

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВРЕМЕНИ НАКОПЛЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПЕРФТОРАН® В ОРГАНАХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ С ПОМОЩЬЮ МРТ НА ЯДРАХ ФТОРА-19

М.В. Гуляев

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва

Рассмотрены возможности использования метода ^{19}F МРТ в сильном магнитном поле 7 Тл для определения оптимального времени накопления фторуглеродных эмульсий *in vivo* на примере препарата Перфторан®, внутривенно введенного лабораторным животным. С помощью отработанной методики визуализации фторсодержащих веществ на МР-томографе Bruker BioSpec 70/30 USR для ядер фтора-19, образующих один из пиков на ^{19}F спектре ЯМР Перфторана®, получены данные об их расположении и накоплении в селезенке и печени. Достигнув своего максимума, количество исследуемых ядер начинает постепенно убывать как в селезенке, так и в печени, причем убывание носит экспоненциальный характер. Метод ^{19}F МРТ позволяет неинвазивно, быстро и наглядно определить оптимальное время накопления фторуглеродных эмульсий, распределенных по органам жизнеобеспечения.

Ключевые слова: ^{19}F МРТ, Перфторан®, время накопления, фторуглеродные эмульсии, селезенка, печень

Введение

В последнее время в области повышения диагностических возможностей метода магнитно-резонансной томографии (МРТ) активно ведутся исследования, направленные на использование для этих целей фторуглеродных эмульсионных соединений (ФУЭС) [1, 2]. Так, в недавних работах было показано, что введенные в кровоток ФУЭС имеют тенденцию накапливаться в области развития патологии (опухолевой, раневой, воспалительной и др.) [3]. Причем если раньше места накопления ФУЭС определялись, в частности, с помощью морфологического или газохроматографического метода анализа *in vitro*, то в данных работах для этих целей используется метод МРТ на ядрах фтора-19 (^{19}F МРТ). Метод является неинвазивным, безопасным, быстрым и наглядным.

Проблемой применения метода ^{19}F МРТ является низкая концентрация исследуемых

ядер фтора-19. Известно, что ядер фтора в организме нет (за исключением небольшого количества в эмали зубов), поэтому для ^{19}F МРТ-изображения получают исключительно за счет ядер, находящихся в ФУЭС, максимальное количество которых для введения не может превышать 10 % от общего объема крови. Кроме того, многие ФУЭС обладают сложным и широким ^{19}F спектром ЯМР, поэтому в сильных магнитных полях необходимо применять селективный метод возбуждения с настройкой на отдельные спектральные линии, что также приводит к уменьшению результирующего сигнала от ядер фтора-19 [4]. Тем не менее, несмотря на эти трудности, метод ^{19}F МРТ успешно используется в современных экспериментах по исследованию различных ФУЭС *in vivo*.

При разработке новых веществ, особенно, если предполагается использовать их в клинической диагностике, в частности, в МРТ, одним из критериев, по которым характеризуют та-

кие вещества, является время их накопления в организме – важное свойство, на основании которого определяется время для начала проведения диагностических процедур: сразу после введения препарата, спустя несколько минут, часов или суток. Так, например, известно, что широко применяемые в МРТ контрастные препараты на основе хелатов гадолиния, действие которых основано на значительном уменьшении времени продольной релаксации ядер водорода (протонов) – Магневист®, Гадовист®, Омнискан® и др. сразу после их внутривенного введения распределяются по всему кровотоку в течение нескольких секунд [5]. Однако спустя 20–30 минут данные препараты практически полностью перемещаются в почки, вследствие чего их действие на МРТ-контраст прекращается. Таким образом, МРТ-исследования с данными веществами проводят сразу после их введения, а сама процедура ограничена по времени и составляет не более получаса.

При исследовании ФУЭС методом ^{19}F МРТ представляет интерес получить аналогичную информацию, а именно определить оптимальное время накопления ФУЭС в живом организме. Эти данные помогут повысить эффективность метода ^{19}F МРТ – предлагается проводить МРТ-исследование в тот момент, когда концентрация ядер фтора-19 в зонах его накопления будет максимальной.

В данной работе на примере препарата Перфторан® проведены подобные исследования и получена информация о его накоплении в организме лабораторных животных. Эти данные могут служить ориентиром при планировании ^{19}F МРТ-исследований с другими ФУЭС.

Материал и методы

Целью проведения ^{19}F МРТ-исследований *in vivo* является определение мест накопления введенных ФУЭС, а точнее образующих их перфторуглеродов (ПФУ). При этом можно выделить две основные группы лабораторных животных для исследования – группу здоровых особей и группу особей с различного рода патологиями (опухоли, раны, воспаления и др.). В первом случае ПФУ будут накапливаться преимущественно в печени и селезенке [6]. Во втором случае накопление ПФУ должно наблюдаться еще и в областях патологий. В данной работе рассматривается первый случай, когда

исследуется накопление ПФУ в здоровом организме лабораторных животных.

МРТ-исследования на ядрах фтора-19 проводились в лаборатории магнитной томографии и спектроскопии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова на уникальной научной установке и составляющем основу Центра коллективного пользования “Биоспектротомография” научно-исследовательском МР-томографе Bruker BioSpec 70/30 USR с постоянным магнитным полем 7 Тл. Для получения ^{19}F МРТ-изображений ФУЭС использовался фирменный резонатор, модифицированный для работы на двух ядрах – протонах и фтора-19 [7]. Протонные изображения лабораторных животных получали на том же резонаторе с изначальной фирменной настройкой.

В качестве лабораторных животных были использованы интактные половозрелые крысы самцы Wistar весом 250–300 г. Животных содержали в виварии при температуре воздуха 20–22°C в пластиковых клетках группами по 5 штук в каждой при свободном доступе к пище и воде и естественном чередовании суточной освещенности в соответствии с нормативным документом [8], а организацию и проведение *in vivo* экспериментов выполняли в соответствии с российскими и международными правилами [9, 10]. Главными критериями при оценке общего состояния животных являлись: поведенческие факторы, аппетит, цвет кожных покровов, состояние слизистых оболочек, чистота, отсутствие видимых признаков заболеваний. Для анестезии лабораторных животных применялась газовая смесь изофлурана и кислорода.

В качестве ФУЭС использовался препарат Перфторан®, основу которого составляют перфтордекалин (ПФД) и перфторметилциклогексилпиперидин (ПФМЦП) [11]. Препарат вводили в кровоток животного через бедренную вену. Для этого животное погружалось сначала во вводный наркоз в пластиковом коробе, после чего его располагали на операционном столике, а для поддержания наркоза использовали специальную маску. Так как вены лабораторных животных являются довольно мелкими, то для свободного доступа к ним животное укладывали в «позу звезды», для чего на операционном столике с помощью бинта к специальным зацепкам привязывались лапы животного. Затем в области бедра делался надрез и с помощью иглы от инсулинового шприца вводили необходимое количество препарата.

При определении количества вводимого препарата пользовались данными, свидетельствующими о том, что объем циркулирующей крови на массу тела у крыс составляет в среднем 50–70 мл/кг [12]. В таком случае для крыс массой ~300 г циркулирующая кровь имеет объем от 15 мл до 21 мл. Тогда, учитывая, что максимальное количество вводимого препарата в кровоток составляет 10 % от объема крови, получим, что для крыс с максимальной массой ~300 г вводимые дозы препарата Перфторан® должны быть от 1,5 мл до 2,1 мл. В результате объем в 2 мл был выбран в качестве эталонного для внутривенного введения препарата Перфторан® крысам весом 250–300 г.

Последние работы по исследованию препарата Перфторан® методом ^{19}F ЯМР спектроскопии показали, что его ^{19}F спектр ЯМР является довольно сложным – он состоит из многочисленных пиков, образованных ядрами фтора-19 соединений ПФД и ПФМЦП, и является достаточно широким (около 120 ppm), что затрудняет получение ^{19}F МРТ-изображений [13]. Кроме того, при его исследовании в сильном магнитном поле появляются еще и аппаратные ограничения – с ростом магнитного поля растут химические сдвиги ядер фтора-19, в результате чего вместо обычно применяемого широкополосного возбуждения, приходится использовать алгоритм селективного возбуждения ядер.

Метод селективного возбуждения основан на возбуждении определенных ядер образца. Однако при использовании данного метода необходимо иметь в виду, что получаемый сигнал ЯМР может оказаться очень малым из-за низкого содержания ядер фтора-19, образующих конкретный пик на спектре ЯМР. Для получения максимально возможного сигнала методом селективного возбуждения необходимо возбуждать те ядра, которые дают на спектре наиболее интенсивный сигнал. Для препарата Перфторан® такими свойствами обладают ядра, образующие пик в области –127–128 ppm (нормировка спектра выполнена по пику трифторуксусной кислоты, имеющей хим. сдвиг –76,55 ppm) [14]. В данной работе настройка приема-передающего тракта томографа осуществлялась на эти же ядра.

Для получения ^{19}F МРТ-изображений препарата Перфторан® использовали импульсную последовательность (ИП) 3D RARE со следующими основными параметрами сканирования:

TR=500 мс, TE=5,6 мс, RARE-фактор=8, BW=61728,4 Гц, область сканирования: 15×15×2,5 см, матрица сканирования: 48×48×8, количество накоплений – 50, пространственное разрешение – 3 мм, общее время сканирования – 20 мин. В качестве ИП для проведения ^1H МРТ измерений использовали такую же ИП 3D RARE с увеличенной матрицей 200×200×8 и общим временем сканирования 100 с.

При работе с полученными изображениями проводилась их статистическая обработка. Для этого использовалась программа ImageJ 1.49v, предназначенная для работы с МРТ-данными и свободно распространяемая в сети Интернет [15].

Результаты

Результаты предпринятых ранее экспериментов по исследованию накопления препарата Перфторан® в организме интактных лабораторных животных, проведенных с помощью инвазивных процедур морфологического и газохроматографического анализа, свидетельствуют о том, что спустя сутки препарат локализуется преимущественно в печени и селезенке [16]. Однако эти данные, полученные инвазивным способом, не допускающим поэтапное исследование на одном экземпляре животного, оказываются не вполне определенными и не дают четкого представления о том, через какое время после введения препарата наблюдается его оптимальное (максимальное) накопление в каждом из наблюдаемых органов. Ответ на данный вопрос является важным, если речь идет о визуализации введенных ФУЭС методом ^{19}F МРТ. Ведь учитывая специфику получения ^{19}F МРТ-изображений препарата Перфторан® в сильном магнитном поле, целесообразно производить сканирование при его оптимальном (максимальном) накоплении в интересующих органах, так как в этом случае будет наблюдаться максимальная интенсивность ^{19}F сигнала ЯМР от введенного препарата, что позволит получать наиболее качественные ^{19}F МРТ-изображения.

Для ответа на поставленный вопрос было проведено две серии экспериментов. В первой серии каждые 20 мин после внутривенного введения препарата Перфторан® получали ^{19}F МРТ-изображения мест его накопления, а также опорное протонное изображение – рис. 1,

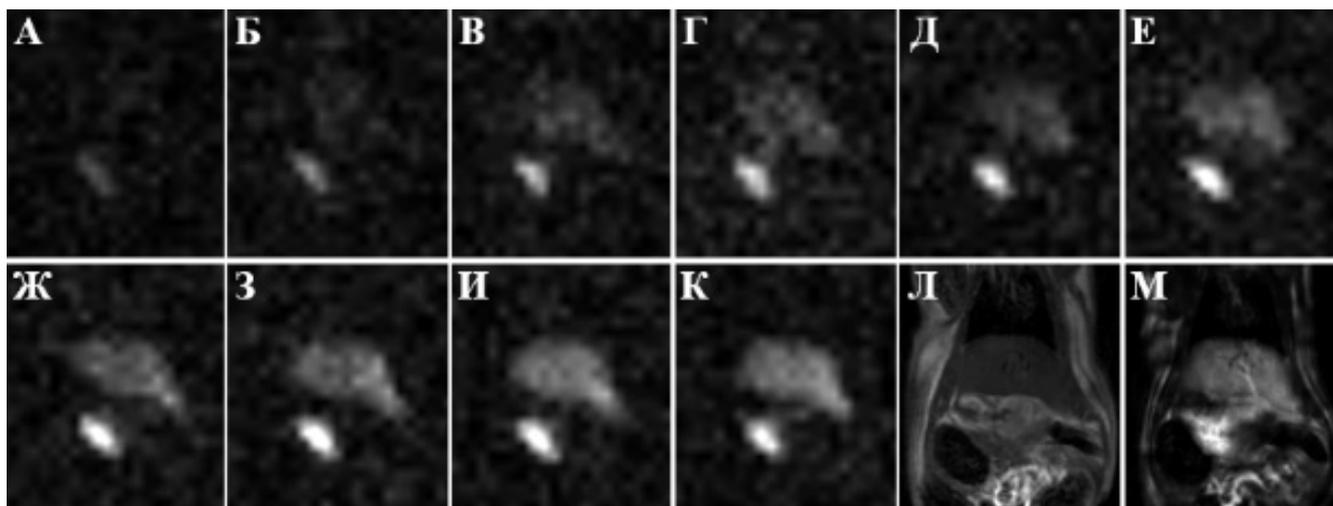


Рис. 1. А-К: ^{19}F МРТ-изображения тела крысы через каждые 20 мин после внутривенного введения препарата Перфторан® в количестве 2 мл; Л: ^1H МРТ-изображение; М: комбинированное $^1\text{H}+^{19}\text{F}$ МРТ-изображение

причем первое ^{19}F МРТ-изображение получали спустя 30 мин после введения препарата. Задержка в 10 мин обусловлена укладкой животного в томограф, настройкой приемопередающего тракта на ларморову частоту ядер фтора-19 и заданием области сканирования.

Полученные данные позволяют наглядно определить, что накопление препарата Перфторан® уже через 30 мин наблюдается в селезенке, в то время как достоверное накопление в печени наблюдается спустя несколько часов после введения эмульсии.

Отметим, что в штатной программе Para-vision 5.0, с помощью которой производится весь процесс МРТ-исследования, начиная с выбора ИП и заканчивая просмотром изображений, для каждой новой серии полученных изображений используется своя шкала яркости. Это, в свою очередь, отражается на контрасте просматриваемых изображений – шум и интенсивность сигнала ЯМР подбираются в виде относительных величин, что затрудняет процедуру сравнения изображений по отношению сигнал/шум, а сравнивать интенсивности сигналов объектов можно только при одинаковом шуме [17]. Для этого в программе ImageJ каждое полученное ^{19}F МРТ-изображение нормировалось по изображению с наименьшим шумом. После этого с помощью той же программы были измерены средние значения интенсивностей ^{19}F сигнала ЯМР печени и селезенки для каждой из крыс, используемых в эксперименте, и под-

считаны погрешности измерений. На рис. 2 представлены графики зависимостей средней интенсивности ^{19}F сигнала ЯМР печени и селезенки от времени накопления препарата Перфторан® в первые часы после внутривенного введения.

Построенные графики свидетельствуют о том, что накопление препарата Перфторан® в селезенке происходит быстрее, чем в печени, а средняя интенсивность ^{19}F сигнала ЯМР селе-

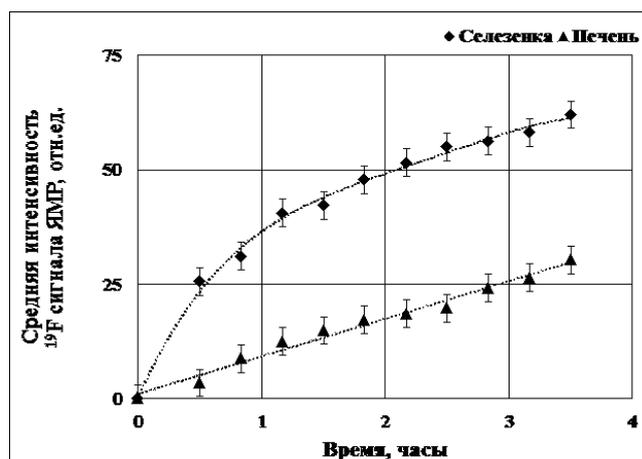


Рис. 2. График зависимости средней интенсивности ^{19}F сигнала ЯМР печени и селезенки от времени накопления препарата Перфторан® в первые часы после внутривенного введения. Вводимый объем препарата 2 мл

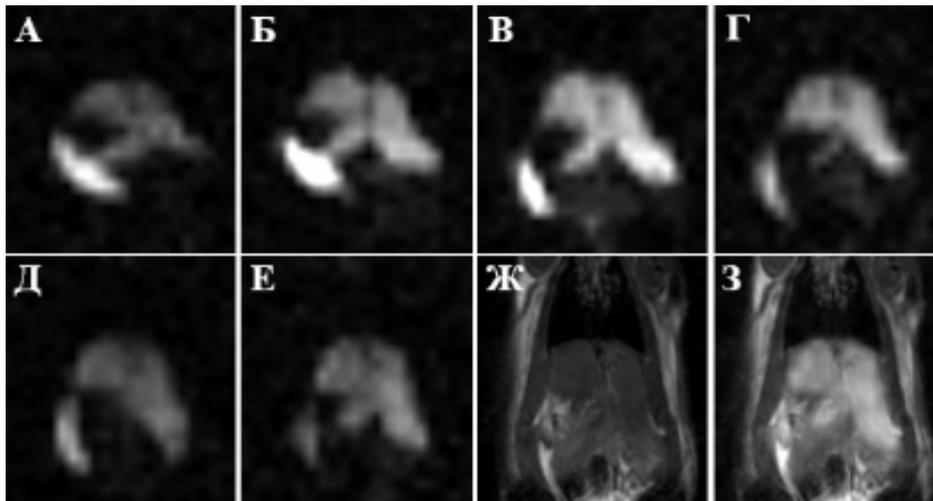


Рис. 3. ^{19}F МРТ-изображения тела крысы спустя 1 сут (А), 2 сут (Б), 3 сут (В), 6 сут (Г), 14 сут (Д) и 21 сут (Е) после внутривенного введения препарата Перфторан® в количестве 2 мл; Ж: ^1H МРТ-изображение; З: комбинированное $^1\text{H}+^{19}\text{F}$ МРТ-изображение

зенки в первые часы после введения более чем в 2 раза выше средней интенсивности ^{19}F сигнала ЯМР печени. Кроме того, в первые часы концентрация препарата Перфторан® продолжает постепенно расти как в селезенке, так и в печени.

Вторая серия экспериментов заключалась в получении аналогичной информации по накоплению препарата Перфторан® в селезенке и печени, но уже спустя более длительное время после его внутривенного введения: спустя 1, 2, 3, 6, 14 и 21 сут. На рис. 3 представлены соответствующие ^{19}F МРТ-изображения и для наглядности ^1H МРТ-изображение и комбинированное $^1\text{H}+^{19}\text{F}$ МРТ-изображение тела крысы, полученное в последний день проведения экспериментов.

Манипуляции по нормированию изображений на одинаковый шум и расчету средних интенсивностей ^{19}F сигналов ЯМР печени и селезенки выполнялись так же, как и в первой серии экспериментов, с помощью программы ImageJ. На рис. 4 представлены графики зависимостей средней интенсивности ^{19}F сигнала ЯМР печени и селезенки от времени накопления препарата Перфторан® спустя длительное время после его внутривенного введения – до 21 сут.

На основе построенных графиков были сделаны выводы о том, что максимальные ^{19}F

сигналы ЯМР селезенки и печени наблюдаются спустя различное время накопления в них препарата Перфторан®. Так, в селезенке максимум ^{19}F сигнала ЯМР приходится на время между 3,5 ч и 24 ч, а в печени – между 48 ч и 72 ч. По достижении максимума количество препарата Перфторан® начинает постепенно убывать как в селезенке, так и в печени, причем убывание носит экспоненциальный характер. Приведен-

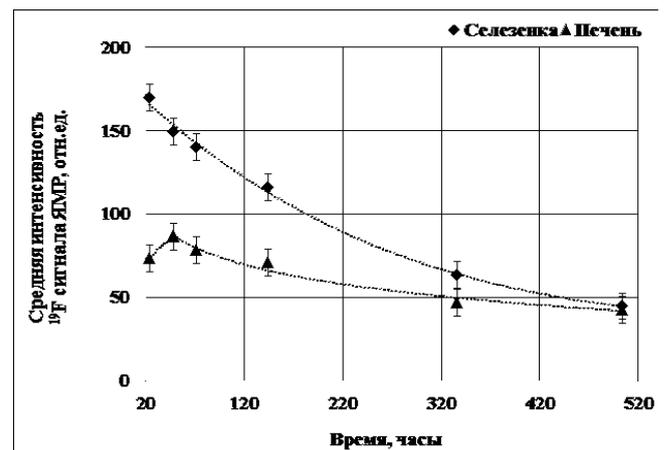


Рис. 4. График зависимости средней интенсивности ^{19}F сигнала ЯМР селезенки и печени от времени накопления препарата Перфторан® после внутривенного введения в количестве 2 мл спустя длительное время после его внутривенного введения – до 21 сут

ные временные значения максимальной интенсивности ^{19}F сигнала ЯМР можно считать оптимальными для визуализации селезенки и печени методом ^{19}F МРТ.

Обсуждение

Чувствительность метода ^{19}F МРТ является довольно низкой, прежде всего, из-за того, что ядер фтора в живом организме нет и ^{19}F сигнал ЯМР получается только от введенных атомов фтора-19. Кроме того, многие ФУЭС имеют сложный и широкий спектр, что также затрудняет получение ^{19}F МРТ-изображений, особенно если исследования проводятся в сильном магнитном поле. Поэтому для получения наиболее качественных ^{19}F МРТ-изображений ФУЭС необходимо повысить чувствительность метода. Сделать это можно, если проводить ^{19}F МРТ измерения в тот момент, когда концентрация ядер фтора-19 в зоне интереса достигает своего максимума. Ниже представлены результаты оценки временных рамок максимального накопления препарата Перфторан® в печени и селезенке, которые можно объяснить следующими фактами.

При попадании в кровоток инородных тел, каковыми, в частности, можно считать и ФУЭС, включается в работу лимфатическая система и, прежде всего, селезенка – самый крупный лимфоидный орган. Ее макрофаги начинают активно захватывать частички эмульсии. Однако при большом количестве инородного тела в кровотоке начинают включаться и макрофаги печени – клетки Купфера. Пройдя сквозь печень, кровь попадает в нижнюю полую вену и процесс повторяется – кровь снова попадает в селезенку и оттуда в печень, где уже другие макрофаги захватывают оставшиеся частички эмульсии. Данный процесс мы и наблюдаем методом ^{19}F МРТ *in vivo* – в первые часы накопление препарата Перфторан® происходит как в селезенке, так и в печени, но в селезенке оно более выражено. На полученных ^{19}F МРТ-изображениях спустя 3,5 ч после введения препарата Перфторан® можно заметить постепенное улучшение фторных изображений как селезенки, так и печени – рис. 1К.

Спустя некоторое время (3 ч – 24 ч для селезенки и 48 ч – 72 ч для печени) в обоих органах наступает момент максимального накопления макрофагов, содержащих частички

эмульсии. Если теперь в этот момент провести ^{19}F МРТ-измерения, можно получить наиболее качественные ^{19}F МРТ-изображения селезенки – рис. 3А и печени – рис. 3Б, В.

Затем число макрофагов, содержащих частички эмульсии, начинает уменьшаться как в селезенке, так и в печени, они мигрируют по кровеносной и лимфатической системе в легкие, где посредством экзоцитоза ПФУ выводятся из организма. Данный процесс отражен во второй серии экспериментов, где наблюдается экспоненциальное уменьшение ядер фтора-19 как в селезенке, так и в печени, но в печени этот процесс наблюдается менее интенсивно. Качество получаемых ^{19}F МРТ-изображений селезенки и печени при этом будет постепенно ухудшаться – рис. 3Д, Е.

Заключение

Полученные результаты показали, что, если проводить ^{19}F МРТ-измерения в тот момент, когда концентрация исследуемых ядер фтора-19 в зоне интереса максимальна, можно получить наиболее качественные ^{19}F МРТ-изображения, что объясняется довольно просто – чем больше ядер фтора-19 будет в зоне интереса, тем интенсивнее будет регистрируемый ^{19}F сигнал ЯМР. Сложность состоит в определении этого момента. Так, можно воспользоваться морфологическим или газохроматографическим методами анализа. Однако основным недостатком этих методов является их инвазивность. В результате, для получения необходимых результатов понадобится огромное количество лабораторных животных.

В данной работе предлагается использовать метод ^{19}F МРТ, который является неинвазивным, безопасным, быстрым и наглядным. Несомненным его достоинством является возможность наблюдения всех диагностических процедур в течение длительного времени на одном экземпляре лабораторного животного. При этом определение момента максимального накопления исследуемых ядер фтора-19 в зоне интереса предлагается производить по методике, которая включает в себя следующие шаги:

1. Получение ^{19}F МРТ-изображений ядер фтора-19 в зонах интереса в первые часы и спустя длительное время после введения ФУЭС.
2. Нормировка полученных ^{19}F МРТ-изображений на изображение с наименьшим шумом.

3. Построение графиков зависимости средней интенсивности ^{19}F сигнала ЯМР исследуемых ядер в зонах интереса от времени накопления исследуемой ФУЭС.
4. Определение временных промежутков, соответствующих максимальному времени накопления ядер фтора-19 исследуемой ФУЭС в зонах интереса.

Методика является универсальной и может применяться не только для препарата Перфторан[®], но и для других ФУЭС.

Выводы

In vivo экспериментами с препаратом Перфторан[®] было показано, что если целью исследования является визуализация селезенки, то оптимальным периодом для проведения ^{19}F МРТ-наблюдений является промежуток времени от 3,5 ч до 24 ч после внутривенного введения препарата. Если же целью исследования является визуализация печени, то ^{19}F МРТ-сканирование целесообразно проводить во временном интервале между 48 ч и 72 ч. В эти промежутки времени будет наблюдаться наиболее интенсивный ^{19}F сигнал ЯМР селезенки и печени соответственно, что повысит качество получаемых ^{19}F МРТ-изображений.

Методика определения оптимального времени накопления введенного вещества *in vivo*, представленная здесь на примере препарата Перфторан[®], может оказаться востребованной при МРТ-исследовании других ФУЭС. Благодаря этой методике можно существенно повысить чувствительность ^{19}F МРТ-измерений, если сканирование производить в момент максимального накопления ФУЭС в зоне интереса. Метод ^{19}F МРТ позволяет с успехом заменить такие инвазивные методики, как морфологический и газохроматографический способы анализа.

Работа выполнена при поддержке гранта Минобрнауки РФ № 14.604.21.0060 (RFMEFI60414X0060) на оборудовании, входящем в состав ЦКП МГУ и комплекса УНУ "Биоспектротомография".

Список литературы

1. Ruiz-Cabello J., Barnett B.P., Bottomley P.A., Bulte J.W. Fluorine (^{19}F) MRS and MRI in biomedicine // NMR Biomed. 2011. Vol. 24. № 2. P. 114–129.
2. Diaz-Lopez R., Tsapis N., Fattal E. Liquid perfluorocarbons as contrast agents for ultrasonography and ^{19}F -MRI // Pharm. Res. 2010. Vol. 27. № 1. P. 1–16.
3. Stoll G., Basse-Lusebrink T., Weise G., Jakob P. Visualization of inflammation using ^{19}F -magnetic resonance imaging and perfluorocarbons // Nanomed. Nanobiotechnol. 2012. Vol. 4. № 4. P. 438–447.
4. Callaghan P.T. Principles of Nuclear Magnetic Resonance Microscopy. – Oxford.: Clarendon Press. 1991. 492 pp.
5. Caravan P., Ellison J.J., McMurry T.J., Lauffer R.B. Gadolinium(III) chelates as MRI contrast agents: structure, dynamics, and applications // Chem. Rev. 1999. Vol. 99. № 9. P. 2293–2352.
6. McGoron A.J., Pratt R., Zhang J. et al. Perfluorocarbon distribution to liver, lung and spleen of emulsions of perfluorotributylamine (FTBA) in pigs and rats and perfluorooctyl bromide (PFOB) in rats and dogs by ^{19}F NMR spectroscopy // Artif. Cells Blood Substit. Immobil. Biotechnol. 1994. Vol. 22. № 4. P. 1243–1250.
7. Гуляев М.В., Гервиц Л.Л., Устынюк Ю.А. и соавт. Получение изображений в магнитно-резонансной томографии на ядрах ^{19}F с помощью препарата перфторан // Журнал радиоэлектроники. 2013. № 8. <http://jre.cplire.ru/alt/aug13/11/text.html>.
8. СП 2.2.1.3218-14 Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев). Постановление главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 29.08.2014 №51. <http://docs.cntd.ru/document/420219460>.
9. Об утверждении Правил лабораторной практики // Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23.08.2010 №708н. <http://docs.cntd.ru/document/902232487>.
10. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Eighth Edition. – Washington: The National Academies Press. 2011. 220 pp.
11. Maevsky E.I., Gervits L.L. Perfluorocarbon-based blood substitute – PERFTORAN – Russ-

- ian experience // *Chimica Oggi-Chemistry Today*, 2008. Vol. 26. № 3. P. 34–37.
12. Removal of blood from laboratory animals and birds. First report of the BVA-AWF/FRAME/RSPCA/UFAW Joint Working Group on Refinement, Laboratory Animals. 1993. Vol. 27. P. 1–22.
13. Анисимов Н.В., Гервиц Л.Л., Гуляев М.В. и соавт. Методы ^{19}F ЯМР и МРТ в изучении поведения препарата Перфторан в организме лабораторных животных // *Электромагнитные волны и электронные системы*. 2015. Т. 20. № 8. С. 66–71.
14. Волков Д.В., Гуляев М.В., Павлова О.С. и соавт. Особенности ^{19}F -МРТ исследований препарата Перфторан® в магнитных полях 0,5, 7 и 11,7 Тл // *Учен. Зап. Физ. Фак-та Моск. Ун-та*, 2016. № 5. С. 165403-1-165403-3.
15. ImageJ 1.49v. <https://imagej.nih.gov/ij/>
16. Крылов П.Л., Мороз В.В., Иваницкий Г.Р. и соавт. О путях и сроках выведения перфторорганических соединений (ПФОС) из организма животных и человека // *Перфторорганические соединения в биологии и медицине*. Сб. науч. тр. – Пущино, 2001. С. 100–111.
17. Gulyaev M.V., Anisimov N.V., Ustyuzhanova N.E. et al. Sensitivity of magnetic resonance imaging based on the detection of ^{19}F NMR signals // *Mendeleev Commun.* 2016. Vol. 26. № 1. P. 24–25.

DETERMINATION OF ACCUMULATION TIME OF PERFTORANUM® DRUG IN THE LABORATORY ANIMAL ORGANS BY ^{19}F MRI

M.V. Gulyaev

M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

By the example of the drug Perftoranum®, intravenously injected to laboratory animals, the possibility of using ^{19}F MRI in a strong magnetic field of 7 Tesla was considered to determine the optimal accumulation time of fluorocarbon emulsions. On MR scanner Bruker BioSpec 70/30 USR using developed technique of imaging the fluorine-containing substances, data about location and accumulation in the spleen and liver of nuclei fluorine-19, forming one of the peaks in the ^{19}F NMR spectrum of Perftoranum®, were obtained. After reaching maximum, the amount of investigated nuclei gradually subside as in the spleen and in the liver, and the decrease is exponential. ^{19}F MRI allows non-invasive, fast and visually determining the optimal time of accumulation of fluorocarbon emulsions, distributed over vital organs.

Key words: ^{19}F MRI, Perftoranum®, accumulation time, fluorocarbon emulsions, spleen, liver

E-mail: mihon-epsilon@yandex.ru