

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, професора кафедри загальної та судинної хірургії, доктора медичних наук, професора **Попадюка Олега Ярославовича** Івано-Франківського національного медичного університету 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 з наказом 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»

Актуальність обраної теми дисертації.

Терапія ран, що важко піддаються загоєнню (включаючи пролежні, трофічні виразки та наслідки діабетичної стопи), продовжує залишатися серйозним викликом для вітчизняної та світової хірургії і комбустіології. З огляду на тенденцію до старіння населення та збільшення кількості пацієнтів із судинними й метаболічними розладами, ця проблема перетворюється на справжню «тиху епідемію», що значно погіршує якість життя хворих та вимагає колосальних фінансових витрат від системи охорони здоров'я. Головною перепорою на шляху до нормальної регенерації тканин є контамінація ранових поверхонь полірезистентними мікроорганізмами (зокрема, представниками ESKAPE-патогенів: *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*). Здатність цих збудників утворювати стійкі біоплівки зводить нанівець ефективність класичної системної та місцевої антибіотикотерапії. На тлі світової кризи антибіотикорезистентності виникає гостра потреба у розробці інноваційних неантибіотичних підходів для місцевої санації.

У цьому ракурсі використання вуглецевих наноматеріалів відкриває нові перспективи для тканинної інженерії. Оксид графену (ОГ) вирізняється серед них завдяки своїй колосальній площі поверхні та високій біосумісності. Його нанопластики забезпечують потужний бактерицидний та фунгіцидний ефекти шляхом механічного руйнування мембран мікробів та розвитку окисного стресу, що фізично унеможливорює виникнення стійкості у мікроорганізмів. Отже, напрямок, обраний дисертантом, є вкрай своєчасним і має видатне практичне значення.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Результати дисертаційного дослідження повною мірою висвітлені у фаховій літературі: опубліковано 3 статті у спеціалізованих виданнях України, а також 4 тези у матеріалах всеукраїнських та міжнародних конференцій. 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.

Наукова новизна отриманих результатів досліджень.

Оригінальність виконаної праці полягає в обґрунтуванні концепції топічного застосування нанокompозитних гідрогелів, модифікованих оксидом графену, для оптимізації терапії тривало незагойних гнійних ран. Важливою технологічною перевагою є отримання базового наноматеріалу за допомогою екологічного методу самозаймання сахарози. У ході клітинних та гістологічних досліджень вперше детально розкрито характер впливу цих сполук на перебіг регенерації: зафіксовано швидке купірування стромального набряку на початкових етапах запалення, індукцію

репаративного фенотипу макрофагів (M2), а також виражену стимуляцію міграції фібробластів та локального неоангіогенезу.

Автором суттєво розширено розуміння специфіки механо-бактерицидної та фунгіцидної дії оксиду графену проти резистентних госпітальних штамів мікроорганізмів. Визначено чітку залежність ерадикації патогенів від дози та часу експозиції (зокрема, використання концентрації 1–2 мг/мл забезпечує майже повну деструкцію збудників за 2–6 годин). Крім того, вагомим методичним внеском є успішна адаптація експериментальної моделі на лабораторних гризунах (splinting model) шляхом силіконового шинування. Це дозволило нівелювати вплив специфічної для тварин контракції підшкірного м'яза (panniculus carnosus) та забезпечити перебіг загоєння через істинну епітелізацію, що є максимально релевантним для організму людини.

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Вірогідність результатів дослідження не викликає сумнівів, оскільки вони базуються на репрезентативному обсязі експериментального матеріалу - всі досліді виконано на 84 білих щурах-самці лінії Wistar. Методологічний апарат роботи сформовано на сучасному науково-методичному рівні із залученням інформативного доказового інструментарію. Об'єктивізація ранового процесу здійснювалася за допомогою комп'ютерної планіметрії у програмі ImageJ, патоморфометрії, цитологічного скринінгу мазків-відбитків та комплексу мікробіологічних методів (дифузія в агарі, серійні мікророзведення у бульйоні). Отримані цифрові дані підлягали ретельній статистичній обробці, що підтверджує надійність і обґрунтованість сформульованих положень. Результати повністю відповідають задекларованій меті та завданням роботи.

Проведення експериментів було офіційно погоджено з Комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету, яка позитивно оцінила дотримання деонтологічних принципів під час виконання дослідження.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Дисертація є цілісною та завершеною працею, виконаною під науковим керівництвом д.мед.н., професора Пиптюка Олександра Володимировича. Здобувач продемонстрував високий рівень володіння академічною методологією, самостійно провівши патентно-інформаційний пошук, визначивши дизайн дослідження та виконавши всі етапи експерименту, включно з хірургічним моделюванням ран, забором матеріалу та курацією тварин. Автор особисто здійснив весь спектр лабораторних аналізів (гістологічний, цитологічний та мікробіологічний блоки), планіметричні розрахунки та визначення антимікробної активності сполук. Аналіз результатів, написання всіх розділів рукопису, підготовка публікацій до друку та формулювання науково обґрунтованих висновків виконані безпосередньо дисертантом. У спільних працях внесок автора є основним і визначальним, а матеріали дослідження безпосередньо належать здобувачу.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Практична та теоретична цінність завершеного дослідження полягає у розробці й оптимізації ефективних схем топічного застосування пов'язок із включенням наноструктур для лікування хронічних гнійних ран. Автором розраховано конкретні концентрації водної суспензії оксиду графену: визначено терапевтичну дозу (0,25 мг/мл) та ефективні бактерицидні рівні (1–2 мг/мл), необхідні для руйнування щільних бактеріальних біоплівки і

швидкої ерадикації мультирезистентних штамів. Це закладає надійне підґрунтя для зміни парадигми місцевого лікування на користь альтернативної неантибіотичної концепції локальної санації у хірургічних та комбустіологічних стаціонарах.

У клінічній та експериментальній частинах запропоновано алгоритм безконтактного об'єктивного моніторингу ранової площі за допомогою цифрової комп'ютерної фотопланіметрії в ImageJ. Також доведено обов'язковість інтеграції модифікованої моделі силіконового шинування (splinting model) під час вивчення нових ранових покриттів *in vivo*, що суттєво підвищує точність і доказовість доклінічних випробувань.

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес і науково-дослідну роботу клінічних кафедр вищих навчальних закладів України, лікувальних закладів, зокрема: КНП «Міська клінічна лікарня №1 Івано-Франківської міської ради»; КНП «Центральна міська клінічна лікарня Івано-Франківської міської ради»; КНП «Заболотівська багатoproфільна лікарня» Заболотівської селищної ради; ЗВО «Івано-Франківський національний медичний університет» кафедра хірургічних хвороб; ЗВО «Івано-Франківський національний медичний університет» кафедра гістології, цитології та ембріології; ЗВО «Івано-Франківський національний медичний університет» кафедра патологічної анатомії.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації.

Дисертація написана українською мовою на 156 сторінках (з яких 112 займає основний текст). Структурно вона охоплює вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів, три розділи з результатами власних досліджень, узагальнення, висновки, практичні рекомендації та додатки. Рукопис чудово проілюстровано (45 рисунків, 14 таблиць), а список літератури базується на

154 сучасних джерелах (144 з яких - латиницею). Анотації складені відповідно до нормативних вимог.

Дисертація написана українською мовою на 156 сторінках (з яких 112 займає основний текст). Структурно вона охоплює вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів, три розділи з результатами власних досліджень, узагальнення, висновки, практичні рекомендації та додатки. Рукопис чудово проілюстровано (45 рисунків, 14 таблиць), а список літератури базується на 154 сучасних джерелах (144 з яких - латиницею). Анотації складені відповідно до нормативних вимог.

У ***Вступі*** дисертантом переконливо обґрунтовано актуальність теми дослідження, яка зумовлена високою частотою виникнення хронічних ран та наростаючою кризою антибіотикорезистентності збудників інфекції (зокрема групи ESKAPE). Чітко сформульовано мету роботи - підвищити ефективність лікування хронічних ран шляхом місцевого застосування нанокомпозитів на основі оксиду графену, а також визначено п'ять конкретних завдань. У вступі висвітлено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, вказано інформацію про апробацію матеріалів на наукових форумах.

Перший розділ («Сучасні аспекти патогенезу та місцевого лікування хронічних ран із застосуванням нанокомпозитних матеріалів на основі оксиду графену») являє собою ґрунтовний огляд фахової літератури.

Автором детально проаналізовано етіопатогенез хронічних ран, зокрема формування бактеріальних біоплівки, які знижують дифузію антибіотиків у 100–1000 разів та перешкоджають регенерації.

Здобувач критично оцінив існуючі ранові покриття (мазеві сітки, гідрогелі, поліуретанові губки), вказавши на їхні недоліки, такі як відсутність власних бактерицидних властивостей.

Значну увагу приділено властивостям оксиду графену та екологічним методам його синтезу.

Описано чотири фундаментальні механізми бактерицидної дії ГО: ефект «нано-лез», деструктивна екстракція ліпідів, оксидативний стрес та ефект просторового огортання.

Обґрунтовано необхідність використання моделі силіконового шинування для експериментів на гризунах з метою нівелювання контракції підшкірного м'яза, а також доведено переваги комп'ютерної планіметрії у програмі ImageJ.

Другий розділ («Матеріали та методи дослідження») містить вичерпну характеристику застосованих методик та дизайну експерименту.

Здобувачем описано процес підготовки водної суспензії оксиду графену з робочою концентрацією 0,25 мг/мл, де на кожен пов'язку наносилося 0,02 мг активної речовини.

In vivo експеримент виконано на 84 білих щурах-самцях лінії Wistar, яких було розділено на 7 рівних груп (контроль, носії без ГО та носії з ГО).

Наведено оригінальну методику моделювання повношарової рани із застосуванням адгезивних силіконових кілець Brava Protective Sheet.

Деталізовано методи макроскопічної планіметрії, цитологічної оцінки мазків-відбитків (із розрахунком регенеративно-дегенеративного індексу - RDI), гістологічної морфометрії та мікробіологічних тестів in vitro.

Третій розділ присвячений цитологічній оцінці динаміки загоєння ран.

На 3-тю добу в усіх групах переважала нейтрофільна інфільтрація, проте у групах з ГО (зокрема «Гідрогель + ГО») спостерігалось статистично значуще зниження кількості нейтрофілів (32 ± 3 клітини) та зростання макрофагів (8 ± 1 клітин), що вказувало на прискорений перехід до стадії очищення.

На 6-ту добу індекс RDI у групах «Сітка + ГО» (1,12) та «Гідрогель + ГО» (1,35) достовірно перетнув одиничну межу, знаменуючи початок регенеративно-запальної фази.

На 9-ту добу цитологічна картина у групі «Гідрогель + ГО» показала абсолютне домінування проліферації: кількість фібробластів у 7 разів перевищила показники контролю, а RDI досяг рекордних $5,25 \pm 0,52$ одиниць.

Четвертий розділ розкриває результати планіметрії (скорочення площі дефекту) та патоморфологічного дослідження.

Встановлено, що застосування графеновмісних матеріалів прискорює скорочення ран: на 6-ту добу швидкість зменшення площі у всіх групах з ГО випереджала контроль на 19–30%.

Гістологічно доведено, що ГО достовірно знижує відносну площу стромального набряку (ВПСН) та стимулює неоангіогенез.

На 9-ту добу найбільш виражений ефект епітелізації продемонструвала група «Парафінова сітка + ГО», де площа рани скоротилася до $6,9 \pm 0,7$ мм², що у 3,4 раза менше за показники контролю ($23,6 \pm 1,8$ мм²).

П'ятий розділ містить результати *in vitro* вивчення антимікробної активності оксиду графену проти полірезистентних штамів (MRSA, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Candida albicans*).

Здобувач довів принципову різницю між методологіями тестування: метод серійних мікророзведень у рідкому середовищі (бульйоні) виявився у середньому в 24 рази чутливішим за дифузію в агарі. Це пояснюється тим, що великі нанопластили ГО застрягають у полісахаридній сітці агару.

Показано чіткий дозозалежний ефект: концентрації ГО 1–2 мг/мл забезпечують майже повну загибель бактеріальних клітин протягом 2–6 годин.

У розділі *«Аналіз та узагальнення результатів дослідження»* автор здійснює комплексне зіставлення власних даних із результатами сучасних світових досліджень.

Аргументовано доводиться, що застосування ГО не просто створює бар'єр, а ініціює терапевтичне втручання на клітинному рівні: активує перехід макрофагів у репаративний фенотип (M2) та виконує функцію біоміметичного скаффолду для фібробластів і ендотеліоцитів.

Вказується, що комбінація «Гідрогель + ГО» є оптимальною для стимуляції грануляції, тоді як «Сітка + ГО» забезпечує найкращу крайову епітелізацію.

Практичні рекомендації містять чіткі інструкції щодо концентрацій ГО та алгоритмів фотопланіметрії, що дозволяє легко впроваджувати ці напрацювання в роботу хірургічних стаціонарів.

Зауваження до дисертаційної роботи

Зауважень чи заперечень, що носять принциповий характер у дисертації немає. У тексті зустрічаються поодинокі стилістичні неточності та незначні хиби у форматуванні графічного матеріалу, які є несуттєвими і жодним чином не впливають на суть викладеного матеріалу.

Запитання до здобувача.

У порядку дискусії виникли запитання до здобувача, на які під час захисту хотілося б отримати відповіді:

1. Експериментальна частина Вашого дослідження *in vivo* з оцінки морфологічної та планіметричної динаміки загоєння хронічних ран проводилася на 3-тю, 6-ту та 9-ту добу. Зважаючи на те, що оксид графену є інноваційним наноматеріалом, чи існують на сьогодні дані щодо його

остаточної долі у тканинах після повної епітелізації раневого дефекту, та чи розглядається ризик його довгострокової біоаккумуляції у дермі?

2. У роботі обґрунтовано та впроваджено алгоритм безконтактного об'єктивного моніторингу динаміки зміни площі ранових дефектів за допомогою цифрової комп'ютерної фотопланіметрії у програмному середовищі ImageJ. Оскільки використання стандартизованої фотофіксації з масштабною еталонною міткою дозволяє повністю нівелювати похибки традиційних ручних вимірювань, наскільки складним є масове впровадження цього алгоритму у щоденну практику хірургічних відділень та чи потребує це спеціального технічного забезпечення або додаткового навчання персоналу?

Дані щодо порушень академічної доброчесності.

Текст дисертаційної роботи є оригінальним, без ознак академічного плагіату. Станом на 25.05.2025 року, згідно експертного висновку коефіцієнт подібності становить: коефіцієнт подібності 1 – 2,37% та коефіцієнт подібності 2 – 0,2%, оляє оцінити даний матеріал як такий, в якому кількість ідентичності, збігів, схожості є допустимим в контексті літературних посилань щодо інших посилань чи інтернет ресурсів.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Ризюка Назарія Миколайовича на тему: «Комплексне лікування хронічних ран із застосуванням графеновмісних матеріалів» є самостійно виконаною і логічно завершеною науковою працею. Вона пропонує ефективний інструмент для розв'язання наукового завдання щодо оптимізації терапії гнійних ран нанокompозитами на основі оксиду графену.

Дисертаційне дослідження виконано на відповідному методологічному рівні і за актуальністю обраної теми, обсягом виконаних досліджень, якістю отриманих результатів, достовірністю сформульованих висновків, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 і Постанови Кабінету Міністрів України від 19 травня 2023 р. № 502 щодо здобуття ступеня доктора філософії та вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, а її автор, Ризюк Назарій Миколайович, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

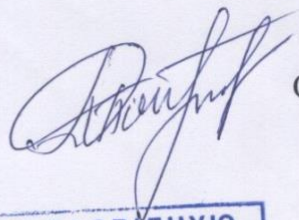
Офіційний рецензент:

професор кафедри загальної та судинної хірургії

Івано-Франківського національного

медичного університету,

доктор медичних наук, професор



Олег ПОПАДЮК

