

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор

ДНП «Національний  
інститут раку»

Олена Єфіменко



2024 р.

## ВИСНОВОК

про наукову і практичну цінність  
дисертаційної роботи  
Оксани Земскової

### ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 1

засідання апробаційної ради ДНП «Національний інститут раку»  
від 16 вересня 2024 року  
м. Київ

*Голова* – д-р мед. наук

Андрій Лукашенко

*Секретар* – канд. мед. наук

Оксана Алексєєнко

**Присутні:** завідувач науково-дослідної лабораторії медичної фізики та біоінженерії, д-р біол. наук, професор Валерій Орел; головний науковий співробітник, завідувач науково-клінічного відділення радіонуклідної діагностики та терапії РФП у відкритому вигляді клініки радіології, д-р мед. наук, професор Оксана Солодяникова; головний науковий співробітник, завідувач науково-клінічного відділення радіоонкології з блоком закритих ізотопів клініки радіології, д-р мед. наук, професор Валентина Іванкова; головний науковий співробітник, завідувач науково-клінічного відділу пластичної та реконструктивної онкоурології клініки онкохірургії, д-р мед. наук, професор Едуард Стаховський; головний науковий співробітник, завідувач науково-клінічного відділу пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії клініки онкохірургії, д-р мед. наук, професор Іван Смоланка; головний науковий співробітник науково-клінічного відділу онкоортопедії та пухлин шкіри і м'яких тканин клініки онкохірургії, д-р мед. наук Анатолій Дедков; головний науковий співробітник науково-клінічного відділу новоутворень жіночої репродуктивної системи клініки онкохірургії, д-р мед. наук, професор Валентин Свінцицький; провідний науковий співробітник, завідувач науково-клінічного відділу пухлин голови та шиї клініки онкохірургії, д-р мед. наук Олег Кравець; провідний науковий

співробітник, завідувач клініки хіміотерапії та онкогематології, д-р мед. наук, професор Ірина Крячок; провідний науковий співробітник, завідувач науково-клінічного відділу хіміотерапії солідних пухлин клініки хіміотерапії та онкогематології, д-р мед. наук Сергій Лялькін; провідний науковий співробітник, завідувач науково-клінічного відділу дитячої онкології клініки онкохірургії, канд. мед. наук Григорій Климнюк; провідний науковий співробітник науково-клінічного відділу пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії клініки онкохірургії, д-р мед. наук Андрій Ляшенко; головний науковий співробітник, завідувач науково-клінічного відділу анестезіології та інтенсивної терапії клініки онкохірургії, д-р мед. наук Іван Лісний; провідний науковий співробітник науково-клінічного відділення променевої діагностики клініки радіології, канд. мед. наук Галина Лаврик, лікар з ультразвукової діагностики науково-клінічного відділення променевої діагностики клініки радіології, д-р мед. наук, професор Тетяна Головка; завідувач відділення пухлин печінки, підшлункової залози та онковаскулярної хірургії науково-клінічного відділу торако-абдомінальної онкології клініки онкохірургії Олександр Квасівка, лікар-хірург-онколог відділення пухлин печінки, підшлункової залози та онковаскулярної хірургії науково-клінічного відділу торако-абдомінальної онкології клініки онкохірургії, д-р мед. наук Антон Бурлака; лікар-лаборант-імунолог відділення клініко-біохімічних та імунологічних досліджень науково-діагностичного лабораторного центру, д-р мед. наук Феодосій Фільчаков; д-р мед. наук, професор Юрій Гриневиц; старший науковий співробітник, завідувач науково-дослідного відділення організації протиракової боротьби, канд. мед. наук Юрій Михайлович; головний науковий співробітник, завідувач науково-дослідного відділення експериментальної онкології науково-діагностичного лабораторного центру, д-р біол. наук, професор Наталя Храновська; старший науковий співробітник науково-дослідного відділення патологічної анатомії та цитопатології науково-діагностичного лабораторного центру, д-р мед. наук, професор Лідія Болгова; завідувач відділення медичної статистики з Національним канцер-реєстром інформаційно-аналітичного відділу, канд. мед. наук Ганна Губарева; завідувач сектору контролю якості, канд. мед. наук Сергій Павлік; начальник науково-освітнього відділу, канд. мед. наук Наталя Банковська.

**Запрошені:** завідувач відділу радіобіології, директор Інституту експериментальної радіології ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України», д-р мед. наук, професор Вікторія Талько; старший науковий співробітник, завідувач відділення радіонуклідної діагностики ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», д-р мед. наук Сергій Makeєв.

Всього: 29

з них докторів наук 21,

кандидатів наук 7,

без наукового ступеня 1.

### **Порядок денний:**

Обговорення дисертації здобувача наукового ступеня доктора медичних наук, наукового співробітника відділу ад'ювантних методів лікування при пухлинах центральної нервової системи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», канд. мед. наук Оксани Земскової за темою «Оптимізація комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою із застосуванням гіпофракційної променевої терапії» за спеціальністю 14.01.23 «Променева діагностика та променева терапія».

Робота виконана самостійно.

### **Слухали:**

Доповідь здобувача наукового ступеня доктора медичних наук, наукового співробітника відділу ад'ювантних методів лікування при пухлинах центральної нервової системи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», канд. мед. наук Оксани Земскової за темою «Оптимізація комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою із застосуванням гіпофракційної променевої терапії» за спеціальністю 14.01.23 «Променева діагностика та променева терапія» з викладенням основних положень дисертації.

### **Після доповіді були поставлені такі запитання (9):**

д-р мед. наук, професор Юрій Гріневич:

1. Щодо актуальності Вашої роботи, яка поширеність гліобластоми в Україні?

Відповідь: «В Україні на сьогодні відсутні уточнені дані стосовно захворюваності на гліобластому. Натомість в Національному катер-реєстрі використовується показник «Злоякісні новоутворення головного мозку». За даними на 2022 рік в Україні зареєстровано біля 700 випадків серед чоловіків та біля 500 випадків серед жінок. За світовими даними захворюваність на гліобластому складає від 3 до 6 випадків на 100 тис. населення, що свідчить про відносно невелику поширеність гліобластоми. Але це захворювання перевищує усі найпоширеніші форми раку за показником «середніх втрачених років життя».

2. Виходячи з результатів Вашої роботи, Ви отримали синергічну дію променевого лікування та специфічної активної імунотерапії. Уточніть, коли саме Ви використовували дендритно-клітинну вакцину?

Відповідь: «Дендритно-клітинна вакцина була застосована протягом ад'ювантного лікування, після закінчення курсу променевої терапії, за умов клінічної стабілізації пацієнта та припинення прийому стероїдної терапії».

Головний науковий співробітник, завідувач науково-клінічного відділення радіонуклідної діагностики та терапії РФП у відкритому вигляді клініки радіології, д-р мед. наук, професор Оксана Солодянникова:

**3. Яка виживаність у вибірці пацієнтів, які отримали радіохірургічне опромінення з приводу прогресії гліобластоми?**

Відповідь: «Ця вибірка включає 68 пацієнтів, до основних кінцевих точок цього дослідження відносилась канцер-специфічна виживаність, як більш прецизійний показник виживаності, оскільки він не враховує випадки смерті від причин, безпосередньо не пов'язаних з гліобластоною. Окремо ми оцінювали виживаність після радіохірургічного лікування. Це виживаність саме від дати проведення радіохірургічного лікування до настання подій, або смерті, або якщо це цензурований випадок, то до дати останнього контакту з пацієнтом в рамках цього дослідження. Медіана виживаності після радіохірургічного лікування склала 9,3 місяці, при цьому 72% хворих цієї вибірки, тобто три чверті, прожили щонайменше 6 місяців після проведення радіохірургічного лікування з приводу прогресії гліобластоми».

Головний науковий співробітник, завідувач науково-клінічного відділення радіоонкології з блоком закритих ізотопів клініки радіології, д-р мед. наук, професор Валентина Іванкова:

**4. Які ускладнення імунотерапії спостерігались у пацієнтів, які отримали дендритно-клітинну вакцинацію?**

Відповідь: «Дендритно-клітинна вакцинація у складі комплексної ад'ювантної терапії пацієнтів з гліобластоною продемонструвала безпечність використання та низький профіль токсичності. У жодного з 24 пацієнтів імунотерапія не була пов'язана з серйозними побічними явищами або небажаними ефектами, що призвели б до значного погіршення самопочуття пацієнтів за рахунок розвитку токсичних реакцій, вимагали госпіталізації чи спричинили смерть. Не було зареєстровано жодного випадку побічних явищ у вигляді алергічних або аутоімунних розладів, регіонарної лімфаденопатії, місцевих шкірних реакцій, пов'язаних із застосуванням дендритно-клітинної вакцини. Побічні явища, пов'язані з введенням дендритно-клітинної вакцини, у вигляді транзиторної гіпертермічної реакції через 1–6 год після ін'єкції, що усували за допомогою жарознижувальних засобів, спостерігались у 4 (16,7%) з 24 пацієнтів».

Завідувач науково-дослідної лабораторії медичної фізики та біоінженерії, д-р біол. наук, професор Валерій Орел:

**5. Чи спостерігали Ви зміни в гемато-енцефалічному бар'єрі?**

Відповідь: «Оцінка змін в гемато-енцефалічному бар'єрі у пацієнтів з гліобластоною після ад'ювантної променевої терапії проводилась за даними магнітно-резонансної томографії з внутрішньовенним парамагнітним контрастуванням. За умови неускладненого перебігу променевого лікування контрольне нейровізуалізаційне дослідження проводилось через 8–10 тижнів після закінчення опромінення, відповідно до критеріїв оцінки відповіді на

лікування в нейроонкології Response Assessment Neuro-Oncology, RANO. Специфічних клінічних ознак щодо змін, пов'язаних саме із змінами в гемато-енцефалічному бар'єрі пацієнтів з гліобластою, не було відмічено».

Головний науковий співробітник, завідувач науково-дослідного відділення експериментальної онкології науково-діагностичного лабораторного центру, д-р біол. наук, професор Наталя Храновська:

6. Який саме протокол введення дендритно-клітинної вакцини використаний у Вашому дослідженні?

Відповідь: «Дендритно-клітинна вакцинація була додана до комплексного ад'ювантного лікування пацієнтів з гліобластою на етапі після завершення променевої терапії. Забір периферичної крові для культивування дендритних клітин проводили перед початком алкілуючої хіміотерапії в підтримуючому режимі за Supp-протоколом. Після завершення 5-денного перорального прийому хіміотерапії, за умови стабільного клінічного стану пацієнта та адекватних лабораторних показників загального та біохімічного аналізу крові, дендритно-клітинну вакцину вводили внутрішньошкірно паравертебрально на 8-му добу після забору периферичної крові. Один курс вакцинації включав 5-6 введень дендритно-клітинної вакцини, з можливістю повторних курсів за умови дожиття пацієнта».

Лікар-хірург-онколог відділення пухлин печінки, підшлункової залози та онковаскулярної хірургії науково-клінічного відділу торако-абдомінальної онкології клініки онкохірургії, д-р мед. наук Антон Бурака:

7. Чи є пацієнти з гліобластою, яким не показана променева терапія?

Відповідь: «Променева терапія засвідчила позитивний вплив на виживаність пацієнтів з гліобластою в масштабних популяційних дослідженнях, тому цей метод є сьогодні стандартом».

Старший науковий співробітник науково-дослідного відділення патологічної анатомії та цитопатології науково-діагностичного лабораторного центру, д-р мед. наук, професор Лідія Болгова:

8. Чи у всіх пацієнтів, які входили у Ваше дослідження, проводилась патоморфологічна верифікація типу пухлини?

Відповідь: «Так, до критеріїв включення в дослідження відносились патоморфологічна верифікація гліобластоми, після хірургічної резекції чи стереотаксичної біопсії пухлини».

Заступник генерального директора ДНП «Національний інститут раку» з наукової роботи, д-р мед. наук, професор Андрій Лукашенко:

9. Як результати Вашого дослідження щодо виживаності пацієнтів з гліобластою, які отримували імунотерапію, співставляються з історичним контролем?

Відповідь: «Медіана загальної виживаності пацієнтів з гліобластомою при додаванні дендритно-клітинної вакцини до комплексного ад'ювантного лікування склала 24,8 місяців. Медіана виживаності після початку специфічної активної імунотерапії склала 19,7 місяців. При додаванні вакцинації до комплексної ад'ювантної терапії більше половини пацієнтів, а саме 52% залишались живими щонайменше 2 роки після хірургічної резекції гліобластоми. Враховуючи, що у більшості спостережень медіана загальної виживаності залишається на рівні 12-18 місяців, застосування імунотерапії надало можливість суттєво, майже вдвічі, підвищити виживаність пацієнтів з гліобластомою».

### **Рецензент:**

Завідувач відділу радіобіології, директор Інституту експериментальної радіології ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України», д-р мед. наук, професор Вікторія Талько надала позитивну оцінку дисертації Оксани Земскової за темою: «Оптимізація комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою із застосуванням гіпофракційної променевої терапії».

Дисертаційна робота є науково обґрунтованим та актуальним дослідженням, присвяченим вдосконаленню комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою, яка є найбільш прогностично несприятливою та найпоширенішою гліомою дорослих. Використання новітніх технологій променевого впливу створює передумови до модифікації режимів променевої терапії та більш широкого впровадження гіпофракційних підходів. На сьогодні променева терапія розглядається як свосередній рушійний чинник системної протипухлинної імунної відповіді, що спричиняє певні імунomodulatory біологічні ефекти. Доведено ефективність використання специфічної активної імунотерапії в лікуванні пухлин головного мозку. Тому додавання імунотерапії до мультимодального лікування пацієнтів із злоякісними гліомами та визначення потенціалу синергізму променевого лікування та імунотерапії є одним із пріоритетних фокусів сучасних досліджень.

У вступі стисло викладені актуальність обраної теми дослідження, мета і завдання дослідження, наукова новизна та практична значущість отриманих результатів, а також відображено особистий внесок здобувачки у розробку основних положень дисертації.

В першому розділі (огляд літератури) критично проаналізовано сучасний стан проблеми гіпофракційної променевої терапії та імунотерапії, з фокусом на популяцію пацієнтів з гліобластомою.

В другому розділі (матеріали та методи дослідження) викладено дизайн і кінцеві точки дослідження, визначено критерії залучення та виключення пацієнтів. Деталізовано використані в роботі режими променевої терапії, методики отримання аутологічної дендритно-клітинної вакцини, проведення кометного електрофорезу в нейтральних умовах. Описано методологію

оцінки якості життя та перелічено залучені в роботу методи статистичного аналізу.

Розділ третій представляє результати підгрупового аналізу, направленого на визначення диференційованого ефекту лікування при застосуванні стандартного і гіпофракційного режимів опромінення у пацієнтів з гліобластою. Отримані результати дозволили визначити клінічні варіанти, за якими виживаність пацієнтів груп стандартного та гіпофракційного режимів опромінення статистично не розрізняється.

В розділі четвертому висвітлено вплив стандартного та гіпофракційного режимів опромінення на якість життя пацієнтів в післяпроменевому періоді. Статистичні дані демонструють перевагу пацієнтів групи гіпофракційного опромінення над групою стандартного опромінення за всіма досліджуваними параметрами якості життя протягом усього післяпроменевого періоду спостереження.

Розділ п'ятий присвячений радіохірургічному лікуванню пацієнтів з прогресією гліобластоми. Встановлено, що радіохірургічне опромінення призводить до подовження виживаності пацієнтів з прогресією гліобластоми та має прийнятний профіль токсичності. Визначено фактори, які значуще впливають на загальну виживаність та виживаність після радіохірургічного лікування.

В розділі шостому вивчено результати додавання дендритно-клітинної вакцинації до ад'ювантного лікування пацієнтів з гліобластою. Визначено особливості імунологічної відповіді пацієнтів з гліобластою на етапах імунотерапії. Продемонстрований позитивний вплив аутологічної дендритно-клітинної вакцини на виживаність пацієнтів з гліобластою та безпечність її використання.

В розділі сьомому проаналізовано інформативність даних методу коменного електрофорезу в нейтральних умовах щодо оцінки реакції геному на *in vitro* променеве навантаження у вибірці неопромінених пацієнтів з гліобластою. Авторкою запропоновано оригінальний підхід, який ґрунтується на кластерному аналізі та вимірюванні відстані Вассерштайна. За визначенням в роботі інтегральним показником розраховано чотирьохрівневу калібровану шкалу змін у геномі за такими градаціями рівня змін: очікуваний, середній, високий та небезпечний.

Висновки логічно витикають із змісту дисертаційної роботи, чітко сформульовані відповідно до поставлених завдань та відповідають меті проведеного дослідження. Основні положення і висновки, що містяться у дисертації, повністю висвітлені в опублікованих наукових роботах.

В цілому позитивно оцінюючи дисертаційне дослідження, вважаю необхідним зробити наступні зауваження: необхідно ретельно перевірити правис, виправити граматичні та друкарські помилки; рекомендовано зменшити обсяг літературного огляду.

Дані зауваження, що не впливають на позитивне враження від дисертаційної роботи, були виправлені дисертанткою під час рецензування.

**Висновок рецензента:**

Дисертаційна робота Оксани Земскової за темою «Оптимізація комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою із застосуванням гіпофракційної променевої терапії» є самостійною завершеною науковою працею, що розв'язує важливу науково-практичну проблему оптимізації комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою за допомогою впровадження гіпофракційної променевої терапії та застосування імунотерапевтичних технологій.

За своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, їх практичним та теоретичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладення матеріалу в наукових статтях та апробації на наукових форумах, дисертація Оксани Земскової за темою «Оптимізація комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою із застосуванням гіпофракційної променевої терапії» повністю відповідає паспорту наукової спеціальності 14.01.23 «Променева діагностика та променева терапія», принципам академічної доброчесності, вимогам пп. 7, 8, 9 Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17.11.2021 р. № 1197, і вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, зі змінами, внесеними згідно з постановами КМУ № 502 від 19.05.2023 р. та № 507 від 03.05.2024 р., та може бути представлена до розгляду в спеціалізованій вченій раді відповідного профілю.

**Рецензент:**

Старший науковий співробітник, завідувач відділення радіонуклідної діагностики ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», д-р мед наук Сергій Макеєв також засвідчив у своєму виступі позитивну оцінку дисертації Оксани Земскової за темою «Оптимізація комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою із застосуванням гіпофракційної променевої терапії».

Гліобластома - найбільш агресивна пухлина головного мозку, яка має вкрай несприятливий прогноз перебігу серед усіх новоутворень центральної нервової системи у дорослих. Медіана виживаності становить близько 15-18 місяців, а п'ятирічна виживаність у більшості випадків не перевищує 10%. Променева терапія залишається ключовою складовою в лікуванні пацієнтів із гліобластомою та має потужний потенціал оптимізації за рахунок модифікації стандартних режимів опромінення та більш широкого використання підходів гіпофракціонування. Перспективним є використання імунотерапевтичних підходів на основі аутологічних дендритних клітин, враховуючи їх ключову регуляторну роль в формуванні імунологічної протипухлинної відповіді. Саме тому дослідження з удосконалення комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою є актуальними.



У вступі дисертанткою стисло і ясно викладені актуальність обраної теми дослідження, мета і завдання дослідження, наукова новизна та практична значущість отриманих результатів, а також відображено особистий внесок здобувача у розробку основних положень дисертації.

В першому розділі (огляд літератури) дисертанткою продемонстровано вміння проводити критичний аналіз джерел літератури та представлено сучасний погляд на проблему за темою дисертаційного дослідження.

Дисертанткою ретельно проаналізовано сучасний стан проблеми гіпофракційного променевого лікування в розрізі концепції сталого розвитку; переваги гіпофракційних режимів опромінення; роль гіпофракціонування в загальній клінічній практиці та в нейроонкології; стерсетаксичну радіохірургію в лікуванні пацієнтів з прогресією гліобластоми; потенціал синергізму променевих та імунотерапевтичних підходів в мультимодальному лікуванні пацієнтів з гліобластомою; якість життя як невід'ємний інструмент комплексної оцінки ефективності лікування в нейроонкології; радіобіологічні аспекти гіпофракційного опромінення в розрізі оцінки індивідуальної відповіді на променеве навантаження.

В другому розділі (матеріали та методи дослідження) зрозуміло представлено дизайн дослідження, чітко визначені критерії відбору пацієнтів, кінцеві точки дослідження. Описані застосовані режими променевої терапії, методики отримання аутологічної дендритно-клітинної вакцини та проведення дослідження кометного електрофорезу в нейтральних умовах щодо оцінки реакції геному на *in vitro* променеве навантаження. Представлено спосіб оцінки якості життя пацієнтів, а також методи статистичного аналізу.

Розділ третій присвячений вивченню диференційованого ефекту лікування при застосуванні стандартного і гіпофракційного режимів опромінення у пацієнтів з гліобластомою. За результатами підгрупового аналізу визначено клінічні варіанти, при яких відсутня статистично значуща різниця у виживаності в групах стандартного та гіпофракційного режимів опромінення.

В розділі четвертому представлено результати аналізу щодо впливу на якість життя стандартного та гіпофракційного режимів опромінення. Встановлено, що група гіпофракційного опромінення має перевагу над групою стандартного опромінення за всіма досліджуваними параметрами якості життя при порівнянні результатів опитування в усіх трьох точках післяпроменевого періоду.

Розділ п'ятий присвячений виживаності пацієнтів з прогресією гліобластоми, які отримали радіохірургічне лікування. Авторкою проаналізовано показники виживаності пацієнтів цієї вибірки, а також фактори, що впливають на виживаність. Визначено, що радіохірургічне опромінення призводить до подовження виживаності при прогресуванні гліобластоми, з прийнятним рівнем променевої токсичності.

В розділі шостому розглядаються результати лікування пацієнтів з гліобластомою, яким до комплексного ад'ювантного лікування було додано

дендритно-клітинну вакцинацію, а також особливості імунологічної відповіді пацієнтів з гліобластомою на етапах імунотерапії. Встановлено, що дендритно-клітинна вакцинація у складі комплексної ад'ювантної терапії пацієнтів з гліобластомою позитивно впливає на виживаність, є безпечною та має низький профіль токсичності.

В розділі сьомому представлено аналіз даних методу кометного електрофорезу в нейтральних умовах щодо оцінки реакції геному на *in vitro* променеве навантаження у пацієнтів з гліобластомою. Для цього було розроблено оригінальний підхід, що ґрунтується на кластерному аналізі, з використанням метрики відстані Вассерштайна. Було запропоновано чотирьохрівневу калібровану шкалу змін у геномі з очікуванням, середнім, високим та небезпечним рівнем змін.

Висновки дисертаційного дослідження логічно витикають із змісту дисертаційної роботи, чітко сформульовані відповідно до поставлених завдань та відповідь суті та результатам проведеного дослідження. Основні положення і висновки, що містяться у дисертації, повністю висвітлені в опублікованих наукових роботах.

В цілому позитивно оцінюючи дисертаційне дослідження, було зроблено зауваження щодо необхідності перевірити правопис та виправити граматичні помилки, скорочення обсягу огляду проблеми, аби цей розділ не перевищував 20% обсягу основної частини дисертації, а також щодо зміни назви розділу 5 на наступний «Виживаність пацієнтів з прогресією гліобластоми, які отримали гіпофракційне опромінення в радіохірургічному режимі», оскільки ця назва більш вдало відображає використання радіохірургічного опромінення в розрізі гіпофракційного підходу.

Під час рецензування дисертанткою було враховано зазначені зауваження та усунуто вказані недоліки.

#### Висновок рецензента:

Дисертаційна робота Оксани Земскової за темою «Оптимізація комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою із застосуванням гіпофракційної променевої терапії» є самостійною завершеною науковою працею, що розв'язує важливу науково-практичну проблему оптимізації комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою за допомогою впровадження гіпофракційної променевої терапії та застосування імунотерапевтичних технологій.

За своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, їх практичним та теоретичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладення матеріалу в наукових статтях та апробації на наукових форумах, дисертація Оксани Земскової за темою «Оптимізація комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою із застосуванням гіпофракційної променевої терапії» повністю відповідає паспорту наукової спеціальності 14.01.23 «Променева діагностика та променева терапія», принципам академічної доброчесності, вимогам

пп. 7, 8, 9 Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17.11.2021 р. № 1197, і вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, зі змінами, внесеними згідно з постановами КМУ № 502 від 19.05.2023 р. та № 507 від 03.05.2024 р., та може бути представлена до розгляду в спеціалізованій вченій раді відповідного профілю.

### **Рецензент:**

Лікар з ультразвукової діагностики науково-клінічного відділення променевої діагностики клініки радіології ДНП «Національний інститут раку», д-р мед. наук, професор Тетяна Головка схвалила дисертаційне дослідження Оксани Земскової за темою «Оптимізація комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою із застосуванням гіпофракційної променевої терапії».

Зазначено, що у дисертаційній роботі викладено наукове обґрунтування та нове вирішення актуальної проблеми сучасної променевої терапії та онкології — оптимізовано підходи до комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою за допомогою впровадження гіпофракційної променевої терапії та застосування імунотерапевтичних технологій.

У вступі авторка наводить дані щодо актуальності роботи, ґрунтуючись на цьому, окреслює мету й задачі дослідження, наукову новизну, практичну значущість роботи та інші необхідні пункти дослідження.

Розділ перший складається з посилань на класичні клінічні та теоретичні роботи, сучасні клінічні рекомендації, настанови та новітні публікації, присвячені оптимізації лікування пацієнтів з гліобластомою. Багато уваги приділено гіпофракційним підходам в променевій терапії. Огляд літератури складено відповідно до теми дисертаційної роботи з урахуванням всього спектру задач дослідження.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» авторка описує пацієнтів, яких було залучено до дослідження, формулює загальні критерії включення та виключення, визначає ключові точки дослідження, характеризує підходи до стратифікації вибірки, а також деталізує особливості променевого лікування, специфічної активної імунотерапії аутологічною дендритно-клітинною вакциною та методу кометного електрофорезу в нейтральних умовах. Матеріали розділу викладено змістовно, з достатньою кількістю таблиць та рисунків належної якості.

В розділі 3 авторка послідовно надає інформацію спочатку щодо аналізу виживаності в групах стандартного і гіпофракційного режимів променевої терапії, а також групи опромінення всього головного мозку, а потім щодо диференційованого ефекту лікування за мультикластерними стратифікаційними вибірками. Особливу увагу заслуговують результати підгрупового аналізу, що засвідчив відсутність різниці у виживаності при стандартному та гіпофракційному режимах опромінення для переважної більшості досліджених клінічних варіантів.

У розділі 4 продемонстровано результати порівняльного аналізу якості життя пацієнтів з гліобластомою в групах стандартного та гіпофракційного режимів опромінення в післяпроменевому періоді. Було зареєстровано статистично значущу перевагу групи гіпофракційного режиму опромінення над групою стандартної променевої терапії за всіма досліджуваними параметрами.

Розділ 5 присвячений результатам радіохірургічного лікування пацієнтів з прогресією гліобластоми. Авторкою досліджено виживаність цих пацієнтів, а також фактори, що впливають на виживаність. Показано, що радіохірургічне опромінення може бути запропоновано у якості варіанту терапевтичного впливу при прогресії гліобластоми, оскільки призводить до подовження виживаності та не пов'язане з неприйнятним рівнем променевої токсичності. Розділ детально ілюстровано, викладений чітко і послідовно.

У розділі 6 представлений детальним аналізом результатів впливу на виживаність додавання аутологічної дендритно-клітинної вакцини до ад'ювантного лікування, а також дані імуномоніторингу, проведеного на етапах імунотерапії. З'ясовано, що дендритно-клітинна вакцинація пацієнтів з гліобластомою підвищує виживаність пацієнтів, є безпечною та має низький профіль токсичності. Досліджено особливості імунологічної відповіді пацієнтів з гліобластомою на етапах імунотерапії. За даними ROC-моделі визначено, що кількісні зміни субпопуляції натуральних кілерних Т-клітин в периферичній крові пацієнтів з гліобластомою дали змогу прогнозувати ефективність імунотерапії з високою чутливістю та специфічністю.

В розділі 7 проаналізовано дані кометного електрофорезу в нейтральних умовах, які отримано до і після *in vitro* опромінення лімфоцитів периферичної крові. Кластерний аналіз та вимірювання відстані Вассерштайна були застосовані в оригінальному аналітичному підході до оцінки отриманих результатів. Запропоновано чотирьохрівневу шкалу оцінки відповіді геному на променеве навантаження.

Авторка досягла мети дослідження і послідовно розкрила її відповідно задачам, що були заплановані. Наукові положення і висновки викладені в опублікованих дисертантом працях. Робота виконана на високому методичному рівні, висновки відповідають поставленим задачам, використані методики дослідження є сучасними та забезпечують достовірність отриманих результатів.

Необхідно зазначити такі зауваження до дисертації, що не впливають на позитивне враження від наукової роботи: наявність друкарських та граматичних помилок, вживання англійських термінів; рекомендовано скоротити окремі громіздкі підписи до рисунків.

#### Висновок рецензента:

Дисертаційна робота Оксани Земскової за темою «Оптимізація комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою із застосуванням гіпофракційної променевої терапії» є завершеним самостійним науковим дослідженням, в якому вирішується важлива наукова проблема – оптимізація комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою за допомогою впровадження гіпофракційної променевої терапії та застосування імунотерапевтичних технологій.

За своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, їх практичним та теоретичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладення матеріалу в наукових статтях та апробації на наукових форумах, дисертація Оксани Земскової за темою «Оптимізація комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою із застосуванням гіпофракційної променевої терапії» повністю відповідає паспорту наукової спеціальності 14.01.23 «Променева діагностика та променева терапія», принципам академічної доброчесності, вимогам пп. 7, 8, 9 Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17.11.2021 р. № 1197, і вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, зі змінами, внесеними згідно з постановами КМУ № 502 від 19.05.2023 р. та № 507 від 03.05.2024 р., та може бути представлена до розгляду в спеціалізованій вченій раді відповідного профілю.

#### В обговоренні дисертації взяли участь:

Головний науковий співробітник, завідувач науково-клінічного відділення радіонуклідної діагностики та терапії РФП у відкритому вигляді клініки радіології, д-р мед. наук, професор Оксана Солодянникова:

Дисертаційна робота ґрунтується на великому клінічному матеріалі, вирішує актуальну проблему в променевій терапії та онкології. Засвідчено актуальність, наукову новизну, практичну значущість та відповідність вимогам дисертаційного дослідження на здобуття наукового ступеню доктора медичних наук. Робота несе в собі наукову цінність, рекомендую її до офіційного захисту.

Головний науковий співробітник, завідувач науково-клінічного відділення радіонуклідної діагностики та терапії РФП у відкритому вигляді клініки радіології, д-р мед. наук, професор Валентина Іванкова:

Робота присвячена злоякісній пухлині головного мозку - гліобластомі, яка має дуже несприятливий прогноз та оптимізації комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою із застосуванням гіпофракційної променевої терапії та специфічної активної імунотерапії. Були вивчені показники виживаності та отримані результати, що гіпофракційний метод променевого лікування не поступається стандартному режиму опромінення, а також має великі переваги,

зокрема, щодо якості життя, та є менш тривалим і економічно обґрунтований. В комплексному лікуванні застосовані такі методи, як радіохірургічний, імунотерапія та хіміотерапія. Доведена ефективність та безпечність імунотерапії із застосуванням аутологічної дендритно-клітинної вакцини. Розроблені та впроваджені клінічні протоколи запропонованих в роботі нових методів лікування. За обсягом досліджень та отриманими результатами дисертаційна робота відповідає докторській дисертації та рекомендована до офіційного захисту.

д-р мед. наук, професор Юрій Гріневич:

Дисертаційна робота виконана на достатньому за обсягом клінічному матеріалі та високому методичному рівні, дисертанткою були показані переваги комплексного лікування пацієнтів із гліобластомою із застосуванням гіпофракційної променевої терапії та специфічної активної імунотерапії на основі дендритних клітин. Тому робота актуальна, підтримую її і рекомендую до офіційного захисту.

На підставі доповіді здобувача, відповідей на запитання учасників апробаційної ради, виступу рецензентів та їх висновків, наукової дискусії та обговорення дисертації учасниками апробаційної ради НІР, спільне засідання дійшло висновку:

### **Висновок**

щодо дисертації канд. мед. наук Оксани Земскової за темою «Оптимізація комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою із застосуванням гіпофракційної променевої терапії» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 224 «Технології медичної діагностики та лікування» (наукова спеціальність 14.01.23 «Променева діагностика та променева терапія»).

#### **1. Характеристика особистості здобувача**

Земскова Оксана Володимирівна, 1976 року народження, наукова співробітниця відділу ад'ювантних методів лікування при пухлинах центральної нервової системи, лікарка з променевої терапії відділення радіонейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад А.П. Ромоданова НАМН України», канд. мед. наук, має глибокі професійні знання.

Володіє сучасними методами діагностики та лікування пухлин головного мозку, методами наукового дослідження та сучасної статистичної оцінки результатів.

## 2. Затвердження теми дисертації

Тема дисертації затверджена на засіданні вченої ради ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» 01 березня 2024 р., протокол № 5 за спеціальністю 224 «Технології медичної діагностики та лікування» (наукова спеціальність 14.01.23 «Променева діагностика та променева терапія»).

## 3. Актуальність теми дисертації

Гліобластома (дифузна гліома 4 ступеню злоякісності за класифікацією WHO) — це найгірша за прогнозом та найчастіша за поширеністю серед дорослих первинна пухлина центральної нервової системи (ЦНС), з медіаною загальної виживаності (ЗВ) 12–18 місяців (Kandeti, T., 2022; Rodríguez-Samacho A., 2022; Kotecha, R., 2023; Kim, K. H., 2024). В структурі злоякісних пухлин ЦНС гліобластома складає переважну більшість — 50,1% (Ostrom et al., 2022). Захворюваність на гліобластому варіюється від 3,19 до 4,17 випадків на 100 000 населення (Razavi та ін., 2016; Batash та ін., 2017; Fabbro-Pegau та ін., 2019), що є відносно низьким рівнем порівняно з іншими злоякісними новоутвореннями (Siegel et al., 2014). Водночас, комплексне мультимодальне лікування із застосуванням променевої терапії збільшує шанси на виживаність пацієнтів з гліобластомою, підвищуючи 2-ох річну виживаність на 16,3%, а 5-ти річну виживаність — на 7,9% (Fekete B., 2023).

Сьогодні радіаційна онкологія перебуває на етапі значних перетворень, оскільки сучасні високотехнологічні апарати, забезпечуючи прецизійне та висококонформне опромінення, здатні суттєво оптимізувати променеве лікування (Laine AM., 2015; Valentini V. 2020; Rodin D., 2021). Модифікація дози та режиму фракціонування ПТ як потенційний варіант зменшення променевої токсичності, покращення контролю за пухлиною, збільшення виживаності та індивідуалізації лікування пацієнтів із злоякісними гліомами в останній час привертає особливу увагу. При цьому гіпофракційні режими, що дозволяють суттєво зменшити тривалість курсу опромінення, розглядаються сьогодні як прийнятна альтернатива стандартній ПТ (СПТ).

Водночас, наразі не існує консенсусу щодо оптимальної тактики у пацієнтів з прогресією гліобластоми. Відповідно, для цієї категорії пацієнтів стереотаксична радіохірургія (СРХ) розглядається як складова послідовного мультимодального лікування, так і для використання в монорежимі. СРХ забезпечує прийнятний рівень променевої токсичності та позитивний вплив на виживаність пацієнтів з рецидивною гліобластомою (РГБ), що підтверджується сьогодні більше, ніж 20 річним досвідом використання цієї технології (Coffey et al., 1992), (Rades et al., 2020). (Habibi et al., 2024).

Також підвищення ефективності комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою пов'язують з імунотерапевтичними підходами. Оскільки сьогодні остаточно скасовано концепцію імунної привілейованості ЦНС та чітко продемонстровано здатність злоякісних гліом відповідати на імуніоопосередкований вплив, а також отримано дані щодо потенціального синергізму комбінації імунотерапії та ПТ. Сучасна імунотерапія об'єднує

широкий спектр різноспрямованих підходів, серед яких одним з найбільш перспективних є вакцинація аутологічними дендритними клітинами (ДКВ), враховуючи ключову регуляторну роль дендритних клітин (ДК) в формуванні імунологічної протипухлинної відповіді та потенціальну прецизійність їх ефекту (Matsuo K., 2021; Liao LM., 2022). Тож, аналіз виживаності пацієнтів з гліобластомою при додаванні ДКВ до ад'ювантного лікування дозволить визначити роль імунотерапії та дослідити іценційні переваги такого лікування при злоякісних гліомах.

Таким чином, вищезначені питання щодо оптимізації комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою визначають актуальність теми наукової роботи.

#### **4. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконана за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»: «Дослідити ефективність хіміотерапевтичного та променевого лікування злоякісних внутрішньомозкових пухлин з урахуванням їх молекулярно-генетичних характеристик» (номер державної реєстрації №0117U004273, 2017–2019 рр.), «Дослідити ефективність ад'ювантних імунотерапевтичних та радіотерапевтичних технологій в комплексному лікуванні злоякісних гліальних пухлин головного мозку» (номер державної реєстрації №0119U103900, 2020–2022 рр.), «Розробити методи комбінованого лікування злоякісних гліом» (номер державної реєстрації №0123U100630, 2023–2025 рр.).

Дослідниця була стипендіатом Університету Любека (Німеччина) за науковою програмою «Scholarship within the framework of the emergency aid program to support refugee scientists from Ukraine» з науковим проектом «Потенційна роль гіпофракційної променевої терапії для персоналізації лікування пацієнтів з гліобластомою» (2022–2023 рр.) (Project proposal “The potential role of hypofractionated radiotherapy for treatment personalization in patients with glioblastoma”; науковий керівник професор Дірк Радес, завідувач відділенням променевої терапії Університету Любека, Університетської клініки Шлезвіг-Гольштайн, кампус Любек).

#### **5. Наукові положення, розроблені особисто здобувачем, та їх новизна**

Вперше досліджено і визначено диференційований ефект лікування при застосуванні стандартного (СВД 60,0 Гр, підведена за 30 фракцій) та запропонованого в роботі гіпофракційного (СВД 52,5 Гр, підведена за 15 фракцій) режимів ад'ювантної ПТ. Це дозволило визначити клінічні варіанти, за яких результати застосування гіпофракційного режиму опромінення не поступаються стандартному режиму променевого лікування (Survival Noninferiority), з прийнятним рівнем променевої токсичності за критеріями CTCAE.



Доповнено наукові дані про якість життя пацієнтів з гліобластоною після ад'ювантної променевої терапії за стандартним та гіпофракційним режимами, свідченням чого є зареєстрована статистично значуща перевага за всіма досліджуваними параметрами якості життя, протягом усього післяпроменевого періоду спостереження пацієнтів, опромінених за гіпофракційним режимом.

Уточнено наукові дані про ефективність та безпечність використання стереотаксичної радіохірургії в якості терапевтичної модальності у пацієнтів з прогресією гліобластоми, а також фактори, що впливають на виживаність цих пацієнтів. Вперше доведено перевагу у виживаності пацієнтів, які були радіохірургічно опромінені з приводу прогресії гліобластоми та отримали за всі курси опромінення сумарно біологічно-ефективну дозу BED<sub>11</sub> 145 Гр.

Вперше застосовано ДКВ в комплексному ад'ювантному лікуванні пацієнтів з гліобластоною, у яких ПТ застосовувалась в гіпофракційному режимі, та доведено статистично значущий позитивний вплив специфічної активної імунотерапії на виживаність таких пацієнтів. Доповнено наукові дані щодо ефективності та низького профілю токсичності застосування специфічної активної імунотерапії на основі ДКВ у пацієнтів з гліобластоною.

Уточнено наукові дані щодо факторів, асоційованих з позитивним впливом на виживаність при застосуванні дендритно-клітинної вакцини в комплексному ад'ювантному лікуванні пацієнтів з гліобластоною.

Вперше показано, що відносна кількість натуральних кілерних Т-клітин (НКТК) із фенотипом CD3<sup>+</sup>16<sup>+</sup>56<sup>+</sup> у периферичній крові може бути використана в якості імунологічного маркера ефективності лікування на етапах ДКВ у пацієнтів з гліобластоною.

Вперше на даних кометного електрофорезу в нейтральних умовах встановлено параметри генотоксичного впливу в результаті *in vitro* променевого навантаження лімфоцитів периферичної крові пацієнтів з гліобластоною, що дозволило оцінити індивідуальну відповідь на зазначений вплив за такою градацією: варіант норми, очікуваний, середній, високий, небезпечний.

## 6. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Отримані результати дослідження мають як практичне, так і теоретичне значення.

Розроблено та впроваджено в практику гіпофракційний режим ад'ювантної ПТ (РВД 3,5 Гр, СВД 52,5 Гр, 15 фракцій) у пацієнтів з гліобластоною. Цей режим дозволяє вдвічі – з шести до трьох тижнів – скоротити термін опромінення у порівнянні зі стандартним режимом опромінення (РВД 2,0 Гр, СВД 60,0 Гр, 30 фракцій), при співставних показниках виживаності (за принципом Non-Inferiority), збереженні якості життя та забезпеченні прийнятної рівня променевої токсичності.

Запропоновано новий спосіб комплексного ад'ювантного лікування пацієнтів з гліобластоною, що полягає у залученні специфічної активної

імунотерапії на основі аутологічної ДКВ, на етапі після завершення ад'ювантної ПТ в гіпофракційному режимі (СВД 52,5 Гр, підведена за 15 фракцій). Це дає змогу досягти медіани ЗВ 24,8 місяці та рівня 2-ох річної виживаності 52%.

Розроблено та запропоновано схему імуномоніторингу при застосуванні ДКВ у пацієнтів з гліобластомою, що виявляє спроможність специфічної активної імунотерапії до нормалізуючого впливу щодо показників Т- та В-лімфоцитів та зниження кількості супресорних клітин мієлоїдного походження з фенотипом HLA-DR<sup>+</sup>11b<sup>+</sup>33<sup>+</sup>, які сприяють канцерогенезу.

Запропоновано новий спосіб прогнозування виживаності пацієнтів з гліобластомою на етапах імунотерапевтичного лікування за наступними пороговими значеннями в периферичній крові відносної кількості НКТК із фенотипом CD3<sup>+</sup>16<sup>-</sup>56<sup>-</sup> :  $\leq 9\%$  – на початок ДКВ та  $\leq 13\%$  після 4-5 введень ДКВ, що асоційовано з менш ефективною відповіддю на лікування.

Розроблено та запропоновано нову калібровану шкалу оцінки післяпроменевих змін геному пацієнтів з гліобластомою за даними кометного електрофорезу в нейтральних умовах, що визначає ступінь *in vitro* радіаційно-індукованої генотоксичності. Накопичення масиву даних з кометного електрофорезу у нейроонкологічних пацієнтів в централізованій базі хмарних ресурсів дозволить збільшити потужність інфраструктури біобанкінгу, що є ключовим інструментом прецизійної медицини.

Положення дисертаційної роботи впроваджені в чинні галузеві стандарти та клінічні настанови, які регламентують надання медичної допомоги на засадах доказової медицини пацієнтам з гліобластомою згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України №903 від 16.05.2023 року:

– Клінічна настанова, заснована на доказах «Гліобластома» (реєстровий № КН 2023-903).

– Стандарти медичної допомоги «Гліобластома» (реєстровий № ГС 2023-903).

Наукові розробки та результати дисертаційного дослідження використані в практичній роботі ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», в навчальному процесі кафедри радіології Національного університету охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика.

## **7. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації**

Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні. Усі наукові положення, висновки випливають зі змісту роботи, аргументовані, обґрунтовані та достовірні, базуються на достатній кількості спостережень і забезпечуються адекватною статистичною обробкою та логічною інтерпретацією одержаних даних. Основні положення роботи мають наукове та практичне значення. Кожен висновок науково аргументований і узагальнює відповідний комплекс результатів проведених досліджень, направлених на вирішення поставлених мети і завдань дослідження.

### **Фактичний матеріал дисертації включає:**

Структура дисертації є традиційною, відповідає вимогам ДАК. Дисертація написана на 421 сторінці комп'ютерного тексту. Обсяг повного тексту становить 310 сторінок. Робота ілюстрована 64 рисунками, містить 47 таблиць і складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що містить 390 посилань, оформлених у APA (American Psychological Association) style.

Основний зміст розділів та результати роботи представлено у відповідних публікаціях, підтверджено патентами на корисну модель.

Первинна документація по докторській дисертації Оксани Земскової містить дані про 297 пацієнтів, які впродовж 2013–2023 років отримали ад'ювантне лікування у відділі ад'ювантних методів лікування при пухлинах центральної нервової системи, відділі нейрорадіології та радіонейрохірургії, відділенні радіонейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України». Комісія з перевірки первинної документації (склад комісії затверджено наказом № 126 в.о. директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» чл.-кор. НАМН України, професором, д-р. мед. наук В.Д. Розуменко від 05.08.2024 року) відзначила наявність та достовірність первинних документів (історій хвороб, амбулаторних карток, наявність результатів обстежень пацієнтів і лікування в журналах і електронних базах відділень) та повну відповідність даних, що в них містяться, матеріалам документації дисертаційної роботи. Акт перевірки первинної документації затверджений заступником директора з наукової роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», д-ром мед. наук М.О. Гуком 14.08.2024 року.

### **8. Апробація результатів дисертації**

Основні положення дисертації повідомлені та обговорені на наступних науково-практичних конференціях і з'їздах: VI з'їзді нейрохірургів України (Харків, 2017), конгресі з міжнародною участю Європейської асоціації нейрохірургів (EANS) "Controversies and Solutions in Neurosurgery" (Venice, Italy, 2017), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання нейроонкології» (Ужгород, 2018), XVII конгресі СФУЛТ (Тернопіль, 2018), II науково-практичній конференції з міжнародною участю "Пухлини центральної нервової системи. Мультидисциплінарний підхід" (Харків, 2018), науково-практичній конференції нейрохірургів України з міжнародною участю «Організація та сучасні принципи надання спеціалізованої нейрохірургічної допомоги хворим на мозковий інсульт» (Вінниця, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології» (Харків, 2019), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Щорічна конференція УАН. Шляхи поліпшення функціональних результатів лікування в нейрохірургії» (с. Полянниця, 2019), науково-практичній

конференції нейрохірургів України з міжнародною участю «Високі технології в підвищенні якості життя нейрохірургічних хворих» (Київ, 2019), XXVII щорічній конференції інституту ядерних досліджень НАН України «До 50-річчя ІЯД НАН України» (Київ, 2020), VIII Національному конгресі з міжнародною участю «Радіологія в Україні» (Київ, 2020), щорічному З'їзді товариства нейрорадіологів Туреччини The 29th Year Annual Meeting of Turkish Society of Neuroradiology (Istanbul, Turkey, 2020), науково-практичній конференції з міжнародною участю «VI Ukrainian Winter Neurosurgical Ski Meeting» (с. Поляниця, 2021), VII З'їзді нейрохірургів України з міжнародною участю (Сіде, Туреччина, 2021), VII З'їзді Української асоціації нейрохірургів (Одеса, Україна), XIV З'їзді онкологів та радіологів України (Київ, 2021), XVI Міжнародній науковій конференції «Ольвійський форум-2022: стратегії країн Причорноморського регіону в геополітичному просторі» (Миколаїв, 2022), глобальній конференції з радіаційних питань ConRad 2023 (Munich, Germany, 2023), XXXI щорічній конференції інституту ядерних досліджень НАН України (Київ, 2024).

#### **9. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях та особистий внесок у них автора**

Матеріали дисертації повною мірою викладені в 68 наукових публікаціях. За темою дисертації опублікувало 25 статей, з них індексованих в наукометричних базах Scopus та Web of Science - 13; опублікованих у наукових фахових виданнях, затверджених Міністерством освіти та науки України (категорія Б) - 8; у періодичних виданнях, внесених до міжнародних наукометричних баз - 4. Крім того, отримано 2 патенти на корисну модель.

Матеріали, розкриті в наукових публікаціях, відповідають змісту дисертаційної роботи.

Особистий внесок дисертантки в опублікованих працях полягав у формуванні концепції та дизайну роботи, зборі даних, інтерпретації результатів статистичного аналізу, узагальненні результатів дослідження, написанні та підготовці публікацій до друку.

Основні положення дисертації з достатньою повнотою обговорені на даному засіданні.

#### **10. Список робіт, опублікованих за темою дисертації, та конкретний внесок здобувача**

##### **Статті, опубліковані у наукових журналах, внесених до наукометричних баз Scopus або Web of Science**

1. Glavatskyi, O. Y., Zemskova, O. V., Khmelnytskyi, H. V., Kardash, K. A., Shuba, I. M., & Stuley, V. A. (2020). Temozolomide in glioblastoma treatment: 15-year clinical experience and analysis of its efficacy. *Experimental oncology*, 42(2), 148–156. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no->

2.14503 (Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайну роботи, збір даних, інтерпретація результатів статистичного аналізу, узагальнення результатів дослідження, написання та підготовка публікації до друку).

2. O. V. Zemskova, D. A. Kurinnyi, S. R. Rushkovsky, O. M. Demchenko, M. G. Romanenko, O. Ya. Glavatsky & S. V. Klymenko Development of Tumor-Induced Bystander Effect and Radiosensitivity in the Peripheral Blood Lymphocytes of Glioblastoma Patients with Different MGMT Gene Methylation Statuses in Tumor Cells, *Cytol Genet.*, 2021, vol. 55, no. 2, pp. 125–131. DOI: [10.3103/S0095452721020158](https://doi.org/10.3103/S0095452721020158) (Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайну роботи, збір даних, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації до друку).

3. Glavatskyi, O. Y., Griazov, A. B., Chuvashova, O. Y., Kruchok, I. V., Griazov, A. A., Khmelnytskyi, H. V., Shuba, I. M., Stuley, V. A., & Zemskova, O. V. (2022). Radiosurgical treatment of recurrent glioblastoma and prognostic factors affecting treatment outcomes. *Experimental oncology*, 44(4), 307–313. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-4.18920> (Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайну роботи, збір даних та інтерпретація результатів статистичного аналізу, оцінка отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

4. Skachkova, O.V., Gorbach, O.I., Khranovska, N.M., Glavatskyi, O.Y., Khmelnytskyi, H.V., Shuba, I.M., Shevelov, M.M., Zemskova, O.V. Immune monitoring of dendritic cell-based cancer vaccine in glioblastoma patients, *World of medicine and biology.*, 2021, vol. 77, no. 3, pp. 152-157 DOI: 10.26724/2079-8334-2021-3-77-152-157 Published: 2021 Accession Number: WOS:000701663400030 ISSN: 2079-8334. (Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайну роботи, збір даних, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка публікації до друку).

5. Грязов, А., Главацький, О., Чувашова, О., Кручок, І., Грязов, А., Старенький, В., Кулініч, Г., Гладких, Ф., & Земскова, О. (2023). Аспекти гіпофракціонування в сучасній радіаційній онкології. *Український радіологічний та онкологічний журнал*, 31(2), 206-229. <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.206-229> (Особистий внесок здобувача – аналіз літератури, формування концепції та дизайну дослідження, збір даних та інтерпретація отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

6. Земскова, О., Главацький, О., Грязов, А., Стулей, В., Старенький, В., & Закрутько, А. (2023). Виживаність після гіпофракційної променевої терапії пацієнтів похилого віку з гліобластомою. *Український радіологічний та онкологічний журнал*, 31(3), 255-270. <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2023.255-270> (Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайну роботи, збір даних, інтерпретація результатів статистичного аналізу, узагальнення результатів дослідження, написання та підготовка публікації до друку).

7. Земскова, О., Главацький, О., Грязов, А., Стулей, В., & Старенький, В. (2023). Фактори, що впливають на виживаність пацієнтів з гліобластомою.

опроміненних за стандартним та гіпофракційним режимами. *Український радіологічний та онкологічний журнал*, 31(4), 362-377. <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2023.362-377> (Особистий внесок здобувача формування концепції та дизайну роботи, збір даних, інтерпретація результатів статистичного аналізу, узагальнення результатів дослідження, написання та підготовка публікації до друку).

8. Glavatskyi, O., Khranovska, N., Skachkova, O., Gorbach, O., Khmelnytskyi, H., Shuba, I., ... Zemskova, O. (2023). Dendritic cells in glioblastoma treatment: a modern view of the problem and own experience. *Experimental Oncology*, 45(3), 282–296. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2023.03.282> (Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайну роботи, збір даних, інтерпретація результатів статистичного аналізу, узагальнення результатів дослідження, написання та підготовка публікації до друку)

9. Zemskova, O., Yu, N. Y., Trillenber, P., Bonsanto, M. M., Leppert, J., & Rades, D. (2023). Identification of Patients With Glioblastoma Who May Benefit from Hypofractionated Radiotherapy. *Anticancer research*, 43(6), 2725–2732. <https://doi.org/10.21873/anticancer.16439> (Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайну роботи, збір даних, інтерпретація результатів статистичного аналізу, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації до друку).

10. Zemskova, O., Pedachenko, E., Yu, N. Y., & Rades, D. (2023). Hypofractionated Radiotherapy (HF-RT) Versus Conventionally Fractionated Radiotherapy (CF-RT) for Glioblastoma. *Anticancer research*, 43(7), 3121–3128. <https://doi.org/10.21873/anticancer.16484> (Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайну роботи, збір даних, інтерпретація результатів статистичного аналізу, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації до друку).

11. Zemskova, O., Yu, N. Y., Löser, A., Leppert, J., & Rades, D. (2024). Evaluation of Five Prognostic Scores in Patients Receiving Chemoradiation for Primary Glioblastoma Multiforme. *In vivo (Athens, Greece)*, 38(4), 1806–1813. <https://doi.org/10.21873/invivo.13632> (Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайну роботи, збір даних, інтерпретація результатів статистичного аналізу, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації до друку).

12. Zemskova, O., Yu, N. Y., Leppert, J., & Rades, D. (2024). Prognostic Factors for Progression-free Survival and Overall Survival After Recurrence of Glioblastoma. *Anticancer research*, 44(7), 3059–3066. <https://doi.org/10.21873/anticancer.17119> (Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайну роботи, збір даних, інтерпретація результатів статистичного аналізу, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації до друку).

13. Главацький, О., Грязов, А., Чувашова, О., Кручок, І., Хмельницький, Г., Старенький, В., Стулей, В., & Земскова, О. (2024). Аналіз якості життя пацієнтів з гліобластомою після ад'ювантної променевої терапії. *Український*

радіологічний та онкологічний журнал, 32(2), 143-163. <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.143-163> (Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайну дослідження, збір даних, інтерпретація результатів статистичного аналізу, узагальнення результатів, написання та підготовка публікації до друку).

**Статті, опубліковані у наукових фахових виданнях, затверджених Міністерством освіти та науки України:**

1. Главацький О.Я., Земскова О.В., Хмельницький Г.В., Шуба І.М., Курінний Д.А., Демченко О.М. Оцінка індивідуальної радіочутливості у нейроонкологічних хворих методом кометного електрофорезу. УРЖ, Укр. радіол. журн. 2019. Т.27, № 4. С. 250-255. (Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайну дослідження, збір даних, аналіз результатів, підготовка публікації до друку)

2. Храновська Н.М., Скачкова О.В., Горбач О.І., Жукова В.М., Главацький О.Я., Земскова О.В., Хмельницький Г.В., Шуба І.М. Перший досвід використання імунотерапії на основі дендритних клітин в комплексному лікуванні хворих на гліобластому в Україні. Клінічна онкологія. 2019. Т9, № 2(34). С. 80–85. (Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайну дослідження, збір даних, аналіз результатів, підготовка публікації до друку)

3. Главацький, О. Я., Земскова, О. В., Хмельницький, Г. В., Кардаш, К. А., Шуба, І. М., Лило, В. В., Чувашова, О. Ю., Грязов, А. Б., Стулей, В. А., & Козаренко, Т. М. (2021). Сучасний стан проблеми антиангіогенної терапії в нейроонкології та власний досвід її використання при радіохірургічному лікуванні рецидивних гліобластом. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, 27(1), 34–43. <https://doi.org/10.25305/unj.223479> (Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайну дослідження, збір даних, інтерпретація результатів статистичного аналізу, узагальнення результатів дослідження, написання та підготовка публікації до друку)

4. Грязов, А. Б., Земскова, О. В., & Грязов, А. А. (2022). Етапність стереотаксичної радіохірургії в лікуванні рецидивних гліобластом. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, 28(2), 46–53. <https://doi.org/10.25305/unj.257785> (Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайну дослідження, збір даних, аналіз результатів)

5. Грязов, А., Главацький, О., Земскова, О., Грязов, А., Чувашова, О., Хмельницький, Г., Шуба, І., Кручок, І., Шевельов, М., & Стулей, В. (2022). Виживаність після радіохірургічного лікування рецидивних гліобластом у хворих із радикальною резекцією первинної пухлини. *Український науково-медичний молодіжний журнал*, 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) (Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайну дослідження, збір даних, інтерпретація результатів статистичного аналізу, узагальнення результатів дослідження, написання та підготовка публікації до друку)

6. Грязов А.Б., Главацький О.Ю., Чувашова О.Ю., Земскова О.В., Андрійченко О.Г., Кручок І.В., Грязов А.А., Спасіченко І.П., Хмельницький Г.В., Шуба І.М., Стулей В.А. (2023). Гіпофракціонована променева терапія хворих на гліобластому: перший досвід в Україні та погляд на перспективи. *Український нейрохірургічний журнал*, 29 (1), 38–47. <https://doi.org/10.25305/unj.270580> (Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайну дослідження, збір даних, інтерпретація результатів статистичного аналізу, узагальнення результатів дослідження, написання та підготовка публікації до друку)

7. Горбач, О., Скачкова, О., Шимон, Д., Храновська, Н., Главацький, О., & Земскова, О. (2023). Асоціація поліморфізмів генів GSTP1(A313G), MTHFR (C677T) та IL-10 (C819T) із ризиком виникнення гліобластоми. *Український науково-медичний молодіжний журнал*, 139(2), 80-89. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(139\).2023.80-89](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(139).2023.80-89) (Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайну дослідження, збір даних, аналіз результатів)

8. Скачкова О.В., Главацький О.Я., Земскова О.В., Горбач О.І., Храновська Н.М., Хмельницький Г.В., Шуба І.М. Імунологічні маркери ефективності дендритноклітинної вакцинотерапії у хворих з гліобластомою. *Клінічна онкологія*, 2024. Т.14, № 1(53). С. 24–31. DOI: [10.32471/clinicaloncology.2663-466X.53-1.32005](https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.53-1.32005) (Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайну дослідження, збір даних, аналіз результатів)

**Статті, опубліковані у вітчизняних та закордонних наукових періодичних виданнях з напрямку дисертаційної роботи, внесених до міжнародних наукометричних баз:**

1. Zemskova, O., Yu, N. Y., Löser, A., Leppert, J., & Rades, D. (2024). Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratios in Patients Irradiated for Glioblastoma Multiforme. *Cancer diagnosis & prognosis*, 4(4), 408–415. <https://doi.org/10.21873/cdp.10340> (Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайну дослідження, збір даних, аналіз результатів)

2. Glavatskyi O, Vasileva I, Galanta O, Khmelnytskyi H, Shuba I, Kardash K, Zemskova O. Determination of molecular genetic markers in prognosis of the effectiveness of treatment of malignant intracerebral brain tumors. *EUREKA: Sciences*. 2019, Vol. 4(22). P. 25-34. (Особистий внесок здобувача – збір даних, аналіз результатів, написання та підготовка публікації до друку)

3. Glavatskyi, O., & Zemskova, O. (2018). Recurrent glioblastoma management using stereotactic radiosurgery and systemic treatment. *Technology Transfer: Innovative Solutions in Medicine*, 15-17. <https://doi.org/10.21303/2585-663.2018.00764> (Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайну дослідження, збір даних, інтерпретація результатів)



*статистичного аналізу, узагальнення результатів дослідження, написання та підготовка публікації до друку)*

4. Земскова О.В., Главацький О.Я., Курінний Д.А., Демченко О.М., С.Р. Рушковський. Індивідуальні особливості радіаційно-індукованої геномної нестабільності у хворих на гліобластому. Допов. Нац. акад. наук Укр. 2020, № 4. С. 91—98. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2020.04.091> *(Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайну дослідження, збір даних, аналіз результатів)*

### Тези та доповіді

1. Д.А. Курінний, О.В. Земскова, О.М. Демченко, Л.В. Неумержицька, М.Г. Романенко, С.Р. Рушковський Новий комбінований підхід до аналізу індивідуальних особливостей радіаційно-індукованої нестабільності геному: матеріали Міжнар. Наук.-практ. Конф., м. Київ, 27—31 травня. 2024 р. / Інститут ядерних досліджень НАНУ, Київ 2024

2. О.В. Земскова, Д.А. Курінний, О.М. Демченко, Л.В. Неумержицька, М.Г. Романенко, С.Р. Рушковський Вплив цуклинно-індукованого ефекту свідка на рівень радіаційно-індукованих пошкоджень геному в немалігнізованих клітинах хворих на гліобластому: матеріали Міжнар. Наук.-практ. Конф., м. Київ, 27—31 травня. 2024 р. / Інститут ядерних досліджень НАНУ, Київ 2024

3. О.Я. Главацький, О.В. Земскова, Г.В. Хмельницький, І.М. Шуба, І.В. Кручок, С.Р. Рушковський, Д.А. Курінний Аналіз індивідуальної відповіді на іонізуюче випромінювання у хворих на гліоми конференція «VI Ukrainian Winter Neurosurgical Ski Meeting», 1-3 березня 2021 року, м. Буковель. – 2021. – С.63

4. Вплив антиангіогенної терапії на якість життя нейроонкологічних хворих / Земскова О. В., Главацький О. Я., Шуба І. М. // VII з'їзд нейрохірургів України з міжнародною участю 11-18 травня 2021 р., м. Сіде, Туреччина. – 2021 – С. 45. Режим доступу: <https://drive.google.com/file/d/1rir2-utqpxpydvla0-byvlnepzfwebyjn/view>

5. Survival Analysis of the Patients with Recurrent Glioblastoma after Stereotactic Radiosurgery / O. Glavatskyi, O. Zemskova, A. Gryazov, O. Chuvashova // тези доповідей: VII з'їзд Української асоціації нейрохірургів 16–18 вересня 2021., м. Одеса, Україна – 2021 – С. 107 <https://rimonline.in.ua/neurosurgery2021>

6. Главацький О.Я., Хмельницький Г.В., Земскова О.В., Болюх А.С., Шевельов М.М., Шуба І.М., Гудим М.С. Сучасні підходи до лікування гліобластом головного мозку / XIV з'їзд онкологів та радіологів України (матеріали з'їзду) 30 вересня – 2 жовтня 2021 року м. Київ, Україна – 2021 – С. 341 Режим доступу: <https://drive.google.com/file/d/1cxp4wg3qfmlshvej8fashrj5zusdpyfk/view>

7. О.Я. Главацький, О.В. Земскова, Г.В. Хмельницький, М.М. Шевельов, І.М. Шуба, К.А. Кардаш / Бевацизумаб в комплексному лікуванні

рецидивних та іноперабельних гліобластом // конференція «VI Ukrainian Winter Neurosurgical Ski Meeting», 1-3 березня 2021 року, м. Буковель. – 2021. – С. 15 Режим доступу: <https://uaneurocon.com/uwnsm2021/call-for-abstracts/>

8. О.Я. Главацький, О.В. Земскова, Г.В. Хмельницький, І.М. Шуба, С.Р. Рушковський, О.М. Демченко, Д.А. Курінний Персоніфікація променевого лікування з оцінкою індивідуальної радіочутливості методом кометного електрофорезу окремих клітин. VIII Національний конгрес з міжнародною участю «Радіологія в Україні 2020» (Київ, 1–3 липня 2020) Режим доступу: <https://aru-ua.org.ua/?P=52>

9. Земскова О.В. Огляд оновлених рекомендацій Європейської асоціації нейроонкології з діагностики та лікування дифузних гліом у дорослих хворих (2021 р.). I Всеукраїнський з'їзд з радіохірургії та стереотаксичної променевої терапії (Київ, 4–5 червня 2021). Режим доступу: <https://uarst.com/wp-content/uploads/2021/06/program-site-uart-2.pdf>

10. Земскова О. В., Чувашова О.Ю., Грязов А.Б., Главацький О.Я. «Комплексне лікування рецидивних злоякісних гліом». I Всеукраїнський з'їзд з радіохірургії та стереотаксичної променевої терапії (Київ, 4–5 червня 2021). Режим доступу: <https://uarst.com/wp-content/uploads/2021/06/program-site-uart-2.pdf>

11. О. В. Земскова, О.Я. Главацький, Д. А. Курінний, О. М. Демченко, С.Р. Рушковський Визначення індивідуальних особливостей радіочутливості у хворих на гліобластому з використанням електрофорезу окремих клітин XXVII Щорічна наукова конференція інституту ядерних досліджень НАН України. До 50-річчя ІЯД НАН України, Київ, 21–25 вересня 2020 Режим доступу: [https://kinr.kyiv.ua/Annual\\_Conferences/KINR2020/pdf/book%20of%20%20abstracts\\_2020.pdf](https://kinr.kyiv.ua/Annual_Conferences/KINR2020/pdf/book%20of%20%20abstracts_2020.pdf)

12. Glavatskyi O., Khmelnytskyi H., Zemskova O., Shuba I., Kardash K. Modern technologies in the complex treatment of cerebral gliosarcomas. 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. 21.

13. Главацький О.Я., Земскова О.В., Хмельницький Г.В., Шуба І.М., Курінний Д.А., Демченко О.М. Використання методу кометного електрофорезу для оцінки індивідуальної радіочутливості у хворих на гліобластому. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології» (Харків, 18 жовтня 2019 р.): Український Радіологічний Журнал. Додаток 2. 2019. С. 9.

14. Главацький О.Я., Земскова О.В., Курінний Д.А., Демченко О.М. Молекулярно-генетичні методи оцінки індивідуальної радіочутливості у хворих на злоякісні гліоми головного мозку. Науково-практична конференція нейрохірургів України з міжнародною участю «Високі технології в підвищенні якості життя нейрохірургічних хворих» (23-25 жовтня 2019, м.Київ, Україна): тези доп. К., 2019. С.55.

15. Главацький О., Земскова О., Шуба І., Грязов А.А., Хмельницький А.Г., Грязов А.Б. Комбінована терапія рецидиву гліобластом радіохірургічно з наступним використанням антиангіогенних та цитостатичних препаратів. Матеріали II Науково-практичної конференції з міжнародною участю “Пухлини центральної нервової системи. Мультидисциплінарний підхід”. Харків. 18–20 жовтня 2018 р. С. 20.
16. Главацький О.Я., Земскова О.В., Грязов А.А., Грязов А.Б., Васильєва І.Г., Шуба І.М. Радіохірургічне лікування рецидивів гліобластом із застосуванням комбінації антиангіогенного та цитостатичного засобів. Наук.-практ. Конф. Нейрохірургів України з міжнар. Учасю «Організація та сучасні принципи надання спеціалізованої нейрохірургічної допомоги хворим на мозковий інсульт», м. Вінниця, 5-7 верес. 2018р.: Програма. Тези доп. Вінниця, 2018. С.121.
17. Главацький О.Я., Земскова О.В., Васильєва І.Г., Шуба І.М., Пилипас О.Ю. Антиангіогенна таргетна терапія в лікуванні злоякісних гліальних пухлин. XVII Конгрес СФУЛГ: матеріали міжнар. Наук. Конгресу, Тернопіль, 20-22 верес. 2018 р. С.121-122.
18. Glavatskyi O., Khmelnytskyi H., Zemskova O., Shuba I., Pylypas O. Antiangiogenic target therapy in the treatment of recurrent glioblastomas. Актуальні питання нейроонкології: програма та тези наук.-практ. Конф. з міжнар. Учасю, 19-20 жовт. 2018 р., Ужгород. С.10.
19. Glavatskyi O., Zemskova O, I. Shuba I. Distinctions of response assessment in complex therapy of glioblastoma patients. Materials of conference EANS “Controversies and Solutions in Neurosurgery” (Venice, Italy October 1-5, 2017). Venice, 2017. P.120 E. Poster.

### **11. Особистий внесок здобувача**

Дисертаційна робота Оксани Земскової за темою «Оптимізація комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою із застосуванням гіпофракційної променевої терапії» є закінченим самостійним науковим дослідженням, виконаним на сучасному науковому рівні, в якому вирішено актуальну наукову проблему — оптимізовано підходи до комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою за допомогою впровадження гіпофракційної променевої терапії та застосування технології специфічної активної імунотерапії.

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням авторки. Тема, мета та завдання дослідження, основні напрямки наукової роботи визначені особисто авторкою дисертації.

Дисертантка самостійно виконала аналіз літературних джерел, на основі аналізу першоджерел визначила сучасний стан проблеми та актуальність.

Дисертантка здійснювала променеве лікування пацієнтів та їх супровід в післяпроменевому періоді, збирала медичну документацію, створила базу даних, провела науковий аналіз результатів лікування.

Усі розділи дисертаційної роботи написані та оформлені авторкою особисто, самостійно сформульовано висновки та практичні рекомендації, обґрунтовані теоретичні та практичні положення роботи. У наукових роботах, опублікованих у співавторстві за темою дисертації, реалізовані наукові ідеї здобувача, вагомий внесок належить дисертантці, немає конфлікту інтересів.

Зазначені в дисертаційній роботі положення чи ідеї інших авторів мають відповідні посилання та використані для підкріплення власних ідей. Матеріали, висновки та положення кандидатської дисертації О.В. Земскової не використовувалися в її докторській дисертації.

У наукових роботах, опублікованих у співавторстві за темою дисертації, реалізовані наукові ідеї здобувача, немає конфлікту інтересів.

## **12. Спеціальність, якій відповідає дисертація**

Дисертація Оксани Земскової, за темою «Оптимізація комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою із застосуванням гіпофракційної променевої терапії» повністю відповідає спеціальності 224 – Технології медичної діагностики та лікування (наукова спеціальність 14.01.23 «Променева діагностика та променева терапія»).

## **13. Відомості щодо проведення етичної експертизи дисертації**

Комісія з питань етики ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» на своєму засіданні (протокол № 5 від 15 серпня 2024 р.) розглянула матеріали виконаної дисертаційної роботи: «Оптимізація комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою із застосуванням гіпофракційної променевої терапії», якій проводилась попередня біоетична експертиза (протокол № 1 від 22 лютого 2024 р.). В ході виконання досліджень було проведено аналіз та оптимізовано комплексне лікування пацієнтів з гліобластомою, яке включало застосування гіпофракційної променевої терапії, розробку та впровадження протоколу імунотерапії аутологічною дендритно-клітинною вакциною, а також дослідження даних кометного електрофорезу в нейтральних умовах щодо відповіді геному на променеве навантаження. Члени Комісії прийшли погодженої думки, що надані для експертизи матеріали як на етапі планування, так і на етапі завершення дисертаційної роботи, науково обґрунтовані, у листі інформування для пацієнтів чітко викладені усі положення, з якими необхідно ознайомити пацієнтів. Передбачені заходи по забезпеченню безпеки для здоров'я пацієнтів, дотримання його прав, людської гідності та морально-етичних норм у відповідності до пацієнтів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та відповідних законів України.

Комісія з питань етики ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» за результатами оцінки етичних та морально-правових аспектів надала позитивне рішення щодо

дисертаційної роботи «Оптимізація комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою із застосуванням гіпофракційної променевої терапії».

#### **14. Оцінка мови та стилю дисертації**

Дисертацію викладено у формально-логічний спосіб державною мовою на 421 сторінці комп'ютерного тексту. Обсяг повного тексту становить 310 сторінок. Робота ілюстрована 64 рисунками, містить 47 таблиць і складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що містить 390 посилань, оформлених у APA (American Psychological Association) style.

#### **15. Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора медичних наук**

Дисертація канд. мед. наук Оксани Земскової за темою «Оптимізація комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою із застосуванням гіпофракційної променевої терапії» є самостійною завершеною науково-дослідною роботою, в якій вирішено актуальну наукову проблему – оптимізовано підходи до комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою за допомогою впровадження гіпофракційної променевої терапії та застосування імунотерапевтичних технологій.

За своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, їх практичним та теоретичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладення матеріалу в наукових статтях та апробації на наукових форумах, дисертація Оксани Земскової за темою «Оптимізація комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою із застосуванням гіпофракційної променевої терапії» повністю відповідає паспорту наукової спеціальності 14.01.23 «Променева діагностика та променева терапія», принципам академічної доброчесності, вимогам пп. 7, 8, 9 Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17.11.2021 р. № 1197, і вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, зі змінами, внесеними згідно з постановами КМУ № 502 від 19.05.2023 р. та № 507 від 03.05.2024 р., та може бути представлена до розгляду в спеціалізованій вченій раді відповідного профілю. Дисертація до захисту подається вперше.

**ПОСТАНОВИЛИ:**

Рекомендувати дисертацію Оксани Земскової за темою «Оптимізація комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою із застосуванням гіпофракційної променевої терапії» з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 224 – «Технології медичної діагностики та лікування» (наукова спеціальність 14.01.23 «Променева діагностика та променева терапія») до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук у спеціалізованій вченій раді.

Результати голосування:

"за" – 29 (одногосно);

"проти" – немає;

"утримались" – немає.

Рецензенти:

доктор медичних наук, професор

Вікторія ТАЛЬКО

доктор медичних наук

Сергій МАКЕЄВ

доктор медичних наук професор



Тетяна ГОЛОВКО