
Электромагнитное зондирование биологических сред

УДК 537.635

Методы ^{19}F ЯМР и МРТ в изучении поведения препарата Перфторан® в организме лабораторных животных

© Авторы, 2015

© ЗАО «Издательство «Радиотехника», 2015

Н.В. Анисимов – д.ф.-м.н., ст. науч. сотрудник, факультет фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова
E-mail: anisimovnv@mail.ru

Л.Л. Гервиц – ст. науч. сотрудник, Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова РАН
E-mail: gervits@ineos.ac.ru

М.В. Гуляев – к.ф.-м.н., науч. сотрудник, факультет фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова
E-mail: mihon-epsilon@yandex.ru

Д.Н. Силачев – к.б.н., ст. науч. сотрудник, Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ имени М.В. Ломоносова
E-mail: proteins@mail.ru

Д.В. Волков – студент, физический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова
E-mail: mdanf@gmail.com

О.С. Павлова – студент, физический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова
E-mail: ofleurp@mail.ru

Г.М. Юсубалиева – к.м.н., ст. науч. сотрудник, Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии Министерства здравоохранения РФ (Москва)
E-mail: gaukhar@gaukhar.org

Е.А. Шаламова – студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
E-mail: eshal-129@yandex.ru

Ю.А. Пирогов – д.ф.-м.н., профессор, физический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова
E-mail: yupi937@gmail.com

А.Р. Хохлов – академик, д.ф.-м.н., профессор, проректор, МГУ им. М.В. Ломоносова
E-mail: khokhlov@polly.phys.msu.ru

Исследован процесс выведения из организма животного препарата Перфторан® после его внутривенного введения в тело крысы. Исследование проведено с применением методов ^{19}F ЯМР, включая локальную спектроскопию и МРТ. Исследования проводились на медицинском 0,5 Тл магнитно-резонансном томографе с модифицированной приемно-передающей катушкой. По данным локальной ЯМР-спектроскопии и МРТ выявлено накопление препарата в печени и селезенке. По данным ЯМР всего тела определены скорости выведения основных компонентов Перфторана® – перфтордекалина (ПФД) и перфторпара-метилциклогексилпиперидина (ПМЦП). За месячный период наблюдений не выявлено существенного изменения содержания в теле животного ПМЦП, в то время как содержание ПФД менялось по экспоненциальному закону с постоянной времени шесть дней. Показано, что полученные результаты хорошо согласуются с известными данными биохимического анализа.

Ключевые слова: ^{19}F ЯМР, ^{19}F МРТ, перфторуглерод, перфторан, лабораторные животные.

Examined the question of excretion of the drug Perftoranum® after intravenous administration in rats. ^{19}F NMR methods were used, including the local spectroscopy and MRI. The studies were conducted at the medical 0,5 T MRI scanner with a modified transceiver coil. According to local NMR spectroscopy and MRI revealed accumulation of the drug in the liver and spleen of the animal. According to the whole body NMR clearance rate determined by major components of Perftoranum® - perfluorodecalin (PFD) and perfluoroparamethylcyclohexylpiperidine (PMCP). During the observation period revealed no significant change in content PFD in the body of the animal, while the content of PMCP changed exponentially with a time constant of 6 days. The results obtained are in good agreement with the known data of biochemical analysis.

Keywords: ^{19}F NMR, ^{19}F MRI, perfluorocarbon, perftoranum, laboratory animals.

Перфторированные органические соединения – перфторуглероды (ПФУ) – используются в медицине в качестве основы при производстве кровезаменителей с газотранспортной функцией, а также в исследовательских целях в качестве технологической платформы, которая может быть использована в существ-

вующих клинических условиях для других контрастирующих агентов, таких как парамагнитные и ферромагнитные контрастные агенты [1]. Большая площадь поверхности наночастиц эмульсии, модифицированная различными поверхностно активными веществами, позволяет использовать их как транспорт для доставки различных маркеров и лекарств в органы и ткани. Кроме того, интенсивный фторный сигнал от фторуглеродной части капли позволяет неинвазивно и количественно оценивать лиганд-связанные частицы [2].

При разработке подобных препаратов важно иметь детальную информацию об их интеграции в живой организм, динамике выведения, побочных последствиях их применения. Раньше динамика выведения ПФУ из отдельных органов и из организма в целом определялась, например, методом газожидкостной хроматографии [3, 4], требовавшей измельчения исследуемых органов. Апробация этих препаратов обычно проводится на малых лабораторных животных – мышах и крысах. При этом помимо биохимического анализа используются методы медицинской визуализации и, в частности, на основе методов ядерного магнитного резонанса (ЯМР) - МРТ в сочетании с локальной *in vivo* ЯМР-спектроскопией. Благодаря этим методам можно неинвазивным путем получать важную информацию об обменных процессах в организме, что представляет интерес для медицинской диагностики.

Задачи исследования

Цель данной работы – отчет о применении вышеуказанных методов ЯМР при изучении воздействия препарата Перфторан® на организм животного. Ставилась задача выявить локализацию препарата после его внутрибрюшинной и внутривенной инъекции в тело крысы. Для этого регистрировались сигналы ЯМР фтора ^{19}F , которые использовались для получения спектров ЯМР высокого разрешения, а также МРТ-изображений.

Подобные исследования для ПФУ достаточно давно применяются в мировой практике [5, 6]. Однако препарат Перфторан® подобными методами не был исследован. Интерес к данному препарату обусловлен тем, что по сравнению с другими ПФУ, используемыми в МРТ-визуализации, его состав обусловлен, прежде всего, комплексом медико-биологических требований, а именно биологической инертностью его компонентов, приемлемой скоростью выведения из организма и достаточной устойчивостью при обеспечении основного параметра – газотранспортной функции.

В настоящее время препарат Перфторан® – единственный разрешенный к клиническому использованию кровезаменитель с газотранспортной функцией на основе ПФУ [7]. В 100 мл эмульсии содержатся: перфторпергидронафталин (ПФД) – 13 г, перфторпараметилциклогексилпиперидин (ПМЦП) – 6,5 г, проксанол 268 – 4 г, натрия хлорид – 0,6 г, калия хлорид – 0,039 г, магния хлорид (в пересчете на сухое вещество) – 0,019 г, натрия гидрокарбонат – 0,065 г, натрия дигидрофосфат – 0,02 г, декстроза – 0,2 г, вода для инъекций – до 100 мл. Отметим некоторые физические характеристики перфторуглеродов, входящих в состав препарата Перфторан®. Для ПФД и ПМЦП они имеют соответственно следующие значения: температура кипения – 142 и 184 °С, упругость пара – 12,7 и 1,2 мм Нг, время полувыведения – 7 и 90 дней.

Клинические испытания показали, что препарат Перфторан® улучшает доставку кислорода из альвеол к эритроцитам и от эритроцитов к тканям; улучшает метаболизм и газообмен на уровне тканей; восстанавливает центральную гемодинамику; способствует улучшению кровотока вплоть до периферической микроциркуляции; обладает мембраностабилизирующим эффектом; оказывает отчетливое кардиопротекторное действие; активизирует детоксикационную функцию печени; обладает сорбционными и диуретическими свойствами [3].

Однако для совершенствования препарата и расширения областей его использования необходимо иметь возможность проводить экспресс-анализ в сочетании с визуализацией органов, способных накапливать данный препарат – сосудов, органов выделения, возможных зон поражения. Для этого полезны методы МРТ и локальной ЯМР-спектроскопии.

Поскольку основные компоненты ПФУ не содержат атомов водорода, то при использовании этих методов необходимо предусмотреть возможность регистрации ядер фтора. Проблема в том, что типовой медицинский МР-томограф такую возможность обычно не предусматривает. В данной работе описано, как эта проблема была решена для 0,5 Тл томографа Bruker Tomikon S50. Несмотря на сравнительно слабое магнитное поле, его ресурсов оказалось достаточно, чтобы решить целый ряд поставленных задач.

Материалы и методы исследования

Регистрация сигналов ЯМР ^{19}F проводилась на вышеуказанном томографе, для чего его рабочая частота была перестроена с протонной 21,08 МГц на фторную – 19,83 МГц, а в его конфигурацию внесены изменения. Изменения сделаны с учетом того, что размеры исследуемого объекта намного меньше размеров человека, вследствие чего не только приемная, но и передающая катушка, должны учитывать эту специфику. В качестве приемопередающей катушки была использована модифицированная фирменная катушка для исследования коленного сустава, а в схему приемопередающего тракта были внесены соответствующие изменения.

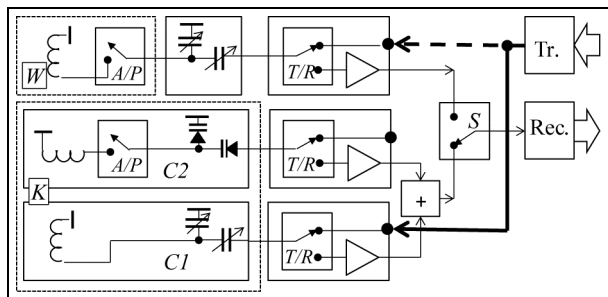


Рис. 1. Функциональная схема модифицированного приемно-передающего тракта томографа Bruker Tomikon

На рис. 1 показана модифицированная схема приемопередающего тракта МР-томографа. Тракт включает в себя: приемные и приемопередающие катушки для всего тела человека (W) и коленного сустава (K), приемник ($Rec.$), передатчик ($Tr.$), а также вспомогательные узлы – селектор (S) и сумматор ($+$) сигналов, переключатели (T/R), обеспечивающие подключения катушек к передатчику или приемнику, и размыкатели (A/P). Последние построены с использованием pin -диодов и необходимы для перевода катушки, основу которой составляет колебательный контур, образованный индуктивностью и емкостью, в

активное или пассивное состояние. Перевод в пассивное состояние необходим для исключения взаимной индукции между катушками в те моменты, когда одна из катушек не задействована ни для генерации РЧ-поля, ни для приема сигнала ЯМР.

До модификации схема канала $C1$ была идентична схеме канала $C2$, а сигнал от передатчика шел только на катушку W – по пути, обозначенном на рис. 1 пунктирной линией, а не на катушку K , путь которой обозначен утолщенной линией.

Катушка K является квадратурной – содержит два независимых канала $C1$ и $C2$ со своими катушками, причем оси этих катушек взаимно перпендикулярны. В фирменном исполнении схемотехнические решения для обоих каналов идентичны, а сама катушка K предназначена только для приема сигналов ЯМР. В модифицированном варианте один из каналов $C1$ используется в качестве приемопередающего, поэтому в схему этого канала внесены изменения. В частности, удалены полупроводниковые элементы – варикапы – емкости, управляемые напряжением, поскольку они не приспособлены для работы в составе РЧ-контра, в котором могут генерироваться высокие напряжения (10^2 – 10^3 вольт). Вместо них установлены обычные конденсаторы переменной емкости с металлическими пластинами.

Поскольку при приеме сигнала работают оба канала, а канал $C1$ используется еще и для передачи РЧ-мощности, то канал $C1$ никогда не отключается. Поэтому размыкатель A/P остался лишь в канале $C2$. Удаление полупроводниковых элементов из канала $C1$ позволило повысить добротность контра для этого канала и благодаря этому повысить чувствительность катушки K по сравнению с фирменным вариантом. А поскольку вместо большой передающей катушки W применяется катушка малого размера, то соответственно снижается мощность передатчика (в данном случае на 40 дБ), необходимая для реализации типовых режимов МРТ-сканирования. Уменьшение РЧ-мощности снижает требования к пробойным характеристикам элементов, сопровождающих эту мощность – кабелей, емкостей и т.д. Это избавило от необходимости устанавливать в катушку, изначально предназначенную только для приема сигнала ЯМР, громоздких высоковольтных конденсаторов, а для подводки РЧ-мощности – толстый и жесткий кабель.

Отметим, что размеры катушки K , хотя и малы по сравнению с катушкой W , все же достаточно велики по сравнению с размерами животного. Поэтому в зоне его локализации РЧ-поле, генерируемое данной катушкой, было достаточно однородным.

Для экспериментов использовались крысы Wistar – взрослые самцы весом 250–300 г. Поскольку в экспериментах регистрировались сигналы ЯМР фтора, то от обычно применяемой в МРТ анестезии животных с использованием фторсодержащего газа типа изофлюран пришлось отказаться. Анестезия про-

водилась с помощью внутривенной инъекции 1,2 мл хлоралгидрата, что обеспечивало неподвижность животного в течение 1–1,5 ч. Препарат Перфторан® был предоставлен сотрудниками ОАО НПФ «Перфторан». Препарат обычно хранился в герметичном флаконе в замороженном состоянии, а перед инъекцией эмульсия медленно размораживалась при комнатной температуре.

Применялась внутривенная (через яремную вену) инъекция в дозах 5–10 мл. Регистрировались спектры ^{19}F от всего тела крысы, а также от отдельных его зон – локальная спектроскопия. Кроме того проводилось МРТ-сканирование на ядрах ^{19}F и ^1H . На фторных изображениях визуализировались зоны накопления ПФУ, а с помощью протонных проводилось отнесение этих зон с анатомическими структурами.

Выбор доз обусловлен желанием, с одной стороны, минимально травмировать животное, а с другой – получить МРТ изображение за приемлемое время – не более 30–40 мин. При внутривенном требуется большая доза, чем при внутривенном, поскольку часть введенного препарата включается в кровоток – распределяется по сосудам, и эту часть намного труднее регистрировать методами МРТ.

Для отслеживания динамики выведения ПФУ из организма животного съемка спектров и МРТ-сканирование проводились на протяжении месяца. Каждый раз при этом использовались одинаковые процедуры настройки оборудования, позиционирования животного и алгоритмы обработки данных. Для сканирования зоны размером 8×16 см с разрешением 2,5 мм (матрица 32×64) использованы следующие импульсные последовательности: для протонного МРТ – градиентное эхо с параметрами $TR/TE = 300/7$ мс, $FA = 70^\circ$, для фторного – многосрезовое мультиэхо – (MSME) с параметрами $TR/TE = 2000/16,6$ мс, $ETL = 2$. Сканировалось пять срезов толщиной 1 см. Время сканирования: для протонного МРТ – 2,5 мин (4 накопления сигнала), для фторного – 34 мин (64 накопления сигнала). Локальные спектры получены по методике стимулированного эха – STEAM ($TR/TE/TM = 3000/17,4/5,2$ мс). Эффективный локализуемый объем ограничивался кубом, сторона которого могла меняться в необходимых пределах – обычно 20 мм, 75 мм, 200 мм.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования по данным ЯМР сводятся к следующему. Определяются существенные изменения в распределении препарата в теле животного, происходящие на следующий день после введения препарата, а также значительная роль печени и селезенки в этот и последующие периоды.

При внутривенном введении препарата на следующий день отмечается концентрация его в зоне печени и селезенки. Это подтверждается не только данными локальной ЯМР-спектроскопии, но и МРТ-изображениями. При этом в первый день выявить локализацию препарата в каком-либо органе затруднительно. Методы МРТ позволяют зарегистрировать очень слабый отклик в зоне печени. Методы локальной МРТ-спектроскопии выявляют присутствие ПФУ в основном в брюшной полости. Однако имеется и заметный сигнал в зоне головы, интенсивность которого заметно спадает уже на следующий день.

Это можно объяснить тем, что после внутривенной инъекции ПФУ поначалу распределяется по сосудам. Поэтому на МРТ-изображениях, если они получены от режимов сканирования, не адаптированных для визуализации кровотока (ангиорежимы), ПФУ дают весьма слабый отклик.

Однако организм животного старается избавиться от инородного компонента – ПФУ, что приводит к его выведению из кровотока и накоплению в печени и селезенке уже на следующий день после внутривенной инъекции. Именно этот процесс надежно регистрируется как по данным локальной спектроскопии, так и МРТ (рис. 2).

В дальнейшем происходит выведение ПФУ из печени путем его реэмульгирования за счет природных эмульгаторов организма (фосфолипиды) и возврату в систему кровообращения. В конечном итоге, ПФУ выводится из организма через легочные альвеолы за счет дыхания животного. Данный процесс занимает значительное время, причем разные компоненты ПФУ – ПФД и ПМЦП, согласно биохимическим данным, выводятся из организма с разной скоростью. Это весьма наглядно отображается на спектрах ЯМР от всего тела животного, получаемых через разные интервалы между инъекцией препарата и съемкой спектра ЯМР (рис. 3).

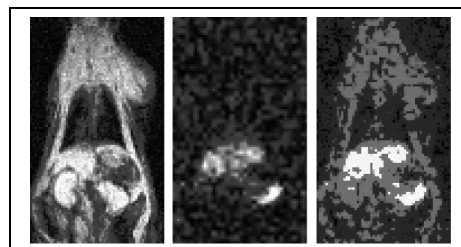


Рис. 2. МРТ-изображения крысы, полученные на следующий день после внутривенной инъекции 8 мл Перфторана®: ^1H (слева), ^{19}F (в центре) и их комбинация (справа)

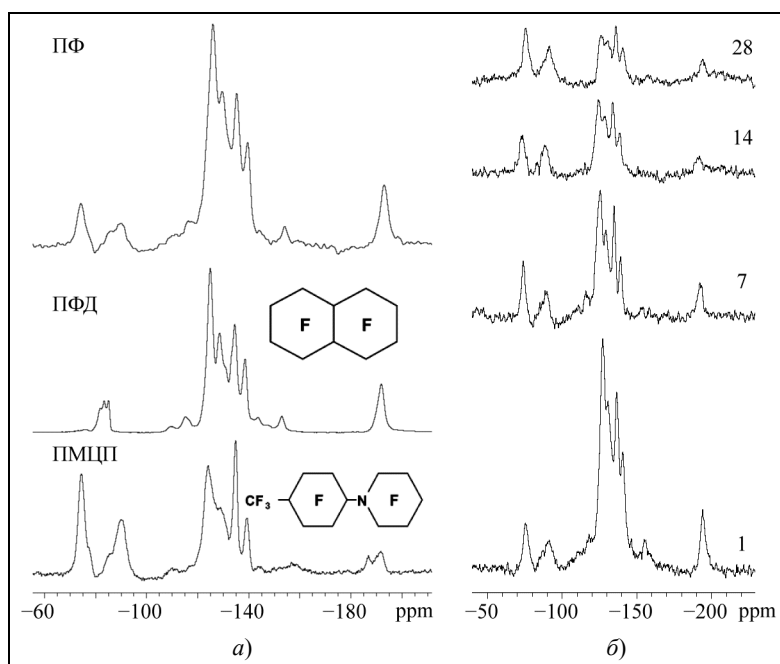


Рис. 3. Спектры ^{19}F ЯМР (0,5 Тл): *a* – спектры Перфторана® (ПФ) и его основных компонентов – перфтордекалина (ПФД) и перфторпараметилциклогексилпиперидина (ПМЦП); *б* – спектры всего тела крысы после внутривенной инъекции 5 мл Перфторана® (продолжительность съемки каждого спектра – 3 мин, числа показывают время в сутках, прошедшее после инъекции, частотная шкала калибрована по пику трифторуксусной кислоты CF_3COOH (–78,5 м.д.)

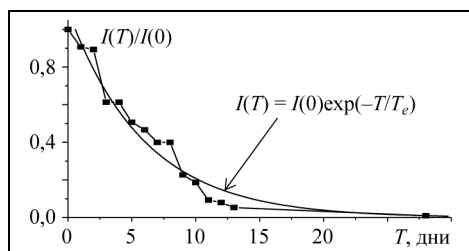


Рис. 4. График изменения концентрации перфтордекалина после внутривенной инъекции Перфторана® в тело животного по данным ^{19}F ЯМР: плавная кривая – аппроксимация экспериментальных данных экспонентой со временем спада $T_e = 6$ дней

По данным ЯМР, примеры которых приведены на рис. 3,б, можно оценить динамику выведения каждого из компонентов Перфторана®, если считать, что его спектр является суммой спектров ПМЦП и ПФД с учетом их объемных вкладов. Визуальное сходство спектров ПМЦП и ПФУ на 28 день после инъекции Перфторана® указывает на то, что ПФД к этому времени практически полностью выводится из организма, в то время как содержание ПМЦП существенно не меняется. Это согласуется с данным биохимического анализа, согласно которым время полувыведения из живого организма ПМЦП составляет примерно 90 дней, а ПФД – 6–7 дней [5]. При этих допущениях зависимость сигнала ПФД от времени можно оценить по изменению максимального пика в зоне –130 м.д. Если из этой зависимости вычесть вклад ПМЦП, то получим график, представленный на рис. 4.

Из графика видно, что снижение сигнала от ПФД происходит почти по экспоненциальному закону с временем спада примерно шесть дней, что хорошо коррелирует с данными биохимического анализа [5].

- Полученные данные МРТ-изображения и спектры ЯМР находятся в хорошем соответствии с данными биохимического анализа. Они указывают на то, что действие препарата Перфторан® на животное даже в дозах 5–8 мл, что составляет, соответственно 30–50% от общего объема крови в ее кровеносной системе, не вызывает травматических последствий для его организма. На это указывает и адекватное поведение крысы по крайней мере в течение месяца, когда проводились измерения. По сделанным наблюдениям мож-

но сделать вывод, что предельной является доза порядка 8 мл. Введение большей дозы (10 мл) приводит к неадекватной реакции животного – в целом нормальное поведение в течение первых двух дней (включая день инъекции), хотя и с признаками кровоизлияния через нос сразу после инъекции, угасание жизнедеятельности на третий и гибель животного на четвертый день. Тем не менее, характер изменений МРТ сигнала от ПФУ и его распределение в теле животного за первые два дня после внутривенной инъекции Перфторана® примерно одинаковый вне зависимости от введенной дозы препарата.

Несомненно, что МРТ исследования малых животных удобнее проводить на специализированных высокопольных томографах. Однако подобное оборудование в типовой комплектации обычно ориентировано только на регистрацию протонов, а потому не содержит датчика (резонатора), способного регистрировать сигналы ЯМР фтора. В то же время приемлемые результаты можно получить и на типовом медицинском томографе, если удастся перестроить его приемопередающий тракт

с частоты ЯМР протонов на частоту фтора и доукомплектовать приемопередающей катушкой, размеры которой оптимизированы под габаритные размеры исследуемого животного.

Работа выполнена при поддержке гранта Минобрнауки РФ № 14.604.21.0060 (RFMEFI60414X0060).

Литература

1. *Jesu's Ruiz-Cabelloa., Barnett B.P., Bottomley P.A., Bulte J.W.M.* Fluorine (19F) MRS and MRI in biomedicine // *NMR in Biomed.* 2011. 24. P. 114–129.
2. *Trung D Tran, Shelton D Caruthers, Michael Hughes, John N Marsh, Tillmann Cyrus, Patrick M Winter, Anne M Neubauer, Samuel A Wickline, Gregory M Lanza.* Clinical applications of perfluorocarbon nanoparticles for molecular imaging and targeted therapeutics // *International Journal of Nanomedicine.* 2007. 2(4). P. 515–526.
3. *Yamanouchi K., Murashima R., Yokoyama K.* Determination of perfluorochemicals in organs and body fluids by gas chromatography // *Chem. Pharm. Bull.* 1975. 23(6). P. 1363–1367.
4. *Склифас АН.* Газохроматографический анализ распределения и аккумуляции ПФОС в органах крыс после кровезамещения // В кн. «Перфторированные углеводы в биологии и медицине». Пушино. 1980. С. 112–122.
5. *Nelson TR., Newman FD., Schiffer LM., Reith JD., Cameron SL.* Fluorine nuclear magnetic resonance: calibration and system optimization // *Magn. Reson. Imaging.* 1985. 3(3). P. 267–273.
6. *Mangala Srinivas, Luis J Cruz, Fernando Bonetto, Arend Heerschap, Carl G Figdor, I. Jolanda M De Vries.* Customizable, multi-functional fluorocarbon nanoparticles for quantitative in vivo imaging using 19F MRI and optical imaging // *Biomaterials.* 2010. 31(27). P. 7070–7077.
7. *Maevsky EI., Gervits LL.* Perfluorocarbon-based blood substitute – Perftoran. Russian Experience // *Suppl. Chimica Oggi. Chemistry Today, Focus on Fluorine Chemistry.* 2008. 26(3). P. 8–11.

Поступила 25 августа 2015 г.

The use of ¹⁹F NMR and MRI in the study of the drug Perftoranum® in the body of laboratory animal

© Authors, 2015

© Radiotekhnika, 2015

N.V. Anisimov – Dr. Sc. (Phys.-Math.), Senior Research Scientist, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University

E-mail: anisimovnv@mail.ru

L.L. Gervits – Senior Research Scientist, A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of RAS (Moscow)

E-mail: gervits@ineos.ac.ru

M.V. Gulyaev – Ph. D. (Phys.-Math.), Research Scientist, Faculty of Fundamental Medicine,

Lomonosov Moscow State University

E-mail: mihon-epsilon@yandex.ru

D.N. Silachev – Ph. D. (Biol.), Senior Research Scientist, Lomonosov Moscow State University,

A.N. Belozersky Institute Of Physico-Chemical Biology

E-mail: proteins@mail.ru

D.V. Volkov – Student, Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University

E-mail: mdanf@gmail.com

O.S. Pavlova – Student, Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University

E-mail: ofleurp@mail.ru

G.M. Yusubalieva – Ph. D. (Med.), Senior Research Scientist,

Federal medical research center of psychiatry and narcology of Ministry of Health of RF (Moscow)

E-mail: gaukhar@gaukhar.org

E.A. Shalamova – Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

E-mail: eshal-129@yandex.ru

Yu.A. Pirogov – Dr. Sc. (Phys.-Math.), Professor, Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University

E-mail: yupi937@gmail.com

A.R. Khokhlov – Academic, Dr. Sc. (Phys.-Math.), Professor, Pro-rector, Lomonosov Moscow State University

E-mail: khokhlov@polly.phys.msu.ru

In this paper we report on the application of NMR to study the effects of perfluorocarbon (PFC) Perftoranum® drug on the body of the animal. This preparation is used in medicine as a base to produce a gas-transport function of blood substitutes and research purposes as a platform technology that can be used in clinical conditions existing for other contrast agents, such as paramagnetic or fer-

rimagnetic contrast agents. Currently the drug Perftoranum® only allowed for clinical use blood substitute with the gas transmission function on the basis of PFCs aim of this study was to track the dynamics of excretion of the drug from the body of the animal. Previously, the dynamics are identified through biochemical analysis data. NMR methods make it possible to solve the problem of non-invasive manner. First MRI and NMR local, including local, identify the localization of the drug after intravenous injection into the body of the animal. Then NMR spectroscopy of rat whole-body tracks the performance of the main components of excretion Perftoranum® - perfluorodecalin (PFD) and perfluoroparamethylcyclohexylpiperidine (PMCP).

The studies were conducted at the medical 0,5 T MRI scanner with a modified proprietary transceiver coil. As used laboratory rat breed animals Wistar - males weighing 250–300 g at doses of 5 to 10 ml was injected intravenously. According to NMR signals were recorded fluorine MRI images, revealing the localization zone of Perftoranum® and images carried by the proton assignment of these bands to the anatomical structures. MRI scanning was performed by multiecho with the pulse sequence parameters: TR / TE = 2000 / 16,6 ms, ETL = 2. Local spectra obtained by the method of the stimulated echo – STEAM (TR / TE / TM = 3000 / 17,4 / 5,2 ms). Effective localizable limited volume cube whose side could be varied to the extent necessary – from 2 to 20 cm.

According to the local NMR spectroscopy and MRI revealed accumulation of the drug in the liver and spleen. During the month observation period revealed no significant change in content in the body of the animal PMCP, while the content of PFD changed exponentially with decay time constant for 6 days. The results obtained are in good agreement with the known data of biochemical analysis and NMR and MRI data obtained in the study of other perfluorocarbons.

References

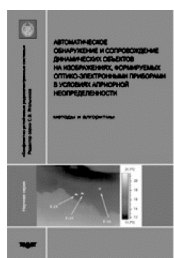
1. *Jesu's Ruiz-Cabelloa., Barnett B.P., Bottomley P.A., Bulte J.W.M.* Fluorine (19F) MRS and MRI in biomedicine // NMR in Biomed. 2011. 24. P. 114–129.
2. *Trung D Tran, Shelton D Caruthers, Michael Hughes, John N Marsh, Tillmann Cyrus, Patrick M Winter, Anne M Neubauer, Samuel A Wickline, Gregory M Lanza.* Clinical applications of perfluorocarbon nanoparticles for molecular imaging and targeted therapeutics // International Journal of Nanomedicine. 2007. 2(4). P. 515–526.
3. *Yamanouchi K., Murashima R., Yokoyama K.* Determination of perfluorochemicals in organs and body fluids by gas chromatography // Chem. Pharm. Bull. 1975. 23(6). P. 1363–1367.
4. *Sklifas AN.* Gazoxromatograficheskiy analiz raspredeleniya i akkumulyaczii PFOS v organax kry's posle krovezameshheniya // v kn. «Perftorirovanny'e uglerody' v biologii i mediczine». Pushhino. 1980. S. 112–122.
5. *Nelson TR., Newman FD., Schiffer LM., Reith JD., Cameron SL.* Fluorine nuclear magnetic resonance: calibration and system optimization // Magn. Reson. Imaging. 1985. 3(3). P. 267–273.
6. *Mangala Srinivas, Luis J Cruz, Fernando Bonetto, Arend Heerschap, Carl G Figdor, I. Jolanda M De Vries.* Customizable, multi-functional fluorocarbon nanoparticles for quantitative in vivo imaging using 19F MRI and optical imaging // Biomaterials. 2010. 31(27). P. 7070–7077.
7. *Maevsky EL., Gervits LL.* Perfluorocarbon-based blood substitute – Perftoran. Russian Experience // Suppl. Chimica Oggi. Chemistry Today, Focus on Fluorine Chemistry. 2008. 26(3). P. 8–11.

Уважаемые читатели!

В Издательстве «Радиотехника» Вы можете приобрести книгу

О.Б. Гузенко, А.Н. Катулев, А.А. Храмичев, С.В. Ягольников

АВТОМАТИЧЕСКОЕ ОБНАРУЖЕНИЕ И СОПРОВОЖДЕНИЕ ДИНАМИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ НА ИЗОБРАЖЕНИЯХ, ФОРМИРУЕМЫХ ОПТИКО-ЭЛЕКТРОННЫМИ ПРИБОРАМИ В УСЛОВИЯХ АПРИОРНОЙ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ. МЕТОДЫ И АЛГОРИТМЫ



Исследован конфликт радиоэлектронных средств и синтеза конфликтно-устойчивых систем, способных эффективно функционировать в условиях интенсивного преднамеренного противодействия; представлены методы конфликтно-устойчивого управления РЭС, а также методы оценки их эффективности.

Для научных работников, преподавателей, аспирантов (адъюнктов), студентов (слушателей) старших курсов высших учебных заведений по радиотехническим специальностям, связанным с разработкой средств и систем радиолокации и радиоэлектронной борьбы.

По вопросам заказа и приобретения книг обращаться по адресу: 107031 г. Москва, Кузнецкий мост, 20/6
Тел./факс (495) 625-92-41, тел.: (495) 625-78-72, 621-48-37

Полный перечень книг, выпускаемых Издательством «Радиотехника», размещен на сайте
<http://www.radiotec.ru>; e-mail: info@radiotec.ru