

ВІДГУК

офіційного опонента,

доктора медичних наук, професора Земскова Сергія Володимировича на дисертаційну роботу Бурлаки Антона Анатолійовича “Метаболічні та стромальні предиктори метастатичного колоректального раку із метакронним ураженням печінки: контроль раннього прогресування, обґрунтування методології комбінованого лікування” представлену до спеціалізованої Вченої ради Д 26.560.01 на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – «Онкологія», 22 – Охорона здоров'я, (222 – Медицина)

Актуальність теми. Обрана А.А. Бурлакою та науковим консультантом наукова тема беззаперечно актуальна як на теренах України, так і всьому Світі. Згідно даних ВООЗ, щороку діагностують близько 1,8 млн нових випадків захворювання на колоректальний рак (КРР) і у більше ніж 60 % хворих діагностують метастатичне ураження печінки, а хірургічне лікування має найбільший терапевтичний потенціал. Однак мета-аналізів за останні роки вказали на лімітованість вже існуючих методів оперативного та комбінованого лікування хворих КРР із метастатичним ураженням печінки. Зокрема двоетапні хірургічні підходи (ДЕР) в резекції печінки мають недоліки через незадовільні онкологічні результати та високі рівні післяопераційних ускладнень, що демонструють мета-аналізи останніх років. Проблема полягає в прогресуванні метастатичної хвороби, що реєструють у 25-35% вхорих після першого етапу ДЕР. Показано, що виживаність таких хворих має гірші результати ніж когорта хворих, які отримували паліативну хіміотерапію. Іншою важлива проблема онкології полягає у незадовільних результатах анатомічно-орієнтованих резекцій печінки, що потенційно стали стратегією “одного пострілу”. Адже повторне метастатичне ураження оперованої печінки виникає у 50-60% випадків, тоді як ре-резекція вже неможлива через високі ризики гострої печінкової недостатності. Згідно до аналізу літературних даних, перспективним напрямком для розробки вважають альтернативну стратегію за принципами збереження паренхіми (ПЗХ). Такий підхід показав свою ефективність при периферичних та субкапсульних метастазах КРР, однак до цього часу не було вивчено можливості ПЗХ в межах центральних сайтів паренхіми правої долі

центральної частини паренхіми правої долі печінки, складність резекцій яких змушувала до цього часу виконувати анатомічні та великі резекції органу.

Більшість ПЗХ в центральних сайтах супроводжуються обмеженням притоку (маневр Прінгла) та/чи відтоку крові печінки, що достовірно зменшує крововтрату та гемотрансфузію. Маневр Прінгла асоціюється із розвитком патологічного ефекту ішемії-реперфузії (ПІР). Тривалий ПІР негативно впливає на функцію органу в післяопераційному періоді (потенціює гепатоспецифічні ускладнення в тому числі гостру печінкову недостатність). В ряді експериментальних робіт показано, що ПІР може провокувати пухлинний ріст через каскад молекулярних реакцій, що активують G0- G1 перехід у клітинах аденокарциноми, однак до цього часу ці дані маловивчені в клінічних умовах. Активація молекулярних шляхів проліферації клітин печінки при стимулюванні гіпертрофії може викликати посилення швидкості метастазування та росту пухлини. Більше того, мінімальна залишкова метастатична хвороба при КРР залишається невирішеною проблемою в онкології для клініцистів і експериментальних онкологів вже довгі десятиліття. Тому оцінка впливу ПІР на онкологічний ефект є принциповою для таких хворих, оскільки останній супроводжує більшість резекцій печінки та може призводити до активації деструктивних каскадів молекулярних реакцій, медіаторами яких виступають супероксидні радикали (СР), що відіграють ключову роль в сигнальних шляхах активації пухлинного росту. Як відомо, СР-залежні сигнальні шляхи постійно функціонують у всіх типах раку, приймаючи участь у рості/проліферації та диференціюванні клітин пухлини, синтезі білків, метаболізмі глюкози, виживанні клітин та процесах запалення. Доведено, що на фоні регенерації печінки в ранньому післяопераційному періоді може стимулюватись й ріст дисемінованих клітин КРР, які неможливо виявити за допомогою стандартних методів обстеження хворих в клініці. Причини та молекулярні механізми індукування клітин аденокарциноми маловивчені, однак слід розуміти, що ініціація процесів росту та прогресування відбувається за участі СР та їх похідних в мітохондріях клітин пухлини та клітинах імунної системи (пухлиноасоційованих нейтрофілах та макрофагах). А розуміння біології

метастатичного процесу та процесу прогресування у досліджуваних хворих, пошук незалежних факторів прогнозу можуть допомогти покращити результати лікування метастатичних форм колоректального раку.

Тому метою цієї роботи стало поліпшити безпосередні та віддалені результати лікування у хворих на колоректальний рак з метастатичним ураженням печінки шляхом використання паренхімозберігаючої хірургічної стратегії та дослідження редокс-залежних предикторів раннього прогресування.

Отже, вважаю, що дисертаційна робота Бурлаки А. А. присвячена вирішенню однієї з найскладніших проблем онкології – покращенню онкологічного прогнозу хворих на метастатичний КРР є актуальною і своєчасною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами. Дисертаційна робота є фрагментом планових НДР Національного інституту раку «Розробити методи хірургічного та ад'ювантного лікування хворих на злоякісні пухлини органів черевної порожнини» (номер державної реєстрації 0115U000810, шифр ВН.14.01.07.160-15; 2015–2017 рр.) та «Розроблення нових методів комбінованого лікування хворих із метастатичними новоутвореннями черевної порожнини, заочеревинного простору та малого таза» (номер державної реєстрації 0118U003734, шифр ВН.14.01.07.140-12; 2018–2020 рр.).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше досліджено молекулярні механізми пошкоджуючого впливу ПІР на клітини здорової тканини печінки під час виконання оперативних втручань у хворих на колоректальний рак із резектабельними формами метастатичного ураження печінки. Вперше розроблено та адаптовані принципи паренхімозберігаючої хірургії печінки при білобарному метастатичному ураженні печінки, у тому числі при метастазах у центральних сайтах (праве венозне ядро, кавальні/портальні ворота, S1) та оцінено онкологічну безпечність методу. Вперше становлено фактори, що впливають на ризик активації пухлинного росту КРР в резектованій печінці. Вперше визначено наявність корелятивного

зв'язку між функціональним статусом гепатоцитів, тривалістю нормо-ішемії, рівнем окисного стресу, показниками гострої печінкової недостатності та виживаністю хворих. На основі проведеного дослідження вперше визначено значущість рівнів експресії молекулярних маркерів редокс-гомеостазу в тканині печінки в рамках проспективного дослідження. Вперше виконана оцінка функціонального стану гепатоцитів в прилеглий та віддаленій анатомічних зонах щодо строми метастатичного вогнища шляхом застосування ЕПР-спектроскопії та зимографії. Розроблено та впроваджено методологію лікування хворих на метастатичний колоректальний рак із метастатичним ураженням печінки на основі отриманих кореляційних алгоритмів.

Практичне значення отриманих результатів. Особливістю дисертаційної роботи є її практична спрямованість на основі нових експериментальних розробок, адже автором розроблено та оптимізовано методику хірургічного лікування хворих на КРР в тому числі із множинними білобарними метастатичними вогнищами в центральних сайтах печінки. Впроваджені методи дозволили покращити онкологічні результати лікування хворих. Розкриття патофізіологічних механізмів взаємодії ППР, хірургічного стресу та молекулярних шляхів активації дисемінованих клітин аденокарциномв КРР дозволило довести ефективність ПЗХ. Визначено панель редокс-залежних біомаркерів для контролю гострої печінкової недостатності та виживаності хворих. Адаптація розробленої хірургічної методики в клініці Національного інституту раку дозволила більш широко та безпечно застосовувати резекції печінки при КРР із метастатичним ураженням печінки в обласних онкологічних диспансерах, що збільшило кількість хворих, яким надали якісну високоспеціалізовану допомогу. Розроблено та впроваджено в практику методику багатокомпонентної паренхімозберігаючої хірургічної тактики при метастатичному ураженні печінки злоякісними новоутвореннями (патент України на корисну модель 144221 від 10.09.2020). Упроваджено в практику новий спосіб прогнозування перебігу захворювання у хворих на рак прямої кишки з надмірною вагою (патент України на корисну модель 143945

від 25.08.2020). Визначено спосіб комбінованого лікування місцево-поширеного дистального раку прямої кишки (патент України на корисну модель 139013 від 10.12.2019). Розроблено і впроваджено в практику спосіб виконання напівавтоматичної волюметрії злюксісних новоутворень печінки методом МРТ-дифузії (патент України на корисну модель 136877 від 10.09.2019). Розроблено та адаптовано для впровадження в клінічну практику спосіб застосування вдосконаленого глісонового методу мобілізації воріт печінки (патент України на корисну модель 125303 від 10.05.2018). Розроблено та впроваджено методологію лікування хворих на КРР із метастатичним ураженням печінки на основі отриманих кореляційних алгоритмів.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій. Робота виконана на високому науково-методичному рівні. Мета дослідження є чітко визначеною, завдання логічно сформульовані. Методи дослідження є сучасними, повністю відповідають завданням роботи. Основні положення дисертаційної роботи, висновки і рекомендації базуються на достатньому фактичному клінічному матеріалі. Дизайн дослідження включає дослідження *in vivo*, фрагмент ретроспективного аналізу 285 клінічних випадків резекцій печінки з приводу метастатичного ураження КРР, які були оперовані в умовах Національного інституту раку з 2005 по 2015 р. Ретроспективні дані надані Національним канцер-реєстром України, інформаційно-аналітичним відділенням медичної статистики. Ретроспективний фрагмент включав порівняльну оцінку впливу принципів резекції печінки (анатомічно орієнтовані ($n = 145$) та атипіві резекції ($n = 142$) на показники виживаності. Основний фрагмент роботи виконано в рамках проспективного одноцентрового когортного дослідження, куди включили 185 хворих на КРР із метастатичним ураженням печінки. Всі резекції печінки виконувались в умовах Національного інституту раку із січня 2015 по серпень 2020 р. Проведення даного наукового дослідження схвалено Комісією з питань етики при Національному інституті раку.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті.

За матеріалами дисертації опубліковано 44 наукових праці: 29 статей (7 – у виданнях, що індексуються у наукометричній базі Scopus, 3 – у міжнародних); 10 – тези з'їздів, конгресів та конференцій; 1 – методичні рекомендації; 4 – патенти України на корисну модель.

Огляд результатів та висновків дисертації, аналіз дисертації за розділами. За структурою дисертація Бурлаки А.А. написана українською мовою і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 3 розділів власних досліджень, обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 371 сторінках машинопису і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 4 розділів результатів власного дослідження, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків; ілюстрована 32 таблицями та 95 рисунками. Список використаних джерел містить 363 наукових публікації, у т. ч. 51 кирилицею та 312 латиницею.

У вступі автором визначена актуальність роботи, мета дослідження, якій відповідають всі поставлені завдання, наведена наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача, матеріали апробації та публікації за темою дисертації.

У першому розділі дисертації охарактеризовано сучасний стан проблеми лікування КРР, на підставі комплексного аналізу представлених сучасних літературних джерел. Розділ укладено відповідно до теми дисертаційної роботи з урахуванням всього спектра завдань дослідження. В ньому автор детально аналізує переваги і недоліки різних методів хірургічного лікування метастатичного КРР. Широко висвітлена проблема ішемії/реперфузії, роль супероксидних радикалів, оксиду азоту та матриксних металопротеїназ у механізмах пошкоджуючого впливу на клітини печінки при ішемії/реперфузії. Автор дисертації широко розглянув анатомо-фізіологічні аспекти хірургії печінки, методи контролю періопераційної крововтрати при виконанні

транссекції печінки та стратегії резекцій печінки при її метастатичному ураженні колоректальним раком. Особливу увагу дисертант приділив аналізу поширення та виживання клітин аденокарциноми колоректального раку в організмі хворого, як основній причині загибелі онкологічних хворих. Значну частину огляду літератури присвячено ролі супероксидних радикалів у механізмах ініціації та прогресуванні злоякісних пухлин та молекулярних шляхах відповіді стерильним запаленням на патологічний ефект ішемії-реперфузії та хірургічне пошкодження тканини печінки. Автор зробив аналіз існуючих методів адаптації печінки до патологічного ефекту ішемії/реперфузії та їх ефективності у клініці. На завершення аналітичного огляду літератури автор зробив аналіз стану паренхімозберігаючої хірургії у світі та обґрунтував обраний напрям дослідження. В цілому, вступ та огляд літератури написані та проілюстровані критично та містять необхідну інформацію, а зауважень не викликають.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» дисертації автор демонструє дизайн дослідження, критерії включення та виключення, клінічну характеристику хворих усіх етапів дослідження, клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження, морфологічні та біофізичні дослідження, лікування і проспективне спостереження у хворих на метастатичний КРР. Добре описаний дизайн експериментальної частини досліджень на тваринах дослідження молекулярних механізмів росту метастазів у печінці, регулювання ефектів ішемії/реперфузії. Матеріали розділу написані змістовно, з достатньою кількістю таблиць, рисунків, фото, схем. У клінічній характеристиці хворих достовірно доведена однорідність груп, що аналізуються. Описані методи статистичної обробки даних.

У розділі 3 “Дослідження *in vivo* впливу патологічного ефекту ішемії/реперфузії за умов росту пухлин МС38 та аденокарциноми Герена у печінці тварин” дисертант на двох моделях пухлинного росту встановив, що ішемії/реперфузія сприяє пухлинному росту *in vivo* шляхом активації порушення функціонування дихального ланцюга мітохондрій, зростання швидкості генерування супероксидних радикалів та окисно-індукованого

пошкодження ДНК. Гемо-реологічні ефекти застосованих експротивредуючих полімерів забезпечили посилення мікроциркуляторної перфузії та оксигенації тканин печінки, зниження рівнів швидкості генерування супероксидних радикалів та окисноіндукованих мутацій ДНК гепатоцитів. Отримані власні результати демонструють, що СР є ключовим фактором в ПІР, який ініціює індукцію апоптозу клітин, зокрема гепатоцитів.

Цей розділ дисертаційної роботи заслуговує особливої уваги, тому що автором доведено, що ішемія/реперфузія є фактором, який негативно впливає на онкологічний прогноз *in vivo* при резекції печінки.

У розділі 4 “Паренхімозберігаюча стратегія при метастатичному ураженні печінки: когортне проспективне дослідження” було виконано на основі аналізу результатів ПЗХ печінки 185 хворих. Розподіл в групах автор здійснив в залежності від переважності локалізації метастатичних вогнищ в печінці: центральні сайти печінки та периферичні (групи ЦСП та ПЛМ відповідно). Дисертант стратифікував групи порівняння за кількістю видалених метастатичних вогнищ та даними волюметрії метастатичної тканини оперованих пацієнтів.

Аналіз безпосередніх результатів адаптації принципів збереження паренхіми для центрально локалізованих метастатичних вогнищ показав, що післяопераційні тяжкі ускладнення зареєстровано у 19 (24,4 %) та 17 (21,8 %) хворих відповідно для груп порівняння, $p = 0,15$. Також дисертантом не було зареєстровано відмінностей у групах за рівнем гепатоспецифічних ускладнень, останні склали 7 (8,9 %) та 5 (4,6 %) для ЦСП та ПЛМ відповідно ($p=0,3$). У групі з центральнолокалізованими метастазами ГПН не перевищувала ступінь А та була виявлена у 5 (6,4 %) оперованих хворих. Для групи ПЛМ, ГПН в ранньому післяопераційному періоді діагностували у 8 (7,5 %) та 1 (0,9 %) випадках відповідно ступеня А та В. Серед тяжких гепатоспецифічних ускладнень, найчастіше реєстрували жовчну норицю та білому. Медіана загальної тривалості теплової ішемії під час трансекції паренхіми печінки була значно вищою у групі ЦСП – ($39 \pm 25,8$) хв порівняно з групою ПЛМ – ($15 \pm 18,05$) хв ($p<0,001$).

Основоположним є те, що центральні ПЗХ резекції не асоціювались з більшою крововтратою чи показником периопераційної гемотрансфузії. А.А. Бурлака демонструє задовільні результати післяопераційної смертності: 1 (1,3 %) випадок за 30-денний післяопераційний період був зареєстрований серед оперованих хворих групи ЦСП та був спричинений мезентеріальним тромбозом на 5-ту післяопераційну добу. Рівень смертності за 90-денний період склав 1,3 % та 0,9 % для хворих групи ЦСП та ПЛМ відповідно. Аналіз отриманих даних віддалених результатів показав, що 3-річна загальна кумулятивна виживаність для 185 хворих на КРР незалежно від розподілу на групи склала $(54 \pm 7) \%$, тоді як середнє значення виживаності склало $(34,9 \pm 1,7) \%$, (95 % ДІ: 31,5–38,3). На момент виконання дослідження медіана виживаності не була досягнута.

Аналіз виживання хворих залежно від тривалості нормо-ішемії при МП показав, що тривалість ішемізації ≥ 45 хв тканин достовірно погіршує показники загальної кумулятивної виживаності хворих на КРР. Так, рівні виживаності 185 оперованих хворих незалежно від групи порівняння в когортах, де МП не використовували (тривалість ішемії – 0 хв ($n = 52$), в когорті із тривалістю ішемії < 45 хв ($n = 94$) та ≥ 45 хв ($n = 39$) рівень загальної 3-річної кумулятивної виживаності склав (49 ± 21) міс., (59 ± 8) міс. та (31 ± 13) міс. відповідно ($p = 0,04$). Середні значення кумулятивної виживаності для аналогічних когорт КРР склали – $(37,8 \pm 2,7) \%$; $(53,5 \pm 6,9)$ та $(22,1 \pm 4,3)$, ($p = 0,04$).

Дуже цікавими є дані щодо методики скелетизації магістральних судинних структур печінки. Автор показує, що стратегія R1v у поєднанні із сучасними схемами поліхіміотерапії може бути ефективним методом, який зменшить когорту нерезектабельних хворих (3-річна безрецидивна виживаність для хворих групи ЦСП із краєм резекції R1v ($n = 24$) / R0 ($n = 54$) склала відповідно $(25 \pm 13) \%$ / $(33 \pm 9) \%$ ($p = 0,36$). А адаптація ПЗХ стратегії у хворих із множинним (медіана кількості видалених метастатичних вогнищ склала 7 (2–15) білобарним ураженням печінки продемонструвала онкологічну безпеку (3-річна загальна та безрецидивна виживаність склали $(53 \pm 9) \%$ та $(31 \pm 8) \%$ відповідно).

В 4-му розділі дисертаційної роботи Бурлака А.А. також провів ретроспективний аналіз та показав, що атипові резекції мають кращі онкологічні результати, оскільки 5-річна кумулятивна виживаність склала $(40 \pm 5) \%$ та $(33 \pm 6) \%$ відповідно для групи атипових та анатомічних резекцій, $p=0,03$).

В цьому ж розділі дисертації дисертант досліджував ефекти ішемії оперованої печінки, яка виникає на різних етапах резекцій і залежить від хірургічної техніки. Автор провів аналіз клінічних даних за останні 10 років із архіву історій хвороби та Національного канцер-реєстру на базі Національного інституту раку. Для проведення дослідження були включені хворі на КРР із метакронним метастатичним ураженням печінки ($n = 125$). Дисертант поставив за мету створити можливості покращення онкологічного прогнозу у оперованих хворих на КРР. Результати ретроспективних досліджень дисертанта демонструють наявність негативного впливу МП та ППР на онкологічний та загальний прогноз оперованих хворих на КРР.

Автор дисертації демонструє, що ішемія оперованої печінки може бути новим фактором онкологічного прогнозу та індикатором якості хірургічного лікування (медіана виживаності хворих склала $(25,61 \pm 5,2)$ міс., $(24,07 \pm 4,7)$ міс., $(14,03 \pm 2,9)$ міс. та $(27,87 \pm 9,4)$ міс. для груп А (ІОП+), В (ІОП-), В (ІОП+) та А (ІОП-) відповідно ($p = 0,03$).

Розділ 5 дисертації має назву “Патологічний ефект ішемії-реперфузії: відновлення функції, онкологічний вплив” та присвячений дослідженню маркерів, які дозволяють оцінити швидкість відновлення функціонування гепатоцитів, зокрема функціональний стан електронотранспортного ланцюга (ЕТЛ, NO-FeS-білки) мітохондрій (цитохром P-450 (окиснена та низькоспінова форми),) та загальноприйнятих молекулярних маркерів цитолізу та детоксикаційної функції гепатоцитів (аланінамінотрансфераза (АЛТ), білірубін (БЛ) та лактат крові у тканині оперованої печінки). Дослідження проведені на 114 хворих на КРР, яким виконали резекції печінки за принципами ПЗХ.

За результатом багатофакторного рівняння автор продемонстрував наявність стійкого негативного зв'язку тривалості нормо-ішемії печінки з

рівнем низькоспінового цитохрому P-450 ($-44,26 \pm 13,97$) (95 % ДІ: -72,01 до -16,52) та NO-модифікованих Fe-S білків ($-25,05 \pm 13,92$) (95 % ДІ: -52,71 до 2,61). Позитивна та статистично значуща асоціація була виявлена з рівнем лактату в тканині печінки ($9,90 \pm 4,30$) (95 % ДІ: 1,36 до 18,43), FeS кластерних білків у тканині печінки ($67,95 \pm 18,26$) (95 % ДІ: 31,66 до 104,2), трансаміназами АЛТ за 24 год ($0,09 \pm 0,02$) (95 % ДІ: 0,05 до 0,15) та БЛ на 5 добу ($0,56 \pm 0,28$) (95 % ДІ: 0,04 до 1,11). Дисертант демонструє статистично значущу відмінність показників досліджуваних молекулярних маркерів, що відповідають за функціонування дихального ланцюга мітохондрій в когортах хворих, де тривалість нормо-ішемії була ≥ 45 хв, із хворими які мали меншу тривалість ішемізації – < 45 хв чи узагалі її не мали (0 хв).

Підсумовуючи автор показує, що тривалість нормо-ішемії потенціює порушення функціонування ЕТЛ мітохондрій та корелює з вираженими порушеннями функціонування гепатоцитів вже при ≥ 45 хв (кінцевий результат мультиваріаційного рівняння показав наявність стійкого негативного зв'язку тривалості нормо-ішемії печінки з рівнем низькоспінового цитохрому P-450 ($-44,26 \pm 13,97$) (95 % ДІ: -72,01 до -16,52) та NO-модифікованих Fe-S білків ($-25,05 \pm 13,92$) (95 % ДІ: -52,71 до 2,61)

У розділі “Перспективні патогенетичні мішені для корегування патологічного ефекту ішемії-реперфузії при резеціях печінки” було проведено дослідження дослідження рівнів швидкості генерування CP, активації родини желатиназ (ММП-2 та ММП-9), рівні швидкості генерування оксиду азоту (NO) та окисного пошкодження однієї з 5 основних азотистих основ ДНК, гуаніну (8-оксогуанін та -оксогуанозин). Рівні CP, NO, ММП-2 та ММП-9 визначали безпосередньо в паренхімі оперованих, рівень 8-оксогуаніну визначали в сечі пацієнтів на першу, 3 та 5 післяопераційні доби. Методом ЕПР в умовах низькотемпературної стабілізації зразків (Т 77К) проведено дослідження зразків метастатичної тканини, прилеглої та тканини печінки, відпрепарованої на відстані ≥ 5 см від пухлинного вузла (післяопераційний матеріал), що була оперована при нормоішемії різного ступеня. За результатами розділу виконано багатофакторну лінійну регресію щодо визначення можливого асоціативного

зв'язку між тривалістю застосованої нормо-ішемії та рівнями молекулярних маркерів онкологічного прогнозу. Аналіз показав сильний та позитивний вплив тривалої нормо-ішемії на рівень CP в умовно доровій тканині печінки, MMP-2, MMP-9 в прилеглій MMP-9 пр. тк. та 8- оксогуаніну в добовій сечі, $p = 0,001$. Враховуючи статистичну достовірність та високий рівень кореляційного зв'язку між окремими молекулярними маркерами, дисертант виконав додатковий аналіз серед 114 хворих, стратифікуючи дані за тривалістю нормо-ішемії. Група поділена на когорти хворих, які були оперовані без застосування МП (ішемія 0 хв., 46 (40,4 %), тривалість ішемії не перевищувала < 45 хв (36 (31,6 %), та тих, де ішемія склала ≥ 45 хв (32 (28 %)). Такий розподіл використали, враховуючи дані регресійного аналізу за Коксом, що продемонстрував достовірну відмінність виживаності серед груп оперованих хворих на КРР залежно від тривалості нормо-ішемії. Таким чином, було показано, що швидкість генерування CP в умовно здоровій тканині для когорт хворих 0 хв; < 45 хв та ≥ 45 хв перебував в межах відповідно $(0,29 \pm 0,05)$ $(0,21 - 0,36)$; $(0,37 \pm 0,02)$ $(0,36 - 0,39)$ та $(0,43 \pm 0,05)$ $(0,35 - 0,49)$. Автором встановлено, що середні показники виживаності оперованих хворих залежать від рівня CP (CP відд. тк.) в умовно-здоровій паренхімі оперованих хворих на КРР. Так, 3-річна кумулятивна виживаність стратифікована за рівнем CP відд. тк.

Виходячи із отриманих результатів досліджень у цьому розділі Бурлака А.А. робить наступні заключення. У тканині метастатичних вогнищ, прилеглій до неї та умовно здоровій паренхімі оперованої печінки, виявлено дефекти електронтранспортного ланцюга мітохондрій, що формує дисфункцію органел $R2 = 0,54$ 95 % ДІ: $0,037 - 0,091$ $p < 0,01$). Встановлено, що тканина метастаза та печінки, що його оточує, характеризується активацією джерел генерування редокс-молекул: CP, NO та MMP-2, MMP-9, порівняно з такими самими показниками в тканині печінки на відстані 5 см³. Формування метастатичного мікрооточення в печінці забезпечуються CP- та NO-активацією MMP і ремоделюванням міжклітинного матриксу, з одного боку, та зростанням швидкості генерування CP та накопичення 8-оксогуаніну, які є сигналом для активації проліферативних процесів у клітинах, з іншого боку. Показано, що

середні показники виживаності оперованих хворих залежать від рівня швидкості генерування CP мітохондріями гепатоцитів хворих на КРР. Встановлено, що статистично значущий вплив на рівні швидкості утворення 8-oxodGu в організмі хворих мали об'єм метастатичної тканини в печінці ($p=0,037$), тривалість теплової ішемії під час трансекції паренхіми печінки ($p = 0,001$) та тривалість оперативного втручання ($p = 0,006$). Досліджені показники редокс-стану печінки, оперованої з приводу метастазів КРР, можуть бути використані для оцінки функціонального стану органів та тканин віддаленого метастазування, ризиків виникнення рецидивів онкологічних захворювань та удосконалення терапевтичних підходів.

У розділі 6 “Паренхімозберігаюча хірургія печінки та альтернативні стратегії резекції”, А.А. Бурлака демонструє результати адаптації стратегії ПЗХ в вигляді альтернативних оперативних втручань, що були розроблені та запатентовані в ході написання дисертаційної роботи. В кінці розділу автор робить висновки в яких зазначає, що паренхімозберігаюча хірургічна техніка дозволяє успішно виконувати повне видалення множинних білобарних метастазів без застосування емболізації портальної вени. Розширена резекція 2-го сегмента печінки із резекцією ЛПВ та збереженням ВУЦ є ефективним альтернативним паренхімозберігаючим підходом при резекціях печінки. Системна розширена задня права секціонектомія – нова та ефективна ПЗХ резекція, що дозволяє виконувати повне видалення метастатичних вогнищ, навіть при білобарному та центральному метастатичному ураженні печінки. ПЗХ стратегія дозволяє виконувати менш травматичні та безпечні резекції печінки при КРР. Стратегія R1v скелетизації стала необхідним елементом багатofакторної стратегії хірургії печінки при метастатичному ураженні колоректальним раком.

У розділі 7 “Узагальнення та аналіз результатів дослідження” дисертант зробив аналіз отриманих результатів та обговорив їх. Зауважень до розділу не маю.

Недоліки, зауваження і питання. Суттєвих недоліків у дисертаційній роботі та в авторефераті не виявлено. Робота залишає позитивне враження,

матеріал дисертації добре ілюстрований таблицями та рисунками, детально оброблений статистично, кількість технічних помилок мінімальна. У порядку дискусії вважаю за необхідне поставити автору наступні запитання:

1. Які з використаних Вами методи експериментальної онкології, зокрема методи реєстрації оксиду азоту, ММП можуть бути застосовані у онкологічній клініці?
2. Чи здійснювали контроль за локальними рецидивами в зоні судинної скелетизації та які покази до інтрапаренхімітозної скелетизації використовували?
3. Які найбільш виражені порушення в функціонуванні мітохондрій зареєстровані Вами при впливі ішемії-реперфузії? Як вони впливають на подальший перебіг захворювання?

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.
Дисертаційна робота Бурлаки Антона Анатолійовича “Метаболічні та стромальні предиктори метастатичного колоректального раку із метакронним ураженням печінки: контроль раннього прогресування, обґрунтування методології комбінованого лікування” є самостійним закінченим науковим дослідженням, у якому вирішується важливе та актуальне наукове завдання – покращання результатів лікування хворих на КРР. Робота базується на достатньому обсязі клінічного матеріалу, застосовані сучасні методики дослідження, обстеження та лікування. Оформлення і структура дисертації та автореферату повністю відповідають встановленим вимогам. За актуальністю, науковою новизною, практичною значимістю результатів, обсягом досліджень та ступенем достовірності висновків дисертаційна робота Бурлаки Антона Анатолійовича “Метаболічні та стромальні предиктори метастатичного колоректального раку із метакронним ураженням печінки: контроль раннього прогресування, обґрунтування методології комбінованого лікування” повністю відповідає вимогам пункту 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня

2013 року (зі змінами та доповненнями), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук із спеціальності 14.01.07 – онкологія.

Проректор з наукової роботи та
інновацій

Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,
доктор медичних наук, професор



[Handwritten signature]
С.В. Земсков



Відсутні парійшов у межах

17.02.2021 р.

Вн. секретар Ворон (Ладина Т.В.)