

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАГНИТОКОНТРАСТНЫХ СВОЙСТВ ГАДОЛИНИЙСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МРТ-ДИАГНОСТИКИ

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

¹ ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт
медико-экологических исследований»
(665827, Иркутская область, г. Ангарск,
микрорайон 12а, д. 3, Россия)

² ФГБНУ «Институт химической
кинетики и горения им. В.В. Воеводского»
СО РАН (630090, г. Новосибирск,
ул. Институтская, 3, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Соседова Лариса Михайловна
e-mail: sosedlar@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Ограничения применения гадолинийсодержащих рентгеноконтрастных веществ, обусловленные развитием острых и отдаленных осложнений, стимулируют поиск новых, более безопасных и эффективных форм на основе наночастиц гадолиния.

Цель работы. Сравнительная оценка магнитоконтрастных свойств нанокompозита гадолиния и содержащего гадолиний диагностического препарата.

Методы. Динамика органного накопления и визуальной МРТ-картины изучены на 5-ти здоровых белых крысах-самках линии Wistar на аппарате Siemens Avanto с магнитным полем 1,5 Тл. Для проведения МРТ анестезированных животных укладывали в вентральном положении в катушку, предназначенную для головы, проводили предварительное исследование на МРТ-томографе, затем в латеральную хвостовую вену или в брюшную полость с помощью катетера вводили раствор нанокompозита гадолиния или препарата сравнения (Омнискан®) в эквивалентных по гадолинию дозах и проводили повторное МРТ-исследование, делая снимки через каждые 2–3 минуты. Центром области исследования были брюшная полость и забрюшинное пространство с захватом в поле зрения грудной клетки.

Результаты. Выполненный сравнительный анализ показал, что наночастицы гадолиния, стабилизированные арабиногалактаном, обладают магнитоконтрастными свойствами, доказательством чему явилось усиление T1-взвешенного изображения в паренхиме печени при внутривенном введении и брюшной полости при внутрибрюшинном введении. Магнитоконтрастное изображение почек, мочевого пузыря при введении препарата Омнискан® выше, чем при введении нанокompозита гадолиния. Однако максимальная величина коэффициента контрастирования нанокompозита гадолиния в паренхиме печени возрастала по сравнению с исходным состоянием на 20 %, при введении Омнискана® наблюдалось усиление интенсивности T1-взвешенного изображения паренхимы печени на 13 %.

Заключение. Использование нанокompозита гадолиния является перспективным для МРТ-диагностики. На данном этапе пока преждевременно говорить о возможностях применения исследуемого нанокompозита гадолиния в клинической практике, требуется более детальное рассмотрение его влияния на процессы релаксации как в нормальных, так и в патологически измененных тканях.

Ключевые слова: гадолиний, нанокompозит, наночастицы, магнитоконтрастные свойства, белые крысы

Статья поступила: 29.01.2026
Статья принята: 25.06.2026
Статья опубликована: 23.07.2026

Для цитирования: Соседова Л.М., Вокина В.А., Новиков М.А., Титов Е.А., Панкова А.А., Конькова Т.В., Сухов Б.Г. Сравнительная характеристика магнитоконтрастных свойств гадолинийсодержащих препаратов для МРТ-диагностики. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 37-46. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.5

COMPARATIVE EVALUATION OF THE MAGNETIC RESONANCE CONTRAST PROPERTIES OF GADOLINIUM-BASED CONTRAST AGENTS

Sosedova L.M.¹,
Vokina V.A.¹,
Novikov M.A.¹,
Titov E.A.¹,
Pankova A.A.¹,
Konkova T.V.²,
Sukhov B.G.²

¹ East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research (12a Microdistrict, 3, Irkutsk Region, Angarsk 665827, Russian Federation)

² Voevodsky Institute of Chemical Kinetics and Combustion, SB of the RAS, (630090, Russia, Novosibirsk, Institutskaya Street, 3)

Corresponding author:
Larisa M. Sosedova
e-mail: sosedlar@mail.ru

ABSTRACT

Background. Restrictions on the use of gadolinium-containing radiocontrast agents due to the risk of acute and long-term complications drive the search for new, safer, and more effective gadolinium-based nanoparticle formulations.

Aim. Comparative assessment of the magnetocontrast properties of a gadolinium nanocomposite and a gadolinium-based contrast agent.

Methods. The dynamics of organ accumulation and visual MRI patterns were studied in 5 healthy female Wistar rats using a Siemens Avanto device with a magnetic field of 1.5 T. Anesthetized animals were placed in a ventral position within the head coil, after which a preliminary MRI scan was performed. A gadolinium nanocomposite solution and a reference agent (Omniscan®) were injected at equivalent gadolinium doses into the lateral tail vein or into the abdominal cavity, followed by repeat MRI scans with image acquisition every 2–3 minutes. The primary imaging areas were the abdominal cavity and retroperitoneal space, including the thoracic cavity.

Results. Comparative analysis showed that gadolinium nanoparticles stabilized with arabinogalactan exhibit magnetocontrast properties, as evidenced by T1-weighted image enhancement of the liver parenchyma after intravenous administration and of the abdominal cavity after intraperitoneal administration. The magnetocontrast image of the kidneys and bladder was higher after Omniscan® administration than after gadolinium nanocomposite administration. However, the maximum contrast coefficient of the gadolinium nanocomposite in the liver parenchyma increased by 20 % compared to baseline. Omniscan® administration resulted in a 13 % increase in T1-weighted image intensity of the liver parenchyma.

Keywords: gadolinium, nanocomposite, nanoparticles, magnetocontrast properties, white rats

Received: 29.01.2026
Accepted: 25.06.2026
Published: 23.07.2026

For citation: Sosedova L.M., Vokina V.A., Novikov M.A., Titov E.A., Pankova A.A., Konkova T.V., Sukhov B.G. Comparative evaluation of the magnetic resonance contrast properties of gadolinium-based contrast agents. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 37-46. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.5

В клинической практике накоплен значительный материал по развитию острых и отдаленных эффектов применения гадолинийсодержащих препаратов при МРТ-диагностике. Наиболее грозным из которых является развитие нефрогенного системного фиброза (НСФ). Выявлено, что свободный гадолиний Gd^{3+} высокотоксичен для тканей и после введения накапливается в печени, головном мозге и костях [1–4]. При этом клинические проявления такого депонирования могут быть видны не сразу и не во всех случаях. Учитывая, что ионный радиус Gd^{3+} почти такой же, как у Ca^{2+} , гадолиний действует как неорганический блокатор потенциалзависимых кальциевых каналов, подавляя физиологические процессы, зависящие от входящего тока Ca^{2+} (в частности, сокращение гладких, поперечнополосатых мышц и миокарда), и активность некоторых ферментов (в частности, ряда дегидрогеназ и киназ) [5–7]. Кроме того, кальций-чувствительные рецепторы гепатоцитов, клеток почек, фибробластов и некоторых других могут активироваться гадолинием. Наиболее выраженные острые токсические эффекты свободного гадолиния наблюдаются в печени, в которой он вызывает некроз гепатоцитов [8]. Большая часть гадолиния выделяется с почками, однако следы вещества могут сохраняться в организме на протяжении длительного времени. Риск задержки гадолиния повышен у беременных женщин, детей и пациентов с нарушениями выделительной функции почек. Среди факторов риска развития побочных эффектов, связанных с контрастным средством, основным является доза вводимого контрастного вещества. При МРТ-диагностике допускается введение до 2–3 доз (0,2–0,3 ммоль/кг массы тела) гадолиамидов. Хотя НСФ может развиваться и после введения 1 дозы, риск этого заболевания повышается при однократном применении более высокой дозы, а также после повторных инъекций [9]. Поскольку анамнестические данные о применявшихся контрастных средствах и дозах часто бывают недоступны, сведения о возможном кумулятивном эффекте повторного применения контрастных средств очень ограничены. Важное значение для развития побочных эффектов также имеет стабильность хелатного комплекса препаратов гадолиния. Наибольшая осторожность необходима при использовании препаратов с низкой стабильностью (Омнискана® или Оптимарка®), к которым относятся неионные линейные вещества. После введения последних, всегда высока вероятность депонирования гадолиния в организме пациента. При этом, по мнению врачей, польза от исследований продолжает превышать риски.

С учетом вышесказанного, в последние годы всё больше внимания уделяется дизайну безопасных наночастиц гадолиния с особым акцентом на отсутствие токсичности препаратов и минимизацию погрешностей в получаемых изображениях. В последние годы для магнитоконтрастирования ведется разработка наночастиц на базе церия и гадолиния, ортоферрита гадолиния. Создание контрастных веществ в наноформе позволяет существенно повысить точность

диагностики и, главное, уменьшить риск нежелательных последствий для пациентов. Наночастицы предлагают ряд преимуществ: повышенная релактивность, возможность направленной доставки, [10, 11], способность быстрее выводиться из организма, и, что важно, принципиально иной путь выведения, часто не связанный с почечной фильтрацией. Существует второй путь выведения Gd^{3+} – через печень, наличие которого значительно снижает риск развития нежелательных процессов, связанных с накоплением гадолиния. В целом наночастицы гадолиния могут стать основой для МРТ-контрастных агентов нового поколения, делая диагностику более информативной и безопасной.

Принципиально важным, кроме отсутствия токсичности и высоких магнитоконтрастных свойств, является и повышение биодоступности наночастиц гадолиния. Для эффективной доставки наночастиц в структуры организма используется арабиногалактан – природный полисахарид, который получают из лиственницы сибирской. В наших исследованиях впервые использован инновационный наноконкомпозит, состоящий из наночастиц гадолиния, инкапсулированных в матрицу из природного полимера арабиногалактана, которая позволяет создавать стабильные растворы, пригодные для использования в биологических средах. Свойства арабиногалактана (водорастворимость, наличие функциональных групп для модификации, низкая иммуногенность) делают его идеальной основой для создания наноконъюгатов с ионами Gd^{3+} [12, 13]. Применение для магнитоконтрастной диагностики наночастиц гадолиния, инкапсулированных в матрицу арабиногалактана, по нашему мнению, позволит снизить вводимую дозу контрастного агента при сохранении эффективности, что значительно снизит токсическую нагрузку на организм.

Целью наших исследований явилась сравнительная оценка в эксперименте на белых крысах магнитоконтрастных свойств наноконкомпозита гадолиния и содержащего гадолиний диагностического препарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материала для исследования при МРТ использовали препарат, содержащий наночастицы гадолиния, стабилизированные арабиногалактаном (Gd-АГ), полученный на базе Института химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН. Арабиногалактан — это природный наностабилизирующий полисахарид, представляющий собой водорастворимый белый или кремовый порошок, без вкуса и запаха, состоящий из двух моносахаридов: галактозы и арабинозы. Наноконкомпозит состоит из хелатных комплексов биофлавоноидов и наночастиц гадолиния Gd^{3+} , инкапсулированных в водорастворимые макромолекулы арабиногалактана. Сканирующим микроскопом ТМ 3000 (Хитаки, Япония), с приставкой рентгеновского энергодисперсионного микроанализа было определено содержание гадолиния (4,8 %). 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, средний размер 12–15 нм. Форма наночастиц и макромолекулы нанокомпозита – сферическая. В качестве препарата сравнения при проведении МРТ-исследований использовали коммерческий препарат Гадодиамид (торговое название – Омнискан[™]), – парамагнитное контрастное средство на основе мономолекулярного хелатного комплекса гадолиния, используемое для проведения МРТ, 0,5 ммоль/мл, раствор для внутривенного введения. Действующее вещество: гадодиамид. Содержание гадодиамида – 0,5 ммоль (287 мг)/мл раствора. Гадодиамид является положительным контрастным веществом для МРТ и клинически безопасным комплексом гадолиния-хелата, который вводится в виде парентерального раствора гадолиния. Гадодиамид — это хелатное соединение, содержащее неионогенную пентетовую кислоту и гадолиний, его химическая формула – [5,8-бис(карбоксиметил)-11-[2-(метиламино)-2-оксоэтил]-3-оксо-2,5,8,11-тетраазатридекан-13-оато(3 -)] гадолиний (C₁₆H₂₆GdN₅O₈).

Исследование магнитно-резонансных контрастных свойств нанокомпозита гадолиния и препарата сравнения (Омнискан[®]) при внутривенном введении белым крысам проводили на базе кабинета МРТ Ветеринарной клиники «Бэст» (г. Новосибирск) на аппарате Siemens Avanto (SIEMENS, Германия) с магнитным полем 1,5 Тл. Использовался протокол T1ВИ с подавлением сигнала от жира T1vibe_fs: TR (время повторения импульса) – 5,5 мс; TE = 2,7 мс, поле обзора (FOV) = 160, толщина среза – 2,5 мм. Запись вели в матрицу 256x256.

На первом этапе был проведен пилотный эксперимент, в котором была исследована интенсивность T1-взвешенного изображения фантомов, содержащих раствор нанокомпозита гадолиния и препарата сравнения (Омнискан[®]) в эквивалентных концентрациях (по гадолинию). Раствор нанокомпозита гадолиния был приготовлен из расчета количества гадолиния, содержащегося в терапевтической дозе препарата Омнискан[®] (0,1 ммоль/кг), и использовался как для фантомных исследований, так и для экспериментов *in vivo*. В одинаковом объеме (1,5 мл физиологического раствора) приготовленных растворов содержалось 5,5 мг/мл гадолиния в ионной форме и наноформе. Контрольная пробирка содержала только 1,5 мл физиологического раствора.

На втором этапе оценивали способность нанокомпозита гадолиния влиять на интенсивность и качество МРТ-изображения при введении гадолинийсодержащих препаратов здоровым белым крысам-самкам. Для оценки эффективности контрастирующих свойств нанокомпозита гадолиния выполнен МРТ-мониторинг у 5-ти белых крыс до и после введения растворов Gd-(внутривенно $n = 2$, внутрибрюшинно $n = 1$) и препарата Омнискан[®] (внутривенно $n = 2$).

Процедура анестезии крыс при проведении МРТ проводилась посредством инъекций кетамина доступом через периферический катетер 29G по следующей схеме: начальная анестезирующая доза 100 мг/кг кетамина для индукции анестезии, а затем две последующие инъекции по 50 мг/кг. Анестезированных животных помещали на согревающую подушку с обратной связью при температуре 37 °С для поддержания температуры тела. Анестезия считалась адекватной, когда животные теряли рефлекс выпрямления и не реагировали на щипок за хвост. Следующая дозировка (50 мг/мл) вводилась, когда животные восстанавливали реакцию на стимулы давления в хвосте. Среднее время анестезии составляло 2,5 часа. Анестезированным животным внутривенно вводили следующие дозы исследуемых препаратов: Омнискан[®] – 0,2 мл/кг (0,025 ммоль/кг эквивалентно 14,3 мг/кг гадолиния); нанокомпозит гадолиния – 0,346 мг/кг в 1,5 мл физиологического раствора (эквивалентно 3,5–4,13 мг гадолиния в зависимости от массы). Для проведения МРТ животных укладывали в вентральном положении в катушку, предназначенную для головы, проводили предварительное исследование на МРТ-томографе, затем в латеральную хвостовую вену с помощью катетера вводили раствор нанокомпозита гадолиния или препарата сравнения и проводили повторное МРТ-исследование, делая снимки через каждые 2–3 минуты.

Центром области исследования были брюшная полость и забрюшинное пространство с захватом в поле зрения грудной клетки. При обработке результатов исследований с помощью средств выделения зон интереса на изображениях T1-взвешенных МРТ у белых крыс выделялись области мышц, сердца, мочевого пузыря, корковых и мозговых отделов почек, печеночной паренхимы.

Оценку контрастирующего эффекта нанокомпозита и препарата сравнения осуществляли по величине коэффициента контрастирования (КК), который рассчитывали, как отношение среднего значения интенсивности для пяти измерений внутреннего органа (паренхима печени, миокард, корковое вещество почки, мозговое вещество почки, мочевой пузырь) крыс к среднему значению интенсивности для пяти измерений в области мышц нижней конечности экспериментального животного.

Обработку изображений проводили с использованием программного комплекса «Vidar Dicom Viewer» (версия 3.4.2)¹.

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. (StatSoft). Для определения вида распределения использовали W-критерий Шапиро – Уилка. Для сравнения групп (до и после введения контрастирующего препарата) применяли *t*-критерий Стьюдента для зависимых выборок. Нулевые гипотезы об отсутствии различий между группами отвергали при достигнутом уровне значимости $p \leq 0,05$.

¹ <https://povidar.ru/posts/2025/03/31/vidar-dicom-viewer-3-4-2.html>

Экспериментальные исследования проводились на базе вивария ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» с использованием белых половозрелых крыс линии Вистар массой 180–230 г. Животные содержались в специальном помещении с 12-часовым светлым/тёмным циклом, регулируемой температурой ($22 \pm 3^\circ\text{C}$) и влажностью 60 %, со свободным доступом к чистой водопроводной воде и пище, включающей в себя все необходимые витамины и микроэлементы. Виварий ФГБНУ ВСИМЭИ, имеет Заключение ОГБУ «Ангарская станция по борьбе с болезнями животных» от 21.04.2023 г. об удовлетворительных ветеринарно-санитарных условиях для содержания, реализации и проведения экспериментальных работ, а также выработки безопасных в ветеринарно-санитарном отношении лабораторных животных. Работа выполнена с соблюдением правил гуманного отношения к животным в соответствии с Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (редакция-октябрь 2008 г.), Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.), а также «Правил лабораторной практики» (приказ Минздравсоцразвития от 23.08.2010 г. № 708н). При планировании исследования получено заключение локального этического комитета ФГБНУ ВСИМЭИ, подтверждающее соблюдение этических норм при обращении с животными (протокол № 5 от 27.11.2024 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование интенсивности T1-взвешенного изображения фантомов, содержащих раствор нанокм-позита гадолиния и препарата сравнения (Омнискан®) в эквивалентных концентрациях (по гадолинию) показало, что оба препарата значительно контрастируют T1-взвешенное изображение при концентрации. В одинаковом объеме (1,5 мл физиологического раствора) приготовленных растворов содержалось 5,5 мг/мл гадолиния в ионной форме и наноформе. Контрольная пробирка содержала только 1,5 мл физиологического раствора. Показано, что параметры МР-релаксации Омнискана® и Gd-АГ в водных растворах составляли 507 ± 40 усл.ед и 356 ± 27 усл.ед соответственно, что превышает сигнал от физиологического раствора в 7–8 раз (рис. 1).

Таким образом, результаты фантомного исследования показали, что нанокм-позит гадолиния демонстрирует визуализационные свойства потенциального диагностического магнито-контрастного вещества.

На рисунках 2 и 3 представлены T1-взвешенные изображения белой крысы на уровне максимальной длинной проекции и максимальной площади среза мочевого пузыря и почек белых крыс, характеризующие динамику накопления препарата Омнискан® в течение 20-ти минут после введения. В почках белых крыс гадо-диамид визуализировался уже с третьей минуты

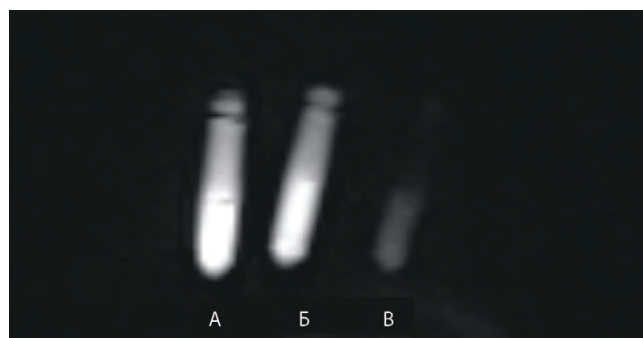


РИС. 1.

T1-взвешенное изображение фантомов с содержанием Омнискана® (а), Gd-АГ (б) и физиологического раствора (в) ($TR = 4,6$ мс; $TE = 2,1$ мс)

FIG. 1.

T1-weighted image of phantoms containing Omniscan® (a), Gd-AG (b), and saline (в) ($TR = 4.6$ ms; $TE = 2.1$ ms)

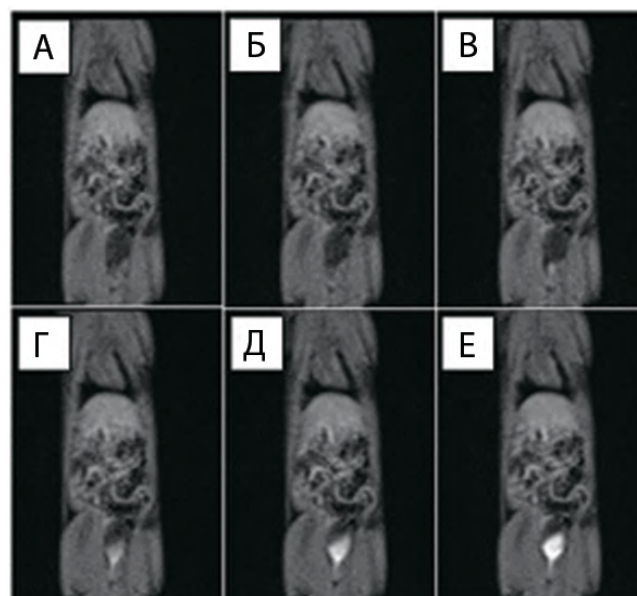


РИС. 2.

T1-взвешенное изображение. Динамика накопления Омнискана® в мочевом пузыре белой крысы: до внутривенного введения (а) и через 3(б), 5 (в), 10 (г), 15 (д), 20 (е) минут после введения

FIG. 2.

T1-weighted image showing the dynamics of Omniscan® accumulation in the rat urinary bladder before (a) and at 3 (b), 5 (в), 10 (г), 15 (д), and 20 (e) minutes after intravenous administration

($p = 0,01$) после внутривенного введения (рис. 3), с 5-ой минуты – в мочевом пузыре (с 7 минуты $p = 0,0001$, рис. 2). Коэффициент контрастирования при этом возрастал в 1,4–2,2 раза в почках и в 6,5 раз в мочевом пузыре. Интенсивность T1-взвешенных изображений миокарда белых крыс в динамике после введения Омнискана® не изменялась.

На рисунке 4 представлены T1-взвешенные изображения тела белой крысы до и после введения раствора нанокм-позита гадолиния. После внутривенного введения нанокм-позита гадолиния в области почек,

сердца, мышц, подкожной клетчатки и структур кишечника за весь период наблюдения (30 минут) визуального усиления интенсивности практически не выявлено.

Отсутствие контрастирующего эффекта нанокompозита гадолиния в почках обусловлено, вероятно, тем, что макромолекула арабиногалактана, являющегося матрицей, в которой стабилизированы наночастицы гадолиния, имеет разветвленную структуру и молекулярную массу порядка 20 кД. Следует учесть тот факт, что сравнительная характеристика почечного барьера у различных видов животных демонстрирует значительные различия в проницаемости гломерулярной мембраны: у человека барьер непроницаем для молекул массой более 15000 дальтон, у крыс – более 2000 дальтон [14]. Большая молекулярная масса, превышающая порог для клубочковой фильтрации, и отрицательный заряд молекулы исследуемого нанокompозита гадолиния, вероятно, затрудняет их проникновение в фильтрат.

Вместе с тем, после введения нанокompозита гадолиния в области паренхимы печени белых крыс происходило нарастание T1-взвешенного сигнала, которое через 26 минут достигало достоверной значимости ($p = 0,015$), по сравнению с уровнем до введения (рис. 5). В паренхиме печени максимальная величина КК (коэффициента контрастирования – соотношений интенсивности изображений внутренних органов и мышц нижней конечности крыс) на 13 % превышала исходное значение КК (таблица). При введении Омнискана® достоверное ($p = 0,032$) усиление интенсивности T1-взвешенного изображения паренхимы печени наблюдалось однократно и только через 2,5 минуты после введения (рис. 5).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что исследуемый нанокompозит гадолиния аккумулировался в паренхиме печени и контрастировал ее изображение.

Дополнительно оценка визуализирующих свойств была проведена при внутрибрюшинном введении белым крысам нанокompозита гадолиния в дозах, аналогичных внутривенному введению. Картина фронтальных срезов T1-взвешенного МРТ-исследования тела белой крысы после внутрибрюшинного введения раствора нанокompозита представлена на рисунке 6.

При внутрибрюшинном введении крысе Gd-АГ хорошо визуализируется в брюшной полости, что подтверждает его потенциальные контрастирующие свойства.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования оценены контрастирующие свойства нанокompозита гадолиния у лабораторных животных. Безусловное наличие контрастирующих свойств у нанокompозита гадолиния подтвердили фантомные исследования, которые наглядно продемонстрировали визуализационные свойства, о чем свидетельствовало значительное усиление

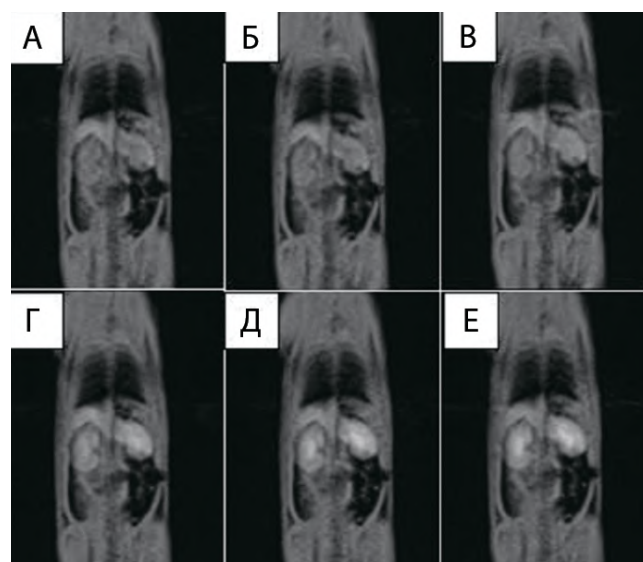


РИС. 3.
T1-взвешенное изображение. Динамика накопления Омнискана® в почках белой крысы: до внутривенного введения (а) и через 3 (б), 5 (в), 10 (г), 15 (д), 20 (е) минут после введения

FIG. 3.
T1-weighted images showing the dynamics of Omniscan® accumulation in the rat kidneys before (a) and at 3 (б), 5 (в), 10 (г), 15 (д), and 20 (е) minutes after intravenous administration

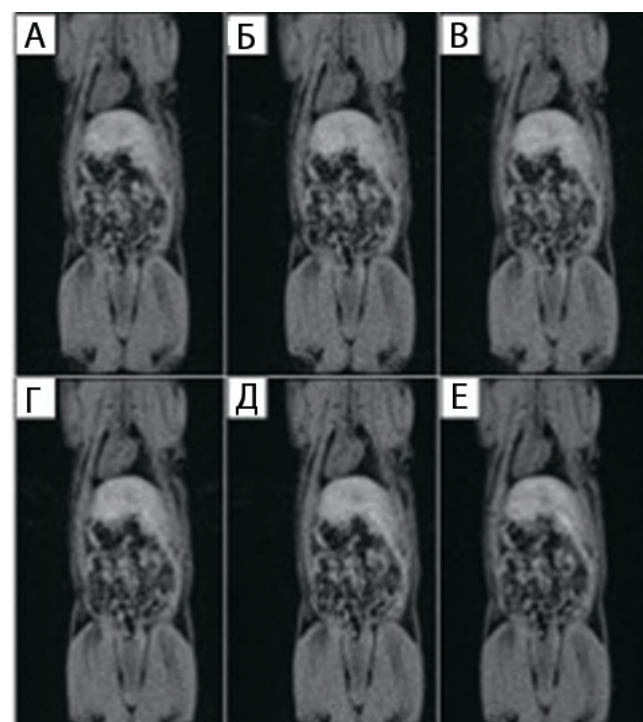
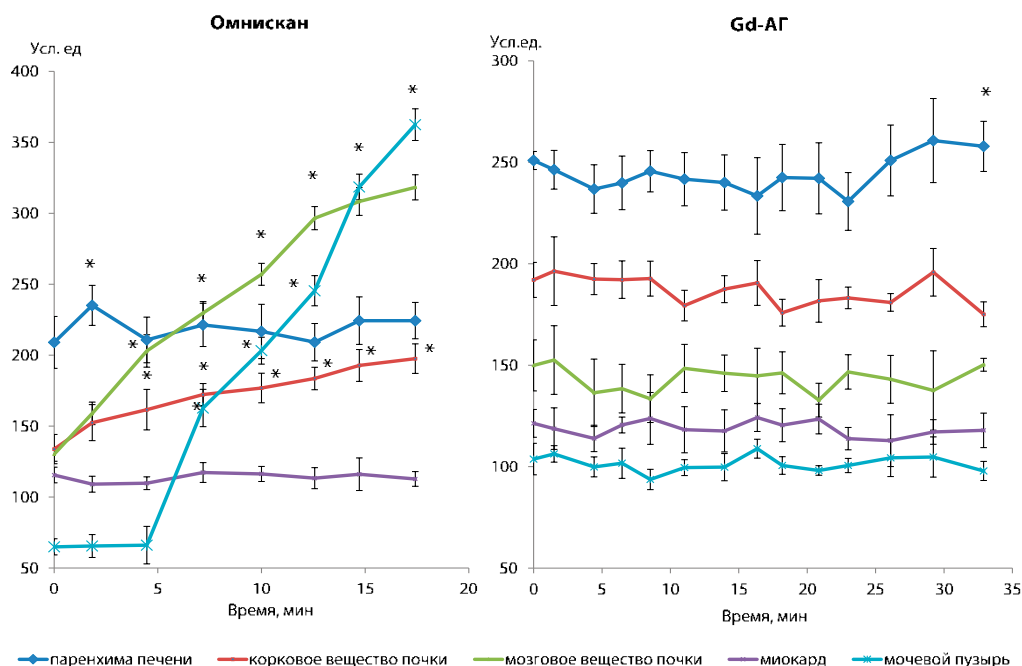


РИС. 4.
T1-взвешенное изображение. Динамика накопления нанокompозита гадолиния в сердце и паренхиме печени белой крысы: до внутривенного введения (а) и через 8 (б), 16 (в), 22 (г), 26 (д), и 30 (е) минут после введения

FIG. 4.
T1-weighted images showing the dynamics of gadolinium nanocomposite accumulation in the rat heart and liver parenchyma before (a) and at 8 (б), 16 (в), 22 (г), 26 (д), and 30 (е) minutes after intravenous administration



Примечание: * – статистически значимые различия при сравнении до и после введения контрастирующего препарата при $p < 0,05$.

РИС. 5.

Динамика изменения интенсивности T1-взвешенных изображений внутренних органов белых крыс при внутривенном введении нанокompозита гадолиния и Омнискана®

Note. * – statistically significant differences between pre- and post-contrast values ($p < 0.05$).

FIG. 5.

Changes in T1-weighted image intensity in rat internal organs after intravenous administration of the gadolinium nanocomposite and Omniscan®

T1-взвешенного изображения, аналогичное препарату Омнискан®. Наряду с этим, потенциальные магнито-контрастные свойства установлены и при внутрибрюшинном введении крысам нанокompозита гадолиния, который хорошо визуализировался в брюшной полости на МРТ-исследовании. В данном случае исследуемый нанокompозит находился в брюшной полости практически в неразведенном виде, так как в норме между органами брюшной полости имеется незначительное количество серозной жидкости. Учитывая, что объем циркулирующей крови у белых крыс в среднем составляет 50–70 мл/кг [15], при внутривенном введении изучаемые контрастные вещества были разведены в 9–16,8 мл крови. При этом уровень концентраций данных веществ был в 9–11 раз ниже тех, при которых было зафиксировано усиление интенсивности изображений в фантомных исследованиях. Можно предположить, что концентрация нанокompозита при внутривенном введении оказалась недостаточной для проявления его контрастных свойств и в дальнейшем требуется проведение исследований по оценке эффективной дозы данного препарата.

Однако фармакодинамика наночастиц гадолиния, инкапсулированных в арабиногалактане, по локализации, органном накоплении, силе и длительности магнитно-резонансных контрастных эффектов отличалась от гадолиния-хелата, содержащегося в коммерческом препарате Омнискан®. Исследуемые соединения имели существенные отличия по степени контрастирования

почек и мочевого пузыря. Контрастирование почек и мочевого пузыря препаратом Омнискан® было ярко выражено и наблюдалось уже со второй минуты после введения. При введении нанокompозита гадолиния, в дозе, эквивалентной одной диагностической дозе препарата Омнискан® (по гадолинию), в почках и мочевом пузыре гадолиний не визуализировался на протяжении 40–50 минут после внутривенного введения. По нашему мнению, это обусловлено большой

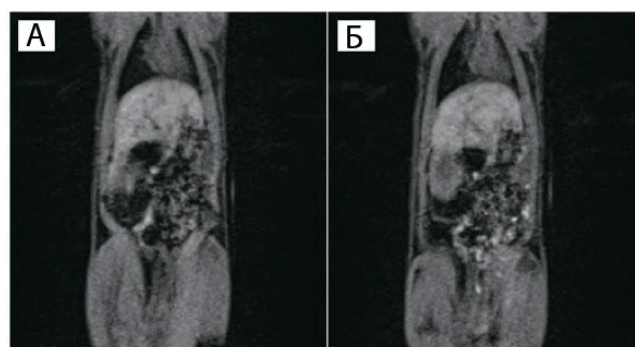


РИС. 6.

T1-взвешенное изображение. Динамика накопления Gd-AG в брюшной полости крысы до внутрибрюшинного введения (а) и через 20 (б) мин после него

FIG. 6.

T1-weighted images showing Gd-AG accumulation in the rat abdominal cavity before (a) and at 20 (b) minutes after intraperitoneal administration

ТАБЛИЦА

**МАКСИМАЛЬНЫЕ КОЭФФИЦИЕНТЫ
КОНТРАСТИРОВАНИЯ T1-ВЗВЕШЕННЫХ
ИЗОБРАЖЕНИЙ ОРГАНОВ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ
ВВЕДЕНИИ НАНОКОМПОЗИТА ГАДОЛИНИЯ
И ОМНИСКАНА®**

TABLE

**MAXIMUM CONTRAST COEFFICIENTS ON T1-
WEIGHTED IMAGES IN RAT ORGANS AFTER
ADMINISTRATION OF THE GADOLINIUM
NANOCOMPOSITE AND OMNISCAN®**

Вещество	Паренхима печени	Миокард	Корковое вещество почки	Мозговое вещество почки	Мочевой пузырь
Gd-АГ	1,77	0,76	1,16	0,97	0,65
Омнискан	1,57	0,87	1,37	2,24	2,63

молекулярной массой, и отрицательным зарядом молекулы исследуемого наноконкомпозита гадолиния, что затрудняет их проникновение в почечный фильтрат.

При этом максимальная величина коэффициента контрастирования наноконкомпозита гадолиния в паренхиме печени была выше, чем при введении Омнискана®. Наночастицы гадолиния, инкапсулированные в арабиногалактане, накапливались в печени через 26 минут после внутривенного введения, при этом максимальная величина коэффициента контрастирования наноконкомпозита гадолиния возрастала по сравнению с исходным состоянием на 20 %. Тогда как при введении Омнискана® наблюдалось усиление интенсивности T1-взвешенного изображения паренхимы печени только на 13 %. Известно, что арабиногалактан высоко аффинен к асиалогликопротеиновым рецепторам, наибольшее количество которых обнаружено на гепатоцитах, и относится к полисахаридам, поступающим в клетку с помощью рецепторно-опосредованного эндоцитоза [16]. Имеющиеся в литературе данные о фармакокинетике и биораспределении арабиногалактана свидетельствуют о том, что при внутривенном введении арабиногалактан распределяется в основном в печени (до 52 %) от введенной дозы [17] и накапливается в ней в течение длительного времени (более 5 суток).

Следует отметить, что проведенные исследования выполнены на здоровых экспериментальных животных, не имеющих какой-либо патологии или повреждений, в то время как патологические ткани метаболически отличаются от здоровых и гораздо лучше захватывают контрастные вещества, в результате чего МРТ-изображения получаются более контрастными. В связи с этим, особое значение приобретает оценка контрастных свойств исследуемого наноконкомпозита гадолиния в условиях экспериментального моделирования патологии печени, включая как онкологические, так и неонкологические заболевания. Требуется более детальное рассмотрение его влияния на процессы релаксации как в нормальных, так и в патологически измененных тканях.

Ограничения исследования

Исследования ограничены анализом магнитно-контрастных свойств наночастиц гадолиния на белых

крысах без какого-либо патологического процесса в тканях, который возможно повлиял бы на конечный результат контрастирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом, использование наноконкомпозита гадолиния является перспективным для МРТ-диагностики. Но на данном этапе пока преждевременно говорить о возможностях применения исследуемого наноконкомпозита гадолиния в клинической практике, требуется более детальное рассмотрение его влияния на процессы релаксации как в нормальных, так и в патологически измененных тканях. Вместе с тем, использование в составе наноконкомпозита в качестве стабилизирующего лиганда молекул арабиногалактана, имеющего гепатоцеллюлярную таргетность, позволяет расширить возможности применения данного наноконкомпозита для рецептор-опосредованной доставки наночастиц гадолиния в паренхиматозные клетки печени при визуализации патологических изменений в ткани печени. Безопасность и высокая эффективность наночастиц гадолиния, стабилизированных арабиногалактаном, будет подтверждена в ходе дальнейших экспериментов на животных и в клинических испытаниях.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

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».

Выражение признательности

Выражаем глубокую признательность Мануйловой Виктории Викторовне – директору сети ветеринарных клиник «Бэст» (г. Новосибирск) за предоставленную возможность проведения МРТ белым крысам.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rudnick MR, Wahba IM, Leonberg-Yoo AK, Mikulin D, Litt HI. Risks and Options with Gadolinium-Based Contrast Agents in Patients with CKD: A Review. *Am J Kidney Dis.* 2021; 77(4): 517–528. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.07.012
2. Parillo M, Mallio CA, Van der Molen AJ, Rovira À, Ramalho J, Ramalho M, et al. Skin Toxicity After Exposure to Gadolinium-Based Contrast Agents in Normal Renal Function, Using Clinical Approved Doses: Current Status of Preclinical and Clinical Studies. *Invest Radiol.* 2023; 58(8): 530–538. doi: 10.1097/RLI.0000000000000973
3. Ramalho J, Ramalho M. Gadolinium Deposition and Chronic Toxicity. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2017; 25(4): 765–778. doi: 10.1016/j.mric.2017.06.007
4. Layne Kerry A, Dargan Paul I, Archer John RH, Wood David M. Gadolinium deposition and the potential for toxicological sequelae – A literature review of issues surrounding gadolinium-based contrast agents. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2018; 84(11): 2522–2534. doi: 10.1111/bcp.13718
5. Chauhan G, Upadhyay A. Gadolinium-based contrast agent-induced neurotoxicity: seeing is believing! *BMJ Case Rep.* 2021; 14(1): e241372. doi: 10.1136/bcr-2020-241372
6. Sieber Martin A, Lengsfeld Ph, Frenzel T, Golfier S, Schmitt-Willich H, Siegmund F, et al. Preclinical investigation to compare different gadolinium-based contrast agents regarding their propensity to release gadolinium in vivo and to trigger nephrogenic systemic fibrosis-like lesions. *Eur Radiol.* 2008; 18(10): 2164–73. doi: 10.1007/s00330-008-0977-y
7. Rogosnitzky M, Branch S. Gadolinium-based contrast agent toxicity: a review of known and proposed mechanisms. *Biometals.* 2016; 29: 365–376. doi: 10.1007/s10534-016-9931-7
8. Mercantepe T, Tumkaya L, Celiker FB, Topal SZ, Cinar S, Akyildiz K, et al. Effects of gadolinium-based MRI contrast agents on liver tissue. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2018; 48: 1367–1374. doi: 10.1002/jmri.26031
9. Coimbra S, Rocha S, Sousa NReis, Catarino C, Belo L, Bronze-da-Rocha E, et al. Toxicity Mechanisms of Gadolinium and Gadolinium-Based Contrast Agents-A Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25(7): 4071. doi: 10.3390/ijms25074071
10. Kotb S, Detappe A, Lux F, Appaix F, Barbier EL, Tran VL, et al. Gadolinium-Based Nanoparticles and Radiation Therapy for Multiple Brain Melanoma Metastases: Proof of Concept before Phase I Trial. *Theranostics.* 2016; 6(3): 418–27. doi: 10.7150/thno.14018
11. Maury P, Texier M, Genestie C, Morice P, Bockel S, Gouy S, et al. Theragnostic Gadolinium-Based Nanoparticles Safely Augment X-ray Radiation Effects in Patients with Cervical Cancer. *ACS Nano.* 2024; 18(26): 16516–16529. doi: 10.1021/acsnano.3c12537
12. Сухов Б.Г., Конькова Т.В., Иванов А.В. Водорасстворимые магнитоактивные нанобиокомпозиты флавоноидных комплексов гадолиния на основе природного конъюгата арабиногалактана с биофлавоноидами и способ получения этих нанобиокомпозитов. Патент РФ № 2706705. 2019. Опуб. 20.11.2019. [Sukhov BG, Konkova TV, Ivanov AV. 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 № 2706705. – 2019. Publ. 20.11.2019 (In Russ.).]
13. Trofimov BA, Sukhov BG, Aleksandrova GP, Medvedeva SA, Grishchenko LA, Mal'kina AG, et al. Arabinogalactan-based nanocomposites with magnetic, optical, catalytic and biologically active properties. *Doklady Akademii Nauk.* 2003; 393(5): 634–635.
14. Куценко С.А. Основы токсикологии. М.: Фолиант; 2004. [Kutsenko SA. *Fundamentals of Toxicology.* М.: Foliant; 2004. (In Russ.).]
15. Гомзикова М.О., Маланьева А.Г., Сираева З.Ю. Основы проведения биомедицинских исследований на лабораторных животных: учеб. Пособие. Казань: ИД «МедДок»; 2021. [Gomzikova MO, Malanyeva AG, Siraeva ZYu. *Fundamentals of biomedical research on laboratory animals: textbook.* Kazan: PH "Meddock"; 2021. (In Russ.).]
16. Kaneo Y, Ueno T, Tanaka T, Jwase H, Yamaguchi Y, Uemura T. Pharmacokinetics and biodisposition of fluorescein-labeled arabinogalactan in rats. *Jnt. J. Pharm.* 2000; 201(1): 59–69. doi: 10.1016/s0378-5173(00)00405-1
17. Davies J, Siebenhandl-Wolff P, Tranquart F, Jones P, Evans P. Gadolinium: pharmacokinetics and toxicity in humans and laboratory animals following contrast agent administration. *Arch Toxicol.* 2022; 96(2): 403–429. doi: 10.1007/s00204-021-03189-8

Сведения об авторах

Соседова Лариса Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»; e-mail: sosedlar@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1052-4601>

Вокина Вера Александровна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»; e-mail: vokina.vera@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8165-8052>

Новиков Михаил Александрович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»; e-mail: novik-imt@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6100-6292>

Титов Евгений Алексеевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»; e-mail: g57097@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0665-8060>

Панкова Анна Александровна – младший научный сотрудник лаборатории биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»; e-mail: nyuta.pankova.96@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6012-0173>

Конькова Татьяна Владимировна – кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории наночастиц ФГБУН «Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского» СО РАН; e-mail: konbuivol_2@yahoo.com, <https://orcid.org/0009-0002-0706-8692>

Сухов Борис Геннадьевич – кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории наночастиц ФГБУН «Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского» СО РАН; e-mail: boris_sukhov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9751-6454>

Information about authors

Larisa M. Sosedova – Dr. Sc (Med), professor, head of the laboratory of biomodelling and translational medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research; e-mail: sosedlar@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1052-4601>

Vera A. Vokina – Cand. Sc. (Biol.), senior researcher at the laboratory of biomodelling and translational medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research; e-mail: vokina.vera@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8165-8052>

Mikhail A. Novikov – Cand. Sc. (Biol.), senior research officer at the Laboratory of Biomodeling and Translational Medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research; e-mail: novik-imt@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6100-6292>

Evgeny A. Titov – Cand. Sc. (Biol.), senior research officer at the Laboratory of Biomodeling and Translational Medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research; e-mail: g57097@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0665-8060>

Pankova Anna Aleksandrovna – junior research assistant at the laboratory of biomodelling and translational medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research; e-mail: nyuta.pankova.96@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6012-0173>

Tatyana V. Kon'kova – Cand. Sc. (Chem.), researcher at the Nanoparticles Laboratory of Voevodsky Institute of Chemical Kinetics and Combustion SB of the RAS; e-mail: konbuivol_2@yahoo.com, <https://orcid.org/0009-0002-0706-8692>

Boris G. Sukhov – Cand. Sc. (Chem.), leading researcher at the Nanoparticles Laboratory of Voevodsky Institute of Chemical Kinetics and Combustion, SB of the RAS; e-mail: boris_sukhov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9751-6454>

Участие авторов:

Соседова Л.М. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование;

Вокина В.А. – сбор и обработка данных, написание текста;

Новиков М.А. – сбор и обработка данных, написание текста;

Титов Е.А. – литературная проработка, сбор и обработка данных;

Панкова А.А. – сбор и обработка данных;

Конькова Т.В. – синтез нанокompозита;

Сухов Б.Г. – концепция и дизайн исследования, редактирование.

Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.