

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0823U100950

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 20-10-2023

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Грязов Андрій Андрійович

2. Andrii Gryazov

Кваліфікація: 14.01.23

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-2210-1430

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 224

Назва наукової спеціальності: Технології медичної діагностики та лікування

Галузь / галузі знань: охорона здоров'я

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Променева діагностика та променева терапія

Дата захисту: 27-11-2023

Спеціальність за освітою: 224 «Технології медичної діагностики та лікування»

Місце роботи здобувача: Державна установа "Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова
Національної академії медичних наук України"

Код за ЄДРПОУ: 02011930

Місцезнаходження: вул. Платона Майбороди, буд. 32, Київ, 04050, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): ДФ 26.613.138

Повне найменування юридичної особи: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Код за ЄДРПОУ: 01896702

Місцезнаходження: вул. Дорогожицька, буд. 9, Київ, 04112, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Код за ЄДРПОУ: 01896702

Місцезнаходження: вул. Дорогожицька, буд. 9, Київ, 04112, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 76.29.62

Тема дисертації:

1. Радіохірургічне лікування з діагностичним супроводом гліобластом з урахуванням молекулярно-генетичної структури пухлини.
2. Radiosurgical treatment with diagnostic support for glioblastoma, taking into account the molecular genetic structure of the tumor

Реферат:

1. У дисертації представлено результати радіохірургічного лікування гліобластом, в ході якої було вирішено ряд наукових задач, що дало можливість підвищити ефективність лікування з урахуванням молекулярних особливостей самої злоякісної пухлини головного мозку – гліобластоми, шляхом використання радіосенсибілізації при стереотаксичній радіохірургії, використання передопераційної радіохірургії, розроблення критеріїв прогнозу її ефективності та наукового обґрунтування алгоритму діагностичного супроводу пацієнтів. З метою вирішення завдань наукової роботи у період з 2014 по 2021 рр. у відділенні радіонейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» обстежено і проліковано методом стереотаксичної радіохірургії 166 пацієнтів з гліобластою (WHO Grade IV). Пацієнти

були поділені на три когорти. I. 106 пацієнтів, яким проводили радіохірургію з радіосенсибілізацією нітроїмідазолами (метронідазол і німоразол) – 66 хворих – основна група, та 40 – контрольна, у яких СРХ проведена без радіосенсибілізації. II. 38 пацієнтів з рецидивною мультифокальною гліобластомою, яким було проведено радіохірургію з радіосенсибілізацією киснем. III. 22 пацієнта, була проведена передопераційна радіохірургія. Всі пацієнти проходили лікування на лінійному прискорювачі “Linac” фірми BrainLab за допомогою методу радіохірургічного опромінення. З Проводячи радіохірургічне лікування первинних гліобластом, ми враховували дані молекулярно-генетичної структури пухлини. Стереотаксичну радіохірургію проводили за одну чи декілька фракцій (3 - 5 фракцій) 166 хворим (середній вік хворих 55 років, інтервал 28-82), 96 чоловіків (57,83%) та 70 жінок (42,16%). При однофракційній СРХ середня доза становила 18,4 Гр. При СРХ за 5 фракцій, середня доза за фракцію становила 6,55 Гр, сумарна доза була 32,7 Гр (інтервал 25 - 40 Гр). Середній об'єм опромінених пухлин становив 29,21 см³, 66 пацієнтів були з первинними гліобластомами, 40 хворих - з рецидивними. 38 пацієнтів були з мультифокальною рецидивною гліобластомою, у яких радіосенсибілізацію проводили киснем. Перед сеансом радіохірургії хворим обов'язково проводили дослідження оксигенації SpO₂ крові (кількість літрів за хвилину O₂), при необхідності піднімаючи вміст O₂ до 100%. За 2 години до СРХ хворі приймали перорально 2 г метронідазолу (МТН, М+), або 2 г німоразолу (НМР, Н+), або проводили інфузію кисню («киснева проба» (СРХ+O₂). Під час сеансу радіохірургії інфузія кисню здійснювалася під контролем датчика тиску, пульсу та рівня кисню у крові пацієнта. МРТ проводилася за стандартними протоколами, а також включала дифузійно-зважені зображення (DWI) та дифузійно-тензорні зображення (DTI), з отриманням коефіцієнта дифузії ADC, та програму BOLD проводили до перфузії кисню, через 20 хвилин після перфузії кисню і потім ще раз після сеансу радіохірургії (через 40 хвилин). Тривалість сеансу перфузії кисню становила 20 хвилин з наступним проведенням сеансу радіохірургії. Ми визначили, що гіпоксична зона зовнішнього кола гліобластоми виявляється тільки в програмі BOLD і тільки після “кисневої проби” до та після введення 95% кисню за допомогою оксигенатора. Найбільш чутливим прогностичним тестом для ефективності СРХ є МРТ DWI з визначенням коефіцієнта дифузії в ділянці проміжної гіпоксії (чутливість – 94,0%, специфічність – 83,1%), при цьому вищі показники специфічності (86,0%) 4 демонструє програма BOLD, найменш чутливі (82,0%) та специфічні (68,2%) показники ранньої об'ємної регресії пухлини. На підставі отриманих даних з достовірною значущістю 0.0000 підтверджено, що збільшення показника ADC та зниження показників BOLD є предиктором ранньої відповіді на радіохірургічне лікування гліобластоми. Ми визначили, що проміжна гіпоксія за даними ADC після СРХ підвищується до значень: від 1,18±0,08-1,26±0,06, до 1,22±0,02-1,28±0,08, що може бути предиктором відповіді на радіохірургічне лікування, тобто прогностичним фактором.

2. The dissertation presents the results of radiosurgical treatment of glioblastoma, during which a number of scientific problems were solved, which made it possible to increase the effectiveness of treatment taking into account the molecular features of the most malignant brain tumor - glioblastoma, through the use of radiosensitization during stereotaxic radiosurgery, the use of preoperative radiosurgery, the development of criteria for its prognosis efficiency and scientific justification of the algorithm of diagnostic support of patients. In order to solve the problems of scientific work in the period from 2014 to 2021 in the department of radioneurosurgery of the State University "Institute of Neurosurgery named after Acad. A.P. Romodanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" 166 patients with glioblastoma (WHO Grade IV) were examined and treated by the method of stereotaxic radiosurgery (WHO Grade IV). Patients were divided into three cohorts. I. 106 patients who underwent radiosurgery with radiosensitization with nitroimidazoles (metronidazole and nimorazole) - 66 patients - the main group, and 40 - the control group, in which SRH was performed without radiosensitization. II. 38 patients with recurrent multifocal glioblastoma who underwent radiosurgery with oxygen radiosensitization. III. 22 people underwent preoperative radiosurgery. All patients underwent treatment on the linear accelerator "Linac" of the BrainLab company using the method of radiosurgical irradiation. When conducting radiosurgical treatment of primary glioblastomas, we took into account the data of the molecular genetic structure of the tumor. 9 Stereotaxic radiosurgery was performed for one or more fractions (3-5 fractions) in 166 patients (average age of patients 55 years, interval 28-82), 96 men (57.83%), and 70 women (42.16%). With single-fraction

SRH, the average dose was 18.4 Gy. With SRH in 5 fractions, the average dose per fraction was 6.55 Gy, the total dose was 32.7 Gy (interval 25–40 Gy). The average volume of irradiated tumors was 29.21 cm³, 66 patients had primary glioblastomas, 40 patients had recurrent ones. 38 patients had multifocal recurrent glioblastoma in whom radiosensitization was performed with oxygen. Before the radiosurgery session, patients must have their SpO₂ blood oxygenation (number of liters per minute of O₂) tested, if necessary raising the O₂ content to 100%. 2 hours before CPR, patients took orally 2 g of metronidazole (MTN, M+), or 2 g of nimorazole (HMP, H+), or oxygen infusion was performed ("oxygen test" (CPR+O₂). During the radiosurgery session, oxygen infusion was carried out under the control of a pressure, pulse and oxygen level sensor in the patient's blood. MRI with standard protocols, as well as diffusion-weighted imaging (DWI), and diffusion tensor imaging (DTI), with ADC diffusion coefficient acquisition and BOLD program, were performed before oxygen perfusion, 20 minutes after oxygen perfusion, and then again after the radiosurgery session (in 40 minutes). The duration of the oxygen perfusion session was 20 minutes, followed by a radiosurgery session. We determined that the hypoxic zone of the outer circle of glioblastoma is detected only in the BOLD program and only after the "oxygen test" before and after the introduction of 95% oxygen using an oxygenator. The most sensitive prognostic test for the effectiveness of CPR is MRI DWI with the definition of the diffusion coefficient in the area of intermediate hypoxia (sensitivity - 94.0%, specificity - 83.1%), while the highest specificity indicators (86.0) are demonstrated by the BOLD program, the least sensitive (82.0%) and specific (68.2%) indicators of early volumetric tumor regression. On the basis of the obtained data, with a reliable significance of 0.0000, it was confirmed that an increase in the ADC index and a decrease in the BOLD index are predictors of early response to radiosurgical treatment of glioblastoma.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

Підсумки дослідження: Новий напрямок у науці і техніці

Публікації:

- Gryazov A.B., Medvedovska Yu.V., Gryazov A.A. Differential diagnostics of a radionecrosis and local tumoral recurrence according to arterial spin labeling after radiosurgery treatment of malignant gliomas of a brain. *Wiad. Lek.* 2020; 73(10): 2160–2164. PMID: 33310940.
- Gryazov A.A., Lysianyi M.I., Gryazov A.B., Medvedovska Y.V. Assessment of the state of immune system in patients with metastatic and glial brain tumors at the preparatory stage of radiotherapy. *Wiad Lek.* 2022; 75(7): 1747–1751. doi:10.36740/WLek202207125. PMID: 35962692.
- 3. Glavatskyi O.Ya., Griazov A.B., Chuvashova O.Yu., Kruchok I.V., Griazov A.A., Khmelnytskyi H.V., Shuba I.M., Stuley V.A., Zemskova O.V. Radiosurgical treatment of recurrent glioblastoma and prognostic factors affecting treatment outcomes. *Exp Oncol.* 2022 Dec;44(4):307–313. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-4.18920.
- Грязов А., Грязов А., Гридін Н., Стулей В. Стереотаксична радіохірургія радіорезистентних гліобластом. Шляхи подолання радіорезистентності гіпоксичних пухлин. *Український радіологічний та онкологічний журнал.* (2022); 30(2): 25–40. <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.25-40>.
- Грязов А. А., Лісяний М. І., Грязов А. Б. Особливості імунного статусу у хворих з метастатичними та гліальними пухлинами головного мозку на підготовчому етапі променевого лікування. *Український радіологічний та онкологічний журнал.* 2020; 28(4): 353–363. <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2020.353-363>.
- Грязов А.А. Сопоставление динамически чувствительной магнитнорезонансной томографической перфузии и неинвазивной артериальной спин маркировки в диагностике степени злокачественности

глиом. Український радіологічний журнал. 2018; 26(2): 74-79.

- Грязов А., Главацький О., Земскова О., Грязов А., Чувашова О., Хмельницький Г., Шуба І., Кручок І., Шевельов М., Стулей В. Вживаність після радіохірургічного лікування рецидивних гліобластом у хворих із радикальною 14 резекцією первинної пухлини. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2022; 128(1): 57-73. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(128\).2022.57-73](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(128).2022.57-73).
- Грязов А.Б., Земскова О.В., Грязов А.А. Етапність стереотаксичної радіохірургії в лікуванні рецидивних гліобластом. Ukrainian Neurosurgical Journal. 2022; 28 (2): 46-53. <https://doi.org/10.25305/unj.257785>.
- Грязов А.Б., Грязов А.А. Сучасні методи візуалізації у визначенні ефективності стереотаксичної радіохірургії в лікуванні хворих з гліобластомами. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції "Перспективи розвитку медицини в країнах ЄС та в Україні", Влоцлавек, Республіка Польща. 21 - 22 грудня 2018 р. С. 21.
- Грязов А.Б, Макеев С.С., Грязов А.А. Діагностичний супровід планування радіохірургічного лікування порожнини злоякісних гліом після хірургічної резекції. Матеріали науково-практичної конференції нейрохірургів України з міжнародною участю «Високі технології в підвищенні якості життя нейрохірургічних хворих». Київ, 23-25 жовтня 2019. С. 77.
- Грязов А.Б., Чувашова О.Ю., Колесник С.П., Грязов А.А. Новый подход к радиохирургическому лечению опухолей головного мозга с использованием комплексных данных функциональной МРТ и диффузно-тензорной трактографии. Матеріали науково-практичної конференції нейрохірургів України з міжнародною участю «Високі технології в підвищенні якості життя нейрохірургічних хворих». Київ, 23-25 жовтня 2019. С. 75
- Грязов А.Б., Грязов А.А. Показники вимірюваного коефіцієнта дифузії та швидкості і об'єму мозкового кровотоку у диференціальній діагностиці постпроменевиx змін та рецидиву пухлини після радіохірургічного лікування гліобластом. Annual Conference of the Ukrainian Association of Neurosurgeons "The Ways to Improve the Functional Results of Treatment in Neurosurgery" (Polyanytsya village, March 13-15, 2019) Bukovel, Ukraine. С. 24-25.

Наукова (науково-технічна) продукція: методичні документи; аналітичні матеріали

Соціально-економічна спрямованість: поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Охоронні документи на ОПВ:

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами: 0119U103917; 0115U000351

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Макеев Сергій Сергійович

2. Serhii Makeiev

Кваліфікація: д. мед. н., ст. наук .співр., 14.01.23

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-9068-508X

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державна установа "Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова Національної академії медичних наук України"

Код за ЄДРПОУ: 02011930

Місцезнаходження: вул. Платона Майбороди, буд. 32, Київ, 04050, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Старенький Віктор Петрович
2. Viktor Starenkiy

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.01.23

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-6600-3381

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Харківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 01896866

Місцезнаходження: Проспект Науки, буд. 4, Харків, Харківський р-н., 61022, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Солодянникова Оксана Іванівна
2. Oksana Solodiannykova

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.01.23

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-7592-1192

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державне некомерційне підприємство "Національний інститут раку"

Код за ЄДРПОУ: 02011976

Місцезнаходження: вул. Юлії Здановської, буд. 33/43, Київ, 03022, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Козаренко Тетяна Маратівна
2. Tetiana Kozarenko

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.01.23**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-0838-9773**Додаткова інформація:****Повне найменування юридичної особи:** Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика**Код за ЄДРПОУ:** 01896702**Місцезнаходження:** вул. Дорогожицька, буд. 9, Київ, 04112, Україна**Форма власності:** Державна**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України**Ідентифікатор ROR:****Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Івчук Володимир Павлович
2. Volodymyr Ivchuk

Кваліфікація: к. мед. н., доцент, 14.01.23**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-9640-9016**Додаткова інформація:****Повне найменування юридичної особи:** Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика**Код за ЄДРПОУ:** 01896702**Місцезнаходження:** вул. Дорогожицька, буд. 9, Київ, 04112, Україна**Форма власності:** Державна**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України**Ідентифікатор ROR:****VIII. Заключні відомості****Власне Прізвище Ім'я По-батькові
голови ради**

Король Павло Олександрович

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
головуючого на засіданні**

Король Павло Олександрович

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Серьогіна Наталія Олексіївна

Реєстратор

УкрІНТЕІ

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**



Юрченко Тетяна Анатоліївна