



Новиков М.А., Титов Е.А., Панкова А.А., Лисецкая Л.Г., Соседова Л.М.

Гистоморфологическая оценка перорального воздействия нанокompозита гадолиния на почки и печень белых крыс

ФГБНУ Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований, 665826, Ангарск, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Перспектива использования наночастиц гадолиния для достижения высокой контрастности изображений при выполнении МРТ со значительно меньшим количеством вводимого вещества диктует необходимость его всестороннего изучения. Высокая эффективность наночастиц может достигаться только за счёт наностабилизирующей матрицы. К таким высокомолекулярным соединениям относится арабиногалактан, выделяемый из древесины лиственницы сибирской.

Материалы и методы. Нанокompозит гадолиния, инкапсулированного в природную полимерную матрицу арабиногалактана, вводили *per os* в течение 10 дней взрослым половозрелым белым крысам-самцам ($n = 72$) в дозах 500 и 5000 мкг/кг массы тела соответственно. Исследование проходило в два этапа: сразу после окончания затравки (ранний период) и через 6 мес после окончания экспонирования (отдалённый период). В работе применяли комплекс методов, позволяющих оценить структурно-функциональное состояние почек и печени, а также определить концентрацию гадолиния в вышеуказанных органах.

Результаты. Структурно-функциональные особенности воздействия нанокompозита гадолиния на ткань почек выражались в изменении площади капсулы Шумлянского — Боумена как в раннем, так и в отдалённом постконтактном периодах, однако такие изменения укладываются в параметры физиологической нормы для данного органа. При этом доказано, что нанокompозит способен проникать в ткани печени и почек, сохраняясь в них в отдалённом постконтактном периоде.

Ограничения исследования. Использование одного вида животных, ограниченное число используемых методик.

Заключение. Исследованные нами наночастицы гадолиния благодаря заданным физико-химическим характеристикам, практически полному отсутствию токсичности при воздействии на органы-мишени (почки, печень) являются перспективными лечебно-диагностическими препаратами, что в дальнейшем может быть использовано для создания диагностических препаратов нового поколения.

Ключевые слова: наночастицы; гадолиний; почки; печень; токсичность; морфология; гистология

Соблюдение этических стандартов. Работа выполнена в соответствии с протоколом экспериментальных исследований, 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 процедуры», 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.).

Для цитирования: Новиков М.А., Титов Е.А., Панкова А.А., Лисецкая Л.Г., Соседова Л.М. Гистоморфологическая оценка перорального воздействия нанокompозита гадолиния на почки и печень белых крыс. Гигиена и санитария. 2026; 105(9): 1049—1054. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2026-105-9-1049-1054> <https://elibrary.ru/mrovmp>

Для корреспонденции: Новиков Михаил Александрович, e-mail: novik-imt@mail.ru

Вклад авторов: Новиков М.А. — концепция и дизайн исследования, обработка данных, редактирование, написание текста; Титов Е.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Панкова А.А. — сбор материала и обработка данных; Лисецкая Л.Г. — пробоподготовка материалов для определения концентрации, пересчёт первичных количественных данных; Соседова Л.М. — концепция и дизайн исследования, редактирование, написание текста. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех её частей.

Использование ИИ. Для поиска дополнительных источников литературы использовалось программное обеспечение на основе искусственного интеллекта DeepSeek V4 (дата использования: 19.03.2026 г.).

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

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБНУ ВСИМЭИ.

Поступила: 13.04.2026 / Принята к печати: 01.07.2026 / Опубликовано: 20.10.2026

Mikhail A. Novikov, Evgeny A. Titov, Anna A. Pankova, Lyudmila G. Lisetskaya, Larisa M. Sosedova

Histo-morphological assessment of the oral effect of gadolinium nanocomposite on kidneys and liver of white rats

East Siberian Institute of Medical and Environmental Research, Angarsk, 665826, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The prospect of using gadolinium nanoparticles to achieve high-contrast images when performing MRI with a significantly lower amount of the injected substance dictates the need for its comprehensive study. The high efficiency of nanoparticles can be achieved only due to an effective nanostabilizing matrix, a high-molecular compound of arabinogalactan isolated from Siberian larch wood.

Materials and methods. Gadolinium nanocomposite encapsulated in a natural polymer matrix of arabinogalactan was administered *per os* for 10 days to adult mature male white rats (seventy two individuals) at a dose of 500 µg/kg body weight and 5000 µg/kg body weight, respectively. The examination took place in 2 stages — immediately after the end of the seed (early period) and 6 months after the end of exposure (remote period). A set of methods was used to assess the structural and functional state of the kidneys and liver, as well as determine the concentration of gadolinium in the above-mentioned organs.

Results. The structural and functional features of the gadolinium nanocomposite effect on kidney tissue were expressed in a change in the area of the Shumlyansky—Bowman capsule, both in the early and in the long-term post-exposure period, however, these changes fit into the parameters of the physiological norm for this organ, while it was proved that the nanocomposite is able to penetrate into the liver and kidney tissue, remaining there in the remote post-contact period.

Limitations. The use of one type of animal, a limited number of techniques used.

Conclusion. The gadolinium nanoparticles, due to their specified physico-chemical characteristics and the almost complete absence of toxicity to target organs (kidneys, liver), are promising therapeutic and diagnostic drugs, which can later be used to create new-generation diagnostic drugs.

Keywords: nanoparticles; gadolinium; kidneys; liver; toxicity; morphology; histology

Compliance with ethical standards. The work was carried out in accordance with the protocol of experimental research, the principles set out in the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or Other Scientific Purposes ETS No. 123, GOST 33215–2014 “Guidelines for the care and care of laboratory animals. Rules of equipment of premises and organization of procedures”, Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 1, Part 2. Permission was obtained from the Local Ethics Committee to conduct research (Protocol No. 8 dated 12/15/2023).

For citation: Novikov M.A., Titov E.A., Pankova A.A., Lisetskaya N.G., Sosodova L.M. Histo-morphological assessment of the oral effects of gadolinium nanocomposite on the kidneys and liver of white rats. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2026; 105(9): 1049–1054. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2026-105-9-1049-1054> <https://elibrary.ru/mrovmp> (In Russ.)

For correspondence: Mikhail A. Novikov, e-mail: novik-imt@mail.ru

Contribution: Novikov M.A. — concept and design of research, data processing, editing, writing; Titov E.A. — concept and design of research editing; Pankova A.A. — collection of material and data processing; Lisetskaya L.G. — sample preparation of materials for concentration determination, recalculation of primary quantitative data; Sosodova L.M. — concept and research design, editing, and writing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Using AI. To search for additional sources of literature, DeepSeek V4 artificial intelligence-based software was used (date of use — 03/19/2026).

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

Funding. The study was carried out within the framework of the state assignment of the East Siberian Institute of Medical and Environmental Research.

Received: April 13, 2026 / Accepted: July 1, 2026 / Published: October 20, 2026

Введение

Бурное развитие нанотехнологий и активное внедрение наноматериалов в различные сферы медицины, биотехнологий и промышленности обусловили формирование нового междисциплинарного направления — нанотоксикологии [1, 2], основные задачи которой связаны с идентификацией специфических рисков, обусловленных взаимодействием наноразмерных объектов с биологическими системами. Ключевым постулатом нанотоксикологии является положение о том, что переход вещества в наноразмерное состояние принципиально изменяет его физико-химические характеристики (удельную поверхность, реакционную способность, способность к проникновению через биологические барьеры), что делает экстраполяцию данных о токсичности макроформ на наночастицы некорректной и потенциально опасной [3–5]. В связи с этим одним из приоритетных направлений становится комплексная оценка безопасности новых наноматериалов, особенно демонстрирующих значительные функциональные преимущества перед традиционными аналогами. В связи с этим особый интерес представляют наночастицы на основе гадолиния [6]. Соединения гадолиния в макроформе (например, хелаты Gd^{3+}) нашли широкое применение в качестве парамагнитных контрастных агентов для магнитно-резонансной томографии (МРТ) [7]. Наночастицы могут вызывать более выраженное снижение тонуса скелетной мускулатуры, а также обладают способностью к нацеливанию на патологические очаги (опухоли и др.) за счёт эффекта повышенной проницаемости и удерживания (EPR-эффект) [8].

Несмотря на очевидные функциональные преимущества наночастиц гадолиния, их применение сопряжено с новыми, не до конца изученными рисками. Высокая реакционная способность наноповрхности, потенциальная возможность внутриклеточного накопления, длительная биоперсистенция в органах ретикулоэндотелиальной системы, а также возможное высвобождение токсичных ионов Gd^{3+} в кислой среде лизосом требуют всестороннего анализа. В отличие от хорошо изученных низкомолекулярных хелатов [7] данные о хронической токсичности, биораспределении, иммуногенности и влиянии на ключевые клеточные процессы (апоптоз, аутофагия, оксидативный стресс) для наночастиц гадолиния единичны.

Таким образом, необходимость комплексного доклинического изучения наночастиц гадолиния — от характеристики их физико-химических свойств до глубокого понимания молекулярных механизмов взаимодействия с организмом — критически важное условие обеспечения качественной оценки безопасности и успешного перехода этих перспективных агентов в клиническую практику.

Материалы и методы

В качестве наностабилизирующей полимерной матрицы применялся природный полисахарид арабиногалактан, ранее уже использованный нами и нашими коллегами при оценке других металлических наночастиц [9]. Электрон-

ную микроскопию для определения распределения частиц по размерам выполняли на просвечивающем электронном микроскопе Leo 906 E (Zeiss, Германия), размеры металло-комплексных наночастиц составляли 1–72 нм, содержание гадолиния в образце — 8,5–11,5% [10], форма наночастиц и макромолекулы нанокompозита — сферическая.

Экспериментальные исследования биологических эффектов нанокompозита гадолиния (далее — GdAG) проведены на 72 беспородных белых крысах-самцах массой тела 180–240 г. Были сформированы три группы животных по 24 особи в каждой. Раствор GdAG вводили внутривенно в течение 10 дней в дозе 500 мкг/кг (опытная группа GdAG500) и в дозе 5000 мкг/кг (опытная группа GdAG5000) по гадолинию. Особым контрольной группы внутривенно вводили в аналогичном объёме (0,5 мл) NaCl 0,9%. Указанная минимальная доза в 500 мкг/кг была выбрана нами как пороговая доза в отношении эффекта, выходящего за пределы нормальных физиологических реакций у лабораторных животных (*d. toxica minima*) и подтверждена при исследовании других наночастиц в составе нанокompозита (Ag, Bi, Se и т. д.) [11]. Известно, что при пороговых дозах включаются компенсаторные механизмы (детоксикация, репарация), поэтому в качестве дозы сравнения нами была выбрана доза, превышающая пороговую в 10 раз (5000 мкг/кг).

На следующий день после окончания воздействия наночастиц 12 животных из каждой группы были выведены из эксперимента (ранний период исследования), остальные животные — через 6 мес (отдалённый период исследования).

Общий протокол пробоподготовки органов (почки, печень). После декапитации у каждого животного извлекали почки, печень и семенники, которые фиксировали в нейтральном буферном растворе формалина (10%), обезживали этанолом восходящей концентрации (от 70 до 100%) и помещали в гомогенизированную параформовую среду для гистологических исследований HistoMix (BioVitrum, Россия). Далее приготовленные с помощью микротомы MC-1 серийные фронтальные срезы органов (4–5 мкм) окрашивали на обычных гистологических предметных стеклах гематоксилином и эозином для обзорной микроскопии с разрешением $\times 100$ и $\times 400$.

Морфометрическое исследование проводили с помощью пакета прикладных программ Image Scope M. В образцах почек определяли толщину эндотелия проксимальных извитых канальцев и площадь капсулы Шумлянско-Боумана в корковом веществе органа, в печени оценивали балочнорadiaльное строение печёночных долек, подсчитывали число звездчатых макрофагов Купфера в синусоидных капиллярах и число полиядерных гепатоцитов.

Определение концентрации гадолиния в органах методом масс-спектрометрии. Сразу после извлечения органы тщательно высушивали в сухожаровом шкафу при температуре плюс 70 °C в течение трёх суток, а затем измельчали. После взятия навески пробы минерализовали в концентрированной азотной кислоте. Минерализацию осуществляли

Таблица 1 / Table 1

Морфометрические показатели ткани печени животных групп GdAG500 и GdAG5000 в раннем и отдалённом постконтактном периодах исследования, $Me (Q_{25}-Q_{75})$ **Morphometric indices of liver tissue in animals from the GdAG500 and GdAG5000 groups in the early and late post-contact observation period, $Me (Q_{25}-Q_{75})$**

Показатель Index	Ранний период исследования The early period of research			Постконтактный период исследования The post-contact period of research		
	Контроль Control	GdAG500 GdAG500	GdAG5000 GdAG5000	Контроль Control	GdAG500 GdAG500	GdAG5000 GdAG5000
Число звездчатых макрофагов Купфера Number of Kupffer's stellate macrophages	7.9 (5.0–12.0)	8.4 (4.5–12.5)	8.2 (4.9–13.0)	8.9 (5.0–12.0)	9.5 (5.5–12.2)	9.2 (4.5–12.5)
Число полиядерных гепатоцитов Number of polynuclear hepatocytes	7.0 (2.0–12.0)	7.8 (2.0–10.4)	8.1 (2.3–11.5)	7.2 (3.0–13.0)	8.3 (2.4–11.4)	8.9 (4.3–15.5)

в автоклавах под контролем температуры в микроволновой системе Milestone ETHOS с автоклавами ротора высокого давления SKISET при температуре плюс 190 °C.

Концентрацию определяли методом количественной масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на приборе Agilent 7500ce (Agilent Technologies, США) на базе лаборатории гидрохимии и химии атмосферы Лимнологического института СО РАН с использованием многоэлементного стандарта ICP-MS 68-A-A (High Purity Standards, США) и внутреннего стандарта индия. Данные представлены как концентрация металла в органах в каждой группе, выраженная в нг/г сухой органики.

Математико-статистические методы исследования. Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics 26 (IBM, США) применением *W*-критерия Шапиро – Уилка и *U*-критерия Манна – Уитни. Статистически значимые различия между группами подтверждались при достигнутом уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты

Гистологическое исследование печени в экспериментальных группах не выявило значительных отличий от образцов контрольной группы (рис. 1, см. на вклейке). Кровенаполнение синусоидальных капилляров, центральных вен и вен порталных трактов соответствовало норме. Портальные тракты не имели признаков расширения, склероза или воспаления. Структура печёночных долек, состоящая из балочно-радиальных элементов, осталась неизменной. Количество звездчатых макрофагов Купфера в синусоидальных капиллярах не отличалось от такового в контрольной группе. Количество полиядерных гепатоцитов не показало статистически значимых отличий от контрольной группы (табл. 1). В отдалённый постконтактный период также не было обнаружено каких-либо отличий от контрольной группы (см. табл. 1).

Кровоснабжение коркового и мозгового веществ почек было в пределах нормы, нарушения реологических свойств крови в органе отсутствовали. Состояние стенок почечных артерий и артериол также соответствовало норме. Интерстициальная ткань нарушений не имела. Структура почечных клубочков была сохранена. Очаги воспаления или некроза в корковом и мозговом веществе почечной ткани отсутствовали. Эпителий дистальных и проксимальных почечных канальцев не имел отклонений от нормы. В корковом веществе почки сразу после окончания воздействия в дозе 500 мкг/кг отмечается статистически значимое увеличение площади капсулы Шумлянского – Боумена по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0001$), в отдалённом постконтактном периоде площадь камеры ещё больше увеличивается (табл. 2; рис. 2, см. на вклейке). Установлено, что при воздействии нанокompозита гадолиния в дозе 5000 мкг/кг площадь камеры Шумлянского – Боумена снижается по сравнению с контрольными значениями ($p = 0,01$), однако в отдалённом постконтактном периоде данный показатель приходит в норму и не отличается от контрольных значений (см. табл. 2; см. рис. 2 на вклейке). Согласно Г.Г. Автандилову [12], показатели площади камеры Шумлянского – Боумена могут изменяться в пределах 30%. В нашем случае все изменения площади камеры укладываются в рамки физиологической нормы для данной структуры. Толщина эндотелия проксимальных извитых канальцев коркового вещества почки во всех группах животных не отличалась от показателей контрольной группы, в отдалённом постконтактном периоде данный показатель также не имел отличий от контрольных значений (табл. 3; см. рис. 2 на вклейке).

Результаты определения концентрации гадолиния во внутренних органах животных при различных дозах введения представлены в табл. 4.

Согласно результатам проведённых исследований, внутрижелудочное введение нанокompозита гадолиния в дозах 500 и 5000 мкг/кг вызывает статистически значимое повы-

Таблица 2 / Table 2

Морфометрические показатели изменения площади капсулы Шумлянского – Боумена в корковом веществе почек белых крыс при подостром воздействии GdAG500 и GdAG5000 в динамике исследования, $Me (Q_{25}-Q_{75})$ **Morphometric indices of changes in the area of the Shumlyansky – Bowman capsule in the renal cortex in white rats under subacute exposure to GdAG500 and GdAG5000 in the course of the examination, $Me (Q_{25}-Q_{75})$**

Период исследования Survey period	Воздействие GdAG500 Impact of GdAG500		Воздействие GdAG5000 Impact of GdAG5000	
	GdAG500 GdAG500	Контроль Control	GdAG5000 GdAG5000	Контроль Control
Ранний период Early period	22341.14 (21216.47–30131.14)*	19970.59 (10690.82–26808.56)	16266.47* (14116.53–19067.2)	19006.04 (15047.52–21788.14)
Отдалённый период Long-term period	30248.94 (26576.96–34256.77)*	25378.83 (23426.41–28998.59)	21216.48 (19722.29–25721.13)	20461.9 (19300.19–23958.27)

Примечание. * – различия статистически значимы по сравнению с контролем по критерию Манна – Уитни, $p < 0,05$.

Note: * – the differences are statistically significant compared to the control according to the Mann – Whitney test, $p < 0.05$.

Таблица 3 / Table 3

Морфометрические показатели толщины эпителия проксимальных извитых канальцев в корковом веществе почек белых крыс при подостром воздействии Gd-AG в дозе 500 и 5000 мкг/кг в динамике исследования, Me (Q₂₅–Q₇₅)

Morphometric indices of the epithelial thickness of the proximal convoluted tubules in the renal cortex of white rats under subacute exposure to Gd-AG at a dose of 500 and 5000 µg/kg in the course of the examination, Me (Q₂₅–Q₇₅)

Период исследования Survey period	GdAG500 GdAG500	Контроль Control	GdAG5000 GdAG5000	Контроль Control
Ранний период Early period	11.5 (10.4–12.9)	11.3 (10.3–12.3)	11.4 (11.5–11.9)	11.1 (10.8–12.2)
Отдалённый период Long-term period	11.35 (10.0–12.4)	11.6 (11.1–12.2)	9.7 (9.7–10.1)	10.4 (10.2–10.5)

Таблица 4 / Table 4

Концентрация гадолиния в образцах печени и почек животных при введении GdAG500 и GdAG5000 в динамике исследования, Me (Q₂₅–Q₇₅)

Gadolinium concentration in animal liver and kidney samples after administration of GdAG500 and GdAG5000 in the dynamics of the examination, Me (Q₂₅–Q₇₅)

Период исследования Survey period	Печень Liver		Почки Kidney	
	GdAG500 GdAG500	GdAG5000 GdAG5000	GdAG500 GdAG500	GdAG5000 GdAG5000
Ранний период Early period	17.93 (15.45–44.97)*	27.39 (18.18–36.71)*	25.64 (20.27–31.23)*	34.1 (29.02–44.29)*
Отдалённый период Long-term period	1.69 (1.53–1.86)*	3.63 (2.98–3.96)*	3.22 (3.19–3.67)*	6.73 (6.13–7.37)*

Примечание. * – различия с контролем статистически значимы по критерию Манна – Уитни, $p \leq 0,05$.

Note: * – the differences compared to the control group are statistically significant according to the Mann – Whitney U test, $p \leq 0.05$.

шение концентрации металла в исследуемых органах, в том числе в более поздние сроки наблюдения. Зафиксированные изменения указывают на то, что гадолиний в форме нанокompозита с арабиногалактаном демонстрирует значительную степень бионакопления в изученных органах.

Обсуждение

Редкоземельные металлы играют важную роль в современных технологиях, используются в лекарственных препаратах (лантан) и внутривенных контрастных веществах (гадолиний). Контрастные вещества на основе гадолиния представляют собой многодентатные органические лиганды, которые прочно связывают ион металла, в теории снижая его токсичность. Эти контрастные вещества выводятся преимущественно с мочой, однако их остаточных количеств достаточно для обнаружения концентраций гадолиния в органах (мозге, почках, печени и др.). К известным осложнениям введения контрастных веществ на основе гадолиния относятся повреждение почек, нефрогенный системный фиброз, кожные болезни и иногда необратимые неврологические последствия [13–15]. Так, ретроспективный анализ 68 пациентов с хронической болезнью почек показал, что у десяти пациентов (14,7%) повреждение почек развилось в течение 48 ч после эндоваскулярного введения содержащих гадолиний препаратов ProHance или Omniscan для установки почечного стента [16]. Обзор 19 клинических исследований показал, что острое повреждение почек после введения гадолиниевого контраста наблюдалось в 12–50% случаев [17]. Также выявлено, что контрастные вещества на основе гадолиния в дозах, используемых для ангиографии, более нефротоксичны, чем йодсодержащие [18]. Вышеуказанные факты неопровержимо свидетельствуют о токсичности гадолиний-содержащих препаратов, а также их опасности для здоровья и даже жизни пациентов. В связи с этим остро стоит вопрос о доступной и альтернативной замене гадолиний-содержащих препаратов, большие надежды связаны с использованием гадолиния в наноформе.

Важно отметить, что существует механизм образования наночастиц гадолиния из микрочастиц после внутривенного введения контрастного вещества для магнитно-резонансной томографии. Механизм подобной трансформации обусловлен выщелачиванием из фармацевтических лигандов и амальгамированием в шиповидные наночастицы [19]. На основании известных принципов токсичности наночастиц (чем больше отклонение частиц от сферической формы и больше удельный объём, тем токсичнее) можно сделать вывод о том, что шиповидные наночастицы, образующиеся из макрочастиц гадолиний-содержащих препаратов, также вносят вклад в развитие общей токсичности. В исследуемом нами композите частицы имели сферическую форму, что значительно снижало их токсичность. Это было подтверждено результатами эксперимента. Так, при воздействии нанокompозита в дозе 500 мкг/кг отмечалось незначительное увеличение площади камеры Шумлянско-Боумана, а при воздействии в дозе 5000 мкг/кг – снижение данного показателя. Эти изменения не носили патологического характера и лежали в пределах физиологической нормы для данной структуры, однако имели разнонаправленный характер, что косвенно указывает на возможный дозозависимый эффект при действии нанокompозита гадолиния на ткань почки. При этом структура остальных проксимальных и дистальных отделов нефрона (проксимальных и дистальных извитых канальцев) не имела изменений. Вместе с тем проведённое нами ранее *in vitro* исследование воздействия GdAG на культуру клеток фибробластов 3T3-SV 40 выявило цитотоксический эффект начиная с концентрации 0,02 mM (3,6 мкг/мл). Результаты показали, что GdAG оказывает дозозависимое цитотоксическое действие на клетки [20]. Высокую адаптационную способность печени и почек в контексте гомеостаза целостного организма можно обосновать функциями этих органов, так как печень является органом детоксикации и постоянно взаимодействует с токсическими агентами, поступающими в организм. Почка обладает аналогичным свойством, поскольку напрямую выводит продукты метаболизма токсиканта.

Также важно отметить, что в печени и почках содержание гадолиния кратно увеличивалось, что согласуется с выводами других исследователей о способности гадолиния аккумулироваться в различных органах, в том числе в печени [21], и нарушать их нормальную работу. В нашем случае гистологический анализ печени белых крыс не выявил каких-либо видимых изменений в структуре органа. Следовательно, накопление наночастиц гадолиния в печени никак не сказалось на его нормальном функционировании. Возможно, это связано с высокими адаптивными свойствами данного органа, а также сферической формой наночастиц, снижающей их потенциальную токсичность.

Заключение

Таким образом, исследованные нами наночастицы гадолиния благодаря заданным физико-химическим характеристикам в отличие от макрочастиц и биотрансформируемых наночастиц шиповидной формы являются перспективными лечебно-диагностическими препаратами, значительно снижающими негативные эффекты для почек и печени. В дальнейшем это может быть использовано при создании диагностических препаратов нового поколения, спектр негативных эффектов для организма которых практически отсутствует, а также требует значительно меньшего количества вещества при проведении диагностики.

Литература

(п.п. 1–8, 11, 13–19, 21 см. References)

9. Рукавишников В.С., Соседова Л.М., Вокина В.А., Титов Е.А., Новиков М.А., Якимова Н.Л. Оценка нейротоксичности нанометаллов, инкапсулированных на матрице арабиногалактан. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017; 57(10): 25–9. <https://elibrary.ru/ztuvhr>
10. Сухов Б.Г., Конькова Т.В., Титова Ю.Ю., Иванов А.В. Нанокмозиты на основе гадолинийсодержащих соединений для диагностики, терапии и тераностики онкологических заболеваний головного мозга и способы их получения. Патент РФ № 2778928; 2022. <https://elibrary.ru/mfrnvh>
12. Автандилов Г.Г. *Морфометрия в патологии*. М.: Медицина; 1973.
20. Тютрина В.А., Андреева Е.С., Титов Е.А., Вокина В.А., Новиков М.А., Соседова Л.М. Исследование токсичности перспективного магнитно-резонансного контрастного агента на основе нанокмозита арабиногалактана и гадолиния в экспериментах *in vivo* и *in vitro*. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2023; 175(5): 640–5. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2023-175-5-640-645> <https://elibrary.ru/wwwgyy>

References

1. Kermanizadeh A., Powell L.G., Stone V. A review of hepatic nanotoxicology – summation of recent findings and considerations for the next generation of study designs. *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.* 2020; 23(4): 137–76. <https://doi.org/10.1080/10937404.2020.1751756> <https://elibrary.ru/gqyicc>
2. Domingues C., Santos A., Alvarez-Lorenzo C., Concheiro A., Jarak I., Veiga F., et al. where is nano today and where is it headed? A review of nanomedicine and the dilemma of nanotoxicology. *ACS Nano*. 2022; 16(7): 9994–10041. <https://doi.org/10.1021/acsnano.2c00128> <https://elibrary.ru/vfsgbe>
3. Yang W., Wang L., Mettenbrink E.M., DeAngelis P.L., Wilhelm S. Nanoparticle toxicology. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2021; 61: 269–89. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-032320-110338> <https://elibrary.ru/utwver>
4. Krug H.F., Nau K. Editorial: Methods and protocols in nanotoxicology. *Front. Toxicol.* 2022; 4: 1093765. <https://doi.org/10.3389/ftox.2022.1093765> <https://elibrary.ru/yfbmmw>
5. Johari S.A., Yu I.J., Valsami-Jones E. Editorial: Methods and protocols in nanotoxicology: volume II. *Front. Toxicol.* 2025; 6: 1532023. <https://doi.org/10.3389/ftox.2024.1532023> <https://elibrary.ru/tfipgi>
6. Ho S.L., Yue H., Tegafaw T., Ahmad M.Y., Liu S., Nam S.W., et al. Gadolinium Neutron Capture Therapy (GdNCT) agents from molecular to nano: current status and perspectives. *ACS Omega*. 2022; 7(3): 2533–53. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c06603> <https://elibrary.ru/xhgwmu>
7. Siedek F., Muehe A.M., Theruvath A.J., Avedian R., Pribnow A., Spunt S.L., et al. Comparison of ferumoxylol- and gadolinium chelate-enhanced MRI for assessment of sarcomas in children and adolescents. *Eur. Radiol.* 2020; 30(3): 1790–803. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06569-y> <https://elibrary.ru/himstdk>
8. Nitta N., Takakusagi Y., Kokuryo D., Shibata S., Tomita A., Higashi T., et al. Intratumoral evaluation of 3D microvasculature and nanoparticle distribution using a gadolinium-dendron modified nano-liposomal contrast agent with magnetic resonance micro-imaging. *Nanomedicine*. 2018; 14(4): 1315–24. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2018.03.006>
9. 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)
10. Sukhov B.G., Konkova T.V., Titova Yu.Yu., Ivanov A.V. Nanocomposites based on gadolinium-containing compounds for the diagnosis, therapy, and theranostics of brain cancer and methods for their production. Patent RF No. 2778928; 2022. <https://elibrary.ru/mfrnvh> (in Russian)
11. Rukavishnikov V.S., Novikov M.A., Titov E.A., Sosedova L.M. Estimation of toxic properties of nanocomposites containing nanoparticles of bismuth, gadolinium, and silver. *Trace Elem. Electrolyt.* 2018; 35: 203–6. <https://doi.org/10.5414/TEX0155408> <https://elibrary.ru/yokibn>
12. Avtandilov G.G. *Morphometry in Pathology [Morfometriya v patologii]*. Moscow: Meditsina; 1973. (in Russian)
13. Ergun I., Keven K., Uruc I., Ekmekci Y., Canbakan B., Erden I., et al. The safety of gadolinium in patients with stage 3 and 4 renal failure. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2006; 21(3): 697–700. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfi304> <https://elibrary.ru/ixqfah>
14. Briguori C., Colombo A., Airoldi F., Melzi G., Michev I., Carlino M., et al. Gadolinium-based contrast agents and nephrotoxicity in patients undergoing coronary artery procedures. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2006; 67(2): 175–80. <https://doi.org/10.1002/ccd.20592>
15. Elmstahl B., Leander P., Grant D., Doughty R.W., Chai C.M., Bjork J., et al. Histomorphological changes after renal X-ray arteriography using iodine and gadolinium contrast media in an ischemic porcine model. *Acta Radiol.* 2007; 48(10): 1109–19. <https://doi.org/10.1080/02841850701663442>
16. Takahashi E.A., Kallmes D.F., Mara K.C., Harmsen W.S., Misra S. Nephrotoxicity of gadolinium-based contrast in the setting of renal artery intervention: retrospective analysis with 10-year follow-up. *Diagn. Interv. Radiol.* 2018; 24(6): 378–84. <https://doi.org/10.5152/dir.2018.18172>
17. Martino F., Amici G., Rosner M., Ronco C., Novara G. Gadolinium-based contrast media nephrotoxicity in kidney impairment: the physiopathological conditions for the perfect murder. *J. Clin. Med.* 2021; 10(2): 271. <https://doi.org/10.3390/jcm10020271> <https://elibrary.ru/akirbh>
18. Rogosnitzky M., Branch S. Gadolinium-based contrast agent toxicity: a review of known and proposed mechanisms. *Biomaterials*. 2016; 29(3): 365–76. <https://doi.org/10.1007/s10534-016-9931-7> <https://elibrary.ru/ckqknq>
19. De Agüero J., Howard T., Kusewitt D., Brearley A., Ali A.M., Degnan J.H., et al. The onset of rare earth metallosis begins with renal gadolinium-rich nanoparticles from magnetic resonance imaging contrast agent exposure. *Sci. Rep.* 2023; 13(1): 2025. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-28666-1> <https://elibrary.ru/sbgves>
20. Tyutrina V.A., Andreeva E.S., Vokina V.A., Titov E.A., Novikov M.A., Sosedova L.M. *In vivo* and *in vitro* analysis of toxicity of a prospective magnetic resonance contrast agent based on arabinogalactan and gadolinium nanocomposite. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2023; 175(5): 695–9. <https://doi.org/10.1007/s10517-023-05928-6> <https://elibrary.ru/qjftao>
21. Korolenko T.A., Dergunova M.A., Alekseenko T.V., Zhanaeva S.Y., Filyushina E.E., Filatova T.G. Intralysosomal accumulation of gadolinium and lysosomal damage during selective depression of liver macrophages *in vivo*. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2006; 142(4): 391–4. <https://doi.org/10.1007/s10517-006-0373-z> <https://elibrary.ru/ljpldf>

Сведения об авторах

Новиков Михаил Александрович, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ ВСИМЭИ, 665826, Ангарск, Россия. E-mail: novik-imt@mail.ru

Титов Евгений Алексеевич, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ ВСИМЭИ, 665826, Ангарск, Россия. E-mail: g57097@yandex.ru

Панкова Анна Александровна, мл. науч. сотр. лаб. биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ ВСИМЭИ, 665826, Ангарск, Россия. E-mail: nyuta.pankova.96@mail.ru

Лисецкая Людмила Гавриловна, канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. аналитической экотоксикологии и биомониторинга ФГБНУ ВСИМЭИ, 665826, Ангарск, Россия. E-mail: lis_lu154@mail.ru

Соседова Лариса Михайловна, доктор мед. наук, профессор, зав. лаб. биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ ВСИМЭИ, 665826, Ангарск, Россия. E-mail: sosedlar@mail.ru

About the authors

Mikhail A. Novikov, PhD (Medicine), senior researcher, Laboratory of Biomodeling and Translational Medicine, East Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665826, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-6100-6292> E-mail: novik-imt@mail.ru

Evgeny A. Titov, PhD (Medicine), senior researcher, Laboratory of Biomodeling and Translational Medicine, East Siberian Institute of Medical and Ecological Research, 665826, Angarsk, 665826, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0665-8060> E-mail: g57097@yandex.ru

Anna A. Pankova, junior researcher, Laboratory of Biomodeling and Translational Medicine, East Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665826, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-6012-0173> E-mail: nyuta.pankova.96@mail.ru.

Lyudmila G. Lisetskaya, PhD (Biology), researcher, Laboratory of Analytical Ecotoxicology and Biomonitoring, East Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665826, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0876-2304> E-mail: lis_lu154@mail.ru

Larisa M. Sosedova, DSc (Medicine), professor, head, Laboratory of Biomodeling and Translational Medicine, East Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665826, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-1052-4601> E-mail: sosedlar@mail.ru

К статье М.А. Новикова и соавт.
To the article by Mikhail A. Novikov et al.

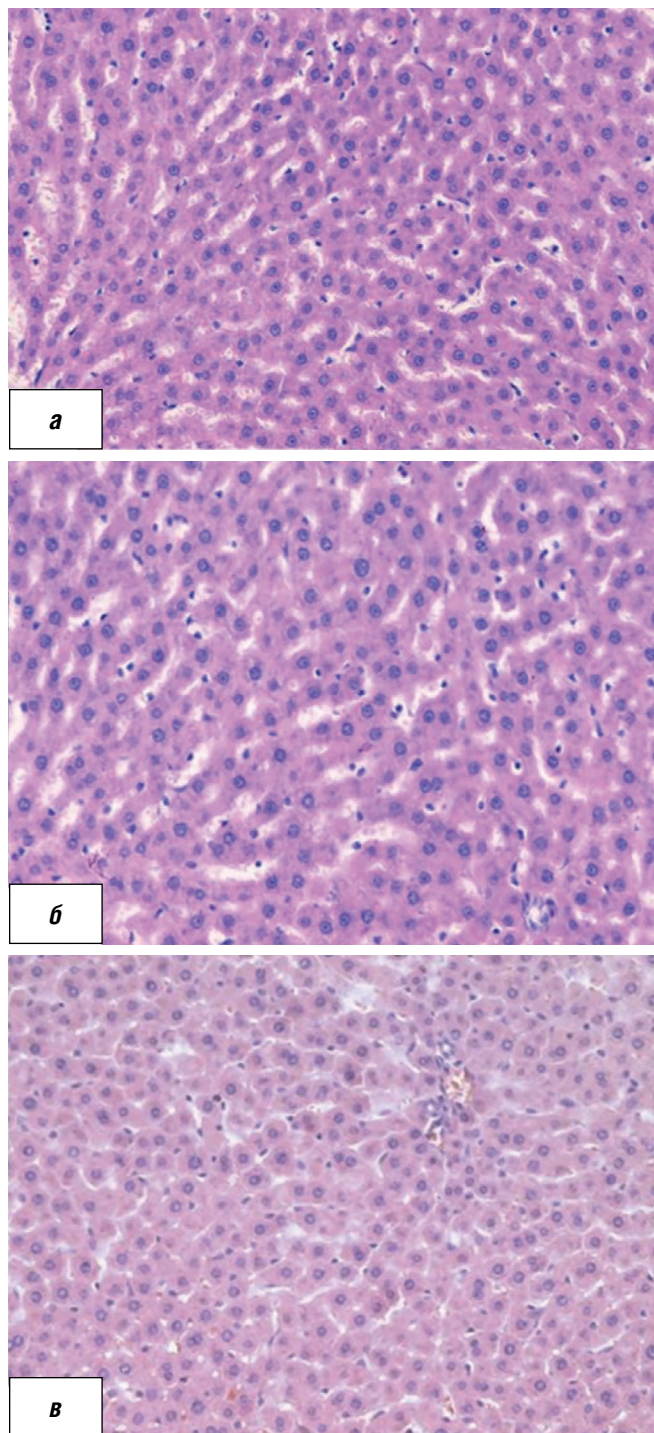


Рис. 1. Печень белой крысы при воздействии Gd-АГ: *а* – GdAG500; *б* – GdAG5000; *в* – контроль. Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$.

Fig. 1. Liver in a white rat exposed to Gd-AG: *a* – GdAG500; *б* – GdAG5000; *в* – control. Stained with hematoxylin and eosin. $\times 400$.

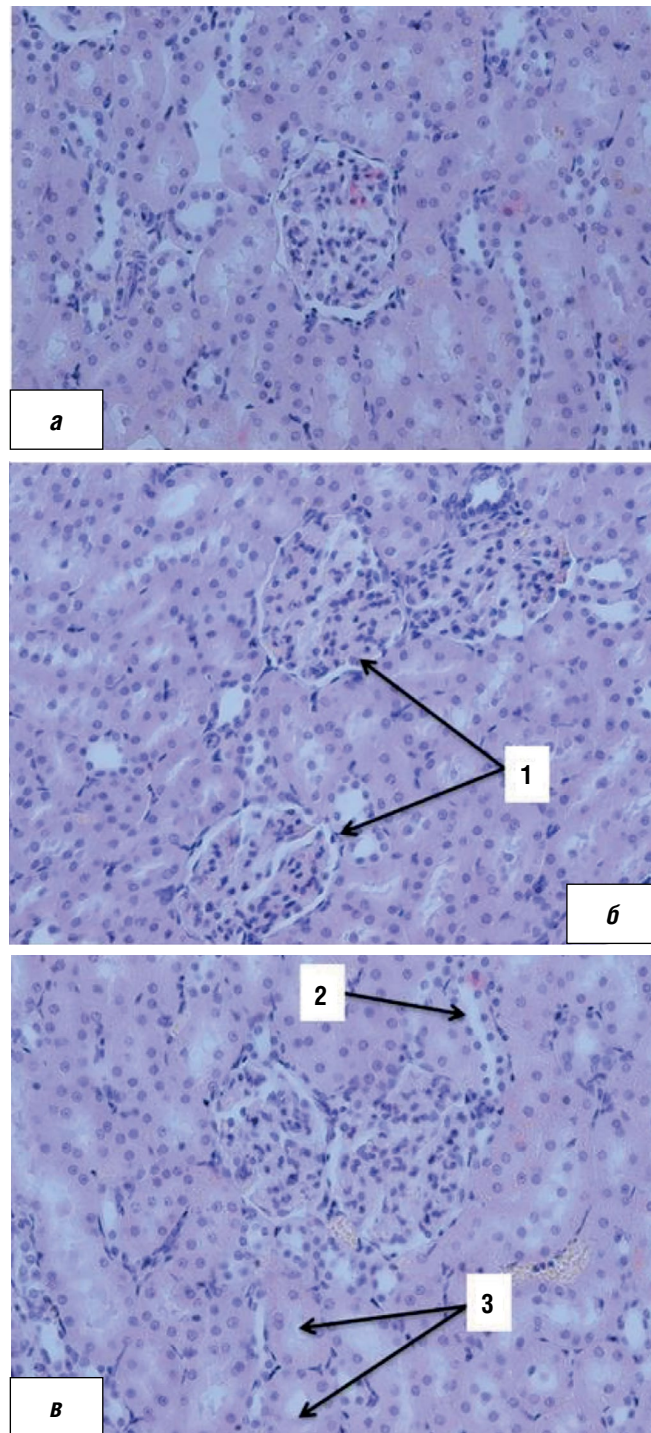


Рис. 2. Кортикальное вещество почки белой крысы при воздействии Gd-АГ в дозе 500 и 5000 мкг/кг в ранний период исследования; 1 – почечные тельца и камера Шумлянського – Боумена; 2 – дистальные извитые канальцы коркового вещества почки; 3 – проксимальные извитые канальцы коркового вещества почки; *а* – GdAG500; *б* – GdAG5000; *в* – контроль. Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$.

Fig. 2. Renal cortex in a white rat exposed to Gd-AG at doses of 500 and 5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in the early period of examination; 1 – renal corpuscles and Shumlyansky-Bowman chamber; 2 – distal convoluted tubules of the renal cortex; 3 – proximal convoluted tubules of the renal cortex; *a* – GdAG500; *б* – GdAG5000; *в* – control. Stained with hematoxylin and eosin. $\times 400$.