

ОТЗЫВ

официального оппонента, кандидата биологических наук Романова Сергея Анатольевича, на диссертационную работу Мохамед Хешам Махмуд Хамеда «Дозиметрическая оценка перспективных радиофармпрепараторов на основе ^{89}Sr и ^{177}Lu для лучевой диагностики и терапии», представленную на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 – Радиобиология

Актуальность диссертационной работы. На протяжении всего развития человеческой цивилизации средняя продолжительность жизни людей ограничивалась различными факторами. В средние века это были преимущественно голод и массовые пандемии (чума, холера, оспа). Проблема смертности от инфекционных заболеваний являлась доминирующей примерно до середины XX века – до открытия и начала массового использования антибиотиков. В последующие годы существенную роль в ограничении продолжительности жизни играли сердечно-сосудистые заболевания. Однако в результате развития методов ранней диагностики, профилактики, массового внедрения методов аортокоронального шунтирования смертность от сердечно сосудистых заболеваний в развитых странах существенно снизилась, что привело к заметному увеличению средней продолжительности жизни. При этом на первый план неизбежно вышла заболеваемость и смертность от онкологических заболеваний развивающихся, как правило, в относительно старшем возрасте. На решение проблемы диагностики и лечения онкологических заболеваний в последние годы уделяется все больше и больше усилий. В решении проблем борьбы с онкологическими заболеваниями, паряду с другими методами, существенную роль играет радионуклидная диагностика (РНД) и радионуклидная терапия (РНТ). Развитие этих направлений обусловлено несомненными успехами как в методах получения радионуклидов, максимально отвечающих целям РНД и РНТ, так и средствах их адресной доставки (белков, пептидов, остеотропных комплексов, моноклональных антител и т. д.). Следует признать, что диапазон реально используемых радионуклидов в России относительно невелик. Для диагностики в основном используются нуклиды ^{18}F , ^{99m}Tc , ^{111}In . Для терапевтических целей, как правило, применяется ^{89}Sr и ^{131}I , имеющие весьма ограниченную область применения. Использование других радионуклидов в сочетании с различными носителями в клинической практике в Российской Федерации распространено крайне мало. Применение новых инновационных методов РНД и РНТ кроме чисто технических аспектов

ВХОДНЫХ	7663
ДАТА	23 МАР 2022
КОЛ-ВО ЛИСТОВ:	7
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России	

сталкивается и с юридическими сложностями. Для введения в клиническую практику новых радиофармпрепаратов (РФП) необходимо максимально точно оценить поглощенные дозы не только на целевую ткань – опухоль, но и на остальные органы и ткани пациента. При этом особое внимание должно уделяться препаратам и радионуклидам, используемым в РНТ, поскольку в этом случае поглощенные дозы на критические органы, в первую очередь красный костный мозг, могут быть весьма значительны. К сожалению, подробные оценки поведения РФП, перспективных для целей РНД и РНТ и меченых новыми для медицинской практики радионуклидами, в научной литературе немногочисленны. В основном доминируют публикации по исследованиям РФП на лабораторных животных, в основном на мышах. Поэтому диссертационная работа Мохамед Хешам Махмуд Хамеда, посвященная построению расширенных биокинетических моделей и дозиметрическим оценкам применения современных РФП, меченых перспективными радионуклидами 99m Zr и 177 Lu представляется, несомненно, актуальной.

Научная новизна и обоснованность пунктов защищаемых положений. В диссертационной работе Мохамед Хешам Махмуд Хамеда соответствующие пункты научной новизны и защищаемых положений находятся в тесной взаимосвязи и поэтому представляются целесообразным рассмотреть их в совокупности.

Первый пункт научной новизны и соответствующее ему защищаемое положение посвящены проблеме использования препаратов метилендиfosфоната (MDP) и этилендиаминтетраметилен фосфоновой кислоты (EDTMP), меченых 177 Lu, для паллиативной терапии костных метастазов. До настоящего момента препараты на основе MDP с использованием радионуклида 99m Tc применялись исключительно для диагностики костных метастазов. Использование 177 Lu-MDP в клинической практике до сих пор не ведется. В диссертационной работе на основании опубликованных данных была построена биокинетическая модель поведения 177 Lu-MDP при его введении в организм. Следует отметить, что в данной модели учтено, что ~1 % 177 Lu попадает в организм в ионной форме и эта доля активности имеет иную биокинетику, чем основной препарат. Научная новизна данной модели, во многом основанной на данных Публикации МКРЗ 128, заключается в том, что она позволяет оценить не только полную кумулятивную

активность нуклида в опухолевой ткани и остальных органах, но и динамику ее накопления. Для препарата ^{177}Lu -EDTMP данные по клиническому применению также отсутствуют. Ограничные данные по использованию ^{153}Sm -EDTMP фактически не позволяли сделать развернутой оценки динамики препарата в организме. Разработанная в рассматриваемой диссертационной работе биокинетическая модель ^{177}Lu -EDTMP является удачным сочетанием анализа клинических данных и данных по экспериментам на лабораторных животных. В результате в разработанную модель было добавлено не менее шести критических органов, что существенно повысило точность дозиметрических оценок. Разработанные биокинетические модели позволили ранжировать препараты ^{177}Lu -EDTMP, ^{153}Sm -EDTMP, ^{177}Lu -MDP и традиционно применяемый $^{89}\text{SrCl}_2$, по уровням дозовой нагрузки на органы и ткани, по отношению поглощенных доз опухоль/ткань и по динамике накопления поглощенной дозы в опухолевой ткани, что является новым в научном отношении. Корректность разработанной модели для ^{177}Lu -EDTMP подтверждается сопоставлением расчетов, выполненных с ее использованием, с прямыми дозиметрическими оценками для ограниченного набора органов и тканей, выполненных в ряде работ с использованием программного продукта OLINDA 1.1.

Второй пункт научной новизны и второе защищаемое положение посвящены разработке биокинетических моделей моноклональных антител (МАТ), меченых ^{89}Zr , применяемых в диагностических целях. На первом этапе работы такой компартмент, как «опухоль» не рассматривался. На начальном этапе работы была построена биокинетическая модель поведения МАТ и их фрагментов, меченых ^{89}Zr , и сделаны предварительные дозиметрические оценки поглощенных доз на органы и ткани, уже сами по себе обладающие научной новизной. Особенностью модели был учет статичий в поведении ^{89}Zr при его обратном переходе из органа в кровь при биодеструкции МАТ. Далее, с использованием данных клинических исследований различных авторов по динамике радионуклидов в органах и тканях, изначальная модель была существенно модифицирована за счет включения в нее таких органов, как легкие, костная ткань, щитовидная железа и сердечная стенка. При этом, вместо усредненных констант переходов были определены константы переходов для конкретных МАТ, а именно для панитумумаба и сMab U36. Полученные результаты обладают несомненной

научной новизной. Как и в случае с препаратами для паллиативной терапии костных метастазов, корректность разработанных моделей подтверждается сопоставлением расчетов, выполненных с их использованием, с прямыми дозиметрическими оценками для ограниченного набора органов и тканей, выполненных в одной из цитируемых работ с использованием программного продукта OLINDA 1.1. Для первоначальной биокинетической модели МАТ и их фрагментов сделаны расчеты дозовых коэффициентов при мечении МАТ радионуклидом ^{177}Lu .

Третий пункт научной новизны и третье защищаемое положение посвящены возможности применения таких МАТ, как ритуксимаб, тетуломаб, цетуксимаб и huA33, меченых радионуклидом ^{177}Lu , в качестве радиофармпрепарата для лечения различных типов опухолей. Научная новизна данной части работы заключается в разработке биокинетической модели МАТ, меченых ^{177}Lu , включающей в себя опухоль, и определении констант модели на основании табличных или графических данных по активности нуклида в органах и тканях, включая опухоль, в различные моменты времени после введения РФП. Характерной особенностью рассматриваемой задачи являлась необходимость перехода от кумулятивной активности нуклида в органах и тканях подопытного лабораторного животного к кумулятивной активности, а, затем, к поглощенным дозам в органах и тканях человека. Представленные данные получены впервые и обладают необходимым уровнем научной новизны.

Для МАТ, меченых как ^{89}Zr , так и ^{177}Lu определены дозовые коэффициенты на все жизненно важные органы и ткани, выделены наиболее облучаемые органы, важные с точки зрения обеспечения безопасности пациента, в особенности при проведении РНТ.

Обоснованность защищаемых положений обусловлена подтверждением использованием при анализе независимых научных источников, описывающих поведение РФП, меченых ^{89}Zr и ^{177}Lu , в организме лабораторных животных и человека. Также она обусловлена использованием хорошо зарекомендовавших и широко применяемых в научном мире прикладных программных пакетов, рекомендованных МКРЗ для расчетов доз внутреннего облучения, согласованностью полученных расчетных значений поглощенных доз в органах и тканях с ограниченными данными клинических исследований.

Практическая значимость диссертационной работы Мохамед Хешам Махмуд Хамса определяется двумя факторами. Во-первых, в работе получены расчетные значения дозовых коэффициентов на органы и ткани при использовании таких РФП, как ^{177}Lu -EDTMP, ^{177}Lu -MDP и моноклональные антитела, меченные ^{89}Zr и ^{177}Lu . Показана потенциальная перспективность и преимущества использования данных препаратов по сравнению с препаратами $^{89}\text{SrCl}_2$ и ^{153}Sm -EDTMP уже нашедшими свое применение в клинической практике. Во-вторых, разработанные в диссертационной работе подходы могут быть применены для разработки и создания биokinетических моделей РФП на основе других типов МАТ, для которых имеется достаточное количество научных данных по поведению радиофармпрепарата в организме лабораторных животных. Кроме того, необходимо принимать во внимание, что данные РФП строятся по схеме «радионуклид» \rightarrow «хелат» \rightarrow «МАТ». При этом биokinетика РФП будет определяться звеном «МАТ», а радиационное воздействие – звеном «радионуклид». Для элементов, близких по химическим свойствам рассмотренным ^{89}Zr и ^{177}Lu , замена одного нуклида другим (в первую очередь РЗЭ) не будет представлять существенной технической проблемы, а в результате может быть получен РФП с новыми уникальными свойствами.

Полнота представления основных результатов диссертации в рецензируемых научных изданиях и конференциях. Основные результаты диссертации опубликованы в 12 научных работах, в том числе в 9 статьях в рецензируемых научных журналах, входящих в системы индексирования Web of Science и Scopus. Среди статей в рецензируемых научных журналах можно отметить статьи в таких авторитетных журналах, как International Journal Radiation Biology, Radiation Research, Applied Radiation and Isotopes, входящих в первую и вторую квартилы системы индексирования Web of Science. Материалы диссертационной работы представлены на многочисленных конференциях, в том числе и зарубежных.

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, сформулированы

цель и задачи работы, представлены основные защищаемые положения, научная новизна и практическая значимость.

В **первой главе** приведен обширный обзор литературных данных по историческим аспектам лучевой терапии, основным принципам дозиметрии внутреннего облучения, моделям организма человека, используемым для расчета дозы на органы и ткани в ядерной медицине, радиофармпрепаратах, используемых как в диагностику, так и терапии злокачественных новообразований. Рассмотрены характеристики радионуклидов ^{89}Zr для применения в ПЭТ визуализации опухолей и ^{177}Lu и других лантаноидов, используемых в лучевой терапии. На основании обзора сформулированы основная цель и задачи диссертационного исследования.

Во **второй главе** рассмотрены используемые в работе подходы и методы построения биокинетических моделей и расчета доз облучения. Описаны источники научной информации по поведению РФП в организме человека и лабораторных животных. Подробно представлены подходы, используемые для корректного переноса данных по биокинетике РФП, полученных на лабораторных животных, на человека. Данные характеристики специализированных программных пакетов, используемых в диссертационной работе. Для расчетов динамики радионуклидов по разработанным биокинетическим моделям использован хорошо зарекомендовавший себя в течение уже двух десятилетий пакет WinAct. Для расчетов поглощенных доз на органы и ткани по рассчитанным значениям кумулятивной активности использован современный программный пакет IDAC-Dose 2.1.

В **третьей главе** приведен теоретический анализ использования перспективных радиофармпрепаратов для паллиативной терапии костных метастазов – метилендиfosфоната (MDP) и этилендиаминтетраметилен фосфоновой кислоты (EDTMP), меченых ^{177}Lu . Представлены используемая биокинетическая модель ^{177}Lu -MDP, а также разработанная на основе клинических и лабораторных данных, представленных в литературе, биокинетическая модель ^{177}Lu -EDTMP. Для данных моделей и препаратов $^{89}\text{SrCl}_2$ и ^{153}Sm -EDTMP уже нашедших свое применение в клинической практике проведены сопоставительные расчеты дозовых нагрузок на органы и ткани, отношений поглощенных доз опухоль/ткань и динамики накопления поглощенной дозы в опухолевой ткани. Показаны преимущества РФП, меченых ^{177}Lu .

В четвертой главе представлены результаты разработки биокинетических и дозиметрических моделей для моноклональных антител и их фрагментов, меченых ^{89}Zr и ^{177}Lu . Для верификации исходной разработанной модели на начальном этапе выполнено сопоставление расчетов дозовых коэффициентов, выполненных по различным подходам, для моноклональных антител и их фрагментов, меченых $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Сопоставление расчетных данных со справочными значениями, приведенными в Публикации 128 МКРЗ показало хорошее согласие и подтвердило корректность используемых моделей. В дальнейшем исходная модель была существенно дополнена данными клинических исследований. В главе представлено сопоставление расчетных значений поглощенных доз на органы и ткани с ограниченным набором значений, полученных в результате клинических исследований.

Во второй части четвертой главы были выполнены расчеты динамики МАТ, меченых ^{177}Lu , с использованием биокинетических моделей для интактных МАТ и их фрагментов. Далее были сделаны расчеты динамики конкретных МАТ для оценки поглощенных доз на основной объект, представляющий интерес, – опухоль. Построена модифицированная модель поведения МАТ, меченых ^{177}Lu . При расчетах, при переходе от данных по лабораторным животным к человеку, приняты во внимание различия в массах органов и тканей. Для четырех моноклональных антител, меченых ^{177}Lu – ритуксимаба, тетуломаба, цетуксимаба и huA3, были проведены расчеты динамики радионуклида и рассчитаны поглощенные дозы на опухоль, органы и ткани, а также их отношение. В конце работы сформулированы основные выводы.

Представленные в диссертационной работе данные и результаты демонстрируют, что ее автор хорошо разобрался в проблеме исследования, умеет анализировать и сопоставлять данные, относящиеся к решаемой задаче, владеет современными методами вычислений и обработки данных. Диссертация изложена логично структурирована, написана понятным и грамотным языком, а представленные в ней материалы полностью обосновывают основные положения, выносимые автором на защиту. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

При ознакомлении с текстом диссертационной работы Мохамед Хешам Махмуд Хамеда возник ряд вопросов и замечаний.

1. В диссертационной работе на стр. 72 упоминается, что: «*В работе было принято, что поглощение в патологическом участке костной ткани составляет 20 % от доли вещества, депонирующегося в здоровом скелете. Масса метастазов была принята равной 20 г*». Таюже на стр. 118, где рассматриваются различные солидные опухоли, говорится, что расчеты проводятся «*на опухоль объемом 1 см³*». Судя по всему, это некоторая экспертная оценка, поскольку на практике эти параметры могут изменяться в значительных пределах. Каким образом может повлиять на результаты радионуклидной терапии изменение массы солидной опухоли и/или доли активности, переходящей в костные метастазы? Имеется ли техническая или диагностическая возможность определения этих параметров?
2. В главе 4 исходная биокинетическая модель МАТ, меченых ^{89}Zr , базирующаяся на достаточно простой модели Публикации МКРЗ 128 была очень существенно модифицирована с использованием клинических данных. Остается неясным, почему в диссертационной работе рассматриваются две похожих, но различающихся модели, когда более логично было бы объединить их в одну?
3. В таблице 4.4 приводится сопоставление дозовых коэффициентов на органы и ткани, рассчитанных по разработанным моделям с дозовыми коэффициентами, рассчитанными на основании прямых измерений активности в органах и тканях при помощи программы OLINDA 1.1. В целом наблюдается хорошее согласие данных расчетов по биокинетическим моделям с клиническими данными за исключением дозовых коэффициентов на красный костный мозг, которые различаются на порядок величины. Чем можно объяснить такое различие?
4. При рассмотрении наиболее простых биокинетических моделей, основывающихся на данных Публикации 128 МКРЗ, рассмотрены не только интактные МАТ, но и фрагменты антител F(ab)'2 и F(ab)'. Однако, при дальнейшей модификации и усложнении моделей все внимание было удалено исключительно интактным МАТ. Чем это было обусловлено?

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не ставят под сомнение научную значимость этой работы, полностью соответствующей требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

критериям актуальности, научной новизны, обоснованности и достоверности выводов 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 диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а ее автор Мохамед Хешам Махмуд Хамед заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 – Радиобиология.

Официальный оппонент: 
 кандидат биологических наук,
 специальность 03.01.01 – Радиобиология,
 исполняющий обязанности директора
 Федерального государственного
 бюджетного учреждения науки
 «Южно-Уральский институт биофизики»
 Федерального медико-биологического агентства

Романов Сергей Анатольевич,

Адрес организации: 456783, Челябинская обл., г. Озерск, Озерское шоссе, д.19.
 E-mail: subi@subi.su. Телефон +7 (35130) 7-58-52 Факс +7 (35130) 7-25-50

«21» июня 2022 г.

Подпись кандидата биологических наук Романова С.А. заверяю

Ученый секретарь ФГБУН ЮУРИБФ ФМБА России

«19» июня 2022 г.



Кочева

Кочева А.Б.