

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук ЛЫСАК Юлии Витальевны на тему: «Радиационно-физические аспекты радионуклидной терапии» по специальности 03.01.01 – «Радиобиология»

Терапевтические эффекты воздействия излучения открытых источников известны давно и клинически используются много лет. В настоящее время радионуклидная терапия (РНТ) становится все более важной частью ядерной медицины и одной из ее наиболее интенсивно развивающихся областей, прежде всего, в направлении разработки новых более эффективных радиофармпрепаратов (РФП). Наряду с этим трендом дальнейшее развитие РНТ также ассоциируется с решением задач создания более совершенного физико-математического обеспечения для повышения эффективности дозиметрического планирования лечения, а также дальнейшей разработки технических и технологических обеспечений центров РНТ: оптимизации технических решений, закладываемых при их проектировании, повышения эффективности их эксплуатации, а также получения новых научных знаний для повышения уровня радиационной безопасности (РБ) как самих больных, так и обслуживающего персонала. Имеющаяся в литературе информация по радиационно-физическим аспектам РНТ характеризуется неполнотой и не всегда достаточной изученностью. Так, требуют своего решения вопросы повышения точности определения поглощенных доз в опухолевых очагах для оценки ожидаемого терапевтического эффекта, прогнозирования уровня негативных последствий экстравазального введения РФП, корректного учета влияния факторов различной природы на выходные параметры создаваемых центров РНТ, научного обоснования выбора режима проведения РНТ при использовании разных радионуклидов (РН). В связи с этим очевидна высокая актуальность избранной темы диссертации Ю.В. Лысак, объективность и обоснованность

которой с научной и практической точек зрения сомнений не вызывает.

Диссертация изложена на 139 страницах, имеет достаточное количество рисунков и таблиц, список использованной литературы из 128 наименований. Направления исследований, отраженные в разных ее главах, существенно различаются, при этом единство тематики работы соблюдено их объединением в качестве радиационно-физических аспектов РНТ.

Высокая актуальность темы диссертации обоснована во введении достаточно объективно и убедительно как в отношении повышения точности ее дозиметрического планирования, так и разработки практически важных рекомендаций по ряду радиационно-физических проблем РНТ. Из проведенного анализа логично выстроены цель и задачи исследований. Формулировки задач содержательны, замечания к ним отсутствуют. В изложении научной новизны работы можно не согласиться с одним из его пунктов, касающимся разработанного программного приложения для оптимизации режимов работы радионуклидных генераторов (РГ), которое представляет в большей степени практическую ценность для эффективной организации компьютерно-контролируемого технологического процесса в подразделении РНТ. Следует отметить высокий научно-методический уровень диссертации, отвечающий современному мировому состоянию радиационной физики. Об этом свидетельствует проведение ее апробации на целом ряде всероссийских и международных семинаров и конференций по ядерной медицине, медицинской физике и радиационной безопасности, а также опубликование большого числа печатных работ, в том числе 11 работ, включенных в базу Web of Science, Scopus, RSCI. Содержание этих публикаций исчерпывающим образом раскрывает полное содержание диссертации. Автореферат соответствует ее основным положениям.

Литературный обзор составляет около 40 % от всего объема диссертации. Такой большой объем оправдан широким спектром рассматриваемых тем. Это довольно полное и ценное исследование направлений развития, клинических режимов и областей применения РНТ, а

также ее статуса в части клинической эксплуатации РГ, дозиметрического обеспечения, экстравазального введения РФП, определения мощности системы спецочистки жидких радиоактивных отходов (ЖРО), выбора режима проведения лечения. Представленная здесь информация уже знакома физикам, работающим в области ядерной медицины, но она может быть полезна для понимания дальнейшего изложения специалистами из других разделов физики. Заслуживает положительной оценки проведенный автором анализ аспектов клинической эксплуатации РГ, подходов к расчету времени элюирования, и проблем с их применимостью для реальных клинических условий центра РНТ. Наиболее удачным разделом обзора является исследование существующих подходов к дозиметрическому планированию РНТ, в котором дано убедительное обоснование перспективности метода Монте-Карло для повышения точности оценки величины активности РФП в патологическом очаге. Следует отметить важность выявленных в работе актуальных проблем экстравазального введения РФП пациентам и роли поглощенной дозы в оценке его радиационных последствий. В обзоре эмпирических методов расчета мощности системы очистки ЖРО профессионально вскрыты значимые недостатки используемого на практике эмпирического подхода, способные привести к неточности расчетов. Таким образом, литературный обзор с достаточной очевидностью подводит к целесообразности выполнения работы. В качестве замечаний следует отметить излишнюю хрестоматийность его разделов, посвященных РГ и выбору режима РНТ, а также нецелесообразность представления в обзоре информации о требованиях нормативных документов, приведение которой было бы более уместно при обсуждении полученных результатов. В целом обзор всей информации по теме диссертации – сам по себе сильный, а результаты его критического анализа позволили автору не только объективно обосновать актуальность работы, но и показать умение эффективно работать с литературными источниками и свой высокий уровень профессиональной компетентности в радиационно-физических аспектах РНТ.

Представленные во второй главе результаты разработки программного приложения для контроля компьютерно-контролируемого технологического процесса в подразделении РНТ учитывают специфику клинических условий проведения РНТ. Предложенный автором более детализированный подход решает практически важную задачу определения даты и продолжительности госпитализации пациента на основании задаваемой врачом активности РФП, исключая наработку дочернего РН с излишней активностью и потери фракции меченного им РФП при ежедневном режиме работы РГ. Разработанный программный продукт и проведенные трудоемкие расчеты для 11 РГ демонстрируют высокую профессиональную компетенцию автора. Следует отметить важный вывод работы о том, что предложенный подход будет особенно ценен для РГ с короткоживущими дочерними РН ($^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ и $^{223}\text{Ra}/^{211}\text{Pb}$), для которых он позволит оптимизировать наработку целевого РН и минимизировать потерю фракции РФП. Однако этот вывод наглядно не подтвержден примерами расчетных кривых зависимостей нарабатываемой активности дочернего РН для генераторов с разными временами жизни дочерних РН. Тем не менее, в научно-методическом плане эта часть работы выглядит вполне достойно и можно ожидать, что ее результаты найдут свое эффективное применение в практике лечебных учреждений.

В плане подтверждения успешного достижения цели наибольший интерес вызывает содержание третьей главы, где представлены результаты разработки метода дозиметрического планирования РНТ на основе моделирования методом Монте-Карло переноса излучения в теле пациента и детекторной системе гамма-камеры. Здесь описывается предлагаемая новая методика оценки такой величины с определением поправочного коэффициента на поглощение и рассеяние излучения в биологических тканях пациента, в воздушном зазоре между его телом и коллиматором, а также в самом коллиматоре с помощью метода Монте-Карло для каждого конкретного клинического случая путем моделирования геометрии фантома Фишера-Снайдера и системы получения планарных сцинтиграфических

снимков в MCNP. Представленные результаты расчета этого коэффициента для наиболее актуальных терапевтических РФП на основе ^{89}Sr , ^{90}Y , ^{131}I и ^{177}Lu указывают на более точное определение активности РФП в патологических очагах. Важно, что предложенная методика была подвержена клинической апробации, в результате которой получены новые научные данные. Так, рассчитанная по ней величина активности препарата ^{123}I -MIBG, накопленного в патологическом очаге больного, более точно совпадает с известным характерным уровнем ее накопления в этом очаге по сравнению с величиной, полученной с использованием традиционного подхода. Эта методика обеспечивает повышение точности оценки активности накопленного в опухолевом очаге РФП. Следует отметить, что сделанный справедливый вывод о ее более высокой точности обладал бы большей доказательностью при использовании в расчетах по традиционной формуле измеренного эффективного коэффициента поглощения всех сред тканей организма, а не коэффициента поглощения воды. С точки зрения научной новизны эта часть работы выглядит вполне достойно.

Предложенная в работе методика расчета поглощенной дозы в подкожном слое больного при экстравазации позволяет прогнозировать степень тяжести повреждений мягких тканей. В четвертой главе представлены отличающиеся новизной результаты расчета в программе MCNP4c2 поглощенной дозы для распределенного источника излучения РФП на основе ^{89}Y , ^{90}Y , ^{131}I . Вызывает сожаление, что разработанные медицинские рекомендации при обсуждении этих результатов представлены без ссылок на литературные источники. Тем не менее полученные научные данные можно оценить, как достойные и интересные.

Решение практически важной задачи оптимизации системы очистки ЖРО в центрах РНТ представлено в пятой главе. Здесь описаны результаты разработки нового подхода к расчету мощности станции очистки путем использования математического моделирования процессов выведения ^{131}I из организма больных и заполнения баков-накопителей с выдержкой ЖРО на

распад с учетом структуры потока эндокринологических и онкологических больных и меняющейся во времени скорости выведения ^{131}I . Так, рассчитанное для конкретной конфигурации и пропускной способности центра РНТ число баков-накопителей оказывается на 20% меньше их количества, определяемого при традиционном подходе к расчету. Этот актуальный для практики создания новых центров РНТ вывод указывает на возможность экономии ресурсов и достижения положительного экономического эффекта. Однако ввиду использования в расчетах оценочно определенных параметров точность полученного результата может вызывать сомнение и требует своего подтверждения путем установления соответствия числа баков-накопителей в действующем центре РНТ при полной загрузке и их расчетного числа. Тем не менее, полученные данные указывают на важность учета медико-физиологических факторов при расчете мощности станции специфической ЖРО и будут полезны для организаций, проектирующих центры РНТ.

Описанные в шестой главе результаты дают научное обоснование возможности реализации амбулаторного режима РНТ при использовании целого ряда РН. В результате расчетов убедительно показано, что из всех рассмотренных РН, только применение препаратов, меченных ^{131}I и ^{111}In , требует лечения пациентов в стационаре. Полученные данные имеют важное практическое значение, поскольку обоснование возможности проведения РНТ в амбулаторном режиме с РФП на основе α -излучающих РН позволяет отказаться от раздельного сбора α - и β -излучающих ЖРО, уменьшая затраты при создании центров РНТ. Замечаний к этому разделу нет.

В целом, подводя итоги оценки содержания диссертации, можно заключить, что она включает целый ряд положений и результатов, которые следует считать имеющими высокое научное и практическое значение. При этом следует отметить, что **степень обоснованности научных положений**, определяемая глубокими расчетами полученных выводов, является вполне достаточной. Что касается **выводов и рекомендаций, сформулированных в**

диссертации, они без сомнения верны и отличаются новизной. Значимость проведенных автором исследований и разработок для общества состоит в повышении точности дозиметрического планирования РНТ и выработке практически важных рекомендаций для ее развития.

В работе использованы современные методики сбора и обработки данных, **достоверность результатов не вызывает сомнений**. Следует также признать и **новизну** работы, поскольку рассмотренные в ней радиационно-физические аспекты РНТ ранее не исследовались либо недостаточно исследовались, а полученные результаты опубликованы в достойных журналах и на международных конференциях.

Диссертация написана на хорошем научном уровне, хотя ее текст и не лишен повторов и неточностей в формулировках, что позволяет сделать еще несколько замечаний, кроме вышеуказанных:

1. Формулировки иногда не в полной мере отражают поставленные задачи и достигнутые количественные показатели. Так, решением задачи разработки клинического метода оценки активности РФП является вывод не о его сути, а о достигаемом с его помощью эффекте повышения точности определения этой активности, а в выводе о выборе режима РНТ не конкретизированы РН, использование которых не требует госпитализации пациентов.
2. Сделанный вывод о том, что экстравазация ^{90}Y -ибритумомаб-тиуксетана влечет за собой образование локального очага поглощенной дозы (180 Гр) и развитие некротической язвы в зоне инъекции неточен, поскольку развитие язвы в работе не исследовалось и ее можно лишь прогнозировать в соответствии с известными литературными данными.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 03.01.01 – «Радиобиология» (по физико-математическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-

2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. Таким образом, соискатель ЛЫСАК Ю.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 03.01.01 – «Радиобиология».

Официальный оппонент:

доктор физико-математических наук,
профессор кафедры медицинской техники Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения РФ.

ХМЕЛЕВ Александр Васильевич

Дата: 19.08.2020

Контактные данные:

тел.: 7(903)5900732, e-mail: ale-khmelev@yandex.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

01.04.14 – теплофизика и теоретическая теплотехника

Адрес места работы:

123242 Москва, Баррикадная ул., д. 2/1, стр. 1. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения РФ.

Кафедра медицинской техники. Тел.: 4956310673, e-mail: kafmedtech@mail.ru

Подпись сотрудника ФГБОУ ДПО РМАНПО

А.В. Хмелева удостоверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России

Дата: 19.08.2020



/Савченко Л.М./