

Профилактическая токсикология и гигиеническое нормирование

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Соседова Л.М.^{1,2}, Титов Е.А.^{1,2}, Новиков М.А.^{1,2}, Вокина В.А.¹, Рукавишников В.С.^{1,2}

ОЦЕНКА ТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ МАГНИТОКОНТРАСТИРУЮЩЕГО ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ГАДОЛИНИЙ-СОДЕРЖАЩЕГО НАНОКОМПОЗИТА

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665827, Ангарск;²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Иркутский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, 664033, Иркутск

Введение. Для усиления контрастирования и повышения диагностической чувствительности при проведении магнитной резонансной терапии (МРТ) в последние годы используют магнитные наночастицы, способные одновременно оказывать и терапевтическое воздействие на патологический очаг. Последнее осуществляется путём эффективного захвата нейтронов, который среди всех химических элементов наиболее выражен у гадолиния. Применение наночастиц гадолиния, инкапсулированных в полимерную матрицу, позволяет увеличить биодоступность наночастиц, снижает возможную токсичность препаратов.

Цель. Оценка воздействия новой наноконструктивной магнитоактивной металлокомплексной гадолиниевой системы на морфофункциональное состояние нервной ткани, печени и почек крыс.

Материал и методы. Экспериментальные исследования биологических эффектов наноконструктивного гадолиний-арабиногалактан (Gd-AG) проведены на крысах, которым вводили раствор внутривенно в течение 10 дней в дозе 500 мкг/кг в 0,5 мл физиологического раствора. Через сутки после окончания экспозиции животных умерщвляли путём декапитации под лёгким эфирным наркозом. Для выполнения патоморфологических исследований фронтальные срезы височно-теменной зоны сенсомоторной коры головного мозга, ткани печени и почек окрашивали на обычных гистологических предметных стёклах гематоксилином и эозином для обзорной микроскопии. Для исследования биологического ответа организма на субклеточном уровне применяли иммуногистохимический метод определения активности белков-модуляторов апоптоза bcl-2, caspase-3 и hsp70 в нейронах головного мозга белых крыс.

Результаты. Гистологический анализ тканей выявил выраженную компенсаторную реакцию печени, нарушение функциональной активности почек. Снижение общего числа нормальных нейронов на единицу площади в ткани головного мозга и увеличение числа актов нейтрофагии указывает на начальный этап нейродегенеративного процесса. При оценке внутриклеточного метаболизма нейронов не установлено наличия признаков, характерных для апоптотического процесса.

Заключение. Оценивая в целом результаты проведённых экспериментов, можно заключить, что подострое воздействие Gd-AG в дозе 500 мкг/кг вызывает нарушение морфофункционального состояния тканей печени, почек и нервной, а также модуляцию клеточной протеомики.

Ключевые слова: гадолиний; токсичность; наноконструктив; эксперимент; крысы; гистология; апоптоз.

Для цитирования: Соседова Л.М., Титов Е.А., Новиков М.А., Вокина В.А., Рукавишников В.С. Оценка токсических эффектов магнито-контрастирующего диагностического гадолиний-содержащего наноконструктива. *Гигиена и санитария*. 2019; 98 (10): 1161-1165. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-10-1161-1165>

Для корреспонденции: Соседова Лариса Михайловна, доктор мед. наук, проф., зав. лабораторией биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ ВСИМЭИ. E-mail: sosedlar@mail.ru

Благодарность. Выражаем искреннюю благодарность Б.Г. Сухову и Т.В. Коньковой (Иркутский институт химии им. А.В. Фаворского СО РАН, 664033, Иркутск), любезно предоставившим для исследования образцы изучаемого наноконструктива.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. Работа выполнялась по плану НИР в рамках государственного задания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов: обработка данных, написание, оформление статьи – Соседова Л.М.; обработка данных, написание статьи – Титов Е.А.; обработка данных, написание статьи – Новиков М.А.; обработка данных – Вокина В.А.; общее руководство – Рукавишников В.С.

Поступила 15.07.2019

Принята к печати 17.09.19

Опубликована: октябрь 2019

Sosedova L.M.^{1,2}, Titov E.A.^{1,2}, Novikov M.A.^{1,2}, Vokina V.A.¹, Rukavishnikov V.S.^{1,2}

EVALUATION OF TOXIC EFFECTS OF MAGNETIC CONTRAST DIAGNOSTIC GADOLINIUM-CONTAINING NANOCOMPOSITE

¹East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation;²Irkutsk Scientific Center Siberian Branch of Russian Academy of Science, Irkutsk, 664033, Russian Federation

Introduction. In recent years, magnetic nanoparticles, which can simultaneously have a therapeutic effect on the pathological focus, are used to magnify contrast enhancement and increase diagnostic sensitivity during magnetic resonance therapy (MRT). The last is carried out by the effective capture of neutrons, which among all the chemical elements is most pronounced in gadolinium. The use of gadolinium nanoparticles encapsulated in a polymeric matrix allows increasing the bioavailability of nanoparticles, reduces the possible toxicity of drugs.

Aim. Evaluation of impact of new nanocomposite magnetically active metal complex gadolinium system on the morphofunctional state of the nervous tissue, liver, and kidney of rats.

Material and methods. Experimental studies of biological effects of gadolinium-arabinogalactan nanocomposite (Gd-AG) were carried out on rats that were injected intraperitoneally for 10 days at the dose of 500 µg/kg in 0.5 ml of saline. Animals were sacrificed by decapitation under light ether anesthesia the next day after the end of exposure. To perform pathological studies, frontal sections of the temporal-parietal zone of the sensorimotor cortex, liver and kidney tissues were stained on ordinary histological glass slides with hematoxylin and eosin for viewing microscopic picture. The immunohistochemical method was used to determine the activity of the bcl-2, caspase-3 and hsp70 modulatory protein in apoptosis of white rats in brain neurons and to study the biological response of the organism at the subcellular level.

Results. Histological analysis of tissues revealed a pronounced compensatory response of liver, a violation of the functional activity of kidneys. A decrease in the total number of normal neurons per unit area in brain tissue and an increase in the number of acts of neuronophagy indicate the initial stage of neurodegenerative process. Evaluation of the intracellular metabolism of neurons has not established the presence of signs characteristic of apoptotic process.

Conclusion. The subacute effect of Gd-AG in a dose of 500 µg/kg causes a disturbance of morphofunctional state of liver, kidneys and nervous tissue, as well as modulation of cellular proteomics.

Key words: gadolinium; toxicity; nanocomposite; experiment; rats; histology; apoptosis.

For citation: Sosedova L.M., Titov E.A., Novikov M.A., Vokina V.A., Rukavishnikov V.S. Evaluation of toxic effects of magnetic contrast diagnostic gadolinium-containing nanocomposite. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2019; 98(10): 1161-1165. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-10-1161-1165>

For correspondence: Larisa M. Sosedova, MD, Ph.D., DSci., Professor, Head of Laboratory of biomodeling and translational medicine of the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation. E-mail: sosedlar@mail.ru

Information about authors: Sosedova L.M., <http://orcid.org/0000-0003-1052-4601>;
Titov E.A., <http://orcid.org/0000-0002-0665-8060>; Novikov M.A., <http://orcid.org/0000-0002-6100-6292>;
Vokina V.A., <http://orcid.org/0000-0002-8165-8052>; Rukavishnikov V.S., <http://orcid.org/0000-0003-2536-1550>

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

Acknowledgment. Financing of the work was carried out at the expense of funds allocated for the state assignment of the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research. We express our sincere gratitude to B.G. Sukhov and T.V. Konkova (Favorsky Institute of Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Irkutsk, 664033 Russia), kindly providing samples of the studied nanocomposite for research.

Contribution: The concept and design of the study – Rukavishnikov V.S.; Collection and processing of material Sosedova L.M., Titov E.A., Novikov M.A., Vokina V.A.; Statistical processing – Sosedova L.M.; Writing the text – Sosedova L.M., Titov E.A.

Received: July 15, 2019

Accepted: September 17, 2019

Published: October 2019

Введение

Спектр применения магнитных наночастиц включает в себя целевую доставку лекарственных средств, магнитную гипертермию, а также усиление контрастирования и повышения диагностической чувствительности при проведении магнитной резонансной терапии (МРТ) [1–4]. При МРТ-диагностике у этих препаратов имеется возможность параллельного нейтронозахватного терапевтического воздействия на патогенную мишень. Наивысшую эффективность захвата нейтронов среди всех химических элементов имеет гадолиний. Вместе с тем для увеличения контрастности изображения при МРТ-диагностике возникает необходимость введения высоких доз неорганических солей гадолиния, необходимых для достижения в этом случае магнитоконтрастирующего диагностического эффекта. При использовании гадолиний-содержащих рентгеноконтрастных веществ описаны тяжёлые побочные эффекты анафилактического типа, а также случаи острой почечной недостаточности, энцефалопатии, панкреатита [5–7]. В связи с этим перспективным является использование гадолиния в наноформе, позволяющее достичь высокой контрастности изображений при выполнении МРТ со значительно меньшим количеством вводимого вещества.

Особый интерес представляет синтез металлосодержащих наноконструкций с использованием высокомолекулярных соединений, например, арабиногалактана (АГ) лиственницы сибирской [8, 9]. Макромолекула этого природного полисахарида представлена остатками двух моносахаридов: галактозы и арабинозы. Указанный полимер является биологически активным веществом с гастропротекторными, иммуномоделирующими, мембранотропными и антиоксидантными свойствами. Использование наночастиц Gd, инкапсулированных в матрицу арабиногалактана, позволяет увеличить биодоступность наночастиц, снижает возможную токсичность препаратов.

Уникальные особенности наночастиц, выраженность магнитных свойств и биосовместимость, с одной стороны, открывают широкие возможности для их применения, а с дру-

гой – являются возможными причинами для неблагоприятных последствий [10].

Цель исследования – оценить воздействие новой наноконструктивной магнитоактивной металлокомплексной гадолиниевой системы на морфофункциональное состояние нервной ткани, печени и почек крыс.

Материал и методы

В качестве полимерной матрицы, стабилизирующей образующиеся в наночастицы комплексы гадолиния, использовался товарный АГ-сырец [11]. Содержание гадолиния в полученных образцах, определённое элементным анализом и рентгеновским энергодисперсионным микроанализом, варьирует в пределах 8,5–11,5%, размеры металлокомплексных наночастиц составляют 1–72 нм (образцы наноконструктива Gd-АГ предоставлены к.х.н. Б.Г. Суховым и к.х.н. Т.В. Коньковой, Иркутский институт химии им. Фаворского СО РАН) [12, 13].

Экспериментальные исследования биологических эффектов наноконструктива Gd-АГ проведены на 32 беспородных белых крысах-самцах массой 180–240 г. Сформировано 2 группы животных по 16 особей в каждой. Раствор Gd-АГ вводили внутрибрюшинно в течение 10 дней в дозе 500 мкг/кг (опытная группа Gd-АГ) в 0,5 мл физиологического раствора (NaCl 0,9%). Указанная доза была выбрана нами на основе литературных данных и собственных экспериментальных исследований с наноконструктивами металлов (Ag, Bi, Se и т. д.), инкапсулированных в матрицу арабиногалактана, свидетельствующих о возможности возникновения при данной дозе выраженных и устойчивых изменений или нарушений в организме лабораторных животных [14–16]. Особым контрольной группы внутрибрюшинно вводили 0,5 мл NaCl 0,9%. Через сутки после окончания экспозиции животных умерщвляли путём декапитации под лёгким эфирным наркозом. Для выполнения патоморфологических исследований после декапитации у каждого животного извлекали головной мозг, печень и почки, которые фиксировали в нейтральном буферном

Экспрессия белков-модуляторов апоптоза в нейронах крыс при внутрибрюшинном введении нанобиокомпозита Gd-АГ, Me (Q₂₅–Q₇₅)

Группа животных	Тип нейронов (% от общего количества клеток на единицу площади гистологического препарата)		
	гиперхромные	иммунопозитивные	иммунонегативные
<i>Экспрессия bcl-2</i>			
Контроль	14,6 (8,3–25,7)	6,8 (0,0–10,0)	78,4 (65,7–90,3)
Gd-АГ	4,9 (4,1–5,7)*	1,0 (0,6–2,4)#	94,1 (91,9–95,4)*
<i>Экспрессия caspase-3</i>			
Контроль	11,4 (9,2–13,8)	3,4 (2,5–26,7)	83,8 (60,8–87,4)
Gd-АГ	11,5 (7,5–12,6)	3,7 (1,2–15,4)	87,3 (78,0–88,8)
<i>Экспрессия hsp70</i>			
Контроль	8,9 (3,4–16,2)	1,4 (0,0–2,3)	88,4 (83,8–96,0)
Gd-АГ	7,9 (4,8–10,7)	5,7 (2,1–11,5)*	84,9 (79,3–91,6)

Примечание. * – различия статистически значимы по сравнению с контролем при $p < 0,05$; # – различия имели характер тенденции при сравнении с контролем.

растворе формалина (10%), обезвоживали этанолом восходящей концентрации (70; 80; 90; 95 и 100%) и помещали в гомогенизованную парафиновую среду для гистологических исследований HistoMix (BioVitrum, Россия). Далее приготовленные с помощью микротомы МС-1 серийные фронтальные срезы височно-теменной зоны сенсорной коры головного мозга толщиной 4–5 мкм на уровне Bregma-6,10 мм, Interaural 3,90 мм, срезы печени и почек окрашивали на обычных гистологических предметных стеклах гематоксилином и эозином для обзорной микроскопии.

Для исследования биологического ответа организма на субклеточном уровне применяли иммуногистохимический метод определения активности белков-модуляторов апоптоза bcl-2, caspase-3 и hsp70 в нейронах головного мозга белых крыс. Иммуногистохимические исследования проводили с помощью моноклональных антител (LabVisionCorporation, США) и вторичных антител, конъюгированных с полимером и пероксидазой (LabVisionCorporation), согласно протоколу производителя. Визуализацию прореагировавших первичных антител производили при помощи хромогена DAB+ (LabVisionCorporation). При помощи системы микроскопии и анализа ImageScope M были проанализированы: общее количество нейронов на единицу площади, среди них – количество иммунопозитивных, иммунонегативных и гиперхромных нейронов. Иммунопозитивными являлись окрашенные клетки на антитела к белкам caspase-3, bcl-2 и hsp70, а иммунонегативными – неокрашенные клетки, характеризующие соответственно нейроны с экспрессией и без экспрессии изучаемых белков. Гиперхромными считали сморщенные клетки без четко выраженного ядра, что является признаком повреждения. Количество клеток определяли на единицу площади гистологического препарата (0,2 мм²). Исследование полученных срезов и приготовленных препаратов осуществляли при помощи светового микроскопа исследовательского микроскопа Olympus BX 51 (Япония) с вводом микроизображений в компьютер при помощи камеры Olympus E420.

Все экспериментальные животные получены путём собственного воспроизводства в виварии ФГБНУ ВСИМЭИ и содержались на стандартном рационе. Работа выполнена с соблюдением правил гуманного отношения к животным в соответствии с требованиями «Международных рекомендаций по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (ВОЗ, Женева, 1985) и «Правилами лабораторной практики» (Приказ Минздрава России от 23 августа 2010 г. № 708н). На проведение исследований получено разрешение Локального этического комитета (протокол № 5 от 14.11.2012 г.).

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.1» (StatSoft) (лиц. № АХХR004Е642326FA). Для принятия решения о виде распределения признаков использовали

W-критерий Шапиро–Уилка. Для сравнения несвязанных групп применяли *U*-критерий Манна–Уитни. Нулевые гипотезы об отсутствии различий между группами отвергали при достигнутом уровне значимости соответствующего статистического критерия $p \leq 0,05$. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (Q₂₅–Q₇₅)).

Результаты

Результаты морфологических и морфометрических исследований при внутрибрюшинном введении нанобиокомпозита Gd-АГ экспериментальным животным показали следующее: внешне животные выглядели опрятно, телосложение правильное, слизистые оболочки гладкие, блестящие, розовые. Видимых изменений внутренних органов и желёз не наблюдалось. Гистологический анализ ткани печени белых крыс при воздействии Gd-АГ выявил возрастание числа звёздчатых макрофагов Купфера в синусоидах печени животных опытной группы по сравнению с таковыми в контрольной (соответственно 55 (48–55) и 33 (20–35)). При этом число полиядерных гепатоцитов не имело статистически значимого отличия по сравнению с контрольными показателями (соответственно 6 (3–8) и 6,7 (2–12)). Синусоиды были расширены, гепатоциты с признаками зернистой (белковой) дистрофии, при этом балочная структура органа не нарушена. Увеличение числа звёздчатых макрофагов Купфера указывает на активацию макрофагальной активности в органе в ответ на воздействие нанобиокомпозита.

В ткани почки отмечалось статистически значимое ($p = 0,004$) снижение площади почечных телец (капсулы Шумлянского–Боумена) по сравнению с таковым в контрольных препаратах (соответственно 8613,02 (7274,12–10 776,57) и 16 935,59 (16 259,39–16 697,22)). Выявлено набухание эпителия извитых канальцев, что, вероятно, и приводит к сдавливанию капсулы Шумлянского–Боумена. Снижение площади данной капсулы приводит к уменьшению объёма формирования первичной мочи и в итоге нарушает эффективность деятельности системы выделения организма.

В ткани коры головного мозга белых крыс при воздействии Gd-АГ отмечалась тенденция к снижению общего числа нормальных нейронов в опытной группе по сравнению с контрольной (соответственно 189 (174–205) и 206 (195–215)). При этом число клеток глии в нервной ткани крыс, получивших Gd-АГ, не изменилось (254 (248–266) – в опытной и 268,2 (211–369) – в контрольной группе). Число актов нейронафагии – процесса утилизации погибших нейронов из ткани головного мозга – в нервной ткани опытной группы было статистически значимо повышено относительно такового в контрольной группе (соответственно 8 (6–9) и 5 (1–6)), как и число дегенеративно изменённых нейронов (соответственно 8 (8–9) и 5 (1–5); $p = 0,001$).

Результаты определения активности белков-модуляторов апоптоза bcl-2, caspase-3 и hsp70 в нейронах головного мозга белых крыс представлены в таблице.

При воздействии нанобиокомпозиции Gd-AG в дозе 500 мкг/кг наблюдалось статистически значимое повышение числа иммунонегативных к bcl-2 нейронов ($p = 0,02$), тенденция к снижению иммунопозитивных нейронов и снижение числа гиперхромных нейронов ($p = 0,01$). Изменения экспрессии caspase-3 не выявлено.

Наряду с этим нанобиокомпозиция Gd-AG вызывал повышение числа клеток с экспрессией hsp70.

Обсуждение

Первый одобренный контрастный агент, Gd-DTPA (гадопентетат димеглюмин, Magnevist®) появился в 1988 г. [17], до настоящего времени контрастные вещества на основе гадолиния являются единственными контрастными веществами для МРТ, одобренными FDA (Food and Drug Administration). Как показали результаты проведенных нами ранее исследований по оценке нейротоксичности и биологического ответа при воздействии нанобиокомпозиций Ag-AG и Bi-AG, реализация наблюдаемого эффекта была возможна за счёт транспортирующей функции полимера – матрицы, позволившей наночастицам данных металлов проникнуть в головной мозг [18, 19].

Гистологический анализ тканей при подостром внутрибрюшинном введении Gd-AG крысам в дозе 500 мкг/кг выявил выраженную компенсаторную реакцию печени, заключающуюся в увеличении числа звёздчатых макрофагов Купфера. Уменьшение площади почечных телец и набухание эпителия извитых канальцев свидетельствовали о нарушении функциональной активности почек. Снижение общего числа нормальных нейронов на единицу площади в ткани головного мозга и увеличение числа актов нейронафагии, возможно, указывает на начальный этап нейродегенеративного процесса.

При оценке внутриклеточного метаболизма нейронов не установлено наличия признаков, характерных для апоптотического процесса. Выявленная тенденция к снижению клеток с экспрессией bcl-2 может быть обусловлена избирательным ингибирующим влиянием нанобиокомпозиции Gd-AG на синтез данного антиапоптотического белка. В случае развития процесса апоптоза активности белка bcl-2 может быть недостаточно для предотвращения программируемой гибели клетки. Повышение экспрессии белка hsp70, возможно, свидетельствует о переходе функционального состояния клетки на новый уровень активности в ответ на поступление чужеродного агента.

Полученные нами результаты подтверждаются данными о токсических свойствах гадолиния, указанных в литературных источниках. Токсичность свободного Gd^{3+} в большей степени связана с двумя его свойствами: нерастворимость при физиологическом pH, что приводит к очень медленной системной экскреции, и ионный радиус, близкий к радиусу Ca^{2+} ($Gd^{3+} = 107,8$ пм и $Ca^{2+} = 114$ пм), что позволяет Gd^{3+} конкурировать с биологическим Ca^{2+} [20, 21]. Гадолиний является широко известным блокатором многих типов кальциевых каналов при очень низких концентрациях, и, следовательно, он может ингибировать такие физиологические процессы, как сокращение гладких, скелетных и сердечных мышц, передача нервных импульсов и свёртывание крови. Гадолиний также действует как антагонист рецепторов, чувствительных к кальцию [22], может также увеличивать экспрессию некоторых цитокинов [23], ингибировать митохондриальную функцию и индуцировать окислительный стресс [24, 25].

Индукция некроза и апоптоза при воздействии GBCA была продемонстрирована в открытых почечных трубчатых клетках *in vitro* в МТТ-тесте [26]. При введении GBCA был описан случай острого нефротоксического эффекта, на биопсии выявлен острый трубчатый некроз [27]. Гистопатологические изменения и апоптоз в тканях печени, лёгких и почек наблюдались у мышей после введения GBCA [28]. Сообщалось о повторном остром панкреатите, индуцированном гадолинием, у 58-летней женщины, которой вводили гадобенат-димеглюмин для МРТ [29]. В экспериментах на крысах продемонстрирована острая нейротоксичность, индуцированная гадолинием, с нарушением

видоспецифического поведения и морфологической структуры нервной ткани [30].

Таким образом, анализ морфогенеза и модуляция клеточной протеомики при воздействии исследуемого нанобиокомпозиции Gd-AG, а также его высокая значимость как магнитоконтрастного агента свидетельствуют о необходимости продолжения экспериментальных исследований его токсических эффектов при внутривенном введении в дозах, близких к ангиографическим.

Заключение

Оценивая в целом полученные результаты экспериментальных исследований, можно заключить, что воздействие нанобиокомпозиции Gd-AG на взрослых особей-самцов белых крыс в дозе 500 мкг/кг в течение 10 дней приводит к формированию нарушений функциональной активности почек, выраженной компенсаторной реакции печени, снижению общего числа нормальных нейронов на единицу площади в ткани головного мозга и увеличению числа актов нейронафагии. В ткани головного мозга не установлено наличие признаков изменения экспрессии белков-модуляторов апоптоза.

Литература

(пп. 1–11, 14, 17–30 см. References)

12. Сухов Б.Г., Трофимов Б.А. Мультифункциональные нанобиокомпозиции: синтез, строение, физико-химические и биологические свойства. В кн.: XVI Международная молодёжная конференция по люминесценции и лазерной физике, посвящённая 100-летию Иркутского государственного университета. Тезисы лекций и докладов. Иркутск; 2018: 146–7.
13. Сухов Б.Г., Трофимов Б.А. Направленный синтез нанобиокомпозиций с необычным комплексом магнитных, оптических, каталитических и биологически активных свойств. В кн.: Магнитные материалы. Новые технологии. Тезисы докладов VIII Байкальской международной конференции. Иркутск; 2018: 42.
15. Рукавишников В.С., Соседова Л.М., Вокина В.А., Титов Е.А., Новиков М.А., Якимов Н.Л. Оценка нейротоксичности нанометаллов, инкапсулированных на матрице арабиногалактан. Медицина труда и промышленная экология. 2017; 10: 25–9.
16. Соседова Л.М., Новиков М.А., Титов Е.А. Особенности экспрессии апоптоз-регулирующих белков в нейронах белых крыс при воздействии наносеребра, инкапсулированного в полимерную матрицу. Токсикологический вестник. 2016; 6: 48–53.

References

1. Laurent S., Dutz S., Häfeli U.O., Mahmoudi M. Magnetic fluid hyperthermia: focus on superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Adv Colloid Interface Sci.* 2011; 166: 8–23. DOI: 10.1016/j.cis.2011.04.003.
2. Yigit M.V., Moore A., Medarova Z. Magnetic nanoparticles for cancer diagnosis and therapy. *Pharm Res.* 2012; 29 (5): 1180–8. DOI: 10.1007/s11095-012-0679-7.
3. Hilger I., Kaiser W.A. Iron oxide-based nanostructures for MRI and magnetic hyperthermia. *Nanomedicine (Lond).* 2012; 7 (9): 1443–59. DOI: 10.2217/nmm.12.112.
4. Reddy L.H., Arias J.L., Nicolas J., Couvreur P. Magnetic nanoparticles: design and characterization, toxicity and biocompatibility, pharmaceutical and biomedical applications. *Chem Rev.* 2012; 112 (11): 5818–78. DOI: 10.1021/cr300068p.
5. Akgun H., Gonlusen G., Cartwright J., 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. DOI: 10.1043/1543-2165(2006)130[1354:AGCMNA]2.0.CO;2.
6. Blasco-Perrina H., Glaser B., Pienkowski M., Perond J.M., Payen J.L. Gadolinium induced recurrent acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2013; 13 (1): 88–9. DOI: 10.1016/j.pan.2012.12.002.
7. Hui F.K., Mullins M. Persistence of gadolinium contrast enhancement in CSF: a possible harbinger of gadolinium neurotoxicity? *Am J Neuroradiol.* 2009; 30 (1): 1. DOI: 10.3174/ajnr.A1205.
8. Lesnichaya M.V., Aleksandrova G.P., Feoktistova L.P., Sapozhnikov A.N., Fadeeva T.V., Sukhov B.G. et al. Silver-containing nanocomposites based on galactomannan and carrageenan: synthesis, structure, and antimicrobial properties. *Rossiyskiy khimicheskiy vestnik [Russian Chemical Bulletin]*. 2010; 59 (12): 2266–71. DOI: 10.1007/s11172-010-0395-6.
9. Kuznetsova N.P., Ermakova T.G., Pozdnyakov A.S., Emel'yanov A.I., Prozorova G.F. Synthesis and characterization of silver polymer nanocomposites of 1-vinyl-1,2,4-triazole with acrylonitrile. *Rossiyskiy khimicheskiy vestnik [Russian chemical bulletin]*. 2013; 11: 2509–13.

10. Jong W.H., Borm P.J. Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards. *Int J Nanomedicine*. 2008; 3: 133–49.
11. Sukhov B.G., Pogodaeva N.N., Kuznetsov S.V., Kupriyanovich Y.N., Trofimov B.A., Yurina et al. Prebiotic effect of native noncovalent arabinogalactan - flavonoid conjugates on bifidobacteria. *Rossiyskiy khimicheskiy vestnik [Russian Chemical Bulletin]*. 2014; 9: 2189–94.
12. Sukhov B.G., Trofimov B.A. Multifunctional nanobiocomposites: synthesis, structure, physicochemical and biological properties. In: *XVI International Youth Conference on Luminescence and Laser Physics, dedicated to the 100th anniversary of Irkutsk State University. Theses of lectures and reports*. Irkutsk; 2018: 146–7. (in Russian)
13. Sukhov B.G., Trofimov B.A. The directed synthesis of nanobiocomposites with an unusual complex of magnetic, optical, catalytic and biologically active properties. In: *Magnetic materials. New technologies. Proceedings of the VIII Baikal International Conference*. Irkutsk; 2018: 42. (in Russian)
14. Rukavishnikov V.S., Novikov M.A., Titov E.A., Sosedova L.M., Vokina V.A., Yakimova N.L. Estimation of toxic properties of nanocomposites containing nanoparticles of bismuth, gadolinium, and silver. *Trace Elem Electrolyt*. 2018; 35: 203–6.
15. Rukavishnikov V.S., Sosedova L.M., Vokina V.A., Titov E.A., Novikov M.A., Yakimova N.L. Evaluation of the neurotoxicity of nanometals encapsulated on arabinogalactan matrix. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya [Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology]*. 2017; 10: 25–9. (in Russian)
16. Sosedova L.M., Novikov M.A., Titov E.A. Features of the expression of apoptosis-regulating proteins in neurons of white rats when exposed to nano-silver, encapsulated in a polymer matrix. *Toksikologicheskiy vestnik*. 2016; 6: 48–53. (in Russian)
17. Aime S., Caravan P. Biodistribution of gadolinium-based contrast agents, including gadolinium deposition. *J Magn Reson Imaging*. 2009; 30 (6): 1259–67. DOI: 10.1002/jmri.21969.
18. Titov E.A., Novikov M.A., Sosedova L.M. Effect of silver nanoparticles encapsulated in a polymer matrix on the structure of nervous tissue and expression of caspase-3. *Nanotechnol Russ*. 2015; 10 (7–8): 640–4. DOI: 10.1134/S1995078015040205.
19. Sosedova L.M., Filippova T.M. The Effects of Nanosilver, Encapsulated in a Polymeric Matrix, on Albino Rats Brain Tissue. *Nano Hybrids and Composites*. 2017; 13: 263–7. DOI: 10.4028/www.scientific.net/NHC.13.263.
20. Kanal E., Tweedle M.F. Residual or retained gadolinium: practical implications for radiologists and our patients. *Radiology*. 2015; 275: 630–4. DOI: 10.1148/radiol.2015150805.
21. Ide J.-M., Port M., Robic C., Medina C., Sabatou M., Corot C. Role of thermodynamic and kinetic parameters in gadolinium chelate. *J Magn Reson Imaging*. 2009; 30: 1249–58. DOI: 10.1002/jmri.21967.
22. Quarles L.D., Hartle J.E., Middleton J.P. Aluminum-induced DNA synthesis in osteoblasts: mediation by a G-protein coupled cation sensing mechanism. *J Cell Biochem*. 1994; 56 (1): 106–17. DOI: 10.1002/jcb.240560115.
23. Palasz A., Czekał P. Toxicological and cytophysiological aspects of lanthanides action. *Acta Biochim Pol*. 2000; 47: 1107–14.
24. 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: 391–8. DOI: 10.1016/j.neuro.2010.04.003.
25. Xia Q., Feng X.D., Huang H.F., Du L.Y., Yang X.D., Wang K. Gadolinium-induced oxidative stress triggers endoplasmic reticulum stress in rat cortical neurons. *J Neurochem*. 2011; 117: 38–47. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2010.07162.x.
26. Heinrich M.C., Kuhlmann M.K., Kohlbacher S., Scheer M., Grgic A., Heckmann M.B. et al. Cytotoxicity of iodinated and gadolinium-based contrast agents in renal tubular cells at angiographic concentrations: in vitro study. *Radiology*. 2007; 242:425–34. DOI: 10.1148/radiol.2422060245.
27. Rogosnitzky M., Branch S. Gadolinium-based contrast agent toxicity: a review of known and proposed mechanisms. *BioMetals*. 2016; 29 (3): 365–76. DOI: 10.1007/s10534-016-9931-7.
28. Chen R., Ling D. Parallel comparative studies on mouse toxicity of oxide nanoparticle-and gadolinium-based T1 MRI contrast agents. *ACS Nano*. 2015; 9 (12): 12425–35.
29. Blasco-Perrin H., Glaser B., Pienkowski M., Peron J.M., Payen J.L. Gadolinium induced recurrent acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2013; 13: 88–9. DOI: 10.1021/acs.nano.5b05783.
30. Ray D.E., Cavanagh J.B., Nolan C.C., Williams S.C.R. Neurotoxic effects of gadopentetate dimeglumine: behavioral disturbance and morphology after intracerebroventricular injection in rats. *Am J Neuroradiol*. 1996; 17 (2): 365–73.