

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора І.Я. Дзюбановського на дисертаційну роботу Суходоля Сергія Анатолійовича на тему: «Діагностика та хірургічне лікування ускладнених форм хронічного панкреатиту, з високим ризиком розвитку раку підшлункової залози» (Клініко-експериментальне дослідження) подану на здобуття наукового ступеня доктора наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія 222 – Медицина у спеціалізовану вчену раду Д 05.600.03 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України

1. Ступінь актуальності обраної теми. Хронічний панкреатит (ХП) є серйозним захворюванням з прогресуючим характером, яке значно впливає на якість життя пацієнтів. Захворюваність на ХП становить 5-12 випадків на 100 000 населення щорічно, з тенденцією до зростання в розвинутих країнах. Особливо загрозливим є зв'язок між ХП та раком підшлункової залози (РПЗ) - одним з найагресивніших онкологічних захворювань з 5-річною виживаністю менше 10%. Диференційна діагностика між ускладненими формами ХП та РПЗ залишається однією з найскладніших діагностичних завдань у хірургічній гастроентерології та онкології, що призводить до діагностичних помилок та затримки хірургічного лікування. Пацієнти з ХП мають в 13-20 разів вищий ризик розвитку РПЗ порівняно з загальною популяцією. Деякі форми ХП, особливо аутоімунний панкреатит, мають ще вищий ризик малігнізації. Це потребує розробки чітких критеріїв стратифікації ризику та алгоритмів динамічного спостереження пацієнтів групи ризику.

Сучасні методи діагностики, включаючи КТ, МРТ, ендоскопічну ультрасонографію та біопсію, не завжди дозволяють надійно диференціювати доброякісні та злоякісні процеси в підшлунковій залозі. Це створює необхідність у розробці нових діагностичних алгоритмів та комбінованих підходів. Хірургічне лікування ускладнених форм ХП з підозрою на малігнізацію потребує прийняття складних рішень щодо обсягу втручання. Недостатній обсяг може призвести до прогресування захворювання, тоді як надмірно радикальне втручання може спричинити серйозні ускладнення у пацієнтів без онкологічного процесу. Розробка оптимальних алгоритмів діагностики та лікування може значно зменшити витрати на медичну допомогу за рахунок скорочення кількості

непотрібних досліджень та втручань, а також покращення результатів лікування. Таким чином, обрана тема дисертації є надзвичайно актуальною і має значний потенціал для покращення результатів лікування пацієнтів з ускладненими формами хронічного панкреатиту та зниження ризику розвитку раку підшлункової залози.

При аналізі актуальності та важливості дисертаційної роботи для медичної науки в цілому слід відокремити наступні чотири аспекти. Важливим і першим вважаю те, що автором дисертаційної роботи особлива увага була сконцентрована на намаганні розробити та впровадити нову експериментальну модель хронічного панкреатиту із послідовним моделюванням цукрового діабету (ЦД), що спрямована на вивчення проблеми і патогенезу розвитку хронічного панкреатиту у комбінації із цукровим діабетом, що дозволила встановити зміни, притаманні розвитку раку підшлункової залози, тим самим забезпечуючи ранню діагностику малігнізації тканини та своєчасну оптимізацію стратегії лікування ускладненого хронічного панкреатиту.

По-друге, ретельне дослідження патогенетичних механізмів розвитку хронічного панкреатиту та його ускладнень із високим ризиком розвитку раку підшлункової залози дисертантом побудовано з точки зору того, що обрана для наукової роботи медична проблема має комплексний характер. Вважаю, що ця наукова робота є правильно побудованою методологічно, що є не частим явищем для автора – практикуючого хірурга та вигідно характеризує наукову працю з точки зору ґрунтовності отриманих результатів та їх важливості для хірургічної гастроентерології, клінічної патофізіології, онкології, ендокринології та низки споріднених дисциплін. По-третє, мені імponує клінічна спрямованість дисертаційної роботи, оскільки в ході суто клінічних досліджень, обстежень була розпрацьована автором математична модель діагностики злоякісної патології підшлункової залози ще на ранній стадії захворювання. По-четверте, сучасна медицина рухається в напрямку персоналізованого лікування, що особливо важливо для пацієнтів з ХП та високим ризиком РПЗ. Проблема потребує інтеграції знань з гастроентерології, онкології, хірургії, радіології та патоморфології, що робить дослідження особливо цінним для розвитку

комплексного підходу до лікування. Відокремлені мною компоненти дисертаційної роботи Суходолі С.А. свідчать про високу теоретичну обізнаність дисертанта, підтверджують високий рівень методологічної побудови дисертаційної роботи та висвітлюють перспективи клінічного застосування її окремих результатів в найближчому майбутньому.

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

Дисертаційна робота є фрагментом теми планової наукової роботи кафедри хірургії №1 з курсом урології ВНМУ імені М.І. Пирогова: «Розробка оптимальних методів хірургічного лікування та профілактика післяопераційних ускладнень у хворих із захворюваннями органів черевної та грудної порожнини з використанням мініінвазивних технологій» (номер державної реєстрації 0118U005500) 2019-2023 рр., а також «Обґрунтування та розробка інноваційних методів діагностики хірургічного лікування і профілактики ускладнень при захворюваннях і пораненнях органів грудної і черевної порожнини» (номер державної реєстрації 0124U001265) 2024-2028 рр.

3. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Представлене дисертаційне дослідження характеризується високим рівнем наукової новизни та практичної значущості. Автором вперше проведено комплексний аналіз профілю біомаркерів запалення та онкогенезу при хронічному панкреатиті та раку підшлункової залози, що дозволило встановити принципові відмінності в їх системному рівні.

Науковий інтерес становлять вперше детально охарактеризовані особливості протеолітичних процесів при досліджуваних захворюваннях. Автор показав накопичення низько- та середньомолекулярних пептидів з потенційною біологічною активністю та токсичним впливом, а також продемонстрував перебудову екстрацелюлярного матриксу через зміни спектру матриксних металопротеїназ, що підтверджувалося змінами електрофоретичного профілю.

Вагомим внеском у розуміння молекулярних механізмів захворювань підшлункової залози є характеристика трипсиноподібних пептидів. Автором встановлено різні молекулярно-масові профілі цих пептидів у плазмі та тканинах, виявлено захворювання-специфічні особливості їх розподілу, а також показано

наявність ензимів з фібриногенолітичною, желатинолітичною та колагенолітичною активністю. Практична значущість дослідження підтверджується розробкою математичної моделі ранньої діагностики раку підшлункової залози з точністю до 96%. Ця модель дозволяє виявляти захворювання на доклінічному етапі та в ранній стадії, що створює можливості для своєчасного радикального хірургічного втручання та покращення прогнозу для пацієнтів. Додатковим свідченням високого наукового рівня роботи є розробка та реєстрація авторських методик інтраопераційної біопсії підшлункової залози, які стали основою для перегляду хірургічної тактики та прийняття обґрунтованих рішень щодо розширених резекцій. Автором продемонстровано ефективність поєднаного використання математичної моделі, білкового профілю плазми та експрес-діагностики тканинних змін, що забезпечує не лише підтвердження діагнозу, а й своєчасне прийняття рішень про розширені хірургічні втручання.

Таким чином, представлене дисертаційне дослідження відповідає найвищим стандартам наукової роботи та характеризується високим рівнем наукової новизни, методологічної обґрунтованості та практичної значущості. Комплексний підхід до вивчення біомаркерів, інноваційні методологічні рішення та безпосереднє клінічне застосування результатів свідчать про виняткову наукову цінність роботи та її потенціал для суттєвого покращення діагностики та лікування захворювань підшлункової залози. За матеріалами дисертації опубліковано 31 наукову працю, що повністю відображають основні результати дисертації, з них 6 статей – у наукових періодичних виданнях, проіндексованих у базах даних Scopus, з яких 3 – у закордонних наукових періодичних виданнях, внесених до міжнародної наукометричної бази Scopus, одна з яких у наукометричній базі Scopus, Q1; 14 статей – у наукових фахових виданнях України; 11 – у збірниках наукових конференцій з міжнародною участю. Отримано 5 свідоцтв про реєстрацію авторського права на твір. Аналіз наукових публікацій засвідчує про повноту викладу результатів експериментального і клінічного наукового дослідження.

4. Новизна представлених теоретичних, експериментальних та клінічних результатів, проведених здобувачем досліджень. Робота є комплексним клініко-експериментальним дослідженням, що включає теоретичне обґрунтування ефективності застосування різних методів діагностики та хірургічного лікування хворих на ускладнені форми хронічного панкреатиту і раку підшлункової залози. Теоретична новизна включає, що при хронічному панкреатиті (ХП) в системному кровотоці достовірно підвищуються рівні: простагландину E_2 , протеїну С, тромбомодуліну, IGF-1, металопротеїназ (MMP-1, -2, -3, -8, -10) їх інгібітора TIMP-1, цитокінів (IL-1 β , -4, -6, -8, TNF- α). Показано, що при раку підшлункової залози (РПЗ) зміни в системній циркуляції стосуються лише протеїну С та тромбомодуліну, що дозволяє вважати інші маркери (особливо MMPs і інтерлейкіни) потенційними предикторами малігнізації хронічного запалення. Описано новий біологічний феномен — розходження експресії IL-10 у крові та тканинах при ХП і РПЗ, що вказує на імунорегуляторну роль IL-10 у канцерогенезі, зокрема — в індукції імунної толерантності до пухлин. Аналізуючи дані експериментального дослідження з точки зору новизни, автором вперше виявлено, що в тканинах ПЗ при РПЗ значно зростає експресія: MMP-2, -3, -9, -10, TIMP-1, інтерлейкінів (крім IL-4 і IL-6), порівняно з ХП. Описано зміни протеолітичного спектру у крові та тканинах при ХП і РПЗ: накопичення низько- та середньомолекулярних пептидів із біологічною активністю, перебудова позаклітинного матриксу, підтверджена змінами електрофоретичного профілю ферментів. Пошукачем вперше науково доведено відмінності у молекулярній масі TLPs: у крові переважають високі маси, у тканині — низькі типові спектри TLPs для ХП, РПЗ та здорових: при ХП — низькомолекулярні, при РПЗ — середньомолекулярні, в УЗО — середньо- та високомолекулярні. Науково стверджено, що серед TLPs наявні ензими з фібриногенолітичною, желатинолітичною та колагенолітичною активністю — із характерною залежністю маси ферментів від типу патології та біосередовища (плазма/тканина). З клінічної точки зору та її наукової новизни автором розпрацьовано математичну модель для ранньої діагностики РПЗ з точністю до 96%, що дозволяє: встановлювати діагноз на доклінічному етапі, обґрунтовано

планувати радикальне хірургічне втручання. Вперше доведено, що комплексне використання математичної моделі, білкового профілю плазми, експрес-аналізу тканин ПЗ під час операції, що дозволяє в режимі реального часу приймати обґрунтовані рішення щодо розширених хірургічних втручань при РПЗ. Для підвищення безпеки хірургічного втручання, покращення результатів лікування, у тому числі у віддаленому післяопераційному періоді пошукачем запропоновані власні методики інтраопераційної біопсії ПЗ (свідоцтва №115178 і №114856).

5. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота присвячена науковому обґрунтуванню удосконалення сучасних підходів та підвищення ефективності діагностики і хірургічного лікування пацієнтів з ускладненими формами хронічного панкреатиту з високим ризиком розвитку раку підшлункової залози за рахунок впровадження нових і вдосконалених методів до- та інтраопераційної діагностики та оперативного лікування.

Дисертаційне дослідження проведене з дотриманням біоетичних принципів та норм і було схвалено Комітетом з біоетики ЗВО ВНМУ ім. М.І. Пирогова (протокол № 7 від 16.09.2021 р. та протокол № 6 від 07.05.2025 р.). Результати дисертаційного дослідження є науково обґрунтовані, зроблені на основі фактичного матеріалу проведених досліджень та є статистично достовірними, цілком відповідають завданням дослідження та свідчать про досягнення поставленої мети. Для реалізації мети та висновків дисертаційної роботи проведено експериментальні дослідження на 50 статевозрілих лабораторних щурах, а також обстеження, лікування та аналіз 388 хворих з ускладнення хронічного панкреатиту і раку підшлункової залози на базі кафедри хірургії №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Клінічні групи є однорідними за об'єктом дослідження, достатніми за об'ємом. Досліджувані пацієнти перебували на лікуванні у Комунальному неприбутковому підприємстві (КНП) «Хмельницька обласна лікарня» Хмельницької обласної ради (ХОР), ПП «Приватна хірургічна клініка професора Суходолі», а також у Sana klinikum Hof (м. Хоф, Німеччина) протягом 2013-2024

пр. В рамках наукової співпраці із Sana klinikum Hof було залучено результати лікування 62 пацієнтів (16 %) та проведено поглиблений їх аналіз, зокрема, особливостей до- та післяопераційного періодів, прооперованих з приводу ускладнених форм ХП та РПЗ, що регламентовано відповідними договорами про співпрацю.

Основні положення та результати дисертаційної роботи оприлюднені та обговорені на вітчизняних і міжнародних науково-практичних конференціях, в наукових працях, що опубліковані у співавторстві, участь дисертанта є визначальною та полягає у виконанні клініко-лабораторних досліджень, обробці та аналізі одержаних результатів.

6. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності. Дисертаційна робота виконана на високому науково-методичному рівні у відповідності з структурним та календарним планами проведення наукового дослідження, на базі достатнього фактичного матеріалу з використанням сучасних методів дослідження та статистичної обробки отриманих даних, що свідчить про її інформативність та достовірність. Сучасні методи, що були використані в дослідженні, дозволили в повному обсязі вирішити мету та завдання роботи, які сформульовані чітко і цілком реалізовані у викладених результатах власних досліджень та висновках.

7. Теоретичне і практичне значення наукового дослідження. Основні положення роботи науково обґрунтовують нову хірургічну стратегію лікування ускладнень хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози. В клінічну практику впроваджено розпрацьовані пошукачем методики інтраопераційної біопсії підшлункової залози — свідоцтва №115178 (від 11.10.2022) та №114856 (від 19.09.2022), які стали підґрунтям для перегляду підходів до хірургічної тактики. Застосування цих методик дозволило безпечніше та обґрунтованіше приймати рішення про розширені резекції, що позитивно вплинуло на результати лікування як у найближчому, так і у віддаленому післяопераційному періоді.

Уперше продемонстровано, що поєднане використання результатів математичної моделі, білкового профілю плазми та експрес-діагностики змін у тканинах підшлункової залози під час операції дає змогу не лише підтвердити

діагноз, а й своєчасно прийняти рішення про розширені хірургічні втручання при злоякісних ураженнях ПЗ. Удосконалені оперативні втручання при різних типах нориць підшлункової залози. Наведений запропонований спосіб лікування хронічного панкреатиту, ускладненого повною панкреатичною норицею з непрохідністю проксимального відділу вірсунгової протоки – центральна резекція ПЗ із збереженням лівого анатомічного сегменту. Доведена ефективність даного виду оперативного втручання (свідectво про реєстрацію авторського права № 120597 від 18.07.2023). У хворих на хронічний панкреатит з високим ризиком раку підшлункової залози були впроваджені запропоновані вдосконалені методики до- та інтраопераційної діагностики. Пацієнтам основної групи на доклінічному етапі визначались: тканинний інгібітор металопротеїнази 1 (TIMP-1), матрична металопротеїназа 9 (MMP-9), рецептор активатору плазміногену типу урокінази (uPAR), цитокінін інгібітор макрофагів (MIS-1) та застосовувалась інтраопераційна множинна поліпанч біопсія і зішкроб Вірсунгового протока з експрес-діагностикою (свідectва про реєстрацію авторського права: «Методика інтраопераційної біопсії підшлункової залози» № 115178 від 11.10.2022 та «Методика інтраопераційної множинної біопсії підшлункової залози» № 114856 від 19.09.2022). Автором запропоновані резекції ПЗ із збереженням лівого анатомічного сегменту (свідectво про реєстрацію авторського права № 120597 від 18.07.2023), для попередження наростання подальшої панкреатичної недостатності. Пошукачем запроваджений алгоритм вибору типу операційного втручання у пацієнтів із ускладненими формами ХП залежно від його морфологічної форми в умовах екзо-ендокринної недостатності та високим ризиком розвитку РПЗ.

8. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому. Дисертаційна робота Суходолі Сергія Анатолійовича надрукована на 404 сторінках. Робота містить анотацію, вступ, основну частину, що складається з огляду літератури, викладу матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Робота ілюстрована 73 рисунками та 24 таблицями. Список використаних джерел складає 500 бібліографічних описів, з

них 35 – кирилицею, 465 – латиницею. Список використаних джерел і додатки викладено на 82 сторінках.

У вступі викладена актуальність теми дисертації, сформульовані мета, задачі, об'єкт і предмет дослідження, надана характеристика методів дослідження. Вступ оформлено за загальноприйнятою схемою.

Розділ 1 «Патогенез, діагностика та лікування ускладненого хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози». Цей розділ, що складається з восьми підрозділів, присвячений сучасним аспектам хронічного панкреатиту (ХП) та раку підшлункової залози (РПЗ). Перший підрозділ розглядає епідеміологію ХП та РПЗ. ХП посідає третє місце серед патологій ШКТ, часто розглядається як пізня стадія гострого панкреатиту. Розвиток фіброзу при ХП веде до дисфункції органу. ХП є ключовим фактором ризику РПЗ, на який припадає близько 10% усіх видів раку травних органів. Запалення при ХП сприяє злоякісній трансформації клітин. Понад 90% РПЗ — це протокова аденокарцинома, яка має надзвичайно низьку виживаність (менше 10 % п'ятирічної виживаності).

Підрозділ 1.2 «Класифікація панкреатитів» зосереджується на гострому панкреатиті як передумові ХП та розглядає різні типи аутоімунного панкреатиту. У підрозділі 1.3 «Хронічний панкреатит, діабет і розвиток раку підшлункової залози» ХП визначається як мультифакторне прогресуюче фіброзно-запальне захворювання, що спричиняє хронічний біль та недостатність ПЗ. Генетична схильність, діабет, ожиріння та інші гастроентерологічні захворювання є ключовими факторами ризику. Мутації в гені CFTR є найпоширенішими при ХП.

Підрозділ 1.4 «Цитокіни та їх роль у розвитку хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози» показує, що цитокіни відіграють суттєву роль у розвитку панкреатиту та РПЗ. Дисбаланс між про- та протизапальними цитокінами призводить до пошкодження тканин.

У підрозділі 1.5 «Роль матриксних металопротеїназ при розвитку патологій підшлункової залози» характеризується роль ММП у патогенезі РПЗ. ММП є цинкзалежними протеазами, що деградують позаклітинний матрикс та

промотують запальні процеси, залучені у численні фізіологічні процеси та патології.

Підрозділ 1.6 «Сучасні підходи до діагностики пухлин підшлункової залози» інформує про існуючі скринінгові програми, що включають аналізи крові та інструментальні обстеження (МРТ, УЗД, КТ, ПЕТ КТ). Актуальним завданням є розробка чіткого діагностичного алгоритму для раннього виявлення пухлин.

У підрозділі 1.7 «Сучасні підходи до лікування захворювань підшлункової залози» наголошується на необхідності мультидисциплінарного підходу для ефективного лікування та оптимізації результатів.

Підрозділ 1.8 «Не вирішені проблеми діагностики та лікування ускладнених форм хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози» розглядає існуючі виклики. Рання діагностика РПЗ залишається складною, а існуючі біомаркери недостатньо ефективні. Необхідні подальші дослідження для визначення нових фармакологічних мішеней, терапевтичних варіантів та біомаркерів, а також розробка нових профілактичних та діагностичних стратегій для підвищення ефективності лікування РПЗ.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» ретельно описує комплексний підхід дисертації. Дизайн дослідження включав експериментальний етап на 50 тваринах (моделювання ХП та ХП з діабетом) з подальшими біохімічними та патогістологічними аналізами. Клінічна частина передбачала доклінічне обстеження пацієнтів з ХП та РПЗ, застосування математичної моделі прогнозування РПЗ за 25 ознаками, передопераційні обстеження та інтраопераційну експрес-діагностику.

Представлено широкий спектр оперативних втручань: від поздовжньої панкреатоеюностомії та операції Фрея при ХП, до резекційних втручань по Beger, дренажу кіст, лікування нориць. Для РПЗ застосовувались операція Whipple, дистальна та центральна резекції ПЗ, а також паліативні втручання.

Підрозділ 2.2 підкреслює проблему пізньої діагностики РПЗ, адже лише 5,14% випадків було виявлено на ранній стадії. Описано комплекс стандартних

лабораторних та інструментальних обстежень, включаючи УЗД, КТ, МРТ та інтраопераційну біопсію.

Експериментальне дослідження (підрозділ 2.3) включало індукцію ХП у щурів та дослідження цитокінового профілю й металопротеїназ. Детально описано методику інтраопераційної біопсії (підрозділ 2.5) та використання математичної моделі для діагностики (підрозділ 2.6).

Розділ завершується описом хірургічних методів корекції (підрозділ 2.7), що охоплювали весь спектр втручань, а також дотриманням етичних норм та методів статистичної обробки даних.

Розділ 3 «Експериментальне моделювання хронічного панкреатиту та цукрового діабету як предиктора розвитку раку підшлункової залози» викладений на 15 сторінках і включає 2 підрозділи, ілюстрований 8 фотомікропрепаратами та 5-ма таблицями. Біологічною обґрунтованістю моделювання хронічного панкреатиту шляхом внутрішньоочеревинного введення церулеїну (Sigma, St. Louis, MO, USA) є правомірним так як, церулеїн є аналогом холицистокініну (ССК), який стимулює секрецію панкреатичного соку, активує ацинарні клітини та викликає спазм сфінктера Одді. При повторному або тривалому введенні церулеїну виникає гіперстимуляція підшлункової залози, що призводить до ацинарної дегенерації, інфільтрації тканин лейкоцитами, фіброзу, формування морфологічних та біохімічних ознак ХП, аналогічних клінічним. Модель церулеїнового панкреатиту є стандартизованою і широко визнаною у міжнародній практиці для вивчення: патогенезу ХП, дії лікарських засобів, механізмів фіброзу та імунної відповіді. При повторному пошкодженні підшлункової залози церулеїном, зокрема ostrivcevogo апарату, можливе ураження β -клітин, що супроводжується: зниженням інсулінової секреції, підвищенням рівня глюкози, розвитком гіперглікемії. Ця модель часто використовується у поєднанні з іншими агентами (наприклад, стрептозотоцином або алоксоном) для посилення автоімунної чи цитотоксичної дії на β -клітини. Внутрішньоочеревинне введення церулеїну тваринам, зокрема щурам або мишам, здійснюється відповідно до міжнародних

принципів етичного поводження з лабораторними тваринами (наприклад, OECD, ARRIVE Guidelines, ICLAS, або Наказ МОЗ України № 690).

Модель дозволяє контрольовано відтворювати патологічні зміни, не завдаючи тварині зайвих страждань, що відповідає принципам 3R (Replacement, Reduction, Refinement). Отже, моделювання хронічного панкреатиту та частково — інсулінодефіцитного цукрового діабету 1 типу шляхом внутрішньоочеревинного введення церулеїну є правомірним, патофізіологічно обґрунтованим і загальновизнаним методом у біомедичних дослідженнях. Ця модель відтворює ключові механізми запалення, деструкції та фіброзу ПЗ, що робить її релевантною для вивчення нових методів діагностики, профілактики та лікування.

Результати, одержані у ході проведеного дослідження, свідчать про високу активність протеолітичних процесів у віддалені терміни патогенезу ХП як окремо, так і за умов ЦД 1 типу. Посилення протеолізу певною мірою пов'язано зі значним накопиченням у сироватці крові, печінці та ПЗ тварин матриксних металопротеїназ. Надмірна активація останніх призводить до порушення стабільності якісного та кількісного складу пептидних пулів організму та може розглядатися як одна з першопричин формування синдрому ендогенної інтоксикації за умов ХП, що дасть змогу покращити результати лікування ранньої діагностики лікування злоякісних утворів підшлункової залози.

Розділ 4 «Протеоліз та його регуляція в організмі людини за патологій підшлункової залози» охоплює 41 сторінку та чотири підрозділи, присвячений глибокому аналізу протеолізу та його регуляції при патологіях підшлункової залози (ПЗ).

Перший підрозділ досліджує тригерні компоненти системи протеолізу та цитокінів. Дисертант вивчив стан системи активації плазміногену та ланки тромбомодулін (ТМ)-протеїн С (РС), підкреслюючи їхню роль не лише в гемостазі, а й у ремоделюванні тканин, загоєнні ран та ангіогенезі. Особливо відзначається роль матриксних металопротеїназ (MMPs) як регуляторів цитокінів та хемокінів. Показано, що IL-6, TNF- α та IL-1 β стимулюють

експресію певних MMP, тоді як IFN- γ та p53 її пригнічують. Протизапальні цитокіни, такі як IL-4 та IL-13, запобігають активації proMMP.

У підрозділі 4.2 «Протеолітична активність в крові та підшлунковій залозі за умов хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози» виявлено, що в онкологічно змінених зразках ПЗ загальна протеолітична активність суттєво знижена, особливо активність серинових протеаз. Водночас, при злоякісній гіперпроліферації спостерігається переважання активності MMP над сериновими протеазами. У плазмі крові пацієнтів як з ХП, так і з РПЗ, усі досліджувані протеолітичні активності значно зростали, причому основний внесок у цей надмірний протеоліз робили активності MMP, а не трипсиноподібні ферменти.

Підрозділ 4.3 " Особливості прояву протеолітичної активності матриксних металопротеїназ за патологій підшлункової залози" представляє результати електрофоретичного аналізу, що свідчить про виражені зміни у кількості та розподілі білків різної молекулярної маси в плазмі та тканинах ПЗ при ХП та РПЗ. Дослідження чітко вказують на підвищення рівнів MMP7 у хворих на РПЗ, що дозволяє розглядати MMP7 як важливий регулятор пухлиноутворення.

У підрозділі 4.4 «Особливості прояву протеолітичної активності трипсиноподібних серинових протеаз за патологій підшлункової залози» ензим-електрофорез показав відмінності в активності желатиназ: при ХП та РПЗ виявлено 4 підфракції желатиназ (у порівнянні з 3 у контрольній групі), причому у хворих переважали ферменти з високою молекулярною масою. Автор виявив особливості протеолітичних процесів у крові та панкреатичній тканині при ХП та раку, що пов'язані з акумуляцією низько- та середньомолекулярних білків і пептидів, багато з яких мають регуляторні та токсичні функції.

Цей розділ є важливим внеском у розуміння патогенетичних механізмів патологій ПЗ, висвітлюючи складну взаємодію протеолітичних систем та їхній потенціал як діагностичних та прогностичних маркерів.

Розділ 5 «Застосування математичної моделі діагностики та лікування пацієнтів при патології підшлункової залози» викладений на 35 сторінках. Пошукач розпрацював математичну модель ранньої діагностики хронічного панкреатиту з високим ризиком раку підшлункової залози із запровадженням

класифікатора прогнозу розвитку злоякісного процесу на ранніх етапах його діагностики, що носить практичне значення для лікарів. Якщо ж кількість помилкових симптомів не перевищує п'яти у кожному переліку групи ознак (симптомів) з меншим та більшим ступенем впливу на збільшення вірогідності розвитку злоякісної патології, то -класифікатор визначає діагноз практично безпомилково. Проте, в такому випадку більш надійним, хоча й незначно повільнішим, являється 53130-класифікатор. Використання побудованої математичної моделі діагностики злоякісної патології підшлункової залози на основі наявної групи реальних статистичних даних у формі симптомів типу присутності (наявності) дало змогу оптимізувати вибір об'єму оперативного втручання при ускладнених формах ХП у пацієнтів із високим ризиком розвитку РПЗ. Основною перевагою застосування математичної моделі у діагностиці злоякісної патології підшлункової залози залишається її рання діагностика на доклінічному етапі та на ранній стадії захворювання. Отримані результати надають можливість в подальшому покращити якість та радикалізм виконаних оперативних втручань.

Розділ 6 «Хірургічне лікування пацієнтів: покази до оперативного втручання та шляхи їх виконання» обсягом 65 сторінок, детально висвітлює хірургічне лікування патологій підшлункової залози, поділяючись на чотири підрозділи.

Перший підрозділ присвячений операціям при панкреатичних норицях. Автор використовує міжнародну класифікацію (ISGPS) для поділу нориць на ступені, розробляючи покази до хірургічної корекції на основі оцінки факторів ризику. З 388 пацієнтів зовнішні та внутрішні нориці виявлено у 59 (15,2%). Застосовувались як консервативні методи під контролем УЗД/КТ, так і модифіковані автором резекційні методи: операція Пестова-Джилпсі, дистальна лівобічна резекція ПЗ з панкреатоентероанастомозом, та авторська секторальна резекція ПЗ. Дисертант також аналізує причини виникнення нориць через відсутність уніфікованих протоколів.

Другий підрозділ описує операції при внутрішньочеревних та зовнішніх кровотечах, аналізуючи їхні причини (псевдоаневризми, кровотечі з пухлин, з

анастомозів тощо). За період 2016-2024 рр. проліковано 18 пацієнтів (9,1% від усіх оперованих). Діагностичний алгоритм включав МСКТ, МРТ, УЗД та ендосонографію. Виконано широкий спектр втручань, зокрема операцію Whipple, цистоентеростомію з ушиванням судини, дистальну лівобічну резекцію ПЗ зі спленектомією. Ангіографічна емболізація застосовувалась у 3 пацієнтів, проте з рецидивами. Автор зазначає ефективність артеріальної емболізації для стабілізації пацієнтів перед радикальним втручанням.

У підрозділі 6.3 «Операції при кістах, псевдокістах та інших рідинних утвореннях підшлункової залози» висвітлено розроблений спосіб інтраопераційної діагностики змін протокової системи ПЗ. Виконувалась поздовжня панкреатоєюностомія (операція Пестова) у 60% випадків та операція Фрея у 30%, що дозволяло одночасно дренувати протокову систему та усувати больовий синдром. Особливо підкреслюється інформативність інтраопераційної пункційної панкреатовірсунгографії для диференціації типу змін протокової системи та рівня обструкції.

Підрозділ 6.4 зосереджений на операціях при хронічному панкреатиті з високим ризиком раку ПЗ після впровадження вдосконалених діагностичних методик до- та інтраопераційної діагностики.» У 14,2 % пацієнтів із сумнівним діагнозом (підозра на пухлину) обов'язковою була інтраопераційна множинна біопсія для диференціації ХП від малігнізації або доклінічного раку. Автор отримав свідоцтва про реєстрацію авторського права на методики інтраопераційної біопсії ПЗ. Отриманий матеріал відправлявся на цитологічне та гістологічне дослідження, що дозволяло встановлювати точний діагноз та виконувати розширені резекційні втручання: 13 операцій Whipple (56,5%) та 10 обширних лівобічних дистальних резекцій ПЗ (43,5%). У пацієнтів без ознак малігнізації виконувались дренуючі або резекційні втручання, типові для ускладненого ХП. Результати розділу відображені в 11 фахових статтях.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертант об'єктивно порівняв власні результати з літературними даними. Дисертація завершується грамотно та логічно сформульованими висновками, що повністю

відповідають меті та завданням дослідження. Список використаних джерел відповідає вимогам.

Загалом, дисертація С.А. Суходолі відповідає чинним вимогам МОН України. Робота методологічно вірна, базується на достатньому матеріалі для статистично достовірних висновків. Перевірка не виявила ознак плагіату, фабрикації чи фальсифікації, що підтверджує її відповідність вимогам академічної доброчесності.

9.Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці. Теоретичні положення дисертаційної роботи можна рекомендувати до включення в лекційний матеріал та матеріали практичних занять для студентів, лікарів-інтернів кафедр хірургічного профілю. При проведенні оперативних втручань при ускладнених формах хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози слід використовувати класичні та модифіковані автором етапи діагностики, а саме: інтраопераційної множинної біопсії як обов'язкової діагностичної складової для диференційної діагностики між ХП та можливим розвитком PanIN, малігнізації чи вже наявним доклінічним раком підшлункової залози, а також модифіковані автором етапи операційного втручання на підшлунковій залозі в умовах ускладнених форм хронічного панкреатиту.

10. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача. Під час рецензування дисертаційної роботи і реферату виникли окремі запитання і зауваження, переважно дискусійного характеру. 1. Бажано в огляді літератури більш детально охарактеризувати основні чинники (предиктори) виникнення різних форм хронічного панкреатиту, а також відмінності в їхньому патогенезі.

В цілому дисертація написана добре, базуючись на достатньому клінічному та експериментальному матеріалі. Запропонований алгоритм хірургічної тактики лікування хворих на ускладнені форми хронічного панкреатиту виходячи із даних інтраопераційної множинної біопсії, підкріплений клінічними випадками. Принципових зауважень до дисертації немає. Окремі технічні огріхи не зменшують її цінності. Результати повністю відображені в авторефераті, який містить усі необхідні складові, згідно вимог

МОН. Слід відзначити, що всі зауваження носять дискусійний характер та не знижують загального позитивного враження від роботи. Разом з тим у вигляді наукової дискусії виникає кілька запитань до автора: 1. Які механізми лежать в основі прогресуючої загибелі ацинарних клітин (некроз, апоптоз)? Як цей процес пов'язаний із запаленням та фіброзом? 2. На скільки значущою є роль генетики у розвитку ідіопатичного хронічного панкреатиту? 3. Чому Ви вважаєте, що ендovasкулярні операції можуть виконуватись тільки при стабільному стані пацієнта?

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Суходолі Сергія Анатолійовича на тему: «Діагностика та хірургічне лікування ускладнених форм хронічного панкреатиту, з високим ризиком розвитку раку підшлункової залози» (Клініко-експериментальне дослідження) повністю відповідає вимогам п. 7-9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №1197 від 17 листопада 2021 р. (зі змінами, внесеними згідно Постановами КМУ № 502 від 19.05.2023; № 507 від 03.05.2024), та вимогам, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія (22 «Охорона здоров'я»), а її автор, Суходоля Сергій Анатолійович, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук.

Офіційний опонент

завідувач кафедри хірургії ФПО
Тернопільського національного
медичного університету

імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
доктор медичних наук, професор,
заслужений діяч науки і техніки України

Ігор ДЗЮБАНОВСЬКИЙ

Підпис *М. Шимкарук-Диковецька*
завіряю
в.о. заступника
директора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету
ім. М. І. Пирогова



Підпис *Ігор Дзюбановський*
завіряю

«17.04.2025р.»
Пот. секретар спец. ради *М. Шимкарук-Диковецька*
до спец. ради № 05.600.03 РНМУ ім. М.І. Пирогова