

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, доцента, професора кафедри хірургії з післядипломною освітою Одеського національного медичного університету МОЗ України Муравйова Петра Тадеушовича - 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»

Актуальність обраної теми дисертації.

Хронічні рани залишаються однією з найбільш складних медико-соціальних проблем сучасної хірургії. За даними метааналізів, поширеність хронічних ран змішаної етіології у загальній популяції становить близько 2,21 на 1000 населення, при цьому основну частку таких уражень становлять венозні, діабетичні, артеріальні та опікові рани. Актуальність проблеми посилюється старінням населення, зростанням поширеності цукрового діабету, ожиріння, периферичного атеросклерозу та хронічних захворювань вен, що формує стійку тенденцію до збільшення кількості пацієнтів із тривалим, рецидивним та ускладненим перебігом ранового процесу.

Важливим аргументом на користь проведення досліджень, присвячених комплексному лікуванню хронічних ран, є їхній значний вплив на якість життя пацієнтів. Хронічні рани супроводжуються больовим синдромом, обмеженням мобільності, порушенням сну, соціальною ізоляцією, тривожністю, зниженням працездатності та значними витратами на лікування. Сучасні систематичні огляди демонструють, що пацієнти з хронічними ранами мають істотне зниження показників якості життя, особливо у доменах фізичного функціонування, больового синдрому та повсякденної активності.

Одним із критичних факторів, що перешкоджають фізіологічному процесу регенерації тканин, є мікробна контамінація ранових дефектів полірезистентними штамми мікроорганізмів, здатними формувати стійкі бактеріальні біоплівки. Це суттєво знижує ефективність традиційних місцевих антибактеріальних засобів і ускладнює перебіг ранового процесу. В умовах глобальної кризи антибіотикорезистентності застосування стандартних методів антимікробної терапії стає дедалі менш ефективним, що зумовлює необхідність пошуку альтернативних неантибіотичних стратегій боротьби з рановою інфекцією. У цьому контексті особливої актуальності набувають досягнення наномедицини та тканинної інженерії, зокрема використання вуглецевих наноматеріалів, які характеризуються вираженою бактерицидною та фунгіцидною активністю. Водночас кількість досліджень, присвячених застосуванню цих речовин у комплексному лікуванні хронічних ран, залишається обмеженою, що визначає перспективність подальших наукових пошуків у даному напрямі.

Таким чином, актуальність дослідження комплексного лікування хронічних ран зумовлена їхньою високою поширеністю, тривалим і рецидивним перебігом, значним негативним впливом на якість життя пацієнтів, високими економічними витратами та недостатньою ефективністю ізольованих місцевих методів лікування.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Основні наукові результати висвітлені у 7 наукових працях, зокрема 3 статтях у фахових наукових виданнях України та 4 тезах у матеріалах вітчизняних науково-практичних конференцій.

Дисертаційне дослідження Назарія Ризюка виконано відповідно до плану наукових досліджень Івано-Франківського національного медичного університету та 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.

Вперше експериментально, морфологічно та планіметрично обґрунтовано доцільність місцевого застосування нанокompозитних гідрогелевих покриттів, модифікованих оксидом графену (отриманим екологічним методом самозаймання сахарози), для комплексного лікування хронічних гнійних ран.

На тканинному та клітинному рівнях уперше доведено здатність графеновмісних матеріалів модулювати перебіг ранового процесу шляхом зменшення відносної площі стромального набряку на ранніх етапах загоєння, стимуляції переходу макрофагів у репаративний фенотип M2, а також прискорення появи клітин проліферативного ряду, міграції фібробластів і процесів неоангіогенезу.

Доповнено наукові дані щодо антимікробної активності оксиду графену стосовно полірезистентних клінічних штамів мікроорганізмів (MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Candida albicans*). Встановлено чітку дозозалежну та часову динаміку ерадикації патогенних мікроорганізмів, при якій високі концентрації оксиду графену (1–2 мг/мл) забезпечують практично повну загибель збудників упродовж 2–6 годин.

Удосконалено експериментальну модель *in vivo* для вивчення хронічних ран у лабораторних гризунів шляхом впровадження модифікованої моделі силіконового шинування, що дозволило мінімізувати вплив скорочення підшкірного м'яза (*panniculus carnosus*) та максимально наблизити процес загоєння ран у тварин до фізіологічного механізму істинної епітелізації у людини.

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

Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні. Отримані результати можна вважати достовірними й обґрунтованими. Наукові положення, висновки, рекомендації, сформульовані в дисертації, отримані на достатньому

експериментальному матеріалі (84 дослідні тварини) з використанням сучасних інформативних методів дослідження та детальної статистичної обробки матеріалу, що в цілому дозволило здобувачу обґрунтувати низку положень, що мають важливе теоретичне і практичне значення. Результати роботи відповідають запланованій меті та завданням дослідження.

Комісія з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету щодо дотримання етичних принципів при виконанні дисертаційного дослідження Ризюка Назарія Миколайовича на тему «Комплексне лікування хронічних ран із застосуванням графеновмісних матеріалів» позитивно оцінила наукову роботу (протокол № 158/26 від 25.03.2026 р.).

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

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, виконаним під науковим керівництвом доктора медичних наук, професора Пиптюка Олександра Володимировича. Автор самостійно здійснив патентно-інформаційний пошук, провів аналіз літератури з обраної теми, сформулював мету та завдання дослідження, виконав усі етапи експериментального дослідження (хірургічне моделювання хронічних ран, догляд за тваринами, забір матеріалу), провів цитологічний, гістологічний та мікробіологічний аналізи, виконав комп'ютерну планіметрію, визначив антимікробну активність оксиду графену. Безпосередньо автором проведено аналіз та узагальнення результатів дослідження, написано всі розділи дисертації, сформовано науково обґрунтовані висновки та практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові статті. У наукових роботах разом із співавторами участь дисертанта є визначальною, матеріали дослідження та висновки належать здобувачу.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Теоретичне та практичне значення результатів завершеного дослідження є цінним. У дисертаційній роботі розроблено та оптимізовано схеми застосування

пов'язок, модифікованих оксидом графену. Наслідком експериментальної частини стало обов'язковість застосування модифікованої моделі силіконового шинкування при вивченні нових ранових покриттів на лабораторних тваринах, що суттєво підвищує доказовість та точність доклінічних досліджень. Визначено конкретні терапевтичні дозування водної суспензії оксиду графену (0,25 мг/мл) та ефективні бактерицидні концентрації (1–2 мг/мл) для швидкої ерадикації мультирезистентних штамів патогенів та руйнування бактеріальних біоплівки. Це дає змогу у майбутньому впровадити в практику хірургічних та комбустіологічних стаціонарів альтернативну стратегію без застосування антибіотиків для місцевої санації ран. Обґрунтовано та впроваджено алгоритм безконтактного об'єктивного моніторингу динаміки зміни площі ранових дефектів за допомогою цифрової комп'ютерної фотопланіметрії у програмному середовищі ImageJ.

Результати дослідження впроваджено в роботу 3 лікувальних закладів і використовуються у навчальному процесі кафедр хірургії, гістології, цитології та ембріології та патологічної анатомії ЗВО «Івано-Франківський національний медичний університет», про що свідчать представлені акти впровадження.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації.

Дисертаційну роботу викладено українською мовою і побудовано за традиційною схемою, загальним обсягом 156 сторінок машинопису тексту (112 сторінок основного тексту) і складається з наступних розділів: анотація, зміст, список умовних скорочень, вступ, огляд літератури, розділ матеріалів та методів, три розділи власних досліджень, аналіз та обговорення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних літературних джерел, який включає 154 найменування (із них 10 - кирилицею, 144 - латиницею), додатки. Рукопис дисертації ілюстровано 45 рисунками, 14 таблицями.

«Анотація» дисертації представлена українською та англійською мовами, за оформленням, обсягом і змістом відповідає останнім встановленим вимогам, містить список публікацій здобувача.

У *«Вступі»*, згідно з вимогами ДАК України, автор достатньою мірою обґрунтовує актуальність теми роботи, чітко сформулював мету і завдання, розкрив її наукове і практичне значення, визначив об'єкт, предмет та методи дослідження, вказав особистий внесок здобувача та сформулював результати апробації роботи. Поставлені автором завдання окреслили конкретне коло досліджень, спрямованих на досягнення основної мети роботи. Слід відмітити, що всі поставлені завдання були успішно виконані, що відображено у висновках роботи.

У *розділі, присвяченому огляду літературних джерел*, автор ґрунтовно проаналізував достатню кількість існуючих на сьогодні літературних повідомлень, у тому числі іноземних. Проведений огляд засвідчує поглиблене ознайомлення дисертанта зі спеціальною літературою, з існуючими на сьогодні науковими даними щодо проблеми патогенезу та місцевого лікування хронічних ран із застосуванням нанокompозитних матеріалів на основі оксиду графену в світі та Україні за останні роки. В огляді літератури значну увагу приділено дискусійним питанням антимікробної активності оксиду графену та механізмам його впливу на процеси загоєння ран.

Автор, ретельно проаналізувавши найвагоміші доступні першоджерела, правильно окреслив перспективні напрями подальших досліджень щодо використання оксиду графену в лікуванні хронічних ран. Водночас він наголосив на недостатньому та неповному висвітленні цієї проблеми у фаховій літературі, а також на наявності дискусійних питань, які потребують подальшого наукового опрацювання. Обсяг розділу відповідає встановленим вимогам.

У розділі 2 «Матеріал та методи дослідження»

Дисертантом детально описано дизайн і методику проведення експериментального дослідження, й макроскопічні, цитологічні, морфологічні та мікробіологічні методи оцінки його результатів. У розділі детально описані всі етапи хірургічного моделювання хронічних ран та методика силіконового шинування. Варто відзначити, що усі методи дослідження, застосовані в роботі,

включаючи математичні, відповідали загальноприйнятим вимогам і були спрямовані на доказовість.

У *третьому розділі* наводяться результати цитологічного та мікробіологічного дослідження, зокрема порівняльна ефективність різних носіїв з оксидом графену та без нього для оцінки перебігу раневого процесу у еспериментальних тварин. Детально охарактеризовано динаміку клітинного складу мазків-відбитків у досліджуваних групах, проведено аналіз індексу репаративної динаміки, що дозволило сформувати чітку ієрархію терапевтичної ефективності застосованих ранових покриттів.

У *четвертому розділі* наведені результати планіметричного та патоморфологічного дослідження. Встановлено, що на 9-ту добу в групі «Парафінова сітка + ГО» площа рани скоротилася до мінімальних $6,9 \pm 0,7$ мм², що на 41,6% менше, ніж у групі «Сітка» без ГО, та у 3,4 рази менше, ніж у групі контролю $23,6 \pm 1,8$ мм². Доведено, що використання оксиду графену у всіх випадках збільшувало швидкість загоєння рани та покращувало гістологічну картину в ділянці ранового дефекту, що підтверджувалося зниженням показника відносної площі стромального набряку з одночасним зростанням показників відносної площі грануляційної тканини і відносної площі судин дерми.

У *п'ятому розділі* наведено результати дослідження антимікробного потенціалу оксиду графену та проведено критичний аналіз методів його тестування. Найбільш чутливими збудниками виявилися *A. baumannii* та *P. aeruginosa*, які гинули навіть при мінімальній концентрації оксиду графену вже на ранніх часових точках. *S. aureus* MRSA та *E. coli* демонстрували нижчу чутливість, що вимагало тривалішої експозиції для досягнення повної загибелі клітин. Виявлено, що значення мінімальної бактерицидної концентрації оксиду графену у рідкому середовищі в середньому у 24 рази нижчі порівняно з твердим агаром, що пояснюється фізичним застряванням нанопластин оксиду графену в полісахаридній сітці агару.

Розділи написані в логічній послідовності, достатньо ілюстровані табличним і наочним матеріалом.

У розділі *«Аналіз та узагальнення результатів дослідження»* автор проводить критичний аналіз отриманих результатів та співставлення їх із даними сучасної наукової літератури, спираючись на обґрунтованість власних досліджень, отриманих під час виконання роботи та сформульованих у висновках.

Висновки й Практичні рекомендації логічно випливають із проведених досліджень, відповідають чітко сформульованій меті й завданням. Використання сучасних методів дослідження робить висновки автора об'єктивними, вагомими і переконливими.

Список використаних джерел є достатнім за кількістю наведених наукових праць та відповідає темі дисертації. Оформлення списку літератури відповідає нормативним документам.

Завершується дисертаційна робота двома додатками, які містять: список публікацій здобувача та відомості про апробацію результатів дисертації із зазначенням форми участі згідно з вимогами (додаток А); копії 6 актів впровадження (додаток Б).

Зауваження до дисертаційної роботи

Зустрічаються поодинокі орфографічні і стилістичні помилки, неточності у форматуванні таблиць, рисунків та тексту. Тому суттєвих зауважень щодо змісту, оформлення дисертації, які б вплинули на позитивне враження від представленої роботи, немає.

Дані щодо порушень академічної доброчесності.

У результаті перевірки дисертаційної роботи Ризюка Назарія Миколайовича на тему: «Комплексне лікування хронічних ран із застосуванням графеновмісних матеріалів» комісією з виявлення та запобігання академічного плагіату, створеною наказом ректора ІФНМУ №1229-д від 23.09.2024 року, не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації.

Текст представлених матеріалів дисертації є високо оригінальним і станом на 25.05.2025 року коефіцієнт подібності становить: коефіцієнт подібності 1-2,37 % та коефіцієнт подібності 2-0,2 %.

Запитання до здобувача.

У порядку дискусії виникли наступні запитання до здобувача:

Описуючи механізми бактерицидної дії оксиду графену, Ви зазначаєте синергію ефекту «наноножів», деструктивної екстракції ліпідів, оксидативного стресу та ефекту фізичного огортання. При цьому стверджується, що високі концентрації оксиду графену (1-2 мг/мл) забезпечують майже повну загибель мультирезистентних патогенів за 2-6 годин. Як саме забезпечується вибірковість (селективність) цієї потужної деструктивної дії щодо бактерій без критичного ушкодження еукаріотичних клітин ссавців (фібробластів, кератиноцитів), які відповідають за репарацію рани? Чи досліджувався вплив різних концентрацій оксиду графену на токсичність щодо клітин господаря поряд із його антибактеріальною активністю, та як ці дані враховувалися при визначенні терапевтичного діапазону концентрацій?

Оксид графену для Вашого дослідження був синтезований за оригінальною вітчизняною методикою «зеленого синтезу» шляхом автоспалювання сахарози. Цей екологічний підхід дозволяє отримувати нанопластилини з високим ступенем хімічної чистоти та повністю виключає використання токсичних металевих каталізаторів. Які існують технологічні або економічні бар'єри для масштабування цього методу з метою масового промислового виробництва графеновмісних ранових покриттів для потреб вітчизняної охорони здоров'я?

Ви коректно застосували модель силіконового шинування у щурів для запобігання стягуванню рани і наближення до фізіології загоєння у людини. Проте хронічні рани (трофічні виразки, діабетична стопа, пролежні), зазначені у меті дослідження як основна клінічна мішень, принципово відрізняються від гострих ранових дефектів, створених в експерименті,- насамперед за наявністю ішемічного компонента, хронічного запалення та сформованих стійких біоплівки.

Чи плануються або проводяться клінічні дослідження на пацієнтах з хронічними ранами, і яку доказову базу Ви вважаєте за достатню для рекомендації графеновмісних покриттів до практичного використання, враховуючи суто доклінічний характер представленої роботи?

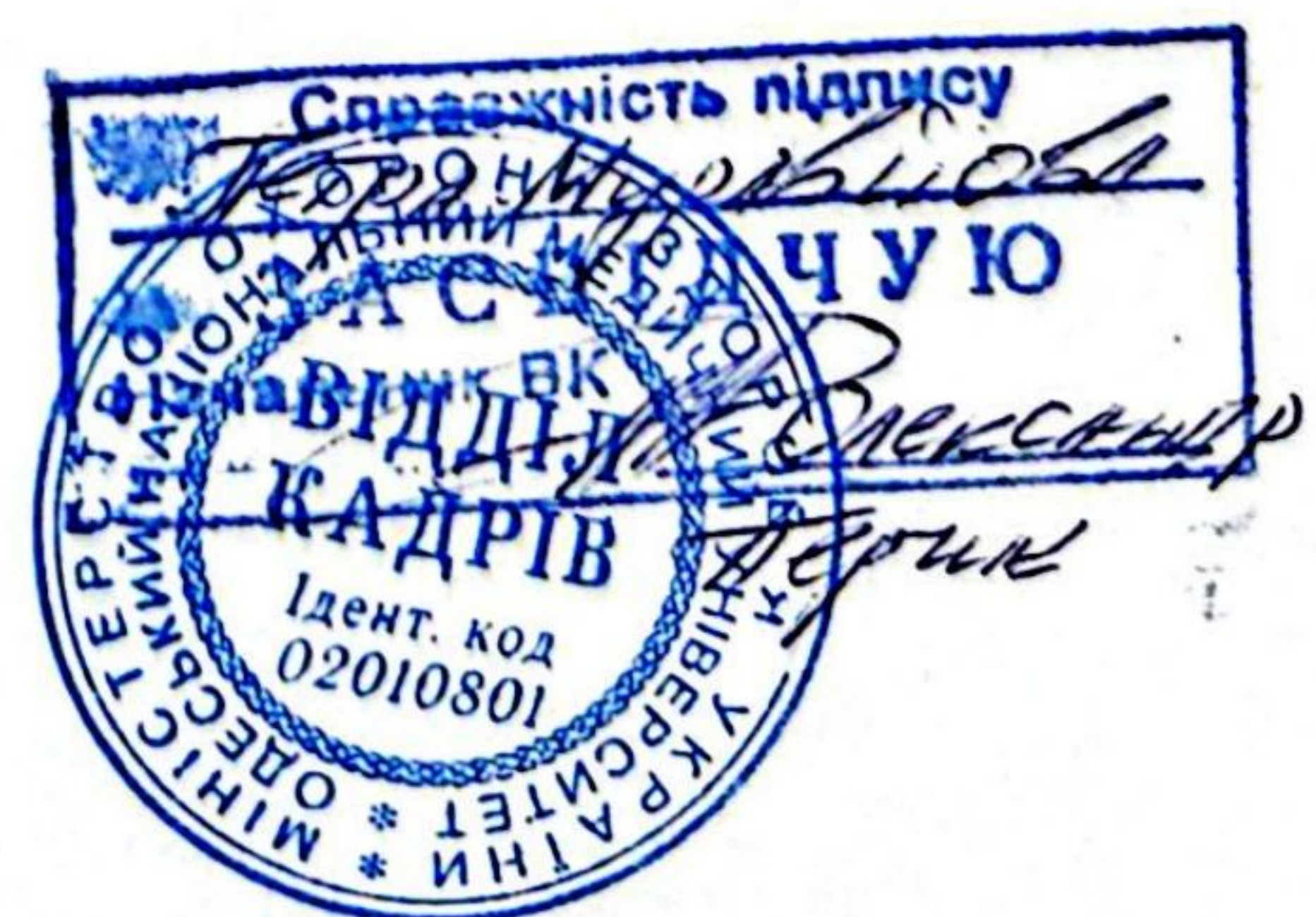
ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Ризюка Назарія Миколайовича на тему: «Комплексне лікування хронічних ран із застосуванням графеновмісних матеріалів» є закінченою науковою працею, яка, за сукупністю отриманих результатів, вирішує важливу задачу сучасної хірургії - підвищує ефективність комплексного лікування хронічних ран шляхом обґрунтування та місцевого застосування нанокompозитних матеріалів на основі оксиду графену.

Дисертаційна робота виконана на сучасному методологічному рівні і цілком 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 № 502 про внесення змін до деяких постанов Кабінету Міністрів України з питань підготовки та атестації здобувачів та вимогам до оформлення дисертації, 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:

доктор медичних наук, доцент,
професор кафедри хірургії
з післядипломною освітою,
Одеського національного
медичного університету
МОЗ України



Петро МУРАВЙОВ