

УДК 577.3

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ $Gd_{0.5}La_{0.5}F_3:Eu$ В ТКАНЯХ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ С ПОМОЩЬЮ РЕНТГЕНОВСКОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ И РЕНТГЕНОВСКОГО ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО АНАЛИЗА

© 2023 г. О. Е. Положенцев^а *, Д. В. Ходакова^б, А. С. Гончарова^б,
И. А. Панкин^а, А. В. Солдатов^а

^аМеждународный исследовательский институт интеллектуальных материалов,
Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, 344090 Россия

^бНациональный медицинский исследовательский центр онкологии
Министерства здравоохранения РФ, Ростов-на-Дону, 344037 Россия

*e-mail: oepolozhentsev@sfedu.ru

Поступила в редакцию 27.12.2022 г.

После доработки 19.02.2023 г.

Принята к публикации 19.02.2023 г.

Проведено исследование биораспределения наночастиц рентгеновских люминофоров $Gd_{0.5}La_{0.5}F_3:Eu(15\%)$ в организме и тканях внутренних органов лабораторных мышей линии balb/c. Наночастицы $Gd_{0.5}La_{0.5}F_3:Eu(15\%)$ были получены методом гидротермального синтеза при температуре 250°C в течение 24 ч. Методами рентгеновской порошковой дифракции, электронной просвечивающей микроскопии и динамического рассеяния света показано, что в полученном образце формируется гексагональная фаза, а усредненный размер наночастиц варьируется в диапазоне 30–40 нм. В рамках экспериментов *in vivo* показано, что при внутривенном введении водного раствора наночастиц образец аккумулируется преимущественно в печени и селезенке, максимум концентрации достигается в течение первых суток. По результатам посмертного анализа тканей методом микро-КТ показано, что наночастицы формируют конгломераты, их распределение по объему органа однородно. Рентгеновский флуоресцентный анализ фрагментов тканей печени и селезенки позволяет провести элементный анализ и картирование. Карты распределения тяжелых элементов в составе наночастиц (Gd, La, Eu) аналогичны картам распределения Fe, что указывает на равномерность распределения наночастиц $Gd_{0.5}La_{0.5}F_3:Eu(15\%)$ в пульпе внутренних тканей печени и селезенки.

Ключевые слова: биораспределение, наночастицы, $Gd_{0.5}La_{0.5}F_3:Eu$, компьютерная томография, рентгеновская флуоресцентная спектроскопия.

DOI: 10.31857/S1028096023090091, EDN: ZEUKKE

ВВЕДЕНИЕ

Разработка универсальных тераностических систем, способных одновременно обеспечить терапию и диагностику заболевания на основе наноразмерных материалов, — одно из наиболее актуальных направлений развития современных биомедицинских нанотехнологий [1–4]. Помимо способности визуализировать и производить терапевтический эффект такие системы должны обладать высокой биосовместимостью, биоразлагаемостью, способностью нацеливания в определенные области. Наночастицы на основе легированных фторидов гадолиния и лантана являются перспективными многофункциональными материалами с высокой химической и термической стабильностью, низкой энергией фононов, эффективной люминесценцией и высокими кон-

трастирующими характеристиками [5–8]. Наночастицы фторида гадолиния и лантана, легированные редкоземельными элементами (Tb, Eu и другими), можно использовать в качестве эффективных люминофоров для метода рентгеновской фотодинамической терапии (Р-ФДТ) в онкологии для эффективного преобразования рентгеновского и УФ-излучения в видимый свет с определенной длиной волны [9–11]. Материалы на основе редкоземельных элементов эффективно поглощают рентгеновское излучение, поэтому их можно использовать в качестве контрастного вещества для компьютерной томографии (КТ) [12, 13]. Благодаря парамагнитным свойствам наночастицы легированных фторидов гадолиния и лантана можно использовать для магнитно-резонансной томографии (МРТ) [14]. Для доведения таких систем до стадии клинических испытаний необхо-

димо проводить исследования биосовместимости, биораспределения, путей распространения и выведения наноматериалов на различных животных моделях [15, 16].

В настоящей работе методами рентгеновской порошковой дифракции, электронной просвечивающей микроскопии (ПЭМ) и динамического рассеяния света исследована морфология синтезированных наночастиц люминофоров $Gd_{0.5}La_{0.5}F_3:Eu(15\%)$. Методами рентгеновской компьютерной томографии и рентгеновского флуоресцентного анализа исследовано биораспределение наночастиц в организме и тканях внутренних органов лабораторных мышей линии balb/c.

МАТЕРИАЛЫ И СИНТЕЗ НАНОЧАСТИЦ $Gd_{0.5}La_{0.5}F_3:Eu$

Гексагидрат нитрата гадолиния $Gd(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ (99.9%), гексагидрат хлорида лантана $LaCl_3 \cdot 6H_2O$ (99.9%), гексагидрат хлорида европия $EuCl_3 \cdot 6H_2O$ (99.9%), фторид аммония NH_4F (98%) были приобретены в Alfa Aesar (Хейверхилл, Массачусетс, США). Все химические реактивы использовали без дополнительной очистки.

Наночастицы $Gd_{0.5}La_{0.5}F_3:Eu$ были получены методом гидротермального синтеза. Для получения 160–200 мг порошка наночастиц $Gd_{0.5}La_{0.5}F_3:Eu^{3+}(15\%)$ необходимо растворить 0.425 ммоль $Gd(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ ($m = 0.192$ г), 0.425 ммоль $LaCl_3 \cdot 6H_2O$ ($m = 0.177$ г) и 0.15 ммоль $EuCl_3 \cdot 6H_2O$ ($m = 0.055$ г) в 10 мл дистиллированной воды в химическом стакане при комнатной температуре. Аналогично растворить 3.0 ммоль NH_4F ($m = 0.1111$ г) в 10 мл дистиллированной воды. После полного растворения солей редкоземельных элементов и фторида аммония в раствор добавить по каплям водный раствор фторида аммония с использованием механического перемешивания. В ходе реакции ранее прозрачный водный раствор солей редкоземельных элементов становится мутным и белым из-за осаждения наночастиц легированного фторида гадолиния, лантана и европия. Далее полученный раствор подвергали термообработке в тefлоновом автоклаве при температуре 250°C и интенсивном перемешивании в течение 24 ч. Конечный продукт трижды промывали дистиллированной водой с использованием центрифугирования. После последнего центрифугирования получившийся белый раствор наночастиц высушивали в сушильном шкафу при температуре 60°C. Коллоидный водный раствор наночастиц $Gd_{0.5}La_{0.5}F_3:Eu$ концентрацией 50 мг/мл готовили путем диспергирования наночастиц в бидистиллированной воде с помощью ультразвукового диспергатора.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

Размер, форму и морфологию наночастиц изучали с помощью просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) на приборе Tescan G2 Spirit BioTWIN (FEI, США). Тип кристаллической решетки, средний размер кристаллитов наночастиц определяли методом рентгенофазового анализа на дифрактометре D2 PHASER (Bruker Corp., Германия). Гидродинамический размер наночастиц определяли методом динамического рассеяния света на анализаторе размера частиц NANO-Flex (MicroTrac GmbH, Германия). Элементный состав и двумерные карты распределения химических элементов в биологических тканях лабораторных мышей были исследованы методом микрорентгеновской флуоресцентной спектроскопии на спектрометре M4 TORNADO (Bruker, USA). Использование поликапиллярной рентгеновской оптики позволяет получать двумерные карты распределения химических элементов (начиная с натрия) в специально подготовленных биологических тканях в парафиновых блоках с разрешением ~30 мкм.

В рамках экспериментов *in vivo* по биораспределению исследуемых наночастиц три лабораторные мыши линии balb/c получали инъекции вводимых растворов наночастиц путем введения образца в хвостовую вену в количестве 150 мкл (концентрация наночастиц составляла 50 мг/мл). Рентгеновская микротомография была выполнена на специализированном приборе Quantum GX-2 micro-CT (Perkin Elmer, США). Лабораторные мыши линии balb/c были анестезированы с помощью изофлурана концентрацией 2–2.5% (Laboratories Kari-zoo, S.A., Испания) с помощью специальной приставки RAS-4 для анестезии животных (Perkin Elmer, США). Рентгеновская трубка работала при напряжении 80 кВ и токе 90 мкА. В рамках экспериментов *in vivo* КТ-область интереса была ограничена прямоугольником 86 × 72 мм, размер вокселя составил 140 мкм, а время сканирования — 4 мин, что соответствовало радиационной нагрузке примерно 136 мГр. При исследованиях распределения наночастиц во фрагментах тканей печени и селезенки область интереса была ограничена квадратом 10 × 10 мм, размер вокселя составил 20 мкм, а время накопления данных было увеличено до 14 мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 представлены ПЭМ-изображения наночастиц $Gd_{0.5}La_{0.5}F_3:Eu(15\%)$, полученные при температуре синтеза 250°C в течение 24 ч. Наночастицы имеют форму восьмиугольников с хорошо выраженными гранями и хорошей кристаллическостью. Морфология наночастиц значительно отличается от морфологии наночастиц на основе GdF_3 [5, 6, 13]. В первую очередь отсутствует их агломерированная структура. Однако в

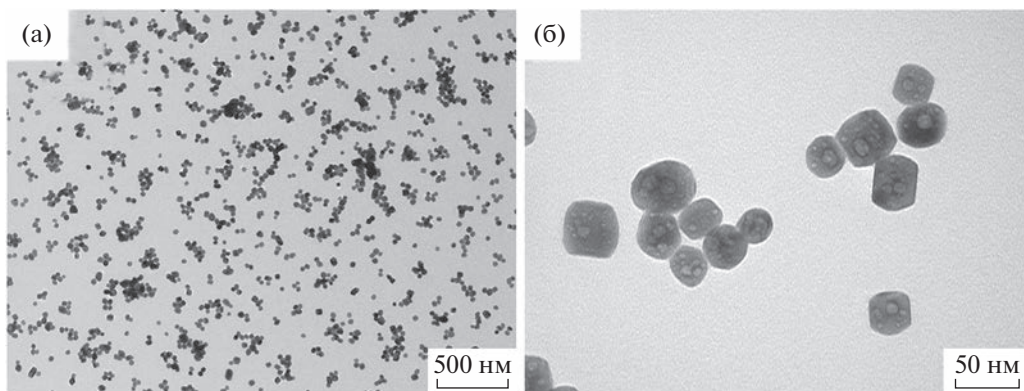


Рис. 1. ПЭМ-изображения с разным увеличением наночастиц $Gd_{0.5}La_{0.5}F_3:Eu(15\%)$.

структуре наночастиц присутствуют крупные и мелкие полости, связанные с механизмом формирования наночастиц на основе LaF_3 [7, 8]. Диаметр частиц, определенный по ПЭМ-изображениям составил 34.85 ± 5.92 нм. Средний размер наночастиц, измеренный методом динамического светорассеяния, 64.6 ± 45.7 нм.

На рис. 2 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма наночастиц $Gd_{0.5}La_{0.5}F_3:Eu(15\%)$. Положение пиков и их интенсивность соответствуют дифрактограмме гексагонального SmF_3 (карточка ICSD PDF № 01–072–01439). Никаких дополнительных пиков вторичных фаз обнаружено не было. Рентгенофлуоресцентный анализ (РФА) подтвердил химический состав наночастиц $Gd_{0.5}La_{0.5}F_3:Eu(15\%)$, что свидетельствует о хорошей растворимости солей редкоземельных элементов в процессе гидротермального синтеза.

Исследование *in vivo* биораспределения наночастиц $Gd_{0.5}La_{0.5}F_3:Eu(15\%)$ проводили на трех лабораторных мышах линии balb/c, которым вводили препарат на основе коллоидного водного раствора наночастиц в хвостовую вену в количестве 150 мкл (концентрация наночастиц составляла 50 мг/мл). На рис. 3 представлены результаты количественного анализа *in vivo* микро-КТ-диагностики лабораторных мышей в различные промежутки времени после введения препарата. Наблюдается существенное увеличение контрастирующей способности в тканях печени и селезенки. В случае скана, соответствующего 5 мин после внутривенной инъекции препарата, наблюдается также незначительный скачок в контрастирующей способности в области сердца. Это может быть связано с тем, что значительная часть препарата еще присутствует в кровеносной системе животного. В течение первых нескольких часов после введения препарата наблюдается постепенное увеличение контрастирующей способности печени и селезенки. Для печени максимальная концентрация наночастиц наблюдается уже по истечении 30–60 мин, в то время как для

селезенки контрастирующая способность продолжает существенно увеличиваться в течение первых суток после инъекции и достигает максимума спустя 24 ч. В рамках продолжительных наблюдений как печени, так и селезенки наблюдается постепенное и незначительное уменьшение концентрации наночастиц по истечении двух недель. Спустя две недели одно из животных выводили из эксперимента, биоматериал выделяли стерильным инструментом и фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина. Фрагменты тканей внутренних органов помещали в кассеты для проводки, обезживали через растворы спиртов повышающей концентрации и формировали блоки для дальнейших исследований посмертно.

На рис. 4 представлены результаты микро-КТ-визуализации фрагментов тканей печени и селезенки лабораторной мыши линии balb/c, выведенной из эксперимента спустя две недели после

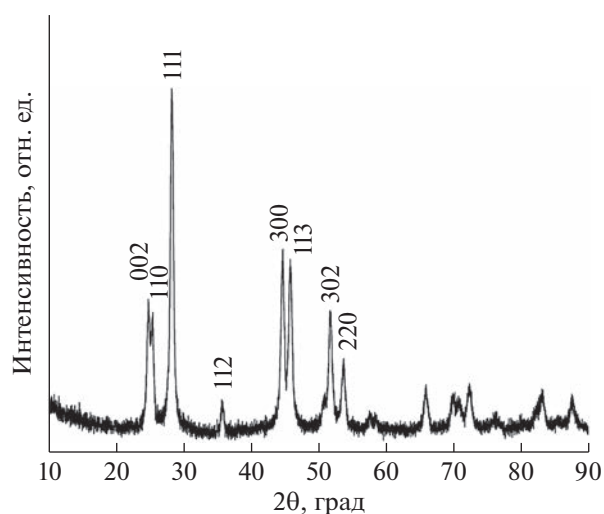


Рис. 2. Порошковая рентгеновская дифрактограмма наночастиц $Gd_{0.5}La_{0.5}F_3:Eu(15\%)$ гексагональной фазы.

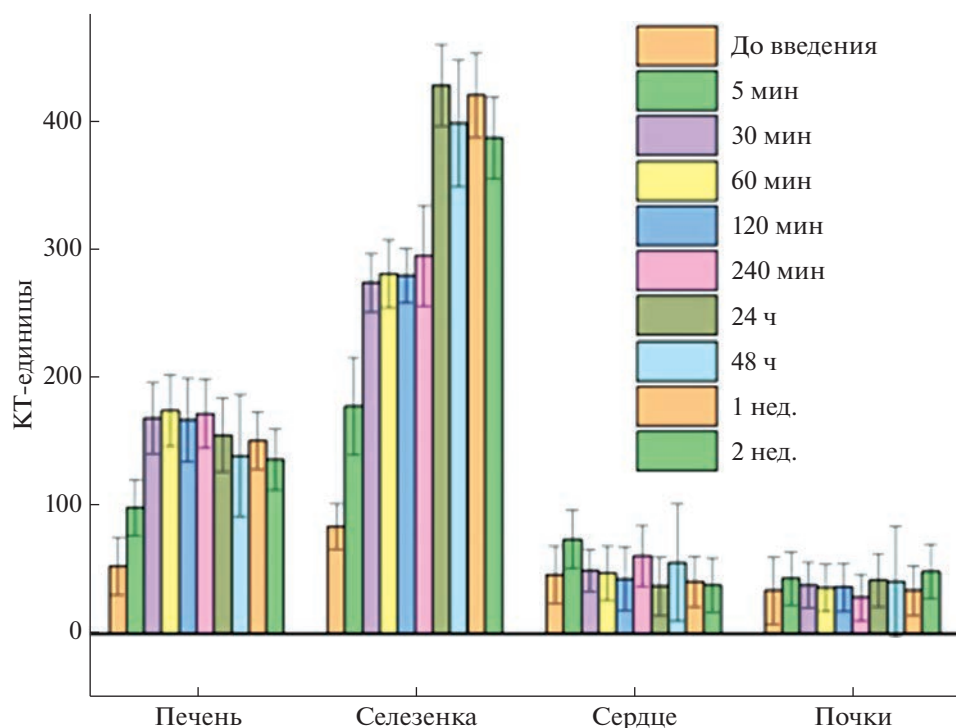


Рис. 3. Результат количественного анализа микро-КТ-диагностики лабораторной мыши balb/c до и после (в различные промежутки времени) инъекции раствора наночастиц $Gd_{0.5}La_{0.5}F_3:Eu(15\%)$. Степень поглощения рентгеновского излучения в тканях различных органов приведена в КТ-единицах (единицах Хаунсфилда).

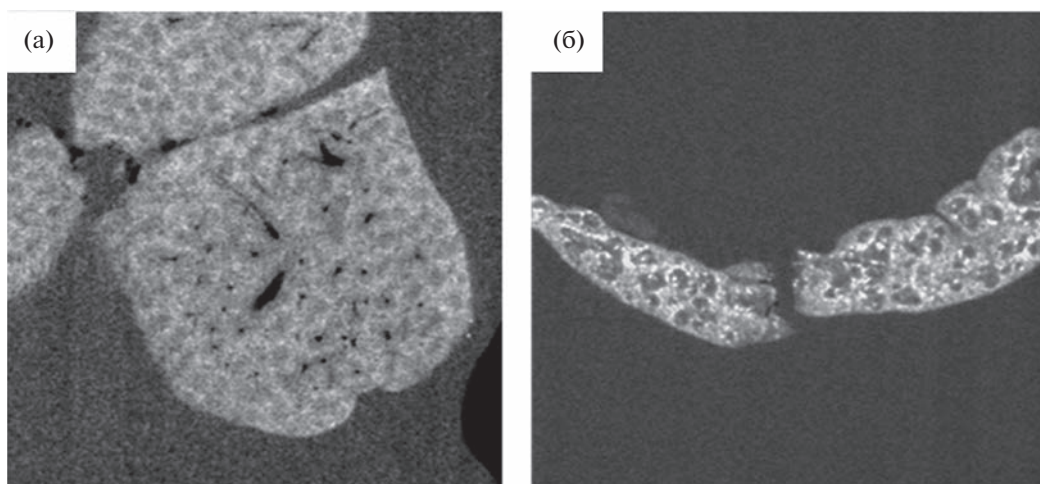


Рис. 4. Визуализация методом рентгеновской микротомографии фрагментов тканей печени (а) и селезенки (б) лабораторной мыши линии balb/c, выведенной из эксперимента спустя 14 дней после введения препарата на основе наночастиц $Gd_{0.5}La_{0.5}F_3:Eu(15\%)$ в хвостовую вену.

введения раствора наночастиц $Gd_{0.5}La_{0.5}F_3:Eu(15\%)$. Наблюдается формирование засветленных областей рыхлой структуры фрагмента тканей печени, соответствующих областям повышенного поглощения рентгеновских лучей и, вероятно, областям локализации исследуемых наночастиц. На микро-КТ-сканах селезенки наблюдалась высокая кон-

трастирующая способность, а также ярко выраженные точечные фрагменты с высокой степенью ослабления рентгеновского излучения. Данные области соответствуют областям длительной аккумуляции конгломератов, исследуемых наночастиц. По данным микро-КТ точная оценка размеров формируемых конгломератов невозмож-

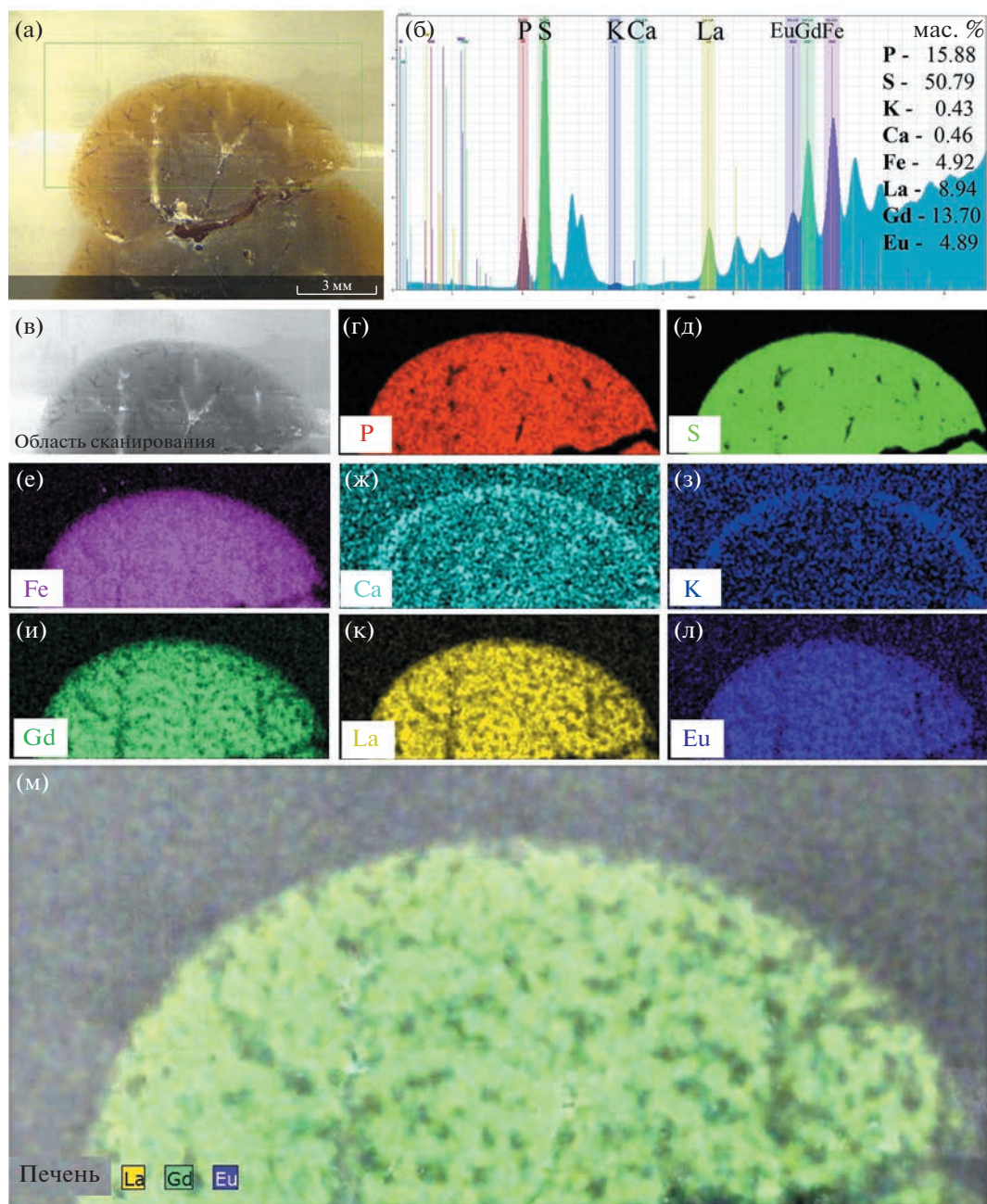


Рис. 5. Изображение фрагмента ткани печени лабораторной мыши линии balb/c, выведенной из эксперимента спустя 14 дней после введения препарата на основе наночастиц $Gd_{0.5}La_{0.5}F_3:Eu(15\%)$ в хвостовую вену (а); спектр флуоресценции и элементный состав области сканирования (б); изображение области сканирования (в); двумерные карты распределения химических элементов (P, S, Fe, Ca, K, Gd, La, Eu) (г–м).

на. Стоит отметить, что в целом в тканях печени наблюдается более равномерный характер распределения областей с высокой поглощающей способностью в сравнении с тканями селезенки. Распределение засвеченных областей и ярко выраженных точечных фрагментов, наблюдаемых в тканях селезенки равномерно по объему органа, и двумерные срезы (рис. 4) оказываются репрезентативными для всего доступного для исследования объема извлеченного биоматериала.

На рис. 5 и 6 визуализировано распределение (двумерные карты) химических элементов с использованием методики микрорентгеновской флуоресцентной спектроскопии (микро-РФА) в слоях печени и селезенки лабораторной мыши линии balb/c, выведенной из эксперимента спустя две недели после введения препарата на основе наночастиц $Gd_{0.5}La_{0.5}F_3:Eu(15\%)$. Для построения двумерных карт распределения химических элементов использовали фосфор, серу, железо,

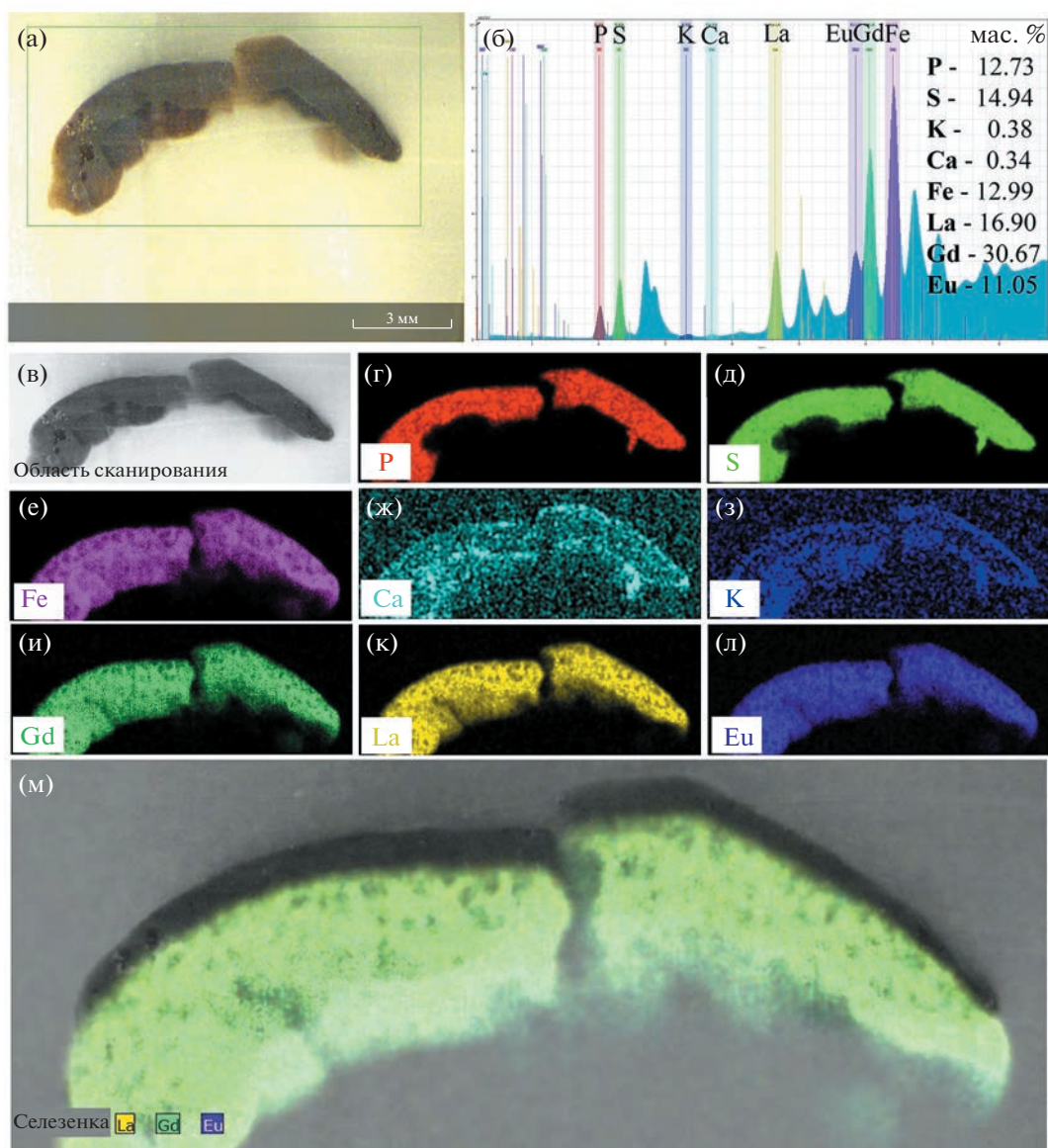


Рис. 6. Изображение селезенки лабораторной мыши линии balb/c, выведенной из эксперимента спустя 14 дней после введения препарата на основе наночастиц $Gd_{0.5}La_{0.5}F_3:Eu(15\%)$ в хвостовую вену (а); спектр флуоресценции и элементный состав области сканирования (б); изображение области сканирования (в); двумерные карты распределения химических элементов (P, S, Fe, Ca, K, Gd, La, Eu) (г–м).

кальций, калий. Химические элементы P и S равномерно распределены по всей области печени и селезенки, а темные области соответствуют пустотам и полостям в срезах кровеносных сосудов, а также трещинам в тканях. Плотная оболочка и внутренний каркас из соединительной ткани печени и селезенки мыши хорошо визуализируются на картах распределения кальция и калия. Однако эти элементы присутствуют в небольшой концентрации, менее 1–2%. Ткань, имеющая широкую сеть кровеносных сосудов и предназначенная для фильтрации крови и выведения инородных частиц, хорошо наблюдается на карте распределения железа. Для визуализации мест накопления и

распределения наночастиц $Gd_{0.5}La_{0.5}F_3:Eu(15\%)$ использовали гадолиний, лантан и европий, которые, как показала компьютерная томография, в основном накапливаются в тканях печени и селезенки.

На рис. 5 представлены элементный состав и двумерные карты распределения наночастиц $Gd_{0.5}La_{0.5}F_3:Eu(15\%)$ (средний размер частиц 30–40 нм) в печени лабораторной мыши. Средняя концентрация выбранных химических элементов в печени мыши составила: P – 15.88, S – 50.79, K – 0.43, Ca – 0.46, Fe – 4.92, La – 8.94, Gd – 13.70, Eu – 4.89 мас. %. Исследуемые наночастицы попадают в печень мыши по воротной вене

и далее через междольковые артерии и вены распределяются в синусоидальных капиллярах, мелких кровеносных сосудах и межклеточном пространстве печени. На основе двумерных карт можно сделать вывод, что наночастицы распределяются по всей области печени, накапливаются во внутридольковых синусоидных капиллярах и межклеточном пространстве, между радиальными рядами гепатоцитов печени.

На рис. 6 представлены результаты исследования распределения химических элементов в селезенке лабораторной мыши. Средняя концентрация элементов в селезенке мыши составила: Р — 12.73, S — 14.94, К — 0.38, Са — 0.34, Fe — 12.99, La — 16.90, Gd — 30.67, Eu — 11.05 мас. %. Исследуемые наночастицы в основном равномерно распределены в ткани красной пульпы, которая предназначена для фильтрации крови и выведения инородных частиц, что хорошо наблюдается на карте распределения железа в ткани селезенки, аналогичного распределению исследуемых элементов (Gd, La, Eu). Темные области на картах распределения Fe, а также Gd, La и Eu соответствуют ткани белой пульпы, представленной в виде округлых образований и распределенных диффузно по всей площади среза селезенки. Белая пульпа состоит из лимфоидной ткани, которая снабжается лимфатическими сосудами, содержит меньшее количество железа, так же как наночастицы не могут проникнуть в ткань белой пульпы. Плотная оболочка и внутренний каркас из соединительной ткани селезенки мыши хорошо визуализируются на картах распределения кальция, практически не содержат Gd, La, Eu.

Таким образом, по результатам анализа двумерных карт распределения химических элементов, полученных методом микро-РФА, препарат на основе наночастиц $Gd_{0.5}La_{0.5}F_3:Eu(15\%)$ в основном равномерно распределяется в ткани печени и накапливается во внутридольковых синусоидных капиллярах и межклеточном пространстве, в то время как в селезенке наночастицы равномерно распределены только в ткани красной пульпы, которая предназначена для фильтрации крови и выведения инородных частиц из организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате экспериментов *in vivo* было показано, что при внутривенном введении водного раствора препарата наночастицы $Gd_{0.5}La_{0.5}F_3:Eu(15\%)$ аккумулируются преимущественно в печени и селезенке, максимум концентрации препарата достигается в течение первых суток. Исследование методом микро-КТ показало, что наночастицы формируют конгломераты, которые равномерно распределены во внутренней пульпе тканей печени и селезенки. По данным микро-РФА тканей печени и селезенки, наночастицы

равномерно распределяется только в тканях, снабжающихся кровеносными сосудами.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-15-00305).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kandasamy G., Maity D.* // Mater. Sci. Eng. C. 2021. V. 127. P. 112199. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112199>
2. *Chen W., Zhang J.* // J. Nanosci. Nanotechnol. 2006. V. 6. P. 1159. <https://doi.org/10.1166/jnn.2006.327>
3. *Ren X.-D., Hao X.-Y., Li H.-C., Ke M.-R., Zheng B.-Y., Huang J.-D.* // Drug Discov. Today. 2018. V. 23. P. 1791. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.05.029>
4. *Fan W., Tang W., Lau J., Shen Z., Xie J., Shi J., Chen X.* // Adv. Mater. 2019. V. 31. P. 1806381. <https://doi.org/10.1002/adma.201806381>
5. *Shapoval O., Kaman O., Hromádková J., Vavřík D., Jiráček D., Machová D., Parnica J., Horák D.* // ChemPlusChem. 2019. V. 84. Iss. 8. P. 1135. <https://doi.org/10.1002/cplu.201900352>
6. *Grzyb T., Runowski M., Lis S.* // J. Lumin. 2014. V. 154. P. 479. <https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2014.05.020>
7. *Elmenoufy A.H., Tang Y., Hu J., Xu H., Yang X.* // Chem. Commun. 2015. V. 51. № 61. P. 12247. <https://doi.org/10.1039/c5cc04135j>
8. *Maksimchuk P.O., Hubenko K.O., Bepalova I.I., Sorokin A.V., Borovoy I.A., Yefimova S.L.* // J. Mol. Liq. 2021. V. 330. P. 115653. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.115653>
9. *Agostinis P., Berg K., Cengel K.A., Foster T.H., Girotti A.W., Gollnick S.O., Hahn S.M., Hamblin M.R., Juzeniene A., Kessel D.* // CA Cancer J. Clin. 2011. V. 61. P. 250. <https://doi.org/10.3322/caac.20114>
10. *Kamkaew A., Chen F., Zhan Y., Majewski R.L., Cai W.* // ACS Nano. 2016. V. 10. P. 3918. <https://doi.org/10.1021/acsnano.6b01401>
11. *Tang Y., Hu J., Elmenoufy A.H., Yang X.* // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2015. V. 7. № 22. P. 12261. <https://doi.org/10.1021/acsaami.5b03067>
12. *Liang C., Wang Z., Zhang Y., Duan W., Yue W., Ding Y., Wei W.* // CrystEngComm. 2014. V. 16. № 23. P. 4963. <https://doi.org/10.1039/c3ce42629g>
13. *Polozhentsev O.E., Pankin I.A., Khodakova D.V., Medvedev P.V., Goncharova A.S., Maksimov A.Y., Kit O.I., Soldatov A.V.* // Materials. 2022. V. 15. P. 569. <https://doi.org/10.3390/ma15020569>
14. *Horák D., Shapoval O., Kaman O., Hromádková J., Vavřík D., Jiráček D., Machová D., Parnica J.* // Chem-PlusChem. 2019. <https://doi.org/10.1002/cplu.201900352>

15. Wang Y., Wang J., Zhu D., Wang Y., Qing G., Zhang Y., Liang X.-J. // *Acta Pharm. Sin. B*. 2021. V. 11. № 4. P. 886.
<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.03.007>
16. Mahaling B., Verma M., Mishra G., Chaudhuri S., Dutta D., Sivakumar S. // *Nanotoxicology*. 2020. V. 14. № 5. P. 577.
<https://doi.org/10.1080/17435390.2019.1708494>

Investigation of the Biodistribution of $Gd_{0.5}La_{0.5}F_3:Eu$ Nanoparticles in the Internal Tissues of Laboratory Mice Using X-Ray Computed Tomography and X-Ray Fluorescence Analysis

O. E. Polozhentsev^{1, *}, D. V. Khodakova², A. S. Goncharova², I. A. Pankin¹, A. V. Soldatov¹

¹*The Smart Materials Research Institute, Southern Federal University, Rostov-on-Don, 344090 Russia*

²*National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, 344037 Russia*

**e-mail: oepolozhentsev@sfsedu.ru*

The biodistribution of $Gd_{0.5}La_{0.5}F_3:Eu(15\%)$ X-ray phosphor nanoparticles in the body and tissues of internal organs of balb/c laboratory mice was studied. $Gd_{0.5}La_{0.5}F_3:Eu(15\%)$ nanoparticles were obtained by the hydrothermal synthesis at 250°C for 24 h. Using X-ray powder diffraction, transmission electron microscopy, and dynamic light scattering, it was shown that a hexagonal phase was formed in the resulting sample, and the average size of nanoparticles varied in the range 30–40 nm. *In vivo* experiments have shown that intravenous administration of an aqueous solution of nanoparticles accumulates the sample mainly in the liver and spleen, with the maximum concentration being reached during the first day. According to the results of post-mortem analysis of tissues by micro-CT, it was shown that these nanoparticles formed conglomerates, their distribution over the volume of the organ was homogeneous. X-ray fluorescent analysis of liver and spleen tissue fragments allowed for elemental analysis and mapping. Distribution maps of heavy elements in the composition of nanoparticles (Gd, La, Eu) were similar to Fe distribution maps, which indicated the uniform distribution of $Gd_{0.5}La_{0.5}F_3:Eu(15\%)$ nanoparticles in the pulp of the internal tissues of the liver and spleen.

Keywords: biodistribution, nanoparticles, $Gd_{0.5}La_{0.5}F_3:Eu$, computed tomography, X-ray fluorescence spectroscopy.