

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени кандидата физико-
математических наук Щербакова Алексея Александровича на тему:
«Оценка влияния физических факторов
на дозовое распределение в лучевой терапии»
по специальности 1.5.1 Радиобиология

Актуальность выполненного исследования. Диссертационная работа А.А. Щербакова посвящена исследованию воздействия ряда физических факторов, которые приводят к возникновению дополнительных доз при воздействии ионизирующего излучения (ИИ) в ходе лучевой терапии, меняя функциональное состояние нормальных клеток и клеток опухоли. Акцент в данной работе делается на следующие аспекты: анализ ряда искажений геометрии магнитно-резонансных изображений, вклад воздействия энергии вторичных нейтронов, возникающих при работе медицинского линейного ускорителя, а также дополнительная энергия, связанная с утечками и рассеянным излучением через многолепестковый коллиматор. Отмечу, что перечисленные факторы лучевой терапии анализируются автором не как независимые эффекты, а как совокупность причин, способных вносить дополнительный вклад в суммарную дозовую нагрузку на разных этапах лучевой терапии. Оригинальность данного исследования заключается в том, что в радиобиологии и лучевой терапии принципиальное значение имеет не только предписанная доза, но и ее распределение, как в клетках опухоли, так и в клетках окружающих, нормальных тканей. Отдаленные последствия облучения зависят от величины дозы, ее пространственной неоднородности, качества излучения и объема облученной ткани. Поэтому любые неучтенные дозы, даже небольшие по абсолютной величине, могут приобретать значение при оценке рисков развития поздних лучевых

повреждений и радиационно-индуцированных заболеваний. Очевидно, что по мере увеличения продолжительности жизни пациентов проблема эффективности и точности воздействия ИИ становится более важной. В связи с этим, диссертационная работа А.А. Щербакова, в которой впервые предложена и реализована количественная оценка ряда факторов, возникающих на этапах диагностики, планирования и проведения лучевой терапии, представляется своевременной и научно значимой.

Научная новизна и практическая значимость исследований. В диссертации Щербакова А.А. получены новые результаты, имеющие практическую значимость: впервые проведена комплексная оценка вклада неучтенных доз, возникающих на этапах лучевой диагностики, планирования и лучевой терапии. Реализована количественная оценка вклада действия вторичных нейтронов, образующихся при работе медицинского ускорителя с максимальной энергией фотонов 20 МэВ, в эквивалентную дозу, получаемую пациентом. Проведена оценка дозовых вкладов, обусловленных утечками через многолепестковые коллиматоры медицинского линейного ускорителя, с учётом их влияния на формирование патологии в здоровых клетках за пределами опухоли.

На основе полученных А.А. Щербаковым теоретических результатов реализованы программные средства, показывающие практическую значимость, позволяющие решить следующие задачи: предложен и апробирован метод изготовления фантома на основе модульных конструкций из стандартных элементов для измерения дисторсии МР-снимков в широком диапазоне размеров исследуемых объектов; применение метода оценки геометрических искажений магнитно-резонансных изображений на основе предложенного фантома позволяет осуществлять дополнительный контроль качества диагностических данных для планирования лучевого лечения. Применение разработанной компьютерной модели медицинского линейного ускорителя, верифицированной на основании экспериментальных данных,

позволяет произвести оценку неучтенной дозовой нагрузки от вторичных нейтронов. Применение комплексного подхода к оценке неучтенных доз, возникающих на этапах диагностики, планирования и проведения лучевого лечения, позволяет учесть совокупное влияние рассматриваемых факторов (включая искажения МР-снимков, неучтенные дозы от нейтронов, утечки излучения через многолепестковые коллиматоры) на итоговое распределение дозы в органах пациента и скорректировать план лечения.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов.

Обоснованность и достоверность полученных результатов обусловлена применением в исследовании апробированных методик численного моделирования процессов генерации и распространения вторичных частиц в среде пакета GEANT4 версии 11.4.0, а также экспериментальной верификацией расчётных данных по измерениям глубинных дозовых распределений, поперечных профилей дозы и утечек через многолепестковые коллиматоры. Достоверность результатов исследований геометрических искажений магнитно-резонансных изображений подтверждена сопоставлением полученных данных с опубликованными результатами, представленными в литературе. Высокая степень воспроизводимости результатов обеспечена использованием сертифицированного медицинского оборудования, апробированных в клинической практике методик измерений и расчётов, а также соответствием применяемых процедур рекомендациям Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ) и Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ). Результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на конференциях и научных семинарах.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 1.5.1 Радиобиология по области исследований: Исследование закономерностей биологического ответа на воздействие ионизирующих излучений; Фундаментальные и прикладные проблемы дозиметрии радиобиологических эффектов; Радиобиология опухолей, основы лучевой

терапии опухолей.

Рекомендации по использованию результатов диссертации.

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы как теоретическая база для реализации комплексного подхода к оценке неучтенных доз, возникающих на этапах диагностики, планирования и проведения лучевого лечения, позволяет учесть совокупное влияние рассматриваемых факторов (включая искажения МР-снимков, неучтенные дозы от нейтронов, утечки излучения через многолепестковые коллиматоры) на итоговое распределение дозы в органах пациента и скорректировать план лечения.

Краткая характеристика основного содержания диссертации.

Диссертация Щербакова А.А. состоит из введения, пяти глав, заключение, выводы и приложение. Ее структура логична и подчинена общей задаче последовательного перехода от постановки проблемы к количественной оценке отдельных факторов и затем к их совместному анализу.

В первой главе приведен обзор литературы, посвященный физическим причинам отдаленных последствий лучевого лечения и источникам неопределенностей на различных этапах формирования дозового распределения. Этот раздел следует признать важным содержательным основанием всей диссертации. В обзоре обсуждаются поздние осложнения, радиационно-индуцированные новообразования, а также подходы к оценке избыточного относительного и абсолютного риска. Тем самым создается корректный радиобиологический контекст для последующих глав.

Во второй главе исследуются геометрические искажения МР-изображений. На первый взгляд этот вопрос может восприниматься как преимущественно физический. Однако в действительности он имеет прямое биологическое значение. Искажение геометрии изображения изменяет форму и размеры изображения облучаемого объема и прилегающих тканей.

Следовательно, меняется и распределение поглощенной дозы, от которого зависит степень повреждения окружающих опухоль структур. Особенно важно, что автор обращает внимание на большую чувствительность малых объемов к геометрическим смещениям. Показано, что даже умеренное искажение изображения может приводить к заметному изменению покрытия мишени дозой в ходе лечения.

Третья глава диссертации посвящена расчету вклада вторичных нейтронов в эквивалентную дозу. В отличие от фотонной компоненты, нейтронное излучение характеризуется большей радиобиологической опасностью. Для проведения оценок была разработана компьютерная модель медицинского линейного ускорителя электронов. Разработанная модель была верифицирована на основании экспериментальных данных. Поэтому переход от поглощенной дозы к эквивалентной дозе здесь методически оправдан. Автор не ограничивается констатацией факта рождения вторичных нейтронов, а получает количественные оценки их вклада в дозу для мишени и вне поля облучения.

В четвертой главе исследован вклад утечек и рассеянного излучения через многолепестковый коллиматор в поглощенную дозу в области геометрической тени. Этот раздел представляет значимость потому, что сравнительно небольшие дозовые вклады за пределами поля облучения нельзя считать полностью несущественными при анализе отдаленных последствий. Речь идет о дополнительной дозовой нагрузке на окружающие ткани, которая реже оценивается, но может иметь значение при расчетах рисков отдаленных последствий. Автором установлено, что измеренные значения превышают расчетные.

Пятая глава посвящена комплексной оценке совместного вклада исследованных факторов на частном примере лучевого лечения предстательной железы. Принципиальное значение имеет сам переход от рассмотрения разнородных физических причин к оценке их комплексного

действия. Автор доказывает, что дополнительная дозовая нагрузка на примере использования в качестве объекта исследования биологического органа (мочевой пузырь) может достигать величины, сопоставимой с дозой отдельной фракции. Этот результат производит серьезное впечатление и подчеркивает, что исследуемые факторы нельзя считать второстепенными. Важно также, что автор использует пример как модель для иллюстрации общего подхода, который может быть обобщён на другие физические факторы неучтенных доз и другие локализации заболеваний.

В целом диссертация А.А. Щербакова **является законченным исследованием, представляет решение актуальных задач,** объединенных общим подходом, обеспечивающим возможность оценки эффективности действия ИИ в ходе лучевой терапии в клинике.

Замечания по работе. К содержанию работы могут быть сделаны следующие замечания:

1. В работе указано, что дополнительные дозовые вклады могут иметь радиобиологическое значение. Вместе с тем при обсуждении результатов было бы полезно более четко развести два класса биологических последствий. Речь идет, с одной стороны, о поздних тканевых реакциях и осложнениях, а с другой стороны, о стохастических эффектах, включая радиационно-индуцированные новообразования. Более явное разделение этих последствий сделало бы обсуждение еще более строгим.

2. В главе, посвященной вторичным нейтронам, обоснованно используется эквивалентная доза. Однако при переходе к комплексной оценке, вклад нейтронов в эквивалентную дозу смешивается с вкладами других факторов в поглощенную дозу. Данный подход требует дополнительного обоснования в тексте диссертации.

3. В пятой главе диссертации автором представлен пример комплексной оценки неучтенной дозы для биологического органа - мочевого

пузыря. Вместе с тем хотелось бы видеть несколько более явное обсуждение того, в какой степени полученные выводы могут переноситься на другие ткани. Радиобиологический ответ определяется не только дополнительной дозой как таковой, но и структурой органа, объемным эффектом, режимом фракционирования и характером распределения дозы по объему. Указание на эти ограничения усилило бы общность итоговых выводов.

4. В тексте диссертации и автореферата встречаются отдельные опечатки и стилистические неточности.

Указанные замечания не снижают значимости полученных результатов и не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования А.А. Щербакова.

Общее заключение. Основные результаты диссертации опубликованы в Основные материалы работы отражены в 26 публикациях (из них 6 публикаций в рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных Web of Science, Scopus, RSCI и 20 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях). Достоверность полученных автором результатов представляется достаточной. Автор использует сочетание экспериментальных методов и численного моделирования. Для исследования пространственных искажений МР-изображений применены специально разработанные фантомы. Для оценки вклада вторичных нейтронов создана и верифицирована модель медицинского ускорителя в среде GEANT4. Для анализа дозовых вкладов, связанных с многолепестковым коллиматором, выполнены экспериментальные измерения. Важным достоинством работы является то, что результаты на каждом из этапов не остаются на уровне изолированного расчета, а проходят сопоставление с экспериментом или с опубликованными данными.

Личный вклад автора заключается в участии в постановке задач, выполнение экспериментальных исследований, разработку численной модели, обработку результатов и их интерпретацию. Диссертация производит впечатление самостоятельной и завершенной научной работы.

Считаю, что работа Щербакова Алексея Александровича представленная на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук на тему: «Оценка влияния физических факторов на дозовое распределение в лучевой терапии» по специальности 1.5.1 Радиобиология, выполнена на высоком профессиональном уровне и представляет собой самостоятельное законченное исследование, которое ускоряет решение важной научной и клинической задачи, связанной с особенностями действия ионизирующего излучения в ходе лучевой терапии.

По актуальности решаемых задач, объему проведенного исследования, научной новизне, а также теоретической и практической значимости полученных данных, диссертационная работа Щербакова Алексея Александровича полностью соответствует требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М. В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.5.1 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. Диссертационное исследование оформлено согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова.

Считаю, что соискатель Щербаков Алексей Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.5.1 Радиобиология.

Официальный оппонент

Доктор биологических наук, профессор
Профессор кафедры биофизики биологического факультета
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В.
Ломоносова»

МАКСИМОВ Георгий Владимирович

«07» апреля 2026 года