

## **An overview of the applications of selenium nanoparticles in the biological sciences**

**Soltani L<sup>1\*</sup>, Ghaneialvar H<sup>2</sup>**

1- Department of Animal Sciences, College of Agriculture and Natural Resources, Razi University, Kermanshah, I.R. Iran.

2- Department of Biotechnology and Medical Plants Research Center, Ilam University of Medical Science, Ilam, I.R. Iran.

Received: 2020/11/1| Accepted: 2021/04/7

### **Abstract**

**Background:** In recent decades with the advent of nanotechnology, use of nanoparticles has been increased due to increased bioavailability, improved targeted treatment, and reduced toxicity. Selenium is a trace essential element in bodies of humans and animals. This element is found in the structure of numerous enzymes playing various roles in the body of organisms. Under different conditions, several effects have been reported for selenium nanoparticles, the main objective of this study was to evaluate different researches related to using selenium nanoparticles as anti-cancer, stem cell differentiation, wound healing, and dis-infection agent, also nutrition and reproduction performances.

**Materials and Methods:** In this study, we present a summary of studies on the effects of selenium nanoparticles in various conditions, including differentiation, anti-cancer, anti-infective and wound healing effects, also nutritional and reproductive performances.

**Results:** Different forms of selenium have been used in various studies. However, in most studies, selenium nanoparticles show less toxicity than its salt forms (Sodium Selenate, Sodium Selenite, Selenium Dioxide and Selenous Acid). Positive effects have been observed in inhibiting the proliferation of cancer cells and wound infection, improving nutritional and reproduction performances.

**Conclusion:** It seems that due to the lower toxicity and greater bio-availability of selenium nanoparticles, it can be used instead of its salt forms.

**Keywords:** Selenium, Nanoparticles, Neoplasms, Wound healing, Cell differentiation, Nutritional sciences

**\*Corresponding Author.**

**Email:** Leilasoltani7@yahoo.com

**Tel:** 00989372725987

**Fax:** 0098 838321083

Conflict of Interests:*No*

*Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, October, 2021; Vol. 25, No 4, Pages 1130-1143*

**Please cite this article as:** Soltani L, Ghaneialvar H. An overview of the applications of selenium nanoparticles in the biological. *Feyz* 2021; 25(4):1130-43 .

# مروری بر کاربردهای نانوذره سلنیوم در علوم زیستی

لیلا سلطانی<sup>۱\*</sup>، حوری قانعی الوار<sup>۲</sup>

## خلاصه

**سابقه و هدف:** در دهه‌های اخیر با ظهور نانو تکنولوژی، استفاده از نانوذرات به‌خاطر افزایش فعالیت زیستی، بهبود هدفمند درمان و کاهش سمیت، افزایش یافته است. سلنیوم، یکی از عناصر ضروری در بدن جانداران است. این عنصر در ساختار آنزیم‌های متعددی که نقش‌های مختلفی را در بدن موجود زنده ایفا می‌کنند، وجود دارد. اثرات متعددی برای نانوذرات سلنیوم در شرایط مختلف گزارش شده است. هدف از این مطالعه، بررسی مطالعاتی است که نانوذره سلنیوم را به‌عنوان عامل ضدسرطانی، تمایز سلول‌های بنیادی، ترمیم و کاهش عفونت‌های زخم و همچنین عملکرد تغذیه و تولیدمثل مورد ارزیابی قرار داده است.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه، به ارائه خلاصه‌ای از مطالعات انجام‌شده در ارتباط با اثر نانوذره سلنیوم در شرایط مختلف، از جمله: اثرات تمایزی، ضدسرطانی، ضد عفونت و ترمیم زخم، همچنین عملکرد تغذیه‌ای و تولیدمثل پرداخته شده است.

**نتایج:** در مطالعات مختلف، اشکال مختلفی از سلنیوم استفاده شده است. اما در اکثر مطالعات با توجه به این‌که نانوذره سلنیوم نسبت به اشکال نمکی (سلنیت سدیم، سلنات سدیم، سلنیوم دی‌اکسید، سلنوس اسید) سمیت کمتری نشان می‌دهد؛ اثرات مثبت و تأثیر آن بر مهار رشد سلول‌های سرطانی و آلودگی‌های عفونی زخم، بهبود عملکرد تغذیه‌ای و تولیدمثل مشاهده شده است.

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد با توجه به سمیت کمتر و قابلیت دسترسی زیستی بیشتر نانوذره سلنیوم می‌توان آن را جایگزین اشکال نمکی‌اش نمود.

**واژگان کلیدی:** سلنیوم، نانوذرات، سرطان، ترمیم زخم، تمایز سلول، علم تغذیه

دو ماه‌نامه علمی - پژوهشی فیض، دوره بیست و پنجم، شماره ۴، مهر-آبان ۱۴۰۰، صفحات ۱۱۴۳-۱۱۳۰

## مقدمه

سلنیوم عنصر ضروری در بدن بوده که کمبود آن در بدن می‌تواند مشکلات جدی برای فرد ایجاد کند و در موارد شدید می‌تواند حتی کشنده باشد. سلنیوم در حدود ۱۸۱۸ توسط فردی موسوم به Jacob Berzelius کشف شد. این عنصر به هر دو شکل آلی و معدنی وجود دارد. سلنیت ( $Se^{4+}$ )، سلنات ( $Se^{6+}$ ) و سلنید ( $Se^{2+}$ ) سه فرم معدنی سلنیوم هستند که در زمین یافت می‌شوند. سلنیوم در ساختار ترکیبات اسیدآمینو سلنوسیتئین در سنتز سلنوآنزیم‌های متعددی از قبیل گلوکاتیون پراکسیداز [۸،۷]، یدوتیرونین دی‌یدویناز (تنظیم‌کننده فعالیت هورمون تیروئید) و تیورودوکسین ردوکتازها (سیستم‌های آنتی‌اکسیداتی احیاکننده) [۹] مشارکت دارد. یکی از مکانیسم‌هایی که به‌وسیله آن سلنیوم اثرات سودمند خود را بر سلامتی اعمال می‌کند، احتمالاً از طریق سلنو پروتئین‌ها است. در مقایسه با آنزیم‌هایی که به‌خوبی تعیین ویژگی شده‌اند، عملکردهای بسیاری از سلنو پروتئین‌ها ناشناخته مانده است [۱۰]. همچنین، سلنیوم جایگزین سولفور در متیونین به شکل سلنومتیونین شده که می‌تواند به‌طور غیراختصاصی در پروتئین‌ها گنجانیده شود [۱۱]. علاوه بر این، فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی و ضدسرطانی برای ترکیبات با وزن مولکولی پایین حاوی سلنیوم گزارش شده است [۱۲].

نانو تکنولوژی پیشرفت علوم با هدف دست‌کاری مولکول‌ها در سطح اتمی، تولید مواد و ابزارهایی با ویژگی‌های منحصربه‌فرد است [۱-۳]. نانو تکنولوژی با ذراتی ریزتر از ابعاد میکرو، حداقل در یک بُعد کمتر از ۱۰۰ نانومتر، سروکار دارد. برخی استفاده‌های نانوذرات در تغذیه، تولیدمثل و پزشکی بالینی تأیید شده، این ترکیبات استفاده‌های بسیاری در مراحل مختلف نمو دارند [۴،۵]. امروزه نانوذرات به روش‌های مختلف بیولوژیکی، فیزیکی و شیمیایی سنتز می‌شوند (شکل شماره ۱). روش‌های مختلفی نیز جهت شناسایی این نانوذرات وجود دارد (شکل شماره ۲) که از آن جمله می‌توان به طیف‌سنجی مرئی - فرابنفش، پراش پرتو ایکس، طیف‌سنجی مادون قرمز، پراکندگی نوری دینامیک (DLS)، پتانسیل زتا، میکروسکوپ الکترونی روبشی و پراکندگی اشعه ایکس و میکروسکوپ الکترونی عبوری اشاره کرد [۶].

۱. استادیار، گروه علوم دامی، پردیس کشاورزی و منابع طبیعی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران

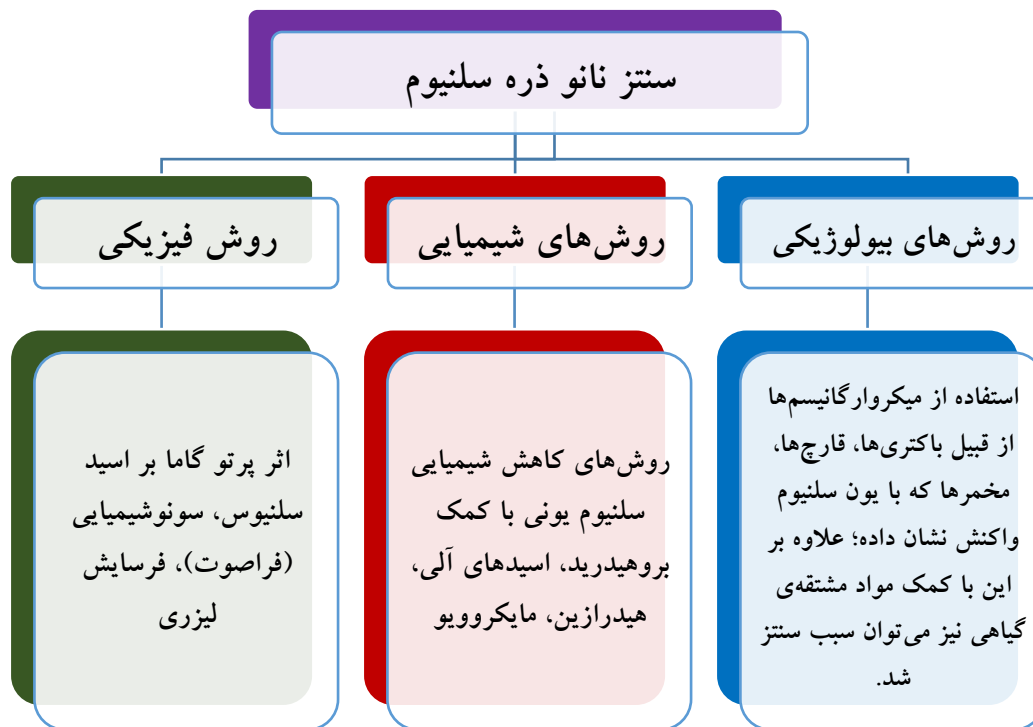
۲. استادیار، مرکز تحقیقات زیست فناوری و گیاهان دارویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

**نشانی نویسنده مسئول:** کرمانشاه، دانشگاه رازی، پردیس کشاورزی و منابع طبیعی، گروه علوم دامی

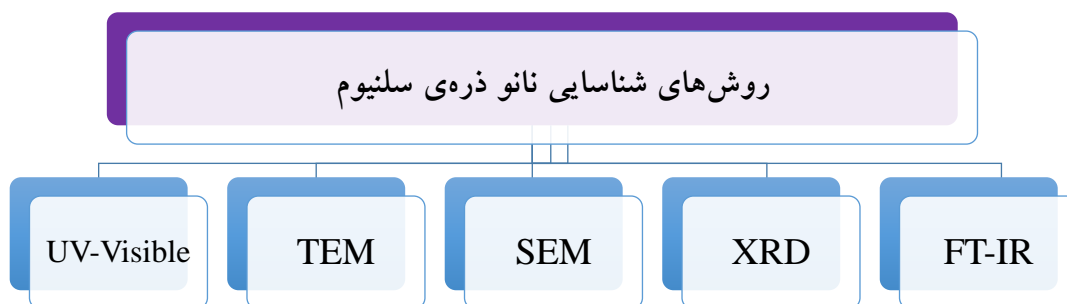
تلفن: ۰۹۳۷۲۷۲۵۹۸۷ | دورنویس: ۰۸۳۸۳۲۱۰۸۳

پست الکترونیک: leilasoltani7@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۸/۱۱ | تاریخ پذیرش نهایی: ۱۴۰۰/۱/۱۸



شکل شماره ۱- روش های سنتز نانوذره سلنیوم



شکل شماره ۲- ابزارهای مورد نیاز جهت شناسایی نانوذره سلنیوم

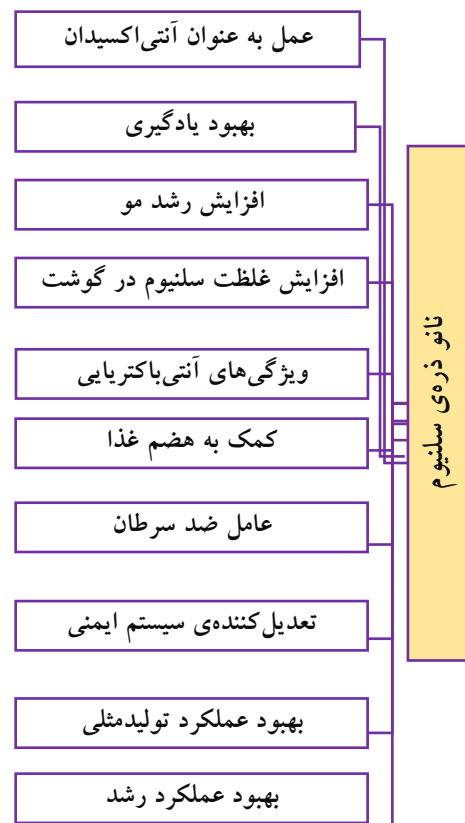
گلوپروتئین هیدروپراکسیدهای مختلف می باشد [۷]. نقش فیزیولوژیکی عمده گلوپروتئین پراکسیداز حفظ سطح مناسبی از هیدروژن پراکسید داخل سلول است که پس از آن، آسیب ناشی از عملکرد رادیکال های آزاد کاهش پیدا می کند. گلوپروتئین پراکسیداز به عنوان دومین خط دفاعی علیه هیدروژن پراکسیدهای ایجاد شده است که می تواند آسیب های غشایی و سایر ساختارها را کاهش دهد [۱۴]. سلنیوم جزئی از گلوپروتئین پراکسیداز است که به طور سینرژیک با توکوفرول، در تنظیم پراکسیداسیون لیپیدی مشارکت دارد. آنزیم گلوپروتئین پراکسیداز به دو شکل وجود دارد: یکی وابسته

سطوح مصرف کم و خیلی کم سلنیوم در انسان با مشکلات وسیعی از قبیل بیماری های قلبی، سیستمیک فیبروزیس و انواع متعددی از سرطان ها در ارتباط است. فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی به وسیله فاکتورهای ریزمغذی مدیریت می شود. عناصری نظیر منگنز، آهن، سلنیوم، مس و روی به عنوان کوفاکتورهای ضروری در تنظیم عملکرد آنزیم های آنتی اکسیدانی نقش دارند [۱۳]. خانواده گلوپروتئین پراکسیداز شامل ایزوزیم های گلوپروتئین پراکسیداز، Se-P، Se-W، Se-T2، Se-T، Se-Pb و دروزوفیلا BthD هست، عملکرد این ایزوزیم ها در پستانداران کاتالیز واکنش های تجزیه وابسته به

سلول‌های بنیادی بالغ (چند توان) و سلول‌های بنیادی تک‌توان تقسیم می‌شوند [۱۶-۲۰]. به‌خاطر توانایی بالای تمایز، این سلول‌ها می‌توانند برای سلول‌درمانی مورد استفاده قرار گیرند. برای این منظور مطالعات بسیاری به بررسی تحقیقات بر روی این سلول‌ها پرداخته است. جلالی و همکاران در سال ۲۰۱۹، اثر نانوذرات سلنیوم را بر روی مارکرهای مولکولی سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونی مورد ارزیابی قرار دادند و برای این منظور آن‌ها غلظت‌های مختلف این نانوذره را به جیره خروس‌های گله مادر گوشتی اضافه کردند. در پایان دوره آزمایشی پنج هفته‌ای حیوانات را کشتند و نمونه‌برداری از بافت بیضه آن‌ها صورت گرفت. بیشترین میزان بیان ژن‌های اینتگرین بتا ۱، *thy-1* (CD90) و *Nanog* مربوط به گروه تغذیه‌شده با ۰/۶۰ میلی‌گرم در کیلوگرم نانوسلنیوم در مقایسه با ۰/۳ میلی‌گرم در کیلوگرم جیره سلنیت سدیم بود [۲۱]. نانوذره سلنیوم لود شده با ruthenium و نانوذره سلنیوم لود شده با سیتریک‌اسید توانایی جذب داشته که سبب تسریع القای تمایز در سلول‌های بنیادی مزانشیمی به سمت سلول‌های استئوبلاست شده بود. همچنین در این مطالعه اظهار شده بود که میزان تمایز به سلول‌های چربی کمتر از سلول‌های استخوانی بوده است. در حقیقت میزان بیان فاکتورهای نسخه‌برداری تمایز به سلول‌های استخوانی افزایش و بیان فاکتورهای نسخه‌برداری تمایز به سلول‌های چربی کاهش نشان می‌داد. هر دو نوع نانوذره سلنیوم اثر خود را از طریق فعال‌سازی چرخه هدایتی BMP وابسته به Smad اعمال کرده بودند [۲۲]. در مطالعه دیگری که توسط Kim و همکاران انجام شده، از نانوذرات سلنیوم در ابعاد ۱۰۰ تا ۲۰۰ نانومتر، در راستای تمایز به استخوان مورد استفاده قرار دادند و تأثیر مثبت آن را مشاهده کردند [۲۳]. کریپت‌های روده دارای سلول‌هایی هستند که فعالیت خودنوزایی و تمایز را نشان می‌دهند. در حقیقت آن‌ها دسته‌ای از سلول‌های بنیادی بالغ هستند. کریپت‌های روده ظرفیت خودنوزایی قابل‌ملاحظه‌ای در پی آسیب سیتوتوکسیک و DNA یا جراحی از خود نشان می‌دهند [۲۴]. افزودن نانوذره سلنیوم با اندازه ۹۰ نانومتر به محیط کشت کریپت‌های جداشده از ناحیه دوازده روده جوجه‌ها برای زمان‌های متفاوت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت با غلظت ۵۰ میکروگرم در میلی‌لیتر، سبب افزایش بیان ژن موسین شد که در هضم و جذب مواد مغذی تأثیرگذار است [۲۵]. مطالعات اندکی به بررسی نقش تمایز سلول‌های بنیادی تحت تأثیر افزودن نانوسلنیوم پرداخته است. هرچند به نظر می‌رسد که این ترکیب در غلظت‌های خاص می‌تواند برای اهداف سلول‌درمانی مورد استفاده قرار بگیرد.

بررسی نقش نانوذرات سلنیوم بر درمان زخم‌های القایی و خواص آنتی‌باکتریالی:

به سلنیوم بوده و فرم دیگر آن غیر وابسته به سلنیوم است. ویژگی‌های هر دو آنزیم به گونه‌ای است که به حذف پراکسیدها به‌عنوان سوپرا برای واکنش Fenton اجازه می‌دهند [۱۳]. این آنزیم‌ها نقش‌های مهمی در ساختار سیستم آنتی‌اکسیدانتی، تولیدمثلی، عملکرد ماهیچه‌ای، تغذیه‌ای و مهار تومور بازی می‌کنند (شکل شماره ۳) [۱۵]. بر مبنای برخی مطالعات، نانوذرات سلنیوم نسبت به خود سلنیوم اثرگذاری بهتری در درمان بیماری‌ها دارند. نانوذرات سلنیوم با ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانتی و به همان اندازه پرو - اکسیدانتی راه‌های مختلفی برای اکتشاف در شرایط مختلف پاتولوژیکی فراهم می‌کنند. در این مطالعه به بررسی نقش‌های ضدسرطانی، تغذیه‌ای، تولیدمثلی، تمایزی و درمان زخم نانوذره سلنیوم در برخی از گونه‌ها پرداخته می‌شود.



شکل شماره ۳- برخی از کاربردهای نانوذره سلنیوم

#### بحث

نقش ذره سلنیوم بر سلول‌های بنیادی:

سلول‌های بنیادی دسته‌ای از سلول‌ها هستند که دارای قابلیت تمایز به انواع مختلفی از سلول‌ها هستند. علاوه بر این سلول‌های بنیادی توانایی خودنوزایی و تکثیر بالایی نیز دارند. آن‌ها به سلول‌های بنیادی رویانی (پرتوان)، سلول‌های بنیادی پرتوان القایی،

توجه به لایه حاوی لیپوپلی ساکاریدهای با بار منفی، باکتری‌های گرم منفی نسبت به باکتری‌های گرم مثبت بار منفی بیشتری دارند [۳۳]. بنابراین، انتظار می‌رود که نیروی دافعه قوی بین نانوذرات سلنیوم و بار منفی بالای باکتری از قبیل E.coli وجود داشته باشد. برای باکتری‌هایی با بار سطحی کمتر یا نزدیک به خنثی از قبیل S.aureus اثر متقابل بین نانوذرات سلنیوم و باکتری به رسوب نانوذرات در دیواره باکتری کمک کرده که می‌تواند اثر نامناسبی بر تقسیم سلولی و زنده‌مانی باکتری بر جای بگذارد [۳۵]. در مجموع، تفاوت در ترکیبات دیواره سلولی و ویژگی‌های سطحی دو نوع باکتری، منجر به تفاوت مهارتی بین باکتری‌های گرم مثبت و منفی می‌شود.

بررسی خواص ضدسرطانی نانوذرات سلنیوم:

سرطان یکی از بیماری‌های ویران‌کننده در سطح جهان است که نگرانی‌های بسیاری در ارتباط با درمان آن ایجاد شده است. استراتژی‌های درمانی متعددی برای مبارزه با بیماری سرطان ارائه شده است [۳۶، ۳۷]. نانو تکنولوژی می‌تواند روشی امیدبخش جهت درمان بیماری سرطان باشد. سلنیوم در ابعاد نانو به‌عنوان عامل محافظتی شیمی‌درمانی با حداقل سمیت استفاده می‌شود [۳۸، ۳۹]. در مطالعات سم‌شناسی مشخص شده که ذرات با اندازه کمتر از ۱۰۰ نانومتر اثرات مضر بر سلامت دستگاه تنفسی بر جای گذاشته، سبب التهاب بیشتر نسبت به ذرات با اندازه بزرگ‌تر می‌شوند [۴۰-۴۲]. در مطالعه Xia و همکارانش، نانوذرات سلنیوم با قطر ۵۶ نانومتر برای بررسی جذب سلولی، به محیط کشت سلول‌های انسانی کارسینومای هپاتوسلولار HepG2 اضافه شد، این نانوذره سبب مهار تکثیر سلولی و افزایش میزان آپوپتوز در سلول‌های سرطانی شد و این در حالی بود که این ترکیب بر سلول‌های سالم حداقل میزان سمیت را نشان داد [۴۳]. Huang و همکاران (۲۰۰۳)، پتانسیل اندازه نانوذرات سلنیوم را در دفاع آنتی‌اکسیدانی علیه رادیکال‌های آزاد تأیید کردند، آن‌ها مشاهده کردند که با کاهش اندازه نانوذرات سلنیوم پتانسیل دفاعی به‌مراتب افزایش نشان داد. در این مطالعه مشخص شد که نانوذرات سلنیوم در اندازه کوچک با سطح مقطع زیاد، اتم‌های بیشتری را در معرض رادیکال‌های آزاد جهت تبادل الکترون قرار داده که با راندمان بالا جهت پاک‌سازی رادیکال‌های آزاد متعدد در مقایسه با اندازه زیاد عمل می‌کند [۴۴]. نانوذره سلنیوم در مقایسه با سلنیوم در موش‌های صحرایی با فیروز القایی در کبد، فعالیت آنزیم‌های کبدی، شاخص‌های استرس اکسیداتیو و میانجی‌های التهاب‌زا را کُند کرده بود؛ درحالی‌که فعالیت آنتی‌اکسیدانی در گروه مبتلا به فیروز کبدی القایی تقویت شده بود [۴۵]. ترکیبات متعددی با خواص ضدسرطانی در طول دهه‌های اخیر کشف شده‌اند، یکی از آن‌ها Galangin است

در سال‌های اخیر از نانوذرات به‌عنوان بستری جهت درمان زخم‌های پوستی استفاده شده است. نانوذرات متعددی مانند نقره، طلا و مس همچنین تیتانیوم و اکسید روی اثرات بالقوه خود را در درمان زخم نشان داده‌اند. در حقیقت نانوذرات، به‌خاطر ویژگی‌هایی نظیر مقیاس نانو، Polymersomes، نانوذرات جامد لیپیدی و نانوکمپلکس‌های پلیمری ابزاری ارزشمند جهت بهبود اثرات داروها هستند [۲۶]. مطالعات نشان داده که نانوذره سلنیوم در فاز چربی می‌تواند به‌عنوان ترکیبی برای اهداف پزشکی مورد استفاده قرار گیرد [۲۷]. یکی از روش‌های مؤثر جهت افزایش ثبات نانوذرات در فاز جامد اضافه کردن آن‌ها به تغییردهنده‌ها یا اصلاح‌کننده‌ها هست. کیتوزان یکی از این موارد است. در مطالعه رستمی و همکارانش (۲۰۱۸) استفاده از نانوذره سلنیوم همراه با بیوفیلیم کیتوزان بر محل زخم نشان داد که نانوذره سلنیوم همراه با بیوفیلیم کیتوزان سبب مهاجرت سلولی و عروق‌زایی و اثر مطلوب بر بهبود زخم در مقایسه با بیوفیلیم به‌تنهایی، گروه سدیم سلنیت، گروه نانوذره سلنیوم به‌تنهایی، گروه بیوفیلیم در ترکیب با سدیم سلنیت می‌شود [۲۸]. گل‌محمدی و همکاران (۲۰۲۰) از سیستم نانو هیبرید سلنیوم - کیتوزان - Mupirocin در زخم موش‌های دیابتی آلوده با استافیلوکوکوس اورئوس برای مدت زمان ۲۱ روز استفاده کردند. مشاهده شد که علاوه بر خواص آنتی‌باکتریایی در محل زخم، میزان عروق‌زایی، مهاجرت سلول‌های فیبروبلاستی، تولید کلاژن، تکثیر فولیکول‌های مو و رشد اپیدرم در مقایسه با گروه شاهد بهبود نشان داده است [۲۹]. دوپ کردن نانوذرات سلنیوم به‌خاطر خواص آنتی‌باکتریایی در داربست ابریشم سبب مهار فعالیت باکتری‌ها در محل زخم و بهبود فعالیت متابولیسی سلول‌های فیبروبلاستی و همچنین بهبود زخم شده بود [۳۰]. مقایسه فعالیت ضد لیشمانیایی اکسید سلنیوم و نانوذرات سلنیوم نشان داد که هر دو اثرات وابسته غلظت دارند. در غلظت مشابه، نانوذرات سلنیوم نسبت به اکسید سلنیوم اثرات بهتری نشان می‌دهد. علاوه بر این، نانوذرات سلنیوم نسبت به اکسید سلنیوم سمیت کمتری بر ماکروفاژهای غیرآلوده از خود نشان دادند [۳۱]. برخی مطالعات نشان داده که استفاده از نانوذره ترکیبی سلنیوم هیچ اثر مهارتی در شرایط آزمایشگاهی جهت کاهش عفونت باکتریایی مرتبط با زخم نشان نداده است [۳۲]. با توجه به نتایج به‌دست آمده از مطالعات مختلف به نظر می‌رسد پتانسیل نانوذرات به‌خصوص سلنیوم در ترمیم زخم و کاهش عفونت‌های تشکیل شده در محل زخم نیاز به بررسی بیشتری دارد. مکانیسم سمیت نانوذرات سلنیوم علیه باکتری‌ها همچنان ناشناخته باقی مانده است. پتانسیل زتای نانوذرات در اثر متقابل با باکتری بسیار مهم است. باکتری‌های بسیاری دارای بار منفی هستند. به خاطر لایه اضافی با

بررسی خواص تغذیه‌ای نانوذره سلنیوم:

نانوسلنیوم دارای اثربخشی و کارآمدی بالاتری نسبت به منبع آلی و معدنی سلنیوم مانند سلنیت، سلنومیتونین و متیل سیستین است و همچنین سمیت کمتری دارد [۵۹-۶۲]. شاید به همین خاطر مطالعات متعددی در سال‌های اخیر به بررسی نقش تغذیه‌ای آن در گونه‌های مختلف پرداخته است. نانوذره سلنیوم بر ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و الگوی اضافه‌وزن بره‌های تازه متولدشده اثرات مفیدی داشته که ممکن است نرخ رشد آن‌ها را افزایش دهد [۶۳]. نانوذره سلنیوم اثرات مثبتی بر تخمیر شکمبه‌ای و افزایش ضریب تبدیل داشته است. در گونه گوسفند، اثر نانوذره سلنیوم و مکمل مخمر سلنیوم بر قابلیت هضم، تخمیر شکمبه‌ای و مشتقات پورین اوره در گوسفند سبب کاهش pH شکمبه‌ای، غلظت نیتروژن آمونیاکی، مقدار مولاری پروپونات و نسبت استات / پروپونات شده است. علاوه بر این، افزایش در مجموع اسیدهای چرب فرار شکمبه‌ای در گروه نانوسلنیوم و مخمر - سلنیوم مشاهده شده است. قابلیت هضم ماده خشک، ماده آلی، پروتئین خام، چربی خام و فیبر قابل حل در اسید در سراسر دستگاه گوارش و ترشحات دفعی ادراری مشتقات پورین به‌طور معنی‌داری به‌وسیله‌ی افزودن سلنیوم تأثیر پذیرفته بود. تخمیر شکمبه‌ای و ضریب تبدیل غذا با نانوسلنیوم در مقایسه با مخمر - سلنیوم بیشتر بود. نانوذره سلنیوم می‌تواند به‌عنوان منبعی در دسترس از سلنیوم در جیره نشخوارکنندگان در نظر گرفته شود [۶۴]. مکمل‌سازی جیره قوچ‌های نژاد عربی با نانوسلنیوم فعالیت آنتی‌اکسیدانی خون و منی قوچ‌ها را نسبت به گروه شاهد افزایش داده بود [۶۵]. افزودن ۰/۳ قسمت در میلیون سلنیوم به شکل نانو و آلی (مخمر سلنیزه) در مقایسه با فرم آلی سدیم سلنیت با همین غلظت به جیره گاوهای هلشتاین شیری نشان داد که جیره‌های حاوی سطوح بالایی از منابع چربی غیراشباع باعث کاهش معنی‌دار غلظت چربی‌های مضر سرم و افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن می‌شود. [۶۶]. Eldin و همکاران (۲۰۱۵) از سلنیوم - متیونین نانوکامپوزیت در جیره مرغ‌های تخم‌گذار استفاده کردند. آن‌ها در مطالعه خود مرغ‌های تخم‌گذار را در هفت گروه تیماری قرار دادند. گروه شاهد شامل تنها جیره پایه بود که ۰/۳ میلی‌گرم در کیلوگرم سلنیت سدیم داشت. شش گروه دیگر شامل جیره پایه مکمل شده با غلظت‌های مختلف ۰/۱، ۰/۳ و ۰/۵ میلی‌گرم در کیلوگرم یا نانو سلنیوم - متیونین و یا مخمر غنی‌شده با فرم آلی سلنیوم بود. نتایج آن‌ها نشان داد که منبع سلنیوم بر تولید و پارامترهای کمی تخم‌مرغ اثر معنی‌داری نداشته است. از طرفی میانگین وزن و حجم تخم‌مرغ با افزایش سطح جیره‌ای سلنیوم در هر دو منبع افزایش یافته بود. غلظت سلنیوم در آلبومین و زرده در گروهی که با ۰/۵ میلی‌گرم در کیلوگرم از سلنیوم آلی یا نانو

که کونژوگه کردن آن با نانوذره سلنیوم و استفاده آن علیه سلول‌های سرطان کبد (HepG2) توسط Li و همکاران در سال ۲۰۱۸ صورت گرفت و مشاهده شد که نانوذره سلنیوم کونژوگه شده با Galangin سبب القای آپوپتوز در سلول‌های سرطان کبد با تقلیل MMP، فعال‌سازی کاسپاز ۳ و جابه‌جایی فسفاتیدیل سرین می‌شود [۴۶]. علاوه بر این، محققان نشان دادند که سلنیوم کونژوگه شده با Galangin از طریق چرخه هدایتی P38 و ROS میانجی شده با AKT فعالیت ضدسرطانی اعمال می‌کند [۴۷]. اثرات سمی نانوذره سلنیوم سبز در غلظت‌های مختلف بر سلول‌های سرطانی HepG2 مورد بررسی قرار گرفت و تأثیر سمی آن‌ها در القای آپوپتوز با افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن و اختلال در عملکرد MMP تأیید شد [۴۸]. نانوذره کونژوگه شده با کیتوزان، جذب انتخابی نانوذره سلنیوم توسط سلول را تغییر داده و اثرات ضدسرطانی آن را تقویت کرده است [۴۹]. کمپلکس نانوذره سلنیوم - هیالورونیک‌اسید به‌طور معنی‌داری وزن تومور را کاهش داده و سبب افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانتی نظیر سوپراکسیداز دیسموتاز و کاهش تشکیل مالونیل دی‌آلدید در تومور موش شده است [۵۰]. نانوذره سلنیوم سبب تعدیل سیگنال گیرنده آلفا - استروژن در سلول‌های سرطانی سینه و در نهایت سبب افزایش بیان سیتوکروم C، Bax و P-38 شده بود [۵۱]. علاوه بر این در یک مطالعه‌ی دیگر در سلول‌های سرطانی سینه سبب القای آپوپتوز و کاهش بیان CD44 شده بود که منجر به اختلال در سازمان‌دهی و تنظیم نامتوازن ساختار سیتواسکلتون داخل سلولی F-اکتین شده بود [۵۲]. نانوذره سلنیوم سبب مهار بیان ماتریکس متالوپروتیناز-۲ شده که ترکیب اخیر در تهاجمی شدن تومور، متاستاز و عروق‌زایی در لاین‌های سرطانی فیبرو - سارکوما دخالت دارد [۵۳]. در مطالعات دیگر مشخص شد که نانوذرات سلنیوم اثر مهاری خود را بر سلول‌های سرطانی با درگیر کردن عواملی نظیر آنزیم ردیوکتاز نیترات وابسته به NADH در سلول‌های BK18 می‌تواند اعمال کند [۵۴]. پوشش‌دار کردن سطح نانوذرات سلنیوم با کمپلکس‌های پلی‌ساکارید - پروتئین محلول در آب، ورود نانوذره را به سلول افزایش داده، منجر به آسیب DNA در سلول‌های سرطانی، فعال‌سازی آپتاز کاسپاز ۸/۳ و توقف رشد سلولی در فاز G2/M می‌شود [۵۵]. مکانیسم ضدسرطانی سلنیوم به‌طور کامل مشخص نشده است، گزارشات بسیاری نقش سلنیوم را در افزایش رشد سلول‌های طبیعی بررسی کرده‌اند، درحالی‌که رشد سلول‌های سرطانی را مهار کرده است [۵۶، ۵۷]. مکانیسم عمل سلنیوم عمدتاً به تجمع انتخابی و ذاتی سلنیوم نسبت داده شده، درحالی‌که باعث افزایش شدید میزان ROS در سلول‌های سرطانی شده، اما بر سلول‌های طبیعی اثری ندارد [۵۸].

- سلنیوم متیونین تغذیه شده بود، بالاتر بود [۶۷]. نانوسلنیوم در جوجه‌های گوشتی سبب بهبود وزن و ضریب تبدیل خوراک در مطالعه احمدی و همکاران (۲۰۱۸) شده بود. درصد ماهیچه ران و سینه در گروهی که با نانوسلنیوم تغذیه شده بودند، نسبت به گروه شاهد بیشتر بود. درصد چربی شکمی به‌طور معنی‌داری در گروه نانوسلنیوم نسبت به گروه شاهد کمتر بود [۶۸]. بخش‌علی‌نژاد و همکاران (۲۰۱۸) در آزمایش خود اثرات سلنیت سدیم، مخمر غنی‌شده با سلنیوم، DL سلنومتیونین و نانوسلنیوم را در سطوح ۰/۱ تا ۰/۴ mg/kg مورد بررسی قرار دادند. نانوسلنیوم بر فاکتور ضریب تبدیل، اثر گذاشته بود و نسبت به گروهی که سلنیت سدیم را دریافت کرده بود، به‌طور معنی‌داری بالاتر بود. در مورد ماهیچه سینه اختلافات معنی‌داری در مجموع فعالیت گلوکوتایون پراکسیداز، مجموع ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و سطوح مالونیل دی‌آلدئید بعد از مقایسه نانوسلنیوم با سدیم سلنیت مشاهده شد. منابع مختلف و سطوح سلنیوم اثری بر ترکیبات ماهیچه نداشتند. محتوی سلنیوم در ماهیچه ران به‌وسیله‌ی منابع مکمل شده سلنیوم و سطوح آن تأثیر پذیرفته بود. اختلافاتی معنی‌دار میان گروه‌های آلی و معدنی منابع سلنیوم و نانوسلنیوم نسبت به سدیم سلنیت وجود داشت [۶۹]. Cai و همکاران (۲۰۱۲)، اثر نانوسلنیوم بر عملکرد، کیفیت گوشت و سیستم ایمنی، مقاومت آنتی‌اکسیدانی و محتوی سلنیوم باقی‌جوجه‌ها را مورد بررسی قرار دادند. سطوح استفاده‌شده از مکمل نانوسلنیوم در مطالعه آن‌ها شامل صفر، ۰/۳، ۰/۵، ۱ و ۲ میلی‌گرم در کیلوگرم نانوسلنیوم بود. اختلافات معنی‌داری در عملکرد، رنگ گوشت و شاخص‌های سیستم ایمنی مشاهده نشد. بعد از ۴۲ روز، یک اثر معنی‌دار درجه دوم بر فعالیت پراکسیدازهای سرمی، کبدی و ماهیچه‌ای مشاهده شد؛ مهار رادیکال آزاد در سرم و کبد؛ محتوی IgM، گلوکوتایون و مالونیل‌دی‌آلدئید در سرم مشاهده شد. با در نظر گرفتن تمامی پارامترهای آنالیزشده، Cai و همکاران پیشنهاد کردند که سطح مناسب مکمل در مرغ‌ها بین ۰/۳ و ۰/۵ میلی‌گرم در کیلوگرم نانوسلنیوم است و مکمل‌سازی نباید بیش از ۱ میلی‌گرم در کیلوگرم نانوسلنیوم باشد [۷۰]. فرم نانوسلنیوم به‌خاطر دسترسی زیستی بالا و سمیت پایین نسبت به شکل آلی و معدنی بسیار مورد توجه است، زیرا که ترکیبات معدنی نسبت به نوع آلی بسیار سمی‌تر هستند [۷۱]. ویژگی‌های بیولوژیکی نانوذره سلنیوم به اندازه آن‌ها بستگی دارد: ذرات کوچک‌تر فعالیت بیشتری دارند [۷۲]. اندازه ذره بر جذب سلولی نانوذرات اثر دارد؛ برای مثال، جذب ذره ۰/۱ میکرومتر در شرایط آزمایشگاهی ۲/۵ تا ۶ برابر در مقایسه با ذراتی با اندازه ۱ و ۱۰ میکرومتر به ترتیب، بیشتر است [۷۳]. با توجه به این حقیقت، در تهیه مکمل‌های غذایی، مورفولوژی و اندازه مناسب ذرات و همچنین،

انکپسوله کردن مواد، بایستی مورد توجه قرار بگیرد [۷۴]. درضمن گزارش شده که نانوذره سلنیوم دارای قابلیت آنتی‌اکسیدانی بهتری نسبت به سایر اشکال شیمیایی سلنیوم است و این در حالی است که خطر سمیت سلنیوم را کاهش می‌دهد. Wang و همکاران ثابت کرده‌اند که نانوذره سلنیوم نسبت به سلنومتیونین ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی بهتر و سمیت کمتری دارد [۳۹]. دسترسی زیستی اشکال متفاوت شیمیایی سلنیوم موضوع مطالعات بسیاری بوده است. برای مثال، Mahan و همکاران اظهار داشته‌اند که درجه جذب سلنیوم در موکوس نشخوارکنندگان نسبت به غیر نشخوارکنندگان بعد از استعمال خوراکی کمتر است و جذب سلنیوم در گوسفند حدود ۳۴٪ بود، در صورتی‌که این مقدار در خوک حدود ۸۵٪ است [۷۵]. در نشخوارکنندگان، هضم میکروبی شکمبه و نگاری بر جذب شیردان و هضم میکروبی در روده کوچک مقدم است [۷۶، ۷۷]. میکروارگانسیم‌های شکمبه‌ای به‌طور جزئی مکمل سلنیوم را به شکل نامحلول تبدیل می‌کنند که از دسترس حیوان خارج می‌شود و بنابراین جذب آن کاهش پیدا می‌کند [۷۸]. به‌منظور اجتناب از پدیده‌ی کاهش جذب سلنیوم به‌وسیله‌ی هضم میکروبی در نشخوارکنندگان و بهبود قابلیت زیستی این ریزمغذی، سیستم‌های نانوذره پلیمری با پتانسیل درون‌تنی پیشنهاد شده است [۷۹]. طراحی سلنیوم به فرم نانو برای استعمال خوراکی در نشخوارکنندگان در اواخر ۲۰۱۰ به‌وسیله‌ی Romero-Pérez و همکاران صورت گرفت که اثرات آزمایشگاهی سلنیت سدیم انکپسوله‌شده به فرم نانوذره پلیمری به‌وسیله‌ی روش‌های رسوب‌دهی نانوذره یا امولسیون - تبخیر با به‌کارگیری ۲ حلال اتانول و استون انجام شد. نانوذرات تولیدشده به‌وسیله‌ی روش رسوب، شکلی کروی داشته، از نظر اندازه بزرگ‌تر و متغیر بودند. در مقابل نانوذرات تولیدشده به‌وسیله‌ی روش امولسیون - تبخیر هر دو فرم کروی و نامنظم داشته، از نظر اندازه هم‌وزن بودند. اندازه نانوذرات در محدوده ۳۰ تا ۲۰۰ نانومتر بود. شاخص‌های اندازه بزرگ‌تر، زتاپتانسیل و پراکندگی چندانگانه برای نانوذرات تولیدی به روش رسوب‌دهی با کمک حلال اتانول مشاهده شده بود. آزادسازی نانوذره سلنیوم در شرایط آزمایشگاهی با pHهای مختلف مشاهده شد و در محدوده pH کمتر از ۴ محیط اسیدی بیشتر بود و پیش‌شرط برای دسترسی بهتر در شیردان محیط اسیدی می‌باشد [۸۰]. در pH کمتر از ۴، در مقایسه با pH حدود ۶ افزایش آزادسازی بیشتر، حدود ۶۲٪ داشت [۷۶]. در مقابل، در pH کمتر از ۴، بیشترین میزان آزادسازی سلنیوم از ذرات روی می‌دهد. نانوذره سلنیوم، علاوه بر دسترسی بهتر، سمیت کمتری در مقایسه با سایر اشکال نیز نشان داده است. برای مثال در موش، نانوذره سلنیوم سمیت کمتری در مقایسه با سایر اشکال نشان داده است؛ از طرفی میزان آسیب کبدی آن نیز

تکنیک‌های تولیدمثلی مانند روش‌های تحریک تخمک‌گذاری و انتقال رویان، انجماد اسپرم و تلقیح مصنوعی و تولید رویان آزمایشگاهی می‌توانند باعث افزایش تعداد نتایج تولیدشده توسط حیوان ماده گردند [۸۸-۹۰]. افزودن سلنیوم نه تنها سبب بهبود عملکرد دستگاه تولیدمثلی از طریق بهبود کیفیت اسپرم می‌شود، بلکه سبب کاهش رادیکال‌های آزاد نیز می‌شود [۹۱]. افزودن ویتامین E به رقیق‌کننده انجماد در ترکیب با نانوذره سلنیوم سبب بهبود زنده‌مانی، تحرک و متغیرهای اکسیداتیو در اسپرم خروس شده است [۹۲]. مصرف نانوذره سلنیوم سمیت در موش‌های صحرایی مدل القای سمیت گونادی القاشده با سیس - پلاتین را کاهش داده و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی را بهبود بخشیده بود [۹۳]. همچنین مشاهده شده که نانوذره سلنیوم در موش‌های صحرایی در مقایسه با فرم غیر نانو، سبب بهبود میزان ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی، فعالیت آنزیم‌های گلوکاتایون ردیوکتاز، کاتالاز و کاهش مالونیل‌دی‌آلدهید شده بود و کیفیت اسپرماتوزن را نیز بهبود داده بود [۹۴]. مصرف خوراکی نانوذره سلنیوم در بزهای نر در مقایسه با شکل غیر نانو، سبب افزایش سطح بیضه‌ای سلنیوم، فعالیت گلوکاتایون پراکسیداز شکمبه‌ای و فعالیت ATPase شده بود. پارامترهای کمی منی از قبیل (حجم، دانسیته، تحرک و pH) تحت تأثیر سلنیوم جیره‌ای قرار نگرفته بود؛ اما میزان ناهنجاری در گروهی که فرم غیر نانو سلنیوم را دریافت کرده بود، بالاتر بود [۹۵]. در موش‌های مسن و جوان مصرف دو غلظت از نانوذره سلنیوم، نشان داد که در گروه موش‌های مسن که غلظت بالای نانوذره سلنیوم را دریافت کرده بودند، میزان اسپرم‌های آسیب‌دیده و مرده کاهش معنی‌داری نشان داد؛ این در حالی بود که در موش‌های جوان همین غلظت (۴ میلی‌گرم در کیلوگرم) نانوذره سلنیوم، درصد اسپرم‌های آسیب‌دیده را افزایش داده بود [۹۶]. افزودن غلظت‌های مختلف (۰، ۰/۵، ۱، ۱/۵) میکروگرم نانوذره سلنیوم به رقیق‌کننده منی گوسفند نشان داد که غلظت‌های ۰/۵ و ۱ میکروگرم در میلی‌لیتر اثرات مثبتی بر پارامترهای تحرک، زنده‌مانی و یکپارچگی غشا در مقایسه با شاهد داشته است. در گروهی که ۱ میکروگرم در میلی‌لیتر نانوذره سلنیوم را دریافت کرده بود، میزان آپوپتوز و نکروز کاهش یافته بود. همچنین در ظرافت آنتی‌اکسیدانی تام افزایش یافته و میزان مالونیل‌دی‌آلدهید کاهش یافته، نرخ باروری در شرایط درون‌تنی در همین گروه افزایش نشان می‌داد [۹۷]. در موش‌های نر تغذیه‌شده با نانوذره سلنیوم در مقایسه با گروهی که هیچ نوع مکملی را دریافت نکرده بود، بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی اسپرم مشاهده شده بود و تأثیر منفی بر اسپرماتوزن نداشت [۹۸]. حضور نانوذره سلنیوم همراه با نانوذره روی در شرایط بلوغ آزمایشگاهی تخمک‌گاو سبب کاهش میزان آسیب DNA و همچنین

کمتر بوده است [۶۲]. مصرف خوراکی نانوذرات یکی از مناسب‌ترین و کم‌هزینه‌ترین روش‌های تجویز مکمل است. نانوذرات از نظر تئوریک از میان اپتیلوم روده به دو روش جذب می‌شوند: پاراسلولار (از میان سلول‌های مجاور) یا ترانس‌سلولار (از میان سلول‌ها). تحت شرایط فیزیولوژیکی، راه نخست به‌وسیله مناطق باریکی در فضای بین‌سلولی و به‌وسیله اتصالات سخت بین سلول‌های اپتیلیال محدود شده است (قطر منافذ ۰/۳ یا ۰/۸ نانومتر) [۸۱]. جذب نانوذرات به روش ترانس‌سلولار از طریق فرآیندی که ترانس‌سیتوز نامیده شده همراه با اندوسیتوز در غشای اپیکال سلول رخ می‌دهد. در نهایت، نانوذره از طریق سلول‌ها منتقل و در قطب بازو - لترال آزاد می‌شود [۸۲]. سلول‌های اپتیلیال روده قادر به انتقال عناصر نانوذرات معدنی با ظرفیت محدود می‌باشند. انتقال ترانس‌سلولار با اندوسیتوز (پیتوسیتوز یا ماکروپیتوسیتوز) آغاز می‌شود. این فرآیند نیازمند صرف انرژی برای وارد کردن نانوذره می‌باشد. ماکروپیتوسیتوز وابسته به اکتین است، اما به‌وسیله گیرنده‌ها تنظیم نمی‌شود و مقادیر زیاد مایع با ذرات کوچک‌تر از ۵ میکرومتر می‌تواند از طریق آن منتقل شود [۸۳]. در جذب نانوذرات به‌وسیله بار الکتریکی، هیدروفوبیستی سطح و اندازه تأثیر می‌پذیرد [۸۴]. سلول‌های اپتیلیال دیواره دستگاه گوارش از لیپید تشکیل شده‌اند، بنابراین نانوذرات هیدروفوبیک، راندمان جذب بالاتری نسبت به نانوذرات هیدروفیل دارند. جذب نانوذرات ۱۰۰ نانومتر در دستگاه گوارش ۱۵ تا ۲۵۰ برابر نسبت به نانوذرات با اندازه بزرگ‌تر بیشتر است [۸۵]. شواهد نشان می‌دهد که بین اثرات سودمند و سمی سلنیوم مرز باریکی وجود دارد. باین وجود، اثرات سمی و سودمند سلنیوم بر سلامتی نه تنها به غلظت بلکه به فرم شیمیایی آن نیز بستگی دارد [۸۶]. در برخی مطالعات مشخص شده که فرم نانو سلنیوم نسبت به فرم آلی و معدنی آن سمیت کمتری دارد [۶۲]. البته در برخی از مطالعات نیز سمیت نانوذره سلنیوم به اثبات رسیده، برای مثال در مطالعه Li و همکاران (۲۰۰۸) مصرف ۱۰ روزه نانو سلنیوم به میزان ۱۰۰ میکروگرم در مقایسه با نمک سلنیت در ماهی سبب سمیت ناشی از تجمع آن شده است. به نظر می‌رسد که یکی از دلایل سمیت، روش‌های شیمیایی آماده‌سازی نانوذره باشد. به نظر می‌رسد با توجه به سمیت کمتر فرم نانو سلنیوم نسبت به سایر اشکال مرز وسیع‌تری بین اثرات سودمند و مضر وجود دارد که می‌تواند جایگزین مناسبی در برخی از گونه‌ها باشد که میزان جذب سلنیوم در آن‌ها کمتر است. باین وجود نیاز به مطالعات بیشتری برای تعیین حاشیه مفید و مضر به‌عنوان افزودنی ضروری به نظر می‌رسد [۸۷].

نقش نانوذرات سلنیوم بر تولیدمثل در شرایط آزمایشگاهی و درون‌تنی:



پوست و سرم خون تا روز ۱۱۰ مشاهده شده بود. کاهش معنی دار مالونیل دی آلدیید در هر دو پوست و سرم از وضعیت آنتی اکسیدانی پوست و جنین تأثیر پذیرفته بود و به طور معنی داری سبب افزایش فولیکول های ثانویه مو شده بود. سطح پایین ROS احتمالاً سبب افزایش بیان IGF-1 و IGF-R1 شده که تأثیر مطلوبی بر نمو فولیکول مو در جنین گذاشته بود. علاوه بر این وزن جنین و جفت در گروهی که سلنیوم را دریافت کرده بود، به طور معنی داری بالاتر بود [۱۰۰].

نانوسلنیوم به عنوان تعدیل کننده سیستم ایمنی:

استرس اکسیداتیو مزمن سبب کاهش پاسخ انفجار تنفسی نوتروفیل ها می شود [۱۰۶]. نانوسلنیوم دارای پتانسیل تعدیل کنندگی سیستم ایمنی هست و در مقایسه با سلنیت سدیم اثر قوی تر و سریع تری بر پشتیبانی از سیستم دفاع آنتی اکسیدانی اعمال می کند که مبتنی بر افزایش فعالیت کموتاکسیک و انفجار تنفسی در نوتروفیل ها است [۱۰۷]. اثر نانوسلنیوم و سلنیت سدیم بر نوتروفیل های گوسفندی تغذیه شده با ۱ میلی گرم وزن بدن برای مدت زمان ۳۰ روز بررسی شد. مشاهده شده که نانوسلنیوم در روزهای ۱۰، ۲۰ و ۳۰ فعالیت کموتاکسیک نوتروفیلی به طور معنی داری در مقایسه با گروه شاهد افزایش یافته بود. در مقابل گروه نانوسلنیوم، در حیواناتی که با شکل معدنی سلنیوم تغذیه شده بودند، فعالیت کموتاکسیک در روز ۳۰ در مقایسه با روز ۲۰ کاهش یافته بود. در گروه نانوسلنیوم افزایش معنی دار بعد از روزهای ۱۰، ۲۰ و ۳۰ در مقایسه با گروه شاهد و روز ۱۰ در مقایسه با گروه سلنیت سدیم مشاهده شده بود. در گروه سلنیت سدیم، افزایش فعالیت کموتاکسیک در روز ۲۰ در مقایسه با گروه شاهد مشاهده شده بود. فعالیت انفجار تنفسی افزایش معنی دار در هر دو گروه از روز صفر تا ۳۰ مشاهده می شد. در جدول شماره ۱ خلاصه برخی از مطالعات مرتبط با تأثیر نانوذره سلنیوم بر پارامترهای مختلف آورده شده است.

افزایش میزان گلوکوتایون داخلی سلولی شده بود. بعد از فرآیند انجامد و یخ گشایی میزان زنده مانده بلاستوسیت شکوفا شده در گروه دریافت کننده نانوذره سلنیوم یا روی نسبت به گروه شاهد افزایش نشان داد [۹۹]. مکمل نانوسلنیوم می تواند سبب ارتقای رشد فولیکول های ثانویه در گونه بز شود [۱۰۰]. سلنیوم یکی از مهم ترین عناصر در تولید مثل دام نر است و برای نمو طبیعی اسپرم ضروری است و این ترکیب در کپسول پروتئینی میتوکندری ترکیب می شود [۱۰۱، ۱۰۲]. سلنیوم برای تحرک و عملکرد اسپرم همچنین نمو نرمال بیضه لازم است [۱۰۳]. در میان پروتئین های مهم تنظیمی برای اسپرماتوزن، سلنو پروتئین P و فسفولیپید هیدروکسید گلوکوتایون پراکسیداز مسؤل انتقال سلنیوم به بیضه ها هستند [۱۰۴، ۱۰۵]. برخی از مطالعات گزارش کرده اند که مکمل سازی جیره غذایی برخی حیوانات سبب بهبود سطح سلنیوم بیضه، فعالیت گلوکوتایون پراکسیداز و فعالیت ATPase می شود [۷۱]. مکمل نانوسلنیوم سبب افزایش محتوی سلنیوم در بیضه ها و منی و آنزیم گلوکوتایون پراکسیداز و در نهایت سبب حفظ یکپارچگی غشایی می شود [۷۱].

تأثیر نانوذره سلنیوم بر رشد مو:

در مطالعه Wu و همکاران (۲۰۱۱) اهمیت استفاده مادری نانوذره سلنیوم بر بهبود رشد فولیکول مو و افزایش رشد جنین ثابت شده است. این امر به تأثیر آنتی اکسیدانی در پوست جنین نسبت داده شده است. افزایش دفاع آنتی اکسیدانی سبب کاهش تولید ROS شده که منجر به افزایش بیان گیرنده IGF-1 می شود که برای بهبود هر دو مورد رشد جنین و فولیکول مو مهم است. در بز، نانوذره سلنیوم اثر مثبتی بر مقدار پشم بر جای گذاشته است. استفاده از ۰/۵ میلی گرم در کیلوگرم جیره برای دوره ۳۰ روزه پیش از آبستنی تا روز ۱۱۰ سبب بیان معنی دار GPx، IGF-1 و IGF-1R در پوست جنین های آنها شده بود. علاوه بر این، افزایش فعالیت گلوکوتایون و سوپراکسیداز دیسموتاز و غلظت های IGF-1 و سلنیوم در هر دو

جدول شماره ۱- برخی از مطالعات انجام گرفته بر روی نانوذره سلنیوم

منابع	مشاهدات	نوع استفاده
[۲۱]	Nanog و thy-1 (CD90) در سلول های اسپرماتوگونی خروس های تغذیه شده با ۰/۶۰ میلی گرم نانوسلنیوم در کیلوگرم افزایش یافته بود.	ژن های ابتگرین بتا-۱،
[۲۲]	نانوذره سلنیوم لود شده با ruthenium و نانوذره سلنیوم لود شده با ستریک اسید سبب تسریع القای تمایز در سلول های بنیادی مزانشیمی به سمت سلول های استئوبلاست شده بود.	مکمل افزودنی در مطالعات بر روی سلول های بنیادی
[۲۳]	نانوذرات سلنیوم در ابعاد ۱۰۰ تا ۲۰۰ نانومتر سبب القای تمایز به سلول های استخوانی شدند.	
[۲۵]	- افزودن نانوذره سلنیوم با اندازه ۹۰ نانومتر به محیط کشت کریپت های جدا شده از ناحیه دوازده روده جوجه ها - سبب افزایش بیان ژن موسین شده که در هضم و جذب مواد مغذی تأثیر گذار است.	
[۲۸]	- استفاده از نانوذره سلنیوم همراه با بیوفیلم کیتوزان بر محل زخم - سبب مهاجرت سلولی و عروق زایی شد و اثر مطلوب بر بهبود زخم داشت.	

[۲۹]	- نانوهیبرید سلنیوم - کیتوزان - Mupirocin در زخم موش‌های دیابتی آلوده با استافیلوکوکوس اورئوس	نقش نانوذرات سلنیوم بر
	- خواص آنتی‌باکتریایی در محل زخم، میزان عروق‌زایی، مهاجرت سلول‌های فیروبلاستی، تولید کلاژن، تکثیر فولیکول‌های مو و رشد اپیدرم	درمان زخم‌های القایی و خواص آنتی‌باکتریالی
[۳۱]	- فعالیت ضد لیشمانیایی بهتر نانوذرات سلنیوم در مقایسه با اکسید سلنیوم	
	- نانوذرات سلنیوم نسبت به اکسید سلنیوم سمّی کمتری بر ماکروفاژهای غیرآلوده از خود نشان دادند.	
[۳۲]	- عدم تأثیر نانوذره ترکیبی سلنیوم بر عفونت باکتریایی مرتبط با عفونت زخم در شرایط آزمایشگاهی	
[۴۳]	- نانوذرات سلنیوم با قطر ۵۶ نانومتر به محیط کشت سلول‌های انسانی کارسینوما هیپاتوسلولار HepG2 اضافه شد.	
	- سبب مهار تکثیر سلولی، افزایش میزان آپوپتوز در سلول‌های سرطانی شد.	
[۴۶]	- Galangin کونژوگه شده با نانوذره سلنیوم علیه سلول‌های سرطان کبد (HepG2)	
	- سبب القای آپوپتوز در سلول‌های سرطان کبد با تقلیل MMP، فعال‌سازی کاسپاز ۳ و جابه‌جایی فسفاتیدیل سرین همراه بود.	
[۴۸]	- اثرات سمّی نانوذره سلنیوم سبز در غلظت‌های مختلف بر سلول‌های سرطانی HepG2	خواص ضدسرطانی
	- سبب القای آپوپتوز با افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن و اختلال در عملکرد MMP شد.	
[۵۰]	- کمپلکس نانوذره سلنیوم - هیالورونیک‌اسید	نانوذرات سلنیوم
	- کاهش معنی‌داری وزن تومور و افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانتی نظیر سوپراکسیداز دیسموتاز، کاهش تشکیل مالونیل دی‌آلدئید در تومور موش شده بود.	
[۵۳]	- نانوذره سلنیوم سبب مهار بیان ماتریکس متالوپروتیناز-۲ شده در لاین‌های سرطانی فیبرو - سارکوما شده بود.	
[۵۴]	- اثر مهاری نانوذرات سلنیوم بر سلول‌های سرطانی با درگیر کردن عواملی نظیر آنزیم ردیوکتاز نترات وابسته به NADH در سلول‌های BK18	
[۶۴]	- مصرف نانوسلنیوم و مخمر حاوی سلنیوم در گوسفندان نر، غلظت مجموع اسیدهای چرب فرار شکمبه‌ای را افزایش داده بود.	خواص تغذیه‌ای نانوذره
[۶۵]	- مکمل‌سازی جیره قوچ‌های نژاد عربی با نانوسلنیوم فعالیت آنتی‌اکسیدانی خون و منی قوچ‌ها را نسبت به گروه شاهد افزایش داد.	
[۷۰]	- نانوسلنیوم بر عملکرد، کیفیت گوشت و سیستم ایمنی، مقاومت آنتی‌اکسیدانی جوجه‌ها	سلنیوم
	اختلافات معنی‌داری بر فعالیت پراکسیدازهای سرمی، کبدی و ماهیچه‌ای و مهار رادیکال آزاد در سرم و کبد؛ محتوی IgM گلوکاتینون و مالونیل دی‌آلدئید در سرم مشاهده شد.	
[۹۶]	- نانوذره سلنیوم باعث افزایش تحرک و زنده‌مانی اسپرم‌های موش‌های مسن شد و درصد اسپرم‌های مرده و آسیب‌دیده کاهش داد.	نقش نانوذرات سلنیوم بر تولیدمثل در شرایط آزمایشگاهی و درون‌تنی
[۹۹]	- نانوذره سلنیوم همراه با نانوذره روی در شرایط بلوغ آزمایشگاهی تخمک‌گاو	
	- کاهش میزان آسیب DNA و همچنین افزایش میزان گلوکاتینون داخلی سلولی	

## نتیجه‌گیری

دارای قیمت مناسبی باشد، سلنیوم به شکل نانو برای گونه‌های مختلف، می‌تواند مکمل مناسبی باشد، ضمن این‌که این نانوذره جایگزین بهتری نسبت به گونه‌های دیگر نمک آن است.

## تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از زحمات تمامی کسانی که به هر نحوی در تهیه این مقاله ما را یاری رساندند، تشکر و قدردانی نمایند.

سلنیوم از عناصر مهم ضروری است که از طریق تداخل با سلنوپروتین‌ها در فرآیندهای متعدد بیولوژیکی در ارگانیسم‌های مختلف مشارکت دارد و همچنین می‌تواند در تولیدمثل نقش مؤثری داشته باشد. با تأمین مقادیر مناسب از سلنیوم در جیره غذایی از بسیاری از مشکلات ناشی از کمبود این عنصر و همچنین مشکلاتی که برای سلامتی فرد ایجاد می‌شود، جلوگیری می‌گردد. نانوسلنیوم دارای دسترسی زیستی بالا و میزان سمّیت پایین است و از طرفی

## References

- [1] Daniel MC, Astruc MD. Gold nanoparticles: assembly, supramolecular chemistry, quantum size-related properties, and applications towards biology, catalysis, and nanotechnology. *Chem. Rev.* 2004;104: 293–346.
- [2] Saifi MA, Sangomla S, Khurana A. Protective effect of nanoceria on cisplatin-induced

nephrotoxicity by amelioration of oxidative stress and proinflammatory mechanisms. *Biol Trace Elem Res* 2019;189: 145–156.

[3] Khan I, Saeed, K., Khan I. Nanoparticles: properties, applications and toxicities. *Arab J Chem.* 2019;12: 908–931.

[4] Wacker MG. Nanotherapeutics – product development along the “nanomaterial” discussion. *J Pharm Sci.* 2014;103(3):777–784

- [5] Moradi M, Hajarian H, Karamishabankareh H, Soltani L, Soleimani B. Recovery of sperms bearing X chromosomes with different concentrations of magnetic nano-particles in ram. *Reprod Domest Anim*. 2021; 56(2): 263-269.
- [6] Mandal D, Bolander ME, Mukhopadhyay D, Sarkar G, Mukherjee P. The use of microorganisms for the formation of metal nanoparticles and their application. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2006; 69: 485-492.
- [7] Brigelius-Flohe R. Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases. *Free Radic Biol Med*. 1999; 27: 951-965.
- [8] Crack PJ, Taylor JM, Flentjar NJ, de Haan J, Hertzog P, Iannello RC, et al. Increased infarct size and exacerbated apoptosis in the glutathione peroxidase-1 (Gpx-1) knockout mouse brain in response to ischemia/reperfusion injury. *J Neurochem*. 2001; 78:1389-1399.
- [9] Arner ES, Holmgren A. Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase. *Eur J Biochem*. 2000; 267: 6102-6109.
- [10] Chen J, Berry MJ. Selenium and selenoproteins in the brain and brain diseases. *J Neurochem*. 2003; 86: 1-12.
- [11] Behne D, Kyriakopoulos A. Mammalian selenium-containing proteins. *Annu Rev Nutr*. 2001; 21: 453-473.
- [12] Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. *Biomed Pharmacother*. 2003; 57: 134-144.
- [13] Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact*. 2006; 160: 1-40.
- [14] Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 1973; 179: 588-90.
- [15] Mehdi Y, Hornick JL, Istasse L, Dufresne I. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules* 2013; 18: 3292-311.
- [16] Weiner LP. Definitions and criteria for stem cells. *Methods Mol Biol*. 2008;438: 3-8.
- [17] Mimeault M, Batra SK. Concise review: recent advances on the significance of stem cells in tissue regeneration and cancer therapies. *Stem Cells*. 2006; 24: 2319-2345.
- [18] Soltani L, Rahmani HR, Daliri Joupari M, Ghaneialvar H, Mahdavi SA, Shamsara M, et al. Evaluation of the effect of Chir99021 on proliferation of ovine fetal mesenchymal stem cells isolated from bone-marrow. *J Cell Tissue (JCT)*. 2016; 7(1): 91-101. [in Persian].
- [19] Soltani L, Rahmani HR, Daliri Joupari M, Ghaneialvar H, Mahdavi SA, Shamsara M. Effects of different concentrations of reversine on plasticity of mesenchymal stem cells. *Indian J Clin Biochem* 2020; 35: 188-196.
- [20] Soltani L, Rahmani HR, Daliri Joupari M, Ghaneialvar H, Mahdavi SA, Shamsara M. Ovine fetal mesenchymal stem cell differentiation to cardiomyocytes, effects of co-culture, role of small molecules; reversine and 5-azacytidine. *Cell Biochem Funct* 2016; 34(4):250-61.
- [21] Jalali SS, Talebi J, Allymehr M, Soleimanzadeh A, Razi M. Effects of nano-selenium on mRNA expression of markers for spermatogonial stem cells in the testis of broiler breeder males. *Vet Res Forum*. 2019; 10 (2): 139-144.
- [22] Zheng C, Wang J, Liu Y, Yu Q, Liu Y, Deng N, et al. Functional selenium nanoparticles enhanced stem cell osteoblastic differentiation through BMP signaling pathways. *Adv Funct Mater* 2014; 24 (43): 6872-6883.
- [23] Kim J, Lee KY, Lee CM. Selenium nanoparticles formed by modulation of carrageenan enhance osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *J Nanosci Nanotechnol*. 2016;16(3):2482-7.
- [24] Kaviyarasi K, Mangala Gowri A, Senthilkumar TMA, Hemalatha S, Vijayarani K. Intestinal stem cells isolation and culture characteristics in vitro by morphometry and flow cytometry. *Int J Curr Microbiol App Sci*. 2018; 7(5):3731-3735.
- [25] Gowri MA, Abiroopa A, Vaishnavi AS, Nandhini S. Nano-selenium activates mucin gene expression in intestinal crypt cells. *Pharm Innov*. 2018; 7(11): 421-424
- [26] Oyarzun-Ampuero F, Vidal A, Concha M, Morales J, Orellana S, Moreno-Villoslada I. Nanoparticles for the treatment of wounds. *Curr Pharm Des*. 2015; 21(29):4329-41.
- [27] Gao X, Zhang J, Zhang L. Hollow sphere selenium nanoparticles: their in-vitro anti hydroxyl radical effect. *Adv Mater*. 2002;14(4):290-3.
- [28] Rostami H, Mohammadi R, Asri-Rezaei S, Tehrani A. Evaluation of application of chitosan/nano selenium biodegradable film on full thickness excisional wound healing in rats. *Iran J Vet Surg*. 2018; 13(1); 14-22.
- [29] Golmohammadi R, Najar-Peerayeh S, Tohidi Moghadam T, Hosseini SMJ. Synergistic antibacterial activity and wound healing properties of selenium-chitosan mupirocin nanohybrid system: An in vivo study on rat diabetic staphylococcus aureus wound infection model. *Sci Rep*. 2020; 10(1):2854.
- [30] Chung S, Ercan B, Roy AK, Webster TJ. Addition of selenium nanoparticles to electrospun silk scaffold improves the mammalian cell activity while reducing bacterial growth. *Front Physiol*. 2016; 7: 297.
- [31] Soflaei S, Dalimi A, Abdoli A, Kamali M, Nasiri V, Shakibaie M, et al. Anti-leishmanial activities of selenium nanoparticles and selenium dioxide on *Leishmania infantum*. *Comp Clin Pathol* 2014; 23:15-20.
- [32] Popelkova V, Vymazalova P, Bytesnikova Z, Kociova S, Svec P, Neradova V, et al. Modification

- of zinc selenium nanoparticles with fish oil and their effect on bacteria. *Mendel Net* 2019; 612-616
- [33] Domingues MM, Santiago PS, Castanho MARB, Santos NC. What can light scattering spectroscopy do for membrane-active peptide studies? *J Pept Sci*. 2008; 14: 394-400.
- [34] Alves CS, Melo MN, Franquelim HG, Ferre R, Planas M, Feliu L, et al. Escherichia coli cell surface perturbation and disruption induced by antimicrobial peptides BP100 and pepR. *J Biol Chem*. 2010;285(36):27536-44.
- [35] Tran PA, O'Brien-Simpson N, Reynolds EC, Pantarat N, Biswas DP, O'Connor AJ. Low cytotoxic trace element selenium nanoparticles and their differential antimicrobial properties against S. aureus and E. coli. *Nanotechnology*. 2016;27(4):045101.
- [36] Soltani L, Darbemamieh M. Comparison of Achillea wilhelmsii, Silybum marianumseed, Echinacea purpurea, Adiantum capillus-veneris and apricot kernel extracts effects on the proliferation and apoptosis of breast cancer cells. *J Cell Tissue (JCT)*. 2020; 11(1): 73-86.
- [37] Darbemamieh M, Soltani L. Evaluation of anticancer and apoptotic properties of aqueous and etganolic extracts of *Tenebrio molitor* (Coleoptera: Tenebrionidae) larvae on breast cancer cells. *Stud Med Sci*. 2020; 31(5): 354-363.
- [38] Zhang JS, Gao XY, Zhang LD, Bao YP. Biological effects of a nano red elemental selenium. *BioFactors* 2001; 15: 27-38.
- [39] Wang H, Yu ZJ. Elemental selenium at nano size possesses lower toxicity without compromising the fundamental effect on selenoenzymes: comparison with selenomethionine in mice. *Free Radic Biolo Med*. 2007; 42:1524-33.
- [40] Oberdörster G, Ferin J, Lehnert BE. Correlation between particle size, in vivo particle persistence, and lung injury. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 173-179.
- [41] Wilson MR, Lightbody JH, Donaldson K, Sales J, Stone V. Interactions between ultrafine particles and transition metals in vivo and in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002; 184: 172-179.
- [42] Ferin J, Oberdörster G, Penney DP. Pulmonary retention of ultrafine and fine particles in rats. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992; 6: 535-542.
- [43] Xia Y, You P, Xu F, Liu J, Xing F. Novel Functionalized selenium nanoparticles for enhanced anti-hepatocarcinoma activity in vitro. *Nanoscale Res Lett*. 2015;10(1):1051.
- [44] Huang B, Zhang J, Hou J, Chen C. Free radical scavenging efficiency of Nano-Se in vitro. *Free Radic Biol Med*. 2003; 35(7):805-13.
- [45] Shalby AB, Abd El-Maksoud MD, Abdel Moneim AE, Ahmed HH. Antifibrotic candidates of Selenium nanoparticles and selenium in the experimental model. *J App Pharm Sci*. 2017; 7(9): 191-198.
- [46] Li Y, Guo M, Lin Z, Zhao M, Xia Y, Wang C, et al. Multifunctional selenium nanoparticles with Galangin-induced HepG2 cell apoptosis through p38 and AKT signalling pathway. *R Soc Open Sci*. 2018; 5(11): 180509.
- [47] Ramamurthy CH, Sampath KS, Arunkumar P, Suresh Kumar M, Sujatha V, Premkumar K, et al. Green synthesis and characterization of selenium nanoparticles and its augmented cytotoxicity with doxorubicin on cancer cells. *Bioprocess Biosyst Eng*. 2013; 36:1131-1139.
- [48] Cui D, Liang T, Sun L, Meng L, Yang C, Wanget L, et al. Green synthesis of selenium nanoparticles with extract of hawthorn fruit induced HepG2 cells apoptosis. *Pharm Biol*. 2018; 56(1): 528-534
- [49] Yu B, Zhang Y, Zheng W, Fan C, Chen T. Positive surface charge enhances selective cellular uptake and anticancer efficacy of selenium nanoparticles. *Inorg Chem* 2012; 51:8956-8963
- [50] Ren Y, Zhao T, Mao G, Zhang M, Li F, Zhou Y, et al. Antitumor activity of hyaluronic acid-selenium nanoparticles in Heps tumor mice models. *Int J Biol Macromol* 2013; 57:57-62
- [51] Vekariya KK, Kaur J, Tikoo K. ER $\alpha$  signaling imparts chemotherapeutic selectivity to selenium nanoparticles in breast cancer. *Nanomedicine*. 2012; 8 (7):1125-1132.
- [52] Pi J, Yang F, Jin H, Huang X, Liu R, Yang P, et al. Selenium nanoparticles induced membrane biomechanical property changes in MCF-7 cells by disturbing membrane molecules and F-actin. *Bioorg Med Chem Lett*. 2013; 23 (23): 6296-6303.
- [53] Shakibaie M, Khorramzadeh MR, Faramarzi MA, Sabzevari O, Shahverdi AR. Biosynthesis and recovery of selenium nanoparticles and the effects on matrix metalloproteinase-2 expression. *Biotechnol Appl Biochem*. 2010; 56 (1):7-15.
- [54] Srivastava P, Braganca JM, Kowshik M. In vivo synthesis of selenium nanoparticles by Halococcus salifodinae BK18 and their anti-proliferative properties against HeLa cell line. *Biotechnol Prog*. 2014; 30 (6): 1480-1487.
- [55] Wu H, Zhu H, Li X, Liu Z, Zheng W, Chen T, et al. Induction of apoptosis and cell cycle arrest in A549 human lung adenocarcinoma cells by surface-capping selenium nanoparticles: an effect enhanced by polysaccharide-protein complexes from Polyporus rhinoceros. *J Agric Food Chem*. 2013; 61 (41): 9859-9866.
- [56] Cavalu S, Laslo V, Banica F, Vicas SI. Naturally derived matrix for controlled selenium nanoparticles delivery. *Key Eng Mater*. 2016; 695: 284-288.
- [57] Zinicovscaia I, Rudi L, Valuta A, Cepoi L, Vergel K, Frontasyeva MV, et al. Biochemical changes in nostoc linckia associated with selenium nanoparticles biosynthesis. *Ecol Chem Eng*. 2016; 23:559-569.
- [58] Kumar S, Tomar MS, Acharya A. Carboxylic group-induced synthesis and characterization of selenium nanoparticles and its anti-tumor potential on Dalton's lymphoma cells. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2015; 126:546-552.

- [59] Wang H., Zhang J, Yu H. Elemental selenium at nano size possesses lower toxicity without compromising the fundamental effect on selenoenzymes: comparison with selenomethionine in mice. *Free Radic Biol Med*, 2007; 42(10): 1524-1533.
- [60] Whelan BR, Barrow NJ, Peter DW. Selenium fertilizers for pastures grazed by sheep. II. Wool and live weight responses to selenium. *Aust J Agric Res*. 1994; 45(4): 877-887.
- [61] Zhang J, Wang H, Yan X, Zhang L. Comparison of short-term toxicity between Nano-Se and selenite in mice. *Life Sci*. 2005;76(10): 1099-1109.
- [62] Zhang J, Wang X, Xu T. Elemental selenium at nano size (Nano-Se) as a potential chemopreventive agent with reduced risk of selenium toxicity: comparison with Se-methylselenocysteine in mice. *Toxicol Sci*. 2008; 101(1): 22-31.
- [63] Kojouri G, Arbabi F, Mohebbi A. The effects of selenium nanoparticles (SeNPs) on oxidant and antioxidant activities and neonatal lamb weight gain pattern. *Comp Clin Path*, 2020; 29: 369-374.
- [64] Xun W, Shi L, Yue W, Zhang C, Ren Y, Liu Q. Effect of high-dose nano-selenium and selenium-yeast on feed digestibility, rumen fermentation, and purine derivatives in sheep. *Biol Trace Elem Res*. 2012; 150:130-6.
- [65] Hosseini S, Mamouei M. Assessment of glutathione peroxidase activity in blood plasma and semen following nutrition by nano-selenium supplementation in khuzestan arabian rams. *Iran J Ve. Res*. 2020; 15(4): 61-69.
- [66] Najaf-nejad B, Ali-arabi H, Tabatabaee MM, Tagi zadeh A, Alipoor D, Zaboli KH. Effects of different sources of selenium on some hematological parameters and antioxidant response in Holstein dairy cows. *J Anim Sci Res*. 2016; 26: 45-57.
- [67] Eldin TAS, Hamady GAA, Abdel-Moneim MA, Farroh KY, El-Reffaei WHM. Nutritional evaluation of selenium-methionine nanocomposite as a novel dietary supplement for laying hens. *J Anim Health Prod*, 2015; 3(3): 64-72.
- [68] Ahmadi A, Ahmadian A, Seidavi AR. Effect of different levels of nano-selenium on performance, blood parameters, immunity and carcass characteristics of broiler chickens. *Poultry Sci J*, 2018; 6(1): 99-108.
- [69] Bakhshalinejad R, Kakhki RAM, Zoidis E. Effects of different dietary sources and levels of selenium supplements on growth performance, antioxidant status and immune parameters in ross 308 broiler chickens. *British Poul Sci*, 2018; 59(1): 81-91.
- [70] Cai SJ, Wu CX, Gong LM, Song T, Wu H, Zhang LY. Effects of nano-selenium on performance, meat quality, immune function, oxidation resistance, and tissue selenium content in broilers. *Poul Sci*, 2012; 91(10): 2532-2539.
- [71] Shi L, Xun W, Yue W, Zhang C, Ren Y, Shi L, et al. Effect of sodium selenite, Se-yeast and nano-elemental selenium on growth performance, Se concentration and antioxidant status in growing male goats. *Small Rum Res*. 2011; 96:49-52.
- [72] Torres SK, Campos VL, León CG, Rodríguez-Llamazares SM, Rojas SM, González M, et al. Biosynthesis of selenium nanoparticles by *Pantoea agglomerans* and their antioxidant activity. *J Nanopart Res*. 2012;14(11):1236.
- [73] Desai MP, Labhasetwar V, Walter E, Levy RJ, Amidon GL. The mechanism of uptake of biodegradable microparticles in Caco-2 cells is size dependent. *Pharm Res*. 1997; 14(11):1568-73.
- [74] De Jong WH, Borm PJ. Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards. *Int J Nanomedicine*. 2008; 3(2):133-49.
- [75] Mahan DC, Cline TR, Richert B. Effects of dietary levels of selenium-enriched yeast and sodium selenite as selenium sources fed to growing-finishing pigs on performance, tissue selenium, serum glutathione peroxidase activity, carcass characteristics, and loin quality. *J Anim Sci*. 1999; 77(8):2172-9.
- [76] National Research Council. 2000. Nutrient Requirements of Beef Cattle: Seventh Revised Edition: Update 2000. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/9791>.
- [77] National Research Council (US) Subcommittee on Selenium. Selenium in Nutrition: Revised Edition. National Academies Press (US), 1983. doi:10.17226/40
- [78] Spears JW. Trace mineral bioavailability in ruminants. *J Nutr*. 2003; 133:1506S-9S.
- [79] Hosnedlova B, Kepinska M, Skalickova S, Fernandez C, Ruttikay-Nedecky B, Peng Q, et al. Nano-selenium and its nanomedicine applications: a critical review. *Int J Nanomedicine*. 2018; 13: 2107-2128.
- [80] Romero-Pérez A, García-García E, Zavaleta-Mancera A, Ramírez-Bribiesca JE, Revilla-Vázquez A, Hernández-Calva LM, et al. Designing and evaluation of sodium selenite nanoparticles in vitro to improve selenium absorption in ruminants. *Vet Res Commun*. 2010 Jan; 34(1):71-9.
- [81] Nellans HN. (B) Mechanisms of peptide and protein absorption: (1) Paracellular intestinal transport: modulation of absorption. *Adv Drug Deliv Rev*. 1991;7(3):339-364.
- [82] Shakweh M, Ponchel G, Fattal E. Particle uptake by Peyer's patches: a pathway for drug and vaccine delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2004; 1(1):141-63.
- [83] Buono C, Anzinger JJ, Amar M, Kruth HS. Fluorescent pegylated nanoparticles demonstrate fluid-phase pinocytosis by macrophages in mouse atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 2009; 119(5):1373-81.
- [84] Plapied L, Duhem N, des Rieux A, Prétat V. Fate of polymeric nanocarriers for oral drug delivery. *Curr Opin Colloid Interface Sci*. 2011;16(3):228-237.

- [85] Bergin IL, Witzmann FA. Nanoparticle toxicity by the gastrointestinal route: evidence and knowledge gaps. *Int J Biomed Nanosci Nanotechnol*. 2013; 3(1-2): 163-209.
- [86] Liu W, Li X, Wong YS, Zheng W, Zhang Y, Cao W, et al. Selenium nanoparticles as a carrier of 5-fluorouracil to achieve anticancer synergism. *ACS Nano*. 2012;6(8): 6578–6591.
- [87] Li H, Zhang J, Wang T, Luo W, Zhou Q, Jiang G. Elemental selenium particles at nano-size (Nano-Se) are more toxic to Medaka (*Oryzias latipes*) as a consequence of hyper-accumulation of selenium: a comparison with sodium selenite. *Aquat Toxicol*. 2008;89(4):251–256.
- [88] Karamishabankareh H, Kafilzadeh F, Soltani L. Treatment of ovine oocytes with certain water-soluble vitamins during in vitro maturation (IVM). *Small Rum Res*. 2012. 104; 139–145.
- [89] Kafilzadeh F, Karamishabankareh H, Soltani L. The effect of various concentration of Minimal Essential Medium (MEM) vitamins on development of sheep oocytes during in vitro maturation. *Iran J Reprod Med*. 2012. 10(2):93-8.
- [90] Mirshamsi SM, Karamishabankareh H, Ahmadi-Hamedani M, Soltani L, Hajarian H, Abdolmohammadi AR. Combination of oocyte and zygote selection by brilliant cresyl blue (BCB) test enhanced prediction of developmental potential to the blastocyst in cattle. *Anim Reprod Sci*. 2013;136(4):245-51.
- [91] Kleene KC. The mitochondrial capsule selenoprotein—a structural protein in the mitochondrial capsule of mammalian sperm, Selenium in Biology and Human Health. Springer, 1994. p. 133-149.
- [92] Safa S, Moghaddam G, Jozani RJ, Kia HD, Janmohammadi H. Effect of vitamin E and selenium nanoparticles on post-thaw variables and oxidative status of rooster semen. *Anim Reprod Sci*. 2016; 174:100-6.
- [93] Rezvanfar MA, Rezvanfar MA, Shahverdi AR, Ahmadi A, Baeri M, Mohammadirad A, et al. Protection of cisplatin-induced spermatotoxicity, DNA damage and chromatin abnormality by selenium nano-particles. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013; 266:356-65.
- [94] Abd-Allah S, Hashem K. Selenium nanoparticles increase the testicular antioxidant activity and spermatogenesis in male rats as compared to ordinary selenium. *Int J Adv Res*. 2015; 3:792-802.
- [95] Shi LG, Yang RJ, Yue WB, Xun WJ, Zhang CX, Ren YS, et al. Effect of elemental nano-selenium on semen quality, glutathione peroxidase activity, and testis ultrastructure in male Boer goats. *Anim Reprod Sci*, 2010;118:248-54.
- [96] Ghazanfarpoor H, Talebi E, Ghasemi F, Haghghat Jahromi M. The Effect of selenium nanoparticles antioxidant on the sperm parameters of mature and adult rats. *J Fasa Univ Med Sci*. 2014; 4:111-119.
- [97] Khalil WA, El-Harairy MA, Zeidan AEB, Hassan MAE. Impact of selenium nano-particles in semen extender on bull sperm quality after cryopreservation. *Theriogenology* 2018; 126: 121-127.
- [98] Asri-Rezaei S, Nourian A, Shalizare-Jalali A, Najafi G, Nazarizadeh A, Koohestani M, et al. Selenium supplementation in the form of selenium nanoparticles and selenite sodium improves mature male mice reproductive performances. *Iran J Basic Med Sci* 2018; 21:577-585.
- [99] Abdel-Halim BR, Helmy NA. Effect of nano-selenium and nano-zinc particles during in vitro maturation on the developmental competence of bovine oocytes. *Anim Prod Sci*. 2017; 58(11): 2021-2028
- [100] Wu X, Yao J, Yang Z, Yue W, Ren Y, Zhang C, et al. Improved fetal hair follicle development by maternal supplement of selenium at nano size (Nano-Se). *Livest Sci*. 2011, 142, 270–275.
- [101] Boitani C, Puglisi R. Selenium, a key element in spermatogenesis and male fertility. *Adv Exp Med Biol*. 2008; 636:65–73.
- [102] Hansen JC, Deguchi Y. Selenium and fertility in animals and man—a review. *Acta Vet Scand*. 1996; 37:19–30.
- [103] Moslemi MK, Tavanbakhsh S. Selenium–vitamin E supplementation in infertile men: effects on semen parameters and pregnancy rate. *Int J Gen Med*. 2011; 4:99–104.
- [104] Olson GE, Winfrey VP, Nagdas SK, Hill KE, Burk RF. Selenoprotein P is required for mouse sperm development. *Biol Reprod*. 2005; 73:201–11.
- [105] Imai H, Hakkaku N, Iwamoto R, Suzuki J, Suzuki T, Tajima Y, et al. Depletion of selenoprotein GPx4 in spermatocytes causes male infertility in mice. *J Biol Chem*. 2009; 284:32522–32.
- [106] Amer J, Fibach E. Chronic oxidative stress reduces the respiratory burst response of neutrophils from beta-thalassaemia patients. *Br J Haematol*. 2005;129(3):435–441.
- [107] Kojouri GA, Sadeghian S, Mohebbi A, Dezfouli MRM. The effects of oral consumption of selenium nanoparticles on chemotactic and respiratory burst activities of neutrophils in comparison with sodium selenite in sheep. *Biol Trace Elem Res*. 2012;146(2):160–166.