



Соседова Л.М.¹, Новиков М.А.¹, Титов Е.А.¹, Панкова А.А.¹, Вокина В.А.¹,
Конькова Т.В.², Сухов Б.Г.²

Сравнительная характеристика острой токсичности гадолиний-содержащих препаратов для МРТ-диагностики

¹ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665827, Ангарск, Россия;

²ФГБНУ «Институт химической кинетики и горения имени В.В. Воеводского» СО РАН, 630090, Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Повышение точности, эффективности и безопасности магнитоконтрастных препаратов для МРТ-диагностики — насущная задача клинической медицины и научных исследований, поэтому внедрение инновационных препаратов открывает дополнительные возможности оценки функционального состояния органов и тканей, значительно повышая точность диагностики и эффективность лечения.

Материалы и методы. Оценку параметров острой токсичности, видовой и половой чувствительности к инновационному препарату, содержащему наночастицы гадолиния, стабилизированные арабиногалактаном (GD-AГ), и гадодиамида (торговое название «Мирадоскан») — коммерческому препарату для МРТ-исследований (препарат сравнения), провели на аутбредных крысах обоего пола, которым внутривенно вводили изучаемые препараты в дозе 2000 мг/кг массы тела. Дополнительно острую токсичность GD-AГ изучали на мышах, которым внутривенно вводили препарат в дозах 2000 и 300 мг/кг массы тела (м.т.).

Результаты. Внутривенное введение гадодиамида и инновационного наноконъюгата Gd-AГ крысам обоего пола ни в одном случае не вызывало смерти животных и изменений внутренних органов при макроскопическом изучении. Внутривенное введение мышам GD-AГ в дозе 2000 мг/кг м.т. привело к их 100%-й смерти. Доза 300 мг/кг м.т. не вызывала смерти, но наблюдались макроскопические изменения внутренних органов.

Ограничения исследования. Исследование ограничено изучением параметров острой токсичности инновационного препарата, содержащего наночастицы гадолиния, стабилизированные арабиногалактаном (GD-AГ), и гадодиамида — коммерческого препарата для МРТ-исследований.

Заключение. По токсикометрическим параметрам острой токсичности среднесмертельные дозы при внутривенном введении крысам гадодиамида и инновационного наноконъюгата Gd-AГ определяются как > 2000 мг/кг м.т., что характеризует их как вещества, имеющие низкую опасность острой токсичности (V класс опасности). Среднесмертельная доза при внутривенном пути введения наноконъюгата Gd-AГ находится в интервале 300 мг/кг м.т. < LD₅₀ < 2000 мг/кг м.т., что соответствует IV классу острой токсичности по классификации К.К. Сидорова (вещество, имеющее малую токсичность).

Ключевые слова: острая токсичность; среднесмертельная доза; гадолиний; магнитно-резонансная томография; крысы; мыши

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ ВСИМЭИ (протокол № 8 от 15.12.2023 г.), проведено в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, использующихся для научных целей.

Для цитирования: Соседова Л.М., Новиков М.А., Титов Е.А., Панкова А.А., Вокина В.А., Конькова Т.В., Сухов Б.Г. Сравнительная характеристика острой токсичности гадолиний-содержащих препаратов для МРТ-диагностики. *Гигиена и санитария*. 2026; 105(3): 327–332. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2026-105-3-327-332> <https://elibrary.ru/qflhdz>

Для корреспонденции: Соседова Лариса Михайловна, e-mail: sosedlar@mail.ru

Вклад авторов: Соседова Л.М. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование; Новиков М.А. — сбор и обработка данных, статистическая обработка данных, написание текста; Титов Е.А. — литературная проработка, сбор и обработка данных, статистическая обработка данных; Панкова А.А. — сбор и обработка данных, статистическая обработка данных; Вокина В.А. — сбор и обработка данных, статистическая обработка данных; Конькова Т.В. — сбор и обработка данных, синтез наноконъюгата, статистическая обработка данных; Сухов Б.Г. — концепция и дизайн исследования, редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех её частей.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование поддержано грантом Российского научного фонда. Проект № 25-25-00036 «Токсичность и диагностические свойства перспективного контрастирующего агента, содержащего наночастицы гадолиния, инкапсулированные в полимерную матрицу арабиногалактана».

Поступила: 08.07.2025 / Принята к печати: 15.10.2025 / Опубликовано: 17.04.2026

Larisa M. Sosedova¹, Mikhail A. Novikov¹, Evgeny A. Titov¹, Anna A. Pankova¹, Vera A. Vokina¹,
Tatyana V. Kon'kova², Boris G. Sukhov²

Comparative characteristics of acute toxicity of gadolinium-containing drugs for MRI diagnostics

¹East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation;

²Voevodsky Institute of Chemical Kinetics and Combustion SB RAS, Novosibirsk, 630090, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Improving the accuracy, effectiveness, and safety of magnetic contrast media for MRI diagnostics is an urgent task for both clinical medicine and researcher. Therefore, the introduction of new innovative drugs opens up additional opportunities for assessing the functional state of organs and tissues, significantly increasing the accuracy of diagnosis and the effectiveness of treatment.

Materials and methods. The parameters of acute toxicity, species and sexual sensitivity to an innovative drug containing gadolinium nanoparticles stabilized with arabinogalactane (GD-AH) and a commercial drug for MRI studies, Gadodiamide (a reference drug), were evaluated using the intragastric route of administration in outbred rats of both sexes at a dose of 2000 mg/kg body weight (b.w.). Additionally, acute toxicity assessment for the innovative drug GD-AH was performed with intraperitoneal administration in mice at doses of 2000 and 300 mg/kg b.w.

Results. Intragastric administration of Gadodiamide and the innovative Gd-AG nanocomposite to rats of both sexes caused neither the death of animals nor changes in internal organs during macroscopic examination. Intraperitoneal administration of 2000 mg/kg b.w. GD-AG to mice resulted in 100% death. A dose of 300 mg/kg b.w. did not cause death, but macroscopic changes in internal organs were observed.

Limitations. The study is limited to studying the acute toxicity parameters of an innovative drug containing gadolinium nanoparticles stabilized with arabinogalactane (GD-AG) and a commercial drug for MRI studies, Gadodiamide.

Conclusion. According to the toxicometric parameters of acute toxicity, the average lethal doses for intragastric administration of the commercial drug Gadodiamide and the innovative nanocomposite Gd-AG to rats do not differ from each other and are defined as >2000 mg/kg b.w., which characterizes them as substances with a low risk of acute toxicity (hazard class V). The average lethal dose for the intraperitoneal route of administration of Gd-AG nanocomposite is in the range of 300 mg/kg b.w. $< LD_{50} < 2000$ mg/kg b.w., which belongs to the IV class of acute toxicity according to the classification of K.K.Sidorov and is defined as a substance with low toxicity.

Keywords: acute toxicity; average lethal dose; gadolinium; magnetic resonance imaging; rats; mice

Compliance with ethical standards. The study was approved by the local Ethics Committee of the FSBSI VSIMEI (Protocol No. 8 dated 12/15/2023), conducted in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or Other Scientific Purposes (ETS N 123), Directive of the European Parliament and of the Council of the European Union 2010/63/EC dated 09/22/2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

For citation: Sosedova L.M., Novikov M.A., Titov E.A., Pankova A.A., Vokina V.A., Konkova T.V., Sukhov B.G. Comparative characteristics of acute toxicity of gadolinium-containing drugs for MRI diagnostics. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2026; 105(3): 327–332. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2026-105-3-327-332> <https://library.ru/qflhdz> (In Russ.)

For correspondence: Larisa M. Sosedova, e-mail: sosedlar@mail.ru

Contribution: Sosedova L.M. – research concept and design, statistical data processing, text writing, editing; Novikov M.A. – data collection and processing, statistical data processing, text writing; Titov E.A. – literary study, data collection and processing, statistical data processing; Pankova A.A. – data collection and processing, statistical data processing; Vokina V.A. – data collection and processing, statistical data processing, text writing; Konkova T.V. – data collection and processing, synthesis of nanocomposite, statistical data processing; Sukhov B.G. – research concept and design, editing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received: July 8, 2025 / Accepted: October 15, 2025 / Published: April 17, 2026

Введение

Магнитно-резонансная томография благодаря своим уникальным возможностям занимает лидирующие позиции в диагностике и соответствует принципам доказательной медицины¹. Одно из главных преимуществ МРТ перед другими методами визуализации, например, компьютерной томографией, – отсутствие ионизирующего излучения. Это делает метод безопаснее для пациентов, позволяет проводить исследования многократно без риска накопления радиационной дозы. Применение магнитоконтрастных препаратов при МРТ значительно повышает качество получаемых изображений, увеличивает чувствительность и специфичность диагностики. В основе контрастной МРТ-диагностики лежит сокращение времени ядерной магнитной релаксации протонов воды за счёт локального усиления растворённым магнитным контрастом накладываемого внешнего магнитного поля. В результате введения контрастного вещества на МРТ-изображениях соответствующие участки приобретают повышенную яркость. Это даёт возможность с высокой точностью визуализировать сосуды, опухоли и другие структуры [1]. Парамагнитные контрастные препараты, ускоряющие T1-релаксацию, обычно относят к «положительным» [2]. В МРТ применяется широкий спектр контрастных веществ, разработанных для различных целей. Внеклеточные контрастные вещества играют ключевую роль в выявлении ранних (доклинических) нарушений кровотока в органах. Они позволяют обнаружить патологические изменения задолго до появления каких-либо симптомов. Для получения полной картины этих изменений проводятся многофазные МРТ-исследования, которые включают в себя получение серии снимков в разное время после введения контрастного вещества. Таким образом, МРТ с контрастным усилением является мощным инструментом диагностики, позволяющим визуализировать анатомические структуры с высокой степенью детализации и выявлять патологические изменения на ранних стадиях. Благодаря отсутствию вредного излучения и высокой информативности МРТ с контрастом

стала «золотым стандартом» неинвазивной визуализации для широкого спектра болезней, играет ключевую роль в современных системах диспансеризации и позволяет своевременно выявлять и лечить множество патологий. Многофазные исследования с использованием контрастных веществ открывают дополнительные возможности оценки функционального состояния органов и тканей, значительно повышая точность диагностики и эффективность лечения. Постоянное совершенствование методов МРТ и разработка новых контрастных веществ обеспечивают дальнейшее расширение её диагностических возможностей. К контрастным препаратам предъявляют множество требований, среди которых специфическое биораспределение в органах или тканях; быстрое выведение из организма для предотвращения возможной хронической токсичности; низкая токсичность как общепринятый критерий агентов диагностического значения.

Классическим представителем позитивных внеклеточных современных магнитно-резонансных соединений являются низкомолекулярные соединения гадолиния: Gd-DTPA (гадопентатат, Magnevist), Gd-DOTA (гадотерат, Dotarem), Gd-HP-DO3A (гадотеридол, ProHance) и Gd-DTPA-BMA (гадодиадид, Omniscan) [3, 4]. В настоящее время магнитоконтрастные соединения гадолиния, получившие одобрение FDA (Food and Drug Administration), рекомендуются для использования в МРТ для пациентов со всеми типами рака². В то же время была выявлена взаимосвязь этих соединений с развитием нефрогенного системного фиброза – крайне опасного прогрессирующего поражения почек [5, 6]. В зарубежной практике были отмечены случаи развития анафилактикоидных реакций, острой почечной недостаточности, энцефалопатии и панкреатита при использовании гадолиний-содержащих рентгеноконтрастных веществ в макроформе [7–9].

С учётом вышеизложенного в настоящее время проводятся комплексные исследования, направленные на улучшение качества и эффективности МРТ-диагностики, разработку новых кандидатов МР-контраста, методик и методов

¹ Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.03.2022 г. № 168н, Регистрационный № 68288 от 21.04.2022 г.

² FDA Drug Safety Communication: FDA evaluating the risk of brain deposits with repeated use of gadolinium-based contrast agents for magnetic resonance imaging (MRI). <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm559007.htm> (дата обращения: 09.06.2025 г.)

обработки данных с особым акцентом на отсутствие токсичности препаратов и минимизацию погрешностей (артефактов) в получаемых изображениях. Разработка новых контрастных веществ и методов магнитно-резонансной томографии позволит существенно повысить точность диагностики и уменьшить риск нежелательных последствий для пациентов.

Для повышения эффективности методов контрастирования перспективно применение гадолиния в нанодисперсной форме, стабилизированной высокомолекулярными соединениями, в том числе арабиногалактаном (АГ) лиственницы сибирской [10]. Как показали в своих исследованиях Трофимов В.А. и соавт. (2003), арабиногалактан представляет собой биоактивное соединение с многосторонними фармакологическими свойствами, в том числе гастропротекторным, иммуномодулирующим, мембранотропным и антиоксидантным действием, демонстрируя при этом превосходство над многими синтетическими полимерами [11]. Инкапсулирование наночастиц гадолиния в матрице арабиногалактана (GD-АГ) обеспечивает повышение биодоступности и снижение потенциальной токсичности [12]. Это позволяет предположить возможность применения сниженных доз контрастного агента при эквивалентной эффективности, что потенциально уменьшает токсическую нагрузку и может способствовать улучшению дифференциации границ патологических очагов.

С учётом вышесказанного целью наших исследований была сравнительная характеристика токсичных свойств коммерческого контрастного препарата гадолиаида и наночастиц гадолиния, инкапсулированных в полимерную природную матрицу арабиногалактана.

Материалы и методы

Сравнительное исследование параметров острой токсичности, видовой и половой чувствительности к наноконпози-ту GD-АГ и гадолиаиду (препарат сравнения) проведено при внутрижелудочном введении аутбредным крысам обоего пола массой тела 180–240 г ($n = 36$). Самки не были беременными или рожавшими. Дополнительно оценку острой токсичности для инновационного препарата (GD-АГ) выполняли при внутрибрюшинном введении белым мышам массой тела 21–32 г ($n = 48$). Животные случайным образом были разделены на группы по 6 особей одного пола. В качестве критерия приемлемости рандомизации считали отсутствие внешних признаков болезней и гомогенность групп по массе тела ($\pm 20\%$). При внутрижелудочном введении нативный коммерческий препарат гадолиаид и исследуемый наноконкомпозит в виде водной суспензии вводили белым крысам атравматичным зондом в дозе 2000 мг/кг массы тела (м.т.), дозируя путём изменения вводимого объёма раствора при его постоянной концентрации³. Дозы готовили непосредственно перед введением. Контрольные животные внутрижелудочно получали эквивалентный объём дистиллированной воды.

Исследование параметров острой токсичности GD-АГ при внутрибрюшинном введении проводили на аутбредных здоровых половозрелых белых мышах-самках одного возраста и мышах-самках с использованием стерильных одноразовых шприцев и игл ($0,6 \times 25$). Белым мышам однократно внутрибрюшинно медленно вводили свежеприготовленный раствор наноконкомпозита GD-АГ в 0,9%-м растворе NaCl в дозе 2000 и 300 мг/кг м.т. в объёме 0,5 мл на 20 г м.т. Из-за отсутствия информации о токсических эффектах GD-АГ в доступных источниках была выбрана первоначальная предельная доза 2000 мг/кг м.т. В контрольных группах самки и самцы получали в аналогичных условиях и в эквивалентных количествах физиологический раствор. Последующая доза наноконпози-

та GD-АГ, введённая шести белым мышам-самкам и шести мышам-самцам, составляла 300 мг/кг м.т. Белые мыши двух разнополюх контрольных групп ($n = 12$) внутрибрюшинно получали 0,5 мл физиологического раствора.

Кормление животных осуществляли через три часа после введения испытуемых веществ. Наблюдение за животными проводили ежедневно в течение 14 дней, особое внимание уделяли первым четырём часам после введения испытуемой дозы. Интоксикацию животных оценивали по следующим показателям: состояние кожных покровов и слизистых оболочек, двигательная активность, диарея, стереотипные движения, положение на боку, саливация, отказ от пищи [13].

В течение эксперимента измеряли массу тела животных и суточное потребление воды (до введения, на 7-й и 14-й дни). Затем животных умерщвляли методом декапитации под лёгким эфирным наркозом и проводили макроскопический анализ внутренних органов. Патоморфологическое исследование включало визуальную оценку органов грудной и брюшной полости, головного мозга [14].

Все экспериментальные животные получены путём собственного воспроизводства в виварии ФГБНУ ВСИМЭИ и содержались на стандартном рационе (BioPro, Россия), вода — *ad libitum*. Животных содержали при цикле «света — темнота» 12/12 на вентилируемой полке в условиях контролируемой температуры (плюс 22–25 °С) и влажности 55–60%. Воздухообмен поддерживался с помощью приточно-вытяжной вентиляции, стерилизация воздуха осуществлялась ежедневно путём кварцевания.

Работа выполнена в соответствии с общепринятыми нормами обращения с животными на основе стандартных операционных процедур, принятых в ФГБНУ ВСИМЭИ и протоколом экспериментальных исследований, а также принципами, изложенными в Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях ETS № 123, ГОСТ 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 1, Part 2. На проведение исследований получено разрешение Локального этического комитета (протокол № 8 от 15.12.2023 г.). Опытные и контрольные группы подбирались в соответствии с методическими рекомендациями МР 1.2.2566–09⁴.

В эксперименте использовали в качестве полимерной матрицы, стабилизирующей наночастицы гадолиния, природный полисахарид арабиногалактан [10, 15, 16]. Сканирующим микроскопом ТМ 3000 (Хитаки, Япония) с рентгеновским энергодисперсионным микроанализом было определено содержание гадолиния (8,5%). Электронная микроскопия для определения распределения частиц по размерам осуществлялась на просвечивающем электронном микроскопе Leo 906 E (Zeiss, Германия), размеры металлокомплексных наночастиц составляли 1–72 нм. Форма наночастиц и макромолекулы наноконкомпозита — сферическая. Гадолиаид (торговое название «Мирадоскан») представляет собой раствор для внутривенного введения 0,5 ммоль/мл (производитель ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 6.1 (StatSoft, США, лиц. № AXXR004E642326FA). Результаты были представлены в виде средних арифметических и их стандартных ошибок. Нулевые гипотезы об отсутствии различий между группами отвергали при достигнутом уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты

Исследование острой токсичности гадолиаида и наноконкомпозита Gd-АГ (в соответствии с ГОСТ 32644–2014) на крысах показало, что LD₅₀ обоих веществ составляет > 2000 мг/кг м.т. Введение препаратов в данной дозе не при-

³ ГОСТ 32644–2014. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность — метод определения класса острой токсичности [Текст]. Введ. 2015–06–01. М.: Стандартинформ, 2015. 17 с.

⁴ МР 1.2.2566–09 Оценка безопасности наноматериалов *in vitro* и в модельных системах *in vivo*. М., 2009.

Таблица 1 / Table 1

Влияние внутрижелудочного введения гадодиамида и нанокompозита Gd-AG в дозе 2000 мг/кг м.т. на выживаемость и изменение массы тела крыс

Impact of intragastric administration of Gadodiamide and Gd-AG nanocomposite at a dose of 2000 mg/kg b.w. on survival and body weight changes in rats

Группа Group	Средняя масса тела, мг/кг Average body weight, mg/kg			Выживаемость, % Survival rate, %
	До введения Before the introduction	Через 7 дней After 7 days	Через 14 дней After 14 days	
Gd-AG / Gd-AG, $n = 12$	203.1 ± 1.9	204.6 ± 2.3	206.3 ± 2.0	100
Гадодиамид / Gadodiamide, $n = 12$	205.4 ± 2.4	206.7 ± 2.6	207.8 ± 2.9	100
Контроль / Control, $n = 12$	206.5 ± 2.1	208.1 ± 2.2	209.8 ± 2.7	100

Таблица 2 / Table 2

Влияние внутрибрюшинного введения нанокompозита Gd-AG в дозе 300 мг/кг м.т. на выживаемость и изменение массы тела мышей

Impact of intraperitoneal administration of Gd-AG nanocomposite at a dose of 300 mg/kg b.w. on survival and body weight changes in mice

Группа Group	Средняя масса тела, мг/кг Average body weight, mg/kg			Выживаемость, % Survival rate, %
	До введения Before the introduction	Через 7 дней After 7 days	Через 14 дней After 14 days	
Gd-AG / Gd-AG, $n = 12$	31.0 ± 0.16	31.2 ± 0.17	31.9 ± 0.19	100
Контроль / Control, $n = 12$	30.1 ± 0.12	31.5 ± 0.16	32.3 ± 0.18	100

вело к гибели ни одного животного обоего пола в течение периода наблюдения. Наблюдаемые признаки токсичности были схожими для обоих препаратов: транзитное снижение активности, вялость и снижение чувствительности к звуковым стимулам в первые часы после введения. Однако уже через сутки эти симптомы исчезли. В дальнейшем животные оставались активными, без видимых отклонений в дыхании, сердечно-сосудистой деятельности, состоянии шерсти, кожи и слизистых оболочек, что свидетельствует об отсутствии внешних признаков интоксикации. Масса тела у животных всех групп в течение 14 дней наблюдения равномерно увеличивалась (табл. 1).

При макроскопическом исследовании внутренних органов животных, умерщвленных через 14 дней наблюдения, не было выявлено независимо от введенного препарата существенных различий между экспериментальными группами (основная, сравнения) и контрольной группой. Внутренние паренхиматозные органы (печень, почки, селезенка) располагались нормально, не имели видимых изменений. Лёгкие бледно-розового цвета, без очагов кровоизлияний. Желудок и кишечник без вздутия, заполнены содержимым. Щитовидная и поджелудочная железы не имели изменений. Оболочки головного мозга обычного цвета, видимых изменений не обнаружено.

В связи с отсутствием смертности и явных признаков сильной интоксикации у животных дальнейшие исследования с более низкими дозами признаны нецелесообразными. Это позволяет заключить, что при однократном внутрижелудочном введении нанокompозита Gd-AG и гадодиамида относятся к веществам с низкой опасностью острой токсичности (V класс опасности, $DL_{50} > 2000$ мг/кг м.т.).

При введении Gd-AG внутрибрюшинно в дозе 2000 мг/кг м.т. наблюдалась 100%-я смерть белых мышей обоих полов в первые сутки поступления вещества. Уже через 3–5 мин у животных было выражено снижение двигательной активности. Мыши лежали на боку, дыхание становилось неравномерным, редким и судорожным. У отдельных особей наблюдали тремор и тонико-клонические судороги, скребущие движения передними лапками. Вскрытие умерших животных выявило множественные кровоизлияния в лёгкие, печени, селезенке, оболочках головного мозга, а также вздутие желудка и кишечника. При введении нанокompозита в дозе 300 мг/кг м.т. все самки и самцы белых мышей выжили. В первые минуты наблюдалось снижение двигательной

активности, мышцы замирали, сбивались в кучку. Изменения частоты дыхания не отмечалось. На следующие сутки животные выглядели обычно, не отличаясь поведением и внешним видом от контрольных животных. В отдельных случаях шерсть имела неопрятный вид. При внутрибрюшинном введении мышам нанопрепарата также наблюдали прирост массы тела, однако у контрольных животных масса тела в среднем увеличилась на 2,2 г, а в группе, получившей Gd-AG, прибавка составила всего 0,9 г (табл. 2).

Макроскопическое исследование внутренних органов животных, подвергшихся эвтаназии на 14-е сутки после введения исследуемого вещества, не выявило патоморфологических изменений. Внешний вид животных соответствовал норме, телосложение было конституционально правильным. Слизистые оболочки имели физиологическую окраску, гладкую поверхность и выраженный блеск. Сердце и сосуды не демонстрировали отклонений от нормы по размеру, форме и структуре. Просвет трахеи и бронхов был свободен, обтурация и стеноз отсутствовали. Лёгкие имели нормальную консистенцию, размер и цвет (бледно-розовый), однородную поверхность. Пищевод не имел признаков стеноза или обтурации, слизистая оболочка была интактной. Органы брюшной полости: желудок, печень, селезенка и поджелудочная железа покрыты соединительнотканной оболочкой и спаяны в один комок, припаяны к стенке брюшной полости. При этом сами органы не имели видимых изменений. Желудок обычного размера и окраски, скорость эвакуации пищи из желудка соответствует норме. Печень обычного размера и окраски, нормальной консистенции, кровенаполнение органа умеренное. Поджелудочная железа нормального размера, окраски и консистенции. Размер, окраска и плотность селезенки также в пределах нормы. Кишечник обычной окраски. Кольца кишечника спаяны со стенкой брюшной полости. Исследование показало, что почки находятся в пределах нормы по размеру и имеют типичный коричневый цвет. Коровое и мозговое вещество на срезе четко разграничены. Надпочечники также в норме: круглые, беловатые, умеренной плотности. Мочевой пузырь не увеличен, функция опорожнения нормальная, а слизистая оболочка гладкая и блестящая. Цвет, форма и окраска семенников в норме. Матка обычного размера и окраски. Яичники нормального размера, красноватого цвета, умеренной плотности. Оболочки головного мозга блестящие, тонкие и гладкие, расширения желудочков на фронтальном срезе не отмечено.

Среднесмертельная доза при внутрибрюшинном введении мышам нанокompозита Gd-AG находится в интервале 300 мг/кг м.т. < LD₅₀ < 2000 мг/кг м.т., что соответствует IV классу острой токсичности (малотоксичное вещество) согласно классификации К.К. Сидорова⁵.

По эмпирической формуле (1) получаем расчётную величину DL₅₀ при внутрибрюшинном введении (для крыс ≈ 400 мг/кг м.т.)⁶, которая также соответствует IV классу острой токсичности (малотоксичное вещество) по классификации К.К. Сидорова:

$$\lg DL_{50} \text{ в/бр} = 0,89 \lg DL_{50} \text{ в/жел} - 0,13, \quad (1)$$

где DL₅₀ в/жел = 2000 мг/кг м.т.

Таким образом, полученные результаты изучения токсичности препарата, содержащего наночастицы Ag-Gd, свидетельствуют о слабовыраженных токсичных свойствах при внутрибрюшинном введении нанокompозита как мышам, так и крысам.

Обсуждение

Создание новых эффективных магнитоконтрастных соединений для МРТ-диагностики – важное направление исследований. К основным параметрам диагностических препаратов относится отсутствие токсичности для организма. Гадолиний-содержащие препараты, используемые в клинических исследованиях, к сожалению, приводят в некоторых случаях к развитию нежелательных эффектов. Основными факторами, определяющими токсичность свободного Gd³⁺, являются его плохая растворимость в физиологических условиях, приводящая к замедленному выведению из организма, способность замещать ионы кальция, вызывать окислительный стресс, нарушая нормальные физиологические процессы [17–21]. С учётом этих обстоятельств перспективно применение в МРТ-исследованиях наночастиц гадолиния, что снизит поступающую в организм дозу вещества при равной эффективности. Одним из основных показателей токсичности химических соединений и лекарственных препаратов являются значения среднесмертельных доз, позволяющих оценить класс опасности изучаемых веществ.

В настоящем исследовании проведена сравнительная оценка показателей острой токсичности коммерческого препарата гадолиамида, широко применяемого при МРТ-исследованиях, и инновационного препарата наногалиния, стабилизированного природным полимером арабиногалак-

таном. Анализ полученных результатов показал, что по параметру DL₅₀ при однократном внутрижелудочном введении нанокompозит Gd-AG имеет низкую острую токсичность и относится к V классу опасности (DL₅₀ > 2000 мг/кг м.т.). Среднесмертельная доза (DL₅₀) при внутрижелудочном введении независимо от пола животных определена на уровне > 2000 мг/кг м.т., что свидетельствовало об отсутствии различий в половой чувствительности животных.

Вместе с тем отмечена несколько повышенная видовая чувствительность белых мышей обоего пола при внутрибрюшинном введении нанокompозита Gd-AG. Среднесмертельная доза при внутрибрюшинном введении нанокompозита Gd-AG находится в интервале 300 мг/кг м.т. < LD₅₀ < 2000 мг/кг м.т., что соответствует IV классу острой токсичности по классификации К.К. Сидорова и характеризует вещество как малотоксичное. Следует отметить, что при внутрибрюшинном введении нанокompозит Gd-AG вызывает гибель животных при дозе 2000 мг/кг м.т., чего не наблюдалось при введении 300 мг/кг м.т.. Однако у выживших животных были выявлены нарушения внутренних органов при макроскопическом исследовании. Это вызывает определённую насторожённость, которую следует учитывать при внутривенном введении препарата. В то же время эти изменения наблюдались при введении высокой дозы нанопрепарата, тогда как эквивалентная доза нанокompозита установлена расчётом на уровне 4–6 мг/кг м.т., то есть в 50–75 раз меньше.

Определение среднесмертельной дозы гадолиамида (препарата сравнения) в дозе 2000 мг/кг при внутрижелудочном введении контрольным животным и крысам основной группы, получившим нанопрепарат, показало отсутствие гибели и макроскопических изменений внутренних органов у крыс обоего пола. Следовательно, при однократном внутрижелудочном поступлении гадолиамид также характеризуется как вещество, имеющее низкую опасность острой токсичности и относящееся к V классу опасности (DL₅₀ > 2000 мг/кг м.т.). Во всех трёх группах наблюдался положительный баланс прироста массы тела.

Заключение

По токсикометрическим параметрам острой токсичности среднесмертельные дозы (DL₅₀) при внутрижелудочном введении крысам коммерческого препарата гадолиамида и инновационного нанокompозита Gd-AG одинаковы (> 2000 мг/кг), что характеризует данные вещества как имеющие низкую опасность острой токсичности (V класс опасности). Данный показатель не имеет гендерных отличий. Среднесмертельная доза при внутрибрюшинном введении нанокompозита Gd-AG находится в интервале 300 мг/кг м.т. < LD₅₀ < 2000 мг/кг м.т., что соответствует IV классу острой токсичности по классификации К.К. Сидорова и характеризует вещество как имеющее малую токсичность.

Литература

(п.п. 3–9, 12, 17–21 см. References)

1. Ринк П.А. *Магнитный резонанс в медицине*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2003.
2. Абузарова М.И. Контрастные агенты в лучевой диагностике и их классификация. *Вестник НГУ имени Н. И. Лобачевского*. 2017; 3(1): 71–7.
3. Сухов Б.Г., Конькова Т.В., Иванов А.В. Водорастворимые магнитоактивные нанобиокompозиты флавоноидных комплексов гадолиния на основе природного конъюгата арабиногалактана с биофлавоноидами и способ получения этих нанобиокompозитов. Патент РФ № 2706705; 2019. <https://elibrary.ru/fwwnjl>
4. Трофимов Б.А., Сухов Б.Г., Александрова Г.П., Медведева С.А., Грищенко Л.А., Малькина А.Г. и др. Нанокompозиты с магнитными, оптическими, каталитическими и биологически активными свойствами на основе арабиногалактана. *Доклады Академии наук*. 2003; 393(5): 634–5. <https://elibrary.ru/opsofs>
5. Хабриев Р.У., ред. *Руководство по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ*. М.: Медицина; 2005.
6. Меркулов Г.А. *Курс патологистологической техники*. М.; 1969.
7. Рукавишников В.С., Соседова Л.М., Вокина В.А., Титов Е.А., Новиков М.А., Якимов Н.Л. Оценка нейротоксичности нанометаллов, инкапсулированных на матрице арабиногалактана. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017; 57(10): 25–9. <https://elibrary.ru/ztuvhr>
8. Сухов Б.Г., Трофимов Б.А. Направленный синтез нанобиокompозитов с необычным комплексом магнитных, оптических, каталитических и биологически активных свойств. В кн.: *Магнитные материалы. Новые технологии. Тезисы докладов VIII Байкальской международной конференции*. Иркутск; 2018. <https://elibrary.ru/uwihgn>

References

- Rink P.A. *Magnetic Resonance in Medicine [Magnitnyi rezonans v meditsine]*. Moscow: GEOTAR-Med; 2003. (in Russian)
- Abuzarova M.I. Contrast agents in radiation diagnostics and their classification. *Vestnik NGU imeni N. I. Lobachevskogo*. 2017; 3(1): 71–7. (in Russian)
- Hao D., Ai T., Goerner F., Hu X., Runge V.M., Tweedle M. MRI contrast agents: basic chemistry and safety. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2012; 36(5): 1060–71. <https://doi.org/10.1002/jmri.23725>
- Weinmann H.J., Brasch R.C., Press W.R., Wesbey G.E. Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1984; 142(3): 619–24. <https://doi.org/10.2214/ajr.142.3.619>
- Heverhagen J., Krombach G., Gizewski E. Application of extracellular gadolinium-based MRI contrast agents and the risk of nephrogenic systemic fibrosis. *Rofo*. 2014; 186(7): 661–9. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1356403>
- Idée J.M., Fretellier N., Robic C., Corot C. The role of gadolinium chelates in the mechanism of nephrogenic systemic fibrosis: a critical update. *Crit. Rev. Toxicol.* 2014; 44(10): 895–913. <https://doi.org/10.3109/10408444.2014.955568>
- Hui F.K., Mullins M. Persistence of gadolinium contrast enhancement in CSF: a possible harbinger of gadolinium neurotoxicity? *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2009; 30(1): E1. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1205>
- Blasco-Perrin H., Glaser B., Pienkowski M., Peron J.M., Payen J.L. Gadolinium induced recurrent acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2013; 13(1): 88–9. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2012.12.002>
- Akgun H., Gonlusen G., Cartwright J. Jr., Suki W.N., Truong L.D. Are gadolinium-based contrast media nephrotoxic? A renal biopsy study. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006; 130(9): 1354–7. <https://doi.org/10.5858/2006-130-1354-AGCMNA>
- Sukhov B.G., Konkova T.V., Ivanov A.V. Water-soluble magnetoactive nanobiocomposites of gadolinium flavonoid complexes based on a natural conjugate of arabinogalactan with bioflavonoids and a method for obtaining these nanobiocomposites. Patent RF No. 2706705; 2019. <https://elibrary.ru/fwnjil> (in Russian)
- Trofimov B.A., Sukhov B.G., Aleksandrova G.P., Medvedeva S.A., Grishchenko L.A., Mal'kina A.G., et al. Nanocomposites with magnetic, optical, catalytic, and biologically active properties based on Arabinogalactan. *Doklady Chemistry*. 2003; 393(4-6): 287–8. <https://doi.org/10.1023/B:DOCH.0000010332.05066.4b> <https://elibrary.ru/liezlp>
- Titov E.A., Sosedova L.M., Novikov M.A., Zvereva M.V., Rukavishnikov V.S., Lakhman O.L. The analysis of acute and subacute toxicity of silver selenide nanoparticles encapsulated in arabinogalactan polymer matrix. *Polymers (Basel)*. 2022; 14(15): 3200. <https://doi.org/10.3390/polym14153200>
- Khabriev R.U., ed. *Guide to the Experimental Study of New Pharmacological Substances [Rukovodstvo po eksperimental'nomu izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv]*. Moscow: Meditsina; 2005. (in Russian)
- Merkulov G.A. *Course in Pathological and Histological Techniques [Kurs patologistologicheskoi tekhniki]*. Moscow; 1969. (in Russian)
- Rukavishnikov V.S., Sosedova L.M., Vokina V.A., Titov E.A., Novikov M.A., Yakimova N.L. Assessment of neurotoxicity of nanometals encapsulated on arabinogalactan matrix. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2017; 57(10): 25–9. <https://elibrary.ru/ztuvhr> (in Russian)
- Sukhov B.G., Trofimov B.A. Directed synthesis of nanobiocomposites with an unusual complex of magnetic, optical, catalytic, and biologically active properties. In: *Magnetic Materials. New Technologies. Abstracts of the VIII Baikal International Conference [Magnitnye materialy. Novye tekhnologii. Tezisy dokladov VIII Baikal'skoi mezhdunarodnoi konferentsii]*. Irkutsk; 2018. <https://elibrary.ru/uwihgn> (in Russian)
- Kanal E., Tweedle M.F. Residual or retained gadolinium: practical implications for radiologists and our patients. *Radiology*. 2015; 275(3): 630–4. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015150805>
- Idée J.M., Port M., Robic C., Medina C., Sabatou M., Corot C. Role of thermodynamic and kinetic parameters in gadolinium chelate stability. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2009; 30(6): 1249–58. <https://doi.org/10.1002/jmri.21967>
- Pałasz A., Czekaj P. Toxicological and cytophysiological aspects of lanthanides action. *Acta Biochim. Pol.* 2000; 47(4): 1107–14.
- Feng X., Xia Q., Yuan L., Yang X., Wang K. Impaired mitochondrial function and oxidative stress in rat cortical neurons: implications for gadolinium-induced neurotoxicity. *Neurotoxicology*. 2010; 31(4): 391–8. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2010.04.003>
- Xia Q., Feng X., Huang H., Du L., Yang X., Wang K. Gadolinium-induced oxidative stress triggers endoplasmic reticulum stress in rat cortical neurons. *J. Neurochem.* 2011; 117(1): 38–47. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.07162.x>

Сведения об авторах

Соседова Лариса Михайловна, доктор мед. наук, профессор, зав. лаб. биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ ВСИМЭИ, 665827, Ангарск, Россия. E-mail: sosedlar@mail.ru

Новиков Михаил Александрович, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. биомоделирования и трансляционной медицины, ФГБНУ ВСИМЭИ, 665827, Ангарск, Россия. E-mail: novik-imt@mail.ru

Титов Евгений Алексеевич, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. биомоделирования и трансляционной медицины, ФГБНУ ВСИМЭИ, 665827, Ангарск, Россия. E-mail: g57097@yandex.ru

Панкова Анна Александровна, мл. науч. сотр. лаб. биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ ВСИМЭИ, 665827, Ангарск, Россия. E-mail: nyuta.pankova.96@mail.ru

Вокина Вера Александровна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ ВСИМЭИ, 665827, Ангарск, Россия. E-mail: vokina.vera@gmail.com

Конькова Татьяна Владимировна, канд. хим. наук, науч. сотр. лаб. наночастиц ИХКГ СО РАН, 630090, Новосибирск, Россия. E-mail: konbuivol_2@yahoo.com

Сухов Борис Геннадьевич, канд. хим. наук, вед. науч. сотр. лаб. наночастиц ИХКГ СО РАН, 630090, Новосибирск, Россия. E-mail: boris_sukhov@mail.ru

About the authors

Larisa M. Sosedova, DSc (Medicine), professor, head, Laboratory of biomodeling and translational medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-1052-4601> E-mail: sosedlar@mail.ru

Mikhail A. Novikov, PhD (Biology), senior researcher, Laboratory of biomodeling and translational medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, <https://orcid.org/0000-0002-6100-6292> E-mail: novik-imt@mail.ru

Evgeny A. Titov, PhD (Biology), senior researcher, Laboratory of biomodeling and translational medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, <https://orcid.org/0000-0002-0665-8060> E-mail: g57097@yandex.ru

Anna A. Pankova, junior researcher, Laboratory of biomodeling and translational medicine of the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-6012-0173> E-mail: nyuta.pankova.96@mail.ru

Vera A. Vokina, PhD (Biology), senior researcher, Laboratory of biomodeling and translational medicine of the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8165-8052> E-mail: vokina.vera@gmail.com

Tatyana V. Kon'kova, PhD (Chemistry), researcher, Nanoparticles laboratory, Voevodsky Institute of Chemical Kinetics and Combustion SB RAS, Novosibirsk, 630090, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0002-0706-8692> E-mail: konbuivol_2@yahoo.com

Boris G. Sukhov, PhD (Chemistry), leading researcher, Nanoparticles laboratory, Voevodsky Institute of Chemical Kinetics and Combustion, SB RAS, Novosibirsk, 630090, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-9751-6454> E-mail: boris_sukhov@mail.ru