

ВІДГУК

офіційного опонента - доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри хірургії ФПО Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України Дзюбановського Ігоря Яковича - на дисертаційну роботу Ризюка Назарія Миколайовича на тему: «Комплексне лікування хронічних ран із застосуванням графеновмісних матеріалів», подану до захисту у разову спеціалізовану вчену раду ДФ 20.601.132, створену згідно наказу ректора Івано-Франківського національного медичного університету №652-д від 27.05.2026 року для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина»

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Лікування хронічних ран залишається однією з найактуальніших і водночас невирішених проблем сучасної хірургії, що зумовлено їх значною поширеністю, тривалим перебігом та суттєвим впливом на якість життя пацієнтів. Хронічні рани різноманітного генезу — трофічні виразки венозної та артеріальної етіології, синдром діабетичної стопи, пролежні, тривало незагоювані післяопераційні та посттравматичні рани — уражають значну частину населення, переважно осіб працездатного та похилого віку, що надає цій проблемі не лише медичного, а й вираженого соціально-економічного значення. Тривале амбулаторне та стаціонарне лікування, часті рецидиви, висока ймовірність інфекційних ускладнень і ризик ампутацій кінцівок зумовлюють значні витрати системи охорони здоров'я.

Складність загоєння хронічних ран пов'язана з порушенням фізіологічної послідовності фаз ранового процесу, персистенцією запалення, формуванням стійких мікробних біоплівки, порушенням мікроциркуляції та локальної тканинної гіпоксією, а також зниженням регенераторного

потенціалу тканин. Традиційні методи місцевого лікування з використанням сучасних перев'язувальних засобів, антисептиків та антибактеріальних препаратів далеко не завжди забезпечують бажаний результат, а зростання антибіотикорезистентності мікрофлори ще більше ускладнює досягнення стійкого загоєння. Це зумовлює необхідність пошуку нових ефективних засобів та матеріалів, здатних впливати на ключові ланки патогенезу ранового процесу.

Особливий інтерес у цьому контексті становлять графеномісні матеріали, які завдяки унікальним фізико-хімічним властивостям відкривають нові можливості для лікування хронічних ран. Графен та його похідні характеризуються вираженою антибактеріальною активністю, у тому числі щодо біоплівкових форм мікроорганізмів, високою біосумісністю, здатністю стимулювати проліферацію клітин та ангіогенез, а також сприяти створенню оптимального вологого середовища в рані. Завдяки великій питомій площі поверхні графеномісні структури можуть слугувати ефективними носіями лікарських речовин і забезпечувати їх пролонговане вивільнення. Накопичені експериментальні дані свідчать про перспективність застосування таких матеріалів у регенеративній медицині, проте їх клінічне використання в комплексному лікуванні хронічних ран залишається недостатньо вивченим та обґрунтованим.

Незважаючи на наявні дослідження, дотепер не розроблено чітких показань, оптимальних форм застосування та схем включення графеномісних матеріалів до комплексу лікувальних заходів, не визначено їх вплив на динаміку ранового процесу та віддалені результати лікування. Це зумовлює необхідність проведення подальших ґрунтовних досліджень у цьому напрямі.

Таким чином, розробка та наукове обґрунтування методів комплексного лікування хронічних ран із застосуванням графеновмісних матеріалів є актуальним завданням сучасної хірургії, вирішення якого має важливе теоретичне та практичне значення, що й зумовило вибір теми, мету та завдання даного дисертаційного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Наукові результати дисертанта апробовано у 3 статтях у фахових наукових виданнях України та 4 тезах доповідей на вітчизняних і міжнародних науково-практичних конференціях, що засвідчує належний рівень оприлюднення матеріалів роботи. Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри хірургічних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету: «Комплексне лікування хірургічних захворювань із врахуванням індивідуалізованого підходу до пацієнта», реєстраційний номер № 0121U111666.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Ступінь обґрунтованості та достовірності досліджень підтверджується достатнім обсягом досліджуваного матеріалу (84 лабораторні щури-самці лінії Wistar), розподілені на сім груп порівняння, що дозволило коректно оцінити ефект кожного носія окремо та в поєднанні з оксидом графену. Застосований методичний арсенал -цитологічний аналіз мазків-відбитків, комп'ютерна планіметрія в середовищі ImageJ, патоморфометрія, мікробіологічні тести дифузії в агарі та серійних мікророзведень, а також належна статистична обробка результатів - відповідає сучасним вимогам доказової медицини й дозволяє довіряти сформульованим положенням.

Обрані методи дослідження сучасні, високоінформативні та повністю достатні для вирішення поставлених завдань, які описані у розділі “Матеріали та методи дослідження”, чіткі та структуровано описані. Об’єм проведеного дослідження дозволив автору різносторонньо та достовірно дослідити проблему та повною мірою обґрунтувати запропонований шлях її вирішення

Обсяг проаналізованого матеріалу достатній для оцінки його достовірності та наукової обґрунтованості. Отримані результати подані в тексті дисертації в описаному вигляді, задокументовані статистично обробленими цифровими даними, які не тільки статистично опрацьовані, а і достатньо проаналізовані, їх вірогідність не викликає сумнівів.

Для обговорення та інтерпретації результатів дослідження використано достатню кількість сучасних літературних джерел. Наукові положення та висновки дисертації, що випливають із фактичного матеріалу наукової роботи є достатньо обґрунтованими узагальненими, які логічно завершують дисертацію, відповідають меті та завданням роботи і мають важливе науково-теоретичне та практичне значення.

Наукова новизна одержаних результатів полягає передусім у комплексному, багаторівневому підтвердженні ефективності нанокompозитних гідрогелевих покриттів, модифікованих оксидом графену, який синтезовано оригінальним «зеленим» методом самозаймання сахарози. Авторіві вдалося поєднати експериментальний, морфологічний і планіметричний рівні доказовості, що нерідко є слабким місцем у роботах подібного профілю.

Окремої уваги заслуговує встановлена здатність графеновмісних композитів модулювати клітинну фазу ранового процесу: зменшення площі стромального набряку на ранніх етапах, прискорений перехід макрофагів у репаративний фенотип M2, більш рання активація фібробластів і

неоангіогенезу. Цей результат є не лише описовим, а й механістично обґрунтованим, що поглиблює розуміння патогенезу регенерації за умов застосування наноматеріалу.

Не менш цінним є подальший розвиток уявлень про антимікробний потенціал оксиду графену щодо полірезистентних штамів (MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Candida albicans*) із чіткою дозо- та часозалежною кінетикою ерадикації: концентрації 1–2 мг/мл забезпечують практично повну загибель патогенів упродовж 2–6 годин. Принципового методологічного значення набуває також удосконалення моделі силіконового шинування хронічної рани у гризунів, яка усуває артефакт контракції підшкірного м'яза (*panniculus carnosus*) і наближає експериментальну модель до фізіологічних умов загоєння шкіри людини.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Практична цінність роботи полягає в розробці конкретних, придатних до клінічного застосування протоколів: визначено робочу концентрацію суспензії оксиду графену (0,25 мг/мл) для рутинного застосування та бактерицидну концентрацію (1-2 мг/мл) для випадків інфікування мультирезистентною флорою й біоплівками. Це створює передумови для впровадження неантибіотичної стратегії місцевої санації ран у практику хірургічних та комбустіологічних відділень.

Окремого схвалення заслуговує запропонований алгоритм безконтактного моніторингу динаміки ранового дефекту засобами цифрової фотопланіметрії (ImageJ), який дозволяє відмовитися від суб'єктивних ручних вимірювань, а також обґрунтована необхідність застосування моделі силіконового шинування при доклінічному вивченні нових ранових покриттів - рекомендація, що має самостійне методологічне значення для подальших досліджень у цій галузі.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Дисертація є завершеною самостійною науковою працею, виконаною під керівництвом доктора медичних наук, професора О. В. Пиптюка. Здобувач особисто здійснив патентно-інформаційний пошук та аналітичний огляд літератури, сформулював мету і завдання дослідження, провів усі етапи хірургічного моделювання ран, забезпечив цитологічний, гістологічний та мікробіологічний супровід експерименту, виконав комп'ютерну планіметрію та статистичну обробку даних. Власноруч написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки й практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові публікації. У спільних публікаціях роль дисертанта є визначальною, що не викликає сумнівів при ознайомленні з матеріалами роботи.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації

Дисертаційну роботу викладено українською мовою на 156 сторінках, з яких основний текст займає 112 сторінок. Структура роботи — огляд літератури, розділ матеріалів і методів, три розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації й додатки — є логічною та цілком відповідає вимогам до дисертацій цього рівня. Ілюстративний матеріал (45 рисунків, 14 таблиць) і бібліографія (154 джерела, з них 10 — кирилицею та 144 — латиницею) є достатніми й актуальними. Анотацію подано українською та англійською мовами; за змістом і обсягом вона відповідає встановленим вимогам та містить перелік публікацій здобувача.

У вступі чітко окреслено актуальність, мету, завдання, об'єкт, предмет і методи дослідження, особистий внесок автора та форми апробації роботи; усі поставлені завдання знайшли розв'язання у висновках.

Огляд літературних джерел засвідчує ґрунтовне опанування здобувачем сучасного стану проблеми, зокрема й іноземних публікацій останніх років; особливу увагу приділено дискусійним аспектам антимікробної дії оксиду графену та механізмам його впливу на репарацію тканин.

У розділі матеріалів і методів детально описано дизайн дослідження, критерії формування груп тварин, етапи хірургічного моделювання та методику силіконового шинування; застосовані методи, зокрема статистичні, відповідають прийнятим у науковій практиці стандартам доказовості.

Третій розділ присвячено цитологічній та мікробіологічній характеристиці ранового процесу за умов застосування різних носіїв з оксидом графену та без нього; детально проаналізовано динаміку клітинного складу мазків-відбитків і показники регенеративно-дегенеративного індексу (RDI) у семи досліджуваних групах.

У четвертому розділі наведено результати планіметричного й патоморфологічного дослідження: встановлено, що на 9-ту добу мінімальна площа рани ($6,9 \pm 0,7$ мм²) досягнута в групі «Парафінова сітка + ГО», що на 41,6% менше, ніж у групі без оксиду графену, та у 3,4 рази менше за контроль ($23,6 \pm 1,8$ мм²); гістологічно підтверджено зменшення набряку, зростання площі грануляційної тканини й судин.

П'ятий розділ розкриває антимікробний потенціал оксиду графену та критично зіставляє методи його тестування; показано, що значення мінімальної бактерицидної концентрації в рідкому середовищі в середньому у 24 рази нижчі, ніж при дослідженні на твердому агарі, що пояснюється механічним «застряганням» нанопластин у полісахаридній сітці агару.

Розділ аналізу та узагальнення результатів виконано на належному рівні — автор послідовно зіставляє власні дані з результатами світової літератури, аргументовано підкріплюючи сформульовані положення.

Висновки логічно впливають з отриманих результатів та відповідають меті й завданням дослідження. Практичні рекомендації є конкретними, реалістичними й придатними для впровадження в роботу хірургічних і комбустіологічних стаціонарів. Список використаних джерел оформлено відповідно до встановлених вимог, а його обсяг і структура відповідають тематиці роботи. Додатки містять перелік публікацій, відомості про апробацію результатів дослідження та копії актів впровадження.

Зауваження до дисертаційної роботи

Робота загалом виконана на високому науково-методичному рівні, проте містить окремі стилістичні неточності та незначні недоліки в оформленні деяких рисунків і таблиць, які, однак, не знижують наукової та практичної цінності виконаного дослідження.

Запитання до здобувача

У порядку наукової дискусії хотілося б отримати від здобувача відповіді на такі запитання:

1. Для експериментальної частини Ви застосували модифіковану модель силіконового шинування, яка надійно блокує контракцію підшкірного м'яза у гризунів. Ця модель змушує рану гоїтися шляхом істинної грануляції та крайової епітелізації, що імітує людські процеси. Чи спостерігалися у Вашому дослідженні технічні складнощі з цією моделлю, такі як відторгнення силіконових кілець або місцеві запальні реакції на ціанакрилатний тканинний адгезив та шовний матеріал, і як Ви мінімізували їхній вплив на гістологічну та планіметричну картину?
2. У своєму дослідженні Ви порівнювали три носії для оксиду графену: парафінову сітку, гідрогель та поліуретанову губку. На 9-ту добу найменша площа рани спостерігалася у групі «Парафінова сітка + ГО», скоротившись до $6,9 \pm 0,7$ мм². Однак найвищий регенеративно-

дегенеративний індекс (RDI) та найкращі цитологічні показники (зокрема, максимальну кількість макрофагів і фібробластів) продемонструвала група «Гідрогель + ГО». Який із цих носіїв Ви вважаєте найбільш перспективним для впровадження у клінічну практику і чи доцільно, на Вашу думку, комбінувати або змінювати тип носія залежно від фази ранового процесу?

3. Важливим етапом Вашої роботи стало порівняння методів тестування антимікробного потенціалу оксиду графену. Ви виявили, що значення мінімальної бактерицидної концентрації (МБК) у рідкому середовищі (бульйоні) виявилися в середньому в 24 рази нижчими порівняно з твердим агаром. Це пояснюється тим, що великі двовимірні нанопластики фізично застрягають у полісахаридній сітці агару і не здатні до вільної дифузії. Зважаючи на ці результати, чи вважаєте Ви за необхідне ініціювати перегляд стандартних мікробіологічних протоколів (наприклад, EUCAST) для тестування антимікробних властивостей саме вуглецевих наноматеріалів?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Ризюка Назарія Миколайовича на тему «Комплексне лікування хронічних ран із застосуванням графеновмісних матеріалів» є завершеним, самостійно виконаним науковим дослідженням, яке вирішує актуальне завдання сучасної хірургії - підвищення ефективності комплексного лікування хронічних гнійних ран шляхом наукового обґрунтування місцевого застосування нанокомпозитних матеріалів на основі оксиду графену.

Дисертація виконана на сучасному методологічному рівні і повністю відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»,

затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44, Постановою Кабінету Міністрів України від 19 травня 2023 р. № 502 про внесення змін до деяких постанов Кабінету Міністрів України з питань підготовки та атестації здобувачів, а також вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 р. № 40, а її автор Ризюк Назарій Миколайович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри хірургії ФПО,

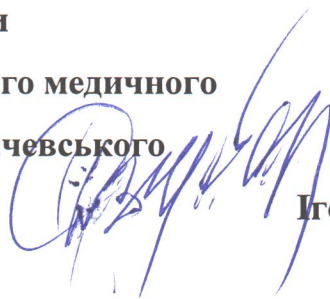
доктор медичних наук, професор, Заслужений

діяч науки та техніки України

Тернопільського національного медичного

університету імені І. Я. Горбачевського

МОЗ України



Ігор ДЗЮБАНОВСЬКИЙ



Особистий підпис

завірюю

Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету

