

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФБУН НИИРГ им. П.В. Рамзаева

доктор медицинских наук, профессор,

академик РАН

Романович Иван Константинович



*и. к.*

«31» 03 2022 года

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Мохамед Хешам

Махмуд Хамеда на тему «Дозиметрическая оценка перспективных  
радиофармпрепаратов на основе  $^{89}\text{Zr}$  и  $^{177}\text{Lu}$  для лучевой диагностики и  
терапии», представленной на соискание ученой степени кандидата  
биологических наук по специальности 1.5.1 – Радиобиология

**Актуальность работы.** В последние десятилетия в развитых странах наблюдается существенное увеличение роли онкологических заболеваний в общей структуре заболеваемости и смертности. Связано это не столько с ухудшением экологической обстановки (во многом она существенно улучшилась по сравнению с XIX и XX веками) сколько с существенным увеличением ожидаемой продолжительности жизни. В связи с этим существенно возросла роль различных методов диагностики и терапии злокачественных новообразований. Перечень этих методов весьма широк. В них традиционно входят и рентгенодиагностика, и оперативное лечение, и химиотерапия. Однако, в течение последних десятилетий все большую роль начинают играть методы ядерной медицины – радионуклидная диагностика (РНД) и радионуклидная терапия (РНТ). Методы РНД позволяют получить детальную информацию о локализации опухоли и ее размерах. Методы РНТ позволяют обеспечить адресную доставку радионуклида к опухоли в результате чего основная поглощенная доза реализуется в злокачественных клетках при, в идеальном случае, минимальной радиационной нагрузке на здоровые органы и ткани. В настоящее время промышленность Российской Федерации способна в относительно короткие сроки обеспечить производство

ДАТА	04.04.2022
КОЛ-ВО ЛИСТОВ:	6
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ	
им. А.И. Бурназяна ФМБА России	

современных радиофармпрепаратов (РФП), используемых как в РНД, так и в РНТ. Для этого в России имеется ряд циклотронных центров и исследовательских ядерных реакторов, способных обеспечить наработку ключевых радионуклидов, используемых в медицинских целях. К сожалению, идеальные случаи распределения дозовых нагрузок между опухолевыми тканями и здоровыми органами реализуются далеко не всегда. В связи с этим необходимо оценить дозовые коэффициенты на опухоль и остальные органы и ткани при рассмотрении потенциального использования нового радиофармпрепарата как для целей РНД, так и для целей РНТ. Это необходимо как для реального определения применимости данного типа радиофармпрепарата для специфического применения (РНД или РНТ), но и для выполнения формальных требований по оценке дозовых коэффициентов для органов и тканей при введении данного радиофармпрепарата в организм пациента. В связи с этим, диссертационная работа Мохамед Хенам Махмуд Хамеда, посвященная оценке дозовых коэффициентов РФП, предназначенных для паллиативной терапии костных метастазов, а также РФП на основе моноклональных антител (МАТ), имеющих как диагностическое, так и терапевтическое значение, представляется, несомненно, актуальной.

Целью работы, как это следует из текста диссертации, является оценка доз в опухолевых и здоровых тканях при использовании перспективных радиофармпрепаратов, меченых радионуклидами  $^{89}\text{Zr}$  и  $^{177}\text{Lu}$ , для обоснования оптимальных условий радионуклидной диагностики и терапии. В рассматриваемой диссертационной работе для достижения данной цели был решен ряд самостоятельных задач, направленных на единый конечный результат. В ходе выполнения диссертационной работы:

1. были предложены биokinетические модели терапевтических РФП, меченых  $^{177}\text{Lu}$  (метилендиfosфонат – МДР; этилендиаминтетраметилен фосфоновая кислота – ЕДТМР; моноклональные антитела), с учетом возможного перераспределения радионуклида за счет накопления в опухоли;
2. были предложены биokinетические модели диагностических РФП, меченых  $^{89}\text{Zr}$  (моноклональные антитела (МАТ) и их фрагменты);

3. рассчитаны дозовые коэффициенты на опухоль и здоровые органы и ткани при использовании указанных выше диагностических и терапевтических РФП;
4. верифицированы полученные оценки дозовых коэффициентов путем сравнения с независимо опубликованными в научной литературе клиническими данными.

В ходе выполнения работы потребовалось разработать подходы к определению параметров биокинетических моделей поведения РФП в организме человека на основе клинических и лабораторных данных и корректной оценки дозовых коэффициентов. Все данные задачи, направленные на решение общей задачи, были успешно решены.

**Научная новизна рассматриваемой диссертационной работы обусловлена получением новых знаний о формировании дозовых нагрузок на органы и ткани человека при использовании РФП, меченых перспективными для целей лучевой диагностики и терапии радионуклидами  $^{89}\text{Zr}$  и  $^{177}\text{Lu}$ . В ходе выполнения диссертационной работы были разработаны оригинальные биокинетические модели поведения РФП, меченых  $^{89}\text{Zr}$  и  $^{177}\text{Lu}$ . Для биокинетических моделей  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP и  $^{177}\text{Lu}$ -MAT выполнено удачное сочетание анализа клинических данных, относящихся к прямой биокинетике РФП в организме человека, с лабораторными данными, полученными при экспериментах с подозрительными животными. В результате полученные дозиметрические оценки дозовых коэффициентов на органы и ткани, включая опухоль, имеют более высокую степень обоснования. Разработка биокинетических моделей РФП для паллиативного лечения костных метастазов позволила оценить динамику накопления поглощенной дозы как в основном органе-мишени – опухоли, так и в остальных органах и тканях. На основании данных расчетов сделаны выводы о перспективности различных видов РФП для паллиативного лечения костных метастазов.**

**Теоретическое и практическое значение работы.** Теоретическое значение работы в первую очередь обусловлено детальной проработкой подходов к созданию биокинетических моделей поведения РФП в организме человека. Разработанные подходы

к предварительным оценкам параметров биокинетических моделей могут быть использованы при анализе многочисленных данных по экспериментах на лабораторных животных для перехода к оценкам, касающимся человека. Даже предварительные оценки могут играть существенную роль при выборе потенциального перспективного РФП как для целей РНД, так и для целей РНТ.

Практическая значимость диссертационной работы Мохамед Хешам Махмуд Хамеда обусловлена результатами прямых дозиметрических оценок широкого ряда РФП, меченых радионуклидами  $^{90}\text{Zr}$  и  $^{177}\text{Lu}$ , используемых как в РНД, так и в РНТ. Можно надеяться, что эти оценки будут способствовать продвижению данных радиофармпрепаратов на внутренний рынок Российской Федерации.

**Содержание работы.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка сокращений, списка использованных источников из 188 наименований. Работа изложена на 145 страницах, содержит 19 таблиц и 40 рисунков. Во введении обоснована актуальность темы исследования, цель и задачи работы, основные защищаемые положения, научная новизна и практическая значимость. В первой главе приведен обзор литературных данных по характеристикам радионуклидов  $^{90}\text{Zr}$  для применения в ПЭТ визуализации опухолей и  $^{177}\text{Lu}$ , используемого в лучевой терапии. Сформулированы основная цель и задачи диссертационного исследования. Во второй главе рассмотрены методы построения биокинетических моделей и расчета доз облучения. Описаны подходы, используемые для переноса данных по биокинетике РФП, полученных на лабораторных животных, на человека. Дано описание программных пакетов, используемых в диссертационной работе. В третьей главе приведен теоретический анализ использование перспективных радиофармпрепаратов для паллиативной терапии костных метастазов  $^{177}\text{Lu-MDP}$  и  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  разработаны соответствующие биокинетические модели. Для данных моделей и традиционных препаратов  $^{90}\text{SrCl}_2$  и  $^{133}\text{Sm-EDTMP}$  проведено сравнение доз в органах и тканях и отношений к поглощенным дозам в опухоли. Показано преимущества РФП, меченых  $^{177}\text{Lu}$ .

В четвертой главе предложены биокинетические и дозиметрические модели МАТ и их фрагментов, меченых  $^{90}\text{Zr}$  и  $^{177}\text{Lu}$ . Сделано сравнение предложенной

модели с результатами расчетов для  $^{199}\text{Tc}$  по данным Публикации МКРЗ 128. Проведено сравнение расчетных значений поглощенных доз в органах и тканях с ограниченным рядом значений, полученных при клинических исследованиях. Проведены расчеты динамики конкретных МАТ для оценки поглощенных доз в опухоли. Построена модифицированная модель поведения МАТ, меченых  $^{177}\text{Lu}$ . Для четырех моноклональных антител, меченых  $^{177}\text{Lu}$  проведены расчеты динамики радионуклида и рассчитаны поглощенные дозы в опухоли, органы и ткани, а также их отношение. В конце работы сформулированы основные выводы.

Принципиальных замечаний по тексту диссертационной работы работы Мохамед Хешам Махмуд Хамеда не имеется. Вместе с тем при ознакомлении с текстом диссертационной работы возник ряд вопросов и замечаний частного характера:

1. В работе отсутствуют собственные исходные данные автора, предлагаемые автором модели и расчеты построены на результатах опубликованных исследований других авторов.
2. В работе не учитывается нестабильность радиофармпрепаратов, специфичная для рассматриваемых соединений с  $^{177}\text{Lu}$  и  $^{89}\text{Zr}$  в организме человека. Высвобождение радионуклида из соединения изменит его распределение в организме, что приведет к изменению дозы в органах и тканях.
3. Для терапевтических радиофармпрепаратов, меченых  $^{177}\text{Lu}$  приведены оценки эффективных доз (таблицы 3.9 и 4.8, рисунок 4.16). Однако оценивать эффективную дозу пациента при терапевтическом применении любого вида излучения неправильно, т.к. понятие эффективной дозы было введено для оценки отдаленных последствий облучения человека в малых дозах. Малые дозы подразумевают, что они не могут оказать детерминированные эффекты, т.е. вызвать лучевое поражение каких-либо тканей. Цель радионуклидной терапии обратная – вызвать гибель опухолевой ткани, поэтому лучевое воздействие при терапии описывается поглощенными дозами в отдельных органах и тканях.

4. Поглощенная доза измеряется в Гр, эффективная доза измеряется в Зв.

Допущены множественные ошибки при представлении доз:

- в таблицах 3.8, 3.9 представлены поглощенные дозы в органах и тканях, вместо Гр указаны Зв;
- на рисунках 4.4, 4.10, 4.11, 4.12, 4.13, 4.16 и в таблицах 4.3, 4.8 представлены эффективные дозы, вместо Зв указаны Гр.

### **Заключение**

По актуальности темы, научной новизне и практической значимости докторская работа Мохамед Хешам Махмуд Хамеда на тему «Дозиметрическая оценка перспективных радиофармпрепаратов на основе  $^{89}\text{Zr}$  и  $^{177}\text{Lu}$  для лучевой диагностики и терапии» полностью соответствует 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 докторским диссертациям, а ее автор, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 – Радиобиология.

Научный сотрудник лаборатории радиационной гигиены медицинских организаций

кандидат технических наук

Чипига Лариса Александровна

«31» 03 2022 г.

Подпись Чипига Ларисы Александровны заверяю

Ученый секретарь ФБУН НИИРГ им. П.В. Рамзаева

доктор медицинских наук, член



Омельчук Василий Владимирович

Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН НИИРГ им. П.В. Рамзаева).

Web-сайт: [rhn.iiirg.ru](http://rhn.iiirg.ru)

Адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д.8

Телефон: (812) 233-53-63