

МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

MEDICAL ECOLOGY

УДК 51-76

ЭВОЛЮЦИЯ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ: ОТ ЗАРОЖДЕНИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ ДО СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДОВ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТОВ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

А. Н. БАТЯН¹⁾, П. Д. ДЕМЕШКО²⁾, Е. В. ГОНЧАРОВА^{1,3)}, И. В. ПУХТЕЕВА¹⁾

¹⁾Международный государственный экологический институт
им. А. Д. Сахарова, Белорусский государственный университет,
ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск, Беларусь

²⁾Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова,
аг. Лесной, 223040, Минский район, Беларусь

³⁾Брестский областной онкологический диспансер,
ул. Медицинская, 6, 224027, г. Брест, Беларусь

Образец цитирования:

Батян АН, Демешко ПД, Гончарова ЕВ, Пухтеева ИВ. Эволюция радиобиологических моделей: от зарождения представлений до современных подходов оценки эффектов лучевой терапии. *Журнал Белорусского государственного университета. Экология*. 2021;3:49–56.

<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2021-3-49-56>

For citation:

Batyan AN, Demeshko PD, Hancharova EV, Pukhteeva IV. Evolution of radiobiological models: from concept generation to current knowledge about the effects of radiotherapy. *Journal of the Belarusian State University. Ecology*. 2021;3:49–56. Russian.

<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2021-3-49-56>

Авторы:

Анатолий Николаевич Батян – доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой экологической медицины и радиобиологии.

Павел Дмитриевич Демешко – доктор медицинских наук, доцент; главный научный сотрудник лаборатории лучевой терапии.

Екатерина Викторовна Гончарова – инженер (физик) группы обслуживания и ремонта аппаратов лучевой терапии.

Ирина Викторовна Пухтеева – старший преподаватель кафедры экологической медицины и радиобиологии.

Authors:

Anatoly N. Batyan, doctor of science (medicine), full professor; head of the department of environmental medicine and radiobiology. bat@iseu.by

Pavel D. Demeshko, doctor of sciences (medicine), docent; chief researcher of the laboratory of radiation therapy. pdemeshko@me.com

Katsiaryna V. Hancharova, engineer (physicist) of the group of maintenance and repair of radiation therapy devices. katsiaryna.hancharova@gmail.com

Irina V. Pukhteeva, senior lecturer at the department of environmental medicine and radiobiology. pukhteeva@mail.ru

Благодаря развитию радиобиологических моделей стало возможным математическое описание биологических явлений, происходящих в организме под действием ионизирующего излучения. История эволюции радиобиологических моделей началась сразу же после открытия рентгеновских лучей и стремительно продолжается в настоящее время, преодолевая большое количество ограничений. Их практическое применение является неотъемлемой частью клинической практики при лечении онкологических заболеваний.

Ключевые слова: радиобиологические модели; лучевая терапия; NSD; KRE; TDF; LQ-model.

EVOLUTION OF RADIOBIOLOGICAL MODELS: FROM CONCEPT GENERATION TO CURRENT KNOWLEDGE ABOUT THE EFFECTS OF RADIOTHERAPY

A. N. BATYAN^a, P. D. DEMESHKO^b, E. V. HANCHAROVA^{a,c}, I. V. PUKHTEEV^a

^a*International Sakharov Environmental Institute, Belarusian State University,
23/1 Daūhabrodskaja Street, Minsk 220070, Belarus*

^b*N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus,
agro-town Liasny 223040, Minsk district, Belarus*

^c*Brest Regional Oncological Dispensary,
6 Medyczinskaja Street, Brest 224027, Belarus*
Corresponding author: A. N. Batyan (bat@iseu.by)

The development of radiobiological models made it possible to mathematically describe biological phenomena in the body under the influence of radiation. The history of the development of radiobiological models began immediately after the discovery of X-rays and continues now, overcoming more and more restrictions. The practical application of radiobiological models is an integral part of clinical practice in cancer treatment.

Keywords: radiobiological models; radiotherapy; NSD; KRE; TDF; LQ-model.

Введение

Радиобиология является сравнительно молодой наукой. Возникла она в XIX в. и, пройдя определенный путь развития, выстроилась в стройную систему представлений действия ионизирующих излучений на живые организмы. Для предсказания эффекта при облучении ионизирующим излучением нормальных тканей организма и опухолевых клеток применяют радиобиологические модели, которые служат для математического описания биологических явлений. Они позволяют предсказывать событие, которое вызывает ионизирующее излучение в определенной клетке. Но в радиобиологии ни одна теория не может приниматься без клинической практики, поскольку только она является основным критерием истинности. Не существует такой универсальной радиобиологической модели, которая идеально описывала бы все процессы, происходящие в организме под действием ионизирующего излучения. Все они имеют границы применимости, за рамками которых их использование может привести к непредсказуемым результатам. В истории лучевой терапии (ЛТ) существует множество примеров неправильного использования радиобиологических моделей, что является одним из вариантов радиационной аварии [1].

Практическое применение радиобиологических моделей позволяет рассчитывать дозы излучения и число фракций, сравнивать биологический эффект облучения при разных режимах фракционирования дозы, представлять физические величины (поглощенная доза, интенсивность излучения) в виде клинических показателей. ЛТ характеризуется физическими и математическими величинами, которые выражаются конкретными численными значениями (разовая очаговая доза (РОД), суммарная очаговая доза (СОД), число сеансов ЛТ, временной интервал между сеансами ЛТ и др.). Но при создании и оптимизации планов лучевого лечения врачи и физики пользуются клиническими показателями (биологически эффективная доза (biologically effective dose, BED), эффективность режимов фракционирования (linear-quadratic equivalent dose for 2 Gy fractions, LQED2), вероятность контроля над опухолью (tumor control probability, TCP), вероятность осложнений в нормальных тканях (normal tissue complication probability, NTCP) и др.) [2; 3].

Для достижения основной цели лучевой терапии (эрадикации опухоли, облегчения состояния пациента) к объему облучения необходимо подвести дозу излучения, достаточную для уничтожения опухоли [4–6]. Это происходит ценой приемлемой токсичности нормальных тканей, связанной с лучевыми осложнениями. Таким образом, лечение проводится по минимальной дозе, достаточной для того, чтобы уничтожить все опухолевые клетки, сохранив при этом жизнеспособность и физиологическую функцию

нормальных тканей. Однако чрезмерные усилия, направленные на полное исключение риска, могут привести к неудаче в облучении и гибели от рака [7].

Материалы и методы исследования

Эволюция радиобиологических моделей. Сразу же после открытия Рентгеном X-лучей в 1985 г. начались интенсивные исследования действия ионизирующего излучения на живые организмы. Вскоре было сделано предположение о том, что рентгеновские лучи могут подавлять развитие опухолевых клеток. И первый сеанс лучевого лечения безнадежно больной раком женщины был проведен уже 29 декабря 1896 г. Это положило начало интенсивным исследованиям в области рентгенотерапии раковых заболеваний [5; 6; 8].

Первоначально поверхностные раковые образования облучали одной или несколькими фракциями, однако через несколько лет фракционированное лечение было признано более эффективным с точки зрения противоопухолевого эффекта и токсичности для нормальных тканей. Первые лучевые терапевты проводили лечение в разных режимах и разных дозах, которые приводили к разным лечебным и побочным эффектам. Итак, в качестве золотой середины был установлен режим фракционирования РОД 1,8–2 Гр ежедневными фракциями до СОД 50–66 Гр за 5 и более недель.

Отправной точкой в исследовании зависимости радиобиологического эффекта от дозы излучения, накопленной за время, являются работы Strandquist и Cohen (1940-е гг.), которые контролировали новообразования кожи с помощью ЛТ и регистрировали частоту образования некроза кожи. Strandquist строил графики зависимости полной дозы от общего времени облучения [9]. В одних и тех же координатах фиксировались данные об излечении от рака, возникновении кожной эритемы и некроза кожи, но эти эффекты различны по своей природе. Излечение от рака – воздействие на ядерную ДНК. Кожная эритема – это лучевое повреждение эндотелия и высвобождение каскада цитокинов в облучаемом объеме, а некроз (толерантность) кожи в свою очередь обусловлен широким комплексом изменений в системе клеточного обновления эпидермиса, интерфазной гибелью клеток, многих образований дермы [10]. Несмотря на указанный недостаток, это была первая клиническая демонстрация процессов ответа опухолей и нормальных тканей на лучевое воздействие: полная доза увеличивалась с увеличением числа фракций.

Таким образом, основными достоинствами модели Strandquist можно считать отражение простой зависимости радиобиологического эффекта от дозы, накопленной за соответствующее время. Кроме того, использование такого методического подхода играет важную роль в процессе оптимизации ЛТ и является отправной точкой в этих исследованиях. Очевидные недостатки заключаются в том, что вид линий на графиках сильно меняется, если перейти от логарифмического масштаба к линейному, а радиобиологические эффекты излечения рака, эритемы кожи и некроза отличаются друг от друга по патогенезу.

В 1969 г. Ellis обобщил данные, полученные Strandquist и Cohen. Он выдвинул гипотезу, что дозу излучения, необходимую для получения фиксированного уровня эффекта, можно представить в виде степенной формулы. Согласно этой формуле, биологический эффект обусловлен величиной суммарной очаговой дозы, продолжительностью курса лечения и числом фракций [9; 11]:

$$D = NSD \cdot N^{0.24} \cdot T^{0.11},$$

где D – суммарная доза за весь курс лечения, сГр; NSD – номинальная стандартная доза (связующее звено между дозой, общим временем облучения и количеством фракций); N – число фракций; T – длительность курса ЛТ; 0,11 и 0,24 – факторы восстановления, рассчитанные экспериментально (по углу наклона кривых Strandquist), которые характеризуют скорость репарации клеток.

Предел толерантности $NSD = 1800 \pm 200$ достигается при стандартном курсе ЛТ, при этом вероятность риска лучевых повреждений здоровых тканей не превышает 5 % при площади облучения 100 см². Считается, что при этом уровне повреждения фракция выживших клеток при разных режимах облучения одинакова.

Дальше последовали попытки модифицировать формулу NSD, чтобы преодолеть некоторые ее ограничения. Так, в 1972 г. Жокливером была предложена следующая модификация:

$$D = NSD \cdot N^x \cdot T^{0.11}, \quad (1)$$

где x – фактор восстановления, характеризующий соотношение дозы и времени (варьирует в зависимости от числа фракций от 0,32 до 0,22).

Из формулы (1) рассчитывали NSD, и если значение в результате получалось меньше табличных, то облучение можно было проводить без опасений возникновения осложнений со стороны нормальных тканей. Этот вариант модификации позволил еще больше углубиться в биологию, но недостатков было очень много, что толкало исследователей к дальнейшим открытиям.

На основе NSD были разработаны системы KRE (кумулятивный радиационный эффект) и TDF (время – доза – фракционирование). Отражение накопления радиационного эффекта независимо от уровня толерантности предложил Krik в 1973 г. в системе KRE [11].

$$KRE = \Phi \cdot q \cdot d \cdot (T/N)^{-0,11} \cdot N^{0,65},$$

где Φ – поправка на облучаемый объем; q – относительная биологическая эффективность излучения.

Формулу NSD и ее модификации стали использовать как метод корректировки полной дозы при изменении фракционирования. Однако, по данным Orton, 50 % врачей допускали при этом ошибки, поскольку не учитывали множество ограничений [1; 9]. К ним относятся следующие:

- 1) число фракций от 4 до 30;
- 2) курс лечения должен быть непрерывным;
- 3) не учитывается облучаемый объем;
- 4) не предназначена для неклассических режимов фракционирования, поскольку рассчитана для плоскоклеточного рака кожи;
- 5) толерантность всех органов и тканей принималась равной толерантности соединительной ткани.
- 6) мощность дозы >20 сГр/мин;
- 7) величины NSD и KRE нельзя складывать при проведении повторных курсов.

Все эти ограничения не позволяли в полной мере использовать эти системы в клинике.

Модификация NSD в TDF [10, 12] была разработана Ellis и Orton в 1973 г., в эпоху двумерного планирования, когда лучевое лечение проводилось двумя противолежащими полями. TDF-модель представляла собой количественную оценку эффекта облучения по критерию предельной толерантности нормальной соединительной ткани и кожи и предназначалась для работы при режимах фракционирования альтернативных классическому, расщепленном курсе ЛТ, а также при брахитерапии. Суть модели была в том, что если полная толерантность тканей не исчерпана, то можно пользоваться понятием частичной толерантности [9].

Формула имела следующий вид:

$$TDF = N \cdot d^{1,538} \cdot (T/N)^{-0,169} \cdot 10^{-3},$$

где TDF – уровень толерантности нормальной соединительной ткани; d – физическая разовая доза излучения; T/N – время в днях, приходящееся в среднем на 1 фракцию; степень 1,538 позволяет конвертировать физическую разовую дозу d в биологическую и является поправкой на внутриклеточное восстановление молекул между фракциями; степень $-0,169$ означает поправку на восстановление клеточной популяции в течение всего курса облучения.

Смысл поправок заключался в том, чтобы можно было сравнивать различные режимы фракционирования при вероятности возникновения осложнений.

Стандартным количеством фракций в то время считалось $N = 30$ с дозой излучения $d = 200$ сГр за сеанс, длительность курса ЛТ таким образом составляла $T = 39$ дней. Значит на одну фракцию приходилось $T/N = 1,3$ дня. Подставляя эти данные в формулу (4) можно найти уровень толерантности нормальной соединительной ткани:

$$TDF = 30 \cdot 200^{1,538} \cdot 1,3^{-0,169} \cdot 10^{-3} = 99,277 \approx 100.$$

Все возможные варианты расчетов и корректировок для использования в клинической практике были сведены в удобные таблицы.

Таким образом, необходимо выделить следующие положительные моменты в использовании модели. Можно сравнивать между собой различные режимы фракционирования, что позволяет определять изоэффективные дозы для различных схем фракционирования. В данной модели учитываются перерывы в облучении (если они случились после 4 фракций) и можно делать корректировку на величину облучаемого объема по критерию риска возможных осложнений.

Однако и эта модель имеет определенные границы применимости:

1. Длительность курса $3 < T < 100$ дней.
2. Число фракций $N > 5$.
3. Интервал между фракциями >16 ч.
4. Поле облучения 8×10 см.
5. Мощность дозы $>0,2$ Гр/мин.

NSD-, KRE-, и TDF-модели, полезные для профилактики лучевых осложнений, но не эффективны для уничтожения злокачественных образований, так же их нельзя применять для расчета биологического воздействия на паренхиматозные ткани (легкие, нервная ткань, кишечник, печень, почки и. др.) [11].

В 1981 г. Chadwick и Leenhouts с помощью линейно-квадратичного уравнения представили модель описания зависимости биологического эффекта как от дозы, так и от режима фракционирования. Так появилась линейно-квадратичная радиобиологическая модель LQ. В основе уравнения лежал механизм прямого действия ионизирующего излучения на молекулу ДНК. Повреждение клеток, обусловленное двунитевыми поражениями ДНК одной ионизирующей частицей (одноударные поражения), характеризуется распределением Пуассона и линейно зависит от дозы излучения. Летальные повреждения клеток от двух

ионизирующих частиц также линейно зависят от дозы излучения и описываются вероятностью поражения каждой из них, а значит, что для обеих частиц одновременно количество поражений нарастает с квадратом дозы. Таким образом, выжившая фракция клеток может быть описана формулой, которая имеет линейную и квадратичную составляющую.

В соответствии с LQ-моделью базовое уравнение, определяющее фракцию клеток S , выживших после облучения, имеет вид:

$$S(d) = \exp\left(-\sum_{i=1}^N (\alpha d_i + \beta d_i^2)\right),$$

где d_i – доза в i -ом сеансе, а α и β – параметры модели; α характеризует начальный наклон кривой выживаемости и соответствует одномишенной и одноударной гибели клеток (вероятность того, что поражение случится на единицу дозы излучения), а β определяет сублетальное повреждение клеток (вероятность поражения двумя ионизирующими частицами одновременно).

В 1987 г. Thames и Hendry [13] для практического использования предложили рассматривать эффект E от облучения для выжившей фракции клеток S :

$$E = -\ln(S) = \sum_{i=1}^N (\alpha d_i + \beta d_i^2).$$

Если d – разовая доза (доза за сеанс), N – число сеансов облучения, тогда суммарная поглощенная доза ионизирующего излучения равна $D = Nd$ и уравнение (3) принимает вид:

$$E = N \cdot (\alpha d + \beta d^2) = \alpha D + \beta d D = D \cdot (\alpha + \beta d).$$

Barendsen ввел понятие относительной эффективности дозы за фракцию (relative effectiveness per unit dose, RE) и экстраполяционной дозы ответа (extrapolated response dose, ERD), которую позднее Fowler переименовал в биологически эффективную дозу (biologically effective dose, BED). Относительная эффективность дозы за фракцию зависит от отношения α/β и вычисляется по формуле

$$RE = 1 + \frac{d}{\alpha/\beta}.$$

Величины BED и RE связаны с суммарной дозой соотношением

$$BED = D \cdot RE.$$

BED – это полная доза излучения, действие которой в режиме облучения бесконечно малыми фракциями, эквивалентна фактическому режиму фракционирования с величиной фракции d и полной дозой D . Величина BED указывает, насколько большое повреждение создает конкретный режим фракционирования.

При использовании стандартного режима фракционирования с полной дозой D_{ref} и дозой за фракцию d_{ref} , в случае изоэффектов E является константой, аналогично как величины параметров α и β для данного типа ткани и данного конечного результата. В этом случае [14–17]:

$$D \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right) = D_{ref} \left(1 + \frac{d_{ref}}{\alpha/\beta}\right),$$

где D – новое значение полной дозы. Результирующее изоэффективное соотношение имеет вид:

$$\frac{D}{D_{ref}} = \frac{d_{ref} + \alpha/\beta}{d + \alpha/\beta}.$$

Если в качестве d_{ref} взять стандартную дозу за фракцию, равную 2 Гр, то можно сравнить эффективности режимов фракционирования, имеющих различные величины дозы за фракцию. Нестандартный режим будет конвертироваться в эквивалентный по 2 Гр за фракцию, дающий такой же биологический эффект. Результирующая формула имеет вид:

$$EQD_2 = D \cdot \frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta},$$

где EQD_2 – суммарная толерантная доза для стандартной схемы фракционирования дозы, которая биологически эквивалентна полной дозе D , передаваемой в режиме с фракционной дозой, равной d_{ref} . Значения EQD_2 могут численно суммироваться для отдельных частей режима облучения, осуществляющихся с различными разовыми очаговыми дозами.

С уменьшением временных интервалов между фракциями репарация радиационных повреждений может оказаться неполной, что усиливает тяжесть повреждений.

Эквивалентная доза при лечении m раз в день вычисляется по формуле [15]:

$$\text{EQD}_{2,H_m} = D \cdot \frac{d \cdot (1 + H_m) + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta},$$
$$H_m = \left(\frac{2}{m} \right) \cdot \left(\frac{\phi}{1 - \phi} \right) \cdot \left(m - \frac{1 - \phi^2}{1 - \phi} \right),$$
$$\phi = \exp(-\mu \cdot \Delta T),$$
$$\mu = \frac{\ln 2}{T_{1/2}},$$

где H_m – фактор неполной репарации (зависит от количества фракций в день и продолжительности интервалов между фракциями); ΔT – интервал между фракциями; $T_{1/2}$ – период полувосстановления тканей.

При небольшом изменении общего времени лечения оценку изменения доставленной дозы излучения к опухоли можно произвести, воспользовавшись формулой [2; 14]:

$$\text{EQD}_{2,T} = \text{EQD}_{2,t} - (T - t) \cdot D_{\text{prolif}}, \quad (4)$$

где $\text{EQD}_{2,T}$ – доза, доставленная с учетом перерыва; $\text{EQD}_{2,t}$ – запланированная доза; T – дни лечения с выходными и перерывами, t – дни лечения с выходными без перерывов, D_{prolif} – коэффициент пролиферации для данного вида опухоли.

Максимальная разница между T и t , при которой выполняется уравнение (4), не имеет строгого значения. Применение этого уравнения допустимо, если перерыв в лечении составляет 1–2 недели, но если он превышает 3 недели, то такая оценка снижения эффективности дозы излучения может оказаться некорректной [14]. Перерывы в лучевом лечении могут существенно влиять на ход и ожидаемые результаты облучения, поэтому по возможности их нужно избегать [18–22].

LQ-модель удовлетворительно описывает клеточный ответ на облучение при дозах от 1 Гр и до 6 Гр. Что касается облучения в дозах излучения более 10 Гр, то при таком подходе радиобиология клеток существенно меняется [23]. Зависимость выживания клеток от фракции становится более линейной, происходит увеличение непосредственного влияния на ДНК клетки, большее значение приобретают эффекты радиоиндуцированной гипоксии и иммунного ответа. За счет разрушения сосудов опухоли повреждается опухолевое микроокружение. Это вызывает апоптоз клеток эндотелия, происходит подавление функций облученных клеток, что в конечном итоге приводит к их деградации, снижению способности клеток к пролиферации и миграции.

Таким образом с появлением стереотаксической ЛТ к стандартным 5R лучевой терапии добавилось еще 2: ремоделирование опухолевого микроокружения и реджекция – отторжение иммунной системой (высокие дозы излучения стимулируют выработку CD8+T-лимфоцитов, которые участвуют в иммунном ответе). Для учета влияния этих параметров в формулу (3) включается кубический компонент, в результате чего она приобретает вид:

$$E = -\ln(S) = \sum_{i=1}^N (\alpha d_i + \beta d_i^2 - \gamma d_i^3).$$

На сегодняшний день LQ-модель является наиболее часто используемой в клинической практике моделью [24]. Следует помнить о том, что и она имеет ограничения, являясь упрощенной моделью поражения клеток и пользоваться ей нужно с осторожностью в связи с оценкой возможного риска осложнений от дозы и облучаемого объема, основанных на выводах QUANTEC, в условиях современной медицинской визуализации, оптимизации дозиметрического планирования облучения, новых подходов к проведению сеансов ЛТ. Сейчас можно встретить модификации LQ-модели [25–27], позволяющие рассчитывать толерантные дозы, а также вероятности возникновения таких лучевых осложнений в тканях, как функции от объема облучения, разовой и суммарной дозы.

Заключение

Развитие лучевой терапии, связанное с совершенствованием аппаратуры, применением новых видов излучений и способов облучения, а также определяемое достижениями радиобиологии позволило вылечить огромное количество онкологических заболеваний на планете.

Описание многокомпонентной и разнонаправленной реакции организма на действие ионизирующего излучения в форме простых математических выражений, направленное на лечение злокачественных новообразований в приемлемых границах осложнений, является сложной задачей. Каждая модификация

радиобиологических моделей позволяет сильнее углубиться в биологию, расширяя границы применимости и преодолевая большое количество недостатков. Лечение опухолевых заболеваний в настоящее время различно для взрослых и детей, но нет отличия в лечении мужчин и женщин, большое значение уделяется генетике, но в стороне остаются вопросы эпигенетики. Будущее за персонализированной медициной.

Таким образом, возникновение новых параметров, которые должны быть учтены при моделировании исходов лучевого лечения, приводит к увеличению объемов расчетов и дополнительным затратам времени на них. В настоящее время возникает необходимость создания программ со сложной логикой и алгоритмами для оптимизации оценки дозы излучения в опухоли и окружающих нормальных тканях.

Библиографические ссылки

1. Orton C. Errors in applying the NSD concept. *Radiology*. 1975;115(1):233–235.
2. Ефимкина ЮВ, Гладилина ИА, Нечушкин МИ, Козлов ОВ. Гипофракционированные режимы лучевой терапии после органосохраняющих операций по поводу рака молочной железы I–IIa стадий. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2011;(3):45–53. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2011-0-3-45-53>.
3. Лукьяновский РВ, Домашникова ТА, Гончарова ЕВ. Сравнительный анализ лучевых нагрузок на сердце при разных методах 3D планирования. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2020;18(4):424–428.
4. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований. Клинический протокол. – Минск: Профессиональные издания; 2019. 616 с.
5. Бученков ИЭ, Батян АН, Зиматкина ТИ и др. *Радиобиология: вчера, сегодня, завтра*. Минск: ИВЦ Минфина; 2018. 203 с.
6. Маскевич СА, Батян АН, Зиматкина ТИ и др. *Радиобиология: медико-экологические проблемы. Монография*. Минск: ИВЦ Минфина; 2019. 256 с.
7. Koga SA. A brief introduction of ICRP publication 44: Protection of the patient in radiation therapy. *Japanese Journal of Health Physics*. 1985;20(4):417–422.
8. Gianfaldoni S, Gianfaldoni R, Wollina U, Lotti J, Tchernev G, Lotti T. An overview on radiotherapy: from its history to its current applications in dermatology. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2017;5:521–525.
9. Столбовой АВ, Залялов ИФ. Радиобиологические модели и клиническая радиационная онкология. *Онкология*. 2016;6:88–96.
10. Жокливер КИ, Зевриева ИФ, Досаханов АХ. *Количественная оценка биологических эффектов радиации в нормальных тканях при лучевой терапии злокачественных новообразований*. Алма-Ата: [б. н.]; 1983.
11. Киселева ЕС, Голдобенко ГВ, Канаев СВ и др. *Лучевая терапия злокачественных опухолей. Руководство для врачей*. Москва: Медицина; 1996. 464 с.
12. Фадеева МА, Костромина КН, Даценко ВС. Факторы времени – доза – фракционирование и их использование в лучевой терапии злокачественных опухолей. Москва: МЗ СССР; 1990.
13. Thames D, Hendry H. Fractionation in radiotherapy. London, New York: [publisher unknown]; 1987. p. 232–233, 246–251.
14. Климанов ВА. *Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Часть 1. Радиобиологические основы лучевой терапии. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование дистанционной лучевой терапии пучками тормозного и гамма-излучения*. Москва: НИЯУ МИФИ; 2011. 500 с.
15. Michael C. Joiner, Albert J. van der Kogel. Basic Clinical Radiobiology. In: Description. Fifth edition. Boca Raton, FL : CRC Press/Taylor & Francis Group; 2018. p. 350.
16. Roger G. Dale, Judith A. Sinclair. Radiobiological calculations in routine radiotherapy. In: Radiobiological modeling in radiation oncology. London: The British Institute of Radiology; 2007. p. 158–168.
17. Walsh S. Radiobiological modelling in Radiation Oncology. In: Medical Physics Research Cluster, School of Physics, College of Science, National University. Ireland: Galway; 2011. p. 169.
18. Гончарова ЕВ, Зорин ВП. Линейно-квадратичный подход для оценки дозы при изменении общего времени облучения. Часть 3. В: *Сахаровские чтения 2019 года: экологические проблемы XXI века, 19-я международная научная конференция, Минск, 23–24 мая 2019 г.* Минск: ИВЦ Минфина; 2019. с. 179–182.
19. Hancharova KV, Haida AV, Zorin VP. The dose estimation when the scheme of fractionation of the radiotherapy course changes. In: Actual environmental problems. Proceedings of the IX International Scientific Conference of young scientists, graduates, master and PhD students, 2019 November 21–22. Minsk: IVTs Minfina; 2019. p. 68–69.
20. Гончарова ЕВ, Зорин ВП. Влияние незапланированных перерывов между сеансами лучевой терапии на точность реализации схемы лечения. Часть 2. В: *Сахаровские чтения 2020 года: экологические проблемы XXI века, 20-я международная научная конференция, Минск, 21–22 мая 2020 г.* Минск: ИВЦ Минфина; 2020. с. 43–46.
21. Гончарова ЕВ, Петкевич МН. *Изменения в схеме курса дистанционной лучевой терапии под влиянием перерывов в лучевом лечении*. In: Sustainable Development: Environmental Protection. Energy Saving. Sustainable Environmental Management. 6th International Congress, 2020 September 23–25, Lviv: Polytechnic National University; 2020. p. 76
22. Гончарова ЕВ, Петкевич МН. *Исследование влияния перерывов в курсе лучевой терапии на отдаленные результаты лечения*. In: Sustainable Development: Environmental Protection. Energy Saving. Sustainable Environmental Management. 6th International Congress, 2021 February 9–10. Lviv: Polytechnic National University; 2021. p. 42.
23. Ярмоненко СП, Вайнсон АА. *Радиобиология человека и животных*. Москва: Высшая школа; 2004. 549 с.
24. Молчанова ЕВ. Применение LQ-модели и ее модификаций для планирования лучевой терапии опухолевых заболеваний. *Альманах клинической медицины*. 2008;1:354–357.
25. Клеппер ЛЯ, Молчанова ЕВ, Сотников ВМ. Расчет вероятности возникновения лучевого осложнения в ткани с помощью модифицированной LQED2 модели как функции от условий облучения. *Медицинская физика*. 2006;1(29):14–23.
26. Клеппер ЛЯ, Молчанова ЕВ. Математическое моделирование вероятности возникновения лучевых осложнений при терапевтическом облучении печени. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2007;52(2):37–42.
27. Клеппер ЛЯ, Молчанова ЕВ, Сотников ВМ. Математическое моделирование вероятности возникновения лучевых осложнений в легких при их однородном и неоднородном облучении. *Медицинская физика*. 2007;3(35):25–37.

References

1. Orton C. Errors in applying the NSD concept. *Radiology*. 1975;115(1):233–235.
2. Efimkina YuV, Gladilina IA, Nechushkin MI, Kozlov OV. Hypofractionated radiotherapy regimens after organ-sparing surgery for stages I–IIa breast cancer. *Tumors of female reproductive system*. 2011;(3):45–53. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2011-0-3-45-53>. Russian.
3. Luk'yanovskii RV, Domashnikova TA, Goncharova EV. Comparative analysis of radiation loads on the heart with different methods of 3D planning. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2020;18(4):424–428. Russian.
4. *Algoritmy diagnostiki i lecheniya zлокачественных новообразований: клинический протокол* [Algorithms for diagnosis and treatment of malignant neoplasms. Clinical protocol]. Minsk: Professional publications; 2019. 616 p. Russian.
5. Buchenkov IE, Batyan AN, Zimatkina TI, et al. *Radiobiologiya: вчера, сегодня, завтра* [Radiobiology: yesterday, today, tomorrow]. Minsk: IVTs Minfina; 2018. 203 p. Russian.
6. Maskevich SA, Batyan AN, Zimatkina TI, et al. *Radiobiologiya: медико-экологические проблемы. Монография* [Radiobiology: medico-ecological problems. Monograph]. – Minsk: IVTs Minfina; 2019. 256 p. Russian.
7. Koga SA. A brief introduction of ICRP publication 44: Protection of the patient in radiation therapy. *Japanese Journal of Health Physics*. 1985;20(4):417–422.
8. Gianfaldoni S, Gianfaldoni R, Wollina U, Lotti J, Tchernev G, Lotti T. An overview on radiotherapy: from its history to its current applications in dermatology. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2017;5:521–525.
9. Stolbovoi AV, Zalyalov IF. Radiobiological models and clinical radiation oncology. *Oncology*. 2016;6:88–96. Russian.
10. Zhokliver KI, Zevrieva IF, Dosakhanov AKh. *Kolichestvennaya otsenka biologicheskikh effektov radiatsii v normal'nykh tkanyakh pri luchevoy terapii zлокачественных новообразований* [Quantification of biological effects of radiation in normal tissues in radiation therapy of malignant neoplasms]. – Alma-Ata: [publisher unknown]; 1983. Russian.
11. Kiseleva ES, Goldobenko GV, Kanaev SV, et al. *Luchevaya terapiya zлокачественных опухолей. Руководство для врачей* [Radiation therapy of malignant tumors. Physician's Guide]. Moscow: Meditsina; 1996. 464 p. Russian.
12. Fadeeva MA, Kostromina KN, Datsenko BC. *Faktory vremya – doza –fraktsionirovaniye i ikh ispol'zovaniye v luchevoy terapii zлокачественных опухолей* [Time – dose factors – fractionation and their use in radiation therapy of malignant tumors]. Moscow: MZ SSSR; 1990. Russian.
13. Thames D, Hendry H. Fractionation in radiotherapy. London, New York: [publisher unknown]; 1987. p. 232–233, 246–251.
14. Klimanov VA. *Radiobiologicheskoye i dozimetricheskoye planirovaniye luchevoy i radionuklidnoy terapii. Chast' 1. Radiobiologicheskiye osnovy luchevoy terapii. Radiobiologicheskoye i dozimetricheskoye planirovaniye distantsionnoy luchevoy terapii puchkami tormoznogo i gamma-izlucheniya* [Radiobiological and dosimetric planning of radiation and radionuclide therapy. Part 1. Radiobiological basics of radiation therapy. Radiobiological and dosimetric planning of remote radiation therapy with brake and gamma radiation beams]. Moscow: NIYaU MIFI; 2011. 500 p. Russian.
15. Michael C. Joiner, Albert J. van der Kogel. Basic Clinical Radiobiology. In: Description. Fifth edition. Boca Raton, FL : CRC Press/Taylor & Francis Group; 2018. p. 350.
16. Roger G. Dale, Judith A. Sinclair. Radiobiological calculations in routine radiotherapy. In: Radiobiological modeling in radiation oncology. London: The British Institute of Radiology; 2007. p. 158–168.
17. Walsh S. Radiobiological modelling in Radiation Oncology. In: Medical Physics Research Cluster, School of Physics, College of Science, National University, Ireland: Galway; 2011. p. 169.
18. Hancharova KV, Zorin VP. Application of the usage of LQ model for estimation of radiation dose when overall treatment time varies. Part 3. In: *Sakharov readings of 2019: ecological problems of the XXI century. 19th international scientific conference, 2019 May 23–24*. Minsk: IVTs Minfina; 2019. p. 179–182. Russian.
19. Hancharova KV, Haida AV, Zorin VP. The dose estimation when the scheme of fractionation of the radiotherapy course changes. In: Actual environmental problems. Proceedings of the IX International Scientific Conference of young scientists, graduates, master and PhD students, 2019 November 21–22. Minsk: IVTs Minfina; 2019. p. 68–69.
20. Hancharova KV, Zorin VP. Impact of unplanned interruptions between radiotherapy sessions on the accuracy of implementation of the fractionation pattern. Part 2. In: *Sakharov Readings 2020: Ecological Problems of the XXI Century*, Minsk, 2020 May 21–22. Minsk: IVTs Minfina; 2020. p. 43–46. Russian.
21. Hancharova KV, Petkevich MN. Changes in the course of remote radiotherapy under the influence of breaks in radiation treatment. In: Sustainable Development: Environmental Protection. Energy Saving. Sustainable Environmental Management. 6th International Congress, 2020 September, 23–25. Lviv: Polytechnic National University; 2020. p. 76. Russian.
22. Hancharova KV, Petkevich MN. Study of the effect of radiotherapy breaks on long-term treatment outcomes. In: Sustainable Development: Environmental Protection. Energy Saving. Sustainable Environmental Management. 6th International Congress, 2021 February, 9–10. Lviv: Polytechnic National University; 2021. p. 42. Russian.
23. Yarmonenko SP, Vainson AA. *Radiobiologiya cheloveka i zhivotnykh* [Radiobiology of humans and animals]. Moscow: Vysshaya shkola; 2004. 549 p. Russian.
24. Molchanova EV. Use of the LQ model and its modifications in the planning of radiation therapy for tumor diseases. *A clinical medicine almanac*. 2008;1:354–357. Russian.
25. Klepper LYa, Molchanova EV, Sotnikov VM. Calculation of the probability of a radiation complication in tissue using a modified LQED2 model as a function of radiation condition. *Medical physics*. 2006;1(29):14–23. Russian.
26. Klepper LYa, Molchanova EV. Mathematical modeling of the probability of radiation complications in therapeutic liver irradiation. *Medical radiology and radiation safety*. 2007;52(2):37–42. Russian.
27. Klepper LYa, Molchanova EV, Sotnikov VM. Mathematical modeling of probability of occurrence of radiation complications in lungs with their homogeneous and heterogeneous irradiation. *Medical physics*. 2007;3(35):25–37. Russian.

Статья поступила в редакцию 22.04.2021.
Received by editorial board 22.04.2021.