

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по науке

ФГАОУ ВО «Уральский федеральный
университет имени первого Президента
России Б. Н. Ельцина» д.ф.-м.н., проф.



Германенко А. В.

2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет
имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»,

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

Диссертация **Мохамед Хешам Махмуд Хамед** «**Дозиметрическая
оценка перспективных радиофармпрепаратов на основе ^{89}Zr и ^{177}Lu для
лучевой диагностики и терапии**» на соискание ученой степени кандидата
биологических наук по специальности 1.5.1 – Радиобиология выполнена на
кафедре экспериментальной физики Физико-технологического института
Федерального государственного автономного образовательного учреждения
высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого
Президента России Б. Н. Ельцина» (УрФУ).

Соискатель, Мохамед Хешам Махмуд Хамед, работал на кафедре
экспериментальной физики ФГАОУ ВО «Уральский федеральный
университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» в штатной
должности младшего научного сотрудника (с 11.12.2017 г. по 08.08.2018 г.) с
09.08.2018 г. по настоящее время работает в должности инженера-

исследователя на кафедре экспериментальной физики ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина». Обучался в очной аспирантуре ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по направлению подготовки 03.06.01 Физика и астрономия с 18.09.2017 г. по настоящее время (срок окончания аспирантуры – 31.08.2021 г.).

Кандидатские экзамены сданы.

Научный руководитель: Жуковский Михаил Владимирович доктор технических наук, профессор, временно исполняющий обязанности директора Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт промышленной экологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования обусловлена тем, что в современных методах диагностики и лечения онкологических заболеваний все большую роль играет использование ионизирующего излучения и, в частности, радиофармпрепаратов (РФП). Благодаря научным открытиям и технологическим достижениям были разработаны стандартизованные подходы к применению РФП как для диагностических исследований, так и для терапии злокачественных новообразований. Европейская комиссия в 2020 г. заявила, что рак считается одной из основных проблем со здоровьем, с которой сегодня сталкивается мир. Помимо радионуклидной диагностики (РНД) и радионуклидной терапии (РНТ) рака, радионуклиды используются в медицине для диагностики и лечения других заболеваний, таких как сердечно-сосудистые и заболевания головного мозга.

По сравнению с химиотерапией РНТ становится более предпочтительным видом лечения рака, поскольку введение радионуклидов минимально воздействует на другие органы и ткани, к тому же продолжительность лечения короче, чем курс химиотерапии. В ядерной медицине имеется значительное количество РФП, используемых для

визуализации различного рода патологий у пациентов. Количество и тип препаратов и используемых радионуклидов постоянно меняются, поэтому достаточно сложно вести и поддерживать единый список оценок дозовых коэффициентов для всех потенциальных РФП. При РНТ для лечения пациентов используется фармацевтический препарат с введенным в него радионуклидом накапливающийся преимущественно в опухоли и обеспечивающий в ней дозу, достаточную для гибели злокачественных клеток. Перечень радионуклидов, используемых или потенциально пригодных для применения в диагностике и терапии постоянно расширяется. Точно также постоянно расширяется перечень носителей, способных обеспечить целевую доставку радионуклида к опухоли.

Чтобы обеспечить эффективное лечение больного необходимо определить дозовую нагрузку как на очаг поражения (для достижения терапевтического эффекта), так и на здоровые органы и ткани (для обеспечения безопасности пациента). На настоящий момент одной из важнейших проблем как для РНД, так и для РНТ является оценка поглощенных доз облучения как на опухоль, так и на остальные органы и ткани. Справочные данные, представленные в Публикациях МКРЗ, охватывают достаточно ограниченный набор радионуклидов и их носителей, используемых в РНД. Для радионуклидов терапевтического направления такие данные практически отсутствуют. Актуальность выбора радионуклидов ^{89}Zr и ^{177}Lu обусловлена тем, что их производство уже налажено или к кратчайшие сроки может быть наложено на производствах Свердловской области (^{89}Zr может производиться в Циклотронном центре ядерной медицины Уральского федерального университета, а ^{177}Lu промышленно производится в Институте реакторных материалов, г. Заречный Свердловской области). На настоящий момент РФП на базе этих радионуклидов по ряду причин в России не производятся, в том числе и по причине отсутствия данных по создаваемым ими дозам на органы и ткани. Данные факторы обуславливают актуальность диссертационной работы Мохамед Хешам Махмуд Хамеда, направленной на

разработку биокинетических моделей и дозиметрических оценок перспективных радиофармпрепаратов, меченых ^{89}Zr и ^{177}Lu .

Научная новизна

Диссертация посвящена разработке биокинетических и дозиметрических моделей РФП, применяемых как для РНД (моноклональные антитела и их фрагменты), так и для РНТ (метилендиfosфонат – MDP; этилендиаминететраметилен фосфоновая кислота – EDTMP; моноклональные антитела - МАТ). В качестве радионуклида, используемого в РНД для ПЭТ визуализации рассмотрен ^{89}Zr . В качестве радионуклида терапевтического назначения рассмотрен ^{177}Lu . Биокинетические модели поведения данных радиофармпрепаратов, меченых ^{89}Zr и ^{177}Lu , ранее в научной литературе не описывались. Таюжко отсутствуют данные по дозовым коэффициентам на органы и ткани, а также на патологические очаги при использовании данных РФП. Основными положениями научной новизны диссертации Мохамед Хешам Махмуд Хамеда являются:

1. Показано, что при использовании препаратов $^{177}\text{Lu}-\text{MDP}$ и $^{177}\text{Lu}-\text{EDTMP}$ максимальная доза реализуется через 15–20 сут после инъекции по сравнению с препаратом $^{89}\text{SrCl}_2$ для которого это время составляет более 100 сут. Препарат $^{177}\text{Lu}-\text{EDTMP}$ более эффективен, чем аналогичный препарат с радионуклидом ^{153}Sm , поскольку он снижает дозовую нагрузку на красный костный мозг. Соотношение дозовых коэффициентов опухоли и органа показывает, что $^{177}\text{Lu}-\text{MDP}$ и $^{177}\text{Lu}-\text{EDTMP}$ более эффективны для радионуклидной терапии, поскольку доза на опухоль намного больше, чем доза на остальные органы и ткани (42700 и 8700 раз соответственно) по сравнению с другими радиофармацевтическими препаратами $^{153}\text{Sm}-\text{EDTMP}$ и $^{89}\text{SrCl}_2$ (среднее отношение доз опухоль ткань 2770 и 6020, соответственно).
2. Разработана биокинетическая модель поведения РФП на основе МАТ и их фрагментов, меченых ^{89}Zr и ^{177}Lu . Для наиболее облученных органов рассчитаны дозовые коэффициенты на единицу введенной активности.

Показано, что для интактных МАТ, меченых ^{89}Zr и ^{177}Lu , наиболее облучаемые органы: селезенка, печень, почки, стенка сердца, красный костный мозг и легкие; при введении фрагментов МАТ F(ab)'2, меченых ^{177}Lu : почки, селезенка, печень, стенка сердца и легкие; при введении меченых фрагментов МАТ F(ab)' – почки.

3. Смоделировано использование ритуксимаба, тегуломаба, цетуксимаба и моноклональных антител huA33, меченых радионуклидом ^{177}Lu , в качестве радиофармпрепарата для лечения различных типов опухолей. Для каждого рассмотренного РФП определены индивидуальные параметры биokinетических моделей. Рассчитаны дозовые коэффициенты для конкретных МАТ, меченых ^{177}Lu . Представлено соотношение доз в опухоли и органах и тканях. Показано, что данные РФП демонстрируют биораспределение с высоким отношением поглощенных доз опухоль/орган. Наибольшим отношением поглощенных доз опухоль/орган характеризуется МАТ цетуксимаб, меченный радионуклидом ^{177}Lu .

Научно-практическая значимость работы

Проведенные расчеты показали преимущества использования препаратов $^{177}\text{Lu-MDP}$ и $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ по сравнению с такими традиционно используемыми препаратами для паллиативной терапии болевого синдрома при костных метастазах, как $^{89}\text{SrCl}_2$ и $^{153}\text{Sm-EDTMP}$. Основным преимуществом препаратов $^{177}\text{Lu-MDP}$ и $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ является снижение дозовых нагрузок на остальные органы и ткани по сравнению с дозами на костные метастазы. Разработанные биokinетические модели для таких радиофармпрепараторов, как MDP, EDTMP, МАТ и их фрагментов могут быть использованы для расчета дозовых коэффициентов при использовании для диагностических или терапевтических целей других радионуклидов (^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{86}Y , ^{124}I , ^{166}Ho и др.) и послужить основой для разработки методических указаний по оценке доз облучения на органы и ткани при использовании различных радионуклидных препаратов. В литературе регулярно появляется

информация об использовании новых перспективных носителей радионуклидов в исследованиях на лабораторных животных. При этом данные исследований бывают достаточно подробны, чтобы на их основе можно было построить прогностическую биокинетическую модель РФП для человека и потом оценить дозы на органы и ткани, включая опухолевые ткани. Подходы, разработанные и используемые в данной работе, могут быть применены для решения данной задачи. Таким образом, направление исследований, выполненных в настоящей работе, может иметь дальнейшее перспективное развитие.

Личный участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации

Цель работы сформулирована научным руководителем, постановка задач выполнена руководителем при участии автора диссертации. Автор провел комплексный анализ опубликованных литературных данных по изучению процессов поступления, перераспределения и выведения радионуклидов из организма человека; провел значительный объем расчетов по динамике поведения радионуклидов ^{89}Zr и ^{177}Lu как при диагностическом, так и при терапевтическом применении данных радионуклидов. Для расчетов дозовых нагрузок на органы и ткани Мохамед Хешам Махмуд Хамедом были разработаны оригинальные биокинетические модели диагностических РФП, меченные ^{89}Zr (МАТ и их фрагменты), и биокинетические модели терапевтических РФП, меченные ^{177}Lu (MDP, EDTMP, МАТ). После этого автором диссертационной работы были сделаны расчеты доз на органы и ткани для рассматриваемых РФП, а также сделано сопоставление с дозами, обусловленными уже используемыми в медицинской практике РФП ($^{89}\text{SrCl}_2$ и $^{153}\text{Sm-EDTMP}$). Личный вклад автора в диссертационном исследовании составил не менее 80 %. Материалы диссертационной работы были лично представлены автором на многочисленных профильных международных и российских конференциях. Мохамед Хешам Махмуд Хамед самостоятельно готовил научные публикации, вел переписку с редакциями и рецензентами.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций

Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне с использованием современных методов исследований, расчетов и анализа. Полнота и объем материала в достаточной мере обусловливают выводы, вытекающие из полученных соискателем результатов и отвечающие на поставленные в диссертации задачи. Научные положения и выводы четко обоснованы и логично вытекают из данных, полученных автором. Все полученные результаты были представлены для опубликования в ведущих профильных журналах, прошли независимое рецензирование и не вызывают сомнений.

Степень достоверности результатов работы

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием независимых исходных данных по поведению РФП, меченых ^{89}Zr и ^{177}Lu , в организме лабораторных животных и человека, использованием стандартных прикладных программных пакетов, рекомендованных МКРЗ для расчетов доз внутреннего облучения, согласованность полученных расчетных значений поглощенных доз в органах и тканях с ограниченными данными клинических исследований, опубликованных в научной литературе.

Полнота опубликования в печати

По материалам диссертационной работы опубликовано 8 работ в журналах, входящих, входящих в список ВАК Минобрнауки России. При опубликовании научных работ Мохамед Хешам Махмуд Хамед указывал свои фамилию и имя как Zakaly Hesham M. N. или Zakaly H. M. N. (подтверждение прилагается).

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК:

1. Mostafa M.Y.A. Assessment of exposure after injection of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled intact monoclonal antibodies and their fragments into humans / M. Y. A. Mostafa,

- H. M. H. Zakaly**, M. Zhukovsky // Radiol. Phys. Technol. – 2019. – V. 12. – P. 96–104. (Web of Science, Scopus).
2. **Zakaly H. M. H.** Internal Dosimetry assessment for monoclonal antibodies and antibody fragments labeled by Lutetium-177 / **H. M. H. Zakaly**, M. Y. A. Mostafa, M. Zhukovsky // Journal of Physics: Conference Series. – 2019. – V. 1353 – № 12078. (Scopus).
 3. **Zakaly H. M. H.** Dosimetry Assessment of Injected ^{89}Zr -Labeled Monoclonal Antibodies in Humans / **H. M. H. Zakaly**, M. Y. A. Mostafa, M. Zhukovsky // Radiat. Res. – 2019. – V. 191. – P. 466–474. (Web of Science, Scopus).
 4. **Zakaly H. M. H.** Radiopharmaceutical dose distribution in different organs and tissues for Lu-177 with different carrier / **H. M. H. Zakaly**, M. Y. A. Mostafa, M. V. Zhukovsky // AIP Conference Proceedings. – 2019. – V. 2174. – № 20029. (Web of Science, Scopus).
 5. **Zakaly H. M. H.** Comparative studies on the potential use of ^{177}Lu -based radiopharmaceuticals for the palliative therapy of bone metastases / **H. M. H. Zakaly**, M. Y. A. Mostafa, D. Deryabina, M. Zhukovsky // Int. J. Radiat. Biol. – 2020. – V. 96. – P. 779–789. (Web of Science, Scopus).
 6. **Zakaly H. M. H.** Internal dosimetry modelling for ^{89}Zr -labelled chimeric monoclonal antibody U36 based on real clinical results / **H. M. H. Zakaly**, M. Y. A. Mostafa, M. Zhukovsky // AIP Conference Proceedings. – 2020. – V. 2313. – № 20011. (Web of Science, Scopus).
 7. **Zakaly H. M. H.** Biokinetic modelling of ^{89}Zr -labelled monoclonal antibodies for dosimetry assessment in humans / **H. M. H. Zakaly**, M. Y. A. Mostafa, M. Zhukovsky // Int. J. Radiat. Res. – 2020. – V. 18. – P. 825–833. (Web of Science, Scopus).
 8. **Zakaly H.M.H.** Comparative study on application of ^{177}Lu -labeled rituximab, tetulomab, cetuximab and huA33 monoclonal antibodies to targeted radionuclide therapy / **H. M. H. Zakaly**, M. Y. A. Mostafa, S. Dzholumbetov, S. A. M. Issa, H. O. Tekin, R. U. Erdemir, M. Zhukovsky // Biomed. Phys. Eng. Express. – 2020. – V. 7. – №. 15015 (Web of Science, Scopus).

Публикации в других научных изданиях

1. Zhukovsky M.V. dose coefficients for monoclonal antibodies and antibody fragments labeled by zirconium-89 / M. V. Zhukovsky, H. M. H. Zakaly // RAD Assoc. J. – 2019. – V. 3. – P. 152–158. (Google Scholar).
2. **Zakaly H. M. H.** Labeling of ethylenediamine tetramethylene phosphonate with ^{153}Sm and ^{177}Lu ,Comparison Study / **H. M. H. Zakaly**, M. Y. A. Mostafa, M. Zhukovsky // Asia-Pacific J. Oncol. – 2020. – V. 1. – P. 1–7. (Google Scholar).
3. **Zakaly H. M.** Two labeled EDTMP radiopharmaceuticals with Sm-153 and Lu-177 for human bone radiotherapy / **H. M. Zakaly**, M. Y. A. Mostafa, M. Zhukovsky // RAP 2019 Conference Proceedings. – 2020. – V. 4. – P. 36–40. (Google Scholar).

Основные положения и результаты диссертационной работы представлялись и докладывались на следующих научно-практических конференциях:

- V International Young Researchers Conference Physics, Technologies and Innovation, 14–18 May 2018, Yekaterinburg, Russian Federation;
- Sixth International Conference On Radiation In Various Fields Of Research, 18–22 June. 2018, Ohrid, Macedonia;
- Seventh International Conference On Radiation In Various Fields Of Research, 10–14 June.2019, Herceg Novi, Montenegro;
- VI International Young Researchers Conference Physics, Technologies and Innovation, Yekaterinburg, Russian Federation 2019;
- International Conference "High-tech and Innovations in Research and Manufacturing" 6 May 2019, Krasnoyarsk, Russian Federation;
- International Conference on Radiation Applications in Physics, Chemistry, Biology, Medical Sciences, Engincring and Environmental Sciences, 16–19 September 2019, Belgrade, Serbia;
- VII International Youth Scientific Conference Physics. Technology. Innovations. 18–22 May 2020, Yekaterinburg, Russian Federation.

Первичная информация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию. Присвоение пометки «Для служебного пользования не является необходимым. При выполнении диссертационной работы Мохамед Хешам Махмуд Хамеда исследования, опыты или эксперименты на людях или животных не проводились. В связи с этим заключение Комитета по этике по данной диссертационной работе не требуется.

Заключение

Диссертационная работа Мохамед Хешам Махмуд Хамеда на тему «Дозиметрическая оценка перспективных радиофармпрепаратов на основе ^{89}Zr и ^{177}Lu для лучевой диагностики и терапии» соответствует всем требованиям пп. 9–11 и п.14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Диссертация не содержит заимствованного материала без ссылки на автора.

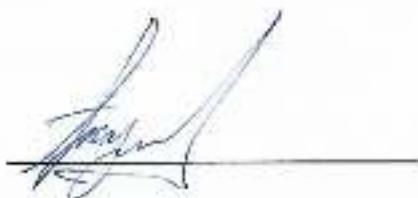
Диссертация Мохамед Хешам Махмуд Хамеда на тему «Дозиметрическая оценка перспективных радиофармпрепаратов на основе ^{89}Zr и ^{177}Lu для лучевой диагностики и терапии» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1. – Радиобиология.

Заключение принято на расширенном научном семинаре кафедры экспериментальной физики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина» с привлечением специалистов Федерального государственного бюджетного

учреждения науки Институт промышленной экологии Уральского отделения Российской академии наук.

Присутствовало на заседании 17 человек в том числе: докторов технических наук – 2, докторов физико-математических наук – 3, кандидатов биологических наук – 1, кандидатов физико-математических наук – 7. Результаты голосования: «за» – 17, «против» – нет, «воздержались» – нет. Решение принято единогласно (протокол № 4 расширенного научного семинара кафедры экспериментальной физики от 03.06.2021 г.)

Председатель семинара – Пустоваров В. А.,
доктор физ.-мат. наук, профессор кафедры
экспериментальной физики



Ученый секретарь кафедры
экспериментальной физики
Малкова И. А.

