

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації Діпака Чаулагіна «Прогностичні фактори, що впливають на результати хірургічного лікування гліобластоми» на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

12 січня 2024 року

1. Виконання освітньо-наукової програми

Здобувач ступеня доктора філософії, аспірант (надалі – Здобувач) Діпак Чаулагінін у повному обсязі виконав індивідуальний навчальний план відповідно до освітньо-наукової програми аспірантури ДВНЗ «Ужгородський національний університет», що повністю відповідає вимогам Національної рамки кваліфікацій та вимогам Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеню доктора філософії та доктора наук у закладах вищої освіти (наукових установах), затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.03.2016 № 261 (зі змінами).

Здобувач в процесі виконання освітньо-наукової програми здобув глибокі ґрунтовні знання за фахом, в повній мірі опанував чітко окреслений програмою обсяг загальнонаукових навичок та компетентностей, необхідних для реалізації послідовного обґрунтованого наукового дослідження, а також пов'язаних із формуванням у Здобувача загальнонаукового світогляду та дотриманням норм професійної етики.

Здобувач в повному обсязі оволодів комплексом необхідних дослідницьких умінь та навичок, зокрема тих, які стосуються планування та формування дизайну дослідження, організації послідовності його виконання та безпосереднього проведення етапів у відповідності до попередньо сформульованих мети та завдання, застосування комплексу методів та технологій, в тому числі і комп'ютерно-інформаційних, необхідних для

отримання, структурування, аналітичного опрацювання та синтезу даних, перевірки достовірно отриманих результатів, їх систематизації та категоризації.

Здобувач в повній мірі оволодів необхідними компетентностями для репрезентації результатів власного наукового дослідження англійською мовою в усній та письмовій формах, а також для повного розуміння та глибокого якісно-кількісного аналізу іноземних джерел наукової літератури з подальшою формалізацією отриманих даних.

2. Виконання індивідуального плану наукової роботи (наукова складова освітньо-наукової програми)

Індивідуальний план наукової роботи Здобувача затверджений рішенням Вченої ради медичного факультету Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет» (протокол № 3 від «31» березня 2022 року).

Науковий керівник – кандидат медичних наук, доцент кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії ДВНЗ «Ужгородський національний університет» Смоланка Андрій Володимирович.

Термін виконання роботи: 2021-2024 роки.

Здобувач послідовно виконав усі розділи затвердженого індивідуального плану наукової роботи у чітко встановлені терміни, що було підтверджено результатами обговорення відповідних проміжних, піврічних та річних звітів на засіданнях кафедри громадського здоров'я і гуманітарних дисциплін ДВНЗ «Ужгородський національний університет».

Дослідження проведені Здобувачем у чітко визначені терміни згідно затвердженого плану та графіку, в повному обсязі і у відповідності до основних стандартів та норм із застосуванням сучасних комп'ютерно-інформаційних підходів для статистичного аналізу даних.

3. Актуальність теми дослідження

Мультиформна гліобластома є найбільш поширеною пухлиною головного мозку. На жаль, вона в той же час є і найбільш агресивною та злоякісною серед пухлин головного мозку — вона швидко росте, некротизує та незворотно вражає тканини мозку. Незважаючи на прогрес в хірургії, радіології та методах терапевтичного лікування очікувана тривалість життя пацієнтів із гліобластомами головного мозку залишається низькою.

Операція є «золотим стандартом» у лікуванні гліобластоми та має на меті декомпресію структур мозку для покращення неврологічного стану пацієнта, а також циторедукцію для підсилення ефекту ад'ювантної терапії.

Генетичні відмінності, такі як статус мутації IDH і метилювання промотора MGMT, поділяють гліобластоми на молекулярні підгрупи. Під час даного дослідження досліджувалися власне гліобластоми типу wild-type, як найбільш агресивний та поширений підтип пухлини. Лікування гліобластоми передбачає врахування прогностичних факторів в процесі лікування. За даними літератури на прогноз гліобластоми впливають вік, розташування пухлини, об'єм пухлини, обсяг резекції, ад'ювантна терапія та інше. Проте, в науковій літературі немає однотайності щодо того, який з цих факторів є визначальним, а також не досліджувався взаємозв'язок між даними факторами.

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

Дисертаційна робота Діпак Чаулагаїна на тему «Прогностичні фактори що впливають на результати хірургічного лікування гліобластоми» є фрагментом НДР «Новітні методи дослідження центральної на периферичної нервової системи», термін виконання: 2021–2025 рр., № державної реєстрації 0121U112168, яка виконується в ДВНЗ «УжНУ», де дисертант був співвиконавцем окремих фрагментів НДР.

5. Формулювання наукового завдання (проблеми), нове розв'язання якого отримано в дисертації

У дисертаційній роботі вперше системно, на сучасному етапі реформування системи охорони здоров'я з реалізацією програми державних гарантій медичного обслуговування населення комплексно представлено проблеми в організації лікувально-діагностичного процесу хворим із ЗНОД, а також ефективності надання медичної допомоги на регіональному рівні та способи їх вирішення шляхом обґрунтування та розробки оптимізованої комплексної функціонально-організаційної моделі надання медичної допомоги населенню зі ЗНОД на регіональному рівні.

6. Наукові положення, розроблені особисто дисертантом та їх новизна

Здобувачем розроблено чітку методологію волюметричного аналізу за даними магнітно-резонансної томографії до та після операції, а також запропоновано класифікацію визначення обсягу резекції.

Здобувачем вперше наведено наукове обґрунтування того, що тотальна резекція є незалежним сильним предиктором тривалої виживаності та післяопераційного функціонального відновлення у дорослих пацієнтів із гліобластомою wild-типу. Тотальна резекція гліобластоми збільшує шанси пацієнта на виживаність протягом року після операції вдвічі порівняно з субтотальною та у 8,4 рази порівняно з частковою.

Діпаком Чаулагаїном виявлено, що стать пацієнта, вік пацієнта, локалізація пухлини, клінічні симптоми та післяопераційні ускладнення не мають достовірного впливу на результати хірургічного втручання та потребують подальшого вивчення в проспективних дослідженнях, оскільки в науковій літературі більшість даних факторів наводяться як значимі.

Здобувачем вперше виявлено статистично достовірні прогностичні фактори, які мають вплив на якість життя після операції — об'єм пухлини та

показник за шкалою Карновського до операції, обсяг резекції, ад'ювантна хіміопроменева терапія.

7. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, які захищаються.

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, викладені в дисертації Діпака Чаулагаїна є достовірними та аргументованими, що забезпечується достатньою кількістю проаналізованих вихідних даних. Зокрема здобувачем було проведено ретроспективний огляд медичних записів всіх пацієнтів з діагнозом “гліобластома”, яким виконували видалення пухлини в КНП «Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології» ЗОР протягом 2010 –2020 років. Для аналізу відбирались виключно пацієнти з гліобластомами wild-type, що було підтверджено результатами імуногістохімічного дослідження. Проаналізовано медичну документацію включених в дослідження пацієнтів, зокрема — історії хвороби стаціонарного хворого, журнал оперативних втручань, амбулаторні картки пацієнтів та архіви із зображеннями магнітно-резонансної томографії. Для аналізу було відібрано наступні дані:

- 1) знеособлені демографічні дані — вік, стать;
- 2) клінічні дані — неврологічний огляд до та після операції;
- 3) дані нейровізуалізації — максимальні розміри пухлини до та після операції в трьох проекціях;
- 4) патогістологічне та імуногістохімічне заключення;
- 5) клінічні та нейровізуалізаційні дані протягом періоду спостереження від 2 до 144 місяців після операції (медіана 36 місяців)

Розмір пухлини визначався незалежним нейрорадіологом на магнітно-резонансній томографії в послідовності T1 із контрастуванням до та після операції. Максимальний діаметр пухлини вимірювали в аксіальній (А), сагітальній (В) і корональній (С) площинах, після чого об'єм пухлини розраховувався волюметричним методом за формулою: $V = (A \times B \times C / 2)$ см³. Після розрахунку передопераційного та післяопераційного розмірів визначався обсяг резекції за наступною формулою: (передопераційний об'єм –

післяопераційний об'єм) / передопераційний об'єм * 100%. Обсяг резекції класифікувався на три категорії: тотальна резекція (>95%), субтотальна резекція (70%-95%) та часткова резекція (<70%).

Статистичну обробку отриманих результатів дисертаційної роботи проводили за допомогою статистичного аналізу за допомогою програми SPSS 25.0. Отримані в ході дослідження результати для статистичної обробки зведено в загальні таблиці за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel.

Для визначення зв'язків та кореляцій між обсягом резекції та іншими факторами дослідження, такими як загальна виживаність та факт проведення опромінення чи хіміотерапії, був застосований тест хі-квадрат. Цей тест обрано через його спроможність визначати значущі зв'язки між категоріальними змінними. Для кількісної оцінки загального часу виживання в місяцях застосовувалася регресія Кокса, яка дозволяє створити коефіцієнти ризику та оцінювати тривалість життя пацієнтів після видалення пухлини. Аналіз виживаності за Капланом-Мейером проводився в розрізі трьох груп пацієнтів — тотальна резекція (понад 95%), субтотальна резекція (від 70% до 95%) та часткова резекція (менше 70%). Додатково, використовувалася аналіз Rho Спірмена для визначення впливу обсягу резекції на загальну виживаність. Значущість різниць оцінювалася за p -рівнями $<0,05$, де $p < 0,05$ вважалося статистично значущим, $p = 0,01$ та $p = 0,001$ вважались, відповідно, дуже значущими.

Процес дослідження структурований логічно та коректно з методичної точки зору у відповідності до попередньо сформульованого дизайну, мети та завдань, забезпечуючи послідовний характер зв'язку результатів, отриманих на різних етапах роботи. Саме такий підхід забезпечив відповідність висновків поставленим завданням, а чіткість та характер їх формулювання в повній мірі відображає наукові положення, висвітлені в дисертації. Наведені в дисертації таблиці та рисунки розміщені логічно по тексту роботи, з яким вони безпосередньо пов'язані, доповнюють його та сприяють кращій репрезентації найбільш значущих даних та їх унаочненню.

Вищенаведене свідчить, що наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у дисертаційному дослідженні Діпака Чаулагіна є обґрунтованими, достовірними та підтвердженими значним обсягом фактичного матеріалу.

8. Наукове та практичне значення дисертаційної роботи.

Теоретичне значення одержаних результатів полягає в доповненні наукової бази знань з нейроонкології в частині прогнозування результатів лікування гліобластом.

Практичне значення отриманих результатів

Практична цінність роботи полягає у тому, що на основі отриманих результатів внесено зміни в локальний протокол лікування злоякісних пухлин головного мозку.

Використання результатів

Результати наукової роботи впроваджуються в КНП «Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології» ЗОР (акт впровадження від 01.09.2023 року).

9. Оцінка мови та стилю

Дисертацію написано згідно стилістики наукових робіт та дисертаційних праць із коректним використанням відповідних мовностилістичних засобів, зокрема медичної та спеціальної термінології та синтаксичних конструкцій із чітко впорядкованим зв'язком складових. Стиль викладення матеріалів – науковий, текст дисертації характеризується композиційною структурою, між розділами дисертації як частинами комплексного наукового дослідження прослідковується логічний причинно-наслідковий зв'язок, окремі найбільш важливі дані у структурі тексту репрезентовано за допомогою рисунків та таблиць. Викладені матеріали дисертації характеризуються чіткою предметністю тлумачень, об'єктивністю аналізу, точністю формулювань та аргументацією тверджень. Спосіб подання матеріалів дослідження, наукових

положень дисертації, висновків та рекомендацій забезпечують легкість та доступність їх сприйняття.

10. Відповідність діючим вимогам щодо оформлення дисертації

Дисертаційна робота Діпака Чаулагаїна на тему: «Прогностичні фактори що впливають на результати хірургічного лікування гліобластоми» є завершеною науковою працею, яка за глибиною проведеного дослідження, його актуальністю, новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів, змістом, обсягом та оформленням відповідає вимогам встановленим до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина».

Структура та обсяг дисертації визначаються метою, завданнями та предметом дослідження і складаються зі вступу, 3 розділів (розділ 1 «Огляд літератури» містить 5 підрозділів; розділ 2 «Пацієнти та методи» містить 6 підрозділів; розділ 3 «Результати» містить 6 підрозділів, що представляють результати власних досліджень), висновків, практичних рекомендацій, списку використаних наукових інформаційних джерел та додатків.

Повний обсяг дисертації складає 37367 слів, 155 сторінок, з них 107 сторінок власного тексту. Дисертація ілюстрована 60 рисунками та 42 таблицями.

Список використаної літератури містить 134 джерел латиницею. Дисертація містить також 3 додатки, до яких включені список публікацій здобувача, акт впровадження, згоди пацієнтів.

За формальними ознаками робота відповідає чинним вимогам, які висуваються до оформлення дисертації Міністерством освіти і науки України.

11. Відповідність змісту дисертації спеціальності, з якої вона подається до захисту

Дисертація повністю відповідає паспорту спеціальності 222 «Медицина».

12. Відомості щодо проведення біоетичної експертизи дисертації

Комісія з біоетичної експертизи ДВНЗ «Ужгородський національний університет», розглянувши інформацію Здобувача щодо поданої до захисту дисертаційної роботи за темою «Прогностичні фактори, що впливають на результати хірургічного лікування гліобластоми» та поданий для експертизи здобувачкою рукопис дисертації встановила, що дослідження виконані з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції ради Європи про права людини та біомедицини від 04.04.1997 року, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і Наказу МОЗ України 690 від 23.09.2009 року (Витяг з протоколу 12/6 від 25.09.2023 року). Згідно висновку біоетичної експертизи дисертаційної роботи встановлено повну відповідність діючим нормам і стандартам.

13. Зауваження та рекомендації

Здобувачем в ході написання дисертаційної роботи були враховано всі зауваження та рекомендації, надані науково-педагогічними працівниками кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії ДВНЗ «Ужгородський національний університет» в процесі попередніх обговорень роботи під час проміжних, піврічних та річних звітів Здобувача на засіданнях кафедри. Відмічені зауваження та побажання носять рекомендаційно-консультативний характер і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи, а також не зменшують рівнів її наукової новизни та практичної значимості, і відтак не є перешкодою для її подання в разову спеціалізовану вчену раду для офіційного захисту.

14. Відповідність дисертації вимогам, передбаченим Наказом Міністерства освіти і Науки України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» № 40 від 12.01.2017 р. (зі змінами та доповненнями)

Дисертаційна робота Діпака Чаулагіна на тему: «Прогностичні фактори що впливають на результати хірургічного лікування гліобластоми» повністю

відповідає вимогам Наказу Міністерства освіти і Науки України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» № 40 від 12.01.2017 р. (зі змінами та доповненнями).

15. Кількість наукових публікацій, повнота опублікування результатів дисертації та особистий внесок здобувача до всіх наукових публікацій, опублікованих співавторами та зарахованих за темою дисертації.

Основні наукові результати дисертаційної роботи висвітлені у публікаціях та розкривають її основний зміст. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових роботах, зокрема 8 статей у наукових виданнях, включених на дату опублікування до переліку наукових фахових видань України, 2 статті у періодичному науковому виданні, проіндексованому у базі даних Scopus, а також 1 тези доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, які засвідчують апробацію результатів дисертації.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

Статті у наукових виданнях, включених на дату опублікування до переліку наукових фахових видань України:

1. Chaulagain, D., Smolanka, V., Smolanka, A., Havryliv, T., Nassar, A., & Ayasi, M. (2023). A monocenter retrospective study of the surgical outcomes of adult pilocytic astrocytoma. A small case series and review of the literature. *International Neurological Journal*, 18(8), 11–14. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.8.2022.983>
2. Chaulagain, D., Smolanka, V., & Smolanka, A. (2022). A comprehensive review of low-grade diffuse astrocytoma: characteristics, molecular classification and surgical treatment. *International Neurological Journal*, 18(4), 39–45. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.4.2022.957>

3. Chaulagain, D., Smolanka, V., Smolanka, A., & Havryliv, T. (2023). Glioblastoma: a literature review. *International Neurological Journal*, 18(8), 32–37. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.8.2022.987>
4. Chaulagain, D., Smolanka, V., & Smolanka, A. (2022). Pilocytic astrocytoma: a literature review. *International Neurological Journal*, 18(3), 39–45. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.3.2022.942>
5. Chaulagain, D., Smolanka, V., Smolanka, A., & Havryliv, T. (2022). Role of extent of resection for the surgical outcome in low-grade oligoastrocytoma: a case study. *International Neurological Journal*, 18(2), 10–14. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.2.2022.937>
6. Chaulagain, D., Smolanka, V., & Smolanka, A. (2022). Diagnosis and management of astrocytoma: a literature review. *International Neurological Journal*, 18(1), 23–29. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.1.2022.925>
7. Chaulagain, D., Smolanka, V., Smolanka, A., & Havryliv, T. (2021). The impact of extent of resection in surgical outcome of pilomyxoid astrocytoma: a case study. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, 27(4), 43–48. <https://doi.org/10.25305/unj.242926>
8. Chaulagain, D., Smolanka, V., Smolanka, A., & Havryliv, T. (2023). Advancements in surgical management of glioblastoma: current trends and promising future directions. *International Neurological Journal*, 19(5), 155–159. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.5.2023.1015>

Статті у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базі даних Scopus:

1. Chaulagain, D., Smolanka, V., Smolanka, A., & Havryliv, T. (2022). Gross total resection in a rare case of optic nerve astrocytoma: a case report. *Wiadomości Lekarskie (Warsaw Poland)*, 75(9), 2299–2303. (SCOPUS). <https://doi.org/10.36740/wlek202209221>
2. Chaulagain, D., Smolanka, V., Smolanka, A., Munakomi, S., & Havryliv, T. (2022). The role of extent of resection on the prognosis of low-grade astrocytoma: a

systematic review and meta-analysis. Egyptian Journal of Neurosurgery, 37(1). <https://doi.org/10.1186/s41984-022-00161-1> (WEB OF SCIENCE).

Статті та тези, опубліковані у матеріалах науково-практичних конференцій, які засвідчують апробацію результатів дисертації:

1. Chaulagain D, Smolanka V, Smolanka A, Havryliv T. 2022. Impact of Extent of Resection on the Survival Outcome of High-Grade Astrocytoma: A Single Institute Retrospective Study. In: ACNS-Ukrainian Endoscopic surgery conference 2022; Oct. 25-27 2022; Ukraine.
<https://rimonline.in.ua/neurosurgery2022#rec506426995>

16. Результати перевірки роботи на академічний плагіат

Перевірка дисертаційної роботи проводилася сертифікованою програмою Unіcheck. У ході перевірки дисертації запозичень матеріалу без посилання на відповідне джерело не виявлено. Виявлені за допомогою програми Unіcheck текстові співпадіння (цитування) мають посилання на відповідні першоджерела, внесені до списку використаної літератури. Запозичення (співпадіння) в тексті не мають ознак плагіату. Подані до захисту наукові матеріали є власним напрацюванням Здобувача, текст дисертації є оригінальним. Робота визнається самостійною та рекомендується бути допущеною до захисту.

17. Результати перевірки первинної документації дисертаційної роботи.

У ході перевірки первинної документації дисертаційної роботи комісія встановила, що у наявності є: копії історій хвороб (форма 003 або Д03) пацієнтів (n=120), копії амбулаторних карток (форма 025) пацієнтів(n=120), архіви зображень магнітно-резонансної томографії до та після операції (n=240), узагальнена статистична таблиця результатів з факторами які досліджувалися в роботі.

Результати дисертаційної роботи апробовано на розширеному засіданні кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії, із залученням працівника кафедри онкології та радіології факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет» №6 від 12 січня 2024 року. За результатами розширеного засідання ухвалено затвердити позитивний висновок щодо рекомендації до захисту в разовій спеціалізованій вченій раді дисертаційної роботи Діпака Чаулагаїна на тему: «Прогностичні фактори, що впливають на результати хірургічного лікування гліобластоми» на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Дисертаційна робота рекомендована до захисту у разовій спеціалізованій вченій раді за спеціальністю 222 «Медицина».

Головуючий на засіданні:

доктор медичних наук, професор,

професор кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»



Михайло ОРОС

Підпис д. мед. н., проф. Ороса М.М.

засвідчую

Вчений секретар ДВНЗ «УжНУ»




Олена МЕЛЬНИК