**ВІДГУК**

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора Ігора Яковича Дзюбановського на дисертаційну роботу Богачука Максима Григоровича: «Імуномодуляція мурамілпептидного ряду в комплексному лікуванні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у пацієнтів з цукровим діабетом» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – Хірургія (22 «Охорона здоров'я»)**

**Актуальність теми.** Гнійно-запальні захворювання м'яких тканин залишаються однією з найбільш поширених і клінічно значущих проблем сучасної хірургії. Особливої гостроти ця проблема набуває у пацієнтів із цукровим діабетом, оскільки саме в цій категорії хворих гнійно-некротичні процеси перебігають найбільш тяжко, схильні до швидкого прогресування та вкрай погано піддаються традиційним методам лікування. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, станом на 2019 рік у світі нараховувалося близько 463 мільйонів дорослих із діабетом, і прогнозується, що до 2045 року ця цифра зросте до 700 мільйонів. Таке стрімке поширення захворювання зумовлює неухильне зростання числа хірургічних ускладнень діабету, серед яких гнійно-запальні ураження м'яких тканин посідають особливе місце.

Патогенетичною основою несприятливого перебігу ранових процесів у пацієнтів із цукровим діабетом є поєднання декількох взаємопов'язаних механізмів. Цукровий діабет зумовлює запальні ураження шкіри, що важко піддаються лікуванню. Це пов'язано насамперед із хронічною гіперглікемією, яка порушує функцію клітин імунної системи, пригнічує фагоцитарну активність нейтрофілів і моноцитів, а також спричиняє мікроангіопатію — ураження дрібних судин, що веде до хронічної гіпоксії тканин і принципового порушення їхньої здатності до регенерації. Саме тому у хворих на цукровий діабет навіть незначні гнійні вогнища можуть прогресувати до флегмон, некрозів і гангрени в строки, неможливі для пацієнтів без діабету.

Традиційні хірургічні методи лікування часто не сприяють адекватному загоєнню ран у пацієнтів із діабетом через «метаболічну імунодепресію» та мікроангіопатію, а стандартні підходи не забезпечують адекватної регенерації через імунометаболічний параліч. Ця ситуація ставить перед клініцистами необхідність пошуку принципово нових підходів до комплексного лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин на тлі діабету — підходів, які були б спрямовані не лише на механічне видалення гнійного осередку та антибактеріальну терапію, але й на корекцію глибоких порушень місцевого та системного імунітету.

Одним із перспективних напрямків у вирішенні цього завдання є застосування імуномодуляторів мурамілпептидного ряду. Мурамілпептиди належать до імуномодуляторів мікробного походження, основними мішенями яких є фагоцити — нейтрофіли, моноцити та макрофаги. Саме ці клітини відіграють ключову роль у першій лінії антиінфекційного захисту та в ініціації процесів загоєння ран, а їхня дисфункція при цукровому діабеті є одним із головних чинників хронізації гнійного процесу. Стимуляція фагоцитарної ланки імунітету за допомогою мурамілпептидів дозволяє потенційно відновити

адекватну протиінфекційну відповідь на місцевому рівні та забезпечити передумови для повноцінної тканинної регенерації.

Імуномодулятори в терапевтичних дозах здатні відновлювати нормальне функціонування імунної системи та ефективний імунний захист. У контексті гнійної хірургії при діабеті це набуває принципового значення: відновлення імунної відповіді є не допоміжним, а патогенетично обґрунтованим компонентом лікування, без якого навіть технічно бездоганна хірургічна обробка рани не гарантує сприятливого результату.

Таким чином, вивчення імуномодуляції мурамілпептидного ряду в комплексному лікуванні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у пацієнтів із цукровим діабетом є надзвичайно актуальним. Проблема знаходиться на перетині гнійної хірургії, ендокринології та клінічної імунології, що вимагає міждисциплінарного підходу. Розробка та впровадження науково обґрунтованих схем імунокорекції для цієї складної категорії хворих здатна суттєво покращити результати лікування, скоротити терміни госпіталізації, знизити частоту ампутацій і летальність, а також зменшити медико-соціальне та економічне навантаження, пов'язане з ускладненнями цукрового діабету.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація Богачука М.Г. є фрагментом планових науково-дослідних робіт Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова: №0116U006354 державної реєстрації та № 0121U110669 державної реєстрації. Дисертант є співвиконавцем даних тем.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Розглядаючи методологічну основу дисертаційної роботи, слід насамперед наголосити на її ґрунтовності та повній відповідності сучасним стандартам хірургічної доказової медицини. Надійність отриманих результатів забезпечується достатнім обсягом досліджуваної вибірки — 148 пацієнтів — та комплексним багаторівневим підходом до верифікації патологічних змін, за якого кожне клінічне спостереження підкріплювалося об'єктивними інструментальними або лабораторними даними.

На відміну від численних робіт суто описового характеру, дисертант вибудував доказову систему на підставі строгих об'єктивних критеріїв тканинної життєздатності. Патогенетична спрямованість дослідження особливо виразно проявляється у застосуванні лазерної доплерівської флоуметрії та фотоплетизмографії: ці методи дозволили не лише констатувати наявність ішемічних порушень, а й здійснити поглиблений аналіз перфузійних можливостей капілярного русла та переконливо довести реальність усунення сладж-синдрому в умовах запропонованої терапії.

Окремого наукового визнання заслуговує цитохімічний розділ роботи. Визначення активності мієлопероксидази, вмісту катіонних протеїнів і результатів НСТ-тесту надало змогу об'єктивно оцінити функціональний стан фагоцитів на субклітинному рівні. Саме завдяки такому ретельному аналізу внутрішньоклітинного метаболізму теоретичне припущення про хронічне імунометаболічне гальмування набуло статусу науково верифікованого факту. Не менш вагомою є морфологічна доказова база: поєднання динамічного

цитоморфологічного моніторингу мазків-відбитків із гістологічним дослідженням біоптатів забезпечило чітку візуалізацію переходу від деструктивних змін до впорядкованого ангіогенезу.

Застосування цифрової комп'ютерної планіметрії та розрахунок інтегральних гематологічних індексів — лейкоцитарного індексу інтоксикації та середнього індексу зрушення — значно підвищили точність дослідження й цілковито унеможливили суб'єктивізм при інтерпретації отриманих даних. Коректна статистична обробка із залученням непараметричних критеріїв у пакеті Statistica гарантує відтворюваність і валідність усіх сформульованих висновків та практичних рекомендацій. Результати дослідження представлені в тексті дисертації в описовій формі та систематизовані у вигляді аналітичних таблиць і графічних матеріалів, що забезпечує наочне відображення динаміки патогенетичних змін і підтримує високий рівень переконливості наукових положень роботи.

**Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість**. Аналізуючи науковий внесок здобувача, слід виокремити кілька принципових положень, що вперше отримали розгорнуте наукове обґрунтування в даній роботі.

На імунологічному рівні особливої уваги заслуговує патогенетична концепція «енергодинамічної блокади» фагоцитів. Пошукачем стверджено, що дефіцит гліколізу є в основі незавершеного фагоцитозу при цукровому діабеті. Принципова наукова цінність цього положення полягає в тому, що воно переносить фокус уваги з бактеріальної агресії на власну метаболічну спроможність імуноцитів хворого.

Автор засвідчує про необхідні умови для повноцінної міграції активованих мурамілпептидами імуноцитів безпосередньо до вогнища інфекції.

Слід відмітити важливість встановленої автором здатності мурамілпептидів стимулювати формування «ніжного сітчастого склерозу». Це дозволяє говорити не просто про швидкість загоєння, а про формування функціонально повноцінної тканини, стійкої до повторної ішемії.

Отримано пошукачем нові дані щодо синергічної взаємодії імуномодуляції та системної вазодилатації, а також вперше обґрунтовано часові параметри цього поєднання, що дало змогу подолати морфофункціональну інертність ранового середовища та суттєво прискорити зміну клітинних фаз запального процесу.

**Практичне значення одержаних результатів.** Практична цінність роботи М.Г. Богачука не викликає жодних сумнівів. Автором запропоновано клінічний алгоритм лікування ранових дефектів на тлі цукрового діабету. Також розроблено та впроваджено алгоритм об'єктивного моніторингу ранового процесу на основі комп'ютерної планіметрії (визначення площі та швидкості регенерації), що дозволяє стандартизувати оцінку ефективності лікування.

Розпрацьована схема імуно-вазоактивної терапії, яка поєднує мурамілпептиди та простагландини, забезпечує синергічний вплив на ішемічний та імунометаболічний компоненти діабетичної ангіопатії.

За матеріалами дослідження визначено діагностичну значущість лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу та фактору форми нейтрофільних гранулоцитів як об'єктивних маркерів для ранньої диференціації рівнів ендогенної інтоксикації та прогнозування динаміки очищення ран.

Оптимізований протокол комплексного лікування хворих на ГЗЗМТ із супутнім ЦД 2 типу дозволив досягти скорочення площі ран на 59,3% вже до 10-ї доби лікування. Медико-економічна ефективність розробленої тактики підтверджена статистично і виражається у достовірному зменшенні середньої тривалості госпіталізації на 6,7 ліжко-дня — з 16,12±2,24 до 9,4±1,31 доби ($p \leq 0,05$).

Методику комплексної імуно-вазоактивної терапії та алгоритм комп'ютерної планіметрії впроваджено в лікувальну практику хірургічних відділень м. Вінниці, Вінницької, Житомирської та Хмельницької областей: КНП МКЛ ШМД м. Вінниці, КНП «Літинська центральна районна лікарня», КНП «Немирівська центральна районна лікарня», КНП «Хмільницька центральна районна лікарня», КНП «Барська центральна районна лікарня», КНП «Іллінецька центральна районна лікарня», «Калинівська центральна районна лікарня», КНП «Шаргородська центральна районна лікарня», КНП «Госпіталь ветеранів війни Житомирської обласної Ради», «Хмельницька обласна лікарня Хмельницької обласної Ради». Теоретичні положення дисертації та практичні рекомендації на їх основі використовуються в навчальному процесі на кафедрах хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова при підготовці студентів 4-го та 6-го курсів і лікарів-інтернів.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні. Автор методично правильно підійшов до вирішення поставлених завдань з використанням сучасних інформативних методів дослідження, з наступною математико-статистичною обробкою одержаних даних із застосуванням пакету прикладних статистичних програм, що забезпечило достовірність та репрезентативність отриманих результатів, а також свідчить про ґрунтовне володіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Наукові положення, висновки, рекомендації базуються на результатах, що були отримані у процесі виконання роботи, достатньо аргументовані і відповідають поставленій меті та завданням дослідження, мають об'єктивний характер і цілком логічні, ґрунтуються на достатньому фактичному матеріалі, витікають із власних результатів.

В 10 актах впровадження викладено результати досліджень Богачука М.Г.

**Загальна характеристика роботи.** Дисертація представлена у вигляді рукопису, викладеного на 236 сторінках друкованого комп'ютерного тексту українською мовою, побудована за класичним сценарієм наукової роботи та містить усі необхідні елементи, такі як анотація українською та англійською мовами, перелік наукових праць здобувача, опублікованих за темою дисертації, вступ, 7 розділів (огляд літератури, матеріали та методи, 5 розділів власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів досліджень, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки).

Дисертація містить 58 рисунків, 37 таблиць, 22 гістограмами. Обсяг і структура дисертації відповідає вимогам Наказу Міністерства освіти і науки України» від 12.01.2017 року №40.

Для аналізу сучасного стану проблеми, аналізу та обговорення результатів дослідження використано достатню кількість літературних джерел: 146 бібліографічних описів, із них – 58 кирилицею та 88 латиницею. Основні результати дисертації висвітлено у 25 наукових працях, з них 9 статей опубліковано у наукових фахових виданнях України, внесених до переліку МОН України (категорії «Б»), 1 стаття у науковому фаховому журналі України

категорії «А», проіндексованому у міжнародній наукометричній базі *Scopus* та 1 стаття у періодичному науковому виданні Республіки Польщі. Також результати дослідження представлені у 14 тезах у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів в Україні та за кордоном. Обсяг і характер публікацій відповідає вимогам Наказу Міністерства освіти ти науки України «Про опублікування результатів дисертації на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук» від 23.09.2019 № 1220 та Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 (зі змінами).

**Оцінка змісту та оформлення дисертації.** Аналізуючи структуру та наповнення вступної частини дисертації слід відзначити її високу методологічну стрункість. Автор демонструє здатність до чіткого та лаконічного формулювання наукової проблеми, де мета дослідження не просто декларується, а логічно випливає з глибокого аналізу існуючих суперечностей у хірургічному лікуванні діабетичних ускладнень. Звертає увагу коректність визначення об'єкта та предмета дослідження, які повністю корелюють із поставленими завданнями. Особливої уваги заслуговує той факт, що автор у вступі чітко окреслює межі наукового пошуку, фокусуючись на патогенетичних аспектах імуноморфогенезу рани. Положення, що виносяться на захист, сформульовані як завершені наукові тези, що мають самостійну теоретичну та прикладну цінність. Загалом, вступна частина роботи дає розуміння про особистий внесок здобувача та апробацію результатів, що свідчить про сформованість автора як самостійного науковця, здатного до комплексного розв'язання актуальних медичних завдань.

**Розділ 1.** Проблема лікування хірургічних ускладнень гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих на цукровий діабет.

Розділ містить 4 підрозділи та присвячений огляду літератури з епідеміології, патогенезу, імунних порушень та сучасних підходів до лікування ранової інфекції при діабеті. Спираючись на дані IDF Diabetes Atlas (11 видання) та моніторингу ВООЗ, автор констатує прогресуюче зростання захворюваності та незадовільні результати лікування. Цінністю розділу є не просте реферування джерел, а виявлення ключового «слабкого місця» — відсутності чітких алгоритмів корекції імунометаболічних розладів на тлі діабетичної нейроангіопатії. Вільне володіння настановами IWGDF та концепціями Armstrong D.G., Lipsky B.A. дозволило автору патогенетично обґрунтувати власну гіпотезу щодо синергійного поєднання таргетної імуномодуляції та системної вазоактивної корекції.

**Розділ 2.** Матеріали і методи дослідження.

Розділ містить 11 підрозділів. Методологічний арсенал дослідження охоплює всі рівні патологічного процесу: лазерну доплерівську флоуметрію та фотоплетизмографію для оцінки капілярної перфузії; цитохімічні методи (мієлопероксидаза, катіонні протеїни, НСТ-тест) для верифікації імунометаболічних порушень; динамічний цитоморфологічний аналіз і гістологічне дослідження біоптатів; цифрову планіметрію ран. Статистична обробка виконана у пакеті Statistica, що забезпечує відтворюваність результатів.

**Розділ 3.** Характеристика обстежених хворих.

Розділ містить 5 підрозділів. Вибірку склали 148 пацієнтів, розподілених методом простої рандомізації на порівнянні групи ($p > 0,05$ за

всіма базовими ознаками). Критерії включення: гнійно-запальні захворювання м'яких тканин, ЦД 2 типу у фазі декомпенсації, вік понад 18 років. Декомпенсований діабет зафіксовано у 72,9% хворих, середній рівень глікемії — 12,58±1,5 ммоль/л, тривалість діабетичного анамнезу — понад 10 років, що об'єктивно свідчить про наявність виражених ангіо- та нейропатій. Всебічний аналіз нозологічної структури, площі та локалізації уражень підтверджує, що розроблена тактика апробована у найбільш прогностично несприятливих умовах. Розділ ілюстрований 15 таблицями та 7 гістограмами.

**Розділ 4.** Результати вивчення патоморфометричного та патоморфофункціонального стану імунокомпетентних клітин крові при гнійно-запальних захворюваннях м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу.

Розділ містить 3 підрозділи. Комплексний аналіз лейкоцитарної формули виявив глибоке пригнічення бактерицидної активності нейтрофілів як основу патогенезу діабетичних ускладнень. Зниження активності мієлопероксидази до 72,0±6,1%, інертність катіонних протеїнів та пригнічення НСТ-тесту підтверджують стан метаболічної імунодепресії. Автор переконливо обґрунтовує феномен «енергодинамічної блокади» нейтрофілів унаслідок дефіциту гліколізу в умовах гіперглікемії, що пояснює інертність «кисневого вибуху» та незавершений фагоцитоз. Провідним фактором прогресування ускладнень визначено оксидативний стрес як джерело аутоімуноагресії. Розділ ілюстрований 4 таблицями та 3 гістограмами.

**Розділ 5.** Результати патоморфологічного вивчення ранового процесу у хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин.

Цитоморфологічний моніторинг підтвердив, що запропонований алгоритм забезпечує перехід до регенераторного типу цитограм вже на 3–5-ту добу — на 4 доби швидше, ніж у контролі. Гістологічно в основній групі верифіковано формування «ніжного сітчастого склерозу» на противагу грубому рубцю в контрольній, що прогностично вигідніше з огляду на збереження трофічного ресурсу тканин при діабеті. Розділ ілюстрований 23 мікрофотографіями цитограм та гістологічних препаратів.

**Розділ 6.** Результати вивчення локальної мікроциркуляції у хворих з гнійно-деструктивними процесами м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу.

За допомогою лазерної доплерівської флоуметрії та фотоплетизмографії об'єктивізовано стан капілярної перфузії та механізмів регуляції судинного тонусу. Автор доводить, що без ліквідації капілярного сладж-синдрому локальна імунокорекція втрачає ефективність через неможливість доставки ефекторних клітин до вогнища інфекції. Створення «перфузійного коридору» вазодилататором підтверджено зниженням коефіцієнта асиметрії кровотоку до 1,19±0,12, що є інструментальним фундаментом для реалізації імуномодулюючого компонента терапії. Розділ ілюстрований 7 таблицями та 2 гістограмами.

**Розділ 7.** Обґрунтування та клініко-лабораторна оцінка ефективності застосування розробленої схеми комплексного лікування пацієнтів із гнійно-запальними процесами м'яких тканин на тлі цукрового діабетуРозділ містить

7 підрозділів і є кульмінаційним. Порівняльний моніторинг основної та контрольної груп підтвердив високу ефективність мультимодальної стратегії за всіма параметрами:

Розділ містить 12 порівняльних таблиць та 26 ілюстративних рисунків, серед яких особливу доказову цінність мають мікрофотографії гістологічних препаратів.

**Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження».**

У розділі автор демонструє здатність до глибокого наукового аналізу та синтезу. Рецензент відзначає високий рівень дискусії, де Богачук М.Г. проводить логічні паралелі між власними результатами та світовими даними. Саме в цьому розділі дисертант за зведеним аналізом дисертаційних результатів дослідження остаточно доводить синергізм імуновазоактивної терапії, пояснюючи, як розблокування мікроциркуляції "відкриває шлях" для мурамілпептидів. Таке узагальнення свідчить про повну зрілість автора як науковця, здатного бачити проблему комплексно: від субклітинного рівня до системного клінічного ефекту.

Сформульовані в дисертації **висновки** (у кількості 6) є логічним підсумком проведеної роботи, які випливають із отриманих результатів, мають чітке наукове обґрунтування та дають вичерпні відповіді на всі поставлені завдання.

**Практичні рекомендації** мають виражене прикладне спрямовування; вони є конкретними, методично доступними та спрямовані на реальне покращення результатів лікування хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин тлі цукрового діабету 2 типу. Рекомендації повною мірою відображають новизну дослідження та вже знайшли своє підтвердження в актах впровадження у практичну охорону здоров'я

Список використаних джерел (у кількості 146 найменувань) оформлений згідно з діючими стандартами. Рецензент відзначає високу питому вагу сучасних праць, що індексуються у міжнародних базах Scopus та Web of Science, що свідчить про обізнаність автора зі світовими тенденціями в хірургії.

Додатки до дисертації логічно доповнюють основний текст, містять необхідні ілюстративні матеріали (акти впровадження), що значно підвищує рівень довіри до результатів та підкреслює методичну педантичність здобувача

За результатами перевірки дисертаційна робота Богачука М.Г. не містить виявлених текстових та інших запозичень та має 93,9% унікальності тексту.

**Дискусійні питання та зауваження щодо змісту дисертації.** Позитивно оцінюючи дисертаційну роботу Богачука Максима Григоровича, яка характеризується високим науковим рівнем та обґрунтованістю, вважаємо за необхідне в порядку наукової дискусії висловити певні запитання та побажання:

1. Зі змісту 5-го розділу дисертації стає очевидним якісна зміна структури регенерату. Проте, цікаво почути думку автора: чи вважає він за доцільне застосування розробленого імуновазоактивного алгоритму як методу передопераційної підготовки перед проведенням реконструктивних пластичних операцій на стопі у пацієнтів із великими рановими дефектами?
2. У роботі представлено результати використання системної вазодилатації. Чи розглядалася автором можливість поєднання запропонованої схеми з методами місцевого фізичного впливу (наприклад, вакуум-терапією) для підсилення локальної перфузії у найбільш критичних випадках?

Висловлені зауваження мають переважно дискусійний характер, не применшують наукової цінності дослідження та не впливають на загальну високу позитивну оцінку роботи.

**Висновок.** Дисертаційна робота Богачука Максима Григоровича на тему «Імунокорекція мурамілпептидного ряду в комплексному лікуванні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих з цукровим діабетом», яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія, 22 Охорона здоров'я, є завершеною, самостійно виконаною науково-дослідною роботою, яка містить теоретичне узагальнення результатів і нове рішення актуального наукового завдання з покращення результатів лікування хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі цукрового діабету. За своєю актуальністю, науково-теоретичним рівнем, обґрунтованістю наукових положень, висновків і практичних рекомендацій повністю відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 (із змінами), а також вимогам Наказу МОН України від 12.01.2017 р. № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації».

Здобувач Богачук Максим Григорович має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – Хірургія.

**Офіційний опонент:**

доктор медичних наук, професор,

заслужений діяч науки і техніки України,

завідувач кафедри хірургії ФПО

Тернопільського національного

медичного університету

імені І. Я. Горбачевського МОЗ України **Ігор ДЗЮБАНОВСЬКИЙ**

Особистий підпис _____

завіряю

Заступник ректора з кадрових питань

Тернопільського національного

медичного університету