

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора биологических наук

Шишкиной Елены Анатольевны

на диссертационную работу Мохамед Хешам Махмуд Хамеда «Дозиметрическая оценка перспективных радиофармпрепаратов на основе  $^{89}\text{Zr}$  и  $^{177}\text{Lu}$  для лучевой диагностики и терапии», представленную на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 – радиобиология

**Актуальность темы.** Еще в прошлом веке при лечении больных с множественными костными метастазами было предложено использовать радионуклидную терапию на основе  $^{32}\text{P}$  и  $^{89}\text{Sr}$ . Изначально радионуклидные методы обладали высокой миелотоксичностью. Развитие теоретических знаний о биораспределении радионуклидов и их соединений, технологий наработки радионуклидов, методов детектирования и визуализации, а также производства препаратов селективного действия привело к бурному развитию ядерной медицины, которая сегодня применяется не только для паллиативной помощи, но и для диагностики и лечения различного типа опухолей. При этом, совершенствование радионуклидных методов в настоящее время связано в основном не с техникой (оборудование и компьютерные программы) а с проектированием, синтезом и внедрением высокоэффективных радиофармацевтических средств. Эффективность и безопасность радиофармацевтических средств непосредственно связаны с вопросами радиочувствительности биологических объектов, которые являются одним из фокусов современной радиобиологии. Эти проблемы не могут быть решены без адекватной дозиметрической поддержки.

В связи с постоянно возрастающим использованием моноклональных антител в качестве вектора адресной доставки дозы облучения актуальным является моделирование их кинетики и расчет поглощенных доз как в опухолевых очагах, так и в интактных органах и тканях. Такие оценки важны именно на этапе проектирования лекарственного средства, чтобы спрогнозировать его эффективность, оценить возможные преимущества и соотношение пользы/ущерба. Поэтому диссертационное исследование Мохамед Хешам Махмуд Хамеда, в рамках которого была проведена оценка перспективных радиофармпрепаратов (РФП) на основе  $^{89}\text{Zr}$  и  $^{177}\text{Lu}$  обладает несомненной актуальностью.

ВХОД №	1292
ДАТА	23 МАР 2022
КОЛ-ВО ЛИСТОВ:	7
ФГБУ ГНЦ ФМБи им. А.И. Бурвазяна ФМБА России	

Научная новизна. В настоящее время существует ограниченное число работ, в которых приводятся дозы пациентов при проведении диагностических процедур с использованием РФП на основе моноклональных антител. При этом результаты дозиметрии основаны на ограниченных данных о биораспределении конкретных носителей. В настоящей работе впервые предложен метод создания обобщенных моделей биораспределения носителей для прогнозирования доставленной дозы. Впервые созданы обобщенные модели распределения метилендиfosфоната (MDP), этилендиаминетраметилен фосфоновой кислоты (EDTMP), а также моноклональных антител и их фрагментов (МАТ F(ab'2) и МАТ F(ab')). В настоящей работе впервые предложен подход, опирающийся на данные о биokinетике моноклональных антител, меченых другими радионуклидами, такими как, например,  $^{99m}\text{Tc}$  или  $^{153}\text{Sm}$  в приближении, что биораспределение МАТ не зависит от радионуклида-метки.

Обобщенные модели являются достаточными на этапе планирования РФП и позволяют сравнить разные способы доставки радионуклидов с точки зрения времени реализации поглощенной дозы и отношения доз, поглощенных в интактных органах и опухоли (то есть, мравнить потенциальные ущерб и пользу). Обобщенные биokinетические модели были валидированы литературными данными о биораспределении МАТ, меченых  $^{89}\text{Zr}$ , что доказало их адекватность. Весь этот комплекс исследований выполнен впервые.

Объединяя биokinетическое и дозиметрическое моделирование, диссертант впервые показал, что при использовании интактных МАТ, меченых  $^{177}\text{Lu}$ , высокая дозовая нагрузка (свыше 0,5 мГр/МБк) ожидается для селезенки, печени, почек и красного костного мозга. Использование фрагментов МАТ F(ab'2) и МАТ F(ab') в качестве вектора приводит к высокой дозовой нагрузке (превышающей 0,5 мГр/МБк) только в почках, что может быть основанием для предпочтения фрагментов МАТ как наименее токсичного способа доставки дозы на опухоль.

Помимо обобщенных моделей, в диссертации впервые предложены специфичные для ряда антител (ритуксимаба, тетуломаба, цетуксимаба и моноклональных антител huA33) как векторов доставки параметры модели. И впервые проведен сравнительный анализ формирования дозовых нагрузок при использовании

различных МАТ, меченых  $^{177}\text{Lu}$ . Показано, что среди названных РФП наибольшим отношением поглощенных доз опухоль/орган характеризуется МАТ цетуксимаб.

Практическая значимость. Известно, что терапевтические свойства РФП определяются высоким селективным накоплением радионуклида в очагах, высокой дозовой нагрузкой в них, достаточной для терминации неконтролируемого деления, а также быстрым его выведением из здоровых тканей. При этом важно осуществлять контроль эффективности лечения с помощью ПЭТ. Предложенный в диссертации дозиметрический метод оценки свойств РФП, основанный на комбинации биokinетического и дозиметрического моделирования для терапииической пары  $^{89}\text{Zr}$ & $^{177}\text{Lu}$  может быть использован как при сравнении со свойствами уже существующих препаратов, так и на этапе планирования и разработки носителей МАТ.

Помимо МАТ, автор показал преимущества препаратов  $^{177}\text{Lu-MDP}$  (метилендифосфоната) и  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  (этилендиаминтетраметилен фосфоновой кислоты) по сравнению с такими традиционно используемыми препаратами для паллиативной терапии болевого синдрома при костных метастазах, как  $^{89}\text{SrCl}_2$  и  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ .

Кроме того, предложенная методология может быть адаптирована как для других радионуклидов в составе РФП, а также и для других носителей.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность. Достоверность результатов диссертационной работы определяется применением современных методов биokinетического и дозиметрического моделирования, использованием современного вычислительного инструментария, а также тем, что параметры модели феноменологически обусловлены и опираются на теоретические и экспериментальные данные, представленные в публикациях МКРЗ и рецензируемых высокорейтинговых международных журналах. Достоверность разработанных моделей подтверждается сходимостью оценок, с результатами независимых исследований. Все положения диссертации базируются на результатах исследований и строго доказаны.

Полнота изложения основных результатов диссертации в рецензируемых научных изданиях. Основные результаты диссертации опубликованы в 12-ти научных

работах, в том числе в 9 статьях в рецензируемых научных журналах, входящих в системы индексирования Web of Science и Scopus.

**Содержание работы.** Во введении четко обоснована актуальность, сформулированы цели и задачи исследования, определена научная новизна и практическая значимость работы. Целям и задачам исследования соответствует структура состоящей из четырех глав работы.

**Первая глава** “Применение радионуклидов для терапии злокачественных заболеваний” представляет собой аналитический обзор литературы, в котором подробно описана степень разработки проблемы и определен круг задач, которые необходимо решить в диссертационной работе. Представленные в обзоре данные демонстрируют, что использование относительно новых в практике применения РФП радионуклидов, таких как  $^{89}\text{Zr}$  и  $^{177}\text{Lu}$  является интересным с практической точки зрения. Однако для их внедрения требуется более детальное изучение их динамики в организме человека и оценки поглощенных доз излучения на органы и ткани.

**Во второй главе** “Подходы и методы, используемые для построения биокинетических моделей и расчета доз облучения” представлен общий подход к биокинетическому и дозиметрическому моделированию, а также используемый инструментарий – компьютерные программы.

В главах 3-4 представлены результаты теоретических исследований. Глава 3 “Перспективное использование радиофармпрепаратов на основе  $^{177}\text{Lu}$  для паллиативной терапии костных метастазов” посвящена перспективному использованию РФП для паллиативной терапии костных метастазов – метилендифосфоната (MDP) и этилендиаминтетраметилен фосфоновой кислоты (EDTMP), меченых  $^{177}\text{Lu}$ . В ней доказано, что применение терапевтических РФП  $^{177}\text{Lu}-\text{MDP}$  и  $^{177}\text{Lu}-\text{EDTMP}$  обеспечивает большее отношение поглощенных доз между костными метастазами и остальными органами и тканями (в 42700 и 8700 раз соответственно) по сравнению с аналогичными РФП, меченными  $^{152}\text{Sm}$  или  $^{89}\text{SrCl}_2$  (среднее отношение доз опухоль/орган 2770 и 6020, соответственно).

**Четвертая глава** “Разработка биокинетических и дозиметрических моделей для моноклональных антител и их фрагментов, меченых  $^{89}\text{Zr}$  и  $^{177}\text{Lu}$ ” включает как

разработку моделей, так и содержит сравнительный анализ модельных предсказаний для обобщенных моделей и для моделей конкретных антител.

В целом, изложенный в главах 3-4 материал свидетельствует о высокой квалификации автора, его способности проводить как вычислительную, так и аналитическую работу, комплексно оценивать полученные результаты. Диссертация логично структурирована, иллюстрирована 19 таблицами и 39 рисунками, а представленные в ней материалы полностью обосновывают основные положения, выносимые автором на защиту. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Я высоко оцениваю теоретическое и практическое значение рецензируемой работы. Тем не менее, в ходе чтения возникло несколько вопросов и замечаний, которые хочу вынести на обсуждение:

1. Одним из основных результатов представленной работы является разработка и валидация метода создания обобщенных биокинетических моделей носителей радионуклидов. Именно этот метод лежит в основе дальнейшего расчета доз и определения ожидаемого соотношения ущерб/польза для проектируемых радиофармпрепаратов. Я считаю, что **метод создания обобщенных биокинетических моделей носителей радионуклидов** должен быть представлен как положение, выносимое на защиту, и сформулирован в качестве выводов.
2. При описании научной новизны, насколько корректно говорить о большей эффективности препарата с использованием  $^{177}\text{Lu}$  по сравнению с  $^{89}\text{SrCl}_2$  на основе того, что у первого доза на костный мозг ниже? Это несомненно снижает миелотоксичность, но не гарантирует эффективность в подавлении опухоли.
3. Поскольку работа теоретическая, вторая глава представляет собой описание общих подходов к моделированию. Однако, модель включает в себя не только базовую формулировку (уравнения, графы и пр.), но и величины параметров (полученные на основе экспериментальных данных, описанных в литературе, и аппроксимаций). Хотелось бы в этой главе обнаружить обобщающую таблицу по литературным источникам, использованным для оценки параметров как обобщенной, так и специализированных моделей, включая количество данных в источнике. Также полезен был бы отдельный список принятых приближений в обобщенных и специализированных моделях. Это позволило бы увидеть как

текущий статус метода моделирования в целом, так и потенциал усовершенствования метода. Инструментарий для реализации модельных расчетов следовало бы проиллюстрировать собственными входными файлами, а не копировать примеры из инструкций к использованию.

4. В разделе 3.4 “Анализ дозовых коэффициентов остеотропных радиофармпрепаратов, предназначенных для паллиативной терапии костных метастазов” дозовые коэффициенты периодически называются поглощенными дозами, причем в Табл. 3.8 и 3.9 единица измерения поглощенной дозы – мЗв/МБк !!!
5. В главе 4 следовало бы разделить поглощенные дозы в органах и эффективные дозы. На рисунках 4.3 – 4.5 и 4.10 – 4.16 по оси Y – поглощенная доза (мГр/МБк), а по оси X – органы и ткани, в списке которых – эффективная доза. И если сравнение эффективных доз, рассчитанных разными программами, имел смысл для выбора наиболее адекватного инструментария (рис. 4.3 – 4.5), то в дальнейшем расчеты эффективных доз избыточны.
6. В таблице 4.3 в списке органов имеются “Правый толстый кишечник” и “Левый толстый кишечник”. Это плохая “калька” с английского. По-русски это восходящая и нисходящая части толстого кишечника.
7. Таблица 4.4 выглядит так, будто это сравнение чужих результатов, тогда как это сравнение обобщенной модели со специальными. Проблема в том, что при обозначении моделей автор делает акцент не на специфику модели, а на инструментарий и источники параметров. Это очень запутывает читателя.
8. В заключении к разделу 4 автор указывает, что разработанная биокинетическая модель хорошо согласуется с результатами прямых измерений. При этом, не указано идет ли речь об обобщенной модели, об одной из специализированных либо о тестировании методологии в целом.
9. Кроме того, имеется ряд неаккуратных формулировок, таких как: “Радионуклид  $^{68}\text{Ga}$  тесно связан с  $^{177}\text{Lu}...$ ”

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

#### **Заключение**

Диссертация Мохамед Хешам Махмуд Хамеда «Дозиметрическая оценка перспективных радиофармпрепаратов на основе  $^{89}\text{Zr}$  и  $^{177}\text{Lu}$  для лучевой диагностики и терапии», представленная на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 – радиобиология, является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, содержащей новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты, и по критериям актуальности, научной новизны, обоснованности и достоверности выводов соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (редакция от 28.08.2017 г., N 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор Мохамед Хешам Махмуд Хамед заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 – радиобиология.

**Официальный оппонент –**

Старший научный сотрудник биофизической лаборатории ФГБУН Уральский научно-практический центр радиационной медицины

доктор биологических наук, специальность 03.01.01 –Радиобиология

Шишкина Елена Анатольевна

Адрес организации:

454141; г. Челябинск, ул. Воровского 68А

e-mail [ugcrm@ugcrm.ru](mailto:ugcrm@ugcrm.ru); web-сайт <http://ugcrm.ru/>

Телефон организации +7(351)2327914

«09» марта 2022 г.

Подпись доктора биологических наук Шишкной Е.А.

ЗАВЕРЯЮ

Учёный секретарь ФГБУН Уральский научно-практический центр радиационной медицины,

кандидат биологических наук

«09» марта 2022 г.



С.А. Большакова