



Титов Е.А., Соседова Л.М., Новиков М.А.

## Анализ токсичности нанокompозита оксида железа, инкапсулированного в полимерную матрицу арабиногалактана

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

**Введение.** В работе представлены результаты анализа токсичности нанокompозита  $Fe_3O_4$ , инкапсулированного в природную полимерную матрицу арабиногалактана (FeAG). Проведено изучение формирования и развития биологического ответа организма на подострое введение данного нанопрепарата.

**Материалы и методы.** В работе использовали двадцать белых беспородных крыс-самцов с массой тела 200–220 г. Животным перорально в течение 10 дней вводили раствор исследуемого препарата в дозе 500 мкг железа на килограмм массы тела животного. Затем с использованием методов гистологического и иммуногистохимического анализа оценивали выраженность биологического ответа организма на введение данного нанокompозита. Проводили анализ состояния ткани печени, почек и сенсоримоторной коры головного мозга. В ткани сенсоримоторной коры головного мозга определяли число нейронов с экспрессией проапоптотического белка каспазы 3, антиапоптотического белка bcl-2 и стресс-белка БТШ 70.

**Результаты.** При внутрижелудочном введении подопытным животным отмечены нарушение нормальной реологии крови в ткани печени и почек, белковая дистрофия гепатоцитов, расширение периваскулярных пространств ткани головного мозга и снижение общего числа нейронов сенсоримоторной коры головного мозга на единицу площади. Иммуногистохимический анализ ткани сенсоримоторной коры головного мозга на экспрессию про- и антиапоптотических белков, а также экспрессию белка БТШ 70 показал резкое увеличение числа нейронов с экспрессией стресс-белка БТШ 70.

**Заключение.** Характер выявленных изменений указывает на возникновение в организме компенсаторно-приспособительных реакций в ответ на воздействие FeAG. Отсутствие экспрессии белка каспазы 3 позволяет исключить развитие апоптоза.

**Ключевые слова:** нанокompозит; оксид железа; печень; головной мозг; БТШ 70

**Для цитирования:** Титов Е.А., Соседова Л.М., Новиков М.А. Анализ токсичности нанокompозита оксида железа, инкапсулированного в полимерную матрицу арабиногалактана. *Гигиена и санитария*. 2021; 100 (3): 285–289. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-3-285-289>

**Для корреспонденции:** Титов Евгений Алексеевич, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665827, Ангарск. E-mail: G57097@yandex.ru

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

**Благодарность.** Работа выполнялась в рамках НИР института.

**Участие авторов:** Титов Е.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; Соседова Л.М. — концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи; Новиков М.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала.

Поступила 10.07.2020 / Принята к печати 10.03.2021 / Опубликована 16.04.2021

Eugeny A. Titov, Larisa M. Sosedova, Mkhail A. Novikov

## Analysis of toxicity of iron oxide nanocomposite encapsulated in a polymer matrix of arabinogalactan

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

**Introduction.** The article presents a toxicity analysis of the  $Fe_3O_4$  nanocomposite encapsulated in the natural polymer matrix of arabinogalactan (AG). A study was devoted to forming and developing the biological response of organisms to subacute administration of this nanocomposite.

**Materials and methods.** White outbred male rats weighing 200–220 gr. were used in this study. For ten days, a test drug solution was administered orally to animals with a probe at a dose of 500  $\mu$ g of iron per kilogram of body weight. Then, using histological and immunohistochemical analysis methods, the severity of the biological response of the organism to the introduction of this nanocomposite was evaluated. An analysis was made of the state of tissue of the liver, kidneys, and sensorimotor cortex. The number of neurons with the proapoptotic caspase three protein expression, anti-apoptotic bcl-2 protein, and HSP 70 stress protein was determined in the sensorimotor cortex tissue.

**Results.** With intragastric administration to experimental animals, there was a violation of normal blood rheology in liver and kidney tissue, protein dystrophy of hepatocytes, expansion of perivascular spaces of brain tissue, and a decrease in the total number of sensorimotor cortex neurons per unit area. Immunohistochemical analysis of tissue of the sensorimotor cortex for expression of pro- and anti-apoptotic proteins and the expression of HSP 70 protein showed a sharp increase in the number of neurons with the expression of HSP 70 stress protein.

**Discussion.** The nature of the detected changes indicates the occurrence of compensatory-adaptive reactions in the organism in response to the effect of FeAG. The lack of expression of caspase 3 protein eliminates the development of apoptosis.

**Keywords:** nanocomposite; iron oxide; liver; brain; HSP 70

**For citation:** Titov E.A., Sosedova L.M., Novikov M.A. Analysis of toxicity of iron oxide nanocomposite encapsulated in a polymer matrix of arabinogalactan. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2021; 100 (3): 285–289. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-3-285-289> (In Russ.)

**For correspondence:** Evgeny A. Titov, MD, Ph.D. senior researcher of the Laboratory of biomodeling and translational medicine) of the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation. E-mail: g57097@yandex.ru

**Information about the authors:**

Titov E.A., <https://orcid.org/0000-0002-0665-8060>; Sosedova L.M., <https://orcid.org/0000-0003-1052-4601>; Novikov M.A. <https://orcid.org/0000-0002-6100-6292>

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

**Acknowledgment.** The research was financially supported by government assignment

**Contribution of the authors:** Titov E.A. — the concept and design of the study, the collection and processing of the material, statistical analysis, writing the text; Sosedova L.M. — the concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article; Novikov M.A. — the concept and design of the study, the collection and processing of the material.

Received: July 10, 2020 / Accepted: March, 2021 / Published: April 16, 2021

## Введение

В настоящее время всё больший интерес вызывает разработка лекарственных и диагностических препаратов, содержащих различные наноразмерные компоненты, а также средства их адресной доставки, что позволит существенно повысить их биодоступность, снизить дозировку и тем самым уменьшить возможные побочные эффекты. Реализация объединённых диагностических и терапевтических функций в одном нанопрепарате является основным принципом нового нанобиомедицинского направления – тераностики [1]. За счёт своего размера и, как следствие, облегчённого трансмембранного транспорта наноконструкты более эффективно захватываются клетками. Размер наночастиц обуславливает их специфические свойства, зачастую отличные от их биологических свойств в макроформе [2]. Использование биологических эффектов наночастиц позволит резко поднять на новый качественный уровень степень разрешения большинства диагностических и терапевтических задач.

К сожалению, проблема использования наночастиц металлов заключается в их высокой скорости агрегации в растворе, что приводит к потере большинства их уникальных характеристик [3]. Для решения данной проблемы применяют различные биодegradируемые матрицы. Наночастицы могут быть как интегрированы внутрь матрикса, так и прикрепляться к нему снаружи [4]. Одним из таких перспективных матриц является арабиногалактан – природный полисахарид, получаемый из древесины хвойных пород [5].

Наноконструкты, содержащие в составе наночастицы железа, обладают пролонгированным действием за счёт наличия на их поверхности оксидной плёнки, предотвращающей быстрое растворение металлической основы [3, 6–8]. Наночастицы оксида железа, являясь суперпарамагнетиками, могут применяться в виде водных растворов в качестве многоцелевых магнитных жидкостей, в частности магнитокарастных препаратов для повышения контрастности изображений живых объектов, а также использоваться для онкотерапии в качестве терапевтического агента при проведении плазмонно-резонансной фототермотерапии [9–12]. Перспективным является использование наночастиц железа для адресной доставки лекарственных препаратов – благодаря своим магнитным свойствам они могут скапливаться в нужном участке организма под действием магнитного поля. После снятия магнитного поля наночастицы железа быстро распределяются по организму, метаболизируются и выводятся из организма естественным путём [13, 14].

Исследования по безопасности наночастиц существенно отстают от их синтеза и применения. К сожалению, на данный момент ни один вид наночастиц не исследован на безопасность в полном объёме, поэтому любые наночастицы необходимо считать потенциально опасными [15]. В настоящее время получены первичные сведения о цитотоксических и иммуномодулирующих свойствах некоторых наноконструктов металлов, а также исследована их антимикробная активность [16–19]. Показано, что принципиально новые перспективные антимикробные и противоопухолевые препараты, содержащие нанобиоконструкты на основе трансмембранного биополимера арабиногалактана и инкапсулированных в него неорганических наночастиц, могут вызывать неблагоприятные нарушения внутренних органов: в ткани мозга – дистрофические нарушения в нейронах, инфильтрацию ткани головного мозга клетками крови в районе центральной извилины, под эндимидом, глиальные рубцы, утолщение эндотелия сосудов; в ткани печени – мелкоочаговый некроз, фиброз, стаз сосудов с явлениями тромбоза, расширение синусоидов, выход клеток Купфера в синусоиды [20].

Учитывая все показатели потенциальной токсичности наночастиц, такие как форма частиц, наноразмерность, большая площадь удельной поверхности, увеличение химического потенциала, высокая способность к аккумуляции и т. д., эффективное использование наноконструктов невоз-

можно без предварительной оценки их безопасности методами токсикологических исследований [15, 21].

Цель исследований – оценить структурно-функциональные изменения тканей головного мозга, печени и почек белых крыс при воздействии наноконструкта оксида железа.

## Материалы и методы

Для решения поставленной задачи проведено подострое внутрижелудочное введение наноконструкта оксида железа ( $Fe_3O_4$ ), инкапсулированного в полимерную матрицу арабиногалактана (FeAG). Содержание железа в препарате FeAG составило 3,6% (размер наночастиц составлял 5–20 нм). В эксперименте использовались аутбредных белых крыс-самцов, полученных путём естественного воспроизведения в виварии ФГБНУ «ВСИМЭИ». Исследование осуществляли согласно ГОСТу 32419-2013.

Для изучения биологического ответа при подостром воздействии были сформированы две группы животных (опытная и контрольная) по 10 особей в каждой. Животные опытной группы в течение 10 дней получали водный раствор исследуемого наноконструкта в дозе 500 мкг на килограмм массы тела (группа FeAG). Выбор данной дозы обусловлен тем, что при проведении исследований токсичных свойств наноконструктов других металлов (Ag, Bi, Se и т. д.) именно при данной дозе возникали явные и устойчивые признаки развития патологии [22, 23]. Животные контрольной группы в аналогичном режиме получали дистиллированную воду.

Животных содержали на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде и пище. Все манипуляции с животными проводили согласно правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Страсбург, 1986). Опытные и контрольные группы подбирали в соответствии с методическими рекомендациями «Оценка безопасности наноматериалов», утверждёнными приказом № 280 от 12 октября 2007 г. После окончания экспозиции животных декапитировали под лёгким эфирным наркозом, проводили макроскопический анализ внутренних органов с последующим извлечением головного мозга, почек и печени. Органы фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине (pH 7,4, BioVitrum, Россия), далее проводили по спиртам восходящей концентрации и заливали в парафин. Из парафиновых блоков с использованием санного микротомы MC-1 (Россия) готовили срезы толщиной 3–5 мкр, которые окрашивали гематоксилином и эозином по общепринятой методике [24]. Для выявления экспрессии про- и антиапоптотических белков каспаза 3 и bcl-2, а также стресс-белка БТШ 70 было проведено иммуногистохимическое окрашивание парафиновых срезов головного мозга на предметных стёклах с полициновым покрытием (Thermo Scientific, Германия), с использованием моноклональных антител к белкам каспаза 3 (NeoMarkers, США), bcl-2 (Dako, Дания), БТШ 70 (NeoMarkers, США) и системы детекции (Leica Biosystems, Великобритания) с учётом рекомендаций производителей. В окрашенных препаратах сенсорной коры головного мозга в поле зрения ( $0,2 \text{ мм}^2$ ) с использованием программы ImageScope M (Россия) подсчитывали общее число нейронов, клеток астроглии, число дегенеративно изменённых клеток (дегенеративно изменёнными считались деформированные тёмно окрашенные нейроны), число актов нейронафагии, а также количество нейронов с экспрессией исследуемых белков. В ткани печени подсчитывали число звёздчатых макрофагов Купфера и количество полиядерных гепатоцитов. Статистическую обработку результатов морфометрического и иммуногистохимического анализа проводили методами вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Определяли медиану и интерквартильный размах значений ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ ). Достоверность различий между группами оценивали по *U*-критерию Манна–Уитни. Различия считались значимыми при  $p \leq 0,05$ .

Таблица 1 / Table 1

**Морфометрические показатели ткани сенсомоторной коры головного мозга белых крыс при подостром воздействии FeAG в дозе 500 мкг/кг, Me (Q<sub>25</sub>–Q<sub>75</sub>)****Morphometric parameters of the sensorimotor cortex of the brain of white rats under subacute exposure to nanocomposite of iron oxide (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) encapsulated in the polymer matrix of arabinogalactan (FeAG) at a dose of 500 µg/kg, Me(Q<sub>25</sub>–Q<sub>75</sub>)**

Число исследуемых клеток на единицу площади (0,2 мм <sup>2</sup> )	The number of cells under study per unit area (0.2 mm <sup>2</sup> )	Опытная группа, n = 10 Experimental group, n = 10	Контрольная группа, n = 10 Control group, n = 10
Нормальных нейронов	Normal neurons	189.0 (169.0–194.0)*	204.0 (202.0–214.0)
Дегенеративно изменённых нейронов	Degeneratively altered neurons	3.0 (2.0–5.0)	2.0 (2.0–4.0)
Актов нейрофагии	Acts of neuronophagy	2.0 (2.0–3.0)	2.0 (1.5–2.5)
Клеток астроглии	Astroglia cells	194.0 (192.0–195.0)	203.0 (193.0–223.0)

Примечание. Здесь и в табл. 2: \* – изменения достоверны при  $p \leq 0,05$ .Note. Here and in table. 2: \* – changes are significant at  $p \leq 0.05$ .**Результаты**

При исследовании биологического ответа организма животных, получавших нанокompозит перорально в течение 10 дней, выявлены морфофункциональные изменения внутренних органов и тканей организма белых крыс. Гистологический анализ препаратов печени показал неравномерное кровенаполнение синусоидных капилляров. В синусоидах, центральных венах и венах портальных трактов реология крови была нарушена. Данные изменения характеризуются возникновением эритростазов, а также миграцией лейкоцитов в периваскулярное пространство центральных вен. Балочно-радиальное строение печёночных долек сохранено. Отмечается белковая дистрофия гепатоцитов. Портальные тракты не расширены, без признаков склероза и воспаления. Число звёздчатых макрофагов Купфера не имело статистически значимых отличий от контрольных показателей. Присутствует расширение (отёк) перисинусоидальных пространств Диссе разной степени выраженности. Соотношение полиядерных гепатоцитов к одноядерным в опытной группе было выше, чем в контроле: 23,2 и 18,9% соответственно ( $p \leq 0,03$ ) (рис. 1, см. на вклейке).

В ткани почек также отмечается нарушение реологии крови (эритростазы) в сосудах коркового и мозгового вещества органа. Состояние стенок почечных артерий и артериол в норме. Интерстициальное пространство в норме. Строение почечных клубочков сохранено. Площадь капсулы Шумлянского–Боумана не имела статистически значимого отличия от контрольных значений. Очагов воспаления или некроза почечной ткани не выявлено. Эпителий дистальных и проксимальных почечных канальцев в норме. Дистальные почечные канальцы расширены.

В ткани сенсомоторной коры головного мозга отмечается расширение периваскулярных пространств сосудов головного мозга, включая сосуды микроциркуляторного русла.

Количество нормальных нейронов на единицу площади в опытной группе было статистически значимо ( $p = 0,03$ ) ниже контрольных показателей. Число дегенеративно изменённых нейронов, клеток астроглии, а также актов нейрофагии не имело статистически значимого отличия от контрольной группы (табл. 1; рис. 2, см. на вклейке).

Иммуногистохимический анализ числа нейронов в ткани сенсомоторной коры головного мозга с экспрессией про- и антиапоптотических белков bcl-2 и каспазы 3 не выявил статистически значимых отличий от показателей контрольной группы. В то же время число нейронов с экспрессией стресс-белка БТШ 70 в ткани головного мозга животных опытной группы было резко увеличено по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,01$ ) (табл. 2).

**Обсуждение**

При подостром внутрижелудочном воздействии FeAG на организм белых крыс возникают изменения гомеостаза сосудистой системы, характеризующиеся нарушением реологии крови в сосудах печени и почек с развитием эритростазов. В головном мозге также отмечается сосудистая реакция, выражающаяся в расширении периваскулярных пространств, в том числе и в сосудах микроциркуляторного русла. Сходные изменения сосудистых систем печени и головного мозга отмечают Yen H.J. и соавт. при воздействии наночастиц золота и серебра [20]. Наряду с этим в ткани сенсомоторной коры головного мозга наблюдается снижение общего числа нейронов на единицу площади, при этом иммуногистохимический анализ экспрессии проапоптотического белка каспазы 3 и антиапоптотического белка bcl-2 не выявил каких-либо изменений по сравнению с контрольной группой. Каспаза 3 является одним из важнейших эффекторных продуктов реакции каспаз, запускающим развитие процесса апоптоза в клетке,

Таблица 2 / Table 2

**Морфометрические показатели экспрессии белков bcl-2, каспазы 3 и БТШ 70 в ткани сенсомоторной коры головного мозга белых крыс при подостром воздействии FeAG в дозе 500 мкг/кг, Me (Q<sub>25</sub>–Q<sub>75</sub>)****Morphometric parameters of the expression of proteins bcl-2, caspase 3 and HSP 70 in the tissue of the sensorimotor cortex of the brain of white rats under subacute exposure to FeAG at a dose of 500 µg/kg, Me(Q<sub>25</sub>–Q<sub>75</sub>)**

Исследуемые белки	Investigated proteins	Число нейронов с экспрессией белка Number of neurons with protein expression	
		опытная группа, n = 10 experimental group, n = 10	контрольная группа, n = 10 control group, n = 10
Bcl-2	Bcl-2	8.0 (6.0–10.0)	10.0 (9.0–14.0)
Каспаза 3	Caspase 3	28.5 (25.5–37.0)	13.0 (12.0–22.0)
БТШ 70	HSP 70	19.0 (15.0–26.0)*	2.0 (0.0–4.0)

и одним из надёжнейших маркеров выявления апоптоза [25]. Отсутствие экспрессии данного белка позволяет исключить влияние апоптоза на гибель нейронов. В то же время остаётся неясным механизм гибели клеток. Возможно, это связано с нарушением энергообеспечения нейронов, возникающим при уменьшении поступления в мозг глюкозы и кислорода, вследствие снижения мозгового кровообращения. Снижение активности ферментов биологического окисления, наиболее часто развивающееся при интоксикациях, также может быть причиной гибели нейронов [26]. Действие факторов, изменяющих или повреждающих клеточный гомеостаз, усиливает потребность в белках-шаперонах БТШ 70. Содержание белка БТШ 70 в клетках увеличивается в зависимости от воздействия повреждающего фактора и носит дозную зависимость, в конечном итоге защищая клеточные белки от повреждающего фактора и от клеточной гибели [27, 28].

В наших исследованиях число нейронов с экспрессией стресс-белка БТШ 70 оказалось значительно выше, чем в контрольной группе. Учитывая, что эти белки играют существенную роль в защитной системе клеток (в том числе подавляя активацию каспаз) [29] и служат индикаторами выраженности воздействия на ткань, можно предположить, что выраженная экспрессия данных белков указывает или на развитие в клетке адаптационных процессов, или свидетельствует о значительном нарушении нормальных физиологических

процессов в клетке. В ткани печени помимо нарушения реологии крови отмечается возникновение зернистой дистрофии гепатоцитов. Этот вид дистрофии возникает вследствие нарушения водно-солевого обмена, окислительно-восстановительных процессов, а также окислительного фосфорилирования в митохондриях клетки, что приводит к возникновению дефицита АТФ в клетке и распаду белково-липидных комплексов [30]. Такая патология носит обратимый характер. Изменения подобного типа позволяют предположить развитие в организме компенсаторно-приспособительных реакций в ответ на воздействие нанокompозита железа. Носят ли данные изменения обратимый характер, возможно выяснить только при дальнейшем исследовании отдалённых эффектов биологического действия изучаемого нанокompозита.

## Заключение

Таким образом, воздействие FeAg на организм белых крыс характеризуется нарушением нормальной реологии крови в ткани печени и почек, развитием периваскулярных отёков сосудов головного мозга, снижением числа нормальных нейронов на единицу площади и развитием белковой дистрофии гепатоцитов, а также увеличением числа нейронов с экспрессией стресс-белка БТШ 70.

## Литература

(п.п. 2, 7–12, 16, 18–20, 27, 28 см. References)

1. Шилов И.П., Иванов А.В., Алексеев Ю.В., Румянцева В.Д., Рябов А.С., Шелкунова А.Е. и соавт. Новые подходы в тераностике новообразований на основе иттербиевых комплексов порфиринов. В кн.: *Лазеры в науке, технике, медицине. Сборник научных трудов XXIX Международной конференции*. Владивосток; 2018: 187–90.
3. Полунина О.А. Перспективы использования металлосодержащих композитов. В кн.: *Интеграция науки и практики в современных условиях: Материалы VI Международной научно-практической конференции*. Таганрог; 2016: 79–84.
4. Пальцев М.А., Киселёв В.И., Свешников П.Г. Нанотехнологии в медицине. *Вестник Российской академии наук*. 2009; 79(7): 627–36.
5. Лозовская Е.А., Силкин И.И., Сухов Б.Г. Влияние нанопрепарата «селен» на функциональное состояние клеток асцитной карциномы Эрлиха (*in vivo*). *Вестник Красноярского государственного аграрного университета*. 2015; (9): 56–9.
6. Медведева Е.Н., Бабкин В.А., Остроухова Л.А. Арабиногалактан лиственницы – свойства и перспективы использования. *Химия растительного сырья*. 2003; (1): 27–37.
13. Амирханов Р.Н., Зарытова В.Ф., Зенкова М.А. Не органические наночастицы – транспортеры нуклеиновых кислот в эукариотических клетки. *Успехи химии*. 2017; 86(2): 113–27.
14. Шимановский Н.Л. Направленный транспорт лекарственных веществ с помощью наночастиц оксида железа. *Российский химический журнал*. 2012; 56(3–4): 126–45.
15. Ковалева Н.Ю., Раевская Е.Г., Рошин А.В. Проблемы безопасности наноматериалов: нанобезопасность, нанотоксикология, наноинформатика. *Химическая безопасность*. 2017; 1(2): 44–87. <https://doi.org/10.25514/CHS.2017.2.10982>
17. Профимов Б.А., Сухов Б.Г., Александрова Г.П., Медведева С.А., Грищенко Л.А., Малькина А.Г. и соавт. Нанокompозиты с магнитными, оптическими, каталитическими и биологически активными свойствами на основе арабиногалактана. *Доклады Академии наук*. 2003; 393(5): 634–5.
21. Потапов А.И., Ракитский В.Н., Тулакин А.В., Луценко Л.А., Ильницкая А.В., Егорова А.М. и соавт. Безопасность наночастиц и наноматериалов для окружающей и производственной среды. *Гигиена и санитария*. 2013; 92(3): 8–14.
22. Соседова Л.М., Новиков М.А., Титов Е.А., Рукавишников В.С. Оценка биологических эффектов воздействия наносеребра на ткань головного мозга экспериментальных животных. *Медицина труда и промышленная экология*. 2015; (4): 26–30.
23. Титов Е.А., Соседова Л.М., Новиков М.А. Альтерация ткани головного мозга белых крыс, индуцированная воздействием нанокompозита серебра, инкапсулированного на полимерной матрице. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2015; 59(4): 41–5.
24. Коржевский Д.Э. *Краткое изложение основ гистологической техники для врачей и лаборантов-гистологов*. СПб.: Кроф; 2005.
25. Дятлова А.С., Дудков А.В., Линькова Н.С., Хавинсон В.Х. Молекулярные маркеры каспаза-зависимого и митохондриального апоптоза: роль в развитии патологии и в процессах клеточного старения. *Успехи современной биологии*. 2018; (2): 126–37. <https://doi.org/10.7868/S0042132418020023>
26. Сванидзе И.К., Мусеридзе Д.П., Дидимова Е.В., Гвинадзе Н.Н., Гегенава Л.Г., Брегвадзе И.А. Коррекция изменений, вызванных толуолом в корковых и подкорковых структурах головного мозга белых крыс. *Известия Российской академии наук. Серия биологическая*. 2007; (3): 325–8.
29. Андреева Л.И. Теоретическое и прикладное значение белков теплового шока 70 кДа; возможность практического применения и фармакологической коррекции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2002; 1(2): 2–14.
30. Щелоченков С.В., Петрова М.Б., Джулай Г.С., Килейников Д.В. Морфологические изменения печени крыс, воспроизводящие картину неалкогольной жировой болезни печени в условиях экспериментального послеоперационного гипотериоза. *Верхневолжский медицинский журнал*. 2017; 16(1): 14–9.

## References

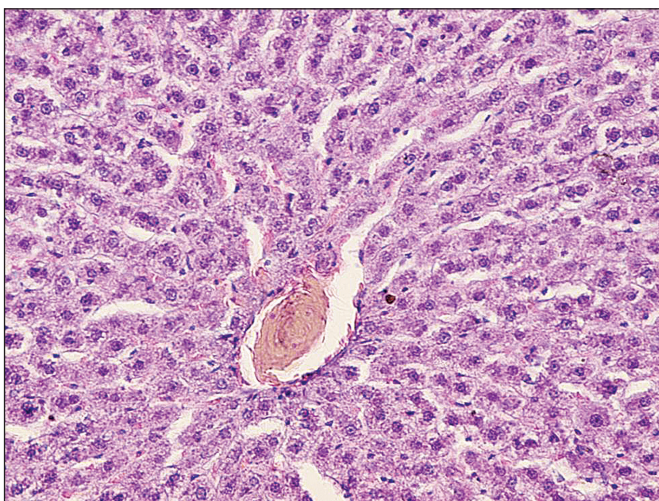
1. Shilov I.P., Ivanov A.V., Alekseev Yu.V., Rummyantseva V.D., Ryabov A.S., Shchelkunova A.E., et al. New approaches in theranostics of neoplasms based on ytterbium porphyrin complexes. In: *Lasers in Science, Technology, Medicine. Collection of Scientific Papers of the XXIX International Conference [Lazery v nauke, tekhnike, meditsine. Sbornik nauchnykh trudov XXIX Mezhhdunarodnoy konferentsii]*. Vladivostok; 2018: 187–90. (in Russian)
2. Powers K.W., Palazuelos M., Moudgil B.M., Roberts S.M. Characterization of the size, shape, and state of dispersion of nanoparticles for toxicological studies. *Nanotoxicology*. 2007; 1(1): 42–51.
3. Polunina O.A. Prospects for the use of metal-containing composites. In: *Integration of Science and Practice in Modern Conditions: Materials of the VI International Scientific Conference [Integratsiya nauki i praktiki v sovremennykh usloviyakh: Materialy VI Mezhhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii]*. Taganrog; 2016: 79–84. (in Russian)
4. Pal'tsev M.A., Kiselev V.I., Sveshnikov P.G. Nanotechnology in medicine. *Vestnik Rossiyskoy akademii nauk*. 2009; 79(7): 627–36. (in Russian)
5. Lozovskaya E.A., Silkin I.I., Sukhov B.G. The influence of the nanopreparation "Selenium" on the functional condition of cells of the Ehrlich ascitecarcinoma (*in vivo*). *Vestnik Krasnoyarskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2015; (9): 56–9. (in Russian)
6. Medvedeva E.N., Babkin V.A., Ostroukhova L.A. Larch arabinogalactan – properties and prospects of use. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*. 2003; (1): 27–37. (in Russian)

## Original article

7. Song C., Sun W., Xiao Y., Shi X. Ultrasmall iron oxide nanoparticles: synthesis, surface modification, assembly, and biomedical applications. *Drug Discov. Today*. 2019; 24(3): 835–44. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.01.001>
8. Dadfar S.M., Roemhild K., Drude N.I., von Stillfried S., Knüchel R., Kiessling F., et al. Iron oxide nanoparticles: Diagnostic, therapeutic and theranostic applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2019; 138: 302–25. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.01.005>
9. Wu C.Y., Chen Y.C. Riboflavin immobilized Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> magnetic nanoparticles carried with n-butylideneephthalide as targeting-based anticancer agents. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2019; 47(1): 210–20. <https://doi.org/10.1080/021691401.2018.1548473>
10. Lugert S., Unterweger H., Mühlberger M., Janko C., Draack S., Ludwig F., et al. Cellular effects of paclitaxel-loaded iron oxide nanoparticles on breast cancer using different 2D and 3D cell culture models. *Int. J. Nanomedicine*. 2018; 14: 161–80. <https://doi.org/10.2147/ijn.s187886>
11. Zhang L., Jin R., Sun R., Du L., Liu L., Zhang K., et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles as magnetic resonance imaging contrast agents and induced autophagy response in endothelial progenitor cells. *J. Biomed. Nanotechnol.* 2019; 15(2): 396–404.
12. Xie L., Jin W., Chen H., Zhang Q. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for cancer diagnosis and therapy. *J. Biomed. Nanotechnol.* 2019; 15(2): 215–416. <https://doi.org/10.1166/jbn.2019.2678>
13. Amirkhanov R.N., Zarytova V.F., Zenkova M.A. Inorganic nanoparticles as nucleic acid transporters into eukaryotic cells. *Uspekhi khimii*. 2017; 86(2): 113–27. (in Russian)
14. Shimanovskiy N.L. Directed drug transport using iron oxide nanoparticles. *Rossiyskiy khimicheskiy zhurnal*. 2012; 56(3–4): 126–45. (in Russian)
15. Kovaleva N.Yu., Raevskaya E.G., Roshchin A.V. Aspects of nanomaterial safety: nanosafety, nanotoxicology, nanoinformatics. *Khimicheskaya bezopasnost'*. 2017; 1(2): 44–87. <https://doi.org/10.25514/CHS.2017.2.10982> (in Russian)
16. Sahoo S.K., Parveen S., Panda J.J. The present and future of nanotechnology in human health care. *Nanomedicine*. 2003; 3(1): 20–31. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2006.11.008>
17. Trofimov B.A., Sukhov B.G., Aleksandrova G.P., Medvedeva S.A., Grishchenko L.A., Mal'kina A.G., et al. Nanocomposites with magnetic, optical, catalytic, and biologically active properties based on arabinogalactan. *Doklady Chemistry*. 2003; 393(4–6): 287–93. <https://doi.org/10.1023/B:DOCH.0000010332.05066.4b>
18. Koo J.S., Lee S.Y., Azad M.O.K., Kim M., Hwang S.J., Nam S.Yi., et al. Development of iron (II) sulfate nanoparticles produced by hot-melt extrusion and their therapeutic potentials for colon cancer. *Int. J. Pharm.* 2019; 558: 388–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.01.018>
19. Anbouhi T.S., Esfidvajani E.M., Nemati F., Haghighat S., Sari S., Attar F., et al. Albumin binding, anticancer and antibacterial properties of synthesized zero valent iron nanoparticles. *Int. J. Nanomedicine*. 2018; 14: 243–56. <https://doi.org/10.2147/ijn.s188497>
20. Yen H.J., Hsu S.H., Tsai C.L. Cytotoxicity and immunological response of gold and silver nanoparticles of different sizes. *Small*. 2009; 5(13): 1553–61. <https://doi.org/10.1002/smll.200900126>
21. Potapov A.I., Rakitskiy V.N., Tulakin A.V., Lutsenko L.A., Il'nitskaya A.V., Egorova A.M., et al. Safety of nanoparticles and nanomaterials for environmental and occupational space. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2013; 92(3): 8–14. (in Russian)
22. Sosedova L.M., Novikov M.A., Titov E.A., Rukavishnikov V.S. Evaluation of biologic effects caused by nano-silver influence on brain tissue of experimental animals. *Meditcina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2015; (4): 26–30. (in Russian)
23. Titov E.A., Sosedova L.M., Novikov M.A. Alteration of white rats brain tissue induced by assessment of silver nanocomposite encapsulated in polymer matrix. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2015; 59(4): 41–5. (in Russian)
24. Korzhevskiy D.E. *Summary of the Basics of Histological Technique for Physicians and Laboratory Technologists-Histologists [Kratkoe izlozhenie osnov gistologicheskoy tekhniki dlya vrachey i laborantov-gistologov]*. St. Petersburg: Krof; 2005. (in Russian)
25. Dyatlova A.S., Dudkov A.V., Lin'kova N.S., Khavinson V.Kh. Molecular markers of caspase-dependent and mitochondrial apoptosis: the role of pathology and cell senescence. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2018; (2): 126–37. <https://doi.org/10.7868/S0042132418020023> (in Russian)
26. Svanidze I.K., Museridze D.P., Didimova E.V., Gvinadze N.N., Gegenava L.G., Bregvadze I.A. Correction of changes induced by toluene in the cortical and subcortical structures of albino rat brain. *Izvestiya Rossiyskoy akademii nauk. Seriya biologicheskaya*. 2007; (3): 325–8. (in Russian)
27. Kumar G.S., Kulkarni A., Khurana A., Kaur J., Tikoo K. Selenium nanoparticles involve HSP-70 and SIRT1 in preventing the progression of type 1 diabetic nephropathy. *Chem. Biol. Interact.* 2014; 223: 125–33.
28. Ahamed M., Posqai R., Gorey T.J., Nielsen M., Hussain S.M., Rowe J.J. Silver nanoparticles induced heat shock protein 70, oxidative stress and apoptosis in *Drosophila melanogaster*. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2010; 242(3): 263–9. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.10.016>
29. Andreeva L.I. Theoretical and applied value of heat shock proteins 70 kDa; possibility of practical application and pharmacological correction. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2002; 1(2): 2–14. (in Russian)
30. Shchelochenkov S.V., Petrova M.B., Dzhulay G.S., Kileynikov D.V. Morphological changes in rat liver, reproducing nonalcoholic fatty liver disease in experimental postoperative hypothyroidism. *Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 16(1): 14–9. (in Russian)

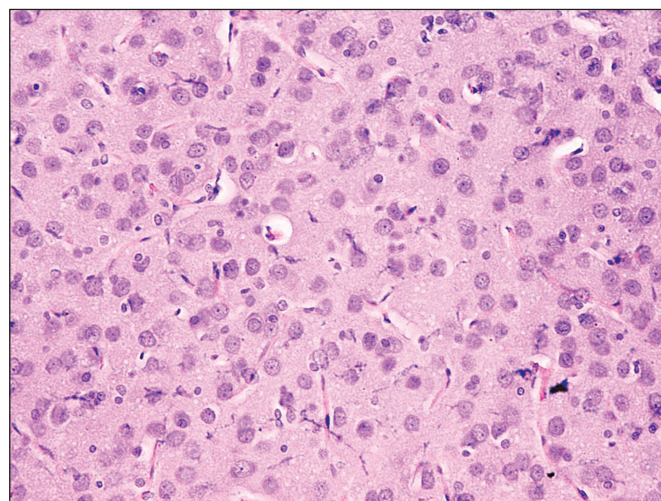
---

*К статье Титова Е.А. и соавт.  
To the article Titov E.A. et al.*



**Рис. 1.** Ткань печени белой крысы опытной группы. Белковая (зернистая) дистрофия гепатоцитов. Расширение пространств Диссе. Эритростазы в центральной вене и синусоидных капиллярах. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. ×400.

**Fig. 1.** Liver tissue of the white rat from the experimental group. Protein (granular) degeneration of hepatocytes. Expansion of Disse spaces. Erythrocytoses in the central vein and sinusoidal capillaries. Hematoxylin-eosin. ×400.



**Рис. 2.** Ткань головного мозга белой крысы опытной группы. Периваскулярный отёк. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. ×400.

**Fig. 2.** Brain tissue of the white rat from the experimental group. Perivascular edema. Hematoxylin-eosin. ×400.