інших гематологічних показників [57]. Оксидативний стрес підвищує рівень глюкози та холестеролу в крові. Nano-Se підвищує антиоксидантну здатність печінки внаслідок зменшення кількості окисненого GSH-Px у печінці. Додавання nano-Se в раціони несучок мало несуттєвий вплив різних джерел селену (Se-метіонін, селеновмісні дріжджі та nano-Se) на продуктивність та параметри якості яєць, окрім маси яєць та утримання в них селену. Ці показники зросли за додавання наноселену незалежно від його форми [215]. Найвищу кумуляцію Se у тканинах печінки спостерігали за згодовування nano-Se, який

водночас підвищував клітинний та гуморальний імунітет [121; 156]. Дієтична добавка з біосинтезованим наноселеном впливає на ріст, характеристики туші, якість м'яса та показники крові курчат-бройлерів [45].

Необхідні подальші дослідження птахів яєчних порід, щоб оцінити вплив нано-Se на яйцекладку, висиджуваність та імунну відповідь.

### **3.6.5. Використання наносполук церію**

До переліку десяти пріоритетних наноматеріалів експерти міжвідомчої програми з коректного управління хімічними препаратами (ІОМС) і організації економічної кооперації та розвитку (ОЕСД) додали нанодисперсний діоксид церію [3].

Перспективи та особливості його застосування визначаються двома основними чинниками: низькою токсичністю і високою кисневою нестехіометрією. Перший чинник забезпечує порівняльну безпеку застосування наночасток діоксиду церію *in vivo* [302]. Другий обумовлює активність нанодисперсного  $\text{CeO}_2$  в окисно-відновних процесах у живій клітині, особливо у разі інактивації активних форм кисню. До специфічних властивостей  $\text{CeO}_2$  належить і функція регенерації кисневої нестехіометрії, яка полягає у здатності наночастинок діоксиду церію після участі в окисно-відновному процесі за порівняно невеликий проміжок часу повертатися до вихідного стану, що забезпечує можливість їх багаторазового використання [297].

Нині значна кількість рослинної продукції вирощується із застосуванням нанотехнологій. Очікується, що найближчим часом понад 15 % всіх продуктів на світовому ринку будуть мати елементи нанотехнологій у виробничому процесі [193]. Сконструйовані наночастинки (від 1 до 100 нм) можуть мати інакші фізичні і хімічні властивості, аніж ті, що зустрічаються в природі, їх вплив на здоров'я людини має бути оцінено залежно від їх розміру і форми [302].

Рослини здатні до значних акумуляцій металів, що можуть значно перевищувати фізіологічні концентрації у кількості разів [207]. Вважається, що це забезпечує певний ступінь захисту для рослин від комах та інших травоядних. Використання наночастинок для росту рослин і боротьби з хворобами рослин зустрічалося у роботах [12]. Наноматеріали можна використовувати в діагностиці

деяких захворювань рослин за допомогою мічених наночастинок [207]. Це може сприяти для збільшенню виробництва корисних малорослих їстівних рослин, таких як шпинат, редис та зернових, зокрема, кукурудзи, рису та пшениці [268].

Нанотехнологічні прийоми можуть застосовуватися для контрольованого вивільнення лікарських засобів, пестицидів, агрохімікатів, для ефективного використання мікроелементів, не порушуючи життєдіяльність корисних комах [216]. Водночас забезпечується перетворення органічних відходів у товарну продукцію [48]. Наночастки здатні виявляти абсолютно нові або поліпшені властивості порівняно з більшими частками дисперсного матеріалу, з якого вони виготовлені. Біорозкладені органічні відходи рослин можуть бути використані для синтезу наночастинок, оскільки всі вони містять феноли, флавоноїди і відновлювальні агенти [178, 224]. Сучасна стратегія одержання наночастинок, зокрема діоксиду церію, передбачає використання принципів та підходів «зеленої хімії» [144; 320].

Оскільки поглинання мінералів рослиною є неселективним, деякі з іонів металів у поєднанні з аніонами можуть призвести до токсичності, якщо вони перевищують допустиму межу. У разі поглинання наночастинки здатні накопичуватися в різних частинах рослин та утворювати комплекси з білками-носіями. Встановлено, що різні види рослин селективно акумулюють окремі наночастинки. Якщо розмір частинок більший, ніж пори кореня, вони накопичуються на поверхні, якщо менший – поглинаються і транспортуються до інших частин рослини. У природних умовах досліджено поглинання та біорозподіл наночастинок діоксиду церію в низці культур: пшениці [283], гарбузі [283], соняшнику [283], квасолі [201], огірках [193], редисі [346], помідорах [193], кукурудзі [193], люцерні [193; 5], гречці [6] та рисі [267]. Зазвичай наночастинки оксиду церію мають більше поглинання в коренях рослин, ніж у інших частинах (листя, пагони), з деякою їх транслокацією від коренів [283; 201]. Поглинання і розподіл наночастинок залежить від низки чинників: їх розміру [283; 346], концентрації [193; 201], агломерації [348], способу введення [328] та здатності до перетворення, наприклад, з одержанням нерозчинних сполук Се, таких як  $\text{CePO}_4$  [283].

Встановлено дію наночастинок діоксиду церію на проростання

насіння, подовження коріння, позакореневого росту сільськогосподарських культур [328]. Наночастинки у разі розпилювання або внесення у ґрунт проникають і транспортуються до різних частин рослини. Деякі наночастинки зберігаються в позаклітинному просторі, інші – всередині клітин [201].

Наночастинки впливають на біологічні об'єкти на клітинному рівні, підвищуючи ефективність перебігу процесів у рослинах, а також беруть участь у формуванні мікроелементного балансу, тобто є біоактивними. Вони засвоюються поступово, їх іонні форми швидко вступають у біохімічні реакції [216, 302]. У такий спосіб досягається пролонгований ефект живлення рослин з величезної питомої поверхні (сотні квадратних метрів на 1 грам речовини). Препарати вносяться в мікродозах і не забруднюють середовище.

Наночастинки беруть участь у процесах переносу електронів, посилюють дію ферментів, перетворюють нітрати в амонійний азот, інтенсифікують дихання клітин, фотосинтез, синтез ферментів та амінокислот, вуглеводний і азотний обміни, і, як результат, безпосередньо впливають на мінеральне живлення рослин [144; 302]. Маючи високу рухливість, вони взаємодіють один з одним і конгломерують на поверхні рослин, регулюючи цільові ефекти [216]. Це обумовлює біологічну активність наночастинок у стимулюванні росту рослин, підвищенні врожайності на 25–50 %, збільшенні частки незамінних амінокислот у сирому протеїні.

Встановлено, що наночастинки церію здатні до біотрансформації у коренях рослин до фосфату церію [283]. Однак заперечується можливість трансформації  $\text{CeO}_2$  у коренях огірка, люцерни, томатів і саджанцях кукурудзи [193; 350].

У літературі містяться повідомлення щодо застосування наночастинок металів, зокрема церію у тваринництві, оскільки використання антибіотиків як стимуляторів росту заборонено в Європейському Союзі з 2006 року. У зв'язку з цим вчені та виробники продукції тваринництва розпочали інтенсивні пошуки альтернативи кормовим антибіотикам. Ефірні олії, отримані зі спецій і трав, пре- і пробіотики, органічні кислоти і ферменти, нині успішно застосовують як заміну антибіотикам. Наноцерій та низка рідкоземельних елементів (РЗЕ) можуть успішно застосовуватися

як нові природні добавки до корму з метою підвищення продуктивності тварин і птиці [7; 27; 56; 116; 134].

РЗЕ здатні активізувати обмін білків та інших поживних речовин через стимулювання діяльності гормонів, зокрема гормону росту і *трийодтиронину* ( $T_3$ ) [27; 116], індукувати синтез металотіонеїнів та підвищувати вміст глутатіону в печінці [227]. Окрім того, встановлено антимикробну та антиоксидантну дію РЗЕ для тварин. У разі їх додавання до раціону свиней (100 мг/кг) виявляли позитивний вплив на коефіцієнт конверсії корму та показники росту [133]. Встановлено зміни прооксидантно-оксидантного статусу крові корів з гіпогонадізмом та після їх лікування за використання препарату каплаестрол, який містить наночастинки  $SeO_2$  (діоксиду церію) [55], та нормалізацію структури і функцій молочної залози й підвищення рівня колостральних імуноглобулінів за використання нано- $SeO_2$  [14].

Застосування РЗЕ мали позитивні результати для домашньої птиці [20; 56; 116]. Додавання різних рівнів РЗЕ (200, 400, 600 і 800 мг/кг) сприяло значному збільшенню виробництва яєць, ваги яєць і швидкості запліднення інкубаційних яєць 6–місячних курей-несучок, а застосування різних рівнів РЗЕ-нітратів у раціоні курей-несучок (300, 400 і 500 мг/кг) значно поліпшило швидкість утворення яєць та їх масу.

Згодовування цитратів церію сприяє підвищенню продуктивності бройлерів [134]. Одним із механізмів впливу є підвищена секреція соків травними залозами, зокрема активується секреція хлоридної кислоти в шлунку.

Додавання курям-несучкам різної кількості діоксиду церію (100, 200, 300 або 400 мг/кг) не мало істотного впливу на споживання корму і масу яєць, однак поліпшувався коефіцієнт конверсії корму і збільшувалось ( $p < 0,05$ ) виробництво яєць. Критерії якості яйця за винятком міцності на розрив шкаралупи не змінювалися. Зокрема, додавання 200 і 300 мг/кг діоксиду церію до корму несучок сприяло суттєвому ( $p < 0,01$ ) підвищенню міцності ячної шкаралупи на розрив. Концентрація Кальцію і Фосфору у сироватці крові значно збільшилася ( $p < 0,05$ ) за введення 100 мг/кг оксиду церію. Відзначено також, що в сироватці крові активність супероксиддисмутази (SOD) і концентрація малонового діальдегіду значно зменшилися за додавання діоксиду церію. Різні дози

додавання діоксиду церію не мали достовірного впливу на активність амінотрансфераз, вміст глюкози, тригліцеролів, загального холестеролу, ліпопротеїдів високої та низької щільності у сироватці крові. У разі додавання до раціону курей оксиду церію спостерігали значне зменшення вмісту ТБК-активних продуктів у жовтку яєць [56]. Водночас через додавання діоксиду церію поліпшується окисна стабільність яйця, що, імовірно, позитивно вплине на термін їх зберігання [116]. У застосовуваній дозі нанокристалічний діоксид церію не акумулюється в яйцях і паренхіматозних органах птиці [21].

Рідкоземельні елементи мають схожі характеристики до Са [139], що може сприяти до підвищеної міцності оболонки яйця птиці. Вважають, що діоксид церію також може збільшити вміст Са у сироватці. Так, концентрація кальцію в сироватці крові японських перепелів значно збільшилася за введення добавок з низькими концентраціями РЗЕ (50 і 100 мг/кг). У інших дослідженнях [134] повідомляється, що пероральне введення РЗЕ бройлерам не впливає на концентрацію кальцію в сироватці крові. Зі збільшенням вмісту РЗЕ в раціоні бройлерів концентрація глюкози в крові зменшується [27]. Водночас встановлено зворотний ефект: вміст кальцію і фосфору в сироватці крові підвищується за низьких концентрацій доданого оксиду церію (100 мг/кг), однак високі концентрації оксиду церію не мають ніякого впливу.

Випоювання перепелам нанокристалічного діоксиду церію позитивно впливає на їх яєчну продуктивність. За використання наноцерію в дозі 1 мМ/л питної води підвищилась несучість перепілок на 7,8 %, маса яєць – на 16,9 %, інтенсивність несучості – на 6,7 %. У дозах 0,1–10 мМ/л питної води наноцерій не акумулюється в яйцях і паренхіматозних органах птиці [13]. Виявлено вплив на інтенсивність росту та споживання кормів молодняком перепелів [14].

Досліджено вплив нанокристалічного діоксиду церію та встановлено летальну і напівлетальну дози препарату.  $Ld_{50}$  нанокристалічного діоксиду церію є більшою за 2000 мг/кг, що підтверджує належність цієї сполуки до V класу токсичності та свідчить про дуже низьку токсичність [22].

Виявлено позитивний антибактеріальний потенціал

наночастинок  $\text{CeO}_2$  проти патогенів птиці, зокрема *Klebsiella sp.*, *E.coli*, *Staphylococcus sp.* та *Salmonella sp.* [263]. Високий ступінь біосумісності, низька токсичність і каталітична активність нанодисперсного діоксиду церію дає змогу його розглядати як перспективний нанобіоматеріал для застосування у біології, медицині та сільському господарстві.

Значний обсяг наукових досліджень свідчить, що нині наночастинки характеризуються широким спектром застосування: у техніці, біології, медицині, ветеринарії, сільському господарстві, харчовій промисловості тощо. Встановлено, що наночастинки проявляють високу біологічну активність, і чинники, що її обумовлюють, варто враховувати з метою цілеспрямованого на них впливу. За екодружнього “зеленого” синтезу створюють передбачувані, стандартизовані системи з більш однорідними та відтворюваними зразками біогенних наночастинок, що мінімізує ризики для навколишнього середовища та здоров'я людини і тварин. Багатогранними залишаються аспекти взаємодії наночастинок та біологічних молекул. З метою практичного використання наночастинок у біології, медицині, ветеринарії, сільському господарстві необхідно акцентувати увагу на їх метаболізмі в організмі людини і тварин [322, 324]. Перспективним є вивчення можливості біогенного синтезу наночастинок різних елементів з використанням рослин, грибів, бактерій, що ставить низку нових завдань.

У дослідженнях напряму синтезу та застосування наночастинок необхідно використовувати комплексний, безпечний та відповідальний підхід щодо оцінювання можливих медико-санітарних й екологічних ризиків, що є основою політики Європейського Союзу в галузі нанотехнологій [172].

### **Список використаних джерел до розділу 3**

1. Бітюцький В.С., Мельниченко О.М., Цехмістренко С.І., Цехмістренко О.С., Харчишин В.М., Мельниченко Ю.О., ... Тимошок Н.О. (2019). Вплив нових форм селену на продуктивність та обмінні процеси у перепелів. Аграрна освіта та наука: досягнення, роль, фактори росту. Екологія, охорона навколишнього середовища та збалансоване природокористування: освіта – наука – виробництво, 36–38.

2. Бітюцький В.С., Цехмістренко С.І., Цехмістренко О.С., Харчишин В.М. (2018). Використання різних форм церію в аграрному секторі. Аграрна освіта і наука: досягнення, роль, фактори росту: сучасний розвиток ветеринарної медицини та технологій тваринництва. Інноваційні технології в харчових технологіях, 38–40.

3. Борисевич В.Б., Каплуненко В.Г. (2012). Наноматериали и нанотехнологии в ветеринарной практике. *Учебное и практическое пособие. К.: Авицена, 267*

4. Борисевич В.Б., Каплуненко В.Г. (2012). Наноматериали и нанотехнологии в ветеринарной практике. К.: ВД: Авицена. 512 с.

5. Веред П.І., Бітюцький В.С., Харчишин В.М., Злочевський М.В. (2021). Токсичність, біотрансформація та біоаккумуляція наночастинок срібла в лабораторних умовах та водних екосистемах. Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва, 1, 116–129.

6. Демченко О.А., Юзвенко Л.В., Щербаков А.Б., Бойко А.Л. (2014). Наночастинки діоксиду церію як стимулятор росту і розвитку рослин гречки. Матеріали XI Українського біохімічного конгресу, 186.

7. Зоценко В.М., Бітюцький В.С., Островський Д.М., Андрійчук А.В. (2021). М'ясна продуктивність перепелів за впоювання нанокристалічного діоксиду церію. Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва, 157–64.

8. Кричевский Г.Е. (2020). Нанотехнологии в современной медицине. НБИКС-Наука. Технологии, 10(4), 50–67.

9. Ніщеменко М.П., Каплуненко В.Г., Козій В.І., Порошинська О.А., Стовбецька Л.С., Ємельяненко А.А., Омельчук О.В. (2019). Показники мінерального обміну в курок-несучок за впливу нанохелатів селену і цинку та вітаміну Е. Науковий вісник ветеринарної медицини, 1, 49–56.

10. Олешко О.А., Бітюцький В.С., Мельниченко О.М., Гейко Л.М. (2021). Використання різних форм селену в аквакультури (огляд). Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва, 1, 159–170.

11. Романова А.П., Титова В.В., Макаева А.М. (2018). Особенности применения наноразмерных форм микроэлементов в



сельском хозяйстве (обзор). Животноводство и кормопроизводство, 101(2), 237–250.

12.Ситар О.В., Новицька Н.В., Таран Н.Ю., Каленська С.М., Ганчурін В.В. (2010). Нанотехнології в сучасному сільському господарстві. *Фізика живого*, 18(3), 113–116.

13.Співак М.Я., Демченко О.А., Жолобак Н.М., Щербаков О.Б., Зоценко В.М., Іванов В.К. (2013). Вплив нанокристалічного діоксиду церію на яєчну продуктивність перепелів. *Сучасне птахівництво*, 3, 22–24.

14.Співак М.Я., Оксамитний В.М., Демченко О.А., Жолобак Н.М., Щербаков О.Б., Іванов В.К. (2013). Вплив наночастинок діоксиду церію на інтенсивність росту та споживання кормів молодняком перепілок. *Ветеринарна медицина*, 97, 470–472.

15.Харчишин В.М., Бітюцький В.С., Мельниченко О.М., Цехмістренко О.С., Цехмістренко С.І., Тимошок Н.О., Співак М.Я. (2021). Ефективність застосування комплексних розробок сучасної біотехнології. Проблеми та досягнення сучасної біотехнології: матеріали I міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., 329–330.

16.Цехмістренко О., Бітюцький В., Цехмістренко С., Харчишин В. (2020). Використання наночастинок селену, синтезованих з використанням «зелених» технологій, у годівлі перепелів. *Європейські виміри сталого розвитку: матеріали II міжнар. наук.-практ. конф.*, 62–63.

17.Цехмістренко О.С., Бітюцький В.С., Цехмістренко С.І. (2020). Вплив селеновмісних пробіотичних препаратів на метаболічні процеси в організмі птиці. *Animal welfare in the conditions of global climate change. The 1st International Scientific and Practical Conference*, 36–38.

18.Цехмістренко О.С., Бітюцький В.С., Цехмістренко С.І., Демченко О.А. (2021). Встановлення токсичності препаратів Селену. *Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва: Зб. наук. праць*, 2(166), 72–77.

19.Цехмістренко О.С., Бітюцький В.С., Цехмістренко С.І., Мельниченко, О. М., Тимошок Н.О., Співак М.Я. (2019). Використання наночастинок металів та неметалів у птахівництві. *Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва: Зб. наук. праць*, 2, 113–130.

20.Цехмістренко О.С., Бітюцький В.С., Цехмістренко С.І., Співак М.Я. (2020). Вплив наночастинок діоксиду церію на біохімічні показники в організмі курчат-бройлерів. *Ветеринарія, технології тваринництва та природокористування*, 6, 112–117.

21.Шадура Ю., Співак М., Бітюцький В., Мельниченко О., Сотніченко І., Демченко О., ... Жолобак Н. (2015). Біохімічні показники та продуктивні якості курей-несучок за використання наночастинок діоксиду церію. *Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва*, 2(120), 174–177.

22.Шадура Ю.М., Бітюцький В.С., Співак М.Я., Мельниченко О.М., Щербаков О.Б., Демченко О.А. Жолобак Н.М. (2015). Доклінічні дослідження гострої токсичності нанокристалічного діоксиду церію. *Вісник ЖНАЕУ*, 2(50), 358–363.

23. Abbasi M., Dastar B., Afzali N., Shargh S.M., Hashemi S.R. (2017). Zinc requirements of Japanese quails (*Coturnix coturnix japonica*) by assessing dose-evaluating response of zinc oxide nanoparticle supplementation'. *Poultry Science Journal*, 5(2), 131–143.

24. Abedini M., Shariatmadari F., Torshizi M.A.K., Ahmadi H. (2018). Effects of zinc oxide nanoparticles on the egg quality, immune response, zinc retention, and blood parameters of laying hens in the late phase of production. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 102 (2), 1–10.

25. Abinaya M., Vaseeharan B., Rekha R., Shanthini S., Govindarajan M., Alharbi N.S., ... Al-Anbr M.N. (2019). Microbial exopolymer-capped selenium nanowires—Towards new antibacterial, antibiofilm and arbovirus vector larvicides?. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 192, 55–67.

26. Aderibigbe B.A. (2017). Metal-based nanoparticles for the treatment of infectious diseases. *Molecules*, 22(8), 1370.

27. Adu O.A., Igbasan F.A. Adebisi O.A. (2011). Effect of dietary rare earth element on performance and carcass characteristics of broiler. *Journal of Sustainable Technology*, 2, 118–126.

28. Ahmad S., Munir S., Zeb N., Ullah A., Khan B., Ali J., Ali S. (2019). Green nanotechnology: a review on green synthesis of silver nanoparticles – an ecofriendly approach. *International journal of nanomedicine*, 14, 5087.

29. Ahmadi M., Ahmadian A., Seidavi A.R. (2018). Effect of Different Levels of Nano-selenium on Performance, Blood Parameters, Immunity and Carcass Characteristics of Broiler Chickens. *Poultry*

Science Journal, 6(1), 99–108.

30. Akbar A., Sadiq M.B., Ali I., Muhammad N., Rehman Z., Khan M.N., ... Anal A.K. (2019). Synthesis and antimicrobial activity of zinc oxide nanoparticles against foodborne pathogens *Salmonella typhimurium* and *Staphylococcus aureus*. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 17, 36–42.

31. Akbari Z., Ghomashchi T., Aroujalian A. (2006). Potential of nanotechnology for food packaging industry. *Proceedings of "Nano and Micro Technologies in the Food and Health Food Industries*, 25–26.

32. Akbarzadeh A., Kafshdooz L., Razban Z., Dastranj Tbrizi A., Rasoulpour S., Khalilov R., ... Kafshdooz T. (2018). An overview application of silver nanoparticles in inhibition of herpes simplex virus. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 46(2), 263–267.

33. Allahverdiyev A.M., Abamor E.S., Bagirova M., Rafailovich M. (2011). Antimicrobial effects of TiO<sub>2</sub> and Ag<sub>2</sub>O nanoparticles against drug-resistant bacteria and *leishmania parasites*. *Future microbiology*, 6(8), 933–940.

34. Alqahtany M., Khadka P., Niyonshuti I., Krishnamurthi V.R., Sadoon A.A., Challapalli S.D., ... Wang Y. (2019). Nanoscale reorganizations of histone-like nucleoid structuring proteins in *Escherichia coli* are caused by silver nanoparticles. *Nanotechnology*, 30(38), 385101.

35. Álvarez D.M., Castillo E., Duarte L.F., Arriagada J., Corrales N., Farías M.A., ... González P.A. (2020). Current antivirals and novel botanical molecules interfering with herpes simplex virus infection. *Frontiers in microbiology*, 11, 139.

36. Aparna N.Karunakaran R. (2016). Effect of Selenium Nanoparticles Supplementation on Oxidation Resistance of Broiler Chicken. *Indian Journal of Science and Technology*. 9(S1), 1–5.

37. Arellano L.M., Yue S., Atienzar P., Gómez-Escalonilla M.J., Ortega-Higueruelo F.J., Fierro J.L. G., ... Langa F. (2019). Modulating charge carrier density and mobility in doped graphene by covalent functionalization. *Chemical Communications*, 55(67), 9999–10002.

38. Arkas M., Panagiotaki K., Kitsou I., Petrakli F. (2019). Dendritic Polymer—Enhanced Ultrafiltration. In *Nanoscale Materials in Water Purification* (pp. 111–152). Elsevier.

39. Artiga-Artigas M., Odriozola-Serrano I., Oms-Oliu G., Martín-Belloso O. (2019). Nanostructured Systems to Increase Bioavailability

of Food Ingredients. In *Nanomaterials for Food Applications* (pp. 13–33). Elsevier.

40. Asheer M., Manwar S.J., Gole M.A., Sirsat S., Wade M.R., Khose K.K. Sajid S. (2018). Effect of dietary nano zinc oxide supplementation on performance and zinc bioavailability in broilers. *Indian Journal of Poultry Science*, 53(1), 70–75.

41. Azam M.A., Alias F.M., Tack L.W., Seman R.N. A. R., Taib M.F. M. (2017). Electronic properties and gas adsorption behaviour of pristine, silicon-, and boron-doped (8, 0) single-walled carbon nanotube: a first principles study. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 75, 85–93.

42. Baia L., Baia M., Hernadi K., Pap Z., Popp J. (2020). Perspectives of environmental health issues addressed by advanced nanostructures. In *Advanced Nanostructures for Environmental Health* (pp. 525–547). Elsevier.

43. Bala I., Hariharan S., Kumar M.R. (2004). PLGA nanoparticles in drug delivery: the state of the art. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 21(5).

44. Balagna C., Perero S., Percivalle E., Nepita E.V., Ferraris M. (2020). Virucidal effect against coronavirus SARS-CoV-2 of a silver nanocluster/silica composite sputtered coating. *Open Ceramics*, 1, 100006.

45. Bami M.K., Afsharmanesh M., Espahbodi M., Angkanaporn K. (2021). Dietary supplementation with biosynthesised nano-selenium affects growth, carcass characteristics, meat quality and blood parameters of broiler chickens. *Animal Production Science*.

46. Bami M.K., Afsharmanesh M., Salarmoini M.Tavakoli H. (2018). Effect of zinc oxide nanoparticles and *Bacillus coagulans* as probiotic on growth, histomorphology of intestine, and immune parameters in broiler chickens. *Comparative Clinical Pathology*, 27(2), 399–406.

47. Bata-Vidács I., Adányi N., Beczner J., Farkas J., Székács A. (2013). Nanotechnology and microbial food safety. *Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education. Formatex, Zúbaran*, 155–159.

48. Batley G.E., Kirby J.K., McLaughlin M.J. (2013). Fate and risks of nanomaterials in aquatic and terrestrial environments. *Accounts of chemical research*, 46(3), 854–862.

49. Ben Salem A.N., Zyed R., Lassoued M.A., Nidhal S., Sfar S., Mahjoub A. (2012). Plant-derived nanoparticles enhance antiviral activity against coxsackievirus B3 by acting on virus particles and vero cells. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, 7(2), 737–744.
50. Benelli G. (2018). Gold nanoparticles–against parasites and insect vectors. *Acta tropica*, 178, 73–80.
51. Bergmann C.P., Machado F.M. (Eds.). (2015). *Carbon nanomaterials as adsorbents for environmental and biological applications*. New York: Springer International Publishing.
52. Bhanja S., Hotowy A., Mehra M., Sawosz E., Pineda L., Vadalasetty K., Kurantowicz N.Chwalibog A. (2015). In ovo administration of silver nanoparticles and/or amino acids influence metabolism and immune gene expression in chicken embryos. *International journal of molecular sciences*, 16(5), 9484–9503.
53. Bhardwaj A.K., Hamed L.M., Sharma N., Rajwar D., Meti S., Nagaraja M.S. (2019). Engineered Polymeric and Nano-materials for Taming Salty Soils and Waters Used for Crop Production. In *Research Developments in Saline Agriculture* (pp. 391–405). Springer, Singapore.
54. Bityutsky V., Tsekhmistrenko O., Tsekhmistrenko S., Spyvac M.Shadura U. (2017). Perspectives of cerium nanoparticles use in agriculture. *The Animal Biology*, 19 (3). pp. 9–18.
55. Bityutsky V., Tsekhmistrenko S., Tsekhmistrenko O., Melnychenko O., Kharchyshyn V. (2019). Effects of Different Dietary Selenium Sources Including Probiotics Mixture on Growth Performance, Feed Utilization and Serum Biochemical Profile of Quails. In: Nadykto V. (eds) *Modern Development Paths of Agricultural Production*. Springer, Cham, 623–632.
56. Bölükbaşı S.C., Al-sagan A.A., Ürüsan H., Erhan M.K., Durmuş O.Kurt N. (2016). Effects of cerium oxide supplementation to laying hen diets on performance, egg quality, some antioxidant enzymes in serum and lipid oxidation in egg yolk. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 100(4), 686–693.
57. Boostani A., Sadeghi A.A., Mousavi S.N., Chamani M.Kashan N. (2015). The effects of organic, inorganic, and nano-selenium on blood attributes in broiler chickens exposed to oxidative stress. *Acta Scientiae Veterinariae*, 43, 1–6.

58. Brigante M., Pecini E., Avena M. (2016). Magnetic mesoporous silica for water remediation: Synthesis, characterization and application as adsorbent of molecules and ions of environmental concern. *Microporous and Mesoporous Materials*, 230, 1–10.
59. Brindhadevi K., Samuel M.S., Verma T.N., Vasantharaj S., Sathiyavimal S., Saravanan M., ... Duc P.A. (2020). Zinc oxide nanoparticles (ZnONPs)-induced antioxidants and photocatalytic degradation activity from hybrid grape pulp extract (HGPE). *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 28, 101730.
60. Brun B., Moreau N., Somanchi S., Nguyen V.H., Watanabe K., Taniguchi T., ... Hackens B. (2019). Imaging Dirac fermions flow through a circular Veselago lens. *Physical Review B*, 100(4), 041401.
61. Cabedo L., Gamez-Perez J. (2018). Inorganic-Based Nanostructures and Their Use in Food Packaging. In *Nanomaterials for Food Packaging*, 13–45.
62. Cagri A., Ustunol Z., Ryser E.T. (2004). Antimicrobial edible films and coatings. *Journal of food protection*, 67(4), 833–848.
63. Cai Q., Wang L., Deng G., Liu J., Chen Q., Chen Z. (2016). Systemic delivery to central nervous system by engineered PLGA nanoparticles. *American journal of translational research*, 8(2), 749.
64. Campbell M.L., Guerra F.D., Dhulekar J., Alexis F., Whitehead D.C. (2015). Target-Specific Capture of Environmentally Relevant Gaseous Aldehydes and Carboxylic Acids with Functional Nanoparticles. *Chemistry—A European Journal*, 21(42), 14834–14842.
65. Cao G.J., Jiang X., Zhang H., Croley T.R., Yin J.J. (2017). Mimicking horseradish peroxidase and oxidase using ruthenium nanomaterials. *RSC Advances*, 7(82), 52210–52217.
66. Ceballos-Olvera I., Chávez-Salinas S., Medina F., Ludert J.E., del Angel R.M. (2010). JNK phosphorylation, induced during dengue virus infection, is important for viral infection and requires the presence of cholesterol. *Virology*, 396(1), 30–36.
67. Cerrada M.L., Serrano C., Sanchez-Chaves M., Fernandez-Garcia M., Fernandez-Martin F., De Andres A., ... Fernández-García M. (2008). Self-sterilized EVOH-TiO<sub>2</sub> nanocomposites: interface effects on biocidal properties. *Advanced Functional Materials*, 18(13), 1949–1960.
68. Cevher E., Salomon S.K., Somavarapu S., Brocchini S., Alpar H.O. (2015). Development of chitosan–pullulan composite

nanoparticles for nasal delivery of vaccines: in vivo studies. *Journal of microencapsulation*, 32(8), 769–783.

69. Chauhan M., Sharma B., Kumar R., Chaudhary G.R., Hassan A.A., Kumar S. (2019). Green synthesis of CuO nanomaterials and their proficient use for organic waste removal and antimicrobial application. *Environmental research*, 168, 85–95.

70. Chawengkijwanich C., Hayata Y. (2008). Development of TiO<sub>2</sub> powder-coated food packaging film and its ability to inactivate *Escherichia coli* in vitro and in actual tests. *International journal of food microbiology*, 123(3), 288–292.

71. Chen N., Zheng Y., Yin J., Li X., Zheng C. (2013). Inhibitory effects of silver nanoparticles against adenovirus type 3 in vitro. *Journal of virological methods*, 193(2), 470–477.

72. Chen S., Quan Y., Yu Y.L., Wang J.H. (2017). Graphene quantum dot/silver nanoparticle hybrids with oxidase activities for antibacterial application. *ACS Biomaterials Science Engineering*, 3(3), 313–321.

73. Chen Y.N., Hsueh Y.H., Hsieh C.T., Tzou D.Y., Chang P.L. (2016). Antiviral activity of graphene–silver nanocomposites against non-enveloped and enveloped viruses. *International journal of environmental research and public health*, 13(4), 430.

74. Choi S.J. Choy J.H. (2014). Biokinetics of zinc oxide nanoparticles: toxicokinetics, biological fates, and protein interaction. *International journal of nanomedicine*, 9(Suppl 2), 261–269.

75. Choleva T.G., Gatselou V.A., Tsogas G.Z., Giokas D.L. (2018). Intrinsic peroxidase-like activity of rhodium nanoparticles, and their application to the colorimetric determination of hydrogen peroxide and glucose. *Microchimica Acta*, 185(1), 22.

76. Chowdhury S., Balasubramanian R. (2014). Recent advances in the use of graphene-family nanoadsorbents for removal of toxic pollutants from wastewater. *Advances in colloid and interface science*, 204, 35–56.

77. Cormode D.P., Gao L., Koo H. (2018). Emerging Biomedical Applications of Enzyme-Like Catalytic Nanomaterials. *Trends in biotechnology*, 36(1), 15–29.

78. Coskun M., Vermeire S., Nielsen O.H. (2017). Novel targeted therapies for inflammatory bowel disease. *Trends in pharmacological sciences*, 38(2), 127–142.

79. Cui M., Zhao Y., Wang C., Song Q. (2017). The oxidase-like activity of iridium nanoparticles, and their application to colorimetric determination of dissolved oxygen. *Microchimica Acta*, 184(9), 3113–3119.

80. da Silva M.B., Abrantes N., Nogueira V., Goncalves F., Pereira R. (2016). TiO<sub>2</sub> nanoparticles for the remediation of eutrophic shallow freshwater systems: Efficiency and impacts on aquatic biota under a microcosm experiment. *Aquatic Toxicology*, 178, 58–71.

81. Danhier F., Ansorena E., Silva J.M., Coco R., Le Breton A., Préat V. (2012). PLGA-based nanoparticles: an overview of biomedical applications. *Journal of controlled release*, 161(2), 505–522.

82. Das M., Chatterjee S. (2019). Green synthesis of metal/metal oxide nanoparticles toward biomedical applications: Boon or bane. In *Green Synthesis, Characterization and Applications of Nanoparticles* (pp. 265–301). Elsevier.

83. Das R.K., Pachapur V.L., Lonappan L., Naghdi M., Pulicharla R., Maiti S., Brar S.K. (2017). Biological synthesis of metallic nanoparticles: plants, animals and microbial aspects. *Nanotechnology for Environmental Engineering*, 2(1), 18.

84. Das S., Sen B., Debnath N. (2015). Recent trends in nanomaterials applications in environmental monitoring and remediation. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(23), 18333–18344.

85. Dasarahally-Huligowda L.K., Goyal M.R., Suleria H.A. R. (2019). Nanotechnology Applications in Dairy Science: Packaging, Processing, and Preservation.

86. Deng C.H., Gong J.L., Zhang P., Zeng G.M., Song B., Liu H.Y. (2017). Preparation of melamine sponge decorated with silver nanoparticles-modified graphene for water disinfection. *Journal of colloid and interface science*, 488, 26–38.

87. Dhanasezhian A., Srivani S., Govindaraju K., Parija P., Sasikala S., Kumar M.R. (2019). Anti-Herpes Simplex Virus (HSV-1 and HSV-2) activity of biogenic gold and silver nanoparticles using seaweed *Sargassum wightii*.

88. Du T., Liang J., Dong N., Lu J., Fu Y., Fang L., ... Han H. (2018). Glutathione-capped Ag<sub>2</sub>S nanoclusters inhibit coronavirus proliferation through blockage of viral RNA synthesis and budding. *ACS applied materials interfaces*, 10(5), 4369–4378.



89. Duan S., Kai T., Nakao S. (2019). Effect of Carbonic Anhydrase on CO<sub>2</sub> Separation Performance of Thin Poly (amidoamine) Dendrimer/Poly (ethylene glycol) Hybrid Membranes. *Membranes*, 9(12), 167.

90. Duffy L.L., Osmond-McLeod M.J., Judy J., King T. (2018). Investigation into the antibacterial activity of silver, zinc oxide and copper oxide nanoparticles against poultry-relevant isolates of Salmonella and Campylobacter. *Food control*, 92, 293–300.

91. Duncan T.V. (2011). Applications of nanotechnology in food packaging and food safety: barrier materials, antimicrobials and sensors. *Journal of colloid and interface science*, 363(1), 1–24.

92. Dwivedy A.K., Upadhyay N., Asawa S., Kumar M., Prakash B., Dubey N.K. (2019). Therapeutic Potential of Plant-Based Metal Nanoparticles: Present Status and Future Perspectives. In *Nanomaterials in Plants, Algae and Microorganisms* (pp. 169–196). Academic Press.

93. El-Katcha M., Soltan M.A., El-Badry M. (2017). Effect of Dietary Replacement of Inorganic Zinc by Organic or Nanoparticles Sources on Growth Performance, Immune Response and Intestinal Histopathology of Broiler Chicken. *Alexandria Journal for Veterinary Sciences*, 55(2). pp. 129–145.

94. Elsabahy M., Wooley K.L. (2013). Cytokines as biomarkers of nanoparticle immunotoxicity. *Chemical Society Reviews*, 42(12), 5552–76.

95. Emami F., Yazdi S.J. M., Na D.H. (2019). Poly (lactic acid)/poly (lactic-co-glycolic acid) particulate carriers for pulmonary drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 49(4), 427–442.

96. Engin A.B., Hayes A.W. (2018). The impact of immunotoxicity in evaluation of the nanomaterials safety. *Toxicology Research and Application*, 2, 2397847318755579.

97. EPA (United States Environmental Protection Agency) (2017). Reviewing New Chemicals under the Toxic Substances Control Act (TSCA). Control of nanoscale materials under the toxic substances control act. Available at: <https://www.epa.gov/reviewing-new-chemicals-under-toxic-substances-control-act-tsca/control-nanoscale-materials-under> (19 January 2017).

98. Estevez A.Y., Stadler B., Erlichman J.S. (2017). In-vitro Analysis of Catalase-, Oxidase- and SOD-mimetic Activity of Commercially Available and Custom-synthesized Cerium Oxide Nanoparticles and Assessment of Neuroprotective Effects in a

Hippocampal Brain Slice Model of Ischemia. *The FASEB Journal*, 31(1 Supplement), 693–5.

99. Farouk F., Sgebl R.I. (2018). Comparing surface chemical modifications of zinc oxide nanoparticles for modulating their antiviral activity against herpes simplex virus type-1. *Int. J. Nanopart. Nanotechnol*, 4, 21.

100. Fathi M. (2016). Effects of zinc oxide nanoparticles supplementation on mortality due to ascites and performance growth in broiler chickens. *Iranian Journal of Applied Animal Science*, 6(2), 389–94.

101. Fawaz M.A., Südekum K.H., Hassan H.A. Abdel-Wareth A.A. (2019). Effects of nanoparticles of zinc oxide on productive performance of laying hens.—a review. *SVU-International Journal of Agricultural Sciences*, 1(1), 13–20.

102. Fayaz A.M., Balaji K., Girilal M., Yadav R., Kalaichelvan P.T., Venketesan R. (2010). Biogenic synthesis of silver nanoparticles and their synergistic effect with antibiotics: a study against gram-positive and gram-negative bacteria. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 6(1), 103–109.

103. Felehgari K., Ahmadi F., Rokhzadi A., Kurdestany A.H. Khah M.M. (2013). The effect of dietary silver nanoparticles and inorganic selenium supplementation on performance and digestive organs of broilers during starter period. *Bull. Env. Pharmacol. Life Sci*, 2(8), 104–108.

104. Feng W.M., Guo H.H., Xue T., Wang X., Tang C.W., Ying B., ... Cui G. (2015). Anti-inflammation and anti-fibrosis with PEGylated, apigenin loaded PLGA nanoparticles in chronic pancreatitis disease. *RSC advances*, 5(102), 83628–83635.

105. Fortunati E., Mazzaglia A., Balestra G.M. (2019). Sustainable control strategies for plant protection and food packaging sectors by natural substances and novel nanotechnological approaches. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 99(3), 986–1000.

106. Gajbhiye M., Kesharwani J., Ingle A., Gade A., Rai M. (2009). Fungus-mediated synthesis of silver nanoparticles and their activity against pathogenic fungi in combination with fluconazole. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 5(4), 382–386.

107. Galdiero S., Falanga A., Vitiello M., Cantisani M., Marra V., Galdiero M. (2011). Silver nanoparticles as potential antiviral agents. *Molecules*, 16(10), 8894–8918.

108. Ganzoury M.A., Chidiac C., Kurtz J., de Lannoy C.F. (2020). CNT-Sorbents for Heavy Metals: Electrochemical Regeneration and Closed-Loop Recycling. *Journal of Hazardous Materials*, 122432.

109. Georgakilas V., Perman J.A., Tucek J., Zboril R. (2015). Broad family of carbon nanoallotropes: classification, chemistry, and applications of fullerenes, carbon dots, nanotubes, graphene, nanodiamonds, and combined superstructures. *Chemical reviews*, 115(11), 4744–4822.

110. Geraets L., Oomen A.G., Krystek P., Jacobsen N.R., Wallin H., Laurentie M., Verharen H.W., Brandon E.F. de Jong W.H. (2014). Tissue distribution and elimination after oral and intravenous administration of different titanium dioxide nanoparticles in rats. *Particle and fibre toxicology*, 11(1), p.30.

111. Ghitman J., Biru E.I., Stan R., Iovu H. (2020). Review of hybrid PLGA nanoparticles: Future of smart drug delivery and theranostics medicine. *Materials Design*, 193, 108805.

112. Ghosh P., Han G., De M., Kim C.K., Rotello V.M. (2008). Gold nanoparticles in delivery applications. *Advanced drug delivery reviews*, 60(11), 1307–1315.

113. Ghramh H.A., Al-Ghamdi K.M., Mahyoub J.A., Ibrahim E.H. (2018). Chrysanthemum extract and extract prepared silver nanoparticles as biocides to control *Aedes aegypti* (L.), the vector of dengue fever. *Journal of Asia-Pacific Entomology*, 21(1), 205–210.

114. Giri S., Karakoti A., Graham R.P., Maguire J.L., Reilly C.M., Seal S., ... Shridhar V. (2013). Nanoceria: a rare-earth nanoparticle as a novel anti-angiogenic therapeutic agent in ovarian cancer. *PloS one*, 8(1), e54578.

115. Gómez-Arribas L., Benito-Peña E., Hurtado-Sánchez M., Moreno-Bondi M. (2018). Biosensing based on nanoparticles for food allergens detection. *Sensors*, 18(4), 1087.

116. Gong Z. (1999). A study of feeding Rare Earth Elements to broiler-type breeding bird. *Chinese Poultry*. 7, 43.

117. Gopi M., Pearlin B., Kumar R.D., Shanmathy M.Prabakar G. (2017). Role of nanoparticles in animal and poultry nutrition: modes of action and applications in formulating feed additives and food processing. *Int J Pharmacol*, 13, 724–731.

118. Gu H., Ho P.L., Tong E., Wang L., Xu B. (2003). Presenting vancomycin on nanoparticles to enhance antimicrobial activities. *Nano letters*, 3(9), 1261–1263.
119. Guerra F.D., Attia M.F., Whitehead D.C., Alexis F. (2018). Nanotechnology for environmental remediation: materials and applications. *Molecules*, 23(7), 1760.
120. Guerra F.D., Campbell M.L., Whitehead D.C., Alexis F. (2017). Tunable properties of functional nanoparticles for efficient capture of VOCs. *ChemistrySelect*, 2(31), 9889–9894.
121. Gulyás G., Csoz E., Prokisch J., Jávora A., Mézes M., Erdélyi M., Balogh K., Janáky T., Szabó Z., Simon A.Czeglédi L. (2017). Effect of nano-sized, elemental selenium supplement on the proteome of chicken liver. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 101(3), 502–510.
122. Gumus H., Aydemir D., Altuntas E., Kurt R., Imren E. (2020). Cellulose nanofibrils and nano-scaled titanium dioxide-reinforced biopolymer nanocomposites: Selecting the best nanocomposites with multicriteria decision-making methods. *Journal of Composite Materials*, 54(7), 923–935.
123. Guo M., Weng X., Wang T., Chen Z. (2017). Biosynthesized iron-based nanoparticles used as a heterogeneous catalyst for the removal of 2, 4-dichlorophenol. *Separation and Purification Technology*, 175, 222–228.
124. Hafez A., Nassef E., Fahmy M., Elsabagh M., Bakr A.Hegazi E. (2019). Impact of dietary nano-zinc oxide on immune response and antioxidant defense of broiler chickens. *Environmental Science and Pollution Research*, 1–7.
125. Haggag E.G., Elshamy A.M., Rabeh M.A., Gabr N.M., Salem M., Youssif K.A., ... Abdelmohsen U.R. (2019). Antiviral potential of green synthesized silver nanoparticles of *Lampranthus coccineus* and *Malephora lutea*. *International journal of nanomedicine*, 14, 6217.
126. Halder A., Das S., Ojha D., Chattopadhyay D., Mukherjee A. (2018). Highly monodispersed gold nanoparticles synthesis and inhibition of herpes simplex virus infections. *Materials Science and Engineering: C*, 89, 413–421.
127. Hamad A.F., Han J.H., Kim B.C., Rather I.A. (2018). The intertwine of nanotechnology with the food industry. *Saudi journal of biological sciences*, 25(1), 27–30.

128. Han M., Li S. (2008). Study on the medical application of silver material. In *Micro-and Nanotechnology: Materials, Processes, Packaging, and Systems IV*, Vol. 7269, 726917.

129. Han M.S., Lytton-Jean A.K., Mirkin C.A. (2020). A Gold Nanoparticle-Based Approach for Screening Triplex DNA Binders. In *Spherical Nucleic Acids*, 1543–1550.

130. Han Y., Yan W. (2016). Reductive dechlorination of trichloroethene by zero-valent iron nanoparticles: reactivity enhancement through sulfidation treatment. *Environmental science technology*, 50(23), 12992–13001.

131. Harguindey A., Domaille D.W., Fairbanks B.D., Wagner J., Bowman C.N., Cha J.N. (2017). Synthesis and Assembly of Click-Nucleic-Acid-Containing PEG–PLGA Nanoparticles for DNA Delivery. *Advanced materials*, 29(24), 1700743.

132. Hashemzadeh M., Nilchi A., Hassani A.H., Saberi R. (2019). Synthesis of novel surface-modified hematite nanoparticles for the removal of cobalt-60 radiocations from aqueous solution. *International journal of environmental science and technology*, 16(2), 775–792.

133. He M.L., Chang J., Arnold R., Henkelmann R., Lin X., Süß A., Rambeck W.A. (1999). Studies on the effect of rare earth elements in piglets. *Mengen und Spurenelemente*. 19, 3–4.

134. He M.L., Wehr U. Rambeck W.A. (2010). Effect of low doses of dietary rare earth elements on growth performance of broilers. *Journal of animal physiology and animal nutrition*. 94(1), 86–92.

135. Hernández-Muñoz P., Cerisuelo J.P., Domínguez I., López-Carballo G., Catalá R., Gavara R. (2019). Nanotechnology in Food Packaging. In *Nanomaterials for Food Applications*, 205–232. Elsevier.

136. Hewlings S.J., Kalman D.S. (2017). Curcumin: a review of its effects on human health. *Foods*, 6(10), 92.

137. Holtzclaw W.D., Dinkova-Kostova A.T., Talalay P. (2004). Protection against electrophile and oxidative stress by induction of phase 2 genes: the quest for the elusive sensor that responds to inducers. *Advances in enzyme regulation*. 44(1), 335–367.

138. Hoseinnejad M., Jafari S.M., Katouzian I. (2018). Inorganic and metal nanoparticles and their antimicrobial activity in food packaging applications. *Critical reviews in microbiology*, 44(2), 161–181.

139. Hu Z., Richter H., Sparovek G. Schnug E. Physiological and biochemical effects of rare earth elements on plants and their

agricultural significance: a review. *Journal of plant nutrition*. 2004, 27(1), 183–220.

140. Huang X., Li M., Xu Y., Zhang J., Meng X., An X., ... Ning X. (2019). Novel gold nanorod-based HR1 peptide inhibitor for Middle East respiratory syndrome coronavirus. *ACS applied materials interfaces*, 11(22), 19799–19807.

141. Huang Y., Liu Z., Liu C., Ju E., Zhang Y., Ren J., Qu X. (2016). Self-assembly of multi-nanozymes to mimic an intracellular antioxidant defense system. *Angewandte Chemie*, 128(23), 6758–6762.

142. Hulla J.E., Sahu S.C. Hayes A.W. (2015). Nanotechnology: History and future. *Human experimental toxicology*, 34(12), 1318–1321.

143. Huo Q. (2007). A perspective on bioconjugated nanoparticles and quantum dots. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 59(1), 1–10.

144. Husen A., Siddiqi K. (2014). Phytosynthesis of nanoparticles: concept, controversy and application. *Nanoscale research letters*, 9(1), 1–24.

145. Ibrahim D., Ali H.A., El-Mandrawy S.A. (2017). Effects of different zinc sources on performance, bio distribution of minerals and expression of genes related to metabolism of broiler chickens. *Zagazig Vet J*, 45, 292–304.

146. Ijaz F., Shahid S., Khan S.A., Ahmad W., Zaman S. (2017). Green synthesis of copper oxide nanoparticles using *Abutilon indicum* leaf extract: Antimicrobial, antioxidant and photocatalytic dye degradation activities. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 16(4), 743–753.

147. Jafarizadeh-Malmiri H., Sayyar Z., Anarjan N., Berenjian A. (2019). Nanobiotechnology in Food Packaging. In *Nanobiotechnology in Food: Concepts, Applications and Perspectives* (pp. 69–79). Springer, Cham.

148. Jafarizadeh-Malmiri H., Sayyar Z., Anarjan N., Berenjian A. (2019). Nano-additives for Food Industries. In *Nanobiotechnology in Food: Concepts, Applications and Perspectives* (pp. 41–68). Springer, Cham.

149. Jafarizadeh-Malmiri H., Sayyar Z., Anarjan N., Berenjian A. (2019). Nano-sensors in Food Nanobiotechnology. In *Nanobiotechnology in Food: Concepts, Applications and Perspectives* (pp. 81–94). Springer, Cham.

150. Jain A., Ranjan S., Dasgupta N., Ramalingam C. (2018).

Nanomaterials in food and agriculture: an overview on their safety concerns and regulatory issues. *Critical reviews in food science and nutrition*, 58(2), 297–317.

151. Javed R., Ahmed M., ul Haq I., Nisa S., Zia M. (2017). PVP and PEG doped CuO nanoparticles are more biologically active: Antibacterial, antioxidant, antidiabetic and cytotoxic perspective. *Materials Science and Engineering: C*, 79, 108–115.

152. Javed R., Usman M., Tabassum S., Zia M. (2016). Effect of capping agents: structural, optical and biological properties of ZnO nanoparticles. *Applied Surface Science*, 386, 319–326.

153. Jia H., Yang D., Han X., Cai J., Liu H., He W. (2016). Peroxidase-like activity of the Co<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles used for biodetection and evaluation of antioxidant behavior. *Nanoscale*, 8(11), 5938–5945.

154. Jiang D., Zeng G., Huang D., Chen M., Zhang C., Huang C., Wan J. (2018). Remediation of contaminated soils by enhanced nanoscale zero valent iron. *Environmental research*, 163, 217–227.

155. Jiang R., Liu M., Huang H., Mao L., Huang Q., Wen Y., ... Wei Y. (2018). Facile fabrication of organic dyed polymer nanoparticles with aggregation-induced emission using an ultrasound-assisted multicomponent reaction and their biological imaging. *Journal of colloid and interface science*, 519, 137–144.

156. Joshua P.P., Valli C. Balakrishnan V. (2016). Effect of in ovo supplementation of nano forms of zinc, copper, and selenium on post-hatch performance of broiler chicken. *Veterinary world*, 9(3), p.287–294.

157. Józwiak A., Marchewka J., Strzałkowska N., Horbańczuk J., Szumacher-Strabel M., Cieślak A., Lipińska-Palka P., Józefiak D., Kamińska A. Atanasov A. (2018). The effect of different levels of Cu, Zn and Mn nanoparticles in hen turkey diet on the activity of aminopeptidases. *Molecules*, 23(5), p.1150.

158. Kapoor R.T., Salvadori M.R., Rafatullah M., Siddiqui M.R., Khan M.A., Alshareef S.A. (2021). Exploration of Microbial Factories for Synthesis of Nanoparticles—A Sustainable Approach for Bioremediation of Environmental Contaminants. *Frontiers in Microbiology*, 12, 1404.

159. Karmous I., Pandey A., Haj K.B., Chaoui A. (2020). Efficiency of the green synthesized nanoparticles as new tools in cancer therapy: insights on plant-based bioengineered nanoparticles, biophysical  
230

properties, and anticancer roles. *Biological Trace Element Research*, 196(1), 330–342.

160. Kaushik S., Sharma V., Chhikara S., Yadav J.P., Kaushik S. (2019). Anti-chikungunya activity of green synthesized silver nanoparticles using carica papaya leaves in animal cell culture model. *Asian J Pharm Clin Res*, 12(6), 170–174.

161. Khalid N., Ahmed A., Bhatti M.S., Randhawa M.A., Ahmad A.Rafaqat R. (2014). A question mark on zinc deficiency in 185 million people in Pakistan—possible way out. *Critical reviews in food science and nutrition*, 54(9), 1222–1240.

162. Khalil I., Yehye W.A., Etxeberria A.E., Alhadi A.A., Dezfooli S.M., Julkapli N.B. M., ... Seyfoddin A. (2020). Nanoantioxidants: recent trends in antioxidant delivery applications. *Antioxidants*, 9(1), 24.

163. Khan I., Gothwal A., Sharma A.K., Kesharwani P., Gupta L., Iyer A.K., Gupta U. (2016). PLGA nanoparticles and their versatile role in anticancer drug delivery. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 33(2).

164. Khan S.A., Noreen F., Kanwal S., Iqbal A., Hussain G. (2018). Green synthesis of ZnO and Cu-doped ZnO nanoparticles from leaf extracts of *Abutilon indicum*, *Clerodendrum infortunatum*, *Clerodendrum inerme* and investigation of their biological and photocatalytic activities. *Materials Science and Engineering: C*, 82, 46–59.

165. Khare P., Yadav A., Ramkumar J., Verma N. (2016). Microchannel-embedded metal–carbon–polymer nanocomposite as a novel support for chitosan for efficient removal of hexavalent chromium from water under dynamic conditions. *Chemical Engineering Journal*, 293, 44–54.

166. Kharisov B.I., Dias H.R., Kharissova O.V. (2014). Nanotechnology-based remediation of petroleum impurities from water. *Journal of Petroleum Science and Engineering*, 122, 705–718.

167. Kharissova O.V., Dias H.R., Kharisov B.I., Perez B.O. Perez V.M.J. (2013). The greener synthesis of nanoparticles. *Trends in biotechnology*, 31(4), 240–248.

168. Khatami M., Alijani H.Q. Sharifi I. (2018). Biosynthesis of bimetallic and core-shell nanoparticles: their biomedical applications—a review. *IET nanobiotechnology*, 12(7), 879–887.

169. King J.C. (2011). Zinc: an essential but elusive nutrient. *The American journal of clinical nutrition*, 94(2), 679S–684S.



170. King T., Osmond-Mcleod M.J., Duffy L.L. (2018). Nanotechnology in the food sector and potential applications for the poultry industry. *Trends in Food Science Technology*, 72, 62–73.
171. Kirschning A., Dibbert N., Dräger G. (2018). Chemical functionalization of polysaccharides—Towards biocompatible hydrogels for biomedical applications. *Chemistry—A European Journal*, 24(6), 1231–1240.
172. Klochkov V.K., Malysenko A.I., Sedykh O.O. Malyukin Y.V. (2011). Wet chemical synthesis and characterization of luminescent colloidal nanoparticles:  $\text{ReVO}_4: \text{Eu}^{3+}(\text{Re} = \text{La}, \text{Gd}, \text{Y})$  with rod-like and spindle-like shape. *Functional materials*, 1, 111–115.
173. Kool P.L., Ortiz M.D. van Gestel C.A. (2011). Chronic toxicity of ZnO nanoparticles, non-nano ZnO and  $\text{ZnCl}_2$  to *Folsomia candida* (Collembola) in relation to bioavailability in soil. *Environmental Pollution*, 159(10), 2713–2719.
174. Kulak E., Ognik K., Stępniewska A. Sembratowicz I. (2018). The effect of administration of silver nanoparticles on silver accumulation in tissues and the immune and antioxidant status of chickens. *Journal of Animal and Feed Sciences*, 27(1), 44–54.
175. Kulkarni M.B., Goel S.G. (2020). Microfluidic devices for synthesizing nanomaterials—A review. *Nano Express*.
176. Kumar D.L., Sarkar P. (2018). Encapsulation of bioactive compounds using nanoemulsions. *Environmental chemistry letters*, 16(1), 59–70.
177. Kumar H., Bhardwaj K., Nepovimova E., Kuča K., Singh Dhanjal D., Bhardwaj S., ... Kumar D. (2020). Antioxidant functionalized nanoparticles: A combat against oxidative stress. *Nanomaterials*, 10(7), 1334.
178. Kumar R., Roopan S.M., Prabhakarn A., Khanna V.G., Chakroborty S. (2012). Agricultural waste *Annona squamosa* peel extract: biosynthesis of silver nanoparticles. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 90, 173–176.
179. Kumar S.U., Kumar V., Priyadarshi R., Gopinath P., Negi Y.S. (2018). pH-responsive prodrug nanoparticles based on xylan-curcumin conjugate for the efficient delivery of curcumin in cancer therapy. *Carbohydrate polymers*, 188, 252–259.

180. Kuswandi B., Moradi M. (2019). Improvement of Food Packaging Based on Functional Nanomaterial. In *Nanotechnology: Applications in Energy, Drug and Food* (pp. 309–344). Springer, Cham.

181. Lakourj M.M., Norouzian R.S., Esfandyar M. (2020). Conducting nanocomposites of polypyrrole-co-polyindole doped with carboxylated CNT: Synthesis approach and anticorrosion/antibacterial/antioxidation property. *Materials Science and Engineering: B*, 261, 114673.

182. Lansdown A.B. (2010). A pharmacological and toxicological profile of silver as an antimicrobial agent in medical devices. *Advances in pharmacological sciences*. P. 16.

183. Lee K.H., Lee J.S., Kim E.S., Lee H.G. (2019). Preparation, characterization, and food application of rosemary extract-loaded antimicrobial nanoparticle dispersions. *LWT*, 101, 138–144.

184. Li C.W., Li L.L., Chen S., Zhang J.X., Lu W.L. (2020). Antioxidant nanotherapies for the treatment of inflammatory diseases. *Front Bioeng Biotechnol* 8: 200.

185. Li H., Wang T., Wang Y., Wang S., Su P., Yang Y. (2018). Intrinsic triple-enzyme mimetic activity of V<sub>6</sub>O<sub>13</sub> nanotextiles: mechanism investigation and colorimetric and fluorescent detections. *Industrial Engineering Chemistry Research*, 57 (6), 2416–2425.

186. Li J.L., Zhang L., Yang Z.Y., Zhang Z.Y., Jiang Y., Gao F. Zhou G.H. (2018). Effects of different selenium sources on growth performance, antioxidant capacity and meat quality of local Chinese Subei chickens. *Biological trace element research*, 181(2), 340–346.

187. Li Y., Xu T., Lin Z., Wang C., Xia Y., Guo M., ... Zhu B. (2019). Inhibition of enterovirus A71 by selenium nanoparticles interferes with JNK signaling pathways. *Acs Omega*, 4(4), 6720–6725.

188. Liang D., Wang X., Liu S., Zhu Y., Wang Y., Fan W., Dong Z. (2020). Factors determining the toxicity of engineered nanomaterials to *Tetrahymena thermophila* in freshwater: the critical role of organic matter. *Environmental Science: Nano*.

189. Liao H., Hu L., Zhang Y., Yu X., Liu Y., Li R. (2018). A highly selective colorimetric sulfide assay based on the inhibition of the peroxidase-like activity of copper nanoclusters. *Microchimica Acta*, 185(2), 143.

190. Lina T., Jianyang J., Fenghua Z., Huiying R. Wenli L. (2009). Effect of nano-zinc oxide on the production and dressing performance

of broiler. Chinese Agricultural Science Bulletin, 2(003).

191. Liu F., Zhang S., Li J., McClements D.J., Liu X. (2018). Recent development of lactoferrin-based vehicles for the delivery of bioactive compounds: Complexes, emulsions, and nanoparticles. Trends in Food Science Technology.

192. Liu S., Tan H., Wei S., Zhao J., Yang L., Li S., Zhong C., Yin Y., Chen Y., Peng Y. (2015). Effect of selenium sources on growth performance and tissue selenium retention in yellow broiler chicks. Journal of applied animal research, 43(4), 487–490.

193. López-Moreno M.L., de la Rosa G., Hernández-Viezas J.A., Peralta-Videa J.R., Gardea-Torresdey J.L. (2010). X-ray absorption spectroscopy (XAS) corroboration of the uptake and storage of CeO<sub>2</sub> nanoparticles and assessment of their differential toxicity in four edible plant species. *Journal of agricultural and food chemistry*, 58(6), 3689–93.

194. Low J., Cheng B., Yu J. (2017). Surface modification and enhanced photocatalytic CO<sub>2</sub> reduction performance of TiO<sub>2</sub>: a review. *Applied Surface Science*, 392, 658–686.

195. Lysenko V., Lozovski V., Lokshyn M., Gomeniuk Y.V., Dorovskih A., Rusinchuk N., ... Bolbukh Y. (2018). Nanoparticles as antiviral agents against adenoviruses. *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, 9(2), 025021.

196. Mackenzie K., Bleyl S., Kopinke F.D., Doose H., Bruns J. (2016). Carbo-Iron as improvement of the nanoiron technology: From laboratory design to the field test. *Science of the Total Environment*, 563, 641–648.

197. Madni A., Tahir N., Rehman M., Raza A., Mahmood M.A., Khan M.I., Kashif P.M. (2017). Hybrid Nano-carriers for potential drug delivery. *Advanced technology for delivering therapeutics*, 53–87.

198. Maduray K., Parboosing R. (2021). Metal nanoparticles: a promising treatment for viral and arboviral infections. *Biological Trace Element Research*, 199(8), 3159–3176.

199. Magesh S., Chen Y., Hu L. (2012). Small Molecule Modulators of Keap1-Nrf2-ARE Pathway as Potential Preventive and Therapeutic Agents. *Medicinal research reviews*, 32(4), 687–726.

200. Mahmoud H.E.D., Ijiri D., Ebeid T.A., Ohtsuka A. (2016). Effects of dietary nano-selenium supplementation on growth performance, antioxidative status, and immunity in broiler chickens under thermoneutral and high ambient temperature conditions. *The*

Journal of Poultry Science. P.0150133.

201. Majumdar S., Almeida I.C., Arigi E.A., Choi H., VerBerkmoes N.C., Trujillo-Reyes J., ... Gardea-Torresdey J.L. (2015). Environmental effects of nanoceria on seed production of common bean (*Phaseolus vulgaris*): a proteomic analysis. *Environmental science technology*, 49(22), 13283–13293.

202. Mandal B., Bhattacharjee H., Mittal N., Sah H., Balabathula P., Thoma L.A., Wood G.C. (2013). Core-shell-type lipid-polymer hybrid nanoparticles as a drug delivery platform. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 9(4), 474–491.

203. Manivasagan P., Alam M.S., Kang K.H., Kwak M., Kim S.K. (2015). Extracellular synthesis of gold bionanoparticles by *Nocardiosis* sp. and evaluation of its antimicrobial, antioxidant and cytotoxic activities. *Bioprocess and biosystems engineering*, 38(6), 1167–1177.

204. Mao S.Y., Lien T.F. (2017). Effects of nanosized zinc oxide and  $\gamma$ -polyglutamic acid on eggshell quality and serum parameters of aged laying hens. *Archives of animal nutrition*, 71(5), 373–383.

205. Matin G., Amani-Ghadim A.R., Matin A.A., Kargar N., Buyukşik H.B. (2019). Assessment of environmental applicability of TiO<sub>2</sub> coated self-cleaning glass for photocatalytic degradation of estrone, 17 $\beta$ -estradiol and their byproducts. *Su Ürünleri Dergisi*, 36(4), 1–1.

206. Matos B.N., Reis T.A., Gratieri T., Gelfuso G.M. (2015). Chitosan nanoparticles for targeting and sustaining minoxidil sulphate delivery to hair follicles. *International journal of biological macromolecules*, 75, 225–229.

207. McGrath S.P., Zhao F.J. (2003). Phytoextraction of metals and metalloids from contaminated soils. *Current opinion in biotechnology*, 14(3), 277–282.

208. McShan D., Ray P., Yu H. (2014). Molecular toxicity mechanism of nanosilver. *Journal of food and drug analysis*, 22(1), 116–127.

209. Meng L., Tsuru T. (2019). Microporous Silica Membrane Reactors. In *Current Trends and Future Developments on (Bio-) Membranes* (pp. 127–156). Elsevier.

210. Mohammadi F., Ahmadi F., Amiri A.M. (2015). Effect of zinc oxide nanoparticles on carcass parameters, relative weight of digestive and lymphoid organs of broiler fed wet diet during the starter period. *International Journal of Biosciences*, 6(2), 389–394.

211. Mohammadi H., Farzinpour A., Vaziry A. (2017). Reproductive

performance of breeder quails fed diets supplemented with L-cysteine-coated iron oxide nanoparticles. *Reproduction in Domestic Animals*, 52(2), 298–304.

212. Mohammadi V., Ghazanfari S., Mohammadi-Sangcheshmeh A., Nazaran M.H. (2015). Comparative effects of zinc-nano complexes, zinc-sulphate and zinc-methionine on performance in broiler chickens. *British poultry science*, 56(4), 486–493.

213. Mohammadi-Samani S., Taghipour B. (2015). PLGA micro and nanoparticles in delivery of peptides and proteins; problems and approaches. *Pharmaceutical development and technology*, 20(4), 385–393.

214. Mohan P., Mala R., May. (2019). A review on the effect of ZnO nanomaterial as supplement in poultry farming. In *AIP Conference Proceedings*, 2105, No. 1, 020030. AIP Publishing.

215. Mohapatra P., Swain R.K., Mishra S.K., Behera T., Swain P., Mishra S.S., Behura N.C., Sabat S.C., Sethy K., Dhama K., Jayasankar P. (2014). Effects of dietary nano-selenium on tissue selenium deposition, antioxidant status and immune functions in layer chicks. *Int J Pharmacol*, 10(3), 160–167.

216. Monica R.C., Cremonini R. (2009). Nanoparticles and higher plants. *Caryologia*, 62(2), 161–165.

217. Morry J., Ngamcherdtrakul W., Yantasee W. (2017). Oxidative stress in cancer and fibrosis: Opportunity for therapeutic intervention with antioxidant compounds, enzymes, and nanoparticles. *Redox biology*, 11, 240–253.

218. Mortazavi B., Shahrokhi M., Raeisi M., Zhuang X., Pereira L.F. C., Rabczuk T. (2019). Outstanding strength, optical characteristics and thermal conductivity of graphene-like BC<sub>3</sub> and BC<sub>6N</sub> semiconductors. *Carbon*, 149, 733–742.

219. Moskvina M., Huntošová V., Herynek V., Matouš P., Michalcová A., Lobaz V., ... Horák D. (2021). In vitro cellular activity of maghemite/cerium oxide magnetic nanoparticles with antioxidant properties. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 204, 111824.

220. Nair R., Varghese S.H., Nair B.G., Maekawa T., Yoshida Y., Kumar D.S. (2010). Nanoparticulate material delivery to plants. *Plant science*, 179(3), 154–163.

221. Nakanishi K., Tomita M., Kato K. (2015). Synthesis of amino-functionalized mesoporous silica sheets and their application for metal ion capture. *Journal of Asian Ceramic Societies*, 3(1), 70–76.

222. Nasrollahzadeh M., Sajjadi M., Soufi G.J., Iravani S. (2020). Nanomaterials and nanotechnology-associated innovations against viral infections with a focus on coronaviruses. *Nanomaterials*, 10(6), 1072.
223. Nikaeen G., Abbaszadeh S., Yousefinejad S. (2020). Application of nanomaterials in treatment, anti-infection and detection of coronaviruses. *Nanomedicine*, 15(15), 1501–1512.
224. Nisha S.N., Aysha O.S., Rahaman J.S. N., Kumar P.V., Valli S., Nirmala P., Reena A. (2014). Lemon peels mediated synthesis of silver nanoparticles and its antidermatophytic activity. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 124, 194–198.
225. Nurfatihah Z., Siddiquee S. (2019). Nanotechnology: Recent Trends in Food Safety, Quality and Market Analysis. In *Nanotechnology: Applications in Energy, Drug and Food* (pp. 283–293). Springer, Cham.
226. Ognik K., Cholewińska E., Czech A., Kozłowski K., Nowakowicz-Dębek B., Szlązak R., Tutaj K. (2016). Effect of silver nanoparticles on the immune, redox, and lipid status of chicken blood. *Czech Journal of Animal Science*, 61(10), 450–461.
227. Ognik K., Stępniewska A., Cholewińska E., Kozłowski K. (2016). The effect of administration of copper nanoparticles to chickens in drinking water on estimated intestinal absorption of iron, zinc, and calcium. *Poultry science*, 95(9), 2045–2051.
228. Oh J.K., Liu S., Jones M., Yegin Y., Hao L., Tolen T.N., ... Cisneros-Zevallos L. (2019). Modification of aluminum surfaces with superhydrophobic nanotextures for enhanced food safety and hygiene. *Food Control*, 96, 463–469.
229. Okada T., Lee B.W., Ogami A., Oyabu T., Myojo T. (2019). Inhalation of titanium dioxide (P25) nanoparticles to rats and changes in surfactant protein (SP-D) levels in bronchoalveolar lavage fluid and serum. *Nanotoxicology*, 13(10), 1396–1408.
230. Olgun O., Yildiz A.Ö. (2017). Effects of dietary supplementation of inorganic, organic or nano zinc forms on performance, eggshell quality, and bone characteristics in laying hens. *Annals of Animal Science*, 17(2), 463–476.
231. Oliveira A.M., Guimarães K.L., Cerize N.N., Tunussi A.S., Poço J.G. (2013). Nano spray drying as an innovative technology for encapsulating hydrophilic active pharmaceutical ingredients (API). *J. Nanomed. Nanotechnol*, 4(6).

232. Omran B., Baek K.H. (2021). Nanoantioxidants: Pioneer Types, Advantages, Limitations, and Future Insights. *Molecules*, 26(22), 7031.
233. Orłowski P., Kowalczyk A., Tomaszewska E., Ranoszek-Soliwoda K., Węgrzyn A., Grzesiak J., ... Krzyzowska M. (2018). Antiviral activity of tannic acid modified silver nanoparticles: potential to activate immune response in herpes genitalis. *Viruses*, 10(10), 524.
234. Osanloo M., Amini S.M., Sedaghat M.M., Amani A. (2019). Larvicidal activity of chemically synthesized silver nanoparticles against *Anopheles stephensi*. *J Pharmaceut Negat Results*, 10(1), 69.
235. Pagliari F., Mandoli C., Forte G., Magnani E., Pagliari S.,... Traversa E. (2012). Cerium oxide nanoparticles protect cardiac progenitor cells from oxidative stress. *ACS nano*, 6(5), 3767–3775.
236. Paiva C.N., Bozza M.T. (2014). Are reactive oxygen species always detrimental to pathogens?. *Antioxidants redox signaling*, 20(6), 1000–1037.
237. Paiva-Santos A.C., Herdade A.M., Guerra C., Peixoto D., Pereira-Silva M., ... Veiga F. (2021). Plant-mediated green synthesis of metal-based nanoparticles for dermatopharmaceutical and cosmetic applications. *International Journal of Pharmaceutics*, 597, 120311.
238. Pal G., Rai P., Pandey A. (2019). Green synthesis of nanoparticles: A greener approach for a cleaner future. In *Green Synthesis, Characterization and Applications of Nanoparticles*, 1–26.
239. Pandav P.V., Puranik P.R. (2015). Trials on metal enriched *Spirulina platensis* supplementation on poultry growth. *Glob J Bio-Science Technol*, 4, 128–134.
240. Pandey R.K., Prajapati V.K. (2018). Molecular and immunological toxic effects of nanoparticles. *International journal of biological macromolecules*, 107, 1278–1293.
241. Pandita D., Kumar S., Lather V. (2015). Hybrid poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticles: design and delivery prospectives. *Drug discovery today*, 20(1), 95–104.
242. Patel A., Enman J., Gulkova A., Guntoro P.I., Dutkiewicz A., Ghorbani Y., ... Matsakas L. (2021). Integrating biometallurgical recovery of metals with biogenic synthesis of nanoparticles. *Chemosphere*, 263, 128306.
243. Patel A., Patra F., Shah N., Khedkar C. (2018). Application of nanotechnology in the food industry: present status and future prospects. In *Impact of Nanoscience in the Food Industry* (pp. 1–27).
244. Patil M.P., Kim G.D. (2017). Eco-friendly approach for

nanoparticles synthesis and mechanism behind antibacterial activity of silver and anticancer activity of gold nanoparticles. *Applied microbiology and biotechnology*, 101(1), 79–92.

245. Patra J.K., Das G., Fraceto L.F., Campos E.V. R., del Pilar Rodriguez-Torres M., Acosta-Torres L.S., ... Shin H.S. (2018). Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *Journal of nanobiotechnology*, 16(1), 1–33.

246. Paul A.M., Shi Y., Acharya D., Douglas J.R., Cooley A., Anderson J.F., ... Bai F. (2014). Delivery of antiviral small interfering RNA with gold nanoparticles inhibits dengue virus infection in vitro. *The Journal of general virology*, 95(Pt 8), 1712.

247. Paul S.K., Dutta H., Sarkar S., Sethi L.N., Ghosh S.K. (2019). Nanosized Zinc Oxide: Super-Functionalities, Present Scenario of Application, Safety Issues, and Future Prospects in Food Processing and Allied Industries. *Food Reviews International*, 1–31.

248. Pfaff F., Glück B., Hoyer T., Rohländer D., Sauerbrei A., Zell R. (2019). Tungsten carbide nanoparticles show a broad spectrum virucidal activity against enveloped and nonenveloped model viruses using a guideline-standardized in vitro test. *Letters in applied microbiology*, 69(4), 302–309.

249. Pineda L., Chwalibog A., Sawosz E., Hotowy A., Elnif J., Sawosz F. (2012). Investigating the effect of in ovo injection of silver nanoparticles on fat uptake and development in broiler and layer hatchlings. *Journal of Nanotechnology*.

250. Poguberović S.S., Krčmar D.M., Maletić S.P., Kónya Z., Pilipović D.D. T., Kerkez D.V., Rončević S.D. (2016). Removal of As (III) and Cr (VI) from aqueous solutions using “green” zero-valent iron nanoparticles produced by oak, mulberry and cherry leaf extracts. *Ecological Engineering*, 90, 42–49.

251. Ponce A.G., Ayala-Zavala J.F., Marcovich N.E., Vázquez F.J., Ansorena M.R. (2018). Nanotechnology Trends in the Food Industry: Recent Developments, Risks, and Regulation. In *Impact of Nanoscience in the Food Industry* (pp. 113–141).

252. Prabhu R.H., Patravale V.B., Joshi M.D. (2015). Polymeric nanoparticles for targeted treatment in oncology: current insights. *International journal of nanomedicine*, 10, 1001.

253. Pugazhendhi A., Prabhu R., Muruganatham K., Shanmuganathan R., Natarajan S. (2019). Anticancer, antimicrobial and



photocatalytic activities of green synthesized magnesium oxide nanoparticles (MgONPs) using aqueous extract of *Sargassum wightii*. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 190, 86–97.

254. Ragavan K.V., Neethirajan S. (2019). Nanoparticles as Biosensors for Food Quality and Safety Assessment. In *Nanomaterials for Food Applications* (pp. 147–202). Elsevier.

255. Ragg R., Natalio F., Tahir M.N., Janssen H., Kashyap A., Strand D., ... Tremel W. (2014). Molybdenum trioxide nanoparticles with intrinsic sulfite oxidase activity. *ACS nano*, 8(5), 5182–5189.

256. Rai M., Deshmukh S.D., Ingle A.P., Gupta I.R., Galdiero M., Galdiero S. (2016). Metal nanoparticles: The protective nanoshield against virus infection. *Critical reviews in microbiology*, 42(1), 46–56.

257. Rajeshkumar S., Ponnaniakamideen M., Malarkodi C., Malini M., Annadurai G. (2014). Microbe-mediated synthesis of antimicrobial semiconductor nanoparticles by marine bacteria. *Journal of Nanostructure in Chemistry*, 4(2), 96.

258. Ramiah S.K., Awad E.A., Mookiah S. Idrus Z. (2019). Effects of zinc oxide nanoparticles on growth performance and concentrations of malondialdehyde, zinc in tissues, and corticosterone in broiler chickens under heat stress conditions. *Poultry science*, 1–11.

259. Ranjan S., Dasgupta N., Kumar A. (2014). Nanoscience and nanotechnologies in food industries: opportunities and research trends. *Journal of Nanoparticle Research*, 16(6), 2464.

260. Rather H.A., Thakore R., Singh R., Jhala D., Singh S., Vasita R. (2018). Antioxidative study of Cerium Oxide nanoparticle functionalised PCL-Gelatin electrospun fibers for wound healing application. *Bioactive materials*, 3(2), 201–211.

261. Ravi R., Rasat M.S. M., Ishak I.H., Amin M.F. M. (2019). Larvicidal effects of nano-synthesized silver particles from *Azolla Pinnata* extract against *Aedes Aegypti* (Diptera: Culicidae). *Int J Innovat Technol Explor Eng*, 8, 753–757.

262. Ravichandran R. (2010). Nanotechnology applications in food and food processing: innovative green approaches, opportunities and uncertainties for global market. *International Journal of Green Nanotechnology: Physics and Chemistry*, 1(2), P72–P96.

263. Ravikumar S. Gokulakrishnan R. (2012). The inhibitory effect of metal oxide nanoparticles against poultry pathogens. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 4(2), 157–159.

264. Razavi M., Salahinejad E., Fahmy M., Yazdimamaghani M., Vashae D., Tayebi L. (2015). Green chemical and biological synthesis of nanoparticles and their biomedical applications. *Green processes for nanotechnology*, 207–235.

265. Reddy S.K., Yaakovovitz A. (2019). Electromechanical behavior of graphene foams. *Applied Physics Letters*, 115(21), 211902.

266. Reidy B., Haase A., Luch A., Dawson K.A., Lynch I. (2013). Mechanisms of silver nanoparticle release, transformation and toxicity: a critical review of current knowledge and recommendations for future studies and applications. *Materials*, 6(6), 2295–2350.

267. Rico C.M., Hong J., Morales M.I., Zhao L., Barrios A.C., Zhang J.Y. (2013). Effect of cerium oxide nanoparticles on rice: a study involving the antioxidant defense system and in vivo fluorescence imaging. *Environmental science technology*, 47(11), 5635–5642.

268. Rico C.M., Majumdar S., Duarte-Gardea M., Peralta-Videa J.R., Gardea-Torresdey J.L. (2011). Interaction of nanoparticles with edible plants and their possible implications in the food chain. *Journal of agricultural and food chemistry*, 59(8), 3485–3498.

269. Rieger K.A., Cho H.J., Yeung H.F., Fan W., Schiffman J.D. (2016). Antimicrobial activity of silver ions released from zeolites immobilized on cellulose nanofiber mats. *ACS applied materials interfaces*, 8(5), 3032–3040.

270. Rudzinski W.E., Palacios A., Ahmed A., Lane M.A., Aminabhavi T.M. (2016). Targeted delivery of small interfering RNA to colon cancer cells using chitosan and PEGylated chitosan nanoparticles. *Carbohydrate polymers*, 147, 323–332.

271. Sadani K., Nag P., Mukherji S. (2019). LSPR based optical fiber sensor with chitosan capped gold nanoparticles on BSA for trace detection of Hg (II) in water, soil and food samples. *Biosensors and Bioelectronics*, 134, 90–96.

272. Sagar P.D., Mandal A.B., Akbar N., Dinani O.P. (2018). Effect of different levels and sources of zinc on growth performance and immunity of broiler chicken during summer. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 7(5), 459–471.

273. Salazar A.O., Hernández M.G., Camacho P.Y. L., Marure A.L., de la Torre A.I. R., ... Vázquez L.A. (2016). Influence of Eu<sup>3+</sup> doping content on antioxidant properties of Lu<sub>2</sub>O<sub>3</sub> sol-gel derived nanoparticles. *Materials Science and Engineering: C*, 69, 850–855.

274. Saleh A.A. (2014). Effect of dietary mixture of *Aspergillus* probiotic and selenium nano-particles on growth, nutrient digestibilities, selected blood parameters and muscle fatty acid profile in broiler chickens. *Anim Sci Pap Rep*, 32, 65–79.

275. Salem S.S., Fouda A. (2021). Green synthesis of metallic nanoparticles and their prospective biotechnological applications: an overview. *Biological trace element research*, 199(1), 344–370.

276. Sandhir R., Yadav A., Sunkaria A., Singhal N. (2015). Nano-antioxidants: an emerging strategy for intervention against neurodegenerative conditions. *Neurochemistry international*, 89, 209–226.

277. Sanjay S.S. (2019). Safe nano is green nano. In *Green Synthesis, Characterization and Applications of Nanoparticles*, 27–36.

278. Santhosh C., Velmurugan V., Jacob G., Jeong S.K., Grace A.N., Bhatnagar A. (2016). Role of nanomaterials in water treatment applications: a review. *Chemical Engineering Journal*, 306, 1116–1137.

279. Saravanan A., Kumar P.S., Karishma S., Vo D.V.N., Jeevanantham S., Yaashikaa P.R., George C.S. (2021). A review on biosynthesis of metal nanoparticles and its environmental applications. *Chemosphere*, 264, 128580.

280. Sardar M., Mazumder J.A. (2019). Biomolecules Assisted Synthesis of Metal Nanoparticles. In *Environmental Nanotechnology* P. 1–23. Springer, Cham.

281. Sarkar B., Bhattacharjee S., Daware A., Tribedi P., Krishnani K.K. Minhas P.S. (2015). Selenium nanoparticles for stress-resilient fish and livestock. *Nanoscale research letters*, 10(1), P .371.

282. Sawosz F., Pineda L., Hotowy A., Jaworski S., Prasek M., Sawosz E. (2013). Nano-nutrition of chicken embryos. The effect of silver nanoparticles and ATP on expression of chosen genes involved in myogenesis. *Archives of animal nutrition*, 67(5), 347–355.

283. Schwabe F., Tanner S., Schulin R., Rotzetter A., Stark W., von Quadt A., Nowack B. (2015). Dissolved cerium contributes to uptake of Ce in the presence of differently sized CeO<sub>2</sub>-nanoparticles by three crop plants. *Metallomics*, 7(3), 466–477.

284. Sekimukai H., Iwata-Yoshikawa N., Fukushi S., Tani H., Kataoka M., Suzuki T., ... Nagata N. (2020). Gold nanoparticle-adjuvanted S protein induces a strong antigen-specific IgG response against severe acute respiratory syndrome-related coronavirus infection,

but fails to induce protective antibodies and limit eosinophilic infiltration in lungs. *Microbiology and immunology*, 64(1), 33–51.

285. Selim N.A., Radwan N.L., Youssef S.F., Eldin T.S. Elwafa S.A. (2015). Effect of inclusion inorganic, organic or nano selenium forms in broiler diets on: 2–Physiological, immunological and toxicity statuses of broiler chicks. *International Journal of Poultry Science*, 14(3), 144.

286. Selvan S.M., Anand K.V., Govindaraju K., Tamilselvan S., Kumar V.G., Subramanian K.S., ... Raja K. (2018). Green synthesis of copper oxide nanoparticles and mosquito larvicidal activity against dengue, zika and chikungunya causing vector *Aedes aegypti*. *IET nanobiotechnology*, 12(8), 1042–1046.

287. Sgorla D., Bunhak, É. J., Cavalcanti O.A., Fonte P., Sarmiento B. (2016). Exploitation of lipid-polymeric matrices at nanoscale for drug delivery applications. *Expert opinion on drug delivery*, 13(9), 1301–09.

288. Shah S.T., A Yehya W., Saad O., Simarani K., Chowdhury Z., A Alhadi A., Al-Ani L.A. (2017). Surface functionalization of iron oxide nanoparticles with gallic acid as potential antioxidant and antimicrobial agents. *Nanomaterials*, 7(10), 306.

289. Sharma A., Yadav A., Gupta N., Sharma S., Kakkar R., Cwiklinski K., ... Sharma R.K. (2019). Multifunctional mesoporous curcumin encapsulated iron-phenanthroline nanocluster: A new Anti-HIV agent. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 180, 289–297.

290. Sharma D., Shandilya P., Saini N.K., Singh P., Thakur V.K., Saini R.V., ... Saini A.K. (2021). Insights into the synthesis and mechanism of green synthesized antimicrobial nanoparticles, answer to the multidrug resistance. *Materials Today Chemistry*, 19, 100391.

291. Sharma R.K., Cwiklinski K., Aalinkeel R., Reynolds J.L., Sykes D.E., Quayle E., ... Schwartz S.A. (2017). Immunomodulatory activities of curcumin-stabilized silver nanoparticles: efficacy as an antiretroviral therapeutic. *Immunological investigations*, 46(8), 833–846.

292. Shi J., Kantoff P.W., Wooster R., Farokhzad O.C. (2017). Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. *Nature reviews cancer*, 17(1), 20–37.

293. Shi J., Xiao Z., Votruba A.R., Vilos C., Farokhzad O.C. (2011). Differentially charged hollow core/shell lipid–polymer–lipid hybrid nanoparticles for small interfering RNA delivery. *Angewandte Chemie International Edition*, 50(31), 7027–7031.

294. Singh C., Kumar J., Kumar P., Chauhan B.S., Tiwari K.N., Mishra S.K., Singh J. (2019). Green synthesis of silver nanoparticles using aqueous leaf extract of *Premna integrifolia* (L.) rich in polyphenols and evaluation of their antioxidant, antibacterial and cytotoxic activity. *Biotechnology Biotechnological Equipment*, 1–13.

295. Singh H. (2016). Nanotechnology applications in functional foods; opportunities and challenges. *Preventive nutrition and food science*, 21(1), 1–8.

296. Singh M., Naveen B.P. (2014). Molecular Nanotechnology: A new avenue for environment treatment. *IOSR Journal of Environmental Science, Toxicology and Food Technology*, 8(1), 93–99.

297. Singh S., Dosani T., Karakoti A.S. (2011). A phosphate-dependent shift in redox state of cerium oxide nanoparticles and its effects on catalytic properties *Biomaterials*, 32(28), 6745–6753.

298. Singhal T. (2020). A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *The indian journal of pediatrics*, 87(4), 281–286.

299. Sneha H.P., Beulah K.C., Murthy P.S. (2019). Enzyme Immobilization Methods and Applications in the Food Industry. In *Enzymes in Food Biotechnology* (pp. 645–658). Academic Press.

300. Sonawane S.K., Patil S.P., Arya S.S. (2018). Nanotechnology enrolment in food and food safety. *Journal of Microbiology, Biotechnology Food Sciences*, 8(3).

301. Song Y., Zhao M., Li H., Wang X., Cheng Y., Ding L., Fan S., Chen S. (2018). Facile preparation of urchin-like NiCo<sub>2</sub>O<sub>4</sub> microspheres as oxidase mimetic for colorimetric assay of hydroquinone. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 255, 1927–1936.

302. Sozer N., Kokini J.L. (2009). Nanotechnology and its applications in the food sector. *Trends in biotechnology*, 27(2), 82–89.

303. Sportelli M.C., Izzi M., Kukushkina E.A., Hossain S.I., Picca R.A., ... Cioffi N. (2020). Can nanotechnology and materials science help the fight against SARS-CoV-2?. *Nanomaterials*, 10(4), 802.

304. Sreeja S., Shetty V. (2016). Microbial disinfection of water with endotoxin degradation by photocatalysis using Ag@ TiO<sub>2</sub> core shell nanoparticles. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(18), 18154–18164.

305. Sundararajan V., Venkatasubbu G.D., Mohideen S.S. (2021). Investigation of therapeutic potential of cerium oxide nanoparticles in Alzheimer's disease using transgenic *Drosophila*. *3 Biotech*, 11(4), 1–11.

306. 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.

307. Swain P.S., Rao S.B., Rajendran D., Dominic G.Selvaraju S. (2016). Nano zinc, an alternative to conventional zinc as animal feed supplement: A review. *Animal Nutrition*, 2(3), 134–141.

308. Tamai K., Hosokawa S., Asakura H., Teramura K., Tanaka T. (2019). Low-temperature NO<sub>x</sub> trapping on alkali or alkaline earth metal modified TiO<sub>2</sub> photocatalyst. *Catalysis Today*, 332, 76–82.

309. Tavakoli A., Ataei-Pirkooh A., Mm Sadeghi G., Bokharaei-Salim F., Sahrapour P. (2018). Polyethylene glycol-coated zinc oxide nanoparticle: an efficient nanoweapon to fight against herpes simplex virus type 1. *Nanomedicine*, 13(21), 2675–2690.

310. Tavakoli A., Hashemzadeh M.S. (2020). Inhibition of herpes simplex virus type 1 by copper oxide nanoparticles. *Journal of virological methods*, 275, 113688.

311. Thakur N., Manna P., Das J. (2019). Synthesis and biomedical applications of nanoceria, a redox active nanoparticle. *Journal of nanobiotechnology*, 17(1), 1–27.

312. Tian L., Zhu F., Ren H., Jiang J.Li W. (2009). Effects of nano-zinc oxide on antioxidant function in broilers. *Chinese Journal of Animal Nutrition*. 21(4), 534–539.

313. Tsai C.H., Chang W.C., Saikia D., Wu C.E., Kao H.M. (2016). Functionalization of cubic mesoporous silica SBA-16 with carboxylic acid via one-pot synthesis route for effective removal of cationic dyes. *Journal of hazardous materials*, 309, 236–248.

314. Tsai Y.H., Mao S.Y., Li M.Z., Huang J.T. Lien T.F. (2016). Effects of nanosize zinc oxide on zinc retention, eggshell quality, immune response and serum parameters of aged laying hens. *Animal feed science and technology*, 213, 99–107.

315. Tsekhmistrenko O., Bityutskii V., Tsekhmistrenko S. (2020). The influence of probiotics and the complex of biogenic nanoselenium and probiotics on the blood and liver biochemical indicators. In *Scientific bases of solving of the modern tasks. Abstracts of XIX International Scientific and Practical Conference. Frankfurt am Main, Germany*, 412–415.

316. Tsekhmistrenko O., Bityutskyy V., Tsekhmistrenko S., Melnichenko O., Tymoshok N., Spivak M. (2019). Use of nanoparticles

of metals and non-metals in poultry farming. *Animal Husbandry Products Production and Processing*, 2, 113–130.

317. Tsekhmistrenko O., Tsekhmistrenko S. (2015). Lipid peroxidation in the quail's kidney under Cadmium load and Sel-Plex influence. *Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва: Зб. наук. праць*, 1 (116), 203–207.

318. Tsekhmistrenko O.S., Bityutsky V.S., Tsekhmistrenko S.I., Kharchyshyn V.M., Tymoshok N.O., Spivak M.Ya. (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.

319. 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.

320. Tsekhmistrenko O.S., Bityutskyy V.S., Tsekhmistrenko S.I., Spivak M.Y. (2020). Influence of cerium dioxide nanoparticles on biochemical indicators in the organism of broiler chicken. *Veterinary science, technologies of animal husbandry and nature management*, 6, 112–117.

321. Tsekhmistrenko O.S., Tsekhmistrenko S.I., Bityutskyy V.S. Biological and physiological role and using of selenium compounds in livestock and poultry. In *Theoretical and practical foundations of social process management. Abstracts of XXIII International Scientific and Practical Conference*. San Francisco, USA, 105–110.

322. Tsekhmistrenko O.S., Tsekhmistrenko S.I., Bityutskyy V.S., Melnichenko O.M., Oleshko O.A. (2018). Biomimetic and antioxidant activity of nanocrystalline cerium dioxide. *World of Medicine and Biology*, 14(63), 196–201.

323. Tsekhmistrenko S., Bityutskyy V., Tsekhmistrenko O., Merzlov S., Tymoshok N., Melnichenko A., ... Yakymenko I. (2021). Bionanotechnologies: synthesis of metals' nanoparticles with using plants and their applications in the food industry: a review. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 10(6), e1513.

324. Tsekhmistrenko S.I., Bityutskyy V.S., Tsekhmistrenko O.S., Polishchuk V.M., Polishchuk S.A., Ponomarenko N.V., Melnychenko Y.O., Spivak M.Y. (2018). Enzyme-like activity of nanomaterials. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 9(3), 469–476.

325. 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.

326. 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.

327. Ulbrich K., Hola K., Subr V., Bakandritsos A., Tucek J., Zboril R. (2016). Targeted drug delivery with polymers and magnetic nanoparticles: covalent and noncovalent approaches, release control, and clinical studies. *Chemical reviews*, 116(9), 5338–5431.

328. US EPA (US Environmental Protection Agency): // Ecological Effects Test Guidelines. Seed Germination/Root Elongation Toxicity Test. OPPTS 850.4200. Washington D.C: US EPA; 1996.

329. Vadalaetty K.P., Lauridsen C., Engberg R.M., Vadalaetty R., Kutwin M., Chwalibog A., Sawosz E. (2018). Influence of silver nanoparticles on growth and health of broiler chickens after infection with *Campylobacter jejuni*. *BMC veterinary research*, 14(1), 1–11.

330. Vaiserman A., Koliada A., Zayachkivska A., Lushchak O. (2020). Nanodelivery of natural antioxidants: an anti-aging perspective. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 7, 447.

331. Valgimigli L., Baschieri A., Amorati R. (2018). Antioxidant activity of nanomaterials. *Journal of Materials Chemistry B*, 6(14), 2036–51.

332. Vance M.E., Kuiken T., Vejerano E.P., McGinnis S.P., Hochella Jr M.F., Rejeski D., Hull M.S. (2015). Nanotechnology in the real world: Redeveloping the nanomaterial consumer products inventory. *Beilstein journal of nanotechnology*, 6(1), 1769–1780.

333. Vernekar A.A., Sinha D., Srivastava S., Paramasivam P.U., D'Silva P., Mughesh G. (2014). An antioxidant nanozyme that uncovers the cytoprotective potential of vanadia nanowires. *Nature Communications*, 5(1), 1–13.

334. Wang K., Song J., Duan X., Mu J., Wang Y. (2017). Perovskite LaCoO<sub>3</sub> nanoparticles as enzyme mimetics: their catalytic properties, mechanism and application in dopamine biosensing. *New Journal of Chemistry*, 41(16), 8554–8560.

335. Wang Q., Zhang L., Shang C., Zhang Z., Dong S. (2016). Triple-enzyme mimetic activity of nickel–palladium hollow



nanoparticles and their application in colorimetric biosensing of glucose. *Chemical Communications*, 52(31), 5410–5413.

336. Wang W., Motuzas J., Zhao X.S., da Costa J.C. D. (2019). 2D/3D amine functionalised sorbents containing graphene silica aerogel and mesoporous silica with improved CO<sub>2</sub> sorption. *Separation and Purification Technology*, 222, 381–389.

337. Xiao X., Song D., Cheng Y., Hu Y., Wang F., Lu Z., Wang Y. (2019). Biogenic nanoselenium particles activate Nrf2-ARE pathway by phosphorylating p38, ERK1/2, and AKT on IPEC-J2 cells. *Journal of cellular physiology*, 234(7), 11227–11234.

338. Xu C., Guo Y., Qiao L., Ma L., Cheng Y., Roman A. (2018). Biogenic synthesis of novel functionalized selenium nanoparticles by *Lactobacillus casei* ATCC 393 and its protective effects on intestinal barrier dysfunction caused by enterotoxigenic *Escherichia coli* K88. *Frontiers in microbiology*, 9, 1129.

339. Yadav K.K., Singh J.K., Gupta N., Kumar V. (2017). A review of nanobioremediation technologies for environmental cleanup: a novel biological approach. *J Mater Environ Sci*, 8(2), 740–757.

340. Yan H., Hou Y.F., Niu P.F., Zhang K., Shoji T., Tsuboi Y., ... Chang J.B. (2015). Biodegradable PLGA nanoparticles loaded with hydrophobic drugs: confocal Raman microspectroscopic characterization. *Journal of Materials Chemistry B*, 3(18), 3677–3680.

341. Yan X., Song Y., Wu X., Zhu C., Su X., Du D., Lin Y. (2017). Oxidase-mimicking activity of ultrathin MnO<sub>2</sub> nanosheets in colorimetric assay of acetylcholinesterase activity. *Nanoscale*, 9(6), 2317–2323.

342. Yao X., Niu X., Ma K., Huang P., Grothe J., Kaskel S. (2017). Graphene quantum dots-capped magnetic mesoporous silica nanoparticles as a multifunctional platform for controlled drug delivery, magnetic hyperthermia, and photothermal therapy. *Small*, 13(2), 1602225.

343. You J., Wang L., Zhao Y., Bao W. (2021). A review of amino-functionalized magnetic nanoparticles for water treatment: Features and prospects. *Journal of Cleaner Production*, 281, 124668.

344. Zhang J., Zhou P., Liu J., Yu J. (2014). New understanding of the difference of photocatalytic activity among anatase, rutile and brookite TiO<sub>2</sub>. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 16(38), 20382–20386.

345. Zhang T., Lowry G.V., Capiro N.L., Chen J., Chen W., Chen Y., ... Hsu-Kim H. (2019). In situ remediation of subsurface contamination: opportunities and challenges for nanotechnology and advanced materials. *Environmental Science: Nano*, 6(5), 1283–1302.
346. Zhang W., Ebbs S.D., Musante C., White J.C., Gao C., Ma X. (2015). Uptake and accumulation of bulk and nanosized cerium oxide particles and ionic cerium by radish (*Raphanus sativus* L.). *Journal of agricultural and food chemistry*, 63(2), 382–390.
347. Zhang Y., Yuan S., Feng X., Li H., Zhou J., Wang B. (2016). Preparation of nanofibrous metal–organic framework filters for efficient air pollution control. *Journal of the American Chemical Society*, 138, 5785–5788.
348. Zhang Z., He X., Zhang H., Ma Y., Zhang P., Ding Y., Zhao Y. (2011). Uptake and distribution of ceria nanoparticles in cucumber plants. *Metallomics*, 3(8), 816–822.
349. Zhao J., Dong W., Zhang X., Chai H., Huang Y. (2018). FeNPs@Co<sub>3</sub>O<sub>4</sub> hollow nanocages hybrids as effective peroxidase mimics for glucose biosensing. *Sensors and Actuators B: Chemical*.
350. Zhao L., Peralta-Videa J.R., Varela-Ramirez A., Castillo-Michel H., Li C., Zhang J., ... Gardea-Torresdey J.L. (2012). Effect of surface coating and organic matter on the uptake of CeO<sub>2</sub> NPs by corn plants grown in soil: Insight into the uptake mechanism. *Journal of hazardous materials*, 225, 131–138.
351. Zhong J., Xia Y., Hua L., Liu X., Xiao M., Xu T., ... Cao H. (2019). Functionalized selenium nanoparticles enhance the anti-EV71 activity of oseltamivir in human astrocytoma cell model. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 47(1), 3485–3491.
352. Zhu D.D., Zhou Q.X. (2018). A review on the removal of heavy metals from water using nanomaterials. *Journal of Agro-Environment Science*, 37(8), 1551–1564.
353. Zhu M.T., Feng W.Y., Wang Y., Wang B., Wang M., Ouyang H., Zhao Y.L. (2008). Particokinetics and extrapulmonary translocation of intratracheally instilled ferric oxide nanoparticles in rats and the potential health risk assessment. *Toxicological Sciences*. 107(2), 342–351.

## РОЗДІЛ 4. ТОКСИЧНІСТЬ НАНОЧАСТИНОК

### 4.1. Чинники, що впливають на токсичність наночастинок

Наночастинок мають велике значення в розробленні та дослідженнях через їх застосування в промисловості та біомедицині. Розроблення наночастинок потребує належного знання їх виготовлення, взаємодії, вивільнення, розподілу, цілі, сумісності та функцій [1; 4]. Ступінь, до якого індукується токсичність, залежить від деяких властивостей, зокрема природи та розміру наночастинок, площі поверхні, форми, співвідношення сторін, покриття поверхні, кристалічності, розчинення та агломерації.

Нанотоксикологія – це аспект нанонауки, який займається вивченням несприятливого впливу сконструйованих наноматеріалів або наночастинок на живі організми. Дедалі більше застосування сконструйованих наночастинок у біомедицинській галузі спричинило серйозні занепокоєння щодо їх безпеки для людей. Наночастинок широко використовують як нанолікарські засоби та наноносії лікарських засобів завдяки невеликому розміру та винятковим властивостям [27; 81]. Однак їх розмір [20], морфологія, поверхневі функціональні групи [64] та дозозалежні властивості [18] також можуть бути відповідальними за їх токсичність щодо нормальних, здорових клітин, тканин і органів [74].

Кілька досліджень показали, що хімічно синтезовані NPs мають високу токсичність для клітин людини та тварин через присутність синтетичних хімічних речовин як поверхневих функціональних та укупорювальних агентів, порівняно з біосинтезованими наночастинками, які мають біосумісні поверхневі функціональні групи [39]. Навпаки, деякі біосинтезовані наночастинок також виявляють токсичність під час реакції з клітинами, розпадаючись на простіші форми або внаслідок накопичення [57; 65]. Сфера нанотоксикології спрямована на виявлення потенційних небезпек, корисних для оцінювання безпеки нанолікарських засобів [75].

Зі зменшенням розміру наночастинок відношення площі поверхні до об'єму експоненціально збільшується, що підвищує біологічну та хімічну реакційну здатність [41]. Наприклад, коли розмір NPs зменшувався з 30 до 3 нм, кількість експресованих поверхневих молекул збільшувалася з 10 до 50 % [59].

Цитотоксичність наноматеріалів є результатом взаємодії між поверхнею наноматеріалу та клітинними компонентами [3]. Отже, навіть коли наночастинки мають однаковий хімічний склад, вони можуть мати різний рівень цитотоксичності залежно від площі поверхні та розміру частинок, тобто NPs мають вищу токсичність порівняно з більшими частинками з подібним складом [7].

У разі введення інгаляцією наночастинки різних розмірів демонстрували специфічні закономірності розподілу в дихальних шляхах. Braakhuis та ін. [15] показали залежне від розміру запалення легенів після інгаляції NPs срібла розміром 15 і 410 нм. NPs, що вдихаються, видалялися недостатньо порівняно з великими частинками через механізми очищення макрофагів у легенях, що могло спричинити пошкодження легенів.

Поглинання наночастинок з шлунково-кишкового тракту є багатоступеневим процесом; функція взаємодії шару слизу, ентероцити контактують і асимілюються через клітинний вхід або параклітинний транспорт [31]. NPs розміром менше 100 нм поглинаються клітинами кишечника, на відміну від більших NPs (300 нм) [38]. Поглинання менших NPs (100 нм) в лімфатичних тканинах вище, ніж у клітинах кишечника [38]. Хоча деякі дослідження стверджували інше, ендоцитоз залишається основним механізмом, переважно поширеним для поглинання NPs в епітеліальні клітини кишечника.

Форма є важливим чинником наночастинок, яка визначає їх біологічну реакційну здатність і токсичність. Типовими формами наночастинок є сфера, циліндр, куб, лист або стрижень. Форма наночастинки важлива для визначення її поглинання клітинами. Виявлено, що нанопластили срібла є шкідливішими, ніж наносфери срібла в ембріонах рибки данію (*Danio rerio*) [53]. Сферичні наночастинки захоплюються в клітинах у більшій кількості порівняно з іншими формами [17]. Голкоподібні наночастинки демонструють більшу токсичність, ніж наночастинки сферичної форми, через їх покращені множинні ендоцитарні механізми, швидкість інтерналізації та ефективнішу адгезію до поверхні клітини-мішені [51].

Співвідношення розмірів наночастинок – це відношення ширини до висоти. Чим більше співвідношення сторін NPs, тим вище токсичність NPs [27]. Токсичність, що залежить від

аспектного співвідношення, зазвичай спостерігається в легенях. Нановолокна товщиною приблизно 150 нм і довжиною 2, 5 і 10 мкм демонструють азбестоз, мезотеліому та рак легенів відповідно [52].

Тип кристалічної структури може впливати на токсичність наноматеріалів. Поліморфи, різні кристалічні структури одного і того самого хімічного складу виявляли різні хімічні та фізичні властивості [78].

Поверхневі покриття наночастинок наносять з метою модифікації їх властивостей. Поверхня частинки («ядро») покрита різноманітними шарами («оболонкою»). Метою поверхневого покриття може бути адаптація його стабільності, змочуваності, розчинення або функціональності. Поверхневе покриття може перетворити шкідливі частинки на нетоксичні, тимчасом менш шкідливі частинки можуть стати більш токсичними через біодоступність [54].

Здатність наночастинок до розчинення є важливою властивістю, яка визначає безпеку, поглинання та пов'язаний з ними токсичний механізм. Два однакових NPs подібного складу та розміру можуть мати абсолютно різну поведінку під час розчинення, залежно від різної модифікації поверхні [29]. Наночастинки, які здійснюють розчинення середовища до поглинання організмами, зазвичай мають прозорі іонні канали та іонні транспортери як переважний шлях проникнення в клітину.

Наноматеріали, ймовірно, агломерують у розчині через їх високу вільну поверхневу енергію [46]. Щоб уникнути агломерації, наноматеріали екранують захисними агентами. Токсичність наноматеріалів також залежить від того, відбулася агломерація чи ні. Агломерація наночастинок може бути потенційним індуктором запальних станів легенів у людей [12]. Токсичність наноматеріалів, що залежить від агломерації, частіше спостерігається у вуглецевих нанотрубках і оксидних наночастинках.

#### **4.2. Окиснювальний стрес як загальний механізм, спричинений наночастинками**

Загальний механізм, за допомогою якого наночастинки оксиду металу спричиняють токсичність, є спільною функцією їх властивостей та відповідної здатності індукувати АФК і

спричиняти токсичність для клітин, генів і нейронів [2].

Окиснювальний стрес є одним з найбільш поширених стресів, які наночастинки зумовлюють після впливу на клітинному рівні. Окиснювальний стрес можна широко визначити як відсутність балансу між активністю антиоксидантів і виробленням окисників [24; 73]. Стан оксидативного стресу виникає через збільшення виробництва АФК, що має перевагу над антиоксидантами [37; 14]. АФК зазвичай виробляють у вигляді побічних продуктів біохімічних реакцій, зокрема нейтрофільний фагоцитоз, ферментативний метаболізм цитохрому P450 і мітохондріальне дихання [25], і зазвичай містять пероксинітрид ( $\text{ONOO}^-$ ), оксид азоту (NO), гідроксил радикал ( $\cdot\text{OH}$ ), пероксид гідрогену ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) і супероксидний радикал ( $\text{O}_2^-$ ) [25]. АФК атакують нуклеїнові кислоти, білки, ліпіди та більшість життєво важливих біомолекул, що може призвести до активації NADPH-подібної системи, порушення ланцюга транспортування електронів, деполяризації мітохондріальної мембрани та пошкодження мітохондріальної структури [36].

Окиснювальний стрес створює значні негативні ефекти за використання наночастинок, оскільки він може генерувати окиснювачі та мати здатність стимулювати утворення АФК частково в результаті відносної стабільності проміжних вільних радикалів, які виникають на реакційноздатних поверхнях частинок [5]. Водночас відбувається індукована наночастинками клітинна відповідь [70]. Такий дисбаланс, зумовлений наночастинками, прямо чи опосередковано може призвести до різких ефектів, що сприяє цитотоксичності [58]. АФК, індукована NPs, можуть спричиняти пошкодження генетичних матеріалів, зокрема спричиняти перехресне зшивання ДНК, розрив ланцюга ДНК і генетичні мутації. NPs також можуть збільшити продукцію АФК, активуючи запальні клітини, зокрема нейтрофіли [44].

Наприклад NPs оксиду цинку ( $\text{ZnONPs}$ ), які широко застосовують для різних цілей, починаючи від наповнювачів, компонентів кремів, порошків, стоматологічних кремів, поглиначів УФ-випромінювання та біосенсорів, здатні призвести до оксидативного стресу, а також пошкодження клітин [45].

Наночастинки срібла ( $\text{AgNPs}$ ), які мають чудову антимікробну активність, здатні проявляти цитотоксичні властивості через

оксидативний стрес. Повідомляється про дію AgNPs на *Candida albicans* та генерацію опосередкованим оксидативним стресом запрограмованої їх загибелі через накопичення внутрішньоклітинних АФК, що призводить до зміни ультраструктури, клітинної морфології, вмісту ергостеролу, мембранного мікросередовища та плинності мембрани [62]. Те саме стосується наночастинок золота (AuNPs), які широко використовують у лікуванні раку. Однак існують повідомлення, що ці наночастинок мають спричинену окисним стресом цитотоксичність на кількох клітинних лініях, зокрема клітини HeLa, HepG2 та PMBC [26].

Керамічні NPs, які зазвичай використовують для доставлення ліків, зумовлюють оксидативний стрес, що призводить до цитотоксичності в мозку, серці, печінці та легенях, а також мають канцерогенні та тератогенні властивості [69]. Показано, що наночастинок кремнезему (SiNPs) ініціюють залежний від часу і дози дисбаланс NO/NOS і оксидативний стрес, що призводить до запалення та дисфункції ендотелію [34].

### **4.3. Біохімічні та молекулярні механізми цитотоксичності наночастинок**

Крім цитотоксичності, спричиненої генерацією АФК, цитотоксичність, спричинена наночастинками, може бути зумовлена різними фізико-хімічними, біохімічними та молекулярними механізмами.

#### **4.3.1. Фізико-хімічні механізми**

Як зазначалося раніше, розмір частинок може спричинити цитотоксичність, оскільки менші наночастинок зазвичай мають більшу площу поверхні, що дає змогу взаємодіяти з компонентами клітин, зокрема вуглеводами, жирними кислотами, білками та нуклеїновими кислотами. Крім того, ці дуже маленькі наночастинок мають більшу ймовірність проникнення в клітини, що призводить до їх пошкодження [40].

Аналіз цитотоксичності класифікують як тести *in vivo* та *in vitro*. Аналіз токсичності *in vivo* (аналіз на основі клітин) замає багато часу, дорогий і пов'язаний з етичними питаннями. Тимчасом тести на токсичність *in vitro* (аналіз на основі клітинної

культури) є швидшими, зручнішими, дешевшими та позбавленими будь-яких етичних проблем. Завдяки цим перевагам аналізи *in vitro* є пріоритетними для оцінювання токсичності більшості наноматеріалів. Методи *in vitro* охоплюють підходи для оцінювання цілісності клітинної мембрани та метаболічної активності життєздатних клітин. Оцінювання цілісності клітинної мембрани є одним із найпоширеніших підходів до вимірювання життєздатності клітин [28].

Jiang et al. [40] констатують, що кристалічний тип має значний вплив на цитотоксичність, а аморфний  $\text{TiO}_2$  є найбільш цитотоксичною формою. Було також виявлено, що форма частинок безпосередньо впливає на цитотоксичність. Паличковидні NPs  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  характеризуються більшою цитотоксичністю, ніж такі самі частинки сферичної форми для клітин лінії мишачого макрофага (RAW 264.7), а також мають вищий рівень некрозу, та збільшення продукції АФК [50].

Наночастинки  $\text{CeO}_2$  зі стрижневою формою дають значне виділення чинника некрозу пухлини-альфа (TNF) у клітинних лініях макрофагів мишей, тимчасом жодна форма кубічної або октаедрової форми не може дати значних реакцій [30].

Поверхневий заряд частинок також може впливати на клітинне поглинання та їх взаємодію з біомолекулами та органелами, у такий спосіб безпосередньо впливаючи на цитотоксичність, водночас вона зростає із збільшенням заряду поверхні. Дослідженнями на клітинній лінії гепатоми людини (BEL-7402) для кількох NPs заліза з різними поверхневими зарядами доведено, що більш позитивний заряд NPs має більше електростатичної взаємодії з клітинами, що призводить до більшого поглинання ендоцитами [42]. Це корелювало з іншим дослідженням, у якому автори дійшли висновку, що позитивно заряджені ZnONPs зумовлюють більшу цитотоксичність у клітинах A549, ніж частинки з негативними зарядами, незважаючи на подібні розмір і форму [11], що пов'язують із взаємодією частинок позитивних зарядів з молекулами глікозаміногліканів (які заряджені негативно) у клітинній мембрані ссавців, що призводить до більшої інтерналізації NPs [22]. NPs з позитивним зарядом здатні взаємодіяти з негативним зарядом ДНК, що призводить до пошкодження ДНК.



Дендримери – наночастинки, які широко використовують у комерційних цілях для доставлення ліків, генів і siRNA. Водночас аніонні дендримери мають низьку токсичність порівняно з катіонними, знижують цілісність і проникність клітин, а також взаємодіють з ліпідними двошаровими біологічними мембранами [72]. Дендримери PAMAM мають цитотоксичну дію, оскільки їх поверхневі аміногрупи надають катіонний заряд, який за ендоцитозу призводить до пошкодження ДНК та мітохондрій, оксидативного стресу і, як результат, апоптозу [49].

#### **4.3.2. Молекулярні та біохімічні механізми**

Зміни  $\text{Ca}^{2+}$  (внутрішньоклітинного кальцію) є основною причиною цитотоксичності, індукованої NPs і пов'язаної з енергетичним дисбалансом, метаболічними та клітинними дисфункціями [35]. Хоча  $\text{Ca}^{2+}$  є однією з основних сигнальних молекул, які беруть участь у передачі клітинного сигналу, регуляції клітинного метаболізму та виробленні енергії, збільшення його концентрації має прямий токсичний вплив на мітохондрії. У мітохондріях селективним вивільненням цитохрому *c* або збільшенням генерації АФК, відкриваються внутрішні пори мембран, що призводить до загибелі клітин [43].

ZnONPs збільшують вміст іонів  $\text{Ca}^{2+}$  і приплив позаклітинного кальцію, зумовлюють руйнування мембран через активацію процесів ПОЛ, утворення малонового діальдегіду (MDA), що спричиняє цитотоксичність і порушення гомеостазу [77]. Зниження потенціалу мітохондріальної мембрани після впливу наночастинок ZnO на клітини альвеолярної аденокарциноми (A549) та епітеліальних клітин бронхів (BEAS-2B) людей вказує на вищий ризик раннього апоптозу [48]. Наночастинки  $\text{Bi}_2\text{O}_3$  зумовлюють низький потенціал мітохондріальної мембрани разом із більшим співвідношенням експресії генів *bax/bcl-2*, індукуючи апоптоз клітин.

Зв'язування білків з наночастинками оксиду металів, такими як  $\text{FeO}$ ,  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{TiO}_2$  або  $\text{ZnO}$ , може призвести до денатурації білка або незначних змін у їх конформації, водночас білки незворотно зв'язуються з NPs [66]. Крім того, іони  $\text{Cu}$  та  $\text{Zn}$  інактивують деякі металопротеїни зміщенням у них іонів металу [19].

### **4.3.3. *Порушення клітинного циклу***

Поділ клітини складається з двох послідовних прогресів, мітоз (М), який є ядерним поділом і міжфазним процесом, зокрема фази G1, G2 і S. Реплікація ДНК відбувається у фазі S, їй передують фази G1, у межах якої клітини готуються до синтезу ДНК. Потім іде фаза G2, в якій клітини готуються до М. Клітини всередині фази G1 можуть перейти в стан спокою, відомий як G0, який відповідає за більшу частину непроліферуючих і незростаючих клітин [76].

Доведено, що цитотоксичний ефект наночастинок може призвести не лише до загибелі клітини, але й до пригнічення проліферації клітин, що відбувається, коли клітини зупиняються принаймні в одній фазі клітинного циклу (фаза G2/М, фаза S або G0/G1 фаза). Клітини, затримані в межах клітинного циклу, або накопичують багато пошкоджень, що призводять до апоптозу, або фіксують пошкодження [35].

### **4.3.4. *Генотоксичність наночастинок***

Механізми генотоксичності, пов'язаної з наночастинами, переважно обумовлені надлишковим виробництвом реактивних видів нітрогену (RNS) і АФК, що призводить до посилення оксидативного стресу і, отже, до пошкодження генетичного матеріалу [8; 10]. Опосередковане NPs виробництво АФК та RNS може бути обумовлено внутрішньою продукцією, взаємодією з клітиною-мішенню та/або запальною реакцією. Результатом пошкодження генетичного матеріалу може стати пряма або непряма первинна кластрогенна або вторинна (аневгенна і продукція аддуктів ДНК) генотоксичність [13; 47]. Первинна токсичність виникає внаслідок взаємодії самих NPs з ДНК, тимчасом за вторинної генотоксичності генетичне пошкодження виникає унаслідок АФК/RNS, що виробляються/переносяться NPs. За непрямого первинного кластрогенного механізму екзоциклічні аддукти ДНК виробляються за допомогою ненасичених альдегідів, що утворюються в результаті опосередкованого АФК первинного окиснення ліпідів [56]. Основним наслідком вторинного аневгенного механізму є втрата хромосом через нероз'єднання в анафазі унаслідок оксидативних уражень білків, індукованих АФК та RNS, які впливають на функцію мітотичного апарату [13].

### **4.3.5. Нейротоксичність наночастинок**

Нейротоксичність є оборотним або необоротним побічним ефектом, який може вплинути на структуру, функцію або хімічний склад нейронів нервової системи [23]. Хоча дослідницька спільнота зосередила свої зусилля на розробленні націленої на мозок системи доставлення ліків з використанням «розумних» NPs, доступно менше інформації про їх нейротоксичність [33]. Припускають, що нейротоксичність NPs обумовлена оксидативним стресом, спричиненим активністю вільних радикалів [60; 71].

### **4.4. Специфічність токсичної дії наночастинок**

Основний механізм токсичності наночастинок оксиду металу заснований на їх колоїдній дисперсії, зміні гомеостазу та накопиченні. Колоїдна дисперсія наночастинок оксидів металів призводить до утворення іонів металів і Оксигену, водночас метали накопичуються, змінюють гомеостаз клітин, зв'язуються з органелами та зумовлюють токсичні ефекти. Іон Оксигену, як синглетний кисень, виробляє АФК, підвищує оксидативний стрес і призводить до пероксидного окиснення ліпідів [16]. У іншому разі повільне вивільнення іонів металу з наночастинок змінює клітинний гомеостаз, оскільки більшість виготовлених наночастинок оксиду металу є мікроелементами та основними металами, які необхідні для розвитку клітин. Ці зміни також призводять до підвищення рівня металів більше, ніж їх пороговий ліміт, подібно токсичності, спричиненої накопиченням важких металів. У третьому випадку високостабільні наночастинок оксидів металів накопичуються або на поверхні клітин, або інтерналізуються в клітинах. Ці наночастинок накопичуються та агломеруються, що спричиняє токсичність або просто накопичення високої концентрації оксиду металу, що також може призвести до токсичних ефектів [28].

Наночастинок металів виявляли цитотоксичність трьома значущими способами: характеристика частинок, дозиметрія та взаємодія з клітинами [28]. Характеристики наночастинок сильно залежать від синтетичного підходу, тобто методу синтезу, який може змінити їх розмір, морфологію та функціональні групи поверхні [21]. Дозиметрія містить дозу та концентрацію наночастинок для ініціювання токсичних реакцій у клітинах, яка

залежить від фізико-хімічних характеристик наночастинок металу [21]. Взаємодія клітин є незалежною характеристикою, яка призводить до токсичності. Іноді розмір і морфологія впливають на взаємодію оксиду металу з клітинами, однак здебільшого саме їх поверхневий заряд, стабільність і поверхневі функціональні групи визначають клітинну взаємодію наночастинок [67]. Менший розмір наночастинок дає змогу їм легко пройти через клітинну мембрану, а потім до ядра, що може спричинити зміни в ДНК і мітохондріальних шляхах, що призведе до серйозної генотоксичності. Низькостабільні наночастинки металу, які залежать від поверхневого заряду, вивільняють вільні іони металу, які будуть накопичуватися всередині клітинних органел і пригнічувати їх ріст через окиснювальний стрес, подібно накопиченню важких металів [68]. Біомолекули як поверхневі функціональні групи, особливо фітохімічні речовини з антиоксидантними властивостями, а не синтетичний стабілізуючий і укупорюючий агент із хімічно синтезованих наночастинок, допомагають зменшити вивільнення АФК з наночастинок металу [80], що утворює пероксиди, пригнічує ріст клітин і спричиняє апоптоз [63].

Наночастинки знайшли широке біомедичне застосування завдяки своїй фізико-хімічній та поведінковій унікальності, хоча занепокоєння щодо їх токсичного впливу на біологічну систему зараз привертає увагу світової наукової спільноти [6]. Це підтверджує важливість дослідження та розуміння ефектів на основі клітинних і молекулярних механізмів, за допомогою яких вони зумовлюють ці ефекти. Деякі ідентифіковані токсичні механізми пов'язані з індукцією АФК, цитотоксичністю для клітин, а також генотоксичними та нейротоксичними ефектами. Цей токсичний ефект залежить від типу наночастинок, розміру, площі поверхні, форми, співвідношення сторін, покриття поверхні, кристалічності, розчинення та агломерації. Менші наночастинки, зазвичай, мають більшу гостру токсичність на тваринних моделях. Виявлено, що форма або кристалічність наночастинок можуть впливати на їх токсичність. Важливо враховувати токсичну дію наночастинок під час їх синтезу. Їх розмір, форму та інші основні характеристики слід варіювати, щоб визначити ті, які працюють найкраще, не призводячи до негативних наслідків. Розгляд

токсичної дії відкриє нову сторінку для синтезу більш безпечних та ефективних наночастинок.

#### **Список використаних джерел до розділу 4**

1. Харчишин В.М., Бітюцький В.С., Мельниченко О.М., Цехмістренко О.С., Цехмістренко С.І., Тимошок Н.О. (2021). Ефективність застосування екологічно безпечних композицій пробіотиків та наноматеріалів у сільськогосподарському виробництві. Європейський зелений курс та водна політика України в умовах глобальних кліматичних змін: матеріали нац. наук.-практ. конф., 51–54.

2. Цехмістренко О.С., Бітюцький В.С., Цехмістренко С.І. (2020). Нанотехнології і навколишнє середовище. Аграрна освіта та наука: досягнення, роль, фактори росту. Екологія, охорона навколишнього середовища та збалансоване природокористування. 26–29.

3. Цехмістренко О.С., Бітюцький В.С., Цехмістренко С.І., Харчишин В.М., Тимошок Н.О., Співак М.Я. (2021). Визначення токсичності наносполук селену. Ветеринарія, технології тваринництва та природокористування, 7, 157–162.

4. Цехмістренко О.С., Цехмістренко С.І., Бітюцький В.С. (2021). Економічна доцільність використання препаратів Селену у перепелівництві. Аграрна освіта та наука: досягнення, роль, фактори росту. Сучасний розвиток технологій тваринництва. Інноваційні підходи в харчових технологіях, 16–18.

5. Цехмістренко О.С., Цехмістренко С.І., Бітюцький В.С., Харчишин В.М., Шулько, О. П. (2019). Використання сучасних пробіотиків як іноваційний потенціал для вирішення екологічної безпеки та викликів сталого розвитку. Європейські виміри сталого розвитку: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., 72–73.

6. Цехмістренко С.І., Бітюцький В.С., Цехмістренко О.С. (2021). Використання сполук церію у сільському господарстві. Theory, practice and science. Abstracts of XXIII International Scientific and Practical Conference. Tokyo, Japan, 26–31.

7. Цехмістренко С.І., Бітюцький В.С., Цехмістренко О.С. (2021). Екологічна безпека використання наночастинок металів та неметалів у біології. Актуальні проблеми, пріоритетні напрямки та стратегії розвитку України: тези доп. III міжнар. наук.-практ. онлайн-конф., 574–579.

8. Циганович Е.А., Дыбкова С.Н., Сирык О.О., Голодюк А.П., Прокопенко В.А., Жовнир А.М. (2021). Оценка цитотоксичности и генотоксичности наночастиц селена, стабилизированных поливинилпирролидоном. *Ветеринарна біотехнологія*, (38), 166-173.

9. Abramenko N.B., Demidova T.B., Abkhalimov E.V., Ershov B.G., Krysanov E.Y., Kustov L.M. (2018). Ecotoxicity of different-shaped silver nanoparticles: Case of zebrafish embryos. *Journal of hazardous materials*, 347, 89–94.

10. Auffan M., Rose J., Bottero J.Y., Lowry G.V., Jolivet J.P., Wiesner M.R. (2009). Towards a definition of inorganic nanoparticles from an environmental, health and safety perspective. *Nature nanotechnology*, 4(10), 634–641.

11. Baek M.K., Kim M.K., Cho H.J., Lee J.A., Yu J., Chung H.E., Choi S.J. (2011, July). Factors influencing the cytotoxicity of zinc oxide nanoparticles: particle size and surface charge. In *Journal of Physics: Conference Series* (Vol. 304, No. 1, p. 012044). IOP Publishing.

12. Bantz C., Koshkina O., Lang T., Galla H.J., Kirkpatrick C.J., Stauber R.H., Maskos M. (2014). The surface properties of nanoparticles determine the agglomeration state and the size of the particles under physiological conditions. *Beilstein journal of nanotechnology*, 5(1), 1774–1786.

13. Benameur L., Liu W., Botta A. (2012). Genotoxicity of nanoparticles. *Encyclopedia of Nanotechnology*, 952–962.

14. Bityutskyy V.S., Oleshko O.A., Tsekhmistrenko S.I., Melnichenko O.M., Tsekhmistrenko O.S., Melnichenko Yu.O., ... Shulko O.P. (2021). The Influence of Various Forms of Selenium on Redox Processes, Gene Expression of Selenoproteins, Antioxidant Status in Biological Objects. *Oxidants and antioxidants in medical science*, 10 (8), 5–13.

15. Braakhuis H.M., Gosens I., Krystek P., Boere J.A., Cassee F.R., Fokkens P.H., ... Park M.V. (2014). Particle size dependent deposition and pulmonary inflammation after short-term inhalation of silver nanoparticles. *Particle and fibre toxicology*, 11(1), 1–16.

16. Bustamante-Torres M., Romero-Fierro D., Estrella-Nuñez J., Arcentales-Vera B., Chichande-Proaño E., Bucio, E. (2022). Polymeric composite of magnetite iron oxide nanoparticles and their application in biomedicine: a review. *Polymers*, 14(4), 752.

17. Carnovale C., Bryant G., Shukla R., Bansal V. (2019). Identifying trends in gold nanoparticle toxicity and uptake: size, shape, capping ligand, and biological corona. *ACS omega*, 4(1), 242–256.

18. Chaicherd S., Killingsworth M.C., Pissuwan D. (2019). Toxicity of gold nanoparticles in a commercial dietary supplement drink on connective tissue fibroblast cells. *SN Applied Sciences*, 1(4), 1–8.

19. Chang Y.N., Zhang M., Xia L., Zhang J., Xing G. (2012). The toxic effects and mechanisms of CuO and ZnO nanoparticles. *Materials*, 5(12), 2850–2871.

20. Chen P., Wang H., He M., Chen B., Yang B., Hu B. (2019). Size-dependent cytotoxicity study of ZnO nanoparticles in HepG2 cells. *Ecotoxicology and environmental safety*, 171, 337–346.

21. Choi K., Riviere J.E., Monteiro-Riviere N.A. (2017). Protein corona modulation of hepatocyte uptake and molecular mechanisms of gold nanoparticle toxicity. *Nanotoxicology*, 11(1), 64–75.

22. Chusuei C.C., Wu C.H., Mallavarapu S., Hou F.Y. S., Hsu C.M., ... Huang Y.W. (2013). Cytotoxicity in the age of nano: the role of fourth period transition metal oxide nanoparticle physicochemical properties. *Chemico-biological interactions*, 206(2), 319–326.

23. Costa L.G., Pellacani C., Guizzetti M. (2017). In vitro and alternative approaches to developmental neurotoxicity. In *Reproductive and Developmental Toxicology* (pp. 241–253). Academic Press.

24. Egbuna C., Ifemeje J.C. (2017). Oxidative stress and nutrition. *Trop. J. Appl. Nat. Sci*, 2(1), 110–116.

25. Egbuna C., Kumar S., Ifemeje J.C., Kurhekar J.V. (2019). Volume 2 *Pharmacognosy, Nanomedicine, and Contemporary Issues*.

26. Enea M., Pereira E., Peixoto de Almeida M., Araújo A.M., Bastos M.D. L., Carmo H. (2020). Gold nanoparticles induce oxidative stress and apoptosis in human kidney cells. *Nanomaterials*, 10(5), 995.

27. Farah F.H., Ajman P.O. Nanocarriers as delivery systems for therapeutics agents. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* (10), 3487–3507.

28. Fard J.K., Jafari S., Eghbal M.A. (2015). A review of molecular mechanisms involved in toxicity of nanoparticles. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 5(4), 447.

29. Feng Q., Liu Y., Huang J., Chen K., Huang J., Xiao K. (2018). Uptake, distribution, clearance, and toxicity of iron oxide nanoparticles with different sizes and coatings. *Scientific reports*, 8(1), 1–13.

30. Forest V., Leclerc L., Hochepped J.F., Trouvé A., Sarry G., Pourchez J. (2017). Impact of cerium oxide nanoparticles shape on their in vitro cellular toxicity. *Toxicology in Vitro*, 38, 136–141.

31. Fröhlich E., Roblegg E. (2012). Models for oral uptake of nanoparticles in consumer products. *Toxicology*, 291(1–3), 10–17.

32. Gao F., Ma N., Zhou H., Wang Q., Zhang H., Wang P., ... Li L. (2016). Zinc oxide nanoparticles-induced epigenetic change and G2/M arrest are associated with apoptosis in human epidermal keratinocytes. *International journal of nanomedicine*, 11, 3859.

33. Gong J.Y., Holt M.G., Hoet P.H., Ghosh M. (2022). Neurotoxicity of four frequently used nanoparticles: a systematic review to reveal the missing data. *Archives of Toxicology*, 1–72.

34. Guo C., Xia Y., Niu P., Jiang L., Duan J., Yu Y., ... Sun Z. (2015). Silica nanoparticles induce oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction in vitro via activation of the MAPK/Nrf2 pathway and nuclear factor- $\kappa$ B signaling. *International journal of nanomedicine*, 10, 1463.

35. Huang Y.W., Cambre M., Lee H.J. (2017). The toxicity of nanoparticles depends on multiple molecular and physicochemical mechanisms. *International journal of molecular sciences*, 18(12), 2702.

36. Ifemeje J.C., Gbolakoro J.T., Gbolakoro J.T., Arazu V.N., (2018). Comparative study of antioxidant properties and free radical scavenging capacity of *Annona muricata* and citrus. *Tropical Journal of Applied Natural Sciences*, 2(2), 35–140.

37. Ifemeje J.C., Udedi S.C., Okechukwu A.U., Nwaka A.C., Lukong C.B., Anene I.N., ... Ezeude I.C. (2015). Determination of total protein, superoxide dismutase, catalase activity and lipid peroxidation in soil macro-fauna (earthworm) from Onitsha Municipal Open Waste Dump. *Journal of Scientific Research and Reports*, 394–403.

38. Jani P., Halbert G.W., Langridge J., Florence A.T. (1990). Nanoparticle uptake by the rat gastrointestinal mucosa: quantitation and particle size dependency. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 42(12), 821–826.

39. Jeevanandam J., Chan Y.S., Danquah M.K. (2016). Biosynthesis of metal and metal oxide nanoparticles. *ChemBioEng Reviews*, 3(2), 55–67.



40. Jiang J., Oberdörster G., Elder A., Gelein R., Mercer P., Biswas P. (2008). Does nanoparticle activity depend upon size and crystal phase?. *Nanotoxicology*, 2(1), 33–42.

41. Johnston H.J., Hutchison G., Christensen F.M., Peters S., Hankin S., Stone V. (2010). A review of the in vivo and in vitro toxicity of silver and gold particulates: particle attributes and biological mechanisms responsible for the observed toxicity. *Critical reviews in toxicology*, 40(4), 328–346.

42. Kai W., Xiaojun X., Ximing P., Zhenqing H., Qiqing Z. (2011). Cytotoxic effects and the mechanism of three types of magnetic nanoparticles on human hepatoma BEL-7402 cells. *Nanoscale research letters*, 6(1), 1–10.

43. Kass G.E., Orrenius S. (1999). Calcium signaling and cytotoxicity. *Environmental Health Perspectives*, 107(suppl 1), 25–35.

44. Kheirallah D.A.M., El-Samad L.M., Abdel-Moneim A.M. (2021). DNA damage and ovarian ultrastructural lesions induced by nickel oxide nano-particles in *Blaps polycresta* (Coleoptera: Tenebrionidae). *Science of The Total Environment*, 753, 141743.

45. Kołodziejczak-Radzimska A., Jesionowski T. (2014). Zinc oxide—from synthesis to application: a review. *Materials*, 7(4), 2833–2881.

46. Kumar C.S., Hormes J., Leuschner C. (2006). Nanofabrication towards biomedical applications: techniques, tools, applications, and impact. John Wiley Sons.

47. Kumaravel T.S., Sathya T.N., Balaje R., Pradeepa P., Yogaraj D., Murali M.R., ... Jha A.N. (2022). Genotoxicity evaluation of medical devices: A regulatory perspective. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 789, 108407.

48. Lai X., Wei Y., Zhao H., Chen S., Bu X., Lu F., ... Zhang J. (2015). The effect of Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and ZnO nanoparticles on cytotoxicity and glucose metabolism in lung epithelial cells. *Journal of Applied Toxicology*, 35(6), 651–664.

49. Lee J.H., Cha K.E., Kim M.S., Hong H.W., Chung D.J., Ryu G., Myung H. (2009). Nanosized polyamidoamine (PAMAM) dendrimer-induced apoptosis mediated by mitochondrial dysfunction. *Toxicology letters*, 190(2), 202–207.

50. Lee J.H., Ju J.E., Kim B.I., Pak P.J., Choi E.K., Lee H.S., Chung N. (2014). Rod-shaped iron oxide nanoparticles are more toxic than sphere-

shaped nanoparticles to murine macrophage cells. *Environmental toxicology and chemistry*, 33(12), 2759–2766.

51. Li W., Zhang X., Hao X., Jie J., Zhang X. (2013). Shape design of high drug payload nanoparticles for more effective cancer therapy. *Chemical communications*, 49(93), 10989–10991.

52. Lippmann M. (1990). Effects of fiber characteristics on lung deposition, retention, and disease. *Environmental health perspectives*, 88, 311–317.

53. Mal J., Veneman W.J., Nancharaiyah Y.V., van Hullebusch E.D., Peijnenburg W.J., Vijver M.G., Lens P.N. (2017). A comparison of fate and toxicity of selenite, biogenically, and chemically synthesized selenium nanoparticles to zebrafish (*Danio rerio*) embryogenesis. *Nanotoxicology*, 11(1), 87–97.

54. Malvindi M.A., De Matteis V., Galeone A., Brunetti V., Anyfantis G.C., ... Pompa P.P. (2014). Toxicity assessment of silica coated iron oxide nanoparticles and biocompatibility improvement by surface engineering. *PloS one*, 9(1), e85835.

55. Mateo D., Morales P., Ávalos A., Haza A.I. (2014). Oxidative stress contributes to gold nanoparticle-induced cytotoxicity in human tumor cells. *Toxicology mechanisms and methods*, 24(3), 161–172.

56. Mohammadpour R., Ghandehari, H. (2022). Mechanisms of immune response to inorganic nanoparticles and their degradation products. *Advanced drug delivery reviews*, 180, 114022.

57. Naz S., Gul A., Zia M. (2019). Toxicity of copper oxide nanoparticles: a review study. *IET nanobiotechnology*, 14(1), 1–13.

58. Nel A., Xia T., Mädler L., Li N. (2006). Toxic potential of materials at the nanolevel. *science*, 311(5761), 622–627.

59. Oberdörster G., Oberdörster E., Oberdörster J. (2005). Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environmental health perspectives*, 113(7), 823–839.

60. Ovejero J.G., Wang E., Veintemillas-Verdaguer S., Morales M.D., Sorolla A. (2022). Nanoparticles for Neural Applications. In *Engineering Biomaterials for Neural Applications* (pp. 149-184). Springer, Cham.60.

61. Periasamy V.S., Athinarayanan J., Alshatwi A.A. (2016). Aluminum oxide nanoparticles alter cell cycle progression through CCND1 and EGR1 gene expression in human mesenchymal stem cells. *Biotechnology and applied biochemistry*, 63(3), 320–327.

62. Radhakrishnan V.S., Dwivedi S.P., Siddiqui M.H., Prasad T. (2018). In vitro studies on oxidative stress-independent, Ag nanoparticles-induced cell toxicity of *Candida albicans*, an opportunistic pathogen. *International journal of nanomedicine*, 13(T-NANO 2014 Abstracts), 91.

63. Rajeshwari A., Suresh S., Chandrasekaran N., Mukherjee A. (2016). Toxicity evaluation of gold nanoparticles using an *Allium cepa* bioassay. *RSC advances*, 6(29), 24000–24009.

64. Renero-Lecuna C., Iturrioz-Rodríguez N., González-Lavado E., Padín-González E., Navarro-Palomares E., Valdivia-Fernández L., ... González-Legarreta L. (2019). Effect of size, shape, and composition on the interaction of different nanomaterials with HeLa cells. *Journal of Nanomaterials*, 2019, 1–11.

65. Roy S., Sadhukhan R., Ghosh U., Das T.K. (2015). Interaction studies between biosynthesized silver nanoparticle with calf thymus DNA and cytotoxicity of silver nanoparticles. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 141, 176–184.

66. Saptarshi S.R., Duschl A., Lopata A.L. (2013). Interaction of nanoparticles with proteins: relation to bio-reactivity of the nanoparticle. *Journal of nanobiotechnology*, 11(1), 1–12.

67. Shin S.W., Song I.H., Um S.H. (2015). Role of physicochemical properties in nanoparticle toxicity. *Nanomaterials*, 5(3), 1351–1365.

68. Shrivastava R., Kushwaha P., Bhutia Y.C., Flora S.J. S. (2016). Oxidative stress following exposure to silver and gold nanoparticles in mice. *Toxicology and industrial health*, 32(8), 1391–1404.

69. Singh D., Singh S., Sahu J., Srivastava S., Singh M.R. (2016). Ceramic nanoparticles: Relevance, cellular uptake and toxicity concerns. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 44(1), 401–409.

70. Tee J.K., Ong C.N., Bay B.H., Ho H.K., Leong D.T. (2016). Oxidative stress by inorganic nanoparticles. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 8(3), 414–438.

71. Teleanu D.M., Chircov C., Grumezescu A.M., Teleanu R.I. (2019). Neurotoxicity of nanomaterials: An up-to-date overview. *Nanomaterials*, 9(1), 96.

72. Thiagarajan G., Greish K., Ghandehari H. (2013). Charge affects the oral toxicity of poly (amidoamine) dendrimers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 84(2), 330–334.

73. Tsekhmistrenko S.I., Bityutskyy V.S., Tsekhmistrenko O.S. (2020). 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.

74. Tsekhmistrenko S.I., Bityutskyy V.S., Tsekhmistrenko O.S., Kharchishin V.M., Tymoshok N.O., Demchenko ... Tokarchuk T.S. (2021). Ecological and toxicological characteristics of selenium nanocompounds. *Ukrainian Journal of Ecology*, 11(3), 199–204.

75. 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.

76. Vermeulen K., Van Bockstaele D.R., Berneman Z.N. (2003). The cell cycle: a review of regulation, deregulation and therapeutic targets in cancer. *Cell proliferation*, 36(3), 131–149.

77. Wang H.J., Growcock A.C., Tang T.H., O'Hara J., Huang Y.W., Aronstam R.S. (2010). Zinc oxide nanoparticle disruption of store-operated calcium entry in a muscarinic receptor signaling pathway. *Toxicology in vitro*, 24(7), 1953–1961.

78. Wang Q., Huang J.Y., Li H.Q., Chen Z., Zhao A.Z. J., Wang Y., ... Lai Y.K. (2016). TiO<sub>2</sub> nanotube platforms for smart drug delivery: a review. *International journal of nanomedicine*, 11, 4819.

79. Wang Y., Cui H., Zhou J., Li F., Wang J., Chen M., Liu Q. (2015). Cytotoxicity, DNA damage, and apoptosis induced by titanium dioxide nanoparticles in human non-small cell lung cancer A549 cells. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(7), 5519–5530.

80. Wang Y., Xia R., Hu H., Peng T. (2018). Biosynthesis, characterization and cytotoxicity of gold nanoparticles and their loading with N-acetylcarnosine for cataract treatment. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 187, 180–183.

81. Zhu X., Vo C., Taylor M., Smith B.R. (2019). Non-spherical micro-and nanoparticles in nanomedicine. *Materials Horizons*, 6(6), 1094–1121.

## ВИСНОВКИ

Важливе значення у розв'язанні глобальних проблем сталого розвитку економіки, збереженні здоров'я людей, охороні навколишнього середовища, забезпеченні населення планети чистою водою, їжею, ефективними ліками мають нанотехнології. Розуміння цього сприятиме створенню й впровадженню нових екологічно безпечних, ресурсо- та енергозберігаючих технологій, забезпечить модернізацію економіки країни та переведення на сучасний високотехнологічний шлях розвитку багатьох екологічних і природоохоронних проблем.

Велика перспектива у вирішенні глобальних планетарних завдань належить «зеленим» технологіям та «зеленій» хімії. Особливо щодо створення наноматеріалів, які мають широкий спектр використання у різних напрямках техніки, екології, біології, медицини, сільського господарства, харчовій промисловості тощо. «Зелений» рух було започатковано у 60-х роках ХХ століття, коли громадськість Західної Європи та Північної Америки, стурбована збереженням навколишнього середовища, досягли посилення контролю за використанням токсичних хімікатів у різних галузях економіки та соціальної сфери. Окрім штрафних санкцій та заборони застосування низки особливо небезпечних хімікатів, посилилась увага до пошуку менш токсичних заміщуючих хімічних речовин, альтернативних технологій енерго- та ресурсозбереження. Крім того, законодавчо було введено токсикологічний контроль отриманих і застосовуваних хімічних речовин та матеріалів. Визначення «зеленої» хімії («зелених» технологій), прийняте науковою спільнотою наступне: «Зелена хімія та зелена технологія – відкриття, розроблення та використання хімічних продуктів та процесів, які зменшують або виключають використання та утворення шкідливих речовин». Визначення прямо вказує на необхідність урахування можливих негативних явищ на стадії створення нових сполук, про що раніше дослідники не замислювалися.

Поль Анастас та Джон Корнер сформулювали 12 принципів «зеленої» хімії та «зелених» технологій, які стали нині класичними. Ці принципи мають стати дороговказом для держав світу, їх науковців та практиків. Не зайвим буде нагадати ці 12 принципів «зеленої» хімії.

- ❖ Запобігати, або краще не допускати утворення відходів, ніж займатися їх переробленням або знищенням.
- ❖ Раціональне використання вихідних реагентів.
- ❖ Зниження загрози процесів і продуктів синтезу.
- ❖ Конструювання «зелених» матеріалів.
- ❖ Виключення використання небезпечних допоміжних реагентів.
- ❖ Енергозбереження.
- ❖ Використання відновлюваної сировини.
- ❖ Зменшення кількості проміжних стадій.
- ❖ Використання каталітичних процесів.
- ❖ Біорозклад.
- ❖ Забезпечення аналітичного контролю в реальному часі.
- ❖ Попередження можливості аварій.

Принципи зеленої хімії – це філософія, яка застосовується у всіх галузях хімії та спрямована на запобігання забруднення на молекулярному рівні. Ними передбачено використання інноваційних наукових рішень, що сприяє зменшенню утворення небезпечних речовин, оскільки перешкоджає утворенню забруднень, зменшує негативний вплив хімічних продуктів і процесів на здоров'я людини і навколишнє середовище, знижує і, в деяких випадках, усуває небезпеку наявних продуктів і процесів.

У зв'язку з цим питання «зеленого» синтезу наночастинок металів, оксидів металів та металоїдів, встановлення їх безпечності є предметом численних наукових досліджень. Питання застосування таких наночастинок у різних галузях економіки, екології, біології, медицини та сільського господарства належать до найактуальніших проблем науки і техніки.

*Наукове видання*

**ЕКОЛОГІЧНІ БІОТЕХНОЛОГІЇ “ЗЕЛЕНОГО” СИНТЕЗУ  
НАНОЧАСТИНОК МЕТАЛІВ, ОКСИДІВ МЕТАЛІВ,  
МЕТАЛОЇДІВ ТА ЇХ ВИКОРИСТАННЯ**

**Цехмістренко** Світлана Іванівна  
**Бітюцький** Володимир Семенович  
**Цехмістренко** Оксана Сергіївна  
**Демченко** Олександр Анатолійович  
**Тимошок** Наталя Олександрівна  
**Мельниченко** Олександр Миколайович

Редактор: Вергелес І.М.  
Комп'ютерна верстка: Цехмістренко С.І.

Підписано до друку 28.05.2022  
Формат 60×84/16. Гарнітура Times.  
Умовн.-друк. арк. 18,21.  
Наклад 500 прим. Зам. № 11-63.

Надруковано СПДФО Пшонківський О.В.