

**Н.А. Костеников, О.Ю. Миролюбова, В.Ф. Дубровская, О.В. Клестова, Е.Г. Кованько,
Н.Н. Изотова, Ю.Р. Илющенко, А.А. Станжевский**

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ «НАТРИЯ ФТОРИДА, ^{18}F » ПРИ НЕОПУХОЛЕВЫХ ПОРАЖЕНИЯХ КОСТНОЙ ТКАНИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: nkostenikov@yandex.ru

Н.А. Костеников – зав. лаб., д.м.н.; В.Ф. Дубровская – в.н.с., д.м.н.; О.Ю. Миролюбова – с.н.с., к.м.н.; О.В. Клестова – с.н.с., к.м.н.; Е.Г. Кованько – с.н.с., к.м.н.; Н.Н. Изотова – лаборант; Ю.Р. Илющенко – н.с.; А.А. Станжевский – зам. директора, д.м.н.

Реферат

Цель: Изучение возможности использования метода позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с радиофармпрепаратом (РФП) «Натрия фторид, ^{18}F » (Na^{18}F) для выявления характера и динамики течения ряда неопухолевых поражений костной ткани, таких как остеопороз и переломы у экспериментальных животных.

Материал и методы: Использованы две экспериментальные модели патологии костной ткани у крыс: остеопороз и перелом. Модель остеопороза создавали путем внутрибрюшинного введения гидрокортизона в течение 3 нед. Через 22 сут от начала введения препарата в зонах грудного и крестцового отделов позвоночника у подопытных и интактных животных определяли величину захвата Na^{18}F , а также показатели плотности ткани по данным рентгеновской КТ.

В модели перелома травму наносили в области голени предварительно наркотизированным крысам. Животных обследовали с 3-х по 30-е сут после перелома методом ПЭТ и ПЭТ/КТ. Определяли величину захвата, динамику накопления Na^{18}F , а также показатели денситометрии и признаки образования костной мозоли.

Результаты: У крыс с остеопорозом зарегистрировано 2,5-кратное снижение рентгеновской плотности костной ткани и уменьшение уровня захвата Na^{18}F в 5,6 раза по сравнению с интактными крысами.

В экспериментах с переломом голени была отмечена гиперфиксация и нарастание скорости накопления Na^{18}F в области перелома с 9-е по 30-е сут, что отражало процесс усиления метаболизма в зоне травмы. Увеличение денситометрической плотности с визуализацией образования костной мозоли в зоне перелома регистрировалось по данным КТ лишь к 30-м сут после травмы.

Выводы: Использование ПЭТ с РФП Na^{18}F обеспечивает более раннюю и точную диагностику характера и интенсивности процессов репарации в поврежденной костной ткани по сравнению с результатами компьютерной томографии.

Ключевые слова: радиофармпрепарат, позитронная эмиссионная томография, остеопороз, перелом костей, животные

Поступила: 17.10.2017. Принята к публикации: 06.12.2017

Введение

«Натрия фторид, ^{18}F » (Na^{18}F) признан оптимальным РФП для исследования костей методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [1–3]. Отсутствие связывания фтор-иона с белками сыворотки крови [4–6], быстрая экскреция с мочой [7], локализация в osteoобразующих зонах костей и костных метастазах опухолей [4, 8] в сочетании с высокой разрешающей способностью ПЭТ обеспечивает преимущество Na^{18}F перед другими РФП. Задача данной экспериментальной работы состояла в выяснении возможности и целесообразности использования ПЭТ с Na^{18}F при исследовании повреждений костной ткани неопухолевой этиологии, а также для установления характера и динамики течения патологического процесса.

Материал и методы

В работе использовали 2 модели патологии костной ткани: остеопороз и перелом кости. Исследования проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 200–250 г. При всех манипуляциях и обследованиях животных наркотизировали путем внутримышечного введения препарата Золетил-50 в дозе 50 мг/кг [9–11].

Для создания модели остеопороза 8 крысам внутрибрюшинно ежедневно в течение 3 нед вводили гидрокортизон в дозе 40 мг/кг. Крыс с индуцированным остеопорозом обследовали через 22 сут от начала введения препарата. Исследовали костную ткань грудного и крестцового отделов позвоночника у подопытных и интактных крыс.

С диагностической целью животным внутривенно вводили 2–3 МБк РФП Na^{18}F в объеме 0,4–0,5 мл.

Сканирование проводили на совмещенном ПЭТ/КТ-сканере Discovery 690 (США) через 55–60 мин после введения РФП на протяжении 15 мин по статическому протоколу. Период физического полураспада радионуклида фтора-18 (109 мин) учитывался программным комплексом ПЭТ автоматически при реконструкции изображения. По результатам ПЭТ оценивали значения стандартизованного показателя накопления РФП (SUV) в костной ткани, а с помощью рентгеновской КТ определяли денситометрическую плотность костной ткани в указанных зонах позвоночника у сравниваемых животных.

Закрытый перелом голени животных выполняли в асептических условиях четырьмя предварительно наркотизированными крысам [9–11]. Животных обследовали на 1, 3, 9, 16, 30-е сут после травмы. Сканирование крыс проводили на позитронном томографе Ecst Exact HR+ (Сименс) по динамическому протоколу: 6×10, 4×30, 4×60, 4×120, 4×600 (55 мин). Одновременно с началом сканирования проводили внутривенное болюсное введение 2–3 МБк РФП Na^{18}F в объеме 0,4–0,5 мл. По окончании динамического скана животных переносили на совмещенный ПЭТ/КТ-сканер Discovery 690 (США), где сканирование продолжали по статическому протоколу через 55 мин после введения РФП на протяжении еще 15 мин. Дозовый коэффициент для расчета эффективных доз облучения животных для РФП Na^{18}F составлял 0,024 мЗв/МБк [12].

На реконструированных изображениях с помощью программы ROI-tools выбирали область над переломом и неизменной контрлатеральной голенью. Оценивали уровень накопления Na^{18}F в ука-

занных зонах и строили кривые активность–время. Распределение РФП и индекс его накопления (отношение радиоактивности в зоне перелома/ неизменной части голени) определяли с 3-х по 30-е сут после травмы через 30, 40, 70 мин после введения Na^{18}F . Оценка состояния костной ткани в зоне перелома производилась в те же сроки с помощью рентгеновской компьютерной томографии на ПЭТ/КТ-сканере Discovery 690.

Результаты

Сравнительный количественный анализ ПЭТ/КТ-изображений грудного и крестцового отдела позвоночника крыс с остеопорозом и аналогичных зон костного скелета интактных животных позволил выявить достоверное диффузное снижение рентгенологической плотности и метаболической активности у подопытных крыс. У интактных животных величина рентгеновской плотности костей, измеренная в значениях шкалы Хаунсфилда, находилась в диапазоне от 440 до 869 HU (в среднем 819 ± 93 HU), тогда как у животных с остеопорозом тот же показатель составил от 220 до 472 HU (в среднем 322 ± 62 HU), т.е. плотность костной ткани у крыс с остеопорозом оказалась 2,5 раза меньше по сравнению с интактной костной тканью.

Метаболическая активность в костях здоровых животных по значениям SUV при ПЭТ с Na^{18}F находилась в пределах от 0,3 до 2,1 (в среднем $0,91 \pm 0,41$). При остеопорозе величина SUV колебалась от 0,1 до 0,3, и составляя в среднем $0,16 \pm 0,02$. Следовательно, показатели метаболической активности в костях у крыс с остеопорозом были в 5,6 раза ниже, чем в костях у здоровых животных ($p < 0,01$). Таким образом, выявленные в исследованиях ПЭТ с Na^{18}F различия в уровне захвата РФП и метаболической активности в костной ткани между животными с остеопорозом и интактными крысами оказались достоверно более значимыми по сравнению с соотношением величин рентгеновской плотности костной ткани, определенной методом КТ.

В модели с переломом голени в первые 3 сут после травмы признаки повышенного захвата Na^{18}F и формирования костной мозоли при КТ-исследовании

не определялись. Очаговая гиперфиксация Na^{18}F при ПЭТ в области перелома голени наблюдалась на 9-е сут с нарастанием величины накопления РФП к 18-м сут, и еще большей к 30-м сут после повреждения (рис. 1–3). Признаки образования костной мозоли с достоверным увеличением показателей денситометрической плотности в единицах HU были обнаружены при КТ лишь к 30-м сут после травмы (рис. 3).

Анализ кривых активность–время, полученных при ПЭТ с Na^{18}F зоны перелома голени и неизменной контрлатеральной голени в разные промежутки времени после травмы, свидетельствовали о высоком уровне захвата РФП в зоне перелома, по сравнению с интактной костной тканью (рис. 4). Из представленных данных следует, что накопление Na^{18}F как в неизменной кости, так и в зоне перелома носило биэкспоненциальный характер. Быстрая сосудистая фаза продолжалась 15–20 мин, после чего наблюдалось медленное монотонное возрастание захвата РФП над зоной перелома вплоть до 45-й мин после его введения (рис. 4).

Индексы накопления Na^{18}F оказались высокими уже на 9-е сут после травмы и постепенно увеличивались, достигая максимальных значений к 30-м сут наблюдения (табл. 1). Таким образом, использование Na^{18}F при ПЭТ позволило зарегистрировать захват и последующее накопление РФП, отражающие нарастающий во времени уровень метаболизма в зоне перелома, значительно опережая визуальную регистрацию образования костной мозоли по данным КТ.

Следовательно, комплекс проведенных ПЭТ-исследований с внутривенным введением Na^{18}F обеспечивал не только четкую диагностику (остеопороз костной ткани), но и позволил выявить раннее возникновение и последующее нарастание процесса репарации в области перелома по данным динамики усиления метаболизма в этой зоне. Указанные показатели регистрировались на 3 нед раньше появления визуальных признаков образования костной мозоли по данным КТ.

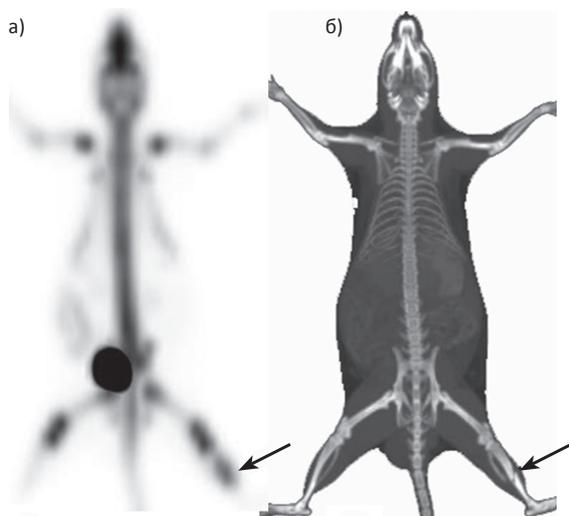


Рис. 1. ПЭТ/КТ с Na^{18}F у крысы с переломом левой голени на 9-е сут наблюдения: а) при ПЭТ определяется четкий очаг гиперфиксации Na^{18}F в области перелома; б) при КТ признаки формирования костной мозоли отсутствуют. Зона перелома указана стрелками

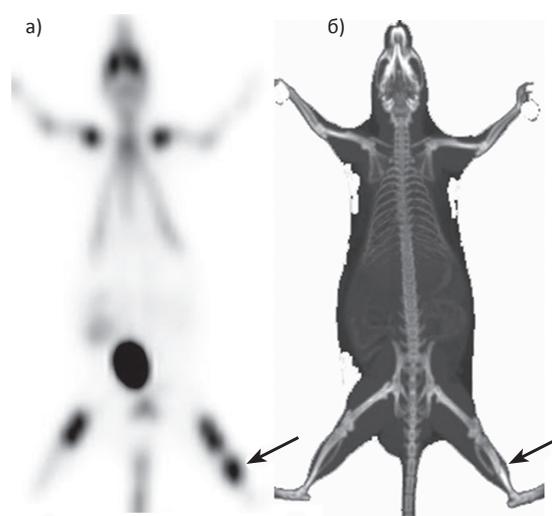


Рис. 2. ПЭТ/КТ с Na^{18}F у крысы с переломом левой голени на 18-е сут после травмы: а) при ПЭТ определяется четкий очаг гиперфиксации Na^{18}F ; б) при КТ – слабо выраженный локальный гиперостоз. Зона перелома указана стрелками

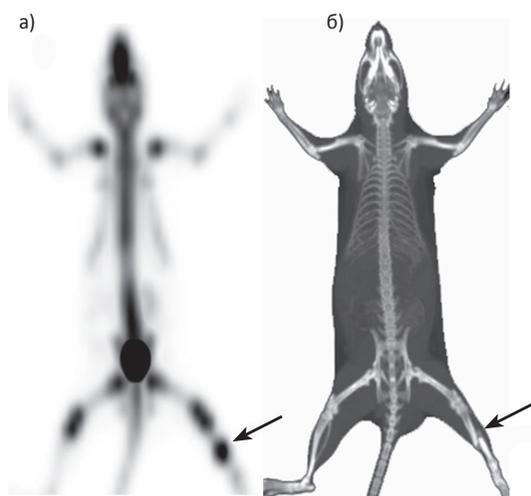


Рис. 3. ПЭТ/КТ с $Na^{18}F$ у крысы с переломом левой голени на 30-е сут: а) при ПЭТ определяется четкий очаг гиперфиксации $Na^{18}F$; б) при КТ визуализируется образование костной мозоли. Зона перелома указана стрелками

Таблица 1
Распределение (в %/грамм) и индекс накопления (ИН) (отношение радиоактивности в зоне перелома к неизменной ткани голени), определяемые методом ПЭТ с $Na^{18}F$ у крыс в разные сроки после перелома голени

Исследуемый орган или ткань	Время после введения РФП, мин		
	30	40	70
Зона перелома на 3-е сут	0,60 ± 0,02	0,64 ± 0,02	–
ИН перелом/неизменная голень	1,1	1,1	1,1
Зона перелома на 9-е сут	0,64 ± 0,02	0,67 ± 0,01	–
ИН перелом/неизменная голень	1,4	1,6	2,3
Зона перелома на 18-е сут	0,85 ± 0,02	0,85 ± 0,02	–
ИН перелом/неизменная голень	1,7	1,8	2,6
Зона перелома на 30-е сут	1,4 ± 0,05	1,51 ± 0,06	–
ИН перелом/неизменная голень	2,7	2,9	3,9

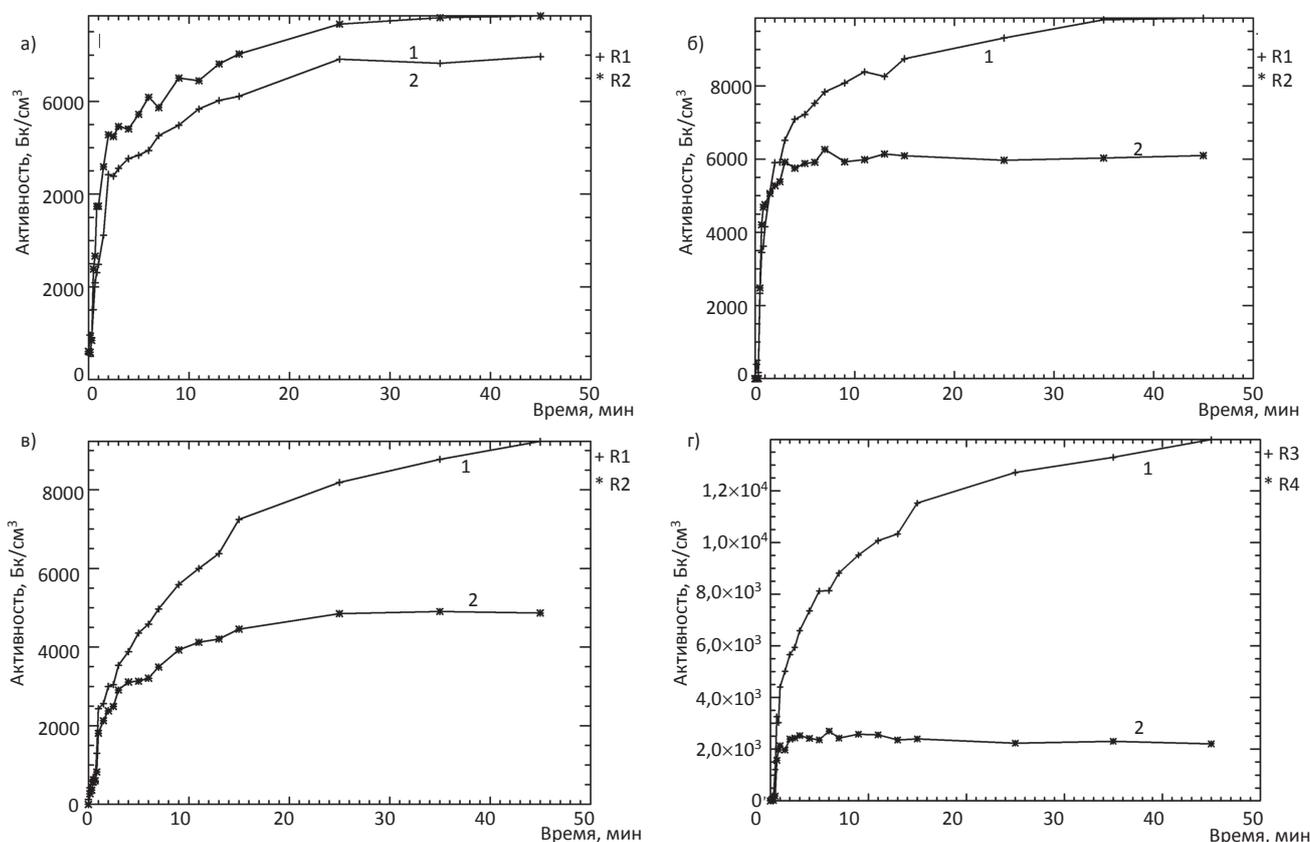


Рис. 4. ПЭТ с $Na^{18}F$ у крыс с переломом голени. Кривые активность/время в зоне перелома (1) и в интактной голени (2). а) Через 3 сут после травмы. Достоверные различия отсутствуют. б) Через 9 сут после травмы. Метаболизм в зоне перелома в 1,6 раза выше, чем в интактной голени. в) Через 18 сут после травмы. Метаболизм в зоне перелома в 2 раза выше, чем в интактной голени. г) Через 30 сут после травмы. Метаболизм в зоне перелома в 6 раз выше, чем в интактной голени

Выводы

1. Позитронная эмиссионная томография с $Na^{18}F$ является высокочувствительным методом в оценке динамики восстановительных процессов при переломах костей.
2. ПЭТ с $Na^{18}F$ обладает большей информативностью в диагностике остеопороза по сравнению с КТ.
3. Ранняя регистрация ПЭТ с $Na^{18}F$ усиливающегося во времени метаболизма в области перелома пред-

- шествует диагнозу образования костной мозоли, уславливаемому методом КТ.
4. Данные ПЭТ с $Na^{18}F$ рассматриваются как метод регистрации наличия и степени интенсивности репаративных процессов в области переломов.
 5. Исследования ПЭТ с введением $Na^{18}F$ должны сочетаться с КТ для установления характера, динамики и оценки исхода процессов репарации в зоне поражения костной ткани.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Blau M., Nagler W., Bender M.A. Fluorine-18: a new isotope for bone scanning // J. Nucl. Med. 1962. Vol. 3. P. 332–334.
- Blau M., Ganatra R., Bender M.A. ^{18}F -fluoride for bone imaging // Semin. Nucl. Med. 1972. Vol. 2. P. 31–37.
- Langsteger W., Heinisch M., Fogelman I. The role of fluorodeoxyglucose, ^{18}F -dihydroxyphenylalanine, ^{18}F -choline, and ^{18}F -fluoride in bone imaging with emphasis on prostate and breast. // Semin. Nucl. Med. 2006. Vol. 36. P. 73–92.
- Weber D.A., Greenberg E.J., Dimich A. et al. Kinetics of radionuclides used for bone studies // J. Nucl. Med. 1969. Vol. 10. P. 8–17.
- Wootton R., Dore C. The single-passage extraction of ^{18}F in rabbit bone // Clin. Phys. Physiol. Meas. 1986. Vol. 7. P. 333–343.
- Carlson C.H., Armstrong W.D., Singer L. Distribution, migration and binding of whole blood fluoride evaluated with radiofluoride // Amer. J. Physiol. 1960. Vol. 199. P. 187–189.
- Costeas A., Woodard H.Q., Laughlin J.S. Depletion of ^{18}F from blood flowing through bone // J. Nucl. Med. 1970. Vol. 11. P. 43–45.
- Hawkins R.A., Choi Y., Huang S.C. et al. Evaluation of the skeletal kinetics of fluorine-18-fluoride ion with PET // J. Nucl. Med. 1992. Vol. 33. P. 633–642.
- Руководство по работе с лабораторными животными для сотрудников ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, занятых проведением доклинических испытаний. – Москва. 2015. 42 с.
- ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики». – М.: Стандартинформ. 2010. 28 с.
- Приказ от 01.04.2016 г. № 119н министерства здравоохранения и социального развития РФ «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». – МЗ РФ. 2016.
- Hellwig D., Krause B.-J., Schirrmeister H., Freesmeyer M. Skelettdiagnostik Mittels ^{18}F -Natriumfluorid-PET und PET/CT // Nuklearmedizin. 2010. Vol. 5. P. 195–201.

Для цитирования: Костеников Н.А., Миролюбова О.Ю., Дубровская В.Ф., Клестова О.В., Кованько Е.Г., Изотова Н.Н., Илющенко Ю.Р., Станжевский А.А. Возможности использования «натрия фторида, ^{18}F » при неопухольевых поражениях костной ткани (экспериментальное исследование) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 1. С. 53–56. DOI: 10.12737/article_5a85541371b9d7.91570726

Nuclear Medicine

Medical Radiology and Radiation Safety. 2018. Vol. 63. № 1. P. 53–56

DOI 10.12737/article_5a85541371b9d7.91570726

The Possibility of Using the Sodium-Fluoride, ^{18}F at Non-Neoplastic Lesions of Bone Tissue (Experimental Study)

N.A. Kostenikov, V.F. Dubrovskaya, O.Yu. Mirolyubova, O.V. Klestova, E.G. Kovan'ko, N.N. Izotova, Yu.R. Ilushchenko, A.A. Stanzhevsky

A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nkostenikov@yandex.ru
N.A. Kostenikov – Head of the Lab., Dr. Sc. Med.; V.F. Dubrovskaya – Leading Researcher, Dr. Sc. Med.; O.Y. Mirolyubova – Senior Researcher, PhD Med.; O.V. Klestova – Senior Researcher, PhD Med.; E.G. Kovan'ko – Senior Researcher, PhD Med.; N.N. Izotova – Technician; Y.R. Ilyushchenko – Researcher; A.A. Stanzhevsky – Deputy Director Dr. Sc. Med.

Abstract

Purpose: To study the possibility of using radiopharmaceutical (RPH) Sodium fluoride, ^{18}F (Na^{18}F) in order to identify the characteristics and dynamics of the development process for a number of non-neoplastic lesions in bone tissue such as fractures and osteoporosis in experimental animals by the method of positron emission tomography (PET).

Material and methods: Two experimental models of pathology of bone tissue in rats were used: fracture and osteoporosis.

The model of osteoporosis was created by intraperitoneal introduction of hydrocortisone during 3 weeks. The study was conducted in 22 days from the onset of the agent introduction. In areas of the chest and sacral sections of the spinal cord in experimental and intact animals we detected the value of uptake of Na^{18}F , as well as indices of tissue density with data of X-ray CT.

In the model of fracture of bones injury struck in the pre-anesthetized rats in the region of the shin. Animals were examined starting from the 3rd day up to the 30th day after the fracture by PET and PET/CT. We detected the value of uptake, the dynamics of Na^{18}F accumulation, as well as indices of densitometry and signs of callus formation with CT examination.

Results: In rats with osteoporosis compared with intact animals observed a 2,5-fold decrease of the bone tissue density in X-ray, whereas the level of metabolic activity in the bones of the PET scan with Na^{18}F was 5.6 times lower than in healthy rats. Therefore, differences in the level of capture of the radiopharmaceutical in PET were significantly more important compared to the ratio of the values of the X-ray of the bone tissue density, determined by CT.

In experiments with shin fracture was noted hyperfixation and increasing rate of Na^{18}F accumulation on PET-scans since the 9th and 30th day from the start of the experiment. It reflects a process of enhancing the metabolism in the injured area. At the same time, a significant increase of densitometric density and visualisation of callus formation in the fracture by CT were detected 3 weeks later, – only by the 30th day after trauma.

Conclusion: The use of Na^{18}F in positron-emission tomography enables to diagnose more early and accurate the nature (osteoporosis) and intensity of processes of the restoration (fracture) in the injured bone tissue as compared to results of computed tomography.

Key words: radiopharmaceutical, positron emission tomography, osteoporosis, bone fracture, animals

REFERENCES

- Blau M., Nagler W., Bender M.A. Fluorine-18: a new isotope for bone scanning. J. Nucl. Med. 1962;3:332–334.
- Blau M., Ganatra R., Bender M.A. ^{18}F -fluoride for bone imaging. Semin. Nucl. Med. 1972;2:31–37. DOI 10.1016/S0001-2998(72)80005-9
- Langsteger W., Heinisch M., Fogelman I. The role of fluorodeoxyglucose, ^{18}F -dihydroxyphenylalanine, ^{18}F -choline, and ^{18}F -fluoride in bone imaging with emphasis on prostate and breast. Semin. Nucl. Med. 2006;36:73–92. DOI 10.1053/j.semnucmed.2005.09.002
- Weber DA, Greenberg EJ, Dimich A, et al. Kinetics of radionuclides used for bone studies. J. Nucl. Med. 1969;10:8–17.
- Wootton R, Dore C. The single-passage extraction of ^{18}F in rabbit bone. Clin. Phys. Physiol. Meas. 1986;7:333–343.
- Carlson CH, Armstrong WD, Singer L. Distribution, migration and binding of whole blood fluoride evaluated with radiofluoride. Amer. J. Physiol. 1960;199:187–189. DOI: 10.1152/ajplegacy.1960.199.1.187
- Costeas A, Woodard HQ, Laughlin JS. Depletion of ^{18}F from blood flowing through bone. J. Nucl. Med. 1970;11:43–45.
- Hawkins RA, Choi Y, Huang S.C., et al. Evaluation of the skeletal kinetics of fluorine-18-fluoride ion with PET. J. Nucl. Med. 1992;33:633–642.
- Guidelines for working with laboratory animals for the staff of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University engaged in conducting preclinical trials. – Moscow. 2015. 42 pp.
- The Russian State Standard (GOST) R 53434-2009 “Principles of good laboratory practice”. – Moscow. 2010. 28 pp.
- The order No. 119n dated April 1, 2016 of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation “On approval of rules of good laboratory practice”. – Ministry of Health of the Russian Federation. 2016.
- Hellwig D, Krause B-J, Schirrmeister H, Freesmeyer M. Skelettdiagnostik Mittels ^{18}F -Natriumfluorid-PET und PET/CT. Nuklearmedizin. 2010;5:195–201. DOI: 10.3413/Nukmed-0311-10-04

For citation: Kostenikov NA, Dubrovskaya VF, Mirolyubova OYu, Klestova OV, Kovan'ko EG, Izotova NN, Ilushchenko YuR, Stanzhevsky AA. The Possibility of Using the Sodium-Fluoride, ^{18}F at Non-Neoplastic Lesions of Bone Tissue (Experimental Study). Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(1):53–56. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5a85541371b9d7.91570726