

## Рішення

### разової спеціалізованої вченої ради ДФ 26.613.267 про присудження ступеня доктора філософії

Здобувач ступеня доктора філософії **Ступакова Зінаїда Володимирівна**, 1986 року народження, громадянка України, освіта вища: закінчила у 2016 році Національний медичний університет імені О.О. Богомольця за спеціальністю “внутрішні хвороби”, працює асистентом кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, виконала акредитовану освітньо-наукову програму третього рівня вищої освіти за спеціальністю “Медицина”.

Разова спеціалізована вчена рада ДФ 26.613.267, створена на підставі рішення вченої ради **Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика** МОЗ України (м. Київ) від «17» грудня 2025 року, протокол № 10, у складі:

- |  |  |
|--|--|
| Голови разової спеціалізованої вченої ради – | <b>Кучер Олени Володимирівни</b> , доктора медичних наук, професора кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології НУОЗ України імені П. Л. Шупика.   |
| Рецензентів -                                | <b>Мороз Галини Іванівни</b> , кандидата медичних наук, доцента кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології НУОЗ України імені П. Л. Шупика;<br><b>Біляєва Андрія Вікторовича</b> , доктора медичних наук, професора кафедри анестезіології та інтенсивної терапії з курсом дитячої анестезіології НУОЗ України імені П. Л. Шупика.  |
| Офіційних опонентів -                        | <b>Дубея Леоніда Ярославовича</b> , доктора медичних наук, професора кафедри педіатрії і неонатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;<br><b>Третяк Наталії Миколаївни</b> , доктора медичних наук, професора, головного наукового співробітника Інституту гематології та трансфузіології Державної установи “Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України”, |

на засіданні “20” лютого 2026 року прийняла рішення про присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» Ступаковій Зінаїді Володимирівні на підставі публічного захисту дисертації на тему: «Значення фактора фон Віллебранда в

оцінці ризику розвитку геморагічного синдрому у пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність “Гематологія та трансфузіологія”)

Дисертацію виконано у Національному університеті охорони здоров’я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ.

Наукові керівники –

**Хіміон Людмила Вікторівна**, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології НУОЗ України імені П. Л. Шупика;

**Дятіль Ірина Сергіївна**, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу онкогематології та трансплантації стовбурових клітин Інституту клінічної радіології Державної установи “Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України”.

Дисертацію подано у вигляді спеціально підготовленого рукопису, містить нові науково обґрунтовані результати проведених здобувачем досліджень, які виконують конкретне наукове завдання, що має істотне значення для певної галузі. Дисертація написана державною мовою, оформлена з дотриманням вимог пункту 6 “Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44 (зі змінами).

Здобувач має 4 наукові публікації за темою дисертації, з них 3 статті в наукових фахових журналах, відповідно до «Переліку наукових фахових видань України», 2 статті, що індексуються Scopus або Web of Science, отримано 1 патент України на корисну модель, а також 8 тез доповідей у матеріалах міжнародних науково-практичних конгресів, симпозіумів і конференцій:

1. Ступакова З.В. Геморагічний синдром у пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією та вплив порушень системи згортання на перебіг захворювання. Клінічна онкологія. 2021 Dec;11(3–4):1–4.

doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.43-3.28569

2. Stupakova Z., Karnabeda O., Isaiev K., Melnyk U. Efficacy and safety of current treatment regimens for acute myeloid leukemia in elderly patients. Cancer Investigation 2025. July;43(6),453–466.

DOI: 10.1080/07357907.2025.2533279. PMID: 40679037.

3. Ступакова З.В., Хіміон Л.В., Дягіль І.С., Карнабеда О.А. Прогностичне значення порушень фактора фон Віллебранда при геморагічному синдромі у пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією. Клінічна та профілактична медицина. 2025 Ост;6(44):27–37.

DOI: 10.31612/2616-4868.6.2025.03

4. Ступакова З. В., Дягіль І.С. Спосіб оцінки ризику розвитку геморагічного синдрому тяжкого ступеня у хворих з вперше виявленою гострою мієлоїдною лейкемією: пат. на винахід № 158340, Україна. № заявки № U 2024 02956; заявл. 04.06.2024; опубл. 22.01.2025, бюлетень №4.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Stupakova Z., Dyagil I., Karnabeda O., Tovstohan A., Martina Z. AML-134: Dysfunctions in primary hemostasis as additional risk factors of bleeding in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) // *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2020. Vol. 20. P. 183. doi: 10.1016/s2152-2650(20)30718-7.

2. Stupakova Z, Dyagil I, Karnabeda O, Menzarar H. Reinforcing of Platelets Activity in Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) and Concomitant COVID-19 Infection [abstract] // *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2021. Vol. 5, Suppl. 2.

3. Stupakova Z, Dyagil I, Martina Z, Karnabeda O, Melnyk U, Novosad O. Dysfunctions in primary hemostasis as additional risk factors of bleeding in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML): Ukrainian prospective analysis [abstract] // *American Journal of Hematology*. 2021. Vol. 96, Suppl. 5. P. S5–S6.

4. Stupakova Z, Dyagil I, Martina Z, Sergeieva A, Karnabeda O, Melnyk U, Novosad O. Alterations in primary hemostasis as additional risk factors of bleeding in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML): updated prospective analysis // *HemaSphere*. 2022. Vol. 6. P. 1726–1727. doi: 10.1097/01.hs9.0000850236.13859.bd.

5. Stupakova Z, Dyagil I, Martina Z, Sergeieva A, Karnabeda O, Melnyk U, Novosad O. Impairment of primary hemostasis as an additional risk factor of haemorrhage in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML): Ukrainian prospective study // *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2022. Vol. 22, No. 3. P. 226. doi: 10.1016/s2152-2650(22)01247-2.

6. Stupakova Z, Dyagil I, Martina Z, Sergeieva A, Karnabeda O, Melnyk U, Novosad O. Modifications in primary hemostasis as additional risk factors of bleeding in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML): Ukrainian prospective study in a real-life cohort,

updated results // *HemaSphere*. 2023. Vol. 7. Suppl. 3. P. e1795585. doi: 10.1097/01.hs9.0000969264.17955.85.

7. Stupakova Z, Karnabeda O, Isaiev K, Sergeieva A, Ehorova T, Yurkivska-Mesropian I, Khurdepa K, Dyagil I. Efficacy and safety of novel therapy approaches for acute myeloid leukemia (AML) in elderly patients: Ukrainian prospective study // *HemaSphere*. 2024. Vol. 8, Suppl. 1. P. 4670.

8. Stupakova Z, Dyagil I, Karnabeda O, Melnyk U, Ehorova T. Significance of peripheral blood parameters and primary hemostasis indicators in previously untreated acute myeloid leukemia (AML): Ukrainian prospective study // *HemaSphere*. 2024. Vol. 8, Suppl. 1. P. 4736.

У дискусії взяли участь рецензенти та офіційні опоненти разової спеціалізованої вченої ради:

Дубей Леонід Ярославович, доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії і неонатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Зауважень немає.

Запитання 1: Яким чином результати Вашого дослідження можуть вплинути на тактику ведення пацієнтів з ГМЛ у перші дні після встановлення діагнозу?

Ступакова З.В. відповідь: Перший гострий період є найкритичнішим та найтяжчим періодом після встановлення діагнозу ГМЛ. В цьому періоді дуже важливим етапом є швидка та коректна оцінка коморбідних станів та оцінка вірогідності виникнення можливих ускладнень. Стратифікація ризику виникнення рясних кровотеч у перші дні після встановлення діагнозу сприяє розширенню діагностичної тактики, інтенсифікації профілактичних заходів та посиленню настороженості щодо геморагічних ускладнень. Модель може бути використана для персоналізованого підходу до профілактики кровотеч.

Запитання 2: Які подальші напрями досліджень Ви вважаєте найбільш перспективними на основі отриманих результатів?

Ступакова З.В. відповідь: Найбільш перспективними напрямками досліджень на основі отриманих результатів є розширення дослідницької когорти та посилення моделі за рахунок молекулярно-генетичних маркерів, проведення її зовнішньої валідації. Отримані результати створюють підґрунтя для впровадження показників ФВ у систему персоналізованої оцінки ризику кровотеч при ГМЛ та відкривають можливості для розробки нових патогенетично обґрунтованих профілактичних і терапевтичних підходів.

Третяк Наталія Миколаївна, доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник Інституту гематології та трансфузіології Державної установи “Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії

медичних наук України”.

Запитання 1: Які патогенетичні механізми, на Вашу думку, пояснюють взаємозв'язок між показниками фактора фон Віллебранда та розвитком геморагічного синдрому при ГМЛ?

Ступакова З.В. відповідь: На мою думку, взаємозв'язок між показниками фактора фон Віллебранда та розвитком геморагічного синдрому при гострій мієлоїдній лейкемії зумовлений комплексними порушеннями первинного гемостазу та ендотеліальної дисфункції.

При ГМЛ мають місце ушкодження ендотелію та активація системи згортання, що супроводжується дисбалансом між кількісними та якісними характеристиками фактора фон Віллебранда, які ми спостерігали під час проведення дослідження.

Система згортання є комплексною системою та складається з багатьох ланок, зокрема – судинно-тромбоцитарної, коагуляційної та системи фібринолізу. Функціональні порушення фактора фон Віллебранда, в нашому випадку, відображені зниженням ристоцетин-кофакторної активності та співвідношення ристоцетин-кофакторної активності до антигену, є важливою частиною зовнішнього каскаду та можуть нести підвищений ризик розвитку геморагічного синдрому та його тяжких форм у пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією.

Запитання 2: Чому Ви обрали саме модифіковану шкалу ВООЗ для оцінки геморагічного синдрому і в чому її переваги для пацієнтів з ГМЛ?

Ступакова З.В. відповідь: Модифікована шкала ВООЗ є універсальним інструментом оцінки ступеня геморагічного синдрому, проста у застосуванні та широко використовується у клінічній гематології. Вона дозволяє стандартизовано оцінити ступінь вираженості геморагічного синдрому, що є важливим етапом для пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією, у яких кровотечі можуть мати різну локалізацію та інтенсивність.

Перевагою цієї шкали є можливість чіткої градації клінічних проявів кровотеч, що забезпечує об'єктивність порівняння результатів між різними етапами спостереження та групами пацієнтів. Крім того, модифікована шкала ВООЗ може використовуватись, як на етапі первинної діагностики, так і в динаміці під час лікування та робить її зручною для клінічних і наукових досліджень.

Біляєв Андрій Вікторович, доктор медичних наук, професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії з курсом дитячої анестезіології НУОЗ України імені П. Л. Шупика

Запитання 1: Онкологічні захворювання можуть супроводжуватись утворенням інгібіторів до фактору згортання крові FVIII. Чи не є зафіксоване зменшення цього фактору наслідком споживання факторів та втратою захисної функції фактора фон Віллебранда, а

утворенням інгібіторів при ГМЛ?

Ступакова З.В. відповідь: Утворення інгібіторів до FVIII описано в літературі gthtdf:uj для лімфоїдних неоплазій, за рахунок клональної проліферації лімфоцитів або плазматичних клітин. Такі клітини здатні синтезувати моноклональні антитіла до різноманітних клітин або протеїнів.

На відміну від інших гематологічних неоплазій мієлоїдного або лімфоїдного ряду, бластна клітина при ГМЛ є незрілою клітиною. Така клітина за рахунок малігнізації зупиняє свій розвиток на ранньому етапі гемопоєзу, має незріле ядро та цитоплазму. Внаслідок цього, найімовірніше, вона не здатна синтезувати інгібітори, та така її роль не описана в літературі.

Мороз Галина Іванівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології НУОЗ України імені П. Л. Шупика

Запитання 1: Які групи пацієнтів одержують найбільшу користь при проведенні ранньої стратифікації ризику кровотеч за Вашою моделлю?

Ступакова З.В. відповідь: Найбільшу користь від стратифікації по групам ризику за нашою моделлю отримують молоді пацієнти, яким показано проведення інтенсивного хіміотерапевтичного лікування в рамках індукційного курсу. Саме після таких курсів пацієнти знаходяться у стані глибокої мієлосупресії, найбільш вразливі до інфекційних ускладнень, септичних станів та потребують постійної замісної та супровідної терапії. Рання оцінка ризику виникнення кровотечі за запропонованою нами моделлю дозволить клініцисту вчасно запланувати превентивні заходи, посилити замісну гемостатичну терапію та в цілому підвищить настороженість щодо розвитку рясних кровотеч у таких пацієнтів.

Запитання 2: З якою метою з дослідження було виключено пацієнтів із гострою промієлоцитарною лейкемією?

Ступакова З.В. відповідь: Пацієнти із гострою промієлоцитарною лейкемією (M3 варіант за ФАБ класифікацією) були виключені із дослідження через коагулопатію споживання, яка виникає за рахунок двох механізмів:

Першим є гіперекспресія тканинного фактору, який є сильним прокоагулянтном та активує зовнішній каскад згортання, стимулює генерацію тромбіну та споживання факторів згортання. Другим механізмом є унікальна здатність промієлоцитарних бластів синтезувати аннексин II, який активує плазміноген, стимулює масивне утворення плазміну, швидко деградацію фібриногену та подальше руйнування факторів згортання та фактору фон Віллебранда.

Таким чином, у таких пацієнтів спостерігаємо глибоку гіпофібриногенемію та виражений геморагічний синдром на етапі ініціального скринінгу.

Результати відкритого голосування:

«За» п'ять членів ради,

«Проти» немає членів ради.

На підставі результатів відкритого голосування разова спеціалізована вчена рада присуджує **Стунаковій Зінаїді Володимирівні** ступінь доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Відеозапис трансляції захисту дисертації додається.

Голова разової спеціалізованої

вченої ради ДФ 26.613.267

доктор медичних наук, професор кафедри

терапії, сімейної медицини, гематології і

трансфузіології НУОЗ України імені П. Л.

Шупика

Олена КУЧЕР

(підпис)



*[Handwritten signature in blue ink]*