

На правах рукописи

Мохамед Хешам Махмуд Хамед

**Дозиметрическая оценка перспективных
радиофармпрепаратов на основе ^{89}Zr и ^{177}Lu для
лучевой диагностики и терапии**

Специальность 1.5.1 – Радиобиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Екатеринбург – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина»

Научный руководитель: Жуковский Михаил Владимирович доктор технических наук, профессор, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт промышленной экологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург.

Официальные оппоненты:

Шишкина Елена Анатольевна - доктор биологических наук, старший научный сотрудник биофизической лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Уральский научно-практический центр радиационной медицины» Федерального медико-биологического агентства России

Романов Сергей Анатольевич - кандидат биологических наук, исполняющий обязанности директора Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Южно-Уральский институт биофизики» Федерального медико-биологического агентства

Ведущая организация:

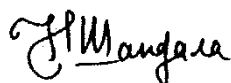
Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Защита диссертации состоится «21» апреля 2022 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета 68.1.003.01 (Д 462.001.04), созданного на базе ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», по адресу: г. Москва, ул. Живописная, д. 46, корп. 8а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Автореферат разослан 21 февраля 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного
совета



Шандала Наталия Константиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

После открытия рентгеновских лучей в 1895 г. и радиоактивности в 1896 г. возникла и получила развитие идея лучевой терапии. Благодаря выдающимся научным открытиям и технологическим достижениям были разработаны стандартизированные подходы к внешнему облучению пациента (лучевой терапии и брахитерапии), а также к использованию внутреннего облучения за счет применения радиофармпрепаратов (РФП). Кроме того, развитие радиобиологии и радиационной метрологии было решающим фактором для создания лучевой терапии как эффективного метода лечения рака.

Одна из главных медицинских проблем в современном мире – рак. 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. Основная идея РНТ заключается в том, что лекарственное средство накапливается в целевой ткани, в первую очередь в опухоли, и при распаде радионуклида поглощенная доза обеспечивается за счет локального внутреннего облучения. Чтобы обеспечить комфортное и безопасное лечение больного необходимо определить дозовую нагрузку как на очаг поражения (для достижения терапевтического эффекта), так и на здоровые органы и ткани.

Степень разработанности темы исследования.

Технология позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) на основе ^{18}F -FDG (фтордезоксиглюкоза), открытой в 70-х гг. XX века, была разработана в 90-х гг. Радионуклид ^{68}Ga тесно связан с терапевтическим радионуклидом ^{177}Lu , поскольку эта пара может образовывать своего рода идеальное партнерство в развитии диагностики. Однако даже такие перспективные препараты для ПЭТ-диагностики, как ^{18}F и ^{68}Ga , не могут закрыть все проблемы диагностической ядерной медицины в силу одного их общего недостатка – малого периода полураспада.

В первую очередь это обусловлено все более широким внедрением в практику как радионуклидной диагностики, так и радионуклидной терапии использования моноклональных антител (МАТ) и их фрагментов для целевой доставки радионуклида в опухоль. Радионуклиды ^{89}Zr и ^{177}Lu за счет близких значений периодов полураспада (3,27 и 6,73 сут соответственно) могут быть использованы в комплексе при обеспечении РНД и РНТ как костных метастазов, так и солидных опухолей. В связи с этим представляется целесообразным рассмотреть свойства и возможное применение данных радионуклидов более

детально. Вместе с тем детальная биокинетика РФП, меченных ^{89}Zr и ^{177}Lu , изучена недостаточно и, главное, отсутствуют оценки дозовых коэффициентов при использовании таких РФП.

Цели и задачи работы

Цель работы – оценка доз облучения на опухолевые и здоровые ткани при использовании перспективных радиофармпрепаратов, меченных радионуклидами ^{89}Zr и ^{177}Lu , для обоснования оптимальных условий радионуклидной диагностики и терапии.

Для достижения поставленной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Разработать биокинетические модели диагностических РФП, меченных ^{89}Zr (моноклональные антитела (МАТ) и их фрагменты), с учетом возможного перераспределения радионуклида за счет накопления в опухоли и изменения его биокинетики при повторном попадании из депонирующего органа в кровяное русло.
2. Разработать биокинетические модели терапевтических РФП, меченных ^{177}Lu (метилендифосфонат – МDP; этилендиаминтетраметилен фосфоновая кислота – EDTMP; моноклональные антитела), с учетом возможного перераспределения радионуклида за счет накопления в опухоли.
3. Рассчитать дозовые коэффициенты на опухоль и здоровые органы и ткани при использовании указанных выше диагностических и терапевтических РФП.
4. Сопоставить перспективные терапевтические РФП, меченные ^{177}Lu , с используемыми для этих же целей РФП.
5. Верифицировать полученные оценки путем сравнения с независимо опубликованными в научной литературе клиническими данными.

Положения, выносимые на защиту

1. Доказано, что применение терапевтических РФП $^{177}\text{Lu-MDP}$ и $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ обеспечивает большее отношение поглощенных доз между костными метастазами и остальными органами и тканями (42700 и 8700 раз соответственно) по сравнению с аналогичными РФП, мечеными ^{153}Sm или $^{89}\text{SrCl}_2$ (среднее отношение доз опухоль/орган 2770 и 6020, соответственно).
2. Разработанные биокинетические модели поведения моноклональных антител, меченных радионуклидом ^{89}Zr , адекватно описывают поведение РФП и формирование дозовых нагрузок на органы и ткани при их введении в организм человека.
3. Разработанные биокинетические модели поведения МАТ и их фрагментов, меченных радионуклидом ^{177}Lu , позволяют оценить поглощенные дозы как на опухоль, так и на остальные органы и ткани, и демонстрируют для данных РФП высокое (от 7000 до 57000) отношение поглощенных доз опухоль/орган.

Научная новизна

1. Показано, что при использовании препаратов $^{177}\text{Lu-MDP}$ и $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ 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 $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ 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 $^{177}\text{Lu-MDP}$ и $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ 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}Sm - 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, меченных ^{89}Zr и ^{177}Lu . Для наиболее облученных органов рассчитаны дозовые коэффициенты на единицу введенной активности. Показано, что для интактных МАТ, меченных ^{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, меченных ^{177}Lu : почки, селезенка, печень, стенка сердца и легкие; при введении меченых фрагментов МАТ F(ab)' – почки.
 3. Смоделировано использование ритуксимаба, тетуломаба, цетуксимаба и моноклональных антител huA33, меченных радионуклидом ^{177}Lu , в качестве радиофармпрепарата для лечения различных типов опухолей. Для каждого рассмотренного РФП определены индивидуальные параметры биокинетических моделей. Рассчитаны дозовые коэффициенты для конкретных МАТ, меченных ^{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 .

Практическая значимость работы

Проведенные расчеты показали преимущества использования препаратов ^{177}Lu -MDP и ^{177}Lu -EDTMP по сравнению с такими традиционно используемыми препаратами для паллиативной терапии болевого синдрома при костных метастазах, как $^{89}\text{SrCl}_2$ и ^{153}Sm -EDTMP. Основным преимуществом препаратов ^{177}Lu -MDP и ^{177}Lu -EDTMP является снижение дозовых нагрузок на остальные органы и ткани по сравнению с дозами на костные метастазы. Разработанные биокинетические модели для таких радиофармпрепаратов, 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.

Достоверность полученных результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием независимых исходных данных по поведению РФП, меченных ^{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.

Рекомендации по использованию полученных результатов

Полученные результаты по оценке дозовых коэффициентов могут быть использованы при подготовке доклинических и клинических испытаний рассмотренных РФП, меченных ^{89}Zr и ^{177}Lu . Разработанные подходы к созданию биокинетических и дозиметрических моделей могут быть использованы для анализа поведения других РФП с различными радионуклидами.

Апробация работы

Апробация работы производилась на расширенном научном семинаре кафедры экспериментальной физики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина» 03.06.2021 г., заключение по диссертационной работе утверждено протоколом № 4 от 03.06.2021 г. Результаты работы были представлены на следующих 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, Engineering and Environmental Sciences, 16–19 September 2019, Belgrade, Serbia; VII International Youth Scientific Conference Physics. Technology. Innovations. 18–22 May 2020, Yekaterinburg, Russian Federation.

Публикации

По теме диссертационной работы имеется 12 публикаций, из них 9, входящих в систему индексирования Web of Science и Scopus.

Структура и объем 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи работы, представлены основные защищаемые положения, научная новизна и практическая значимость.

В **первой главе** проведен 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, радиофармпрепаратам, используемых как в диагностику, так и терапии злокачественных новообразований. Особое внимание уделено радионуклиду ^{89}Zr для применения в ПЭТ визуализации опухолей и ^{177}Lu и другим лантаноидам, используемым в лучевой терапии.

Во **второй главе** рассмотрены используемые в работе подходы и методы построения биокинетических моделей и расчета доз облучения. Описаны подходы, используемые для построения компартментных биокинетических моделей и расчетов кумулятивной активности (резидентного времени) радионуклида в каждом компартменте. В настоящей работе для построения биокинетических моделей были использованы как данные клинических исследований с участием человека, так и данные лабораторных исследований, выполненных в основном на мышах. Радиофармпрепараты на основе МАТ пока еще редко используются в РНТ для человека. На настоящий момент существует большое количество опубликованных результатов исследований на голых мышах. Поэтому оценки по

динамике поведения РФП в организме человека, при отсутствии достаточного объема прямых данных, частично были основаны на распределении РФП в организме голыи мыши.

Значения резидентного времени, рассчитанного исходя из биораспределения РФП в голых мышах, можно применить по отношению к человеку. При этом необходимо делать поправку на различие в массах органов. Такую поправку позволяет сделать метод Спаркса и Айдогана (Sparks, R.B., Aydogan, B., 1999).

$$\bar{A}_{\text{орган человека}} = \bar{A}_{\text{орган животного}} \left[\frac{\left(\frac{\text{масса органа}}{\text{масса тела}} \right)_{\text{человек}}}{\left(\frac{\text{масса органа}}{\text{масса тела}} \right)_{\text{животное}}} \right], \quad (1)$$

где \bar{A} – кумулятивная активность. Разделив \bar{A} на вводимую активность, получаем значение резидентного времени. Поправка по методу Спаркса и Айдогана основывается на различных массах органов животного и человека. С помощью этого метода можно рассчитать резидентное время для органов-источников для человека и затем определить дозовые нагрузки.

Решение системы дифференциальных уравнений, описывающих динамику радионуклидов в организме человека, было осуществлено при помощи специализированного программного пакета WinAct, разработанного в Ок-Риджской лаборатории США.

Все значения дозовых коэффициентов при использовании радиофармпрепаратов рассчитывались с использованием специализированного программного пакета IDAC-Dose 2.1 (Andersson et.al, 2017). Расчет поглощенных доз проводился для стандартных мужского и женского фантомов. В программу включен отдельный модуль IDAC Spheres, обеспечивающий средства для оценки поглощенной дозы в сферах различного объема. Сферы использовались, чтобы имитировать, в первую очередь, опухоли.

В **третьей главе** проанализировано перспективное использование радиофармпрепаратов для паллиативной терапии костных метастазов – метилendifосфоната (MDP) и этилендиаминтетраметилен фосфоновой кислоты (EDTMP), меченных ^{177}Lu .

Метилendifосфонат (MDP) – это остеотропный комплекс, используемый в качестве носителя для сцинтиграфии костей. Препарат $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ – самый популярный для диагностики аномалий костей человека. Данные о динамике поведения остеотропного комплекса метилendifосфоната, меченного радионуклидом $^{99\text{m}}\text{Tc}$, известны из Публикации 128 МКРЗ. Поскольку постоянные переходы определяются свойствами носителя (остеотропного комплекса), к которому они прикреплены, были использованы значения, приведенные для $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Радионуклид ^{177}Lu активно связывается с метилendifосфонатным комплексом и остается в этом состоянии очень долгое время. В этой модели распределение и выведение 99 % активности лекарства происходит в соответствии с кинетикой носителя; только 1 % активности происходит согласно кинетике радионуклида ^{177}Lu в ионной форме. Наличие ионной формы ^{177}Lu учитывалось при расчетах дозовых нагрузок на органы и ткани. Биокинетическая модель MDP, меченного $^{99\text{m}}\text{Tc}$ или ^{177}Lu представлена на рисунке 1.

Рассмотрено еще одно соединение – этилендиаминтетраметилен фосфоновая кислота (EDTMP). EDTMP – терапевтическое средство, которое в настоящее время используется в сочетании с радионуклидом ^{153}Sm (Vigna et al.,

2011). Данные по кинетике $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ в организме человека весьма ограничены (Vigna et.al., 2011).

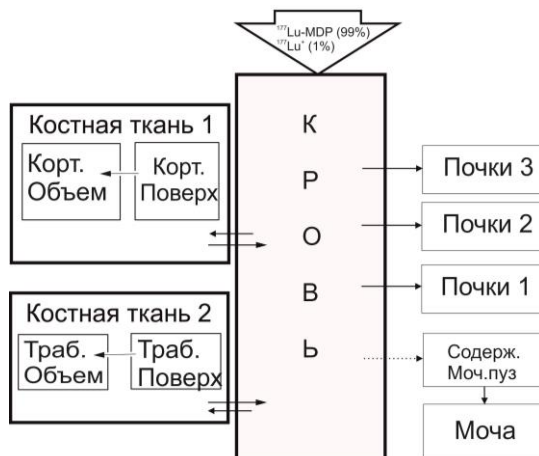


Рис. 1 - Биокинетическая модель поведения метилendifосфоната, меченного радионуклидами $^{99\text{m}}\text{Tc}$ или ^{177}Lu

Для разработки более детальной биокинетической модели $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ данные работы (Vigna et.al 2011) были объединены в настоящем исследовании с результатами исследований, выполненных на лабораторных животных (Chakraborty et al. 2008; Máthé et al., 2010). На основании данных (Vigna et.al., 2011) для человека и (Chakraborty et al. 2008; Máthé et al., 2010) для лабораторных животных была создана модифицированная биокинетическая модель поведения $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ в организме человека (рис. 2). Численные значения параметров модели приведены в таблице 1.



Рис. 2 - Модифицированная биокинетическая модель поведения $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ в организме человека

Была поставлена задача оценить эффективность перспективных препаратов $^{177}\text{Lu-MDP}$ и $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ по сравнению с уже используемым $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ и традиционным $^{89}\text{SrCl}_2$ с точки зрения терапевтического эффекта. Поглощение в костной ткани человека с метастатическим поражением скелета зависит от степени заболевания, общего состояния пациента и многих других факторов. В работе было

принято, что поглощение в патологическом участке костной ткани составляет 20 % от доли вещества, депонирующегося в здоровом скелете.

Таблица 1 - Параметры модифицированной биокинетической модели ^{177}Lu (^{153}Sm)-EDTMP

Переход	Скорость перехода, сут ⁻¹
Кровь → внеклеточная жидкость	134
Внеклеточная жидкость → кровь	20,79
Внеклеточная жидкость → поверхность кортикальной кости	10,39
Внеклеточная жидкость → поверхность трабекулярной кости	10,39
Кровь → содержимое мочевого пузыря	16,03
Кровь → мягкие ткани	$3,01 \cdot 10^{-1}$
Кровь → селезенка	$5,20 \cdot 10^{-2}$
Кровь → сердце	$1,10 \cdot 10^{-2}$
Кровь → легкие	$3,84 \cdot 10^{-2}$
Кровь → печень	$9,04 \cdot 10^{-2}$
Кровь → почки	$1,12 \cdot 10^{-1}$
Мягкие ткани → кровь	$1,42 \cdot 10^{-2}$
Селезенка → кровь	$1,80 \cdot 10^{-2}$
Сердце → кровь	$7,95 \cdot 10^{-2}$
Легкие → кровь	$2,21 \cdot 10^{-2}$
Печень → кровь	$7,36 \cdot 10^{-3}$
Почки → содержимое мочевого пузыря	$5,47 \cdot 10^{-2}$

Для расчетов динамики распределения ^{89}Sr при введении радиофармпрепарата $^{89}\text{SrCl}_2$ использовалась стандартная биокинетическая модель поведения стронция в организме, предложенная в Публикации МКРЗ 134. Кроме указанных радиофармпрепаратов, были проведены расчеты для ионной формы ^{177}Lu ($^{177}\text{LuCl}_3$). Указанный выбор был обусловлен двумя факторами. Во-первых, при использовании как $^{177}\text{Lu-MDP}$, так и $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ около 1 % активности ^{177}Lu поступает в организм в ионной форме. Во-вторых, соединения редкоземельных элементов в ионной форме сами по себе являются остеотропными препаратами. В связи с этим представляла интерес потенциальная возможность использования препарата $^{177}\text{LuCl}_3$ в качестве перспективного радиофармпрепарата для паллиативной терапии костных метастазов. Для описания динамики поведения лютеция в организме человека использовалась стандартная биокинетическая модель, рекомендованная в Публикации МКРЗ 141.

Для учета наличия в организме патологического очага в рассмотренные выше биокинетические модели вводился дополнительный компартмент «опухоль». Скорость перехода радиофармпрепарата из крови в опухоль принималась равной 20 % от суммарной скорости перехода из крови в поверхности кортикальной и трабекулярной кости, что соответствовало 20 % накопления активности в метастазах. Масса метастазов была принята равной 20 г.

На рисунке 3 показана зависимость удержания всех РФП в крови и таких основных органах как печень, почки и поверхность кости. На рисунке 4 показана динамика активности радионуклидов в патологическом очаге.

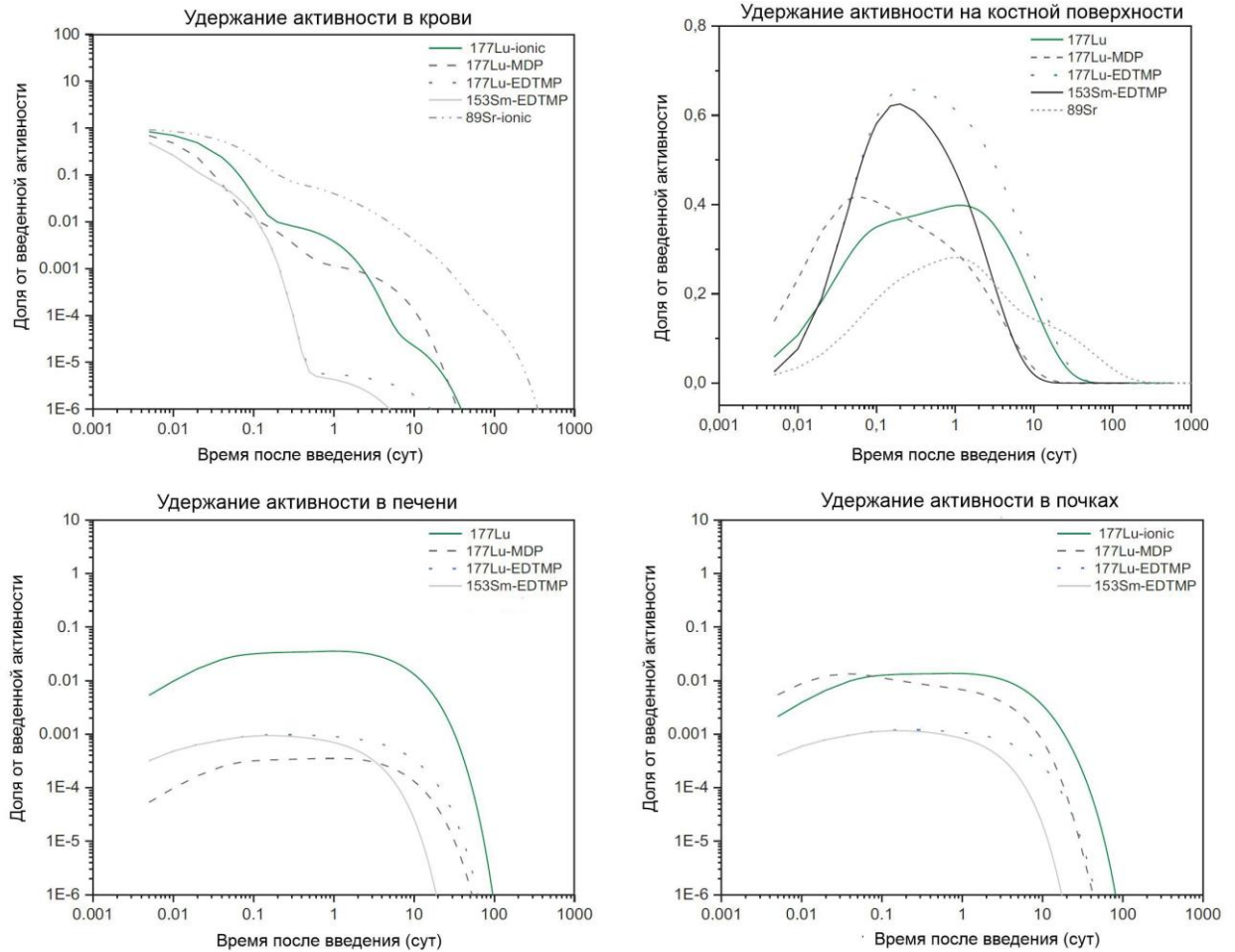


Рис. 3 - Динамика активности различных радиофармпрепаратов в органах и тканях человека

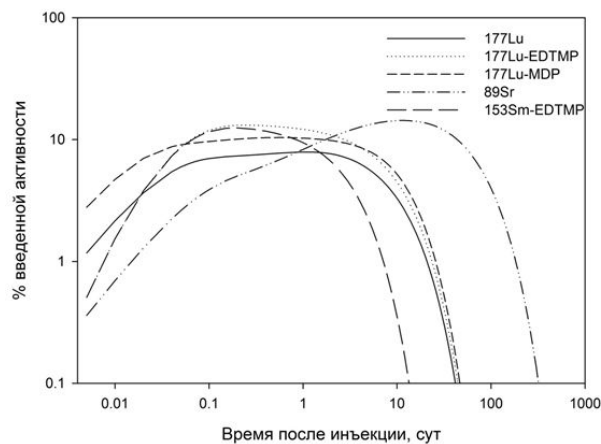


Рис. 4 - Динамика активности препаратов $^{177}\text{LuCl}_3$, $^{177}\text{Lu-MDP}$, $^{177}\text{Lu-EDTMP}$, $^{89}\text{SrCl}_2$ и $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ в патологическом очаге

Поведение препарата на основе EDTMP в кровотоке одинаково, как для ^{153}Sm , так и ^{177}Lu . Препарат быстро покидает кровь и переходит в органы и ткани

человека. Хлорид стронция напротив, остается в крови очень долгое время, что можно объяснить особенностью его биокинетики и длительным периодом полувыведения (50 дней). $^{177}\text{Lu-MDP}$ также достаточно долго удерживается в крови. Наименьшее удержание активности в почках наблюдается при использовании EDTMP комплекса. Биокинетическая модель MDP не подразумевает такой компартмент, как «печень» (рис. 1). Поэтому представленная динамика для $^{177}\text{Lu-MDP}$ определяется наличием во вводимом растворе радионуклида в ионной форме.

В таблице 2 представлен расчет поглощенной дозы для пациента с костными метастазами для различных радиофармпрепаратов. Хотя $^{89}\text{SrCl}_2$ имеет самый высокий дозовый коэффициент для опухоли, наблюдается заметное радиационное воздействие на другие органы и ткани. Кроме того, время реализации полной поглощенной дозы занимает слишком длительное время.

Таблица 2 - Поглощенные дозы для различных радиофармпрепаратов для пациентов с метастазами костей, рассчитанные в настоящей работе

Орган-мишень	Поглощенная доза, мЗв/МБк				
	$^{177}\text{LuCl}_3$	$^{177}\text{Lu-MDP}$	$^{177}\text{Lu-EDTMP}$	$^{153}\text{Sm-EDTMP}$	$^{89}\text{SrCl}_2$
Надпочечники	0,075	0,0049	0,014	0,014	0,509
Молочная железа	0,059	0,0010	0,005	0,004	0,524
Стенка толстого кишечника	0,057	0,0030	0,009	0,012	0,761
Костная поверхность	2,14	0,75	2,84	1,44	13,60
Сердечная стенка	0,062	0,0027	0,014	0,017	0,665
Почки	0,486	0,10	0,043	0,036	0,502
Печень	0,301	0,0030	0,017	0,016	0,534
Легкое	0,056	0,0038	0,019	0,022	0,532
Мышцы	0,067	0,0021	0,015	0,011	0,699
Яичники	0,164	0,0047	0,027	0,017	0,664
Поджелудочная железа	0,646	0,0028	0,021	0,011	0,509
Красный костный мозг	0,057	0,23	0,835	0,466	9,370
Стенка тонкой кишки	0,055	0,0032	0,011	0,013	0,402
Селезенка	0,646	0,0037	0,012	0,017	0,499
Стенка желудка	0,051	0,0024	0,016	0,011	0,384
Семенники	0,15	0,0010	0,008	0,004	0,523
Тимус	0,076	0,0022	0,030	0,012	0,710
Опухоль	91	135	127	38	4200

На рисунке 5 представлено отношение дозы в опухоли на заданный момент времени после введения препарата к максимальной дозе. Видно, что для препарата $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ максимальная доза реализуется через 7–10 сут после введения. Для препаратов $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ и $^{177}\text{Lu-MDP}$ это время несколько выше и составляет 15–20 сут. Для препарата $^{89}\text{SrCl}_2$ время полной реализации дозы превышает 100 сут. В зависимости от дозировки препарата это может привести либо к слишком долгому сроку купирования болевого синдрома (пока не будет накоплена требуемая доза), либо к избыточному облучению здоровых органов и тканей. Препарат $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ достаточно эффективен, но доза в опухоли относительно невелика.

Отношение дозовых коэффициентов опухоли к органу и отношение дозовых коэффициентов поверхности кости к органам показано на рисунке 6.

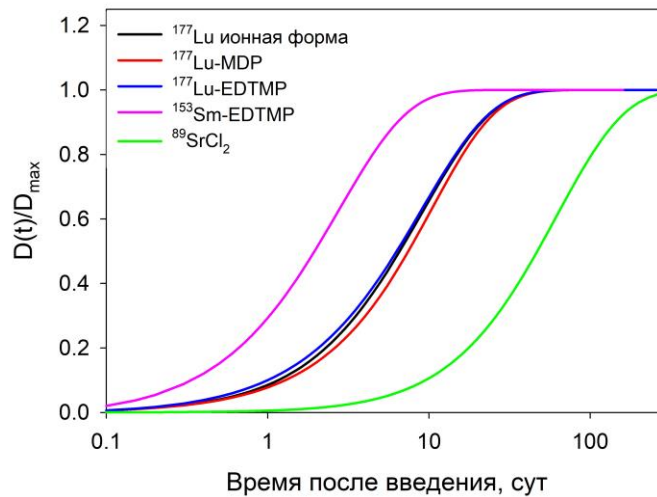


Рис. 5 - Отношение дозы в опухоли на заданный момент времени после введения препарата к максимальной дозе

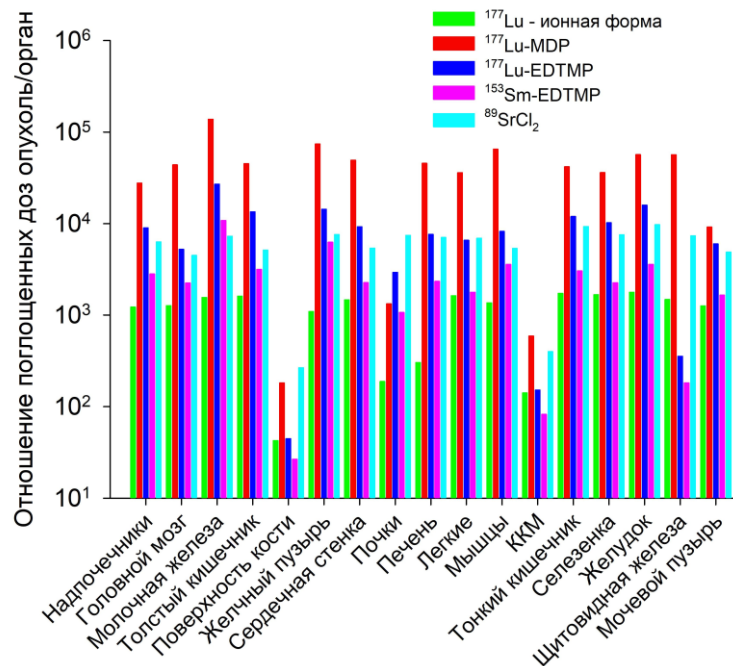


Рис. 6 - Соотношение дозовых коэффициентов опухоли и органа для препаратов $^{177}\text{LuCl}_3$, $^{177}\text{Lu-MDP}$, $^{177}\text{Lu-EDTMP}$, $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ и $^{89}\text{SrCl}_2$

Можно видеть, что $^{177}\text{Lu-MDP}$ имеет самые высокие отношения значений дозовых коэффициентов для опухоли к другим органам. Для приведенных на рис. 6 органов, представляющих наибольший интерес с точки зрения радиационного воздействия на организм человека значения отношения доз опухоль/орган, усредненные по всем представленным органам, составили: ионная форма ^{177}Lu – 1160; $^{177}\text{Lu-MDP}$ – 42700; $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ – 8700; $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ – 2770; $^{89}\text{SrCl}_2$ – 6020.

Проведенное сопоставление расчетных данных с немногочисленными данными по клиническому применению $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ показали их хорошее согласие.

В четвертой главе представлена разработка биокинетических и дозиметрических моделей для моноклональных антител и их фрагментов, меченных ^{89}Zr и ^{177}Lu . На начальном этапе выполнено сопоставление расчетов дозовых коэффициентов, выполненных по различным подходам, для моноклональных антител и их фрагментов, меченных $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

В настоящей работе поглощенная доза в органах и тканях после инъекции меченных $^{99\text{m}}\text{Tc}$ моноклональных антител (интактных или фрагментов) была смоделирована с помощью программы WinAct и программного обеспечения IDAC 2.1. Соответствующие биокинетические параметры поведения МАТ и их фрагментов приведены в Публикации МКРЗ 128. Разработанные на их основе биокинетические модели представлены на рисунке 7.

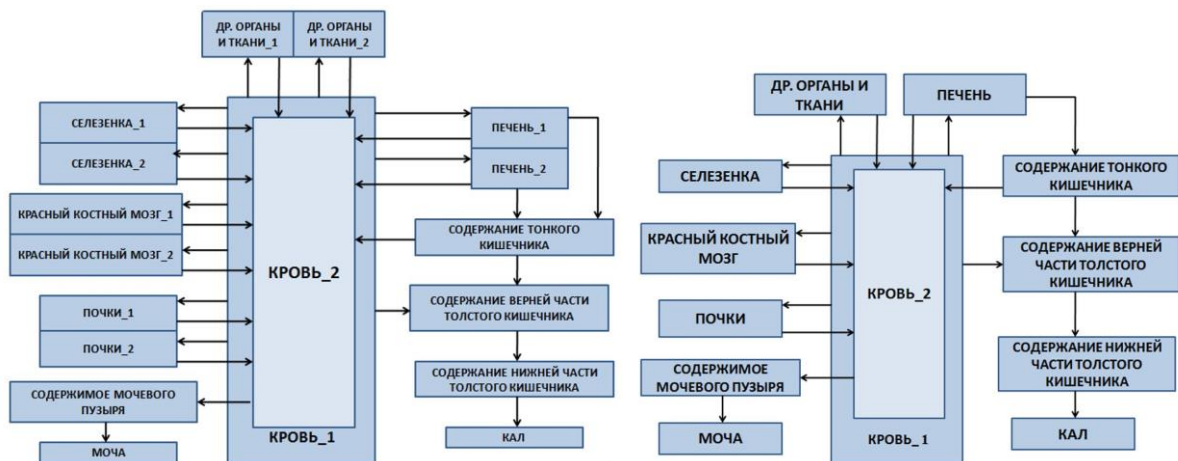


Рис.7 - Биокинетическая модель поведения $^{99\text{m}}\text{Tc}$, связанного с интактными МАТ (справа) и их фрагментами (слева)

Согласно усредненным данным по различным исследованиям, для расчетов были использованы следующие значения периодов полувыведения радиоактивного индикатора из кровотока в органы и ткани: 50 ч для интактных МАТ, 12 ч для фрагментов $F(ab)'_2$ и 6 ч для фрагментов $F(ab)'_2$. Сравнение поглощенных доз для $^{99\text{m}}\text{Tc}$, связанного с интактными МАТ и их фрагментами, производилось для различных источников информации: данные Публикации МКРЗ 128 рассчитанные с помощью программного

обеспечения IDAC 1.0 справочные данные); с помощью программного обеспечения IDAC 2.1 с использованием указанного в Публикации МКРЗ 128 резидентного времени; расчет с помощью программного обеспечения IDAC 1.0 и IDAC 2.1 с использованием расчетов резидентного времени на основе представленной биокинетической модели.

В целом выбранный подход обеспечил хорошую сходимость данных, полученных различными методами, и был реализован в дальнейшей работе.

Разработанные подходы были использованы для разработки биокинетической модели поведения в организме человека МАТ, меченных ^{89}Zr , а также для оценок доз на органы и ткани человека при диагностической ПЭТ-визуализации. В Публикации МКРЗ 128 представлены данные о динамике антител и их фрагментов, меченных радионуклидами $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{131}I , ^{111}In , ^{123}I , однако данные по ^{89}Zr отсутствуют. Однако биологические скорости выведения радионуклидов из органа определяются не свойствами нуклидов, а свойствами носителя (МАТ), к которому они присоединены. Поэтому все коэффициенты биологического выведения ^{89}Zr для МАТ были приняты такими, как в Публикации МКРЗ 128 для $^{99\text{m}}\text{Tc}$. На начальном этапе данной работы задачей была общая оценка радиационных нагрузок на органы и ткани (без привязки к конкретным МАТ) поэтому для расчетов было принято значение периода полувыведения радиофармпрепарата из кровяного русла в органы и ткани, равное 50 ч.

Представленная на рисунке 7 биокинетическая модель МАТ, меченных ^{89}Zr , была модифицирована с использованием результатов реальной клинической диагностики (Lindenberg et al. 2017; Börjesson et al., 2009) (рисунок 8).

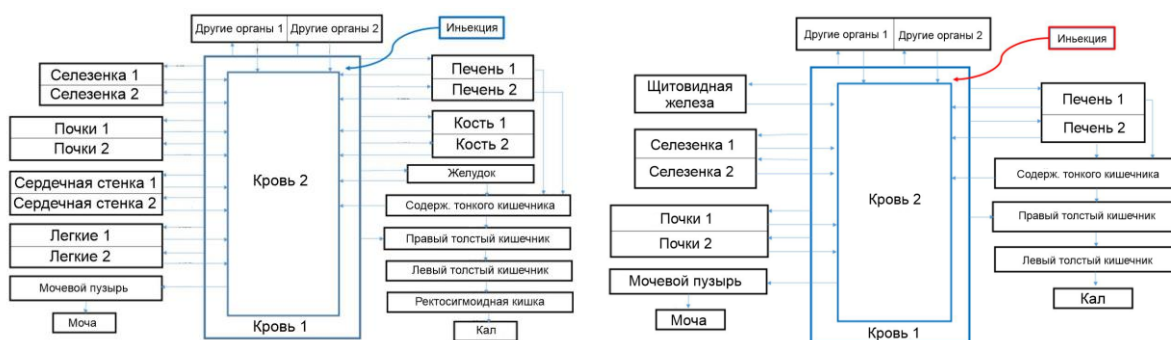


Рис. 8 - Биокинетические модели поведения ^{89}Zr основанные на клинических результатах: справа – связанного с панитумумабом, (Lindenberg et al. 2017); слева – связанного с сМаб U36 (Börjesson et al., 2009)

На рисунке 9 показана динамика активности в ряде органов и тканей, рассчитанная для интактных МАТ, меченных ^{89}Zr , рассчитанная по модели, представленной на рисунке 7.

На рисунке 10 представлена зависимость поглощенных доз органами и тканями при различном периоде полувыведения $T_{1/2}$ активности из крови.

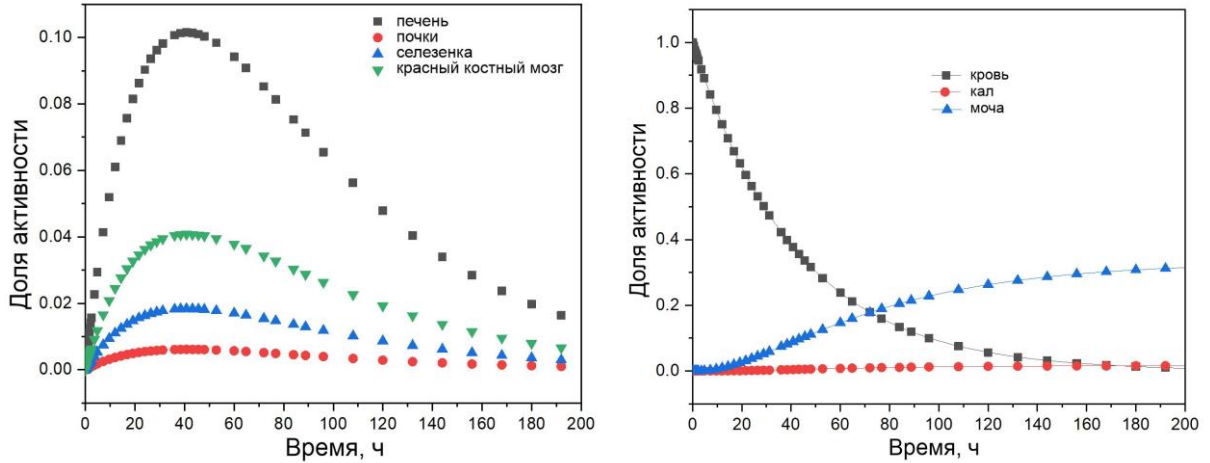


Рис. 9 - Динамика активности интактных МАТ, меченных ^{89}Zr , для печени, селезенки, почек, красного костного мозга и крови, кумулятивные функции выведения активности с калом и мочой

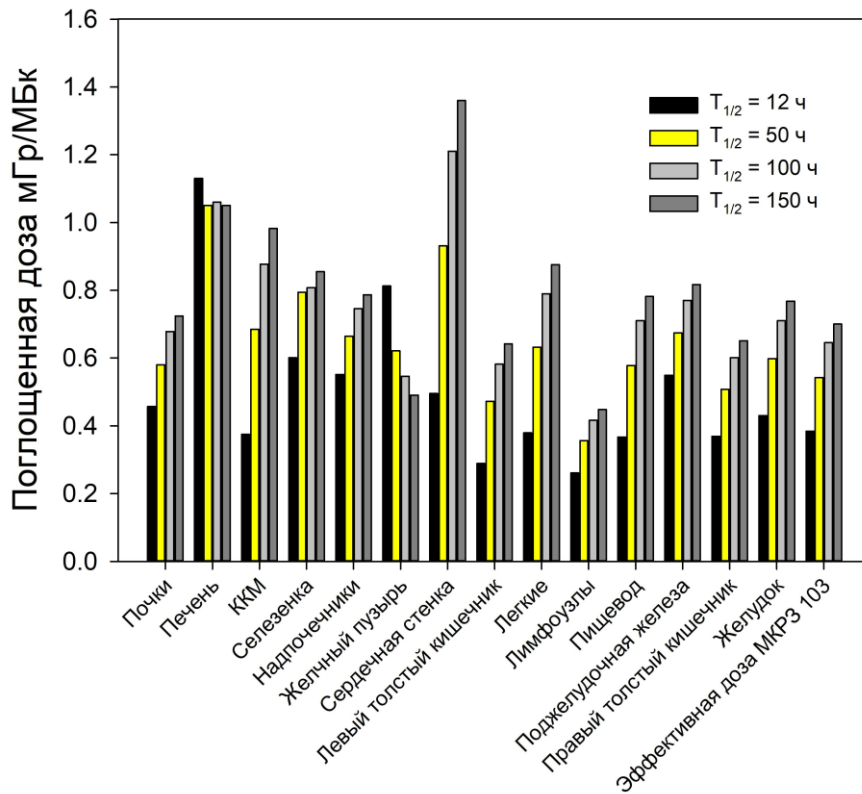


Рис. 10 - Зависимость поглощенных доз органами и тканями при различном периоде полувыведения $T_{1/2}$ активности из крови

Как видно из риска 10, для печени не наблюдается достоверной зависимости поглощенных доз от периода полувыведения. Для других органов, где существенную роль играет облучение не только от депонированной активности, но и от циркулирующей через орган крови, разница в поглощенных дозах достигала 30–40 %, а для некоторых органов, при изменении периода полувыведения с 12 до 150 ч увеличилось примерно вдвое.

В таблице 3 представлено сопоставление между моделью, полученной по результатам (Börjesson et al., 2009), моделью, основанной на результатах (Lindenberg et al, 2017), результатами расчетов для интактных МАТ на основе модели ICRP и данными прямых измерений и расчетов по программе OLINDA 1.1 (Börjesson et al 2009). Разработанные биокинетические модели хорошо согласуется с результатами прямых измерений и могут считаться первым шагом для моделирования дозиметрии изотопа ^{89}Zr в радиофармацевтических препаратах.

Таблица 3 - Сравнение поглощенных доз мГр/МБк при введении МАТ ^{89}Zr для взрослых мужчин с использованием трех различных моделей и носителей

Соединение	Zr-89 Интактные МАТ	Zr-89 Panitumumab	Zr-89 cMab-U36	Zr-89 cMab-U36
Модель расчета	ICRP-128 WinAct+IDAC $T_{\text{blood}}=65$ h	Lindenberg et al., 2017 WinAct+IDAC $T_{\text{blood}}=65$ h	Borjesson et al., 2009 WinAct+IDAC $T_{\text{blood}}=65$ h	Borjesson et al., 2009 OLINDA 1.1
Органы				
Надпочечники	0,85	0,69	0,62	–
Головной мозг	0,12	0,15	0,16	–
Молочная железа	0,24	0,23	0,22	–
Стенка толстого кишечника	0,50	0,49	0,48	–
Поверхность кости	0,37	0,34	0,35	–
Стенка желчного пузыря	0,77	0,59	0,36	–
Стенка сердца	1,08	1,03	1,03	–
Почки	0,81	0,62	0,61	0,82
Печень	1,30	1,04	0,74	1,25
Легкое	0,72	0,68	0,75	0,63
Мышцы	0,16	0,18	0,19	–
Пищевод	0,67	0,62	0,62	–
Поджелудочная железа	0,79	0,71	0,62	–
Красный (активный) костный мозг	0,88	0,76	0,76	0,07
Кожа	0,14	0,15	0,16	–
Стенка тонкого кишечника	0,47	0,46	0,46	–
Селезенка	1,48	0,82	0,66	0,67
Стенка желудка	0,71	0,64	0,59	–
Семенники	0,13	0,16	0,18	–
Щитовидная железа	0,32	0,32	0,39	0,91
Стенка мочевого пузыря	0,28	0,30	0,31	–
Эффективная доза МКРЗ 103 [мЗв / МБк]	0,64	0,58	0,57	0,53

На первом этапе исследований, посвященных анализу динамики МАТ, меченных ^{177}Lu , не делался акцент на каком-либо конкретном типе моноклональных антител. Были выполнены расчеты динамики МАТ, меченных ^{177}Lu , с использованием биокинетических моделей для интактных МАТ и их фрагментов. Для оценки потенциальной угрозы для пациента от воздействия радиофармпрепаратов были рассчитаны поглощенные дозы для органов с максимальным накоплением меченого комплекса: почки, красный костный мозг, селезенка и печень. Расчеты были выполнены по аналогии с расчетами для интактных МАТ и их фрагментов, меченных ^{89}Zr . В результате были оценены поглощенные дозы на органы и ткани. Данные по дозовым коэффициентам для органов и тканей представлены на рисунке 11.

Полученные данные могут быть использованы для предварительных оценок поглощенных доз на здоровые органы и ткани при использовании интактных МАТ и их фрагментов, меченных ^{177}Lu , в терапевтических целях. Существенно больший интерес представляют расчеты динамики конкретных МАТ и в особенности оценки поглощенных доз на основной объект, представляющий интерес, – опухоль. Отношение поглощенных доз на опухоль к поглощенным дозам в здоровых органах и тканях будет определять эффективность того или иного РФП.

Первоначальные результаты доклинических и клинических данных по динамике МАТ, меченных ^{177}Lu , были получены из различных публикаций по биологическому распределению РФП в организме мыши или человека.

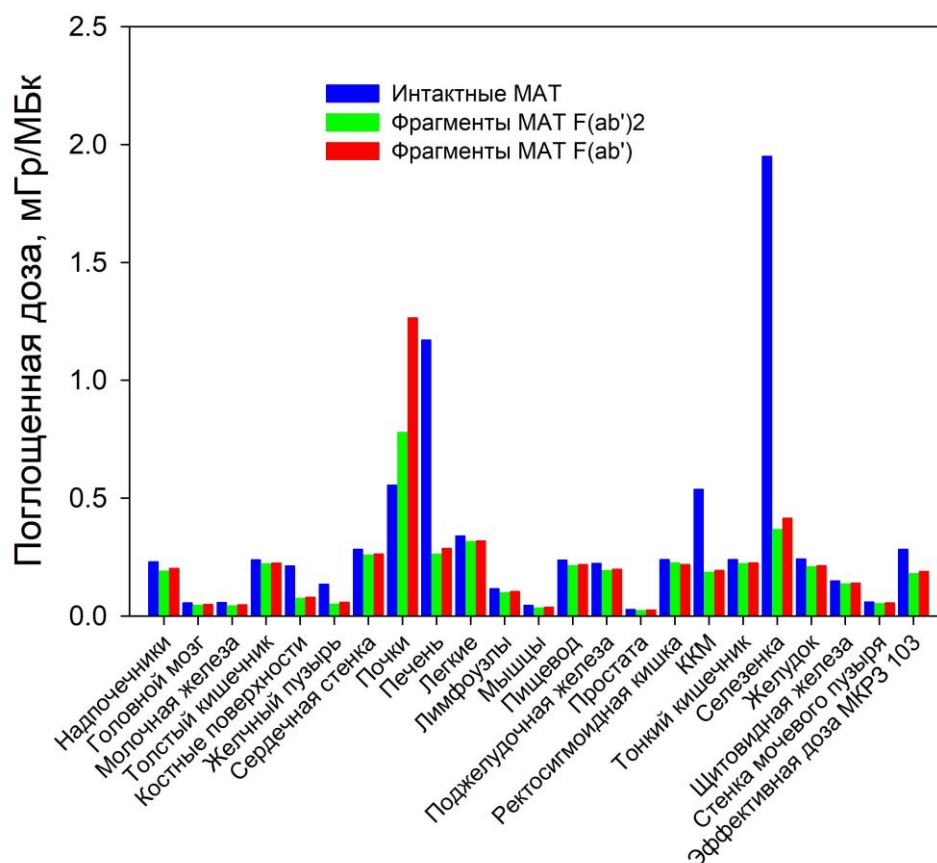


Рис. 11 - Дозы на органы и ткани при внутривенном введении интактных МАТ и их фрагментов, меченных ^{177}Lu

На основании полученных данных была построена модифицированная модель поведения МАТ, меченных ^{177}Lu (рис. 12). При расчетах, при переходе от данных по лабораторным животным к человеку, были приняты во внимание различия в массах органов для мужчин и женщин, в связи с чем значения резидентного времени и, соответственно, поглощенных доз различались. На величину поглощённой дозы в органе также влияло использование различных фантомов для мужчин и женщин в программе IDAC 2.1.

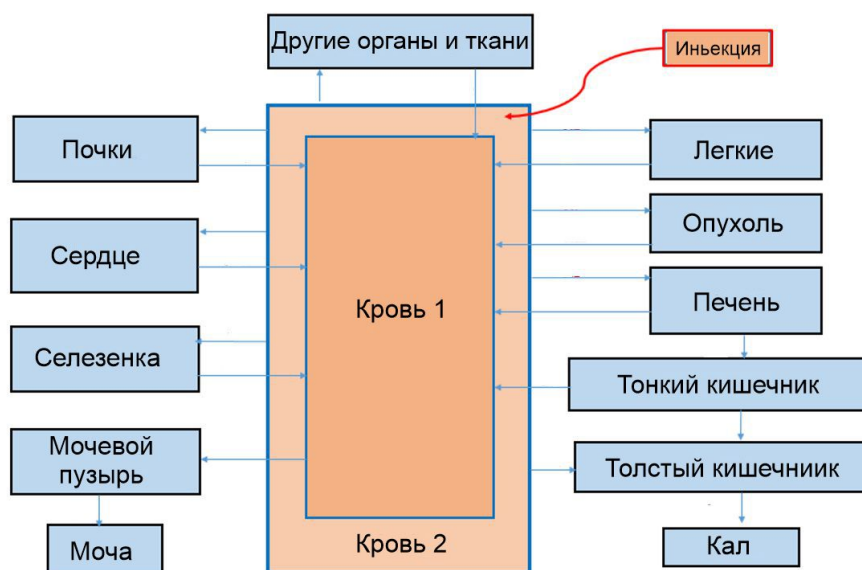


Рис. 12 - Модифицированная модель поведения МАТ, меченных ^{177}Lu

Для четырех представляющих практический интерес моноклональных антител, меченных ^{177}Lu – ритуксимаба, тетуломаба, цетуксимаба и huA3, были проведены расчеты динамики радионуклида. Поглощенные дозы для меченных ^{177}Lu МАТ ритуксимаба, тетуломаба, цетуксимаба и huA33 в различных органах и тканях, а также на опухоль объемом 1 см^3 представлены в таблице 4. На рисунке 13 представлены отношения поглощенных доз опухоль/орган для различных МАТ, меченных ^{177}Lu .

Для приведенных на рисунке 13 органов, представляющих наибольший интерес с точки зрения радиационного воздействия на организм человека, значения отношения поглощенных доз опухоль/орган, усредненные по всем представленным органам, составили: ^{177}Lu -ритуксимаб – 19800; ^{177}Lu -тетуломаб – 8220; ^{177}Lu -цетуксимаб – 57700; ^{177}Lu -huA33 – 6980. Очевидно, что столь высокое отношение поглощенных доз опухоль/орган позволяют рассматривать данные МАТ, меченные ^{177}Lu , в качестве перспективных РФП.

Таблица 4 - Поглощенные дозы (мГр/МБк) для меченных ^{177}Lu МАТ ритуксимаба, тетуломаба, цетуксимаба и huA33 в различных органах и тканях

Органы и ткани	Lu-ритуксимаб		Lu- тетуломаб		Lu-цетуксимаб		Lu-huA33	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
Стенка толстого кишечника	0,05	0,04	0,05	0,05	0,03	0,03	0,04	0,04
Поверхность кости	0,69	0,91	0,53	0,71	0,09	0,12	2,26	3,01
Стенка желчного пузыря	0,24	0,29	0,23	0,29	0,19	0,23	0,07	0,10
Стенка сердца	0,81	1,07	1,55	2,05	0,31	0,40	0,41	0,54
Почки	1,69	2,00	2,13	2,52	0,40	0,48	0,69	0,82
Печень	2,54	3,30	2,35	3,05	2,12	2,75	0,65	0,83
Легкое	0,97	1,24	1,39	1,77	0,34	0,43	0,53	0,66
Лимфатические узлы	1,96	2,41	4,71	5,81	0,03	0,03	0,04	0,04
Мышцы	0,01	0,02	0,01	0,02	0,12	0,20	0,22	0,35
Поджелудочная железа	0,09	0,09	0,10	0,11	0,06	0,07	0,24	0,28
Простата	0,01	0,00	0,03	0,00	0,01	0,00	0,03	0,00
ККМ	0,23	0,29	0,19	0,24	0,05	0,06	0,68	0,86
Стенка тонкого кишечника	0,04	0,05	0,05	0,06	0,03	0,03	0,04	0,05
Селезенка	1,54	1,87	2,62	3,19	0,50	0,61	1,06	1,29
Стенка желудка	0,12	0,14	0,23	0,25	0,08	0,10	0,08	0,09
Семенники	0,01	0,00	0,01	0,00	0,01	0,00	0,03	0,00
Тимус	0,04	0,05	0,05	0,07	0,02	0,02	0,03	0,04
Щитовидная железа	0,04	0,05	0,06	0,07	0,02	0,02	0,03	0,04
Стенка мочевого пузыря	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01	0,02	0,03
Опухоль 1 см ³	1060		550		1680		486	
Эффективная доза МКРЗ 103	0,39		0,50		0,20		0,29	

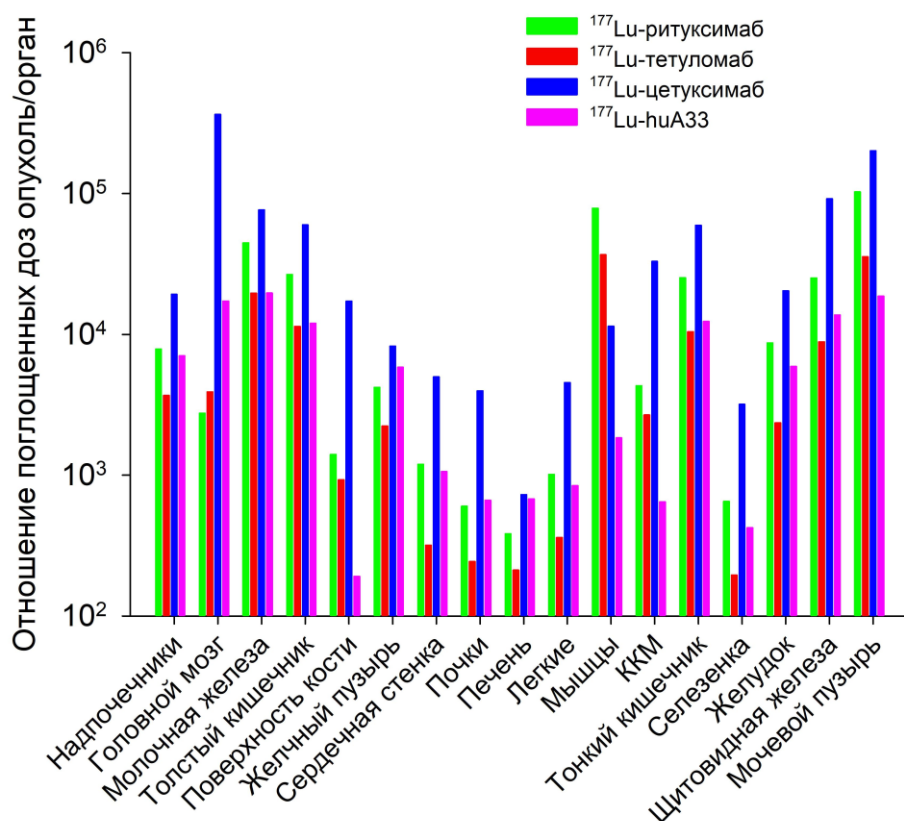


Рис. 13 - Отношения поглощенных доз опухоль/орган для различных МАТ, меченных ^{177}Lu

ВЫВОДЫ

1. На основании данных Публикации МКРЗ 128, и ограниченного количества опубликованных клинических данных построены биокинетические модели для моноклональных антител и их фрагментов, меченных ^{89}Zr . Установлены зависимости активности препаратов в органах и тканях от времени после поступления в организм.
2. Разработаны биокинетические модели для препаратов, предназначенных для паллиативной терапии болевого синдрома при костных метастазах – метилendifосфоната (MDP) и этилендиаминтетраметилен фосфоновой кислоты (EDTMP) меченных ^{177}Lu . При расчетах учтено, что часть активности водимого РФП накапливается в опухоли. Для ^{177}Lu -EDTMP биокинетическая модель разработана на основе как клинических данных по применению EDTMP, меченного ^{153}Sm , так и по данным исследований на лабораторных животных, что позволило существенно усовершенствовать модель за счет включения в нее дополнительных органов и тканей.
3. Построена биокинетическая модель динамики моноклональных антител и их фрагментов меченных ^{177}Lu на основе обобщенных данных по их кинетике в организме. Проведено моделирование использования конкретных МАТ таких, как ритуксимаб, тетуломаб, цетуксимаб и моноклональных антител huA33, меченных радионуклидом ^{177}Lu , в качестве радиофармпрепарата для лечения различных типов опухолей. Разработаны биокинетические модели МАТ и их фрагментов, меченных ^{177}Lu . Представлены зависимости распределенной

- активности в органах и тканях от времени, а также выявлены наиболее облученные органы.
4. Показано, что для интактных МАТ, меченных ^{177}Lu или ^{89}Zr , наиболее уязвимыми органами являются селезенка, печень, почки и красный костный мозг; при введении ^{177}Lu , связанного с фрагментами МАб F(ab)'₂, – почки, селезенка, печень и красный костный мозг. При инъекции фрагментов МАТ F(ab)', меченных ^{177}Lu , почки получают самые высокие дозы. Радиофармпрепарат ^{177}Lu -huA33 демонстрирует благоприятное биораспределение с высоким поглощением опухолью и высоким соотношением доз опухоль/орган.
 5. Препарат ^{177}Lu -MDP характеризуется максимальным значением отношения доз опухоль/орган, усредненного по жизненно важным органам (42700), для ^{177}Lu -EDTMP, ^{153}Sm -EDTMP и $^{89}\text{SrCl}_2$ эти отношения равны 8700, 2770 и 6020, соответственно. При использовании препаратов ^{177}Lu -MDP и ^{177}Lu -EDTMP реализация максимальной поглощенной дозы в костных метастазах после инъекции достигается в течение 15–20 сут после введения препарата по сравнению с препаратом $^{89}\text{SrCl}_2$ для которого время полной реализации дозы превышает 100 сут. Препарат ^{177}Lu -EDTMP более эффективен, чем аналогичный препарат с радионуклидом ^{153}Sm , поскольку он дает меньшую дозовую нагрузку на красный костный мозг.
 6. Разработанная биокинетическая модель МАТ, меченных ^{89}Zr хорошо согласуется с результатами представленных в литературе данных прямых клинических измерений и может считаться первым шагом для моделирования дозиметрии изотопа ^{89}Zr в радиофармацевтических препаратах.

Перспективы дальнейшей разработки темы

В настоящее время развитие как радионуклидной диагностики, так и терапии ведется очень интенсивно. Для диагностики и терапии постоянно предлагаются новые носители (МАТ, пептиды, белки и т. д.), и радионуклиды. При этом далеко не всегда хорошо прорабатывается вопрос дозиметрической оценки влияния препарата на здоровые органы и ткани и оценки отдаленных последствий такого радиационного воздействия. Это особенно важно для РФТ терапевтического применения. Отсутствие обоснованных оценок дозовых коэффициентов на органы и ткани при использовании новых РФП является серьезным препятствием для их сертификации введения в практику использования в клиниках. Для решения этой актуальной задачи могут быть предложены два направления исследований, которые развиваться совместно и одновременно. Во-первых, для ряда эффективных носителей, чье поведение в организме человека достаточно хорошо изучено, часто возможна замена традиционно используемого радионуклида, например $^{99\text{m}}\text{Tc}$, на новые радионуклиды, технология получения которых в радиохимически чистом виде только отрабатывается (^{51}Cr , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{68}Ga , ^{86}Y , ^{124}I , ^{166}Ho , ^{169}Er и др.). При этом известные биокинетические модели, в том числе и разработанные в настоящей работе, могут быть использованы для расчетов дозовых коэффициентов на органы и ткани для новых РФП. Во-вторых, 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, также могут быть применены для решения данной задачи. Таким образом, направление исследований, выполненных в настоящей работе, может иметь дальнейшее перспективное развитие.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

При опубликовании научных статей автор диссертационной работы, Мохамед Хешам Махмуд Хамед указывал свои фамилию и имя как **Zakaly Hesham M.H.** или **Zakaly H.M.H.**

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК и международных базах цитирования:

1. Mostafa M.Y.A. Assessment of exposure after injection of ^{99m}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; 1,035/0,35 п.л. (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; 0,69/0,23 п.л. (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; 1,035/0,35 п.л. (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; 0,69/0,23 п.л. (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; 1,38/0,35 п.л. (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; 0,81/0,27 п.л. (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; 1,04/0,35 п.л. (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; 1,38/0,20 п.л. (Web of Science, Scopus).
9. Mostafa M.Y.A. Assessment of absorbed dose for Zr-89, Sm-153 and Lu-177 medical radioisotopes: IDAC-Dose2.1 and OLINDA experience / M. Y. A. Mostafa,

H. M. H. Zakaly, H. O. Tekin, S. A. M. Issa, R. U. Erdemir, M. Zhukovsky // *Appl. Radiat. Isot.* – 2021. – V. 176. – №. 109841; 0,81/0,13 п.л. (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; 0,81/ 0,40 п.л. (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; 0,82 / 0,27 п.л. (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; 0,92/0,25 п.л. (Google Scholar).

Список используемых источников

- Andersson M.* IDAC-Dose 2.1, an internal dosimetry program for diagnostic nuclear medicine based on the ICRP adult reference voxel phantoms / M. Andersson, L. Johansson, K. Eckerman, S. Mattsson // *EJNMMI Res.* – 2017. – V. 7. – P. 2–10.
- Börjesson P .K .E.* Radiation dosimetry of ^{89}Zr -labeled chimeric monoclonal antibody U36 as used for immuno-PET in head and neck cancer patients / P. K. E. Börjesson, Y. W. S. Jauw, R. De Bree, J. C. Roos, J. A. Castelijns, C. R. Leemans, G. A. M. S. Van Dongen, R. Boellaard // *J. Nucl. Med.* – 2009. – V. 50. – P. 1828–1836.
- Chakraborty S.* Comparative studies of ^{177}Lu -EDTMP and ^{177}Lu -DOTMP as potential agents for palliative radiotherapy of bone metastasis / S. Chakraborty, T. Das, H. D. Sarma, M. Venkatesh, S. Banerjee // *Appl. Radiat. Isot.* – 2008. – V. 66. – P. 1196–1205.
- Lindenberg L.* Dosimetry and first human experience with ^{89}Zr -panitumumab. / L. Lindenberg, S. Adler, I. B. Turkbey, F. Mertan, A. Ton, K. Do, S. Kummar, E. M. Gonzalez, S. Bhattacharyya, P. M. Jacobs, P. Choyke // *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* – 2017. – V. 7. – P. 195–203.
- Máthé D.* Multispecies animal investigation on biodistribution, pharmacokinetics and toxicity of ^{177}Lu -EDTMP, a potential bone pain palliation agent / D. Máthé, L. Balogh, A. Polyák, R. Király, T. Márián, D. Pawlak, J. J. Zaknun, M. R. A. Pillai, G. A. Jánoki // *Nuclear Medicine and Biology.* – 2010. – V. 37. – P. 215–226.
- Sparks R.* Comparison of the effectiveness of some common animal data scaling techniques in estimating human radiation dose / R. Sparks, B. Aydogan // *Sixth international radiopharmaceutical dosimetry symposium* – 1999. P. 705–716.
- Vigna L.* Characterization of the [^{153}Sm]-EDTMP pharmacokinetics and estimation of radiation absorbed dose on an individual basis / L. Vigna, R. Matheoud, S. Ridone, D. Arginelli, P. Della Monica, M. Rudoni, E. Inglese, M. Brambilla // *Phys. Medica* – 2011. – V. 27. – P. 144–152.