

Н.М. Ризюк
М.Д. Ризюк

Івано-Франківський національний
медичний університет,
Івано-Франківськ, Україна

Надійшла: 08.09.2025

Прийнята: 16.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.129-136>

УДК: 616.5-002-085.37:546.26

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ОКСИДУ ГРАФЕНУ У ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНИХ РАН (експериментальне дослідження)

Ryziuk N.M.  , Ryziuk M.D.   The potential of graphene oxide in the treatment of experimental chronic wounds.

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

ABSTRACT. Despite numerous studies, the issue of wound healing remains highly relevant in global medical practice due to the need for accessible and effective agents that accelerate this process. Therefore, the **aim** of our study was to evaluate the effectiveness of using graphene oxide in the treatment of experimental chronic wounds in rats compared to traditional methods. **Methods.** The study was conducted on 60 Wistar rats weighing 150–200 g, which were equally divided into six groups: in group 1, a paraffin mesh dressing was applied to the wound defect; in group 2, a polyurethane sponge; in group 3, a hydrogel dressing; in group 4, graphene oxide combined with a paraffin mesh dressing; in group 5, graphene oxide + polyurethane sponge; in group 6, graphene oxide + hydrogel dressing. Tissue samples were collected on days 3, 6 and 9. **Results.** Planimetric assessment on day 3 of wound healing demonstrated the smallest wound defect area was in group 4. In all groups, absence of epidermis and scab formation in the defect zone were noted. With traditional treatment methods, skin layers were not differentiated, and necrotic tissue infiltrated with segmented neutrophils was present beneath the scab. In contrast, the use of graphene oxide accelerated wound closure and improved the histological pattern at the defect site. The relative stromal edema area in groups 4–6 decreased by 10–15.6% compared to groups 1–3, accompanied by an increase in the relative granulation tissue area by 6–12 % and the relative dermal vascular area by 6–8.6%. By day 9, epithelialization predominated in all groups. In group 4, the wound defect area was the smallest among all treatment groups and twice as small as in group 1. Notably, the relative stromal edema area markedly decreased. **Conclusions.** Already by day 3, graphene oxide demonstrated a positive effect in groups 4–6 compared with traditional treatments. This trend intensified by day 9, with the most favorable outcomes observed following the combined application of paraffin mesh dressing and graphene oxide. This combination significantly accelerated wound epithelialization, normalized cutaneous microcirculation, and enhanced reparative processes, as evidenced by the smallest wound defect area among all treatment groups and the greatest reduction in the relative stromal edema area, accompanied by increases in the relative granulation tissue area and the relative dermal vascular area.

Key words: graphene oxide, skin, chronic wounds, histology.

Ryziuk NM, Ryziuk MD. [The potential of graphene oxide in the treatment of experimental chronic wounds]. *Morphologia*. 2025;19(3):129-36. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.129-136>

 Ryziuk N.M. 0000-0003-0364-666X;  Ryziuk M.D. 0000-0002-4235-9834

 nryziuk@ifnmu.edu.ua; mrezuk@ifnmu.edu.ua

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Незважаючи на значну кількість досліджень, проблема загоєння ран і надалі залишається актуальною у світовій медичній практиці. За сучасними даними ВООЗ, у 11 % пацієнтів після оперативних втручань на ранових поверхнях розвиваються інфекційні ускладнення [1]. Згідно з прогнозами Центру з контролю та профілактики захворювань США, до 2050 року смертність від інфекційних агентів перевищить показники онкологічної патології та може становити понад 10 мільйонів випадків на рік [2].

У зв'язку з цим ведеться пошук економічно доступних засобів, здатних ефективно впливати на процеси загоєння ран. Особливу увагу приділяють наноматеріалам на основі полімерів, ліпідів, целюлози, діоксиду кремнію тощо [3]. Водночас важливою групою перспективних засобів є наночастинки металів, які сприяють репаративним процесам та проявляють активність проти антибіотикорезистентних штамів бактерій [4].

Відповідно до сучасних вимог і патогенетичних стадій розвитку раневого процесу для його лікування використовують комплексний підхід.

Тому метою нашого дослідження було оцінити ефективність використання оксиду графену при лікуванні експериментальних хронічних ран у щурів порівняно з традиційними методами.

Матеріал і методи

Дослідження проведено на 60 лабораторних білих щурах лінії Wistar з масою 150 - 200 г, які перебували в умовах віварію, зі сталими показниками температури, вологості повітря та освітлення. Робота виконана згідно положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей», «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених I Національним конгресом з біоетики (2001), Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» згідно з директивою Ради ЄС 2010/63/EU з питань захисту тварин, які використовуються з науковою метою [5, 6].

Для створення експериментальної моделі хронічної рани, в усіх піддослідних тварин використана методика шинкування країв рани за допомогою адгезивних силіконових шин. [7].

Тварин порівну поділили на 6 груп: у 1-й групі на раневий дефект накладали парафінову сітку; у 2-й – поліуретанову губку; у 3-й – гідрогелеву пов'язку; у 4-й – наносили 2 мг суспензії графену оксиду і накладали парафінову сітку; у 5-й – наносили 2 мг суспензії графену оксиду і накладали поліуретанову губку; у 6-й – наносили 2 мг суспензії графену оксиду і накладали гідрогелеву пов'язку. Перев'язки проводили на 3-тю, 6-ту та 9-ту добу експерименту.

Планіметричне дослідження ран виконували шляхом фотографування ушкоджених ділянок шкіри з мікролінійкою відразу після нанесення

рани, а також на 3-тю, 6-ту та 9-ту добу. Обчислення площі ранового дефекту (мм²) та площі некротичних мас (%) проводили з використанням універсальної програми ImageJ software [8].

Виведення тварин з експерименту здійснювали шляхом передозування наркозу. Забір матеріалу проводили висікаючи шкірні рани, які фіксували в 10%-му нейтральному формаліні і заливали в парафінові блоки за стандартною методикою. Використовували гістологічний метод (забарвлення гематоксиліном та еозиним) [9].

Для морфометричних досліджень використовували фотографії гістологічних зрізів (поле зору світлового мікроскопа Leica DM 750 фотографували за допомогою цифрової CCD – камери із розширенням 1200x1600 і зберігали у форматі tif). Морфометрію здійснювали за допомогою програми ImageJ версії 1.47t. Морфометрично досліджували відносну площу стромального набряку (ВПСН), відносну площу судин дерми (ВПСД) та відносну площу грануляційної тканини (ВПГТ) [10].

Комп'ютерне опрацювання даних проводилося за допомогою статистичного пакета StatSoft.Inc; Tulsa, OK, USA; Statistica 12. Вибіркові параметри, наведені далі в таблицях і тексті, мають такі позначення: М – вибіркова середня, SD – стандартне відхилення, n – об'єм вибірки (чисельність групи, яка аналізується), p – досягнутий рівень статистичної значущості.

Результати та їх обговорення

На 3-тю добу при дослідженні планіметричних показників загоєння ран із застосуванням парафінової сітки без суспензії графену оксиду, площа ранового дефекту становила (17,3±1,2) мм², тоді як площа некротичних мас займала (21,47±1,18)% (табл. 1).

Таблиця 1
Планіметричні показники площі ранового дефекту (мм²) та некротичних мас (%) у різні терміни по групах експерименту

Терміни експерименту (доба)	Групи дослідження	Площа ранового дефекту (мм ²)	Площа некротичних мас (%)
3 доба	1	17,3±1,2	21,47±1,18
	2	21,1±1,8	22,78±1,21
	3	24,3±1,7	21,84±1,34
	4	14,8±0,8*	20,03±1,76*
	5	20,7±1,7*	19,49±1,34*
	6	20,0±1,5*	19,87±1,98*
9 доба	1	11,8±1,3 [#]	18,57±1,46 [#]
	2	19,0±1,8 [#]	19,43±1,43 [#]
	3	16,7±1,5 [#]	17,21±1,64 [#]
	4	6,9±0,7* [#]	18,15±1,23* [#]
	5	14,0±1,4* [#]	18,21±1,33* [#]
	6	12,3±1,2* [#]	17,01±1,67 [#]

Примітки: *p<0,05 – статистично вірогідна різниця між групами з комплексним лікуванням і традиційним в межах одного терміну спостереження; [#] p<0,05 – статистично вірогідна різниця між однаковими групами у різні терміни спостереження.

При гістологічному дослідженні у дефекті відмічається відсутність епідермісу, формування струпа. Шари шкіри в цій ділянці не диференціюються. Під струпом ще спостерігаються ознаки запалення, некротичні маси інфільтровані сегментоядерними лейкоцитами з утворенням лейкоцитарно-некротичного шару. Крім того, лейкоцити скопичувалися у вигляді «валу», відмежовуючи некротичні тканини від здорових. У дермі можна зустріти набрякові зміни у волокнах, із значним периваскулярним набряком. набряк спостерігався навколо волосяних фолікулів (рис. 1).

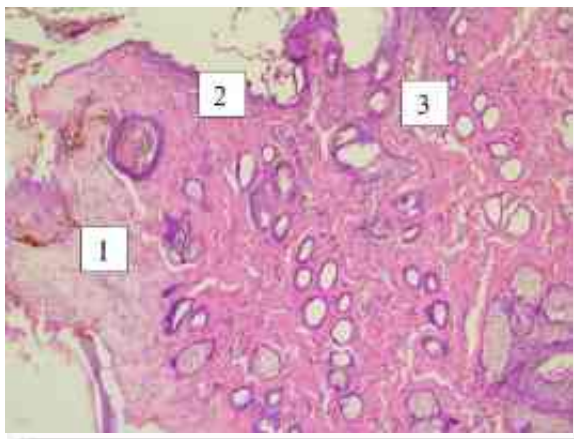


Рис. 1. Гістологічна будова ділянки рани при використанні пов'язки з парафіновою сіткою на 3 добу експерименту. Забарвлення гематоксилін і еозин. $\times 200$. Позначення: 1 – запальна інфільтрація; 2 – злучення епітелію; 3 – набряк дерми.

Зберігалися дрібні крововиливи навколо волосяних фолікулів. ВПСН становила $(23,78 \pm 5,45)\%$, ВПГТ – $(2,72 \pm 0,47)\%$. В кровоносних судинах відмічається набряклість стінки зі

значним звуженням просвіту. Однак в деяких ділянках видно повнокровні судини різного діаметру, оточених молодими колагеновими волокнами. ВПСД становив $(7,89 \pm 0,32)\%$. У глибоких шарах відмічались набрякові зміни з вогнищевими крововиливами. Також були помітно змінені м'язові волокна з явищами лізису ядер. Сполучна тканина з ознаками набряку. На дні рани та по краях можна зауважити інфільтрацію клітинами макрофагально-фагоцитарного ряду, тобто з'являються ознаки переходу до фази проліферації. При цитологічному дослідженні серед клітин нами виявлено значну кількість нейтрофільних лейкоцитів $(93,67 \pm 2,48)\%$. Також в цей термін дослідження нараховується $(3,56 \pm 0,13)\%$ лімфоцитів. З'являються поодинокі макрофаги $(2,47 \pm 0,18)\%$. Про початок формування грануляційної тканини свідчить наявність в рані поодиноких ендотеліоцитів $(0,49 \pm 0,55)\%$ (рис. 2). По краях рани відмічається помірне зростання активності ядер епітеліальних клітин в базальному шарі та їх початкова міграція до центру рани.

При дослідженні раневого процесу під час накладання поліуретанової губки без використання суспензії графену оксиду картина майже ідентична з попередньою групою дослідження. Площа дефекту становила $(21,1 \pm 0,18)$ мм², площа некротичних мас займала $(22,78 \pm 1,21)\%$.

Гістологічно в дефекті також відмічається формування струпа. Під струпом ще спостерігаються ознаки запалення з інфільтрацією лейкоцитами. Кількість нейтрофільних лейкоцитів становить $(94,89 \pm 2,56)\%$, кількість лімфоцитів – $(3,84 \pm 0,35)\%$. В ділянці рани та маргінально також видно макрофаги. Їх кількість – $(1,97 \pm 0,23)\%$. З'являються поодинокі ендотеліоцити $(0,34 \pm 0,67)\%$ (див. рис. 2).

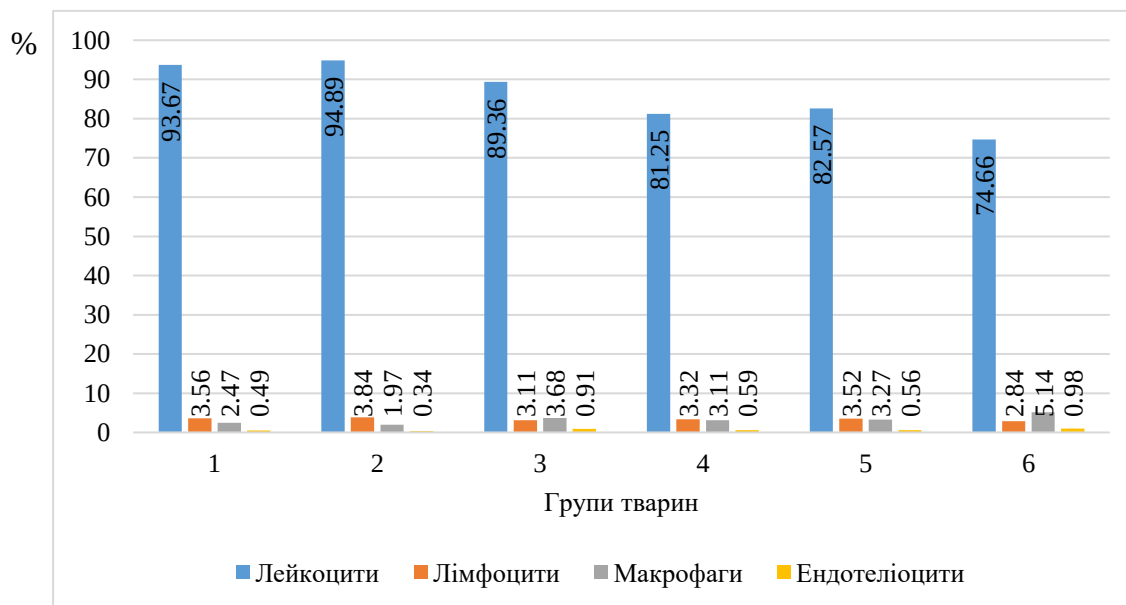


Рис. 2. Зміна кількості лейкоцитів, лімфоцитів, макрофагів, ендотеліоцитів у клітинному пулі раневої поверхні щура в різних групах дослідження на 3 добу експерименту.

По краях рани відмічається значна активність ядер епітеліальних клітин в базальному шарі та їх міграція до центру рани. В дермі ще відмічається набряклість сполучної тканини та периваскулярний набряк з дрібними вогнищами крововиливів (рис. 3). Однак вже можна бачити повнокрівні судини, що свідчить про початок регенеративних процесів. ВПСН становила $(25,43 \pm 4,43)\%$, ВПГТ – $(2,76 \pm 0,67)\%$, ВПСД – $(7,13 \pm 0,74)\%$ (табл. 2).

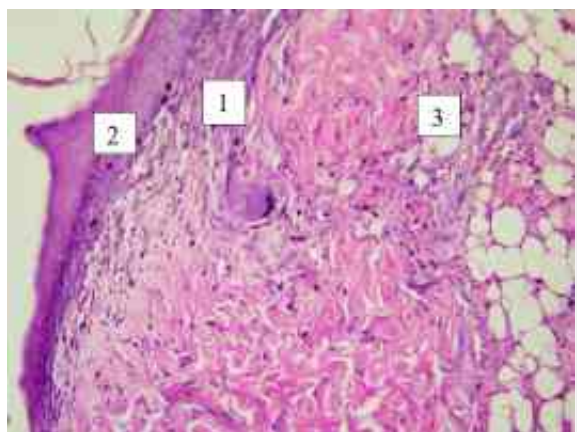


Рис. 3. Гістологічна будова раневого дефекту на 3 добу експерименту при використанні поліуретанової губки. $\times 200$. Позначення: 1 – лейкоцитарна інфільтрація; 2 – епітелій; 3 – набряк дерми.

При наступній фазі дослідження з використанням гідрогелевої пов'язки, як основного фактору для заживлення ран, не застовуючи графен,

ми відмітили дещо іншу візуальну і гістологічну картину. Площа раневого дефекту була дещо більшою, порівнюючи з попередніми групами і становила $(24,3 \pm 1,7)$ мм² (див. табл. 1), тоді як площа некротичних мас статистично вірогідно не відрізнялась від 1-ї групи ф становила $(21,84 \pm 1,34)\%$.

Гістологічно в зоні раневого дефекту зберігався гнійно-некротичний вміст, з інфільтрацією лейкоцитарно-лімфоцитарним пулом та набряклими навколишніми тканинами, що різко виступали по краях рани та над струпом (рис. 4). На поверхні рани відмічалася ще значна кількість лейкоцитів, (див. рис.2). Також мікроскопічно дещо знизилось число лімфоцитів. Під некротичними масами з'явилася певна кількість макрофагально-гістоцитарних елементів. Кількість макрофагів зростала до $(3,68 \pm 0,87)\%$, ендотеліоцитів – до $(0,91 \pm 0,45)\%$. ВПСН дещо знижувалася, порівняно з попередніми групами і становила $(23,14 \pm 3,25)\%$, а значення показників ВПГТ і ВПСД навпаки зросли до $(3,06 \pm 0,98)\%$, $(7,98 \pm 0,32)\%$ відповідно (див. табл. 2).

При проведенні етапу експерименту по заживленню ран із використанням парафінової сітки з додаванням суспензії графену оксиду, ми могли спостерігати дещо іншу картину з вираженим зменшенням площі раненого дефекту до $(14,8 \pm 0,8)$ мм² та площі некротичних мас до $(20,03 \pm 1,76)\%$, що на 14,4 % і 6 % є нижчою від відповідних показників попередньої групи експерименту з застосуванням парафінової сітки (див. табл. 1). При цьому площа раневого дефекту була найменшою серед всіх досліджуваних груп.

Таблиця 2
Показники відносної площі стромального набряку (ВПСН), відносної площі судин дерми (ВПСД), відносної площі грануляційної тканини (ВПГТ) у різні терміни по групах експерименту

Терміни експерименту (доба)	Групи дослідження	ВПСН (%)	ВПГТ (%)	ВПСД (%)
3 доба	1	$23,78 \pm 5,45$	$2,72 \pm 0,47$	$7,89 \pm 0,32$
	2	$25,43 \pm 4,43$	$2,76 \pm 0,67$	$7,13 \pm 0,74$
	3	$23,14 \pm 2,25$	$3,06 \pm 0,98$	$7,98 \pm 0,32$
	4	$20,06 \pm 5,45^*$	$3,50 \pm 0,76$	$8,37 \pm 0,51^*$
	5	$22,85 \pm 5,83^*$	$2,99 \pm 0,34$	$7,64 \pm 0,76^*$
	6	$20,28 \pm 4,76^*$	$3,24 \pm 0,98^*$	$8,57 \pm 0,34^*$
9 доба	1	$18,78 \pm 4,74^{\#}$	$3,20 \pm 0,38^{\#}$	$9,82 \pm 0,32$
	2	$20,81 \pm 5,15^{\#}$	$3,15 \pm 0,34$	$9,92 \pm 0,38$
	3	$18,73 \pm 5,65^{\#}$	$3,29 \pm 0,64$	$10,54 \pm 0,75^{\#}$
	4	$14,15 \pm 5,34^{* \#}$	$6,04 \pm 0,37^{* \#}$	$11,61 \pm 0,62^{\#}$
	5	$15,01 \pm 5,15^{* \#}$	$5,04 \pm 0,34^{* \#}$	$11,32 \pm 0,38^{* \#}$
	6	$14,23 \pm 4,45^{* \#}$	$6,35 \pm 0,67^{* \#}$	$11,57 \pm 0,81^{\#}$

Примітки: * $p < 0,05$ – статистично вірогідна різниця між групами з комплексним лікуванням і традиційним в межах одного терміну спостереження; # $p < 0,05$ – статистично вірогідна різниця між однаковими групами у різні терміни спостереження.

При використанні поліуретанової губки з одночасним нанесенням суспензії оксиду графену, вищеописані показники також зменшувалися на

8,67% і 7,32% порівняно з попередньою групою дослідження з використанням губки.

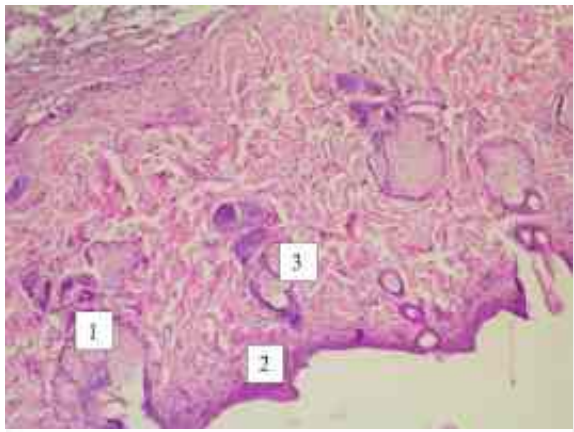


Рис. 4. Гістологічна будова раневого дефекту на 3 добу експерименту при використанні гідрогелевої пов'язки. $\times 200$. Позначення: 1 – запальна інфільтрація; 2 – скупчення базаліоцитів; 3 – набряк дерми.

При проведенні експериментального нанесення гідрогелевої пов'язки з одночасним застосуванням суспензії графену оксиду площа раневого дефекту зменшувалася до $(20,0 \pm 1,5) \text{ мм}^2$, що є на 17,7% меншою від попереднього показника з використанням тільки гідрогелю. Площа некротичних мас зменшується на 9,03%, порівняно з 3-ю групою.

Гістологічно у 4-6 групах все ще відмічається значна інфільтрація лімфоцитарно-нейтрофільним пулом в усіх групах дослідження. Кількість нейтрофільних лейкоцитів залишається великою, однак спостерігається тенденція до деякого спадіння (на 13,26% відповідно до першої групи дослідження, на 12,98% порівняно з другою групою та на 16,45% порівнюючи з третьою групою) (див. рис. 1). Також нараховується дещо менше лімфоцитів відповідно на 6,73%, 8,12%, 8,78%. Залишається вираженим нейтрофільно-лімфоцитарний вал, який відмежовує здорову тканину. Порівняно з попередніми групами дослідження активність ядер епітеліальних та базальних клітин є досить високою (рис. 5). Зростає кількість макрофагів до $(3,11 \pm 0,57)\%$ в першій експериментальній групі, $(3,27 \pm 0,17)\%$ – в другій групі та $(5,14 \pm 0,31)\%$ – у третій. Кількість ендотеліоцитів навпаки зростає до $(0,56 \pm 0,28)\%$, $(0,56 \pm 0,57)\%$ і $(0,987 \pm 0,34)\%$ відповідно до попередніх дослідних груп. В дермі відмічається ще значні набрякові зміни колагенових волокон з вогнищевими крововиливами та периваскулярним набряком. Показники ВПСН у 4-6 групах знижувалася на 15,6 %, 10,1%, 12,3%, порівняно з попередніми групами з одночасним зростанням показників ВПГТ на 12%, 8,4%, 6,1% і ВПСД на 6,1%, 7,1% та 8,6% (див. табл. 2), що свідчить про початкові регенераторні процеси в ранах.

На 9 добу в усіх групах експерименту переважають епітелізуючі процеси. Особливо хороша регенерація відмічається при поєднаному викори-

станні наночастинок графену з парафіновою сіткою. У даній групі дослідження площа раневого дефекту скорочується на 41,5% порівняно з 1-ю групою і є найменшою серед всіх досліджуваних груп (див. табл. 1). Одночасно з даним показником найбільше зменшується площа некротизованої тканини, проте статистично значуще не відрізняється від 6-ї групи (див. табл.1).

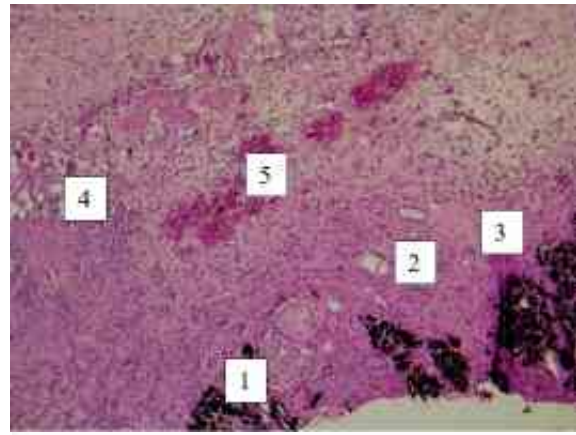


Рис. 5. Гістологічна будова раневого дефекту на 3 добу експерименту при використанні гідрогелевої пов'язки в комплексі з суспензією графену оксиду. $\times 200$. Позначення: 1 – включення наночастинок графену; 2 – запальна інфільтрація; 3 – скупчення активних базаліоцитів; 4 – набряк дерми; 5 – вогнищеві крововиливи.

У поверхневих шарах шкіри значно знижуються набрякові процеси, що свідчить про поступове відновлення гемодинаміки. Особливо знижується показник ВПСН при застосуванні гідрогелевої пов'язки і оксиду графену та парафінової сітки і оксиду графену (див. табл. 2). Про посилення репаративних процесів свідчить зменшення некрозу тканин та розвиток значної кількості грануляційної тканини. В даних групах дослідження ВПГТ зріс майже вдвічі (див.табл. 2) порівняно як з попередніми термінами, так і з вищеописаними групами експерименту на 9 добу. Одночасно про позитивне заживлення ран свідчить майже відсутність нейтрофільно-лімфоцитарної реакції, з переважанням макрофаго-гістоцитарного пулу клітин (рис. 6). У грануляційній клітині можна побачити велику кількість фібробластів. З периферичної частини рани відбувається значна епітелізація, внаслідок чого над раною формується тонкий епітеліальний шар (рис. 7). В судинах шарів шкіри нормалізується кровообіг, внаслідок чого поновлюється судинний рисунок.

Результати нашого дослідження показали, що заживлення ран проходить відповідно до класичного варіанту, згідно з яким загоєння гострої рани являє собою складний динамічний процес, що складається з чотирьох основних послідовних регульованих декількома факторами етапів: гемостаз, запалення, проліферації та ремоделювання [11]. Однак перебіг цих фаз суттєво відрізняється

залежно від методу лікування. Так, за результатами нашого планіметричного аналізу, площа рани швидше зменшувалася у випадках, коли поряд із традиційними методами (парафінова сітка, поліуретанова губка, гідрогелева пов'язка) застосовувалася суспензія оксиду графену. Найбільш

виражений ефект спостерігався при комбінованому використанні парафінової сітки та наночастинок графену: у цієї групи відмічалася значне зменшення площі ранової поверхні.

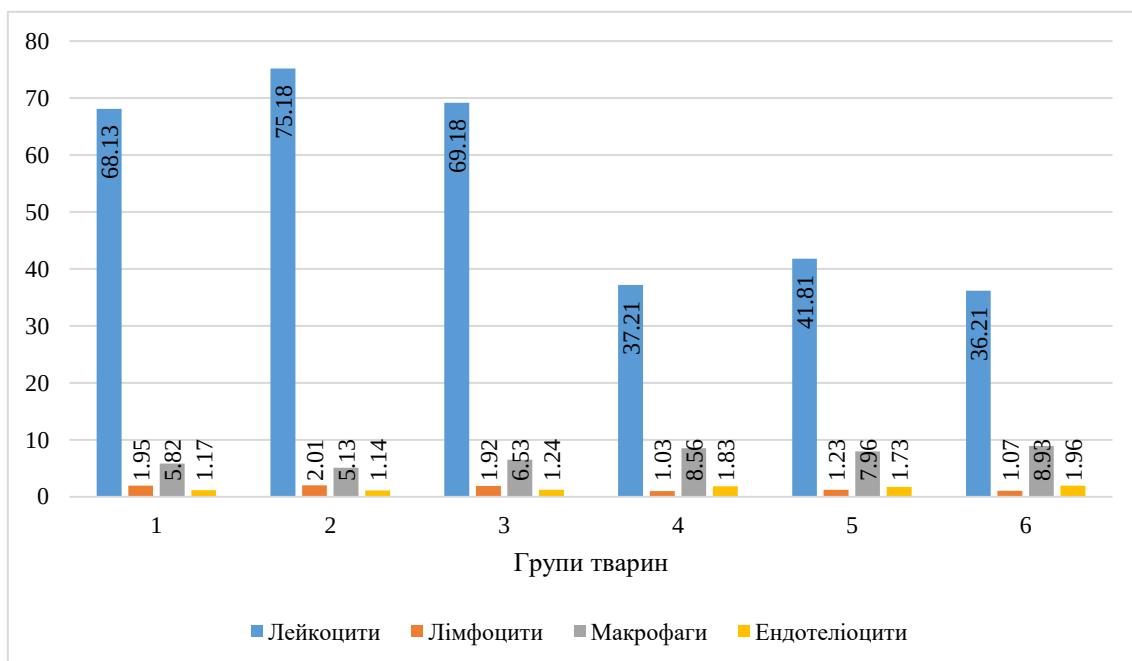


Рис. 6. Зміна кількості лейкоцитів, лімфоцитів, макрофагів, ендотеліоцитів в клітинному пулі ранової поверхні щура в різних групах дослідження 9 добу експерименту.

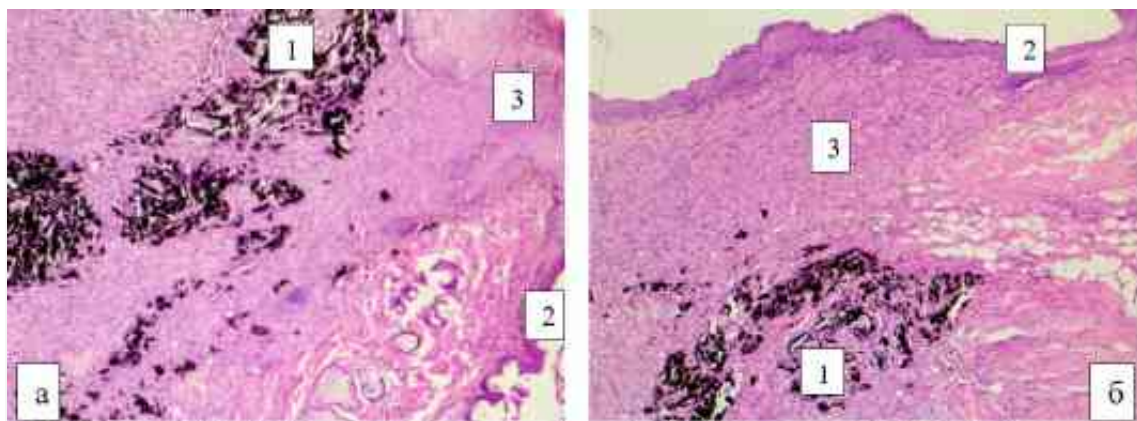


Рис. 7. Гістологічна будова ранового дефекту на 9 добу експерименту при поєднаному використанні суспензії оксиду графену та парафінової сітки (а), оксиду графену і гідрогелевої пов'язки (б). Зб.: а-б) $\times 200$. Позначення: 1 – включення наночастинок графену; 2 – епітеліальний шар; 3 – грануляційна тканина.

Гістологічно на ранніх етапах (3-тя доба) в ранах виявлялися сегментоядерні лейкоцити, які є основними клітинами запальної відповіді. Запалення розпочиналося з активації системи комплементу та класичного каскаду, що сприяло інфільтрації рани поліморфноядерними лейкоцитами. Вони мігрували в зону пошкодження протягом 24–48 годин після травми під дією кількох агентів

(C5a, тромбоцитарні фактори, форміл-метіонілпептиди бактерій, TGF- β) [12]. Завдяки діapedезу ці клітини проникали з кровоносного русла в навколишні тканини, де активно фагоцитували бактерії та продукти тканинного розпаду, руйнуючи їх лізосомними ферментами та активними формами кисню [13]. Нейтрофіли забезпечували первинне очищення рани, а за ними прибували моноцити, що диференціювалися у макрофаги. Останні не

лише фагоцитували сторонні частинки та некротизовані клітини, але й виділяли TGF- β та інші цитокіни, стимулюючи міграцію фібробластів і епітеліоцитів у зону ушкодження [14].

У пізні терміни (9-та доба) у всіх групах переважали процеси епітелізації, проте найкращі результати спостерігалися за комбінованого використання парафінової сітки та оксиду графену, гідрогелевої пов'язки і оксиду графену. Епітелізація включала відшарування, міграцію, проліферацію та диференціювання клітин епітелію. Медіаторами, що стимулювали ці процеси, виступали фактори росту EGF, KGF і TGF- α [15]. Проліферативну активність виявляли лише клітини базального шару, а міграція тривала доти, доки клітини не формували суцільний шар. Важливу роль у цьому процесі відігравали матриксні металопротеїнази: MMP-2 і MMP-9, що руйнували колаген IV та VII типів; MMP-1, який забезпечував рух клітин крізь мережу колагену I та III типів; стромелізини-1 і -2, які полегшували міграцію крізь фібронектин, ламініни й глікозаміноглікани [16-17]. Єдиним фактором росту, який прискорював дозрівання шарів епітелію, був TGF- β [18].

Підсумок

Уже 3-я доба демонструє позитивний ефект оксиду графену в 4-6 групах спостереження порівняно з традиційними методами лікування. Ця тенденція наростає до 9-ї доби спостереження,

проте найкращі результати спостерігалися за умови комбінованого використання парафінової сітки та оксиду графену. Таке поєднання значно пришвидшує епітелізацію рани, нормалізує кровообіг в шкірі та посилює репаративні процеси в ній, що підтверджується найменшою серед всіх досліджуваних груп площею дефекту ранової поверхні та найбільшим зниженням відносної площі стромального набряку та тлі зростання відносної площі грануляційної тканини і відносної площі судин дерми.

Перспективи подальших досліджень

Подальше вивчення особливостей молекулярних механізмів впливу оксиду графену на регенерацію шкіри за різних типів лікування дозволить глибше зрозуміти їхній лікувальний ефект та розробити критерії найбільш оптимального лікування хронічних ран з залежності від типу та величини раневого дефекту.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Джерела фінансування

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної теми «Комплексне лікування хірургічних захворювань із врахуванням індивідуалізованого підходу до пацієнта» (номер державної реєстрації 0121U111666).

Літературні джерела References

1. Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection [Internet]. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2018. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/277399>.
2. O'Neill J. Antimicrobial resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. In Wellcome Collection; UK Government: London, UK, 2014. Available from: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf
3. Stoica AE, Chircov C, Grumezescu AM. Nanomaterials for Wound Dressings: An Up-to-Date Overview. *Molecules*. 2020;25(11):2699. doi: 10.3390/molecules25112699.
4. Wang W, Lu KJ, Yu CH, Huang QL, Du YZ. Nano-drug delivery systems in wound treatment and skin regeneration. *J Nanobiotechnology*. 2019;17(1):82. doi: 10.1186/s12951-019-0514-y.
5. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe. 1986; 123:52. Available from: <https://rm.coe.int/168007a67b>
6. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes. *Off J Eur Union*. 2010;53(L276):33–79. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF>.
7. Grada A, Mervis J, Falanga V. Research Techniques Made Simple: Animal Models of Wound Healing. *Journal of Investigative Dermatology*. 2018;138:2095e2105. doi: 10.1016/j.jid.2018.08.005.
8. Wanchai A, Supaporn P, Suchanya P. Comparison of Three Wound Area Measurement Methods: Photoshop, ImageJ, and Visitrak. *The Royal Thai Army Nurses Journal*. 2018;19(3):284-93.
9. Suvana SK, Layton C, Bancroft GD. (Eds.) Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques, 8th Edition. Elsevier; 2019. 558 p. doi: 10.1016/B978-0-7020-6864-5.00008-6.
10. Myronov P, Bugaiov V, Holubnycha V, Sikora V, Deineka V, Lyndin M, Opanasyuk A, Romaniuk A, Pogorielov M. Low-frequency ultrasound increase effectiveness of silver nanoparticles in a purulent wound model. *Biomed Eng Lett*. 2020; 10(4):621-31. doi: 10.1007/s13534-020-00174-5.
11. Shiroky J, Lillie E, Muaddi H, Seigny M, Choi WJ, Karanicolas PJ. The impact of negative pressure wound therapy for closed surgical incisions

on surgical site infection: A systematic review and meta-analysis. *Surgery*. 2020;167(6):1001-9. doi: 10.1016/j.surg.2020.01.018.

12. Baiu I, Staudenmayer K. Necrotizing Soft Tissue Infections. *JAMA*. 2019;321(17):1738. doi: 10.1001/jama.2019.2007.

13. Tubre DJ, Schroeder AD, Estes J, Eisenga J, Fitzgibbons RJ Jr. Surgical site infection: the "Achilles Heel" of all types of abdominal wall hernia reconstruction. *Hernia*. 2018;22(6):1003-13. doi: 10.1007/s10029-018-1826-9.

14. Javed AA, Teinor J, Wright M, Ding D, Burkhart RA, Hundt J, et al. Negative Pressure Wound Therapy for Surgical-site Infections: A Randomized Trial. *Ann Surg*. 2019;269(6):1034-40. doi: 10.1097/sla.0000000000003056.

15. Enoch S, Price PE. Cellular, molecular and biochemical differences in the pathophysiology of

healing between acute wounds, chronic wounds and wounds in the aged. *World Wide Wounds*. 2004. Available from: <https://orca.cardiff.ac.uk/id/eprint/31867>.

16. Landén NX, Li D, Ståhle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(20):3861-85. doi: 10.1007/s00018-016-2268-0.

17. Johnson-Jahangir H, Agrawal N. Perioperative Antibiotic Use in Cutaneous Surgery. *Dermatol Clin*. 2019;37(3):329-40. doi: 10.1016/j.det.2019.03.003.

18. Chen L, Zheng Q, Chen X, Wang J, Wang L. Low-frequency ultrasound enhances vascular endothelial growth factor expression, thereby promoting the wound healing in diabetic rats. *Exp Ther Med*. 2019;18(5):4040-8. doi: 10.3892/etm.2019.8051.

Ризюк Н.М., Ризюк М.Д. Перспективи використання оксиду графену у лікуванні хронічних ран (експериментальне дослідження).

РЕФЕРАТ. Незважаючи на численні дослідження, проблема загоєння ран залишається актуальною у світовій медичній практиці через потребу в доступних і ефективних засобах, що пришвидшують цей процес. Тому **метою** нашого дослідження було оцінити ефективність використання оксиду графену при лікуванні експериментальних хронічних ран у щурів порівняно з традиційними методами. **Методи.** Дослідження проведено на 60 щурах лінії Wistar з масою тіла 150 - 200 гр., які порівну поділялися на 6 груп: у тварин 1-ї групи на рановий дефект накладали парафінову сітку; 2-ї – поліуретанову губку; 3-ї – гідрогельову пов'язку; 4-ї – парафінова сітка + оксид графену; 5-ї поліуретанова губка + оксид графену; 6-ї – гідрогель + оксид графену. Збір матеріалу проводили на 3-тю, 6-ту та 9-у доби. **Результати.** При дослідженні планіметричних показників на 3-ю добу загоєння ран найменша площа ранового дефекту була у 4-ї групи тварин. У всіх групах відмічається відсутність епідермісу, формування струпа у ділянці дефекту шкіри. При використанні традиційних методів лікування шари шкіри не диференціюються, а під струпом спостерігаються некротичні маси інфільтровані сегментоядерними лейкоцитами. Натомість використання оксиду графену у всіх випадках пришвидшувало швидкість загоєння рани та покращувало гістологічну картину в ділянці ранового дефекту. Показники відносної площі стромального набряку у 4-6 групі знижувалася на 10-15.6 %, порівняно з відповідними 1-3 групами з одночасним зростанням показників відносної площі грануляційної тканини на 6-12 % і відносної площі судин дерми на 6-8.6 %. На 9-у добу у всіх групах переважали процеси епітелізації. У 4-й групі площа ранового дефекту була найменшою серед всіх груп із комбінованим лікуванням і в 2 рази меншою порівняно з 1-ю групою. Особливо знижується показник відносної площі стромального набряку. **Підсумок.** Уже 3-я доба демонструє позитивний ефект оксиду графену в 4-6 групах спостереження порівняно з традиційними методами лікування. Ця тенденція наростає до 9-ї доби спостереження, проте найкращі результати спостерігалися за умови комбінованого використання парафінової сітки та оксиду графену. Таке поєднання значно пришвидшує епітелізацію рани, нормалізує кровообіг в шкірі та посилює репаративні процеси в ній, що підтверджується найменшою серед всіх досліджуваних груп площею дефекту ранової поверхні та найбільшим зниженням відносної площі стромального набряку та тлі зростання відносної площі грануляційної тканини і відносної площі судин дерми.

Ключові слова: оксид графену, шкіра, хронічні рани, гістологія.