

ПОЛУЧЕНИЕ СТАБИЛИЗИРОВАННЫХ НАТРИЙ-КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗОЙ НАНОЧАСТИЦ СЕЛЕНА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ФОРМЫ ПРОСПИДИНА

© Х. Э. Юнусов¹, А. А. Сарымсаков¹, Ф. М. Туракулов¹, С. Ш. Рашидова¹,
Т. Л. Юркштович², А. В. Кохан², Н. К. Юркштович², В. А. Алиновская²,
П. М. Бычковский³, Н. В. Голуб², С. О. Соломевич^{2,*}

¹ Институт химии и физики полимеров АН Республики Узбекистан,
700128, Узбекистан, г. Ташкент, ул. А. Кадыри, д. 76

² Научно-исследовательский институт физико-химических проблем
Белорусского государственного университета,
220030, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Ленинградская, д. 14

³ Учебно-научно-производственное республиканское унитарное предприятие «Унитехпром БГУ»,
220045, Республика Беларусь, г. Минск ул. Курчатова, д. 1

* E-mail: sergeysolomevich@gmail.com

Поступила в Редакцию 5 мая 2021 г.

После доработки 26 октября 2021 г.

Принята к публикации 26 октября 2021 г.

Синтезированы стабильные наночастицы селена в растворе натрий-карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) со степенью замещения 0.85 и среднemasсовой молярной массой 250 000. Методами динамического рассеяния света и УФ-спектроскопии определены форма и размер наночастиц селена. Установлено, что покрытые Na-КМЦ наночастицы стабильны при хранении в течение 28 сут. Показано значительное пролонгирование высвобождения противоопухолевого вещества проспицина из стабилизированных наночастиц. Наночастицы селена, покрытые Na-КМЦ, могут быть использованы для создания на их основе лекарственных препаратов широкого спектра действия, в частности противоопухолевых препаратов и препаратов, компенсирующих дефицит селена в организме.

Ключевые слова: наночастицы селена; карбоксиметилцеллюлоза; проспидин; высвобождение

DOI: 10.31857/S0044461821090085

Создание новых лекарственных форм противоопухолевых препаратов является одним из важнейших направлений фармацевтических исследований по причине высокой распространенности злокачественных заболеваний, неудовлетворительных результатов общепринятых стандартных методов лечения, высокой токсичности и быстрого выведения из крови при внутривенном введении большинства противоопухолевых веществ [1, 2]. Возможными путями решения данной проблемы является получение новых систем доставки лекарственных веществ с пролонгированным высвобождением, таких как полимерные гидрогели, мицеллы, микрокапсулы и наночастицы [3]. Особое место среди наночастиц, разрабатываемых

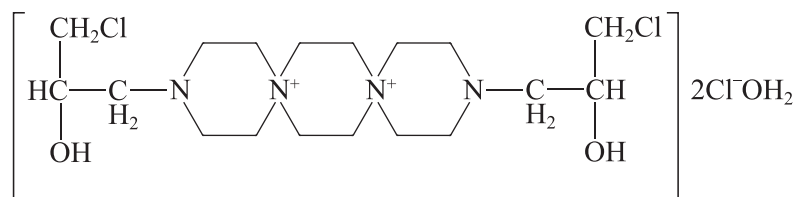
для лечения рака, занимают наночастицы селена, обладающие превосходной биодоступностью, высокой биологической активностью и низкой токсичностью [4]. Так, наноразмерный селен не только приостанавливает, но и предотвращает развитие злокачественных опухолей [5, 6].

Для получения наночастиц селена наиболее часто используется метод, в котором Na_2SeO_3 восстанавливается с помощью сильного восстановителя, в качестве которого обычно используются аскорбиновая кислота или цистеин [7, 8]. Для управления размерами образующихся в ходе восстановления наночастиц могут быть использованы обработка растворов ультразвуком, ультрафиолетовым, рентгеновским излу-

чением, токами высокой частоты, а также проведение процесса в присутствии полимерных стабилизаторов. [9, 10]. Среди большого разнообразия полимеров, которые могут использоваться для медико-биологических целей, наиболее перспективными являются полисахариды благодаря тому, что их макромолекулы не содержат структурных единиц, обуславливающих нежелательное воздействие на организм, достаточно легко модифицируются с образованием продуктов заданного состава и свойств, причем многие производные сами проявляют различные виды биологической активности [11–13]. В данной работе в качестве полимера для стабилизации наночастиц селена была выбрана натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, использование которой для данных целей практически не описано в литературе. Имеющиеся данные относятся к разбавленным растворам полисахари-

да и селенистой кислоты и не описывают физико-химических свойств получаемых наночастиц селена [14].

Системы, содержащие наночастицы селена, могут использоваться при создании противоопухолевых препаратов, характеризующихся пролонгированным действием и таргетной доставкой. Одним из действующих веществ, используемых в подобных препаратах, является проспидин — 3,12-бис(3-хлор-2-гидроксипропил)-3,12-диаза-6,9-дiazониадиспиро[5,2,5,2]-гексадекана дихлорид [15, 16]. Проспидин относится к классу полифункциональных молекул с тремя активными центрами: концевые парные радикалы γ -хлор- β -оксипропильные группы, диспиротрипиперазиниевая система и два четвертичных атома азота в диспиротрипиперазиниевой системе, служащей носителем концевых γ -хлор- β -оксипропильных групп:



Ранее нами были разработаны системы доставки проспидина пролонгированного действия на основе гидрогелей фосфата декстрана для местной терапии рака при лечении диссеминированных поражений брюшной полости [3]. Было показано, что сорбция проспидина модифицированным декстраном происходит как по распределительному механизму с образованием водородных связей, так и благодаря донорно-акцепторным взаимодействиям и ионному обмену [17].

Цель работы — формирование стабилизированных наночастиц селена в структуре полимерной матрицы — натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ), изучение их структуры и стабильности при хранении, а также процесса высвобождения действующего вещества из тройной нанокомпозитной системы модифицированный полисахарид–селен–проспидин.

Экспериментальная часть

Исходными материалами для исследования являлись селенит натрия (кат. № 214485), аскорбиновая кислота (кат. № 255564), гидроксид натрия (кат. № S5881), соляная кислота (кат. № 320331, 37%), азотная кислота (кат. № 438073, 70%), хлорная кислота (кат. № 244252, 70%), серная кислота

(кат. № 258105, 95.0–98.0%), пероксид водорода (кат. № 95321, $\geq 30\%$), муравьиная кислота (кат. № 695076, $\geq 96\%$), молибдат аммония (кат. № A1343), ванадат натрия (Sigma-Aldrich, кат. № 72060) и фармакопейная субстанция проспидин (УП «УНИТЕХПРОМ БГУ»). В качестве стабилизатора были использованы образцы Na-КМЦ (Sigma-Aldrich, кат. № 419303) со степенью замещения 0.85 и среднemasсовой молярной массой 250 000.

Для формирования наночастиц селена были выбраны 2–4%-ные водные растворы Na-КМЦ после удаления гелевой фракции посредством их центрифугирования при скорости 6000 об·мин⁻¹ в течение 30 мин. В освобожденные от гелевой фракции растворы Na-КМЦ при перемешивании были добавлены расчетные количества 0.01–0.10 М водных растворов Na₂SeO₃. К полученным растворам добавляли расчетные количества 0.05 М водного раствора аскорбиновой кислоты при температуре 50°C. Соотношение селенита натрия и аскорбиновой кислоты составляло 1:2. Для получения дисперсий наночастиц селена использовали ультразвуковое диспергирование раствора в процессе реакции восстановления. В результате реакции образовывались наночастицы селена красновато-оранжевого цвета.

Исследования элементного анализа полученных пленок Na-КМЦ, содержащих стабилизирован-

ные наночастицы селена, проводили с помощью настольного растрового электронного микроскопа JCM-6000PLUS Neoscope с энергодисперсионным спектрометром (JEOL Ltd). (Рис. 1. Дополнительные материалы) Оптические спектры поглощения растворов регистрировали в диапазоне длин волн 200–600 нм. Морфологию поверхностных слоев пленок изучали с помощью атомно-силового микроскопа AFM-5500 (Agilent). Измерения проводили в контактном режиме в атмосферных условиях с использованием кремниевых кантилеверов серии NSG 01. Рентгенофазовый анализ лиофилизированных образцов проводили с помощью дифрактометра Carl Zeiss ($\text{CuK}\alpha$ -излучение, Ni-фильтр, HZGb-4A). Размер частиц и их стабильность при хранении определяли при 25°C с помощью Zetasizer Nano ZSP (Brookhaven Instruments Corporation).

Для изучения высвобождения проспирина из системы, состоящей из стабилизированных Na-КМЦ наночастиц селена, в фосфатный буферный раствор с pH 7.4 добавляли проспирин в массовом соотношении наночастицы:противоопухолевое вещество = 2:1. После добавления проспирина раствор перемешивали в течение 1 ч. Далее раствор центрифугировали 20 мин при 8000 об·мин⁻¹. Полученный осадок, представляющий собой стабилизированные наночастицы селена с сорбированным проспиринем, количественно переносили в диализную целлофановую мембрану (Sigma-Aldrich, кат. № D9277), которая способна пропускать вещества с молекулярной массой менее 12 000 Да [15]. Мембрану помещали в 1 л фосфатного буферного раствора (pH 7.4, 20 мМ). Диализ проводили при постоянном перемешивании внешнего раствора (800 об·мин⁻¹). В контрольные промежутки

времени из емкости отбирали по 10 мл раствора с последующим добавлением эквивалентного объема фосфатного буфера. Отобранные пробы раствора использовали для определения количества высвободившегося проспирина методом Кьельдаля [17].

Обсуждение результатов

Восстановление селенита натрия аскорбиновой кислотой до наночастиц и их стабилизация в водных растворах полисахаридов на примере Na-КМЦ показаны на рис. 1. Проведение реакции без высокомолекулярного стабилизатора приводит к достаточно быстрому укрупнению частиц до микрометровых размеров [10].

Однородность формирующихся наночастиц по размерам достигается благодаря тому, что макромолекулы Na-КМЦ, обволакивая наночастицы селена, создают вокруг них заряженную оболочку, препятствующую их агрегации за счет сил электростатического отталкивания (рис. 1). При восстановлении оксида селена(IV) в присутствии водного раствора карбоксиметилцеллюлозы происходит изменение окраски коллоидного раствора от желтовато-оранжевого до красного, что свидетельствует о формировании наночастиц аморфного селена различных размеров.

Результаты исследования элементного анализа пленок Na-КМЦ (табл. 1), содержащих стабилизированные наночастицы селена, свидетельствуют о том, что повышение концентрации селенита натрия в исходном растворе приводит к увеличению содержания селена в образующихся стабилизированных наночастицах. Увеличение содержания селена может приводить к укрупнению наночастиц, что будет показано далее.

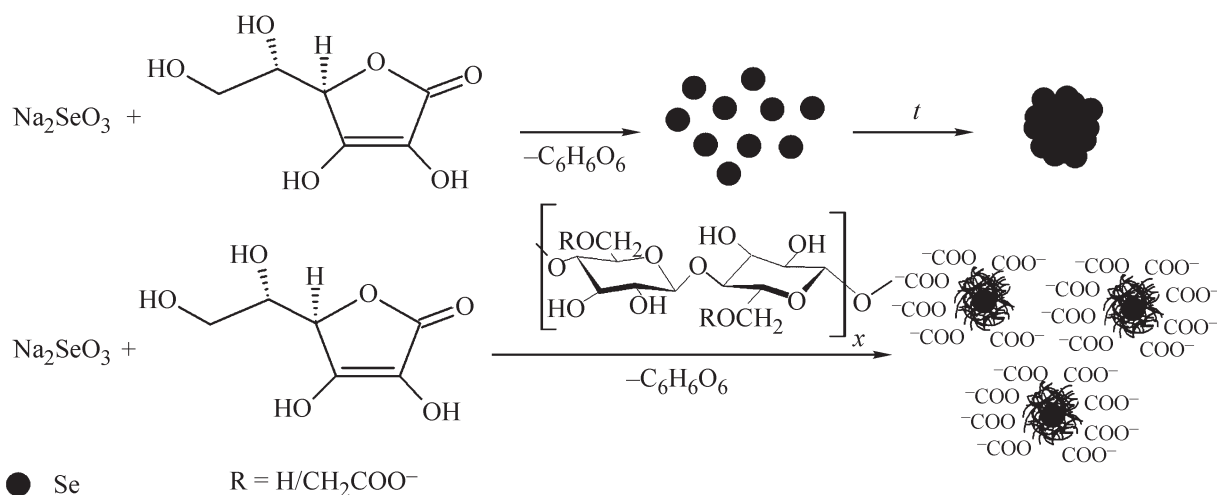


Рис. 1. Схема восстановления селенита натрия аскорбиновой кислотой и стабилизации образующихся наночастиц селена Na-карбоксиметилцеллюлозой.

Таблица 1

Данные элементного анализа пленки Na-КМЦ и стабилизированных наночастиц селена

Образец	Концентрация Na_2SeO_3 , ммоль·л ⁻¹	Массовое содержание элементов, %			
		C	O	Na	Se
Пленка Na-КМЦ	—	51.55	38.54	9.91	—
Наночастицы селена, стабилизированные Na-КМЦ	0.02	51.41	39.12	8.91	0.56
	0.05	51.76	39.44	8.13	0.67
	0.30	46.55	16.36	32.87	4.23

Однородность и размер полученных наночастиц селена оценивали с использованием УФ-спектроскопического метода (рис. 2). Аскорбиновая кислота имеет максимум поглощения при 245 нм, оксида селена(IV) — 205 нм [12, 13]. При введении в раствор 0.00079% наночастиц селена (рис. 2, кривая 3) в спектре появляется максимум при $\lambda = 266$ нм ($D = 2.02$), который свидетельствует о формировании кластеров димеризации частиц Se_8 , а в растворах, содержащих 0.00158% наночастиц селена (рис. 2, кривая 4), в спектре наблюдается резкое увеличение интенсивности полосы поглощения с максимумом при $\lambda = 268$ нм ($D = 2.90$), относящимся к наночастицам селена с размерами 4–15 нм [18, 19]. С увеличением концентрации селена до 0.00237% в растворах, подвергнутых химическому восстановлению, наблюдается умень-

шение интенсивности полос поглощения с максимумом при $\lambda = 266$ нм ($D = 2.36$) (рис. 2, кривая 5), что объясняется уменьшением количества наночастиц селена с размерами 5–25 нм. При дальнейшем увеличении содержания наночастиц селена в растворах Na-КМЦ на спектрах наблюдается уменьшение и расширение интенсивности полосы поглощения, а также сдвиг максимумов (рис. 2, кривые 6–11). Полная ширина на полувысоте полосы для растворов в интервале концентраций 0.00079–0.00237% составляет всего около 50 нм. Это свидетельствует о том, что наночастицы относительно однородны [18].

Изучение топографии поверхности тонких пленок Na-КМЦ, содержащих стабилизированные наночастицы селена, проводили методом атомно-силовой микроскопии (АСМ). (Рис. 2. Дополнительные ма-

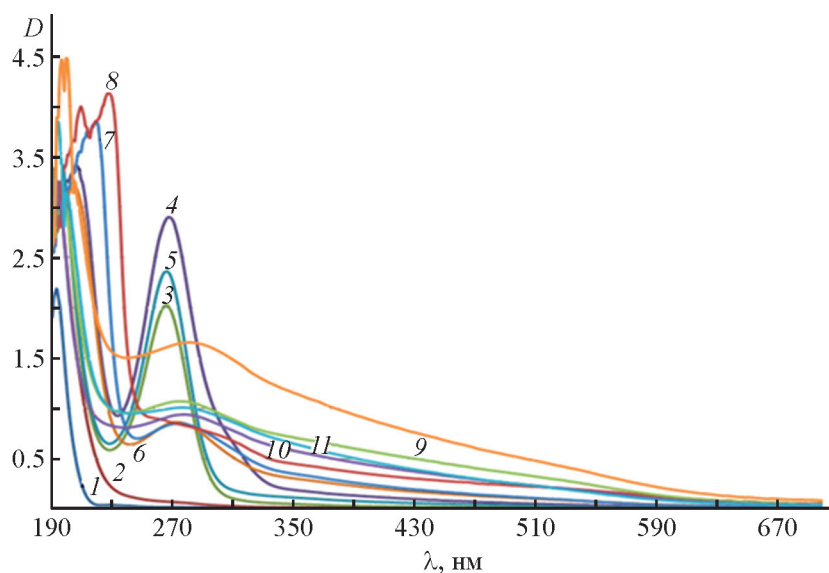


Рис. 2. Спектры поглощения растворов Na-карбоксиметилцеллюлозы, содержащих селен.

1 — раствор Na-карбоксиметилцеллюлозы; растворы, содержащие: 2 — 0.00474% Se^{4+} , 3 — 0.00079% Se^0 ($\lambda = 266$ нм, $D = 2.02$), 4 — 0.00158% Se^0 ($\lambda = 268$ нм, $D = 2.90$), 5 — 0.00237% Se^0 ($\lambda = 266$ нм, $D = 2.36$), 6 — 0.00316% Se^0 ($\lambda = 274$ нм, $D = 0.86$), 7 — 0.00632% Se^0 ($\lambda = 274$ нм, $D = 0.86$), 8 — 0.00948% Se^0 ($\lambda = 274$ нм, $D = 0.85$), 9 — 0.0126% Se^0 ($\lambda = 274$ нм, $D = 1.07$), 10 — 0.0158% Se^0 ($\lambda = 274$ нм, $D = 0.94$), 11 — 0.0237% Se^0 ($\lambda = 274$ нм, $D = 1.01$), 12 — 0.0316% Se^0 ($\lambda = 282$ нм, $D = 1.66$).

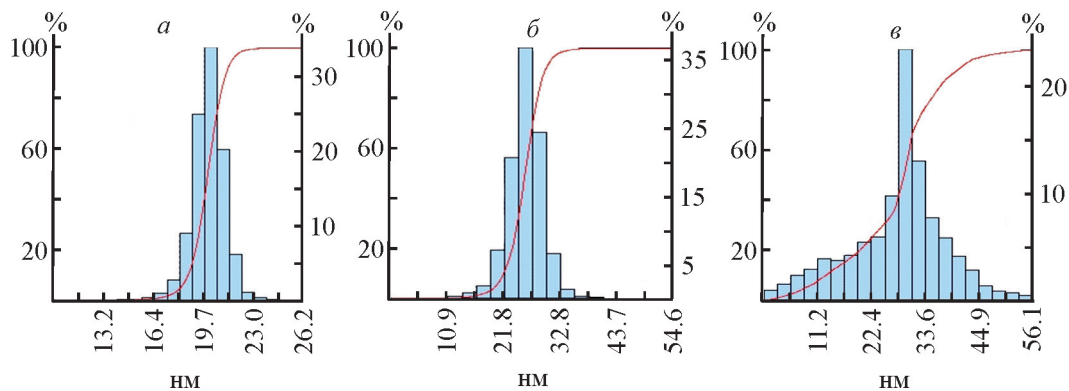


Рис. 3. Распределение наночастиц селена по размерам на пленках Se^0 -карбоксиметилцеллюлоза с различным содержанием селена (%): *a* — 0.56, *б* — 0.67, *в* — 4.23.

териалы) Распределение частиц Se на поверхности пленки — равномернохаотичное. Поскольку методом АСМ фиксируется только часть частицы, выступающей над поверхностью пленки (покрытия), точно определить ее диаметр затруднительно [20]. В связи с этим был использован метод динамического рассеяния света (рис. 3). Из полученных данных видно, что при низком содержании селена (0.56%) образуются сферические монодисперсные наночастицы селена с размерами 8–23 нм (рис. 3, *a*). С увеличением концентрации оксида селена в растворах Na-КМЦ наблюдается увеличение размеров сферических наночастиц до 9–42 нм при содержании селена 0.67% и 5–60 нм при содержании 4.23% (рис. 3, *б*, *в*).

Нестабилизированные наночастицы являются высококристаллическими образцами, о чем свидетельствует тот факт, что их рентгенограммы содержат дифракционные пики, соответствующие кристаллическим плоскостям селена (рис. 4) [21]. В рентгенограммах стабилизированных наночастиц резких брэгговских отражений не наблюдалось, за исключением широкого пика при углах 2θ 20–30°, что подтверждает рентгеноаморфность наночастиц.

Стабильность образующихся в растворах Na-КМЦ наночастиц селена при хранении была исследована путем регистрации изменений размера и дзета-потенциала частиц в течение 28 сут. За изученный период времени произошло незначительное увеличение ширины распределения размеров наночастиц, при этом отклонение среднего размера в сторону его увеличения составило менее 10%, что подтверждает высокую стабильность наночастиц селена при проведении их синтеза в растворах Na-КМЦ. Исследование изменения размера нестабилизированных частиц (рис. 5, *г*, *е*) показало, что их диаметр значительно увеличивается при хранении и превышает 1 и 10 мкм после 1 и 2 сут хранения соответственно. В отсут-

ствии стабилизатора распределение наночастиц по размерам более широкое, чем при проведении синтеза в присутствии полимера (рис. 5, *а*, *в*).

Несмотря на то что значения дзета-потенциалов сохраняются при хранении наночастиц, нестабилизированные наночастицы имеют значительно более низкое абсолютное значение дзета-потенциала в сравнении со стабилизированными наночастицами, в результате чего происходит агрегация наночастиц, полученных без использования Na-КМЦ (табл. 2).

Кинетика высвобождения действующих веществ из систем их доставки является одним из наиболее важных параметров пролонгированной лекарственной формы и может оказывать решающее влияние на фармакокинетику препарата, его эффективность. В водных средах проспидин характеризуется высокой устойчивостью и ионизированностью в широком

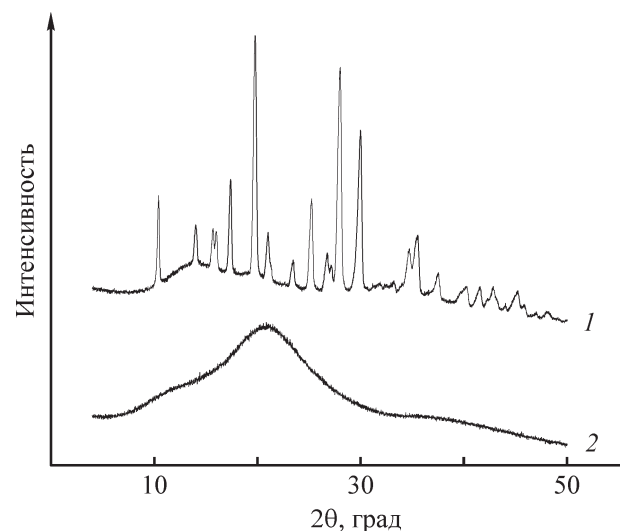


Рис. 4. Рентгенофазовый анализ наночастиц селена без стабилизатора (1) и стабилизированных Na-карбоксиметилцеллюлозой (2).

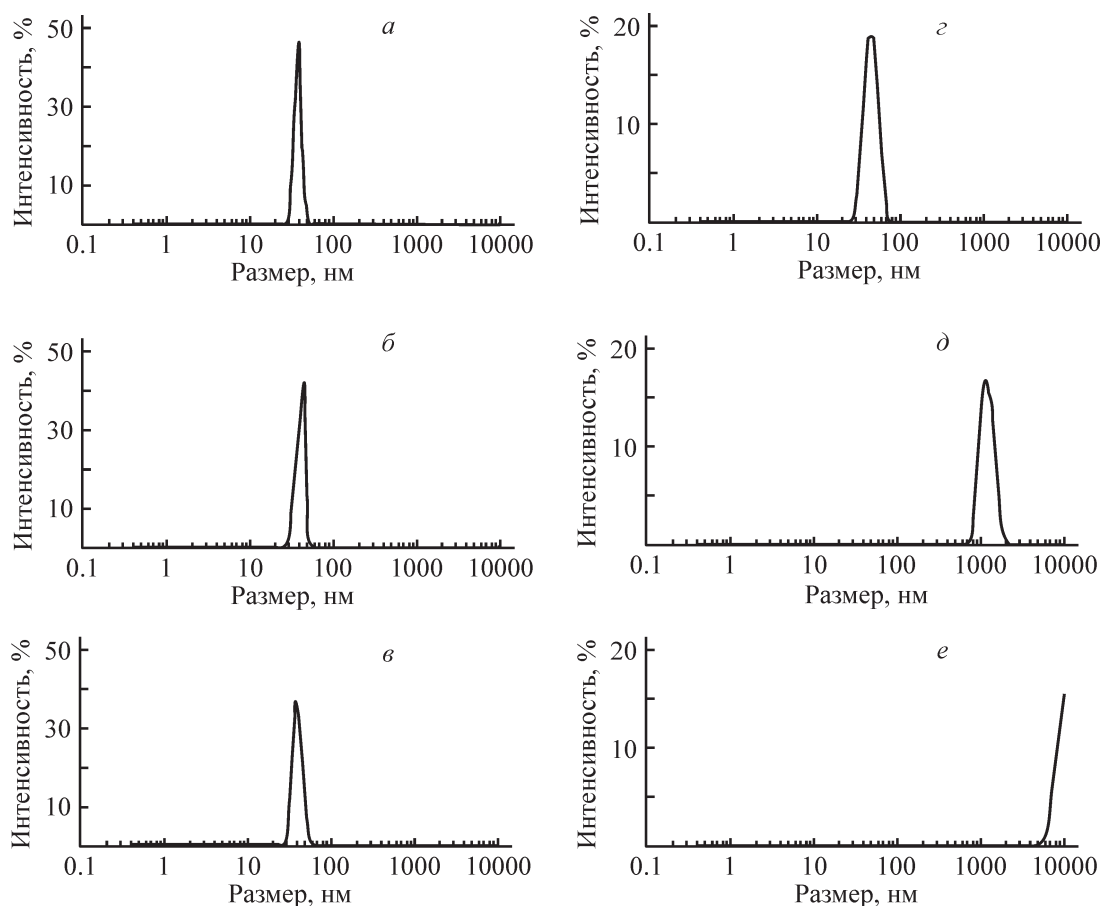


Рис. 5. Изменение размеров стабилизированных Na-карбоксиметилцеллюлозой частиц селена (*a* — после 1-го часа, *б* — 7 сут, *в* — 28 сут хранения) и полученных без использования стабилизатора (*г* — после 1-го часа, *д* — 1 сут, *е* — 2 сут хранения).

диапазоне значений pH [15], что делает возможным сорбцию цитостатика за счет электростатических взаимодействий с отрицательно заряженной Na-КМЦ. На рис. 6 показано, что иммобилизация проспирина на наночастицах приводила к значительному пролонгированию высвобождения действующего вещества. Начальный этап процесса, составляющий около 8 ч, характеризуется наибольшей скоростью высвобождения, однако за указанный период высвобождается менее 20% проспирина. Далее скорость высвобождения значительно снижается и обуслов-

лена диффузией противоопухолевого вещества, взаимодействующего с Na-КМЦ посредством водородных связей и донорно-акцепторных взаимодействий. Таким образом, высвобождение проспирина из систем, содержащих стабилизированные Na-КМЦ наночастицы селена, имеет пролонгированный характер и характеризуется отсутствием начального значительного выброса сорбированного вещества, зачастую имеющего место при использовании систем доставки действующих веществ на основе полиэлектролитов [3, 22].

Таблица 2

Электрокинетический потенциал на поверхности наночастиц селена

Наночастицы селена	Дзета-потенциал, мВ		
	спустя 5 мин с момента получения	спустя 1 сут с момента получения	спустя 2 сут с момента получения
Стабилизированные	-24.6 ± 1.6	-25.6 ± 2.1	-24.4 ± 1.9
Без стабилизатора	-6.9 ± 2.5	-7.1 ± 2.2	-6.4 ± 2.4

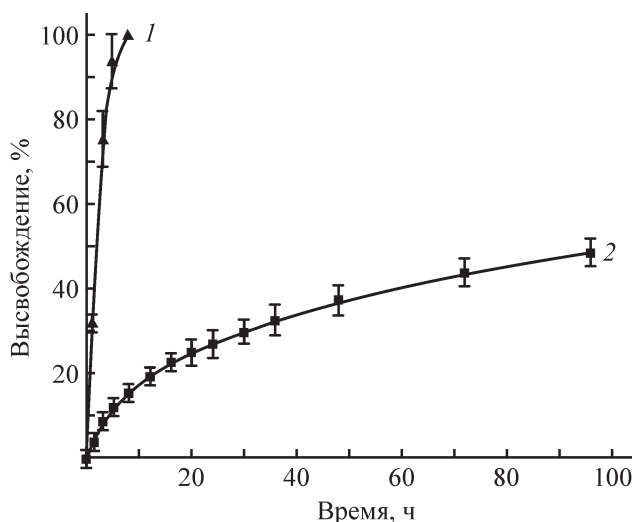


Рис. 6. Кинетические кривые высвобождения проспицина из водного раствора (1) и наночастиц селена, стабилизированных Na-карбоксиметилцеллюлозой (2).

Выводы

В статье исследовано получение стабилизированных наночастиц селена путем химического восстановления катионов селена аскорбиновой кислотой в растворах Na-КМЦ. Методами УФ-спектроскопии и динамического рассеяния света установлено, что размеры наночастиц селена изменяются в зависимости от условий реакции восстановления. Проведенное изучение изменения размеров стабилизированных Na-КМЦ и полученных без использования стабилизатора частиц селена показало высокую стабильность Se-КМЦ частиц и быструю агрегацию нестабилизированных образцов. При использовании полученных наночастиц в качестве носителя проспицина показано значительное пролонгирование высвобождения цитостатика и отсутствие начального выброса сорбированного вещества.

Финансирование работы

Работа выполнена при финансовой поддержке проекта Фонда поддержки фундаментальных исследований Академии наук Республики Узбекистан, Т.1-18 «Выявление закономерностей формирования наночастиц селена в структуре полимера для создания оригинальных противоопухолевых препаратов» и международного проекта Узбекистан–Беларусь при финансовой поддержке Министерства инновационного развития Республики Узбекистан и Министерства образования Республики Беларусь «Создание полимерных форм лекарственных средств для лечения онкологических заболеваний на основе

наночастиц селена, стабилизированных на биоразлагаемых полимерных подложках природного происхождения».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Информация о вкладе авторов

Х. Э. Юнусов, А. А. Сарымсаков, Т. Л. Юркштович и С. О. Соломевич разработали план эксперимента; Х. Э. Юнусов, А. В. Кохан и Н. К. Юркштович синтезировали наночастицы в присутствии Na-КМЦ и без использования стабилизатора; Ф. М. Туракулов и С. Ш. Рашидова методом УФ-спектроскопии провели исследование синтеза наночастиц селена; Х. Э. Юнусов выполнил исследование размера частиц методом атомно-силовой микроскопии; П. М. Бычковский и Н. В. Голуб изучили стабильность покрытых Na-КМЦ наночастиц; А. В. Кохан, В. А. Алиновская и С. О. Соломевич провели изучение высвобождения проспицина из наночастиц; Х. Э. Юнусов и С. О. Соломевич участвовали в написании текста статьи.

Информация об авторах

Юнусов Хайдар Эргашович, д.т.н.,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4646-7859>
Сарымсаков Абдушкур Абдухалилович, проф.,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4562-7280>
Туракулов Фозил Мамарайим,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3065-6401>
Рашидова Сайёра Шарафовна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3104-6004>
Юркштович Татьяна Лукинична, к.х.н., доцент,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4531-1342>
Кохан Анастасия Владимировна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8769-5746>
Юркштович Николай Константинович, к.х.н.,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6474-8972>
Алиновская Валентина Александровна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9792-1441>
Бычковский Павел Михайлович, к.х.н., доцент,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2356-4779>
Голуб Наталья Васильевна, к.х.н.,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7379-2921>
Соломевич Сергей Олегович, к.х.н.,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9053-4855>

Список литературы

- [1] *Ibrahim O. M., El-Deeb N. M., Abbas H., Elmasry S. M., El-Aassar M. R.* Alginate based tamoxifen/metal dual core-folate decorated shell: Nanocomposite targeted therapy for breast cancer via ROS-driven NF- κ B pathway modulation // *Int. J. Biol. Macromol.* 2020. V. 146. P. 119–131. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.12.266>
- [2] *Ganipineni L. P., Danhier F., Pr eat V.* Drug delivery challenges and future of chemotherapeutic nanomedicine for glioblastoma treatment // *J. Controlled Release.* 2018. V. 281. P. 42–57. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.05.008>
- [3] *Solomevich S. O., Bychkovsky P. M., Yurkshtovich T. L., Golub N. V., Mirchuk P. Y., Revtovich M. Y., Shmak A. I.* Biodegradable pH-sensitive prospidine-loaded dextran phosphate based hydrogels for local tumor therapy // *Carbohydr. Polym.* 2019. V. 226. ID 115308. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115308>
- [4] *Wu H., Li X., Liu W., Chen T., Li Y., Zheng W., Wing-Yin Man C., Wong M.-K., Wong K.-H.* Surface decoration of selenium nanoparticles by mushroom polysaccharides–protein complexes to achieve enhanced cellular uptake and antiproliferative activity // *J. Mater. Chem.* 2012. V. 22. P. 9602–9610. <https://doi.org/10.1039/C2JM16828F>
- [5] *Shuang Li, Fuling Bian, Ling Yue, Hua Jin, Zongguo Hong, Guangwen Shu.* Selenium-dependent antitumor immunomodulating activity of polysaccharides from roots of *A. membranaceus* // *Int. J. Biol. Macromol.* 2014. V. 69. P. 64–72. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.05.020>
- [6] *Cui D., Ma J., Liang T., Sun L., Meng L., Liang T., Li Q.* Selenium nanoparticles fabricated in laminarin polysaccharides solutions exert their cytotoxicities in HepG₂ cells by inhibiting autophagy and promoting apoptosis // *Int. J. Biol. Macromol.* 2019. V. 137. P. 829–835. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.07.031>
- [7] *Li H., Liu D., Li S., Xue C.* Synthesis and cytotoxicity of selenium nanoparticles stabilized by α -D-glucan from *Castanea mollissima* Blume // *Int. J. Biol. Macromol.* 2019. V. 129. P. 818–826. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.02.085>
- [8] *Asghari-Paskiabi F., Imani M., Razzaghi-Abyaneh M., Rafii-Tabar H.* *Fusarium oxysporum*, a bio-factory for nano selenium compounds: Synthesis and characterization // *Sci. Iran.* 2018. V. 25. N 3. P. 1857–1863. <https://doi.org/10.24200/SCI.2018.5301.1192>
- [9] *Tang S., Wang T., Jiang M., Huang C., Lai C., Fan Y., Yong Q.* Construction of arabinogalactans/selenium nanoparticles composites for enhancement of the antitumor activity // *Int. J. Biol. Macromol.* 2019. V. 128. P. 444–451. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.01.152>
- [10] *Liu L., Xiao Z., Niu S., He Y., Wang G., Pei X., Tao W., Wang M.* Preparation, characteristics and feeble induced-apoptosis performance of non-dialysis requiring selenium nanoparticles@chitosan // *Mater. Des.* 2019. V. 182. ID 108024. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2019.108024>
- [11] *Юркитович Т. Л., Голуб Н. В., Соломевич С. О., Костерова Р. И., Юркитович Н. К., Алиновская В. А., Бычковский П. М.* Кислотно-основные свойства и биологическая активность фосфата крахмала в форме микрогелей // *Коллоид. журн.* 2019. Т. 81. № 3. С. 401–408. <https://doi.org/10.1134/S0023291219030169> [*Yurkshtovich T. L., Golub N. V., Solomevich S. O., Kosterova R. I., Yurkshtovich N. K., Alinovskaya V. A., Bychkovsky P. M.* Acid-basic properties and biological activity of starch phosphate in the form of microgels // *Colloid J.* 2019. V. 81. N 3. P. 329–336. <https://doi.org/10.1134/S1061933X19030165>].
- [12] *Haroon M., Wang L., Yu H., Ullah R. S., Zain-ul-Abdin, Khan R. U., Chen Q., Liu J.* Synthesis of carboxymethyl starch-g-polyvinylpyrrolidones and their properties for the adsorption of Rhodamine 6G and ammonia // *Carbohydr. Polym.* 2018. V. 186. P. 150–158. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.01.052>
- [13] *Yang X., Shi X., D'arcy R., Tirelli N., Zhai G.* Amphiphilic polysaccharides as building blocks for self-assembled nanosystems: Molecular design and application in cancer and inflammatory diseases // *J. Controlled Release.* 2018. V. 272. P. 114–144. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.12.033>
- [14] *Zhang S.-Y., Zhang J., Wang H.-Y., Chen H.-Y.* Synthesis of selenium nanoparticles in the presence of polysaccharides // *Mater. Lett.* 2004. V. 58. N 21. P. 2590–2594. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2004.03.031>
- [15] *Соломевич С. О., Бычковский П. М., Юркитович Т. Л., Голуб Н. В.* Исследование влияния свойств полимерной сетки гидрогелей модифицированного декстрана на кинетику высвобождения противоопухолевого вещества проспидина // *ЖПХ.* 2016. Т. 89. № 8. С. 17–24 [*Solomevich S. O., Bychkovskii P. M., Yurkshtovich T. L., Golub N. V.* Influence of the properties of modified dextran hydrogel polymer network on the kinetics of the release of prospidin antitumor agent // *Russ. J. Appl. Chem.* 2016. V. 89. N 8. P. 1302–1308. <https://doi.org/10.1134/S1070427216080140>].
- [16] *Solomevich S. O., Cherkasova A. V., Salamevich D. A., Aharodnikau U. E., Bychkovsky P. M., Yurkshtovich T. L.* Millimeter-sized chitosan/dextran phosphate capsules and calcium/dextran phosphate beads for regulating prospidine release // *Mater. Lett.* 2021. V. 293. ID 129720.

- [17] Юркитович Т. Л., Соломевич С. О., Голуб Н. В., Алиновская В. А., Костерова Р. И., Бычковский П. М., Кладиев А. А. Сорбция противоопухолевого препарата проспидина на микрогелях фосфатов полисахаридов // Коллоид. журн. 2014. Т. 76. № 5. С. 679–688 [Yurkshovich T. L., Solomevich S. O., Golub N. V., Alinovskaya V. A., Kosterova R. I., Bychkovskii P. M., Kladiev A. A. Sorption of the antitumor drug prospidinum on microgels of polysaccharide phosphates // Colloid J. 2014. V. 76. N 5. P. 628–636. <https://doi.org/10.1134/S1061933X14050172>].
- [18] Bartosiak M., Giersz J., Jankowski K. Analytical monitoring of selenium nanoparticles green synthesis using photochemical vapor generation coupled with MIP-OES and UV-Vis spectrophotometry // Microchem. J. 2019. V. 145. P. 1169–1175. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2018.12.024>
- [19] Scott R., MacPherson A., Yates R. W., Hussain B., Dixon J. The effect of oral selenium supplementation on human sperm motility // Brit. J. Urol. 1998. V. 82. N 1. P. 76–80. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1998.00683.x>
- [20] Потанов А. Л., Иванова Н. А., Агабеков В. Е. Морфология серебряных наночастиц, сформированных в поливинилспиртовой пленке // Полимер. материалы и технологии. 2016. Т. 2. № 3. С. 24–29.
- [21] Rajagopal G., Nivetha A., Ilango S., Muthudevi G. P., Prabha I., Arthimanju R. Phytofabrication of selenium nanoparticles using *Azolla pinnata*: Evaluation of catalytic properties in oxidation, antioxidant and antimicrobial activities // J. Environ. Chem. Eng. 2021. V. 9. N 4. ID 105483. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2021.105483>.
- [22] Hanna D. H., Lotfy V. F., Basta A. H., Saad G. R. Comparative evaluation for controlling release of niacin from protein- and cellulose-chitosan based hydrogels // Int. J. Biol. Macromol. 2020. V. 150. P. 228–237. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.02.056>
-