МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

КРИНИЧКО ЛЕОНІД РОМАНОВИЧ

УДК: 351.77:616.314–053.2+577.118

ДИСЕРТАЦІЯ

ВДОСКОНАЛЕННЯ ІНТРА- ТА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ УТВОРЕННЯ ПАТОЛОГІЧНИХ РУБЦІВ ШКІРИ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ КІСТ ШИЇ ЕМБРІОНАЛЬНОГО ПОХОДЖЕННЯ

14.01.22 — стоматологія

Охорона здоров’я

Подається на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук (доктора філософії)

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Науковий керівник: Григоров Сергій Миколайович,   
доктор медичних наук, професор

Харків, 2019

**АНОТАЦІЯ**

*Криничко Л.Р.* Вдосконалення інтра- та післяопераційної профілактики утворення патологічних рубців шкіри при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія (охорона здоров'я). –Харківський національний медичний університет, м. Харків, 2019.

В дисертаційній роботі представлено вирішення актуальної задачі сучасної хірургічної стоматології, а саме підвищенню ефективності профілактики утворення післяопераційних патологічних рубців шкіри у хворих на кісти шиї ембріонального походження шляхом інтраопераційного застосування PRF-згустків в комбінації з антиоксидантами в післяопераційному періоді.

На мікроскопічному рівні досліджено фіброархітектоніку післяопераційних рубцевозмінених тканин шкіри за умов застосування класичної та авторської методик профілактики.

Доповнено наукові дані щодо патогенетичних аспектів профілактики утворення патологічних рубців монотерапією та комбінованого застосування фібринових мембран, отриманих із збагаченої тромбоцитами плазми крові та церулоплазміну.

Проведено аналіз впливу на показники продукції активних форм оксигену, пероксидного окиснення ліпідів, вільнорадикального окислення білків, регенераторних процесів, запалення, мікробного обсіменіння та неспецифічного імунітету в залежності від обраної методики інтра- та післяопераційної профілактики.

Вивчено впив на механізм та якість формування післяопераційного рубця фібринових мембран, отриманих із збагаченої тромбоцитами плазми крові та церулоплазміну при монотерапії та їх комбінованому застосуванні.

Розроблено алгоритми інтра- та постопераційної профілактики утворення патологічних рубців шкіри при хірургічному лікування хворих на кісти шиї ембріонального походження. Вивчення механізму утворення патологічних рубців у різних ділянках шкіри шиї дозволяє більш широко застосовувати нові методики інтра- та післяопераційної профілактики.

Створена морфологічна, імуногістохімічна та біохімічна доказова база ефективності комбінованого застосування фібринових мембран, отриманих із збагаченої тромбоцитами плазми крові та церулоплазміну.

Розроблений спосіб інтра- та післяопераційної профілактики утворення патологічних рубцевозмінених тканин шкіри при лікування хворих на кісти шиї ембріонального походження дозволяє підвищити їх ефективність з отриманням оптимального функціонального та косметичного результату.

Доведено, що в групі де пацієнтам проводилася комбінована профілактика PRF-згустком та церулоплазміном, отримані найкращі функціональні та естетичні результати. При аналізі динаміки змін показника П1 в 2 групі хворих на 3 місяць спостереження вірогідність утворення нормотрофічного рубця встановлено у 70% із всіх пацієнтів, на 12 місяць ознак келоїдизації не виявлено, а у 85% спостерігався нормотрофічний рубець.

Ефективність запропонованої методики нами підтверджена при дослідженні динаміки клінічних змін показників П2 та П3 на 6 місяць та їх невеликі зміни протягом всього подальшого періоду спостереження, а при аналізі показника П4 – 9 місяць післяопераційного періоду: на напруженість рубця скаржилися 15% пацієнтів, скарг на біль, печію та свербіж не відзначався. Зміни показника П5 свідчать про збільшення кількості пацієнтів з ознакою малої площі рубцевозмінених тканин протягом всього періоду спостереження з повною відсутністю пацієнтів з ознаками великої площі, що підкреслює перевагу проведеної авторської методики профілактики над класичною. При аналізі цифрових термометричних показників пацієнтів 2 групи слід звернути увагу на найвищі показники температури в усіх ділянках рубцевозмінених тканин в середньому на 0,8±0,5 °С (p<0.05), що пов’язано із застосуванням пацієнтам цієї групи церулоплазміну, який суттєво покращує реґіонарну мікроциркуляцію.

Встановлено, що при поєднаному застосуванні PRF-згустка та церулоплазміна морфологічна картина візуалізує ефективність проведеної профілактики на 6 місяць післяопераційного періоду: сполучнотканинні сосочки не відрізняються від таких в інтактній дермі, розташовані між ними епітеліальні пласти характеризуються мономорфною картиною і відносно однаковими розмірами. Пучки колагенових волокон розташовуються переважно перпендикулярно до покривного епітелію, а в середніх і базальних відділах – паралельно. Реакція з антитілами до білку Кі - 67, виявляла проліферативну активність в 20% епітеліальних клітин базального шару епідермісу і відсутність такої в клітинах сполучнотканинного рубця. На 12 місяць пучки колагенових волокон післяопераційного рубця за тинкторіальними характеристиками і метричними показниками практично не відрізнялися від таких в незміненій дермі, що є доказом ефективності запропонованого методу профілактики.

Доведено, що у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, а на післяопераційному етапі було застосовано церулоплазмін, концентрація ДК через 3 місяці спостереження була достовірно зменшувалася на 38,6 % , через 6 – на 25,3 % і через 9– на 13,0 %, стосовно даних третьої групи. Концентрація ТБК-АП через 3 місяці спостереження достовірно зменшується на 35,1 %, через 6– на 27,7 % і через 9 – 8,7 на %. Вміст 2,4-динітрофенілгідразонів, що визначалися при 370 нм через 3 місяці спостереження є меншим на 43,3 %, через 6 – на 38,6 % і через 9 – на 21,8 %, стосовно даних 3-ої групи. Також в цій групі встановлені найнижчі показники ОМБ: у 3 місяці даний показник перевищував показник інтактної групи на 60,0 %, через 6– на 20,0 % і через 9– на 6,5 %.

Встановлено, що у пацієнтів 2 групи активність СОД через 3 місяці спостереження був достовірно меншою на 24,6 %, через 6 – на 16,7 % і через 9 – на 14,7 %, стосовно даних 3-ої групи. У пацієнтів 1-ої і 3-ої груп через 12 місяців спостереження активність СОД практично не відрізнялася. У пацієнтів 1 групи відсоток АФО через 3 місяці спостереження був достовірно меншим на 26,6 % , через 6 – на 10,9 % і через 9 – на 12,2 %, стосовно даних пацієнтів контрольної групи. В 2 групі концентрація ГПЛ через 3 місяці спостереження фіксувалася достовірно меншою на 39,0 % , через 6 – на 19,7 % і через 9 – на 9,2 %, стосовно даних 3-ої групи, що свідчить про ефективність застосування авторської методики.

Аналіз отриманих клінічних, морфологічних та біохімічних даних доводить, що комбіноване застосування PRF-згустку на інтраопераційному етапі профілактики та церулоплазміну на післяопераційному, на відміну від монотерапії фібриновими мембранами, отриманих із збагаченої тромбоцитами плазми крові приводить до кращого як функціонального, так і естетичного результату, що суттєво покращує якість життя пацієнтів у ранньому та пізньому післяопераційному періодах.

Для інтра- та постопераційної профілактики утворення патологічних рубцевозмінених тканин у хворих на кісти ембріонального походження рекомендується застосування фібринових мембран (PRF-згустків), отриманих із збагаченої тромбоцитами плазми крові в комбінації з церулоплазміном.

На етапі інтраопераційної профілактики під час проведення оперативного втручання рекомендується введення PRF-мембран в глибокі (в ділянці тіла під’язикової кістки при видаленні серединних кіст та судинно-нервового пучка – при видалення бічних кіст) та поверхневі шари операційної рани (під шар гіподерми).

На етапі постопераційної профілактики церулоплазмін застосовується у вигляді розчину (рН 6,5-7,5), який готують із ліофілізованого порошку. Вводиться внутрішньорубцево із розрахунку 0,2 мл препарату на кожний 1 см рубцевозміненої тканини на 3-й місяць післяопераційного періоду. На 9 місяць препарат уводиться в рубцевозмінені тканини шляхом електрофорезу в тій же концентрації. Для введення вміст одного флакона розводиться у 10 мл ізотонічного розчину натрію хлориду.

Для контролю динаміки рубцювання операційних ран рекомендуємо на 3, 6, 9 та 12 місяць післяопераційного періоду проводити клінічну оцінку стану рубцевозмінених тканин враховуючі наступні параметри: тип, консистенція, колір, чутливість та площа рубця.

**Ключові слова:** серединна кіста шиї, бічна кіста шиї, нормотрофічний рубець, патологічний рубець, збагачена тромбоцитами плазма крові, церулоплазмін, профілактика.

**ANNOTATION**

Krinichko L.R. The improvement of intra- and postoperative prevention of the formation of pathological scars at surgical treatment of neck cysts of embryonic origin.

Dissertation for the degree of a candidate of medical sciences (doctor of philosophy) in specialty 14.01.22 - stomatology (health care). - Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2019.

It is presented in the dissertation the solution of the actual problem of modern stomatology, namely, the increase of the effectiveness of prevention of the formation of postoperative pathological scars of the skin at patients with neck cysts of embryonic origin by the intraoperative application of PRF-bundles in combination with antioxidants in the postoperative period.

The fibroarchitectonics of postoperative scar tissue of the skin was studied at the microscopic level under conditions of classical and authoritative methods of prevention.

It was supplemented the scientific data on the pathogenetic aspects of the prevention of pathological scar formation in monotherapy and the combined use of fibrin membranes derived from platelet-rich fibrin and ceruloplasmin.

It was carried out the analysis of the influence on the indices of active forms of oxygen, lipid peroxide oxidation, free radical protein oxidation, regenerative processes, inflammation, microbial contamination and nonspecific immunity, depending on the chosen method of intra-and postoperative prophylaxis.

It was studied the effect of influence of fibrin membranes obtained from platelet-rich fibrin of blood plasma and ceruloplasmin in monotherapy and their combined use on the mechanism and quality of the formation of postoperative scars.

It was developed the algorithm of intra- and postoperative prevention of the formation of pathological scars of the skin in the surgical treatment of patients with neck cysts of embryonic origin. The study of the mechanism of the formation of pathological scarring in different parts of the skin of the neck allows for the wider use of new methods of intra- and postoperative prophylaxis.

The morphological, immunohistochemical and biochemical evidence base of the effectiveness of combined use of fibrin membranes derived from platelet-rich fibrin and ceruloplasmin was created.

The developed method of intra- and postoperative prevention of the formation of pathologic scar tissue of the skin in the treatment of patients with cysts of the embryonic origin allows to increase its quality with the obtaining of optimal functional and cosmetic result.

It was proved that in the group where patients get the combined prevention with PRF-clot and ceruloplasmin, the best functional and aesthetic results were obtained. During the analyze of the dynamics of changes in the index P1 in 2 groups of patients on 3 months of observation, the probability of formation of normotrophic scar was established in 14 (70%) patients, on 12 months no signs of keloidization were detected, and in 17 (85%) (p <0.01) patients there was a normophytic scar.

The effectiveness of the proposed method was confirmed by the study of the dynamics of clinical changes of the parameters P2 and P3 on 6 months and their small changes throughout the subsequent follow-up period, and in the analysis of P4 - 9 months postoperative period: 3 patients (15%) complainted on tension of scar; it was no complains on pain, heartburn and itching. Changes in the P5 index indicated an increase in the number of patients with a sign of a small area throughout the observation period with a complete absence of patients with signs of a large area, which underlines the advantage of the author's methodology of prevention over the classical. During the analyzis of the digital thermometric parameters of patients in 2 groups, attention should be paid to the highest temperature indices in all areas of scar tissue in an average of 0.8 ± 0.5 ° C (p <0.05), which is associated with the use of patients in this group of ceruloplasmin, which substantially improves microcirculation at the injection site.

It was established that at the combined use of PRF-clot and ceruloplasmin application, the morphological picture visualizes the effectiveness of the prophylaxis performed at 6 months post-operative period: connective tissue papilla does not visually differ from those in intact dermis, the epithelial lay between them is characterized by a monomorphic pattern and relatively similar sizes. Bundles of collagen fibers are located predominantly perpendicular to the capillary epithelium, in the middle and basal sections - in parallel. A reaction with antibodies to the Ki‑67 protein was performed, detecting proliferative activity in 20% of the epithelial cells of the basal layer of the epidermis and practically complete absence of such in the cells of the connective tissue scar. At 12 months, the bundles of collagen fibers of postoperative scar under tinctorial characteristics and metric indices practically was not different from those in the unchanged dermis, which is evidence of the effectiveness of the proposed method of prevention.

It has been proved that in patients who received a PRF-clot during the surgery, and at the postoperative stage the drug "Biocerulin" was used, the concentration of DC after 3 months of observation was significantly reduced on 38.6%, after 6 months - on 25.3 % and in 9 months - on 13.0%, in relation to data of the third group. The concentration of TBK-AP in 3 months of observation was significantly reduced on 35.1%, after 6 months - on 27.7% and 9 months later - on 8.7%. The content of 2,4-dinitrophenylhydrazones, determined at 370 nm after 3 months of observation, is significantly lower on 43.3%, after 6 months - on 38.6%, and after 9 months - on 21.8%, in comparison to the data of the 3rd groups. Also, in this group the lowest indicators of OMB were established: for 3 months this indicator exceeds the indicator of intact group on 60.0%, in 6 months - on 20.0% and in 9 months - on 6.5%.

It was established that in patients of 2 groups the activity of SOD after 3 months of observation was significantly lower on 24.6%, after 6 months - on 16.7%, and after 9 months - on 14.7%, in comparison to the data of the third group. In patients in the 1st and 3rd groups, after 12 months of observation, SOD activity practically was not different. In patients of 1 group, the percentage of AFP after 3 months of observation was significantly lower on 26.6%, after 6 months - on 10.9% and 9 months later - on 12.2%, in comparison  to the data of patients of the control group. In 2 group , the concentration of HPL after 3 months of observation was fixed significantly lower on 39.0%, after 6 months - on 19.7% and 9 months later - on 9.2%, comparatively to data of the third group, indicating the effectiveness of the application author's technique.

An analysis of the clinical, morphological and biochemical obtained data shows that the combined use of PRF-clot at the intraoperative stage of prophylaxis and ceruloplasmin at the postoperative, in contrast to monotherapy with fibrin membranes, obtained from platelet-rich fibrin results in a better both functional and aesthetic result substantially improves the quality of life of patients in the early and late postoperative periods.

The use of fibrin membranes (PRF-bundles) obtained from blood platelet-rich fibrin in combination with ceruloplasmin is recommended for intra- and postoperative prophylaxis of the formation of pathological scar tissue in patients with cysts of embryonic origin.

At the stage of intraoperative prophylaxis during the surgical intervention, it is recommended to introduce PRF membranes into deep (in the area of the body of the hyoid bone at removing of medial cysts and in the area of the vascular nerve beam – in case of removing of lateral cysts) and into the superficial layers of the surgical wound (under the layer of hypodermis).

At the stage of postoperative prophylaxis ceruloplasmin was used in the form of a solution (pH 6.5-7.5), which was prepared from the freeze-dried powder. It is injected intraperitoneally from the calculation of 0.2 ml of the drug for every 1 cm of scarred hemorrhagic tissue for the 3rd month of the postoperative period. At 9 months, the drug is introduced into the scarred tissues by electrophoresis at the same concentration. To enter the content of one vial is diluted in 10 ml of isotonic sodium chloride solution.

In order to control the dynamics of scarring of surgical wounds, we recommend to conduct a clinical evaluation of the condition of the scar tissue, taking into account the following parameters: type, consistency, color, sensitivity and area of the scar at the 3, 6, 9, and 12 months of the postoperative period.

**Key words**: medial cyst of the neck, lateral cyst of the neck, normotrophic scar, pathological scar, platelet-rich plasma, ceruloplasmin, prophylaxis.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. **Krinichko L.R.** Dynamics of changes of proteins free-radial oxidation, regenerator processes, microbial distribution and non-specific immunity in the gomogenates of scar tissues at different stages of the postoperative period / **L.R. Krinichko**, S.M. Grigorov // Проблеми екології та медицини. – 2018. – Т. 22 (№3-4). – С. 3-6.
2. Визначення розбіжностей продукції активних форм оксисену та вмісту гідропероксидів ліпідів а гомогенатах рубцевозмінених тканин в різні терміни післяопераційного періоду / **Л.Р. Криничко**, К.П. Локес, С.О. Ставицький, Григоров С.М., Волошина Л. І. // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Bип. 4 (146). – С. 95-98.
3. **Криничко Л.Р.** Особливості морфологічної будови рубцевозмінених тканин шкіри при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження на 6, 9 та 12 місяць післяопераційного періоду / **Л.Р. Криничко** // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник УМСА. – 2018. – Т. 18., Вип. 3 (63). – С. 219-222.
4. Аналіз динаміки клінічних змін рубцевозмінених тканин після хірургічного лікування бранхіогенних кіст у хронологічному аспекті / С.М. Григоров, **Л.Р. Криничко**, С.О. Ставицький, Бойко І. В., Труфанова В.П.// Клінічна хірургія. – 2018. – Т. 85 (№6). – С. 33-35.
5. The Dynamics of Changes of Indicators of Products of Peroxide Lipid Oxidation in the Homogenates of Scarring Tissues in Different Terms of the Postoperative Period / **L.R. Krynychko**, S.M. Grygorov, K.P. Lokes, O.O. Rozkolupa // Intermedical journal. – 2018. – Vol. 1 (11). – P. 50-54.
6. Гістотопографічні особливості регенеративних процесів, що відбуваються в шкірі шиї на 3-й місяць післяопераційного періоду / **Л.Р. Криничко**, С.М. Григоров, С.О. Ставицький, К.П.Локес, О.О. Розколупа // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Bип. 2(144). – С. 315-319.
7. Сучасний погляд на експериментальне і клінічне обґрунтування використання PRF у процесі репаративної регенерації шкіри / **Л.Р. Криничко**, С.М. Григоров, Д.В. Стебловський, С.О. Ставицький, В.Д. Ахмеров // Український стоматологічний альманах. – 2018. - №2. – С. 45-48.
8. Динаміка змін показників рубцевозмінених тканин на 3 місяць післяопераційного періоду / **Л.Р. Криничко**, С.М. Григоров, С.О. Ставицький, І.В. Бойко, В.Д. Ахмеров // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник УМСА. – 2018. – Т. 18., Вип. 2 (62). – С. 197-200.
9. Особливості оптимізації профілактики виникнення ускладнень у хворих після хірургічного лікування кіст ембріонального походження в анатомічному аспекті. Стоматологія Придніпров’я / С.М. Григоров, **Л.Р. Криничко**, С.О. Ставицький, І.В. Яценко, Ф. Р. Криничко // Зб. наук. праць Третьої (ІІІ) міжрегіон. наук.-практ. конф. – Дніпропетровськ, Запоріжжя, 2015. – С. 51-52.
10. Современный подход к хирургическому лечению и послеоперационной реабилитации пациентов с жаберными кистами шеи / С.Н. Григоров, **Л.Р. Криничко**, С.А. Ставицкий, Е.П. Локес // Паринские чтения 2016. Обеспечение демографической безопасности при решении актуальных вопросов хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии : Сб. трудов нац. конгресса с междунар. уч. – Минск, 2016. – С. 327-329.
11. Григоров С.М. Особливості васкуляризації інтактної шкіри, в аспекті регенеративних питань / С.М. Григоров, **Л.Р. Криничко,** С.О. Ставицький // Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія : Матер. міжнарод. наук.-прак. конф. присвяч. 25-річн. створення Нац. академії мед. наук України та 40-річчю відновлення дентальної імплантації в Україні. 11 травня 2018 р. – Київ, 2018. – С. 111-112.
12. Использование RGB-метода в дифференциальной диагностике патологических рубцов головы и шеи / О.П. Буханченко, Е.С. Иваницкая, И.В. Бойко, **Л.Р. Криничко** // Перспективные решения в прогнозировании, диагностике, лечении и реабилитации заболеваний черепно-челюстно-лицевой области и шеи : Сбор. Трудов Нац. конгресса с междунар. участием «Паринские чтения 2018», Минск, 3-4 мая 2018 г. – Минск : Изд. центр МГУ. – 2018. – С. 204-207.
13. Патент 109267 UA, МПК A61K 31/00 (2016.01) A61P 17/02 (2006.01) Спосіб інтраопераційної профілактики виникнення келоїдних та гіпертрофічних рубців шкіри при лікуванні кист шиї ембріонального походження / Григоров С. М., Криничко Л. Р., Ставицький С. О., Яценко І. В. ; заявник ВДНЗУ УМСА. — № u 2015 00026 ; заявл. 04.01.2016 ; опубл. 25.08.2016, Бюл. № 16.

**ЗМІСТ**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| АНОТАЦІЯ……………………………………………………………………. | | | 2 |
| ЗМІСТ………………………………………………………………………….. | | | 14 |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.….………………………....……......... | | | 17 |
| ВСТУП................................................................................................................. | | | 18 |
| РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ КІСТ ШИЇ ЕМБРІОНАЛЬНОГО ПОХОДЖЕННЯ, МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКУ ПАТОЛОГІЧНИХ РУБЦЕВОЗМІНЕНИХ ТКАНИН  (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)………………………………………………………. | | | 25 |
| 1.1 | Кісти шиї ембріонального походження. Етіопатогенез, класифікації, клінічні прояви, лікування………………………..…. | | 25 |
| 1.2 | Види рубцевої тканини, механізми їх формування……………….. | | 30 |
| 1.3 | Механізми корекції патологічних рубців шкіри…………………... | | 38 |
| 1.4 | Експериментальне та клінічне обгрунтування використання PRF у процесах репаративної регенерації………………………………. | | 41 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ …………………. | | | 50 |
| 2.1 | Загальна характеристика контингенту хворих…………………….. | | 50 |
| 2.2 | Клінічні дослідження………………………………………………... | | 52 |
| 2.3 | Опис складових використаних препаратів та методика їх введення з метою профілактики утворення післяопераційних патологічних рубців………………………………………………………………… | | 53 |
| 2.4 | Методики гістотопографічного та імуногістохімічного дослідження………………………………………………………….. | | 55 |
| 2.5 | Методики біохімічних досліджень…………………………………. | | 57 |
| 2.6 | Статистична обробка результатів власних досліджень…………… | | 59 |
| РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ДИНАМІКИ КЛІНІЧНИХ ЗМІН У РУБЦЕВОЗМІНЕНИХ ТКАНИНАХ У РІЗНІ ТЕРМІНИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ………………………………………… | | | 61 |
| 3.1 | | Опис авторської методики інтраопераційної профілактики утворення патологічних рубцевозмінених тканин шкіри після хірургічного лікування кіст шиї ембріонального походження…… | 61 |
| 3.2 | | Зміни клінічних показників рубцевозмінених тканин на 3 місяць післяопераційного періоду………………………………………….. | 64 |
| 3.3 | | Зміни клінічних показників рубцевозмінених тканин на 6 місяць післяопераційного періоду………………………………………….. | 68 |
| 3.4 | | Зміни клінічних показників рубцевозмінених тканин на 9 місяць післяопераційного періоду…………………………………………. | 71 |
| 3.5 | | Зміни клінічних показників рубцевозмінених тканин на 12 місяць після операційного періоду………………………………… | 75 |
| РОЗДІ 4. ОСОБЛИВОСТІ ГІСТОТОПОГРАФІЇ РУБЦІВ ШКІРИ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ…………………... | | | 80 |
| 4.1 | Особливості морфологічної будови рубцевозмінених тканин на 3 місяць післяопераційного періоду………………………………….. | | 80 |
| 4.2 | Особливості морфологічної будови рубцевозмінених тканин на 6 місяць післяопераційного періоду…………………………………. | | 93 |
| 4.3 | Особливості морфологічної будови рубцевозмінених тканин на 9 місяць післяопераційного періоду..………………………………… | | 101 |
| 4.4 | Особливості морфологічної будови рубцевозмінених тканин на 12 місяць післяопераційного періоду………………………………. | | 105 |
| РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ ПОРІВНЯННЯ ЗМІН БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ГОМОГЕНАТАХ РУБЦЕВОЗМІНЕНИХ ТКАНИН В РІЗНІ ТЕРМІНИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ ….. | | | 110 |
| 5.1 | Динаміка змін показників продукції активних форм оксигену……………………………………………………………… | | 110 |
| 5.2 | Динаміка змін показників пероксидного окиснення ліпідів……… | | 112 |
| 5.3 | Динаміка змін показників вільнорадикального окислення білків………………………………………………………………… | | 120 |
| 5.4 | Динаміка змін показників регенераторних процесів……………. | | 126 |
| 5.5 | Динаміка змін показників запалення, мікробного обсіменіння та неспецифічного імунітету………………………………………… | | 136 |
| РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ……………………………………………………………… | | | 142 |
| ВИСНОВКИ........................................................................................................ | | | 164 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ........................................................................ | | | 167 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ................................................... | | | 168 |
| Додаток А | | | 193 |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АО – антиоксидантна система

АФК – активні форми кисню

БГКШ – бранхіогенна кіста шиї

БКШ – бічна кіста шиї

ВРО – вільнорадикальне окиснення

ГПЛ – гідроперекиси ліпідів

ДК – дієнові кон’югати

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ПОЛ – перикисне окиснення ліпідів

ОМБ – окислювальна модифікація білків

РНК – рибонуклеїнова кислота

СКШ – серединна кіста шиї

СОД – супероксиддисмутаза

ТГКШ – тиреоглосальна кіста шиї

ТК – трієнові кон’югати

ТБК-АП – тіобарбітурова кислота – активні продукти

NO – оксид азоту

**ВСТУП**

**Актуальність теми.** Не зважаючи на велику кількість наукових розробок та досягнень сучасної медицини стосовно встановлення причин виникнення післяопераційних патологічних рубців шкіри, ця тематика залишається актуальною для щелепно-лицевої хірургії внаслідок збільшення частоти їх виникнення та відсутності єдиної домінантної думки стосовно етіології та патогенезу. На особливу увагу заслуговують наслідки, що виникають після оперативних втручань з приводу кіст шиї ембріонального походження, оскільки, за даними багатьох авторів, вірогідність утворення атрофічних, гіпертрофічних та келоїдних рубів у ближньому та дальньому післяопераційному періодах варіює від 14% до 37% [1-3].

Як відомо, глибина розрізу тканин при хірургічному лікуванні тіреоглосальних та бранхіогенних кіст шиї досягає судинно-нервового пучка та тіла під’язикової кістки, що є досить травматичним , а це не завжди дозволяє досягти оптимального косметичного результату. Тому пошук нових методик інтраопераційної профілактики утворення патологічних рубців шкіри при проведенні оперативних втручань у різних шарах м’яких тканин є актуальною проблемою сучасної хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії [4].

Наукових робіт, що присвячені саме післяопераційній профілактиці та лікуванню патологічних рубців шкіри в літературі зустрічається досить значна кількість. Існує аргументована думка стосовно впливу глюкокортикоїдів на процеси утворення рубця. Так, за даними деяких дослідників, при нормотрофічних рубцях сумарний вміст гормонів в них складає 79% від їх оптимального рівня, а активні форми патологічних рубців становили при цьому 86%. У той час у пацієнтів, котрі мали келоїдні рубці різного ґенезу сумарний вміст гормонів становив 67,4%, а на їх частку, не зв'язану із білками, припадало лише 28,9% [3-5].

Важливу роль при виборі методик лікування рубців відіграє анатомічна локалізація, оскільки вона в значній мірі визначає їх естетичний кінцевий результат у кожному конкретному випадку. Але стосовно трактування важливості впливу чисельних факторів, що приймають участь у формуванні виду рубцеутворення, більшість науковців висвітлюють у своїх публікаціях переважно клінічні спостереження, без клініко-морфологічного обґрунтування перебігу раневого процесу [4-6].

Як свідчать літературні дані, існуючі класичні та традиційні методики не в повній мірі вирішують проблему як інтра- так і післяопераційної профілактики післяопераційних патологічних рубців шкіри, особливо коли мова йде про оперативні втручання в ділянках обличчя та шиї [1, 4, 5, 7].

Після проведення всебічного аналізу доступних вітчизняних і зарубіжних літературних джерел ми прийшли до висновку, що жодна із запропонованих на даний час схем профілактичних заходів різного спрямування не вирішують проблему утворення патологічних рубців шкіри після хірургічного лікування кіст шиї ембріонального походження, що й обумовило актуальність вибору даного напрямку наукового дослідження.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом комплексної теми кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Харківського національного медичного університету «Характер, структура та лікування основних стоматологічних захворювань» (номер держреєстрації 0116U004975).

Автор є безпосереднім виконавцем фрагмента зазначеної науково-дослідної теми.

**Мета дослідження** – вдосконалення комплексу лікувально-профілактичних заходів спрямованих на запобігання утворення патологічних рубців шкіри у пацієнтів з кістами шиї ембріонального походження шляхом інтраопераційного застосування PRF-згустку та антиоксиданту в післяопераційному періоді.

**Завдання дослідження:**

1. Розробити авторську методику профілактики утворення післяопераційних рубців та дослідити відмінності клінічних проявів післяопераційних рубцевозмінених тканин шкіри при застосування класичної методики їх профілактики в порівнянні з авторською.
2. Вивчити особливості морфологічної будови післяопераційних рубців шкіри за умов застосування запропонованої авторської методики.
3. Вивчити динаміку змін біохімічних показників в гомогенатах післяопераційних рубців шкіри при застосуванні авторської методики їх профілактики.
4. Дослідити біохімічні аспекти регенераторних процесів рубцевозмінених тканин шкіри при використанні авторської методики за умов інтра- та постопераційної профілактики.
5. Провести порівняльну оцінку впливу на якість формування рубців, які утворюються після екстирпації кіст шиї ембріонального походження, фібринових мембран, отриманих із збагаченої тромбоцитами плазми крові та церулоплазміну, за умов їх комбінованого застосування

*Об’єкт дослідження:* рубцевозмінені тканини шкіри різних ділянок шиї після оперативного лікування хворих на кісти ембріонального походження.

*Предмет дослідження:* динаміка клінічних проявів, змін морфологічної структури та біохімічних констант в післяопераційних рубцях у пацієнтів в залежності від обраної методики лікувально-профілактичних заходів.

**Методи дослідження.** Для досягнення поставленої мети були використані наступні методи:

* клінічні – для вивчення динаміки клінічних змін у післяопераційних рубцях шкіри;
* гістотопографічні – для вивчення морфологічних особливостей будови післяопераційних рубцевозмінених тканин;
* імуногістохімічні – для вивчення універсального маркера проліферативної активності Кі – 67;
* біохімічні – для визначення вмісту показників активних форм оксигену, продуктів перекисного окислення ліпідів, маркерів регенераторних процесів та рівня неспецифічних факторів захисту;
* статистичні методи обробки отриманих даних.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Отримало подальший розвиток питання стосовно важливості клінічної оцінки виду формування рубця після планових оперативних втручань з приводу кіст шиї ембріонального походження, що дозволяє своєчасно спланувати застосування певного обсягу фармакологічних препаратів різних груп на етапах спостереження.

Розроблено авторську методику утворення патологічних рубців шкіри при хірургічному лікування пацієнтів з кістами шиї ембріонального походження, який полягає в поетапному застосуванні PRF-згустку на інтраопераційному етапі профілактики та церулоплазміну в післяопераційному періоді.

Вперше на мікроскопічному рівні досліджено архітектоніку післяопераційних рубцевозмінених тканин шкіри за умов застосування класичної та авторської методик профілактики при їх надмірному рості. Перевагу проведених заходів доведено вже на 6 місяць післяопераційного періоду: структура сосочків не відрізняється від інтактної дерми, а епітеліальні пласти характеризуються мономорфною картиною і однаковими розмірами. Реакція з антитілами до білку Кі-67 виявляє проліферативну активність в 20% епітеліальних клітин базального шару епідермісу і відсутність її в клітинах сполучнотканинного рубця.

В роботі уточнено наукові дані щодо впливу активних форм оксигену, показників перекисного окиснення ліпідів, факторів неспецифічного імунітету та регенераторні процеси в залежності від складових компонентів, що входять до складу комплексу інтра- та післяопераційної профілактики. Встановлено, що при застосування авторської методики відсоток АФО через 3 місяці спостереження достовірно менший на 26,6 % , через 6 місяців – на 10,9 % і через 9 місяців – на 12,2 %, стосовно даних пацієнтів контрольної групи (р<0,05). Концентрація ДК в рубцях через 3 місяці зменшується на 38,6 %, через 6– на 25,3 % і через 9– на 13,0 %, відносно групи контролю, ТБК-АП в них через 3 місяці знижується на 35,1 %, через 6 – на 27,7 % і через 9– 8,7 на % (р<0,05).

Вперше доведено біохімічні механізми, що впливають на оптимізацію регенеративних процесів та кисневодефіцитний стан на місцевому рівні, який має місце при формуванні рубцевозмінених тканин після планових оперативних втручань з приводу кіст шиї ембріонального походження в залежності від обраної методики лікувально-профілактичних заходів. Спостерігається зростання ДНК у гомогенатах рубцевозмінених тканин через 3 місяці на 75,1 %, через 6 – на 31,9%, а через 9 – на 9,2% (р<0,05). Активність СОД через 3 місяці після оперативного втручання зменшується на 24,6 %, через 6 – на 16,7%, а через 9 – на 14,7% (р<0,05).

Доповнено наукові дані про вплив на якість формування післяопераційного рубця фібринових мембран, отриманих із збагаченої тромбоцитами плазми крові та церулоплазміну при монотерапії та їх комбінованому застосуванні. Доведено, що комбіноване застосування PRF-згустку та церулоплазміну, на відміну від монотерапії фібриновими мембранами, призводить до формування рубця з оптимальними функціональними і естетичними результатами, за рахунок прискорення швидкості зменшення площі рубцевозмінених тканин у цій групі пацієнтів у 1,2 рази.

**Практичне значення отриманих результатів.** Створена морфологічна, імуногістохімічна та біохімічна доказова база ефективності комбінованого застосування фібринових мембран, отриманих із збагаченої тромбоцитами плазми крові та церулоплазміну після екстирпації кіст шиї ембріонального походження.

Розроблено авторську методику інтра- та післяопераційної профілактики утворення патологічних рубцевозмінених тканин шкіри при лікуванні пацієнтів з серединними та бічними кістами шиї дозволяє підвищити її якість з отриманням оптимального варіанту функціонального та косметичного ефекту.

Результати дослідження впроваджені в клінічну практику: щелепно-лицевого відділення Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського, Університетського стоматологічного центру Харківського національного медичного університету, відділення хірургічної стоматології ОКУ «Чернівецька обласна лікарня», щелепно-лицевого відділення Вінницької клінічної лікарні ім. М.І. Пірогова, щелепно-лицевого відділення міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Вінниця, та використовуються в навчальному процесі на кафедрах хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї Української медичної стоматологічної академії, хірургічної стоматології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», хірургічної стоматології Івано-Франківського національного медичного університету

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Автором особисто проведено моніторинг відомих фундаментальних та періодичних наукових видань із досліджуваної теми, систематизовано інформаційно-патентний пошук.

Дисертантом, за консультативної підтримки наукового керівника, виконано узагальнення основних теоретичних та практичних положень проведеної наукової роботи, аргументовано вибір методик обстеження, лікувальних та профілактичних заходів, проведені клінічні методи дослідження. Запатентовані та впроваджені в клінічну практику та навчальний процес спосіб інтра- та постопераційної профілактики утворення патологічних післяопераційних рубців шкіри після хірургічного лікування хворих на кісти шиї ембріонального походження. За консультативної підтримки наукового керівника написано розділи дисертації: «Аналіз і узагальнення результатів дослідження», «Висновки» та «Практичні рекомендації». У публікаціях, надрукованих у співавторстві, основні ідеї та матеріали належать дисертанту.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення дисертаційної роботи доповідались на: третій (ІІІ) міжрегіонарній науково-практичній конференції «Стоматологія Придніпров’я» (Дніпропетровськ, Запоріжжя, 2015 р.); науково-практичній конференції за участі міжнародних спеціалістів «Індивідуальна анатомічна мінливість органів, систем, тканин людини та її значення для практичної медицини і стоматології» (Полтава, 2016 р.); Национальном конгрессе с международным участием «Паринские чтения 2016. Обеспечение демографической безопасности при решении актиуальных вопросов хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» (Минск, 2016 г.); обласній науково-практичній конференції «Сучасні досягнення та перспективи розвитку хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії» (Полтава, 2017 р.); науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми сучасної клінічної анатомії та оперативної хірургії» (Полтава, 2018 р.); национальном конгрессе с международным участием «Паринские чтения 2018. Перспективные решения в прогнозировании, диагностике, лечении и реабилитации заболеваний черепно-челюстно-лицевой области и шеи» (Минск, 2018 г.).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових праць, серед них 8 статей − в наукових фахових виданнях, отримано 1 патент України на корисну модель, 4 роботи у матеріалах з'їздів та конференцій.

**РОЗДІЛ І**

**СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ КІСТ ШИЇ ЕМБРІОНАЛЬНОГО ПОХОДЖЕННЯ, МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКУ ПАТОЛОГІЧНИХ РУБЦЕВОЗМІНЕНИХ ТКАНИН**

**(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

**1.1 Кісти шиї ембріонального походження. Етіопатогенез, класифікації, клінічні прояви, лікування**

На теперішній час не існує однієї загальноприйнятої класифікації вроджених кіст щелепно-лицевої ділянки. Найбільш часто вживаними в клінічній практиці є представлені нижче.

Згідно класифікації К.І. Черенової виділяють (1963):

1 група – ентодермальні кісти:

* Бранхіогенні кісти;
* Тимофарінгеальні кісти;
* Тіреоглосальні кісти.

2 група – ектодермальні кісти:

* Дермоїдні кісти обличчя, які розвиваються з клітин ектодерми при її проникненні у підлеглі тканини;
* Дермоїдні та епідермоїдні кісти дна порожнини рота, які утворені із залишків епідермоїдних клітин при зрощенні І та ІІ зябрових дуг.

У 1965 році В.М. Безруков запропонував класифікацію вроджених кіст та нориць шиї, яка дотепер є зручною у практичному використанні:

1. Кісти та нориці привушної ділянки:

* Кісти защелепної ділянки;
* Нориці защелепної ділянки.

1. Серединні кісти та нориці:

* Кісти кореня язика;
* Кісти над під’язиковою кісткою;

1. Бічні кісти та нориці:

* Кісти;
* Нориці повні, неповні – зовнішні та внутрішні [1].

Латеральні (бранхіальні) кісти шиї – пухлиноподібні утворення, які являють собою вади розвитку ектопованих залишків зябрового апарату [2, 3].

Найчастіше бранхіальні кісти зустрічаються у віці від 20 до 40 років. Існують клінічні спостереження незрощення другої зябрової щілини у немовлят та дітей віком до 5 років, яке проявляється у вигляді фістул. Щодо виникнення даної патології в осіб літнього віку мають місце лише поодинокі клінічні випадки [4-6]. Близько 60% кіст виникають з лівого боку. Немає статистично вірогідних даних щодо гендерної чи расової схильності [7, 8].

Латеральні кісти шиї мають суперечливий патогенез. Деякі автори вважають їх синонімом лімфоепітеліальної кісти шиї. Згідно теорії Ascherson (1932) у розвитку бічних кіст шиї провідну роль займає місце неповна облітерація зябрових щілин, яка залишається у стані спокою доки не буде стимуляції її подальшого росту [9, 10]. Згідно літературних джерел існує думка, що дані утворення походять від кістозного перетворення шийних лімфатичних вузлів [11]. Існують дані, що виникнення бічних кіст шиї може бути пов’язане із наявністю папіломовірусу людини та викликатися експресією гену p16 (INK4A) [12].

Бранхіальні кісти можуть утворюватися з першої, другої, третьої та четвертої зябрових щілин. Переважна більшість даних кіст утворюється внаслідок незрощення другої зябрової щілини та частіше зустрічаються у передньому трикутнику шиї, попереду верхньої третини m.sternoclaidomastoideus, значно рідше має місце локалізація в ділянці нижньої третини кивального м’язу або у задньому трикутнику шиї [13-16].

Ураження другої зябрової щілини складає переважну більшість випадків аномалій розвитку зябрових щілин (близько 95%), значно меншу кількість (1-4%) сягають незрощення першої зябрової дуги, а патологія третьої та четвертої дуг є надзвичайно рідкісною [2, 3, 17].

Згідно класифікації Bailey: виділяють чотири типи кіст та нориць, що виникли внаслідок незрощення другої зябрової щілини:

І тип – найбільш поверхневі ураження, які локалізуються попереду m. Sternoclaidomastoideus, під m. Platisma та не мають контакту з оболонкою сонних артерій;

ІІ тип – найпоширеніший тип ураження, для якого характерне розташування попереду від m. Sternoclaidomastoideus, позаду від піднижньощелепної слинної залози у бічному або сонному трикутниках шиї.

ІІІ тип – локалізується між біфуркацією зовнішньої та внутрішньої сонної артерії, латеральніше бічної стінки глотки;

IV тип – розташовується глибоко біля біфуркації сонної артерії у навкологлотковому просторі та відкривається у глотку [17].

Серед кіст першої зябрової дуги патогенетично виділяють два типи аномалій:

І тип – суто ектодермального походження, що примикають до зовнішнього слухового проходу, є дублікатурою його мембрани і містять плескатоклітинний епітелій, але не мають у своєму вмісті додатків шкіри.

ІІ тип – являють собою кісти в ділянці кута нижньої щелепи, екто- та мезодермального походження, тому окрім плескатоклітинного епітелію мають у своєму вмісті додатки шкіри (волосяні фолікули, сальні залози тощо) [17-19].

Аномалії третьої та четвертої зябрових дуг можуть виглядати схоже на кісти другої зябрової щілини, але відрізняються анатомічно. Нориці даної локалізації відкриваються назовні у надключичній ділянці, а внутрішньо – нижче під’язикової кістки у глотку. Кісти третьої зябрової дуги локалізуються на задньо-бічній поверхні шиї позаду m. Sternoclaidomastoideus.

Нориці четвертої зябрової щілини відкриваються від верхньої межі лівої долі щитоподібної залози до середостіння, що значно ускладнює їх хірургічне лікування [17, 19].

У випадку білатеральних кіст другої зябрової щілини це є однією з ознак бранхіо-ото-ренального синдрому, який передається за аутосомно-домінантним типом, пов’язаним із хромосомою 8q 13.3. Іншими клінічними симптомами даної патології є порушення слуху, наявність периаурикулярних ямок та ниркові аномалії [20, 21].

Бічна кіста шиї являє собою безболісне пухлиноподібне утворення сферичної форми, щільної або м’якоеластичної консистенції, з гладкою поверхнею. У певних випадках ці ураження можуть сягати значних розмірів, які проявляються у вигляді деформації шиї, що ускладнює рухи голови, та компресією судинно-нервого пучка, яка супроводжується больовими відчуттями. Описані випадки вегетативної симптоматики через здавлення блукаючого нерву та яремної вени.

Бічні кісти шиї схильні до частого нагноєння. У цьому разі кіста швидко збільшується у розмірі, внаслідок накопичення у її порожнині гнійного ексудату, з’являються ознаки запалення [22-26]. Нещодавні дослідження довели, що нейтрофіли, які були виявлені у вмісті кісти при її запаленні були апоптичними або некротичними, на різних стадіях дегенерації, що може свідчити про самостійне хронічне запалення у бранхіагенних кістах [27, 28].

Згідно статистичних досліджень у пацієнтів старше 30 років у близько 3% випадків має місце малігнізація утворень другої зябрової щілини [29-32].

Бічні кісти шиї підлягають хірургічному лікуванню, шляхом радикального виділення оболонки утворення, за необхідністю, обумовленою великими розмірами кісти, попередньо проводять відсмоктування кістозного вмісту. За радикального лікування рецидивування спостерігається досить рідко [21, 22, 33]. Альтернативним методом лікування кісти другої зябрової щілини є використання ендоскопічної оперативної техніки, яка значно покращує косметичний ефект та аналогічно радикальному втручанню не спричиняє розвитку рецидивів захворювання [34].

[Piccioni M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Piccioni%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26927898). запропонував модифікацію радикального лікування кіст другої та першої зябрових дуг, яка базується на інтраопераціному введенні ін’єкції фібринового клею у поєднанні із метиленовим синім. Дана методика є простою у використанні та сприяє візуалізації можливих ушкоджень під час оперативного втручання, більш швидкому загоєнню післяопераційної рани, а також сприяє покращенню косметичного ефекту радикального лікування. Однак дана модифікація не має остаточної валідації [35].

Інша тактика застосовується у разі нагноєння бранхіагенної кісти. У даному випадку перевагу надають антибактеріальній терапії у поєднанні з пункцією утворення та його антисептичною обробкою. Оскільки порушення цілісності кістозної капсули ускладнює подальше радикальне лікування внаслідок рубцювання навколишніх м’яких тканин [21, 36].

Серединні (тіреоглосальні) кісти шиї є вродженими утвореннями, які виникають внаслідок незрощення щитоподібно-язикової протоки, яка утворюється на 3-5 тиждень та в нормі повністю зникає на 8-10 тижні внутрішньоутробного розбитку [37, 38]. Переважна більшість цих кіст містить у своєму складі ектоповану тканину щитоподібної залози [39].

Тіреоглосальні кісти складають більше 70 % вроджених новоутворень у дітей, та близько 7% – у дорослих. Серед дорослого населення переважно вражаючи жінок віком від 20 до 30 років [40-42].

Серединні кісти шиї можуть утворюватися у будь-якому місці за ходом щитоязикової протоки. Переважна їх більшість розташовується у підпід’язиковій ділянці (80%), 8% - над під’язиковою кісткою, 5% - у надгрудинному просторі шиї та лише 1-2% локалізується в ділянці кореня язика [37]. Згідно даних інших літературних джерел тіреоглосальна кіста розташовується у 60% випадків між щитоподібним хрящем та під’язиковою кісткою, а також супрагіоїдно, супрастернально та інтралінгвально у 24%, 13% та 2% випадків відповідно [40]. Мають місце вкрай рідкісні локалізації даних утворень, а саме у межах під’язикової кістки [41] та ділянці середостіння [43].

Внутрішня епітеліальна оболонка кісти тіреоглосальної протоки представлена плескатоклітинним, незроговілим стратифікуючим [37] або миготливим епітелієм, а подекуди – взагалі відсутнім [44].

Серединні кісти шиї більш схильні до нагноєння, ніж латеральні. Згідно літературних джерел у близько 1% випадків відбувається малігнізація тіреоглосальних кіст [45].

За даними літератури рецидиви після хірургічного лікування пацієнтів з тіреоглосальними кістами шиї складають до 4% [46], причому переважна більшість авторів вважає, що резекція тіла під’язикової кістки знижує вірогідність рецидиву до 0% [47].

Таким чином, кісти шиї ембріонального походження є досить розповсюдженою патологією щелепно-лицевої локалізації, яка потребує хірургічного лікування. Тому має місце необхідність модифікації та оптимізації даного виду оперативних втручань, яке супроводжується формуванням рубцевозміненої тканини на відкритих ділянках шиї.

**1.2 Види рубцевої тканини, механізми їх формування**

Рубець (Cicatrix) – це вторинний морфологічний елемент шкіри, який являє собою щільне утворення, яке містить в собі гіалінізовану, багату на колагенові волокна сполучну тканину. Його формування виникає внаслідок процесів репаративної регенерації на місці запального процесу, що виникає в результаті ушкодження шкірних покривів. Рубцювання являє собою патофізіологічний процес регенерації шкіри, направлений на закриття її дефекту [48-51].

Причинами утворення рубців можуть бути різноманітні фактори, такі, як травматичні або опікові ушкодження, оперативні втручання, гнійно-запальні захворювання тощо.

При дефекті шкіри в межах епідермісу формування рубців не відбувається, оскільки дефект шкірних покривів заміщується внаслідок розмноження клітин росткового шару, тобто відбувається епітелізація. Процеси рубцювання відбуваються вже при ушкодженні базального шару епідермісу та більш глибоких шарів шкіри [52-54].

Niessen F.B. et al., 1999 виділяють 3 фази у процесі загоєння рани:

1. Запалення та травматичного набряку. Відбувається з часу пошкодження шкірних покривів та крововиливу в рану. Характеризується активацією внутрішнього та зовнішнього каскаду гемостазу, а пошкодження тромбоцитів ініціює каскад коагуляції (від моменту виникнення рани до 5-7 діб).

2. Проліферації та утворення грануляційної тканини. У даній фазі відбувається формування екстракорпорального матриксу під впливом факторів росту та медіаторів запалення (1-4 тиждень).

3. Епітелізація та організація рубця. Проявляється переходом колагену ІІІ типу в колаген І типу та загоєнням рани (до 6 місяців) [55].

Інші автори (Білоусов А.Е.) у процесі формування рубцевої тканини вказують на наявність 4 стадій:

1. Стадія післяопераційного запалення та епітелізації рани. Вивільнення трансформуючих факторів росту внаслідок пошкодження тромбоцитів, синтез екстракорпорального матриксу та ангіогенез. Відбувається проліферація та диференціація кератиноцитів (1-10 діб після ушкодження).
2. Стадія активного фібрилогенезу та утворення нещільного рубця. Проявляється утворенням грануляційної тканини в рані. Регресія кровоносних мікросудин та збільшення концентрації колагенових та еластичних волокон (10-30 діб після ушкодження).
3. Стадія утворення щільного рубця. Характерною особливістю даної фази рубцеутворення є переважання колагену ІІІ типу над колагеном І типу. Відбувається збільшення колагенових та еластичних волокон (30-90 діб після ушкодження).
4. Стадія завершальної рубцевої трансформації. Спостерігається зникнення кровоносних мікросудин та відбувається лізис надлишку колагенових волокон (до 3-12 місяців) [48, 49].

За Н.М. Міхельсоном виділяють 4 стадії формування рубця, що відповідають вже наведеним даним:

- епітелізація (2-2,5 тижні);

- набухання (3-4 тижні);

- ущільнення (2-3 тижні);

- розм’якшення (3-4 тижні) [56].

Згідно клінічних проявів не існує однієї загальноприйнятої класифікації рубців. Найбільш поширеним є розподіл на нормотрофічні, атрофічні, гіпертрофічні та келоїдні рубці [48, 49, 57].

Згідно класифікації Московського центру дитячої щелепно-лицевої хірургії виділяють наступні форми рубцевої тканини:

* патологічні рубці (гіпертрофічні та келоїдні);
* нормотрофічні (атрофічні, деформуючі та ембріональні) [54, 58].

Щодо ступеню зрілості виділяють незрілі (до 3 місяців), помірно зрілі (від 3 до 12 місяців) та зрілі рубці (більше 12 місяців).

Також необхідно враховувати ступінь активності клінічних проявів рубцевої тканини, що розподіляє рубці на активні та неактивні [48].

Нормотрофічний рубець – оптимальний результат загоєння рани, для якого характерні наближені до інтактної шкіри параметри еластичності, кольору та рельєфу.

Атрофічний рубець – характеризується дещо нижчім розташуванням відносно поверхні шкіри та утворюється у місцях із дефіцитом підшкірно-жирової клітковини.

Гіпертрофічний рубець – вид щільної патологічної рубцевої тканини, який підіймається на рівнем непошкодженого шкірного покриву, не виходячи за межі пошкодження, та обумовлюється надмірним вмістом неструктурованих колагенових волокон і відсутністю регресу капілярних судин.

Келоїдний рубець – пухлиноподібне утворення незрілої сполучної тканини, яке виникає внаслідок неконтрольованої проліферації фібробластів. Його особливостями є швидкий ріст, наявність парестезій та больових відчуттів. Даний вид рубців завжди виходить за межі попереднього ушкодження тканини, є схильним до рецидивів після хірургічного лікування [59, 60].

[Ogawa R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ogawa%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27959277). (2016) розділяє келоїдні рубці на первинні, які викликані вродженою ендотеліальною дисфункцією, та вторинні, які обумовлюються вторинною ендотеліальною дисфункцією внаслідок старіння, атеросклерозу, локального механічного впливу. Даний розподіл оснований на процесах формування патологічного рубця шляхом індукування ендотеліальної дисфункції (судинної гіперпроникності), на які під час стадії запалення впливають генетичні та системні фактори. Даний автор вважає, що первинні колоїди утворюються у молодому, а вторинні – у будь-якому віці та відрізняються за тяжкістю клінічного перебігу [61, 62].

Процес загоєння рани та рубцеутворення є суто індивідуальним та підлягає впливу різноманітних ендо- та екзогенних факторів.

На характер формування рубцевої тканини впливають різноманітні фактори, такі як, глибина та площа утвореного дефекту, стан репаративних процесів організму. Якість утворення рубцевої тканини залежить від шляху загоєння рани. При загоєнні рани первинним натягом рубцева тканина має незначний об’єм, оскільки між клітинними елементами вже у перші дні після ушкодження проростають молоді сполучнотканинні фібробластичні тяжі. При загоєнні рани шляхом вторинного натягу рана проходить фазу формування грануляційної тканини, що спричиняє значне збільшення об’єму та зміну кольору новоутвореного рубця. Це викликане проростанням волокнистих структур сполучної тканини між клітинами запального інфільтрату (лімфоцити, фібробласти, макрофаги, плазмоциди тощо) та новоутвореними судинами [59, 62-65].

Згідно статистичних даних відомо, що у людей із темною шкірою у 15 разів частіше виникають келоїди, ніж у тих, що мають світлу шкіру, а в альбіносів взагалі відсутні келоїдні рубці. Також має місце генетична схильність до утворення даного типу рубцевої тканини [66].

Окрім цього формуванню келоїдних рубців сприяє підлітковий вік та вагітність. Це може пояснюватися можливим вазодилатуючим ефектом статевих гормонів. Даний ефект підтверджується тим, що замісна терапія естрогеном та вагітність сприяєть збільшенню гемангіом, що вказує на пошкодження судин. Також встановлено, ризик розвитку келоїдних рубців збільшується за гіпертонічної хвороби [61, 67, 68].

Також вагомим фактором, який впливає на процеси рубцеутворення є час загоєння рани. Згідно даних Аганипа E.H., Ведерникова О.Л., 2008 при повному загоєнні рани протягом 21 доби формування патологічних рубців має місце у 33% пацієнтів, а більш повільне загоєння рани збільшує даний показник до 78% [69].

Відомим є той факт, що кисень відіграє вирішальну роль у процесі загоєння, вторинній епітелізації та інших процесах загоєння рани [70, 71]. Згідно літературних даних при келоїдному патогенезі вирішальну роль відіграє гіпоксія, оскільки призводить до аномально великої кількості закупорених мікросудин [72-75]. Встановлено, що гіпоксія збільшує експресію ендотеліального фактора росту (VEGF) у келоїдних фібробластах [76]. Рівень індукованих факторів гіпоксії (HIF-1α) постійно вище у свіжо біопсійних келоїдних тканинах, ніж у пов'язаних з ними межах інтактної шкіри, що забезпечує безпосереднє підтвердження локального гіпоксичного стану в келоїдах [77]. Проте, немає достатньо даних, як саме гіпоксія впливає на процеси диференціювання фібробластів шкіри людини до міофібробластів [78].

Гіпоксію традиційно розглядають як важливий стимул росту фібробластів та ангіогенезу через активацію HIF-1α [79]. HIF-1α, який діє як ключовий фактор транскрипції у відповідь на гіпоксичний стрес, регулюючи гени, що беруть участь у підтримці кисневого гомеостазу, критично впливає на практично всі процеси загоєння і ремоделювання ран [80]. Він також пов'язаний з прогресуванням ракових пухлин, метастазуванням та фібротичними розладами, і виникає як важливий тригер і модулятор епітеліально-мезенхімального переходу (EMT) [81]. Оскільки, епідерміс є відносно гіпоксичною тканиною, то сигналізація гіпоксії та HIF-1α може відігравати важливу роль при формуванні келоїдів [82-84].

Гіпоксія сприяє процесам неконтрольованого колагеноутворення та синтезу міжклітинного матриксу через безпосередній вплив на структуру біомембран, що є специфічним для будови патологічної рубцевої тканини [51, 85].

При опіках має місце значне порушення мікроциркуляції та синтезуються функціонально активні фібробласти, які опосередковують характер формування рубцевої тканини через утворення фіброзу внаслідок надмірного синтезу колагену [86-88].

Трансформація фібробластів у міофібробласти є однією з ключових ланок у процесі загоєння рани. При завершенні періоду дозрівання рубцевої тканини міофібробласти піддаються апоптозу, проте їх збереження сприяє формуванню патологічного рубця. В даному процесі ключовим фіброгенним цитокіном як in vitro, так і in vivo є TGF-β1 [89, 90]. На модулювання екстракорпорального матриксу мають вагомий вплив такі тканеві ферменти, як матриксні металопротеїнази, рівень яких значно знижений при формуванні патологічного рубця [81-93].

Серед чинників, які впливають на рубцеутворення також можна виділити мікроРНК (miR), які являють собою некодируючі, одноланцюгові дрібні РНК довжиною 21-25 нуклеотидів, які є посередниками пост-транскрипційної репресії для виконання важливих клітинних функцій. MiRNAs частково пригнічують експресію генів-мішеней та впливають на різні фізіологічні та патологічні процеси, включаючи проліферацію, обмін речовин, апоптоз та інвазію [94]. Наявні дані свідчать, що мікроРНК сприяють формуванню гіпертрофічних та келоїдних рубців [95, 96]. Відповідно до результатів досліджень Zhang G.Y. miR-29a може використовуватись, як маркер келоїдного рубцеутворення, оскільки є безпосереднім регулятором трансляцій мРНК у екстракорпоральному матриксі. Також має місце значне підвищення miR-181a у келоїдних тканинах, що, в свою чергу, призводить до прискорення проліферації та індукції апоптозу у фізіологічних тканинах людини, шляхом пригнічення експресії гену PHLPP2. Інгібування miR-181a має протилежний ефект. Окрім того ще існують дані про вплив miR-181a не тільки на процеси формування рубцевої тканини, а й на покращення проліферації клітин при гострій мієлоїдній реакції у дітей та пригнічення апоптозу клітин при остеосаркомах. Хоча молекулярні механізми його дії ще є недостатньо з’ясованими [97, 98].

Формування патологічних рубців виникає при пошкодженні більш глибоких шарів шкіри, а саме ретикулярного (сітчастого) шару дерми, де відбувається прискорений ангіогенез та накопичення колагену. Згідно даних Dunkin, C.S. (2007), формування келоїдів та гіпертрофічних рубців може відбуватися і без епідермальної травми (при ліпоаспірації) [99].

У ретикулярному шарі дерми при утворенні келоїдів та гіпертрофічних рубців містяться запальні клітини, збільшена кількість фібробластів, новоутворені кровоносні судини та відкладення колагену. Згідно клінічних спостережень, келоїди та гіпертрофічні рубці, як правило, спочатку виявляються приблизно через 3 місяці після травми, що лише підтверджує той факт, що запалення ретикулярної дерми, яке починається відразу після травматичного ушкодження, стає видимим неозброєним оком через епідерміс в цей момент часу. Більше того, у випадку хірургічних втручань під час видалення швів (тобто через 7-14 днів після операції) епідерміс вже регенерується, а сама рана закрита і суха. Проте на цій стадії шкірний матрикс все ще дозріває, і в ретикулярному шарі дермі постійно спостерігаються запальні явища. Таким чином, зовнішня та/або внутрішня стимуляція ретикулярного шару дерми в даний проміжок часу сприяє більш вираженому його запаленню. Це також створює передумови для формування патологічних рубців, які стають видимими через кілька місяців після оперативного втручання. Інтенсивність, частота та тривалість подразників визначають, як швидко формуються рубці, напрям і швидкість їх росту, інтенсивність клінічних симптомів. Стимули, які впливають на характеристики і кількість келоїдів та гіпертрофічних рубців, включають в себе різноманітні локальні, системні та генетичні фактори. Ймовірно, що клінічні відмінності між келоїдами та гіпертрофічними рубцями лише відображають відмінності в інтенсивності, частоті та тривалості запалення ретикулярної дерми [69, 100-102].

Існує думка, що гіпертрофічні та келоїдні рубці можуть бути послідовними стадіями одного і того ж ушкодження шкіри, залежно від виразності прояву стадії запалення та локального механічного впливу на уражену ділянку [103].

Одним із вагомих чинників, які впливають на формування келоїдних рубців є механічне навантаження шкіри, а саме розтягування. Оскільки дану патологію зустрічають набагато частіше у ділянках, які постійно піддаються механічному розтягуванню (плече, шия, коліна, нижня частина живота тощо), на відміну від тих, де шкіра розтягується рідко. Значний натяг шкірних покривів при формування рубця у даних локалізаціях стимулює колагеноутворення та одночасне зменшення його розчеплення, сприяючи формуванню деформацій та рубцевих контрактур [104-106]. Розташування рубців у таких анатомічних ділянках в тому числі ускладнює можливість використання силіконових гелевих плівок, які попереджають формування патологічної рубцевої тканини [107, 108]. Все це підтверджує важливу роль механобіології дерми у виникненні патологічних рубців.

Подальше вивчення літературних джерел, розширює важливість позаклітинного матриксу (ECM) у наданні клітинних сигналів для диференціації фібробластів, їх поляризації та міграції [109].

Таким чином проведений аналіз літературних джерел свідчить про значущість проблеми рубцеутворення після оперативних стручань та створює необхідність подальшого вивчення механізмів та особливостей формування рубцевозмінних тканин в залежності від локалізації, етіологічного чинника та методів закриття раневого дефекту.

**1.3. Механізми корекції патологічних рубців шкіри**

Широка розповсюдженість патологічних рубців серед популяції створює необхідність впровадження широкого реєстру методів їх корекції. Не існує спільної думки щодо часу проведення лікувальних заходів. Jones N. не рекомендує проводити корекцію рубців до часу їх остаточної організації (6-12 місяців після травматичного ушкодження) [110]. Інші автори, навпаки, вважають, що більш оптимальні результати лікування можна отримати до 1 року [111].

Одним із розповсюджених методів корекції патологічних рубців є локальне введення гормонів коркового шару наднирників (гідрокортизону). Але незважаючи на довгий час використання даного методу лікування його механізм дії ще є недостатньо вивченим та не існує загальноприйнятої думки щодо частоти та кількості введення препаратів.

Глюкокортикоїди мають протизапальну, протиалергічну та імунодепресуючу дію. Їх використання сумісно з кріотерапією або хірургічним лікуванням значно покращує результати. У той же час суттєвим недоліком є висока частота (до 60%) виникнення стероїдної атрофії та телеангіоектазій в ділянці ін’єкцій [59, 85, 112-114].

Одним із найстаріших методів лікування даної патології є рентгентерапія, яка у поєднанні з хірургічним методом лікування може давати до 60-80% позитивних результатів [115-117], але її необхідно розпочинати одразу після зняття швів, оскільки рубці, що існують тривалий час є рентгенрезистентними. Проте даний метод лікування має низку протипоказань та негативних впливів на загальний стан організму.

Зменшення проліферації фібробластів шляхом гіпоксії, а відповідно і регрес рубцевої тканини може спостерігатися при використанні пресотерапії (компресійна білизна, давлячи кліпси, бинти). Однак даний метод лікування є досить довготривалим (до 12 місяців) та дає рецидиви у 60% випадків [106, 118-120].

Кріотерапія рубців шляхом експозиції рідкого азоту призводить до утворення некрозу тканин, що спричиняє зменшення розмірів рубцевої тканини та сплощення келоїдних рубців. Даний метод лікування може використовуватися як монотерапія, так і у комбінації з ін’єкціями кортикостероїдів, збільшуючи ефективність лікування з 74% до 84% [110, 121, 122].

Експериментально доведеним є той факт, що введення ботулінотоксину типу А пригнічує утворення колагенових фібрил та фібробластів та індукує появу гіпертрофічних рубців. Але дана методика профілактики та лікування рубцевих змін потребує подальшого обґрунтування [123-125].

Для лікування рубців доведеним є використання фізіотерапевтичних методик в залежності від періоду їх формування. У період формування рубцевої тканини з найбільш раннього часу доречно використовувати терапію мікрострумом (струм в діапазоні 10-600 мА, частотою 0,1-300 Гц). Даний метод оснований на зміні електричного потенціалу клітинних мембран сприяє покращенню мікроциркуляції [126-128].

Для корекції рубців, які існують до 6 місяців використовують методики, направлені на нормалізацію мікроциркуляції та процесів колагеносинтезу. Таким методом є ультразвукова терапія, яка також сприяє більш глибокому введенню лікарських засобів, які сприяють розсмоктуванню рубцевої тканини. Така дія ультразвуку обумовлена утворенням мікропорожнин під дією коливань тиску, що пов’язано із зміною швидкості розповсюдження ультразвукової хвилі при її проходженні крізь середовища [129, 130].

При вже сформованих рубцях доцільне застосування мікродермабразії та лазеротерапії, які сприяють оптичному вирівнюванню рельєфу шкірних покривів, але є висока ймовірність рецидивів, яка зменшується при поєднанні із локальним введення гормонів наднирників [59, 131-138].

Для профілактики утворення патологічних рубців було запропоноване використання ліпосомального препарату «Ліпін» та крему «Дермофібразе» на етапі накладання швів та протягом раннього післяопераційного періоду. Даний метод лікування базується на здатності «Ліпіну» нормалізовувати рівень церулоплазміну (рівень якого збільшується у 2-3 рази при отриманні травми та при запаленні), пригнічуючи інтенсивність вільно радикального окислення [139-140].

Доведеним є той факт, що використання даного методу лікування вірогідно скорочує терміни формування зрілої рубцевої тканини у 1,3 рази, відновлює мікроциркуляторне русло, нормалізує процеси епітелізації. Це сприяє оптимізації процесів рубцеутворення навіть у пацієнтів зі схильністю до формування патологічних рубців.

Вірогідне зменшення площі келоїдних та гіпертрофічних рубців спостерігається при застосуванні ін’єкцій антиоксиданту із вираженою антигіпоксантною та капіляростабілізуючою дією емоксипіну в комбінації з ультрафонофорезом геля „Контрактубекс”. Вибір препарата обґрунтований наявністю гіпоксичного стану в келоїдах та його фібринолітичною активністю, яка поєднана із зменшенням проникності судинної стінки, стабілізацією біомембран та інгібуванням агрегації тромбоцитів і нейтрофілів. Використання описаного методу лікування сприяє зменшенню рецидивів келоїдів та формуванню нормотрофічних рубців після хірургічного висічення рубцевозміненої тканини [59, 141-144].

Одним із методів лікування гіпертрофічних та келоїдних рубців є ультрафонофорез лонгідази, який активує мікроциркуляцію гіпертрофічних рубців, а при комбінації із фотодеструкцією та ангіофототермолізом знижує васкуляризацію келоїдів.

Також представлені методи лікування мають фібродеструктивний та катаболічний ефект при гіпертрофічних рубцях та фібро- та ангіодеструктивний ефекти у відповідній комбінації у пацієнтів із келоїдними рубцями. Ефективність даного лікування сягає 80% у пацієнтів із гіпертрофічними рубцями та келоїдами [145].

Отже, в літературі висвітлені численні методи лікування рубців, але переважна більшість з них мають суттєві недоліки, побічні дії та непередбачені наслідки. Це створює необхідність оптимізації процесів формування рубцевої тканини, особливо на ранніх стадіях, а саме інтра- та післяопераційної профілактики утворення рубцевої тканини.

**1.4 Експериментальне та клінічне обгрунтування використання PRF у процесах репаративної регенерації**

Вперше поняття про регенеративний потенціал тромбоцитів було введено у 70-х роках ХХ сторіччя [146], коли було встановлено, що наявні у них фактори росту є відповідальними за підвищення виробництва колагену, ангіогенез, остеогенез та клітинну диференціацію. У 1970 році був вперше описаний та утворений внаслідок полімеризації фібриногена з тромбіном та кальцієм тромбіновий клей, який спочатку готувався із використанням донорської плазми. Проте, стабільність та якість фібринового клею були досить низькими через низьку концентрацію фібриногену, а також був високий ризик передачі інфекції обумовлений гетерогенністю його походження [147-149].

Використання фібринового клею є досить розповсюдженим у сучасній медичній практиці. Він може бути синтезований із власної венозної крові пацієнта або використаний у вигляді готових препаратів.

Значне покращення регенеративних процесів через використання власної крові пацієнта є унікальною концепцією. Фібрин забезпечує формування матриці, необхідної для міграції фібробластів та ендотеліоцитів, які приймають участь у процесах ангіогенеза та репаративної регенерації тканин. Формування фібринової сітки є результатом трансформації фібриногену в фібрин під дією тромбіну та фактору ХІІІа [150]. Даний процес включає в себе 3 етапи:

1. протеоліз фібриногена тромбіном;

2. полімеризація мономерів фібрину;

3. стабілізація фібрину у фактор ХІІІа.

PRF (platent rich fibrin – збагачений тромбоцитами фібрин) являє собою результат природної та прогресивної полімеризації, що виникає при центрифугуванні венозної крові пацієнта, вперше був описаний Choukroun et al. в 2001 [151]. Фібриновий згусток, який виникає внаслідок даної маніпуляції являє собою особливо однорідну тривимірну організацію, більш когерентну, ніж природні фібринові згустки [152]. Причому, протоколи отримання PRF не потребують використання антикоагулянтів та тромбіна великої рогатої худоби.

Серед фібринових згустків в залежності від методики їх приготування виділяють:

1. PRF – звичайний фібриновий згусток, який готується у вакуумних пробірках з активатором плазми та центрифугуються близько 8-12 хвилин на швидкості 3000-3500 обертів за хвилину.
2. А-PRF (advanced)– у даному згустку фактори росту мають більшу концентрацію та більш рівномірне розташування, чому сприяє зниження швидкості обертів центрифуги до 2000 обертів за хвилину, час центрифугування 8-12 хвилин.
3. i-PRF (ін’єкційний) – фібриновий згусток, який утворюється через декілька хвилин після отримання плазми крові шляхом центрифугування. Швидкість обертів складає 1500-2000 об/хв., час центрифугування – 3 хвилини.
4. Sticky bone – плазма крові, яка перетворюється на згусток за рахунок вмісту фібрину у самій плазмі. Приготування аналогічне до звичайного PRF, але внаслідок відсутності активатора згортання у пробірці швидкість утворення фібринового згустку значно нижча [153].

Слід зазначити, що на формування фібринового матриксу впливають різноманітні фактори, такі як, концентрація іонів кальцію та фібриногена у крові, наявність супутньої патології (діабет, нефротичний синдром тощо) [154].

PRF містить у своєму складі аутологічну матрицю фібрину, яка багата на лейкоцити, тромбоцити та цитокіни, являє собою тетрамолекулярну структуру, яка діє як каркас, схильний до біологічного розпадання. Дана матриця не тільки стимулює розвиток мікросудинної сітки, але й направляє міграцію епітеліальних клітин на її поверхню. Згідно досліджень in vitro Dohan et al. [153-154] вважають, що для PRF характерні імунологічні та антибактеріальні риси, що стимулюють дегрануляцію лейкоцитів, ангіогенез та протизапальні реакції. Проте, згідно деяких досліджень PRF не має антибактеріальної дії на відміну від PRP (збагачена тромбоцитами плазма), використання якого призводить до інгібування певних бактерій (P. gingivalis, A. actinomycetemcomitans) [155, 156].

Звичайний кров’яний згусток містить у своєму складі 95% еритроцитів, 5% тромбоцитів та менш ніж 1% лейкоцитів, а також численні фібринові волокна. На відміну від цього згусток PRF має значно вищу концентрацію тромбоцитів (95%) [157, 158]. Також однією із позитивних якостей PRF на відміну від природного згустку крові є те, що він є більш однорідним, стабільним, легким в обробці та переміщенні на необхідне місце [159].

Відомим є той факт, що у α-гранулах тромбоцитів міститься тромбоцитарний (PDGF), ендотеліальний (VEGF), трансформуючий (TGF-β), інсуліноподібний (IGF-1) фактори росту тощо. Окрім зазначених факторів росту тромбоцити ще включають в себе такі молекули, як фібриноген, фібронектин, вітронектин, які мають властивість модулювати процеси репаративної регенерації, неоангіогенезу та вивільнення кісткового морфогенетичного білку (BMP-2) [156, 157, 160-165]. Серед вищезазначених основними ангіогенними факторами є фактори росту фібробластів, PDGF та VEGF [166].

PDGF (фактор росту тромбоцитів) є потужним активатором клітин мезенхімального походження, стимулює хемотаксис, проліферацію та нову експресію генів в моноцитах, макрофагах та фібробластах in vitro (тобто клітин необхідних для відновлення тканин). Експериментально доведеним є той факт, що PDGF збільшує міцність рани на розтягування на 50-70% протягом перших 3 тижнів. Також PDGF прискорює закриття рани вторинним натягом в середньому на 30%, стимулюючи відновлення м’яких тканин. Існує припущення, що тромбоцитарний фактор росту через раньові макрофаги ініціює індукцію позитивних аутокринних контурів зворотнього зв’язку та синтез факторів росту, забезпечуючи і прискорюючи тим самим каскад репаративних процесів [167].

Власне мембрана фібринового згустку сприяє механічному захисту операційного поля та має біологічну взаємодію із різноманітними механізмами загоєння ран [168, 169]. αv-β3-інетрлейкін, експресія якого ендотеліальними клітинами індукується фібрином, разом із фібронектином та вітронектином стимулює процеси утворення капілярних судин, а також сприяє ремоделюванню рубцевої тканини [163, 170, 171]. Рівносторонні зв’язки між фібрилами фібрину, які сприяють міграції клітин та утриманню розчинних молекул, формують еластичну матричну архітектуру, яка утворюється внаслідок повільної полімеризації із фізіологічними концентраціями тромбіну [149].

Фібриновий матрикс також впливає на метаболізм епітеліальних клітин та фібробластів. Продукти деградації фібрину підвищують експресію мембрани рецепторів CD11c/CD18, що провокує адгезію нейтрофілів до ендотелію та фібриногену. Все це сприяє втраті епітеліоцитами на краях рани базальної та апікальної полярностей та стимулює їх розтягнення у бік раневої поверхні. Окрім цього PRF є «сіткою» для стовбурних клітин та дозволяє ремоделювати фібрин у сполучну тканину, забезпечуючи таким чином цілу низку позитивних механізмів загоєння рани, таких як стимуляція ангіогенезу, формування епітеліального покриву, що створює можливість широкого використання PRF-мембран при загоєнні м’яких тканин [171-173]. Прискорення ангіогенезу та ремоделювання фібрину у сполучній тканині сприяє оптимізації процесів загоєння усіх типів пошкоджень.

Дослідження Rowe et al. (2007) вказують на те, що висока концентрація тромбіна призводить до формування високозв'язуваної волокнистої сітки із тонкою фібрилярною структурою. При зниженні концентрації тромбіну збільшувався розмір волокон, а також підвищувалися механічні властивості. Yang зі співавторами описують окрім біологічних та механічних якостей PRF, ще й його протимікробні властивості [174-176].

На відміну від PRP при PRF фактори росту та цитокіни виділяються протягом 7-11 діб, внаслідок розпаду фібринової сітки [168-169]. Це обумовлює подовження дії цитокінів на раневі процеси та може бути використане для попереднього ремоделювання рубцевої матриці. Використання PRF створює сприятливі умови для міграції клітин та утримання розчинних молекул, внаслідок формування еластичної матричної архітектури згустку, формування рівносторонніх з’єднань між фібрилами фібрину, яке формується завдяки повільній полімеризації із фізіологічними концентраціями тромбіну [149].

При дослідженні впливу PRP та PRF на проліферацію та диференціацію остеобластів щурів було встановлено, що рівень вивільнених Вміст TGF-β1 та PDGF-αβ значно підвищувався, сягаючи максимальних значень на 14 добу, а потім помірно знижувався при використанні PRF, на відміну від PRP, де найбільша концентрація TGF-β1 та PDGF-αβ спостерігалася на 1-шу добу, потім прогресивно зменшувалася. Встановлено, що використання PRF справляє більш довготривалий та сильний вплив на проліферацію та диференціацію остеобластів щурів ніж PRP in vitro [177].

Дослідження [Bayer A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bayer%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28552640). відмічають вплив PRGF на експресію гену псориазину (S100A7) in vitro, який являє собою багатофункціональний антимікробний білок, який експресується в кератиноцитах та приймає участь у процесах загоєння ран, ангіогенезу, вродженого імунітету та імунної модуляції. Вплив PRGF на кератиноцити викликав значне підвищення концентрації псориазину in vitro, в залежності від концентрації та часу, що опосередковувались рецепторами епідермального фактору роста (EGFR) та інтерлейкіна-6 (IL-6R). Це обґрунтовує активізацію процесів загоєння рани лізатами тромбоцитарного концентрату [178].

В експериментальних дослідженнях щодо загоєння ран шкіри на тлі цукрового діабету у мишей гістологічного доведено сприяння використання PRF у формуванні капілярного русла та відмічено прискорене загоєння рани відносно групи контролю [179].

Вплив PRF та жирових клітин на відновлення дефектів м’яких тканин щелепно-лицевої ділянки був досліджений на свинях та встановлено, що поєднане використання PRF та жирових клітин сприяє більш ефективним процесам репаративної регенерації, ніж поодиноке їх використання [173].

Серед інших багатих тромбоцитами згустків необхідно виділити L-PRF. Його особливістю є імунологічні властивості, які обумовлюються високим вмістом у мембрані лейкоцитів, що забезпечує профілактику запальних ускладнень та стимулює процеси загоєння рани [156, 180]. У тому числі L-PRF-мембрани стимулюють диференціацію та проліферацію стовбурних клітин та клітин-попередників та забезпечують неперервне вивільнення факторів росту протягом 7-14 діб [159]. У дослідженнях встановлено, що при необхідності збільшення часу розкладання PRF до 4 тижнів необхідно провести теплове стиснення даної мембрани, що створює можливість пролонгованої дії даної мембрани на процеси загоєння рани [181].

Також L-PRF характеризується особливо жорсткою структурою фібрину та високими механічними властивостями, які формуються завдяки фізіологічним концентраціям тромбіну при його приготуванні [175].

Клінічні дослідження L-PRF при лікуванні внутрішньокісткових дефектів вказують на можливість як поміщення L-PRF власне у дефект кісткової тканини, так і використання у вигляді мембрани. Ефективність його використання підтверджується як клінічними, так і рентгенологічними дослідженнями. Позитивні результати застосування L-PRF відмічали і при поєднанні з іншими біоматеріалами [182, 183]. Також має місце застосування L-PRF, як альтернативи трансплантатам сполучної тканини [184-187].

Використання PRF є розповсюдженим у мукогінгівальній хірургії, переважно у донорських зонах, завдяки можливості залишати фібринову мембрану оголеною, що стимулює швидке загоєння рани вторинним натягом [188]. Також PRF застосовується локально при рецесії ясен. Згідно досліджень S.K. Agarwa PRF стимулює збільшення ширини кератинизовної слизової оболонки до 0,8-1,0 мм, зменшення рецесії ясен, що в свою чергу значно покращує естетику пацієнта [189]. Використання PRF є клінічно обґрунтованим при хірургічному лікуванні пігментованої ділянки ясен [171].

При проведенні таких пластичних оперативних втручань, як абдомінопластика, маммопластика, ритидектомія тощо за загальноприйнятими методиками застосування клею А-PRP при закритті операційної рани суттєво зменшує прояви асептичного запалення ушкоджених тканин та, відповідно, ризик розвинення таких післяопераційних ускладнень, як сероми та гематоми й прискорює процеси загоєння післяопераційних ран. У тому числі PRF-мембрани можуть застосовуватися для лікування раневих поверхонь та виразок шкіри різного походження [190].

Широке використання PRF отримав у випадках хірургічного лікування радикулярних кіст щелеп, в тому числі і при одонтогенній гранульомі обличчя, для заміщення дефекту кісткової тканини [191, 192]. Використання PRF сприяє прискореній регенерації кісткової тканини протягом 3 місяців після оперативного втручання. Рентгенологічно через 6 місяців спостерігається повне відновлення кісткової тканини та вірогідне збільшення щільності кісткової тканини [193-195]. Застосування PRF-мембрани сприяє профілактиці запальних ускладнень при операції видалення зуба, таких як постекстракційний альвеоліт [196-198] та може бути використаним при руйнуванні стінки альвеоли, що прискорює процеси репаративної регенерації у даній ділянці та створює кращі перспективи для подальшої дентальної імплантації [199, 200]. Дослідження [A. M. Doiphode](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Doiphode%20AM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27195227) вказують на те, що при застосуванні PRF щільність кісткової тканини через 4 та 6 місяців після екстракції молярів нижньої щелепи вірогідно більша ніж при застосуванні PRP, або без використання даних методик [201, 202].

Застосування техніки Choukroun забезпечує формування єдиного субсинусового наповнювача при операції синус-ліфтингу перед процедурою дентальної імплантації за допомогою L-PRF мембрани, яка стимулює оптимальні процеси репаративного остеогенезу [193, 203-205].

За дентальної імплантації аутологічний тромбоцитарний згусток вірогідно прискорює осифікацію після видалення зуба та/або навколо титанових імплантів. Кінцевим результатом даного процесу є значне скорочення часу, необхідного для стабілізації імплантата та покращення коефіцієнту успішності [151, 162, 206, 207].

Також PRF може застосовуватися у вигляді суміші із кістковим трансплантатом для заміщення дефектів кісткової тканини, що значно зменшує обсяг необхідного кісткового матеріалу та покращує процеси реваскуляризації кісткового трансплантата [205]. Це підтверджується гістоморфометричною оцінкою щільності кісткової тканини в трансплантатах, яка збільшується при додаванні PRF [160].

Згідно даних [Cortese A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cortese%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27255572). 2016 PRF-мембрани можуть використовуватися для закриття титанових конструкцій при проведенні хірургічного лікування переломів орбіто-виличного комплексу. PRF попереджує утворення естетичних дефектів та функціональних порушеннь при лікування даного виду травми, забезпечуючи як стимуляцію репаративного остеогенезу, так і оптимізацію формування рубцевої тканини [208].

Отже, використання PRF обумовлює прискорення процесів репаративної регенерації у різних типах тканин, сприяючи покращенню результатів лікування.

Таким чином, хірургічне лікування таких вроджених аномалій розвитку, як бранхіогенні кісти шиї потребує інтраопераційної профілактики та лікування патологічних рубців, які виникають після проведення оперативного втручання. Натепер існує висока різноманітність методів профілактики та лікування патологічних рубців, які мають різну ефективність. Поєднання хірургічного лікування бічних кіст шиї із використання збагаченого тромбоцитами фібрину (PRF), який має широкий спектр біологічних властивостей, на нашу думку є новітнім, ефективним та економічним методом лікування та профілактики утворення патологічної рубцевої тканини при проведенні усіх етапів хірургічних втручань.

Дані, що наведені в розділі викладені в наступних працях:

Сучасний погляд на експериментальне і клінічне обґрунтування використання PRF у процесі репаративної регенерації шкіри / **Л.Р. Криничко**, С.М. Григоров, Д.В. Стебловський [та ін.] // Український стоматологічний альманах. – 2018. - №2. – С. 45-48.

**РОЗДІЛ 2**

**МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

**2.1 Загальна характеристика контингенту пацієнтів**

Клінічні дослідження проводилися на базі стоматологічного відділення Харківської обласної клінічної лікарні, відділення щелепно-лицевої хірургії Полтавської обласної клінічної лікарні ім. Скліфосовського та Київського міського центру щелепно-лицевої хірургії. Було обстежено 60 пацієнтів з тіреоглосальними та бранхіогенними кістами шиї, з яких було сформовано дві основні групи спостереження та групу контролю. Пацієнти на момент дослідження не мали супутніх захворювань, однак, при необхідності, їх консультували лікарі інших спеціальностей.

У таблиці 2.1 наведено кількість оперативних втручань проведених з приводу кіст ембріонального походження в залежності від їх анатомічної локалізації.

*Таблиця 2.1*

**Розподіл пацієнтів щодо локалізації кіст шиї ембріонального походження**

|  |  |
| --- | --- |
| Назва ділянки | Кількість втручань |
| Передня поверхня шиї (операції з приводу серединних кіст) | 30 |
| Бічна поверхня (операції з приводу бокових кіст) | 30 |
| Всього | 60 |

Вік хворих знаходився у межах від 19 до 50 років. Кількість чоловіків та жінок відібрана в групи спостереження була майже однакова.

Розподіл пацієнтів за віком та статтю наведено у таблиці 2.2.

*Таблиця 2.2*

**Розподіл пацієнтів за віком та статтю**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 19-30 років | | 31-40 років | | 41-50 років | | Всього |
| Чоловіки | Жінки | Чоловіки | Жінки | Чоловіки | Жінки |  |
| 17 | 15 | 9 | 10 | 5 | 4 | 60 |

В залежності від характеру застосування методики профілактичних дій всі хворі були поділені на 3 клінічні групи:

1 група – 20 пацієнтів, яким під час оперативного втручання у 2 шари (під м’язом та під шкірою у простори, які утворилися внаслідок його проведення) введено PRF-згусток, що отриманий у центрифузі в пробірках A-PRF.

2 група – 20 пацієнтів, яким проведено аналогічну інтраопераційну профілактичну підготовку, але на післяопераційному етапі у них додатково було проведено ін’єкції препарату «Біоцерулін».

3 група (контрольна) – 20 пацієнтів, яким втручання проведено за класичною методикою без застосування профілактичних заходів на всіх етапах спостереження.

Розподіл пацієнтів за клінічними групами наведено в таблиці 2.3.

*Таблиця 2.3*

**Розподіл пацієнтів за клінічними групами**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Клінічні групи | Чоловіки | Жінки | Всього |
| 1 гр | 10 | 10 | 20 |
| 2 гр | 10 | 10 | 20 |
| 3 гр | 11 | 9 | 20 |
| Всього | 31 | 29 | 60 |

**2.2 Клінічні дослідження**

Для оцінки динаміки утворення патологічних рубців нами була використана схема якісної оцінки патологічних рубців на різних етапах їх профілактики, а саме через 3, 6, 9, 12 місяців профілактики. Нами була використана зведена стандартартизаційна таблиця клінічної оцінки рубцевозмінених тканин (Аветіков Д.С., 2013), яка характеризувала утворення рубців за п’ятьма ознаками, які фіксувалися у цифровому вигляді в балах [58]:

Ознака П1 – тип рубця;

1 бал – нормотрофічний;

2 бали – гіпертрофічний гомогенний;

3 бали – гіпертрофічний з вузликами;

4 бали – ознаки келоїдизації;

5 балів – виражений келоїд.

Ознака П2 – консистенція рубця;

1 бал – нормальна;

2 бали – помірне ущільнення;

3 бали – виражена індурація.

Ознака П3 – колір рубця;

1 бал – здорова шкіра;

2 бали – помірна еритема;

3 бали – виражена еритема.

Ознака П4 – чутливість рубця;

1 бал – напруженість;

2 бали – свербіж;

3 бали – печія;

4 бали – біль.

Ознака П5 – площа рубця;

1 бал – мала площа 0-5,9 мм2;

2 бали – середня площа 6-11,9 мм2;

3 бали – велика площа 12-18,9 мм2.

Площа визначалася за допомогою міліметрового паперу. До рубця прикладали стерильний лист целофану, на якому намічалися точки, що відповідали довжині та ширині рубця. Потім намічені точки з’єднувались прямими лініями та математично вираховувалася загальна площа рубцевозмінених тканин. Цей процес був реалізований шляхом прикладання до целофану з наміченими контурами міліметрового паперу і підраховувалась кількість мм2.

Термометричне дослідження проводилось всім пацієнтам без винятку на 3, 6, 9 та 12 місяць після оперативного втручання за допомогою безконтактного інфрачервоного медичного термометра TM-65E (Ecomed) у центральній ділянці післяопераційного рубця.

**2.3 Опис складових використаних препаратів та методика їх введення з метою профілактики утворення післяопераційних патологічних рубців**

За допомогою спеціального апарату для виробляються біосумісні мембрани А-PRF багаті на фактори росту. Після застосування мембран із плазми крові стимулюється зростання кількості новоутворених капілярів, що покращує місцеву гемодинаміку, дихання та обмінні процеси в тканинах, прискорюється утворення колагену, гіалуронової кислоти в них, зменшується ступінь вираженості запальної регуляції.

За тиждень до процедури, всі хворі не вживали антибіотики, алкоголь, жирну та смажену їжу, а вживання питної води зводилося мінімум до 1,5 літра на добу.

Технологія приготування та застосування мембрани А-PRF:

1. Проводится забір венозної крові пацієнта в спеціальні пробірки А-PRF.
2. Без додавання будь-яких хімічних інгредієнтів та антикоагулянтів розміщуються пробірки в спеціалізовану центрифугу EVA 200 та центрифугуються на швидкості 1100 обертів на хвилину протягом 7 хвилин. За цей час проходить відділення плазми від клітиних компонентів крові.
3. Отриманий А-PRF згусток перекладається в PRF бокс та накривається пресом для виготовлення мембрани.
4. На відповідних етапах оперативного втручання PRF-мембрана вводиться пошарово в глибокі та поверхневі порожнини операційної рани.

Протягом 7 днів відбувається повільне вивільнення зі згустку наступних речовин (табл. 2.4).

*Таблиця 2.4*

**Перелік активних речовин, що вивільнюються в навколишні тканини після введення PRF-мембран в рану**

|  |  |
| --- | --- |
| Лейкоцити | Стимулюють клітини-попередники, що сприяють утворенню нової кістки. Моноцити перетворюються в макрофаги, а це підсилює стимуляцію кістки. |
| VEGF | Фактор росту ендотелію судин (Vascular endothelial growth factor) – сигнальний білок, який виробляється клітинами для стимулювання васкулогенезу і ангіогенезу. |
| PDGF | Фактор росту тромбоцитів (Platelet-derived growth factor) – білок, один із багаточисленних факторів росту. Відіграє важливу роль в ангіогенезі. |
| TGF-beta | Трансформуючий фактор росту бета (Transforming growth factor beta) – білок, який контролює проліферацію, клітинне диференціювання та інші функції в більшості клітин. |
| Протеіни | Виконують важливу роль в процесі ангіогенезу, стимулюють ріст тканин. |
| TSP | Тромбоспондин – один із головних інгібіторів ангіогенезу, діючий на адгезію і ріст ендотеліальних клітин |

Церулоплазмін - мідьвмісний багатофункціональний фермент, що являє собою глікопротеїд альфа-глобулі нової фракції сироватки крові людини (донорської або плацентарної). Він володіє вираженою антиоксидантною, імуномодулюючою та гемостимулюючою активністью.

Належить до біогенних препаратів. Підвищує стабільність клітинних мембран (антиоксидантна дія, гальмування процесу перекисного окислення ліпідів), бере участь в іонному обміні, імунологічних реакціях, стимулює гемопоез (червоний пагін кровотворення), зменшує ступінь інтоксикації.

Його призначають у період до операційної підготовки, особливо ослабленим хворим з анемією, інтоксикацією та виснаженням; у ранньому після операційному періоді хворим з масивною операційною крововтратою, з гнійно-септичними ускладненнями, при проведенні комбінованої хіміотерапії, в тому числі у пацієнтів з гемобластозами при помірно вираженій інтоксикації. Препарат також застосовують у комплексній терапії пацієнтів на гострий та хронічний остеомієліт.

В нашому дослідженні препарат застосовувався у вигляді розчину (рН 6,5-7,5), який готують із ліофілізованого порошку. Церулоплазмін вводився внутрішньорубцево із розрахунку 0,2 мл препарату на кожний 1 см² рубцевозміненої тканини на 3 місяць післяопераційного періоду.

На 6 місяць після оперативного втручання препарат уводився в рубцевозмінені тканини шляхом електрофорезу в тій же концентрації. Для введення вміст одного флакона розводили у 10 мл ізотонічного розчину натрію хлориду.

**2.4 Методики гістотопографічного та імуногістохімічного дослідження**

Проведене нами морфологічне дослідження було спрямоване на виявлення гістологічних особливостей утворення патологічних рубців і їх зміни в процесі поетапного введення пацієнтів.

Усім пацієнтам, за їх письмової згоди, до початку та в період профілактики проводили дослідження біоптату. Частину рубцевозміненої тканини для дослідження брали методом пункційної біопсії за допомогою одноразового тонкоголкового шприца діаметром голки 2 мм під місцевою анестезією розчином артікаїну з епінефрином (1:100000). Отриманий матеріал фіксували в розчині нейтрального формаліну 10% на 3 доби. Потім за загальноприйнятою методикою зневоднювали матеріал у батареї спиртів за висхідною шкалою.

Далі перекладали біоптат у суміш абсолютного спирту і хлороформу на 12 годин. Для поступового кращого просочування парафіном шматочки матеріалу переносили у розплавлену суміш хлороформу і парафіну та ставили в термостат на 3 години при температурі 40° С.

Із суміші хлороформу і парафіну матеріал перекладали у розплавлений парафін, в якому шматочки тканини витримували до 4 годин. Після другого парафіну гарячим пінцетом із термостата іх діставали і переносили у заздалегідь приготовлену форму, потім повторно заливали чистим парафіном. Охолодження парафінових блоків проводили у посудині з водою при кімнатній температурі. Вийняті блоки наклеювали на дерев’яні колодки.

Зрізи товщиною 5-10 мкм отримували за допомогою санного мікротома і монтували їх предметні скельця за трафаретною методикою.

Приготування препаратів шляхом їх фарбування гематоксиліном та еозином. Цей метод фарбування передбачає застосування хімічного комплексу, що формується іонами алюмінію та окисленого [гематоксиліну](http://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B5%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BA%D1%81%D0%B8%D0%BB%D1%96%D0%BD). Комплекс має властивості зафарбовувати ядра клітин в синій колір. Після зафарбовування ядер відбувається фарбування інших структур спиртовим розчином [еозину](http://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%95%D0%BE%D0%B7%D0%B8%D0%BD), завдяки якому ці структури набувають насиченого еозинофільного забарвлення – червоного або рожевого.

Фотографування вибраних для ілюстрацій ділянок проводили за допомогою мікроскопу Biorex-3 ВМ-500Т з цифровою мікрофотонасадкою DCM 900 з адаптованими для даних досліджень комп’ютерних програм.

Імуногістохімічне дослідження проводилось на парафінових зрізах за класичною методикою. Матеріал фіксували в 10 % нейтральному формаліні, після проводки готувались парафінові блоки. Після заключення в полістирол мікрофотографування проводили також за допомогою мікроскопу Biorex-3 ВМ-500Т з цифровою мікрофотонасадкою DCM 900 з адаптованими для даних досліджень програмами.

**2.5 Методики біохімічних досліджень**

В основу визначення окисної модифікації білків плазми крові закладено процес окисної модифікації білків плазми крові за умов утворення альдегідних і кетонних груп, які взаємодіють з 2,4-динітрофенілгідразином з утворенням 2,4-динітрофенілгідразонів, що мають характерний спектр поглинання. Альдегідо- і кетонопохідні нейтрального характеру реєстрували при 370 нм (ОМБ370), а основного – 430 нм (ОМБ430) [209].

Активність СОД визначали в отриманому супернатанті за методикою Чеварі С. та співавторів [210]. Принцип методу ґрунтується на здатності ферменту інгібувати відновлення нітротетразолію синього та конкурувати з нітросинім тетразолієм за супероксидні аніони, які утворюються в результаті аеробної взаємодії відновленої форми нікотинамідаденіннуклеотиду з феназинметасульфатом.

Активнiсть каталази в гомогенатах рубцевозмінених тканин визначали за методом Королюк М.А. [211]. Принцип методу базується на здатностi пероксиду водню утворювати з молiбдатом амонiю стiйкий забарвлений комплекс, інтенсивність якого обернено пропорційна активності каталази у досліджуваному субстраті.

Визначення вмісту вiдновленого глутатiону (SН-груп ) в гомогенатах рубців полягає у принципі взаємодії 5,5’-дитіобіс (2-нітробензойної) кислоти (реактив Елмана) з SH-групами досліджуваного субстрату. При цьому утворюється тіонітрофенильний аніон, кількість якого прямо пропорційна вмісту SH-груп. Їх концентрацію виражали в молях на кілограм тканини (молькг-1) [212].

Вмісту неоптерину визначали за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів реактивів “Neopterin ELISA” фірми “IBL” (Німеччина) [213].

Активність лізоциму та уреази в гомогенатах рубцевих тканин визначали бактеріолітичним методом, суть якого полягає у визначенні дисбіозу порожнини рота для скрининга про- та пребіотиків за умов використання ферментного аналізу [214]. Активність еластази визначалася за методом Левицького та співавторів [215].

Концентрацію дієнових кон'югатів (ДК) визначали за методом, який ґрунтується на тому, що екстраговані гептан-ізопропіловою сумішшю гідроперекиси мають відповідний максимум поглинання: ДК при довжині хвилі 232 нм.

Концентрацію трієнових кон'югатів (ТК) визначали за методом, який грунтується на тому, що екстраговані гептан-ізопропіловою сумішшю гідроперекиси мають відповідний максимум поглинання: ТК при довжині хвилі 275 нм [216].

Визначення концентрації ТБК-активних продуктів в гомогенатах рубцевозміненої шкіри заключається в тому, що при високій температурі в кислому середовищі малоновий діальдегід реагує з тіобарбітуровою кислотою, утворюючи забарвлений комплекс з максимумом поглинання при 535 нм [217].

Оцінка продукції активних форм кисню ядровмісними клітинами крові проводилася методом проточної лазерної цитофлюориметрії [218]. Для вимірювання рівня активних форм кисню (АФК) у ядровмісних клітинахкрові використовували дихлорфлюоресцеїну диацетат (ДХФ-ДА) («Sigma Aldrich», USA), який є барвником із заблокованою флюоресценцією. Після пасивного проникнення в клітину і відщеплення ацетатної групи під дією естераз ДХФ-ДА переходить у полярну сполуку, яка не здатна до дифузії з клітини. У результаті взаємодії з перекисом водню та іншими вільними радикалами ДХФ-ДА стає флуоресціюючою сполукою. У чисту полістеринову пробірку поміщали 90 мкл суспензії лейкоцитів і 10 мкл робочого розчину ДХФ-ДА. Клітини ресуспензували й інкубували тривалістю 20 хв при 37 °С. Потім центрифугували при 1000 об/хв протягом 10 хв, зливали надосад і додавали 400 мкл фосфатно-сольового буферу. Проби поміщали на лід, рівень продукції АФК аналізували за інтенсивністю світіння барвника (FL-1 канал) на проточному цитофлюориметрі Epics XL («Beckman Coulter», США). Значення дослідженого параметру виражали у відсотках.

Вміст ГПЛ визначали за методом, який ґрунтується на тому, що екстраговані гептан-ізопропіловою сумішшю гідропероксиди мають відповідний максимум поглинання при λ= 232 нм [219] і проводили це за методом, описаним В.В. Мирончик [219]. Його принцип базується на феномені окиснення пероксидами Fe2+ у Fe3+, яке проявляється за допомогою кольорової реакції з тіоціонатом амонію при максимумі поглинання 480 нм.

Оцінку інтенсивності репаративних процесів проводили за допомогою визначення кількості РНК і ДНК у гомогенаті шкіри та рубцевозмінених тканин за методикою А.С. Спіріна [220].

**2.6 Статистична обробка результатів власних досліджень**

Для статистичної обробки даних отриманих результатів власних досліджень використовувалися параметричні та непараметричні методи.

Статистичний аналіз параметричним методом проводився з використанням t-критерію Стьюдента [221]. Розраховували середні арифметичні величини, середню квадратичну (М), середнє квадратичне відхилення (сігма Σ), середнє квадратичної помилки (m), критерії вірогідності (t). Відмінності враховувалися за вірогідності при р≤0,05. Статистичні результати, для яких ймовірність помилки була меншою, ніж 5% (Р≤0,05), вважалися достовірними.

Із непараметричних методів при визначені вірогідності показників дослідження нами було використано U-критерій Краскала-Уоллиса. Відмінності вважались за вірогідні при р≤0,05.

Математичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням програми StatPlus 2009, « Microsoft Excel».

**РОЗДІЛ 3**

**РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ЗМІН У РУБЦЕВОЗМІНЕНИХ ТКАНИНАХ У РІЗНІ ТЕРМІНИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ**

**3.1 Опис авторської методики інтраопераційної профілактики утворення патологічних рубцевозмінених тканин шкіри після хірургічного лікування кіст шиї ембріонального походження**

Всі етапи пошарового роз’єднання тканин при екстирпації кіст шиї проводили згідно з протоколом надання хірургічної допомоги під ендотрахеальним наркозом. При оперативному втручанні з приводу серединної кісти, виникає необхідність резекції частини під'язикової кістки, так як саме через неї проходить тяж від новоутворення. Слід враховувати, що екстирпація бранхіогенних кіст, може ускладнюватися через близьке розташованя до них судин та нервів.

Перед етапом інтубації у пацієнта за допомогою вакутайнера беруть кров у спеціальну A-PRFпробірку. Яка центрифугується при швидкості 1100 обертів на хвилину протягом 7 хвилин з метою отримання PRF-згустку (рис. 3.1). Необхідно виготовити щонайменше 2 згустка, так як їх введення необхідно, як в глибокі, так і у поверхневі шари ділянки в якій проходить оперативне втручання.

Після отримання згустків вони поміщувалися під прес для отримання A-PRF мембран та зберігалися до відповідного етапу оперативного втручання. Перша мембрана уводилась в глибокі шари раньового каналу, в залежності від ділянки проведення операції (рис. 3.2).



Рис. 3.1. Один із етапів отримання PRF-згустку.

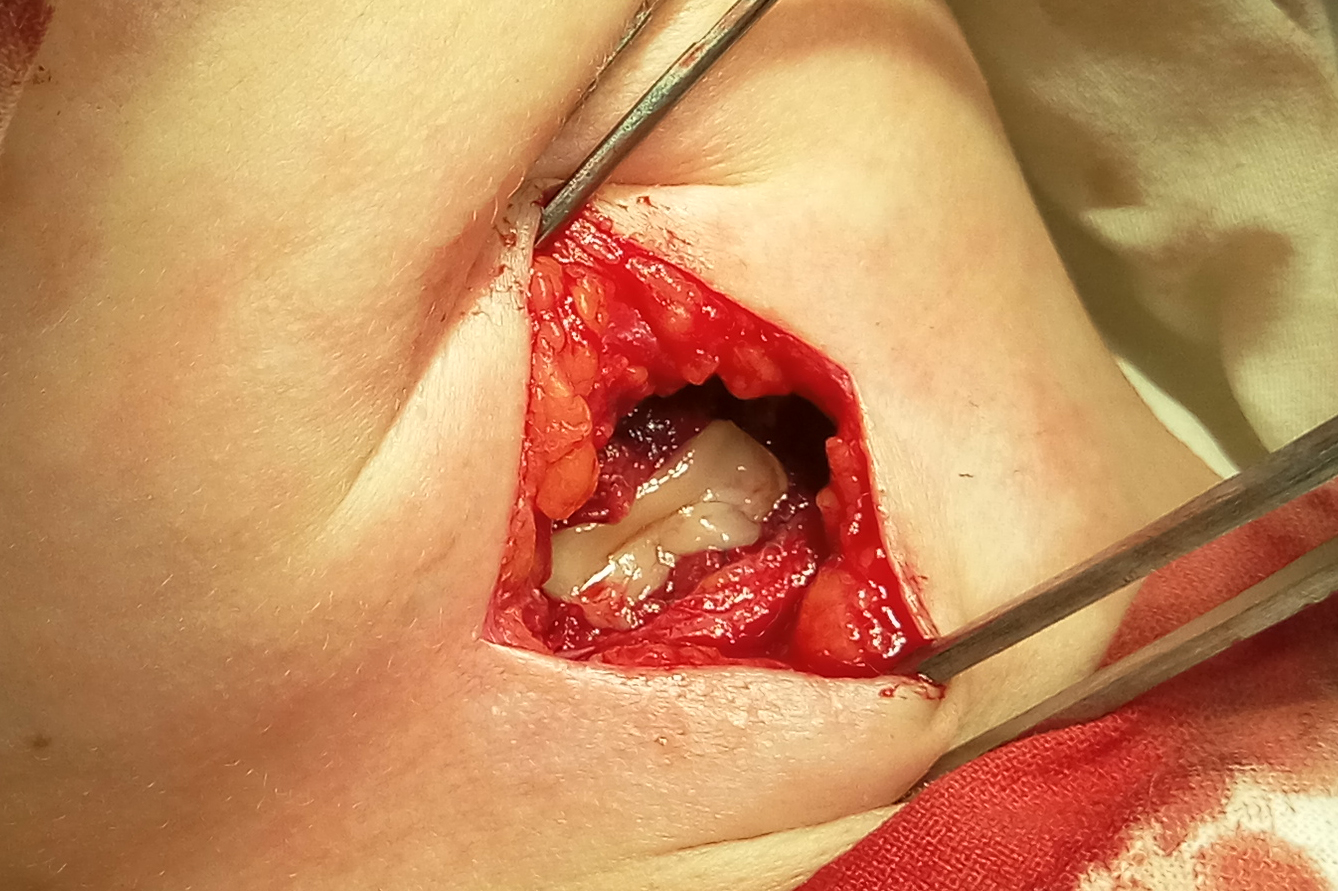


Рис. 3.2 Етапи введення A-PRF мембрани в глибокі шари раньового каналу під час оперативного втручання.

У випадку з серединними кістами мембрани вводилися в порожнину, що утворювалася після резекції під’язикової кістки, а при екстирпації бічних – в ділянку судинно-нервового пучка шиї, після чого проводилось пошарове ушивання тканин до підшкірно-жирової клітковини. Друга мембрана поміщувалась безпосередньо під гіподерму, після чого відшаровані краї рани наближувалися та ушивалися (рис. 3.3).

Наявність двох отримання A-PRF мембран пришвидшує мікротромбоцитарний гемостаз та суттєво скорочує терміни ушивання рани.

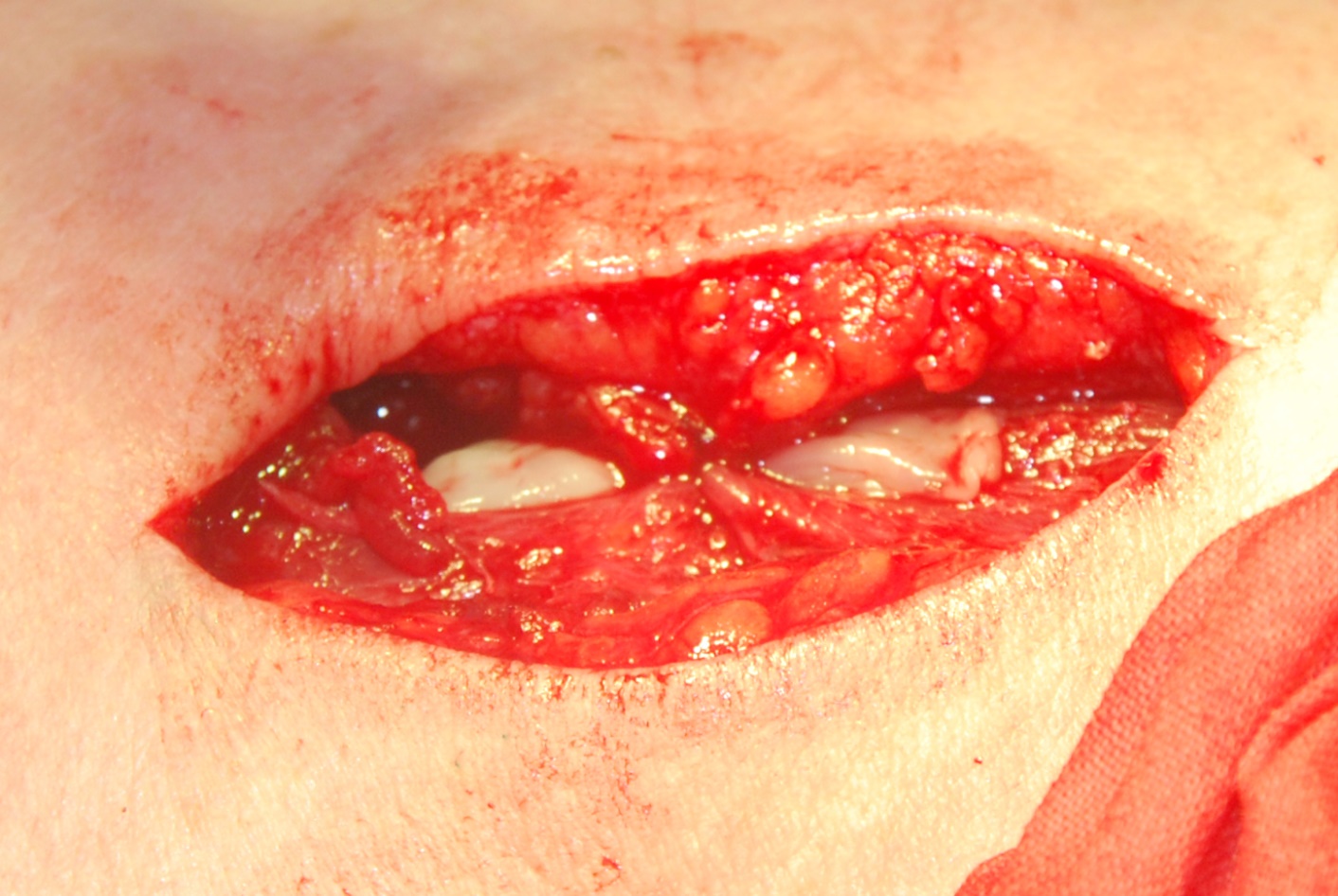


Рис. 3.3 Етапи введення A-PRF мембрани в поверхневі шари раньового каналу під час оперативного втручання.

Для клінічної оцінки запропонованих інтра- та пост-операційних методів профілактики нами використана стандартизована схема оцінки якості рубцевозмінених тканин [139, 140]. Ця схема складається з табличних даних що надають візуальну та суб’єктивну характеристику рубця за наступними параметрами:

* П1 – тип рубця;
* П2 – консистенція рубця;
* П3 – колір рубця;
* П4 – чутливість рубця;
* П5 – площа рубця.

Після сумування кількості балів за якими оцінювався кожен параметр (див. розділ 2) за їх загальною сумою оцінювалось якість проведеного методу профілактики.

**3.2 Зміни клінічних показників рубцевозмінених тканин на 3 місяць післяопераційного періоду**

При вивченні показника П1 – тип рубця у 8 пацієнтів (40%) контрольної групи спостерігався атрофічний рубець, який мав вузликові розростання по периферії, ознаки перетворення на келоїдний рубець було зафіксовано у 2 пацієнтів (10%).

У пацієнтів 1-ї групи структура нормотрофічного рубця була зафіксована у 10 пацієнтів (50%). У 5 пацієнтів (25%) цієї групи нами зафіксовано атрофічні рубцевозмінені тканини (у 3-х пацієнтів (15%) з гомогенною структурою). Вірогідність утворення гіпертрофічного рубця спостерігалося у 4 пацієнтів (20%) і у 1 (5%) пацієнта виявлені вузликові розростання. Ознак келоїдизації рубцевозмінених тканин нами не виявлено.

При дослідженні цього показника у пацієнтів 2-ї групи вірогідність утворення нормотрофічного рубця встановлено у 14 пацієнтів (70%). Атрофічні рубцевозмінені тканини нами були зафіксовані у 3 пацієнтів (15%), і лише в 1-ого (5%) з вірогідними вузликовими розростаннями в ділянці латерального краю рубця. Ознак келоїдизації рубцевозмінених тканин також не виявлено, але при цьому у 2 пацієнтів (10%) встановлено утворення гіпертрофічного рубця.

При аналізі якісних змін показника П2 на 3 місяць післяопераційного періоду встановлено що у 8 пацієнтів (40%) контрольної групи рубцевозмінені тканини при пальпації визначалися як тканини нормальної консистенції, у 9 пацієнтів (45%) спостерігалися ущільнення у центральній зоні рубця, а у 2 (10%) – в зоні медіального краю. У 1-ого пацієнта (5%) візуалізовано помірну індурацію в центральній зоні рубця. В 1-ій групі пацієнтів слід відзначити що ознаки нормальної консистенції рубця відзначалися у 10 пацієнтів (50%), ущільнення в центральній частині у 8 (40%), а в ділянці дистального краю у 1 пацієнта (5%). Також в 1 випадку (5%) зафіксовано явища індурації в центральній зоні рубця. Нормальна консистенція рубцевозмінених тканин в 2-ій групі відзначалася у 12 пацієнтів (60%). Слід відмітити той факт що осередки ущільнення в центральній частині рубця відзначалася у 6 пацієнтів (30%) та у 2 (10%) - в ділянці медіального краю. Ознак індурації, як в центральній так і в периферичних зонах рубця не спостерігалося.

При дослідженні показника П3 на 3 місяць післяопераційного періоду в контрольній групі пацієнтів ознаки здорової шкіри спостерігалися у 6 пацієнтів (30%). Помірна еритема нами візуалізована у 9 пацієнтів (45%), в 5 (25%) – спостерігалася виражена еритема.

В 1-ій групі пацієнтів у 8 випадках (40%) нами зафіксовано ознаки здорової шкіри, з візуалізацією помірної еритеми у 8 (40%) та вираженої – у 4 пацієнтів (20%).

В 2-ій групі близький до норми стан шкіри нами зафіксовано в 11 випадках (55%.). У 7 пацієнтів (35%) нами встановлено ознаки помірної еритеми, ознаки вираженої зафіксовано у 2 пацієнтів (10%).

Аналіз характеру зміни параметрів утворення рубцевозмінених тканин за даними показника П4 встановив, що в контрольній групі на 3 місяць післяопераційного періоду стан напруженості рубця пацієнти відмічали у 13 випадках (65%). 5 пацієнтів (25%) скаржилися на свербіж, 2 (10%) – на біль. Скарги на печію не відзначалися. В 1 групі пацієнтів ознаки напруженості рубця відмічено в 11 випадках (55%), свербіж відзначався у 4 пацієнтів (20%) та 1 (5%) відзначав печію. Скарги на біль хворі заперечували. В 2-ій групі на напруженість рубця скаржилося 6 пацієнтів (30%), свербіж був виявлений у 3 пацієнтів (15%), скарг на біль та печію не відзначалося.

При аналізі даних щодо змін показника П5 встановлено, що на 3 місяць післяопераційного періоду в контрольній групі ознака малої площі була виявлена у 13 пацієнтів (65%). У 4 пацієнтів (20%) середня площа не перевищувала 9,7 мм2 . У 3 пацієнтів (15%) була відмічена велика площа рубцевозмінених тканин. У пацієнтів 1 групи ознака малої площі складала 16 пацієнтів (80%), середня площа була зафіксована у 3 пацієнтів (15%) (не перевищувала 9,2 мм2) та у 1 пацієнтіа (5%) була відмічена велика площа. В 2 групі пацієнтів ознака малої площі складала 17 пацієнтів (85%), у 3 (15%) – були зафіксовані дані щодо середньої площі яка не перевищувала 8,8 мм2. Ознак великої площі рубцевозмінених тканин нами не зафіксовано.

Аналіз динаміки змін температури рубцевозмінених тканин шкіри встановив, що на 3 місяць досліджень середня температура в центральній частині рубця в контрольній групі складала 24,9±0,7° С. Дещо вища температура зафіксована в периферичних краях: у медіальному - 29,8±0,9° С та в латеральному - 28,7±1,3° С. В 1 групі різниця в діапазоні середніх температур суттєво не відрізнялася. У центрі рубця вона фіксувалася найнижчою та становила 25,6±0,9° С. Найвища температура зафіксована в ділянці латерального краю - 30,2±1,1° С; в медіальному краю спостерігалися проміжні значення, які дорівнювали 29,9±0,8° С. У 2 групі нами зафіксовано невелике достовірне підвищення середньої температури. На 3 місяць спостереження в центрі рубцевозмінених тканин вона складала 26,3±0,8° С. У латеральній частині рубця продовжували фіксуватися найвищі значення, які дорівнювали 30,8±0,7° С. У медіальній частині спостерігалися дещо нижчі показники, які в цій групі складали 30,1±0,6° С.

Графік динаміки змін показників середньої температури у різних зонах рубцевозмінених тканин в залежності від виду інтра- та пост-операційної профілактики на 3 місяць досліджень наведено на рисунку 3.4.

Рис. 3.4 Графік динаміки змін показників середньої температури у різних зонах рубцевозмінених тканин на 3 місяць післяопераційного періоду.

**3.3 Зміни клінічних показників рубцевозмінених тканин на 6 місяць післяопераційного періоду**

Досліджуючи показник П1 у 7 пацієнтів (35%)контрольної групи було відмічено наявність гомогенного атрофічного рубця (у 2 пацієнтів (10%) з вузликовими розростаннями). Ознаки перетворення на келоїдний рубець зафіксований у 2 пацієнтів (10%). Ознаки нормотрофічного рубця були зафіксовані у 11 випадках (55%).

Наявність атрофічного рубця у пацієнтів 1-ї групи нами зафіксовано в 6 (30%) випадках (у 1 пацієнта (5%) з вузликовими розростаннями). У 1 пацієнта (5%) зафіксовано вірогідне утворення гіпертрофічного рубця та утворення келоїду – також у 1 пацієнта (5%). Наявність нормотрофічного рубця нами зафіксовано у 12 пацієнтів (60%).

У пацієнтів 2-ї групи елементи атрофічно-змінених тканин рубця зафіксовано в 3 випадках (15%), при чому в 100% нами спостерігалися гомогенні тканини. Наявність гіпертрофічного рубця гомогенної природи нами зафіксовано у 1 пацієнта (5%). Ознак келоїдизації рубців нами в цій групі не зафіксовано.

Аналізуючи показник П2 слід зауважити що у 10 пацієнтів (50%) контрольної групи при пальпації визначалася нормальна консистенція рубця, а ознаки ущільнення залишалися у 9 пацієнтів (45%), у 1-ого (5%) – залишилися остаточні явища індурації рубцевозмінених тканин в дистальних відділах рубця.

У 1-ій групі спостереження ознаки нормальної консистенції відзначалися у 14 пацієнтів (70%). При цьому кількість пацієнтів з ущільненнями в центральній частині зменшилося до 6 (30%). У 1 пацієнта (5%) пальпувалися поодинокі ущільнення в ділянці дистального краю. Явища індурації в центральній частині рубця, на які скаржився 1 пацієнт (5%), зникли.

У пацієнтів 2-ї групи спостерігалася позитивна динаміка формування рубцевозмінених тканин, а саме: нормальна консистенція визначалась у 16 пацієнтів (80%), у 4 пацієнтів (20%) визначалися поодинокі осередки ущільнення в центральній частині без їх наявності в маргінальних краях рубця. Ознак індурації рубця нами не виявлено.

При вивченні змін показника П3 на 6 місяць післяопераційного періоду в контрольній групі ознаки здорової шкіри були визначені у 10 пацієнтів (50%). У 6 пацієнтів (30%) нами була визначена помірна еритема, а в 4 (20%) – виражена.

У 1-ій групі пацієнтів у 11 випадках (55%) нами зафіксовано ознаки здорової шкіри, з візуалізацією помірної еритеми у 6 (30%) та вираженої – у 3 пацієнтів (15%).

У 2-ій групі близький до норми стан шкіри нами спостерігався в 13 випадках (65%). У 5 пацієнтів (25%) встановлені ознаки помірної еритеми, кількість пацієнтів з вираженою еритемою зменшилася до 2 (10%).

Аналіз характеру зміни параметрів утворення рубцевозмінених тканин за даними показника П4 встановив, що в контрольній групі на 6 місяць післяопераційного періоду стан напруженості рубця пацієнти відмічали у 11 випадках (55%). 4 пацієнта (20%) скаржилися на свербіж, 1 (5%) – на біль. Скарги на печію не відзначалися.

В 1-ій групі пацієнтів ознаки напруженості рубця відмічено в 10 випадках (50%), свербіж відзначався у 2 пацієнтів (10%) та 1 (5%) відзначав печію. Скарги на біль хворі заперечували.

В 2-ій групі на напруженість рубця скаржилося 5 пацієнтів (25%), свербіж був виявлений у 2 пацієнтів (10%), скарг на біль та печію не відзначалося.

При аналізі даних щодо змін показника П5 встановлено, що на 6 місяць післяопераційного періоду в контрольній групі ознака малої площі була виявлена у 13 пацієнтів (65%). У 4 пацієнтів (20%) середня площа не перевищувала 9,5 мм2. У 3 пацієнтів (15%) була відмічена велика площа рубцевозмінених тканин.

У 1 групі спостереження ознака малої площі визначалася у 16 пацієнтів (80%), середня площа була зафіксована у 3 (15%) (не перевищувала 8,9 мм2) та у 1 пацієнта (5%) була відмічена велика площа.

У 2 групі ознака малої площі була наявна у 17 пацієнтів (85%), у 3 (15%) були зафіксовані дані щодо середньої площі, яка не перевищувала 8,2 мм2. Ознак великої площі рубцевозмінених тканин нами не зафіксовано.

Аналіз динаміки змін температури рубцевозмінених тканин шкіри встановив, що на 6 місяць досліджень середня температура в центральній частині рубця в контрольній групі складала 26,8±1,2° С. Дещо вища температура зафіксована в периферичних краях: у медіальному - 30,6±0,9° С та в латеральному - 30,1±1,4° С.

В 1 групі різниця в діапазоні середніх температур достовірно підвищилася. У центрі рубця вона фіксувалася найнижчою та становила 28,1±1,3° С. Найвища температура зафіксована в ділянці латерального краю - 31,3±0,8° С. У медіальному краю спостерігалися проміжні значення, які дорівнювали 31,1±0,9° С.

У 2 групі нами зафіксовано достовірне підвищення середньої температури. На 6 місяць спостереження в центрі рубцевозмінених тканин вона складала 28,9±1,2° С. У латеральній частині рубця продовжувалися фіксуватися найвищі значення, які дорівнювали 31,7±1,6° С. У медіальній частині спостерігалися дещо нижчі показники, які в цій групі складали 31,4±1,4° С.

Графік динаміки змін показників середньої температури у різних зонах рубцевозмінених тканин в залежності від виду інтра- та пост-операційної профілактики на 6 місяць досліджень наведено на рисунку 3.5.

Рис. 3.5. Графік динаміки змін показників середньої температури у різних зонах рубцевозмінених тканин на 6 місяць післяопераційного періоду.

**3.4. Зміни клінічних показників рубцевозмінених тканин на 9 місяць післяопераційного періоду**

При дослідженні показника П1 у контрольній групі досліджень наявність атрофічного рубця нами спостерігалося в 50% випадках (10 пацієнтів). У 4 пацієнтів (20%) нами зафіксовано наявність гіпертрофічного рубця гомогенної природи. У 2 пацієнтів (10%) з`явилися ознаки вираженого келоїдного рубця.

У пацієнтів 1-ї групи на 9-й місяць спостереження ознаки утворення атрофічного рубця спостерігалися у 5 випадках (25%). У 2 пацієнтів (10%) відмічено наявність гомогенного гіпертрофічного рубця без вузликових розростань. Ознаки келоїдизації нами не зафіксовані. Наявність атрофічного рубця у пацієнтів 2-ї групи зафіксовано у 2 випадках (10%). Також відмічено мінімальну можливість утворення гіпертрофічних рубців – у 1 пацієнта (5%). Наявність келоїдних рубців в цій групі пацієнтів нами не відмічено.

При аналізі показника П2 у пацієнтів контрольної групи слід зауважити що пальпаторно нормальна консистенція відзначалася у 12 пацієнтів (60%), але при цьому у 8 (40%) – спостерігалося помірне ущільнення (у 5 (25%) – в центральній частині, а у 3 (15%) – в дистальній частині рубця). Ознак індурації рубця виявлено не було. У пацієнтів 1-ї групи в 15 випадках пальпаторно визначалися ознаки нормальної консистенції рубця. Кількість пацієнтів з ущільненями в центральній частині зменшилося до 5 (25%) без наявності поодиноких ущільнень в маргінальних краях. Явищ індурації нами не виявлено. У пацієнтів 2-ї групи зберігалася позитивна динаміка рубцювання, а саме: нормальна консистенція була нами зафіксована у 18 пацієнтів (90%). У 2 випадках (10%) відмічалося зменшення осередків ущільнення лише в центральній частині рубця. Явищ індурації не виявлено.

При дослідженні показника П3 у контрольній групі пацієнтів ознаки здорової шкіри спостерігалися в 12 пацієнтів (60%), у 6 (30%) – візуалізовано виражену, а в 3 (15%) – помірну еритему. В 1-ій групі пацієнтів у 12 випадках нами зафіксовано ознаки здорової шкіри з візуалізацією помірної еритеми у 6 та вираженої – у 2 пацієнтів (10%). В 2-ій групі близький до норми стан шкіри нами спостерігався в 15 (75%) випадках. У 4 пацієнтів (20%) встановлені ознаки помірної еритеми, кількість пацієнтів з вираженою еритемою зменшилося до 1 (5%).

Аналіз характеру зміни параметрів утворення рубцевозмінених тканин за даними показника П4 встановив, що в контрольній групі на 9 місяць післяопераційного періоду стан напруженості рубця пацієнти відмічали у 8 випадках (40%). 3 пацієнта (15%) скаржилися на свербіж, 1 (5%) – на біль. Скарги на печію не відзначалися. В 1 групі пацієнтів ознаки напруженості рубця відмічено в 8 випадках (40%), свербіж відзначався у 1 пацієнта (5%). Скарги на біль та печію хворі заперечували. В 2-ій групі на напруженість рубця скаржилося 3 пацієнта (15%), скарг на біль, печію та свербіж не відзначалося.

При аналізі даних щодо змін показника П5 встановлено, що на 9 місяць післяопераційного періоду в контрольній групі ознака малої площі була виявлена у 14 пацієнтів (70%). У 4 пацієнтів (20%) середня площа не перевищувала 9,2 мм2 . У 2 випадках (10%) була відмічена велика площа рубцевозмінених тканин. У пацієнтів 1 групи ознака малої площі виявлялася у 17 пацієнтів (85%), середня площа була зафіксована у 2 (10%) (не перевищувала 8,4 мм2) та у 1 (5%) – була відмічена велика площа.

В 2 групі пацієнтів ознака малої площі складала 19 пацієнтів (95%), у 1 (5%) пацієнта були зафіксовані дані щодо середньої площі яка не перевищувала 7,5 мм2. Ознак великої площі рубцевозмінених тканин нами не зафіксовано.

Аналіз динаміки змін температури рубцевозмінених тканин шкіри встановив, що на 9 місяць досліджень середня температура в центральній частині рубця в контрольній групі складала 28,1±1,1° С. Дещо вища температура зафіксована в периферичних краях: у медіальному - 31,1±0,9° С та в латеральному - 31,7±1,2° С.

В 1 групі різниця в діапазоні середніх температур достовірно підвищилася. У центрі рубця вона фіксувалася найнижчою та становила 29,2±1,7° С. Найвища температура зафіксована в ділянці латерального краю - 32,4±1,4° С. В медіальному краю спостерігалися проміжні значення, які дорівнювали 32,1±1,5° С.

В 2 групі нами зафіксовано достовірне підвищення середньої температури. На 9 місяць спостереження в центрі рубцевозмінених тканин вона складала 30,4±1,6° С. У латеральній частині рубця продовжувалися фіксуватися найвищі значення, які дорівнювали 33,2±1,9° С. У медіальній частині спостерігалися дещо нижчі показники, які в цій групі складали 32,9±1,7° С.

Графік динаміки змін показників середньої температури у різних зонах рубцевозмінених тканин в залежності від виду інтра- та пост-операційної профілактики на 9 місяць досліджень наведено на рис. 3.6.

Рис. 3.6. Графік динаміки змін показників середньої температури у різних зонах рубцевозмінених тканин на 9 місяць післяопераційного періоду.

**3.5 Зміни клінічних показників рубцевозмінених тканин на 12 місяць післяопераційного періоду**

При дослідженні показника П1 на 12-й місяць післяопераційного періоду у 9 пацієнтів (45%) контрольної групи нами зафіксовано наявність атрофічного гомогенного рубця (з них у 2 пацієнтів (10%) з наявністю інвагінації м`яких тканин в центральній частині та в одному випадку – медіальній частині рубця). Ознаки гіпертрофічного рубця спостерігалися у 4 пацієнтів (20%), у 2 (10%) з яких визначалися гіпертрофічні рубці з вузликоподібними розростаннями. Наявність келоїдних рубців нами зафіксовано у 2 випадках (10%). В інших випадках спостерігалися нормотрофічні рубці, але гомогенних серед них визначалося 40%.

У пацієнтів 1-ї групи утворення гомогенного атрофічного рубця нами зафіксовано у 4 випадках (20%). Як і на попередньому етапі спостереження у 2 пацієнтів (10%) зафіксовано гомогенний гіпертрофічний рубець без вузликових розростань та відсутність пацієнтів з наявністю келоїдних рубців. У 14 пацієнтів (70%) зафіксовані нормотрофічні рубці.

На фінальному терміні спостереження у пацієнтів 2-ї групи в 2-х випадках (10%) спостерігався атрофічний гомогенний рубець, в 1 випадку (5%) – гіпертрофічний. Ознак келоїдизації нами не виявлено, а у 17 пацієнтів (85%) спостерігався нормотрофічний рубець.

При аналізі якісної складової показника П2 у пацієнтів контрольної групи слід відзначити, що ознаки нормальної консистенції зафіксовані у 13 пацієнтів (65%), але у 6 (30%) – спостерігалися помірні ущільнення рубця (у 4 (20%) – в центральній частині, у 2 (10%) – в дистальних відділах), у 1 (5%) пацієнта спостерігалася ледь помітна індурація.

На 12 місяць дослідження у пацієнтів 1-ї групи позитивна динаміка рубцювання дещо уповільнилась та складала: в 15 випадках (75%) нами пальпаторно визначено нормальну консистенцію рубця, та в 5 випадках (25%) спостерігалися поодинокі ущільнення в центральній частині без їх наявності в ділянці маргінальних країв. Ознаки індурації не спостерігалися.

У пацієнтів 2-ї групи зберігалася позитивна динаміка яка в цифровому вигляді складала: у 18 пацієнтів (90%) пальпаторно визначалася нормальна консистенція рубця, в 2 випадках (10%) візуалізувався лише поодинокий осередок ущільнення в центральній частині рубця за умов глибокої пальпації рубця без видимих ознак індурації.

При дослідженні показника П3 в контрольній групі ознаки здорової шкіри нами виявлено у 16 пацієнтів (80%) і виявлено по 2 пацієнта (10%) з ознаками помірної та вираженої еритеми.

В 1-ій групі пацієнтів у 17 випадках (85%) нами зафіксовано ознаки здорової шкіри з візуалізацією помірної еритеми у 2 (10%) та вираженої – у 1 (5%) хворого.

В 2-ій групі близький до норми стан шкіри нами спостерігався в 18 випадках (90%). У 2 пацієнтів (10%) встановлені ознаки помірної еритеми, пацієнти з вираженою еритемою не спостерігалися.

Аналіз характеру зміни параметрів утворення рубцевозмінених тканин за даними показника П4 встановив, що в контрольній групі на 12 місяць післяопераційного періоду стан напруженості рубця пацієнти відмічали у 4 випадках (20%). 2 пацієнта (10%) скаржилися на свербіж, 1 (5%) – на біль. Скарги на печію не відзначалися.

В 1 групі пацієнтів ознаки напруженості рубця відмічено в 3 випадках (15%), свербіж відзначався у 1 пацієнта (5%). Скарги на біль та печію хворі заперечували.

В 2-ій групі на напруженість рубця скаржився 1 пацієнт (5%), скарг на біль, печію та свербіж не відзначалося.

При аналізі даних щодо змін показника П5 встановлено, що на 12 місяць післяопераційного періоду в контрольній групі ознака малої площі була виявлена у 16 пацієнтів (80%). У 3 пацієнтів (15%) середня площа не перевищувала 8,6 мм2. У 1 (5%) була відмічена велика площа рубцевозмінених тканин.

У пацієнтів 1 групи ознака малої площі була зафіксована у 18 пацієнтів (90%), середня площа – у 2 (10%) (не перевищувала 8,1 мм2) та пацієнти, які мали ознаку великої площі були відсутні.

В 2 групі пацієнтів ознака малої площі спостерігалася у 19 пацієнтів (95%), у 1 (5%) були зафіксовані дані щодо середньої площі, яка не перевищувала 7,1 мм2. Ознак великої площі рубцевозмінених тканин нами не зафіксовано.

Аналіз динаміки змін температури рубцевозмінених тканин шкіри встановив, що на 12 місяць досліджень середня температура в центральній частині рубця в контрольній групі складала 29,7±0,7° С. Достовірно вища температура зафіксована в периферичних краях: у медіальному - 32,3±1,2° С та в латеральному - 32,9±1,5° С.

В 1 групі різниця в діапазоні середніх температур достовірно підвищилася. У центрі рубця вона фіксувалася найнижчою та становила 30,2±0,8° С. Слід зауважити, що в периферійних ділянках рубця температура суттєво підвищилася: найвища температура зафіксована в ділянці латерального краю - 33,8±1,6° С. У медіальному краю спостерігалися проміжні значення, які дорівнювали 33,6±1,4° С.

У 2 групі нами зафіксовано найвище підвищення середньої температури. На 10 місяць спостереження в центрі рубцевозмінених тканин вона складала 33,9±1,7° С. У латеральній частині рубця продовжувалися фіксуватися найвищі значення, які дорівнювали 34,5±1,8° С. У медіальній частині спостерігалися дещо нижчі показники, які в цій групі складали 34,4±1,7° С.

Графік динаміки змін показників середньої температури у різних зонах рубцевозмінених тканин в залежності від виду інтра- та пост-операційної профілактики на 12 місяць досліджень наведено на рис. 3.7.

Рис. 3.7. Графік динаміки змін показників середньої температури у різних зонах рубцевозмінених тканин на 12 місяць післяопераційного періоду.

Таким чином, аналіз динаміки клінічних показників цифрових параметрів типу, консистенції, кольору, чутливості, площі рубцевозмінених тканин шкіри після оперативних втручань з приводу кіст шиї ембріонального походження та їх бальної системи оцінки, аналіз динаміки змін цифрових показників температури зовнішньої поверхні рубців в різних ділянках дозволяє дійти до висновку, що застосування авторської методики інтраопераційної профілактики утворення патологічних рубців шкіри в 1 групі зменшує наявність скарг пацієнтів, прискорює строки епітелізації рани та покращує їх зовнішній вигляд.

Найкращі функціональні та естетичні результати отримані в 2 групі пацієнтів де разом з інтраопераційним введенням в рану PRF мембран на етапах післяопераційного періоду в профілактичних цілях застосовувався церулоплазмін.

Дані, що наведені в розділі викладені в наступних працях:

Аналіз динаміки клінічних змін рубцевозмінених тканин після хірургічного лікування бранхіогенних кіст у хронологічному аспекті / С.М. Григоров, **Л.Р. Криничко**, С.О. Ставицький [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2018. – Т. 85 (№6). – С. 33-35.

Сучасний погляд на експериментальне і клінічне обґрунтування використання PRF у процесі репаративної регенерації шкіри / **Л.Р. Криничко**, С.М. Григоров, Д.В. Стебловський [та ін.] // Український стоматологічний альманах. – 2018. - №2. – С. 45-48.

Динаміка змін показників рубцевозмінених тканин на 3 місяць післяопераційного періоду / **Л.Р. Криничко**, С.М. Григоров, С.О. Ставицький [та ін.] // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник УМСА. – 2018. – Т. 18., Вип.2 (62). – С. 197-200.

Патент 109267 UA, МПК A61K 31/00 (2016.01) A61P 17/02 (2006.01) Спосіб інтраопераційної профілактики виникнення келоїдних та гіпертрофічних рубців шкіри при лікуванні кист шиї ембріонального походження / Григоров С. М., Криничко Л. Р., Ставицький С. О., Яценко І. В. ; заявник ВДНЗУ УМСА. — № u 2015 00026 ; заявл. 04.01.2016 ; опубл. 25.08.2016, Бюл. № 16.

**РОЗДІЛ 4**

**РЕЗУЛЬТАТИ ГІСТОТОПОГРАФІЇ РУБЦІВ ШКІРИ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ**

**4.1 Особливості морфологічної будови рубцевозмінених тканин на 3 місяць післяопераційного періоду**

Мікроскопічне дослідження рубцевозмінених тканин у пацієнтів контрольної групи в області оперативного втручання дозволило виявити наявність епітеліального покриву над усією поверхнею сполучнотканинного рубця, який формується, що свідчило про практично завершений процес епітелізації.

Детальне вивчення покривного епітелію за допомогою великих збільшень світлового мікроскопа дозволило виявити в ньому деякі відмінності, від описаної в літературі будови незміненого епідермісу цієї області [222]. Так, у більшості спостережень епітеліальний покрив був представлений пластом багатошарового плоского ороговіваючого епітелію, завтовшки 32 ± 5 мкм, що дещо менше, ніж товщина інтактного епідермісу.

Стратифікація епітеліального пласту в цілому відповідала такій же незміненого епідермісу. Базальний шар був представлений розташованими в один ряд клітинними елементами кубічної форми з овальними ядрами. Досить часто у базальному шарі виявлялися мітотичні фігури. Наявність значної кількості останніх, що досить часто визначається терміном «базальноклітинна активність», побічно свідчило про активізацію проліферативних процесів в епітеліальному пласті.

Також періодично серед епітеліоцитів базального шару, а в окремих випадках і серед епітеліальних клітин розташованого вище шипуватого шару, нам зустрічалися інтраепітеліальні лімфоцити, що мігрували в епітеліальний пласт із підлеглої дерми, здолавши базальну мембрану. Прийнято вважати, що наявність великої кількості лімфоцитів у покривному епітелії, свідчить про наявність в підлеглих тканинах хронічного запального процесу, часто з імунним компонентом [223, 224].

У шипуватому шарі, в порівнянні з інтактним епідермісом відповідної області у більшості випадків мало місце зменшення кількості клітинних рядів, місцями до 3-4, що було причиною зменшення загальної товщини епідермісу. Поверх шипуватого шару в усіх спостереженнях визначалися розташовані суцільним пластом рогові лусочки, які утворювали найбільш поверхневий роговий шар, що побічно свідчить про практично повне дозрівання покривного епітелію на описуваному етапі репаративного процесу. Також, як і шипуватий, роговий шар досить часто мав дещо меншу товщину в порівнянні з таким інтактного епідермісу.

Окрім описаної вище типової картини епітелізації післяопераційної рани через 3 місяці, зрідка ми спостерігали порушення цього процесу, що проявлялося як в недостатньому утворенні покривного епітелію (8 спостережень), так і в надмірній його проліферації з порушенням процесу кератинізації (6 спостережень).

У першому випадку нам зустрічалися ділянки, як в проекції післяопераційного рубця, що формується, так і у безпосередній близькості від останнього покриті відносно тонким пластом покривного епітелію. В останньому також представлялося можливим розрізнити базальний, шипуватий, зернистий і роговий шари, проте в шипуватому шарі в подібних випадках налічувалися всього 1-2 шари клітинних елементів, при цьому по своїх морфологічних особливостях усі клітинні елементи епітеліального пласту не відрізнялися від описаних вище.

Дещо частіше нам доводилося спостерігати надмірну проліферацію епітелію, що проявлялося як відносно рівномірним потовщенням пласта останнього, так і появою, в одиничних випадках тяжів епітелію занурених всередину рубця, що формується.

Подібні епітеліальні комплекси розташовувалися відносно глибоко в рубці, що формується, і були практично повністю ізольовані від пласта покривного епітелію. Подібне поєднання явищ акантозу з масивною проліферацією епітелію спостерігається зазвичай у країв хронічних виразок, при дерматозах з явищами вегетації деякими авторами позначається як «псевдоепітеліоматозна гіперплазія» [96] (рис. 4.1).

|  |
| --- |
|  |
| Рис. 4.1. Епітеліальний покрив рубця, що формується, через 3 місяці після оперативного втручання. Контрольна група. Забарвлення гематоксилін-еозином. Об. 40х., ок. 10х. 1 – базальний шар епітелію; 2 – шипуватий шар епітелію; 3 – епітеліальний комплекс, занурений в рубець, що формується; 4 – сполучна тканина рубця. |
|  |

Поява описаних комплексів може побічно свідчити про деяку затримку репаративного процесу в післяопераційній рані, яке мало місце в поодиноких випадках. Причиною цієї обставини, можливо, слід вважати індивідуальні особливості окремих пацієнтів, що обумовлюють інтенсивність репаративних процесів в організмі.

Межа між описаним вище покривним епітелієм і підлеглим сполучнотканинним рубцем, що формується, в усіх випадках мала звивистий характер, обумовлений чергуванням сполучнотканинних сосочків, що проникають до епітеліального пласта, і розташованими між ними пластами багатошарового плоского епітелію. У переважній більшості спостереження сосочки мали загальний план будови, типовий для такого інтактного епідермісу, проте помітно відрізнялися один від одного за метричними характеристиками, в першу чергу по висоті.

Так, найчастіше нам зустрічалися сплощені сосочки, що характеризувалися відносно невеликою висотою. Останні розташовувалися переважно, в проекції центральної зони рубця, що формується, і відрізнялися варіабельною формою і розмірами. У них досить часто виявлялися дрібні вогнища клітинної інфільтрації, що складалися переважно з лімфоцитів і плазматичних клітин.

Над периферичними відділами рубця, що формується, в ділянці межі з незміненою дермою, сполучнотканинні сосочки мали більшу висоту, порівняну з такою в незміненій дермі і помітно не відрізнялися один від одного за формою і метричним показником. В описаній зоні лімфоплазмоцитарні інфільтрати виявлялися значно рідше. У той же час, періодично по краю рубця виявлялися ділянки, в яких спостерігалося як стоншування епідермісу, так і зменшення висоти сосочків.

Зрідка, в поверхневих шарах покривного епітелію нам зустрічалися кістоподібні утворення, заповнені роговими масами (рис. 4.2).

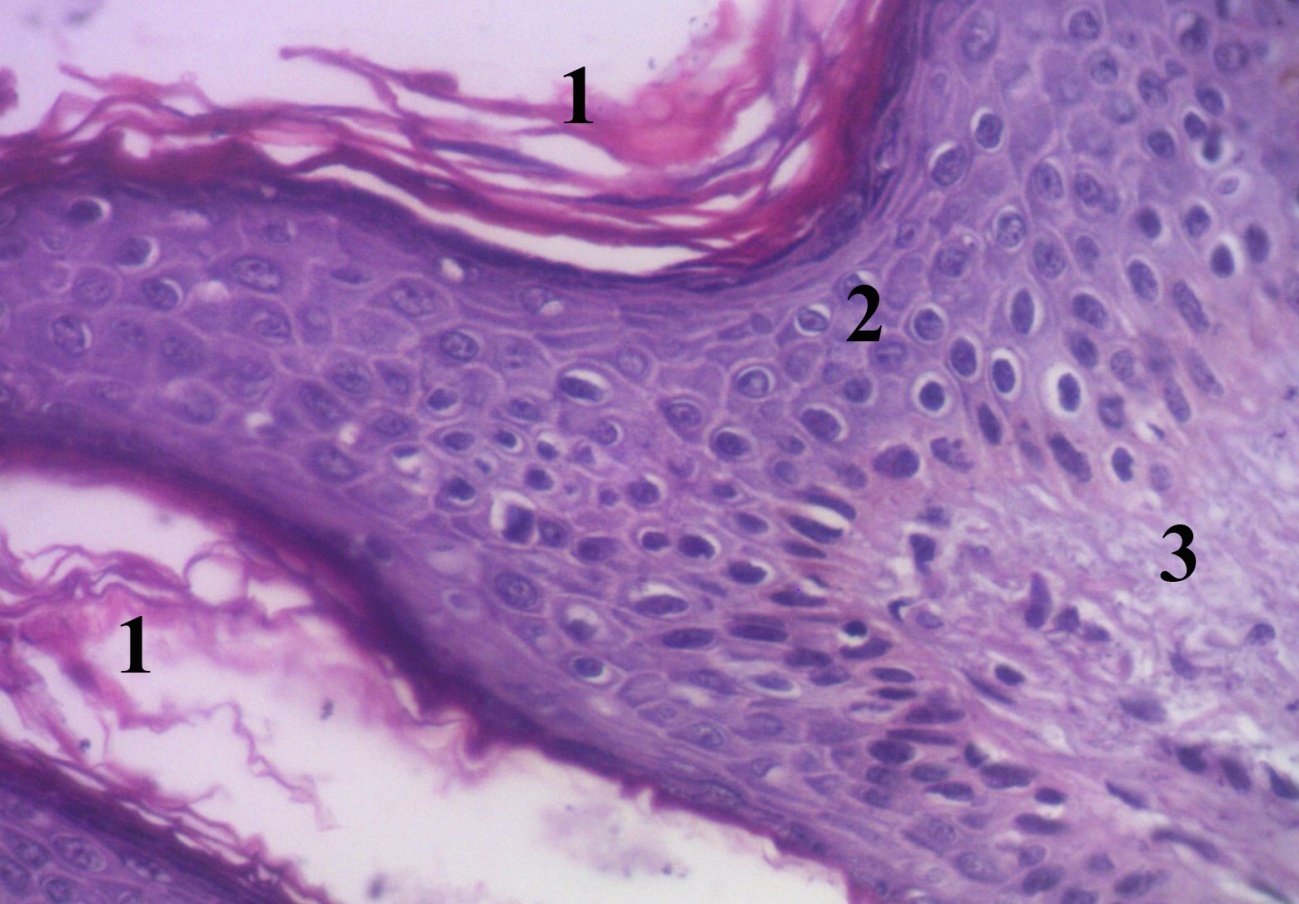


Рис. 4.2. Епітеліальний покрив рубця, що формується, через 3 місяці після оперативного втручання. Контрольна група. Забарвлення гематоксилін-еозином. Об. 40х., ок. 10х. 1 – кістоподібні утворення, заповнені роговими масами; 2 – покривний епітелій; 3 – сполучна тканина рубця.

Окрім описаних вище утворень, що дуже нагадують епідермоїдні кісти, в поодиноких спостереженнях над центральними зонами рубця, що формується, в розташованих між сполучнотканинними сосочками епітеліальних пластів виявлялися концентричні структури, утворені епітеліальними клітинами, які за морфологічними властивостями нагадують епітеліоцити зернистого шару, в центрі яких зрідка виявлялися рогові маси. Ці структури дуже нагадують «ракові перлини», що виявляються, при деяких шкірних захворюваннях пухлинної і запальної природи і є проявами рогової дистрофії, свідчать про порушення процесу кератинізації в епітеліальному пласті.

Іноді структури подібні до описаних вище, містили дрібні порожнини, заповнені масами кератогіаліну. Перераховані розлади процесу епітелізації післяопераційного рубця, мабуть, пов'язані з індивідуальними особливостями, про що вже було сказано вище.

Сполучнотканинний рубець, що формується, розташований під описаним вище епітелієм, містив помірну кількість клітинних елементів і фібрилярних структур, що виразно виявлялися при забарвленні пікрофуксином. Проведені морфометричні дослідження свідчать, що питома вага розташування клітин в рубці, що формується, складала в середньому 350±27 в 10000 мкм2.

Як вже було сказано вище, серед клітинних елементів фібробластичного ряду виявлялися як малоспеціалізовані (юні) фібробласти, так і зрілі, диференційовані форми. Останні зустрічалися значно частіше і характеризувалися витягнутою, веретеноподібною формою, базофільною цитоплазмою, в якій розташовувалося світле, овальної форми ядро з 1-2 ядерцями. Малоспеціалізовані фібробласти, які зустрічалися нам в невеликій кількості переважно в апікальних відділах рубця, що формується, і, у ряді випадків, у безпосередній близькості від кровоносних мікросудин, були представлені досить поліморфною клітинною популяцією, що вочевидь, відбивало різні етапи розвитку і диференціювання цих клітинних елементів. Так, досить часто нам зустрічалися відносно невеликі клітини округлої форми, ядро в яких займало велику частину цитоплазми. У той же час, виявлялися клітинні елементи великих розмірів, переважно овальної форми, в цитоплазмі яких також розташовувалися округлі ядра, що займали набагато менший об'єм внутрішньоклітинного простору.

Серед клітинних елементів гематогенного походження нам постійно зустрічалися локалізовані переважно в апікальних відділах рубця, що формується, лімфоцити і плазматичні клітини, які в окремих випадках утворювали невеликі клітинні скупчення. Мастоцити візуалізувалися у безпосередній близькості від кровоносних судин, кількість їх у порівнянні з іншими клітинними елементами була невелика. Досить рідко в рубці, що формується, виявлялися макрофаги, які практично в усіх випадках були представлені зрілими, диференційованими формами (рис. 4.3).

Кровоносні судини в рубці, що формується, були відносно нечисленними, серед них вдавалося диференціювати усі сегменти сформованого кровоносного мікроциркуляторного русла. Найбільша щільність кровоносних мікросудин відмічалася в апікальних відділах рубця, що формується, за рахунок наявності відносно великої кількості тонкостінних мікросудин капілярного типу.

|  |
| --- |
| Tv22a |
| Рис. 4.3. Сполучнотканинний рубець, що формується, через 3 місяці після оперативного втручання. Контрольна група. Забарвлення гематоксилін-еозином. Об. 40х., ок. 10х. 1 – лімфоцити; 2 – кровоносна мікросудина; 3 – мастоцити; 4 – фібробласти. |

При проведенні імуногістохімічного дослідження з антитілами до універсального маркера проліферативної активності Кі - 67, у базальному шарі багатошарового плоского епітелію, приблизно в 30% клітинних елементів ми спостерігали інтрануклеарну експресію цього маркера високої або середньої інтенсивності. Також позитивна реакція до цих антитіл, але відносно рідше, виявлялася в клітинних елементах фібробластичного ряду, переважно локалізованих в апікальних відділах рубця і структурах стінки дрібних кровоносних судин (як у ендотелії, так і в клітинних елементах зовнішньої оболонки). У прилеглих до рубця, що формується, м'яких тканинах і незміненій дермі, що його оточувала, в цій групі виявлялися нечисленні дрібні клітинні інфільтрати, представлені переважно лімфоцитами і плазматичними клітинами, помірне повнокров’я венозних мікросудин, дрібні периваскулярні крововиливи.

У пацієнтів 1 групи, яким був введений PRF-згусток, через 3 місяці макроскопічно область післяопераційного рубця не мала видимих відмінностей від контрольної групи.

Мікроскопічне вивчення посіченого рубця при невеликих збільшеннях світлового мікроскопа дозволило виявити наявність пласта багатошарового плоского епітелію над усією поверхнею сполучнотканинного рубця, що формується. Майже в усіх спостереженнях товщина епітеліального покриву – 34 ± 5 мкм практично не відрізнялася від аналогічного показника в контрольній групі. Як і в контрольній групі, мало місце чітке розділення епітеліального пласта на чотири шари: базальний, шипуватий, зернистий і роговий.

Слід зазначити, що випадки порушення процесу епітелізації в описуваній групі зустрічалися дещо рідше – 4 випадки затримки процесу, 6 спостережень надмірної проліферації, що проявлялися надмірним акантозом і кератинізацією.

Окрім описаної вище типової картини епітелізації післяопераційної рани через 3 місяці, зрідка ми спостерігали порушення цього процесу, що проявлялося як в недостатньому утворенні покривного епітелію (4 спостереження), так і в надмірній його проліферації з порушенням процесу кератинізації (6 спостережень).

Межа між покривним епітелієм і сполучнотканинним рубцем, що формується, також в усіх випадках мала звивистий характер за рахунок чергування пластів епітелію і сполучнотканинних сосочків. Останні мали типовий план будови і в порівнянні з такими в контрольній групі мали менш варіабельні форму і розміри над усією площею рубця, що формується. Тим не менше, в окремих випадках нам доводилося зустрічати як сплощені, так і подовжені сосочки, особливості будови яких було описано нами раніше. Формування епітеліальних кіст і вогнищ дискератозу в цій клінічній групі нами виявлено не було.

Вивчення сполучнотканинного рубця, що формується, не дозволило виявити помітних змін в його будові по порівнянню описаному вище. Проте, проведені морфометричні дослідження виявили деякі відмінності в кількісному і якісному складі клітинних елементів. Так, загальна питома вага розташування клітинних елементів була дещо меншою і складала в середньому 320 ± 22 в 10000 мкм. Серед клітинних елементів, як і в описаній вище групі, переважали фібробласти, вони складали 77 ±.5 % від усієї клітинної популяції, відповідно, на долю клітин гематогенного походження доводилося решта 23 ± 3. %.

Слід зазначити, що в цій групі зберігалася тенденція до нерівномірного розподілу клітинних елементів у рубці. Найбільшу щільність розташування клітин ми спостерігали в апікальних відділах рубця, що формується, тут же візуалізувалася найбільша кількість клітинних елементів гематогенного походження і нечисленні малодиференційовані фібробласти.

Найменша кількість клітин, практично тільки диференційованих фібробластів, виявлялася у базальних відділах. Прицільне виявлення колагенових волокон за допомогою фарбування гістологічних зрізів пикрофуксином, дозволяло виявити найбільшу кількість останніх у базальних відділах рубця, що формується, де вони забарвлювалися в яскраво червоний колір і формували відносно товсті пучки, що перепліталися між собою. Найменша кількість колагенових волокон візуалізувалася в поверхневих відділах рубця, що формується.

Помітних відмінностей у структурній організації кровоносного мікроциркуляторного русла сполучнотканинного рубця, що формується, в описуваній групі виявлено не було.

Проведене нами імуногістохімічне дослідження з антитілами до універсального маркера проліферативної активності Кі - 67 також дозволило приблизно в 30% базальних епітеліоцитів виявити інтрануклеарну експресію. Позитивна реакція до цих антитіл, як і в попередній групі, зрідка зустрічалася у фібробластах і клітинних структурах стінки дрібних кровоносних судин (рис. 4.4).

|  |
| --- |
|  |
| Рис. 4.4 Реакція моноклональних антитіл до Кі - 67 в сполучнотканинному рубці, що сформувався, через 3 місяці після оперативного втручання із введенням PRF-згустка. Об. 10х., ок. 10х. Спостерігалася позитивна експресія в нечисленних фібробластах і клітинних елементах стінки кровоносної судини. |
|  |

Навколо рубця, що формується, як в підлеглих тканинах так і в незміненій дермі нам періодично зустрічалися дрібні лімфоплазмоцитарні інфільтрати, незначні крововиливи.

У 2 групі пацієнтів, які разом з введенням PRF-згустка отримували препарат «Біоцирулін» область післяопераційного втручання через 3 місяці, при візуальному огляді практично не відрізнялася від такої у попередніх груп.

Мікроскопічно на препаратах забарвлених гематоксиліном і еозином над рубцем, що формується, всюди визначався багатошаровий плоский епітелій, товщина якого була дещо більше, ніж в попередніх групах і складала, в середньому, 38 ± 6 мкм. В епітеліальному пласті який покривав рубець, що формується, простежувалося чітке розділення останнього на чотири шари: базальний, шипуватий, зернистий і роговий. У порівнянні з попередніми групами, в шипуватому шарі спостерігалося деяке збільшення клітинних рядів до 4-5, за рахунок чого і відбувалося збільшення загальної товщини епітеліального пласта. У описуваній групі нам практично не зустрічалися морфологічні ознаки порушення епітелізації у вигляді акантозу і дискератозу, описуваний епітеліальний пласт мав практично однакову товщину з незначними коливаннями.

Як і в попередніх групах спостережень межа між покривним епітелієм і рубцем, що формується, була представлена чергуванням пластів епітелію і сполучнотканинних сосочків. Межа між покривним епітелієм і сполучнотканинним рубцем, що формується, також в усіх випадках мала звивистий характер за рахунок чергування пластів епітелію і сполучнотканинних сосочків. Сосочки характеризувалися типовою, досить мономорфною будовою, і помітно не відрізнялися від таких в інтактній шкірі. Сплощені сосочки зустрічалися виключно рідко, подовжених сосочків нами виявлено не було. Зрідка, в апікальних відділах сосочків зустрічалися дрібновогнищеві лімфоплазмоцитарні клітинні інфільтрати (рис. 4.5).

Розташований під покривним епітелієм рубець, що формується, мав деякі відмінності від такого в описаних раніше групах. Найбільш характерною відмінністю було помітне зменшення питомої ваги розташування клітинних елементів 290 ± 25 в 10000 мкм2.

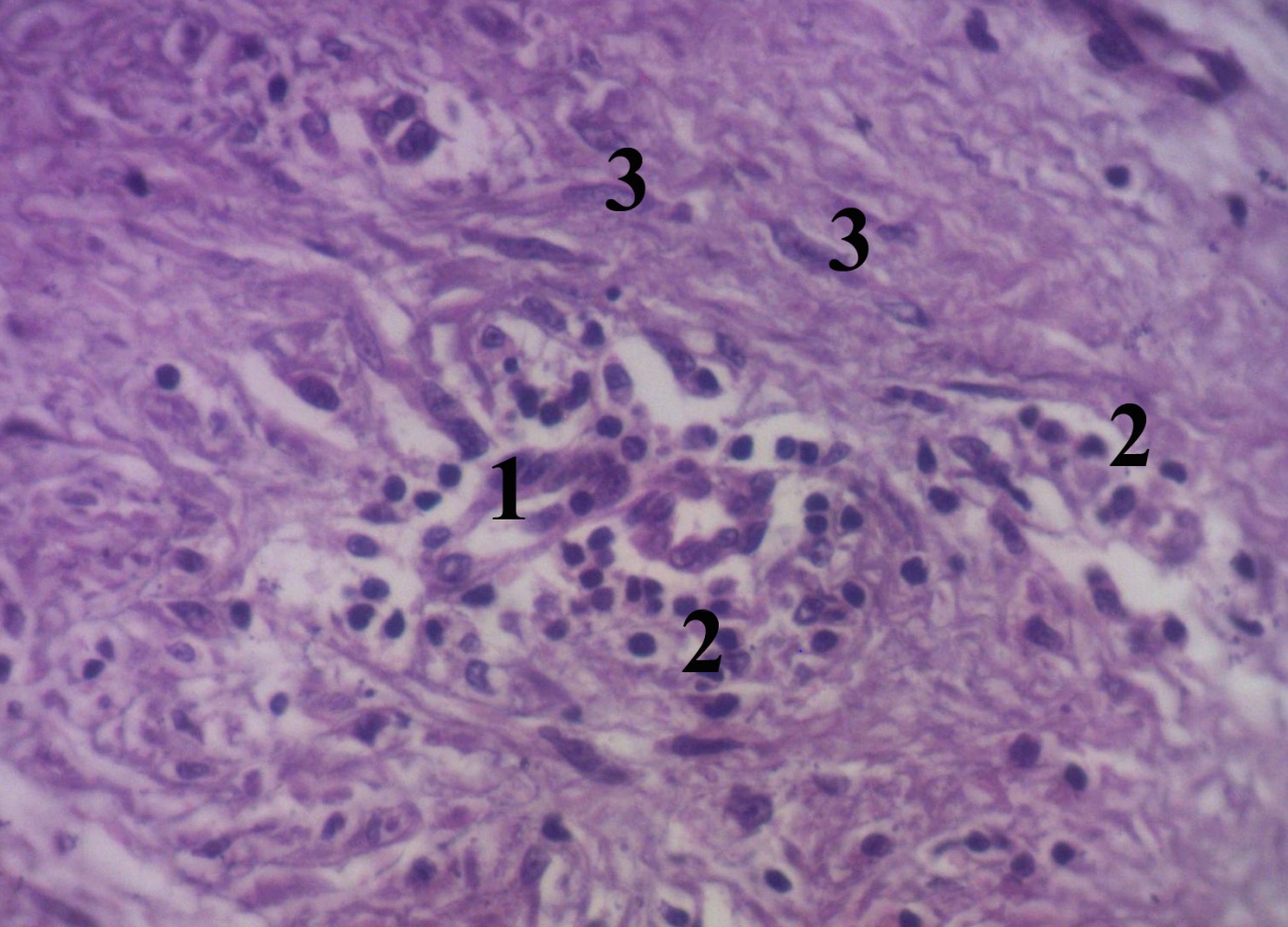


Рис. 4.5. Апікальний відділ сполучнотканинного рубця, що формується, в 2 групі через 3 місяці після оперативного втручання. Забарвлення гематоксилін-еозином. Об. 40х., ок. 10х. 1 – кровоносні мікросудини; 2 – периваскулярні скупчення лімфоцитів і плазматичних клітин; 3 – фібробласти.

У порівнянні з попередніми групами, рубець, що формується, мав більше мономорфну будову, внаслідок чого помітна різниця в щільності розташування і якісному складі клітинних елементів у базальних і апікальних відділах була виражена досить слабо.

Вивчення препаратів, забарвлених пикрофуксином, дозволило разом з клітинами прицільно вивчити фібрилярний компонент рубця, що формується, в першу чергу колагенові волокна. Останні інтенсивно забарвлювалися в яскраво - червоний колір, виявлялися як в апікальному, так і у базальному відділах рубця, що формується, практично в усіх спостереженнях компонувалися в пучки, які хаотично перепліталися між собою. У порівнянні з описаними раніше групами відносна кількість колагенових волокон була помітно більша, утворені ними пучки мали дещо більшу товщину та інтенсивніше забарвлення, що побічно свідчило про практично повне дозрівання останніх.

До особливостей васкуляризації рубця, що формується, в описуваній групі слід віднести деяке незначне зменшення загальної кількості обмінних кровоносних судин, внаслідок редукції, яка мала місце при дозріванні сполучнотканинного рубця. Також слід зазначити більш рівномірне розташування обмінних судин в усіх відділах рубця, що формується.

Визначення проліферативної активності клітинних елементів в області рубця, що формується, за допомогою універсального маркера проліферативної активності Кі - 67, не дозволило виявити помітних відмінностей в мітотичній активності клітин базального шару покривного епітелію, інтрануклеарна експресія цього маркера мала місце приблизно в 30% клітин.

У той же час, безпосередньо в клітинних елементах рубця, що формується, - фібробластах позитивна експресія цього маркера практично не виявлялася, що побічно може свідчити про дозрівання останніх в спеціалізовані фібробласти, основною функцією яких, як відомо, є синтез колагену, внаслідок чого і спостерігалося збільшення кількості колагенових волокон. У клітинних елементах стінок кровоносних мікросудин позитивна реакція до Кі - 67 нами відмічена не була, що підтверджувало висловлене раніше нами припущення про редукційні зміни в кровоносному мікроциркуляторному руслі рубця, що формується.

Помітних змін в неушкодженій дермі, яка оточує рубець, що формується, ми не виявляли. Як і в описаних раніше групах найбільш стереотипними змінами були розладу кровообігу у вигляді повнокров’я дрібних венозних судин, дрібних периваскулярних крововиливів і клітинних реакцій у вигляді дрібновогнищевих скупчень лімфоцитів і плазматичних клітин.

**4.2 Особливості морфологічної будови рубцевозмінених тканин на 6 місяць післяопераційного періоду**

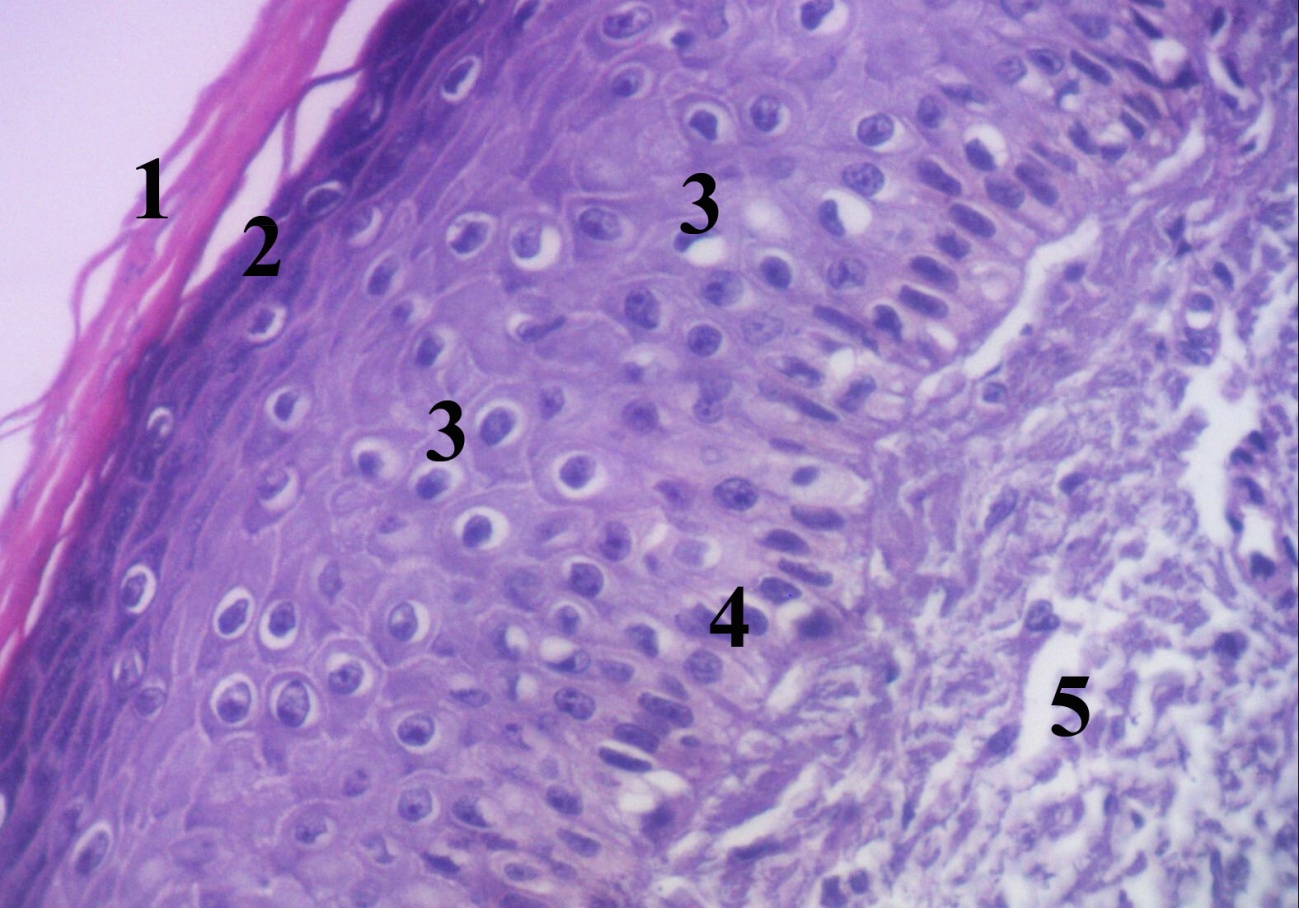
Мікроскопічне дослідження рубцевої тканини пацієнтів контрольної групи дозволило виявити в усіх випадках над рубцем наявність суцільного епітеліального покриву, який при малих збільшеннях світлового мікроскопа практично не мав помітних відмінностей від інтактного епідермісу, що свідчило про завершений процес епітелізації.

Вивчення епітеліального покриву при великих збільшеннях світлового мікроскопа в переважній більшості спостережень дозволило виявити стратифікацію і клітинні елементи типові для незміненого епітелію цієї області, при цьому товщина його 39 ± 7 мкм, приблизно відповідала аналогічному показнику для інтактної шкіри.

У 5 спостереженнях нами відзначалися порушення типового процесу епітелізації, пов'язані, мабуть, з деяким порушенням проліферативної активності епітеліоцитів і процесом їх диференціювання. Як і в попередньому терміні інколи ми спостерігали стоншування епітеліального пласта, що відбувається, переважно за рахунок зменшення кількості рядів клітин шипуватого шару, при збереженні зернистого і рогового.

На описаних ділянках епітеліоцити базального і шипуватого шарів диференціювалися насилу і істотно відрізнялися від типових. Так в першу чергу слід зазначити деякий поліморфізм даних епітеліоцитів у різних зонах епітеліального покриву сполучнотканинного рубця. На одних ділянках вони мали округлу або полігональну форму, чіткі контури. У таких клітинах досить часто навколо ядра визначався прозорий, оптично порожній обідок, що займає у ряді випадків велику частину цитоплазми. Саме ядро мало досить інтенсивне забарвлення і ядерце в нім не виявлялося. В окремих клітинах навколоядерні світлі зони не виявлялися, у той же час в цитоплазмі таких епітеліоцитів визначалися дрібні округлі прозорі вакуолі. У деяких клітинах ядро не виявлялося зовсім, а на його місці визначалася прозора вакуоль (рис. 4.6).

По-видимому, описані морфологічні зміни свідчать про внутрішньоклітинну дистрофію, що пустувала в епітеліальному пласті внаслідок розладу трофічних процесів. На інших ділянках епітеліальні клітини вакуолей не утримували, мали переважно витягнуту форму, нечітко виражені міжклітинні межі, ядра їх відрізнялися різною інтенсивністю забарвлення і містили у більшості спостереження 1-2 ядерця.



|  |
| --- |
| Рис. 4.6. Епітеліальний покрив сполучнотканинного рубця через 6 місяців після оперативного втручання. Контрольна група. Забарвлення гематоксилін-еозином. Об. 40х., ок. 10х. 1 – роговий шар; 2 – зернистий шар; 3 – клітини шипуватого шару з дистрофічними змінами. 4 – базальний шар; 5 – апікальний відділ сполучнотканинного рубця. |

Слід зазначити, що явищ акантозу, будь-яких ознак проліферативної активності епітелію на цих ділянках не спостерігалося, сполучнотканинні сосочки дерми практично не відрізнялися від таких в інтактній шкірі.

Розташований під епітелієм сполучнотканинний післяопераційний рубець, на описуваному етапі репаративного процесу зазнав значні зміни, що стосуються як клітинно-фібрилярного його компонента, так і кровоносного мікросудинного русла. Так, у першу чергу слід зазначити значне зменшення питомої ваги розташування клітинних елементів у сполучнотканинному рубці, у порівнянні з попереднім терміном, яка, згідно проведеним морфометричним дослідженням складала в середньому 247 ± 14 в 10000 мкм2.

Окрім фібробластів у рубцевій тканині в незначній кількості визначаються лімфоцити, плазматичні клітини, лаброцити. Сумарна доля перерахованих клітинних елементів склала 9 ± 2 % усіх клітинних популяцій. Слід зазначити, що характер розподілу клітинних структур практично однорідний в усіх відділах рубця, що не дозволяло виділити в ньому як раніше, окремі зони.

Помітно в рубці зросла відносна кількість колагенових волокон, пучки яких на препаратах забарвлених гематоксиліном і еозином мали вигляд еозинофільних, гомогенних тяжів, а пикрофуксином інтенсивно забарвлювалися в яскраво-червоний колір. Пучки колагенових волокон розташовувалися в апікальних частинах рубця переважно перпендикулярно по відношенню до епітеліального покриву, а в середніх і базальних відділах, в основному подовжньо. Слід зазначити, що подібне орієнтування колагенових волокон не співпадало з напрямом фібрилярних структур неушкодженої дерми, що разом з відсутністю придатків шкіри, є характерною відмінною ознакою післяопераційного рубця від неушкодженої дерми.

Значно, в порівнянні з попереднім етапом репаративного процесу, в сполучнотканинному рубці зменшилася кількість кровоносних мікросудин. Останні в незначній кількості виявлялися в усіх відділах рубця і, у ряді випадків, характеризувалися потовщеною гомогенною стінкою і звуженим просвітом, що може побічно свідчити про тривалі явища редукції кровоносного русла (рис. 4.7).

|  |
| --- |
|  |
| Рис. 4.7. Будова післяопераційного сполучнотканинного рубця через 6 місяців після оперативного втручання (контрольна група). Забарвлення гематоксилін-еозином. О. 40х., ок. 10х. 1 – кровоносні мікросудини з явищами редукції; 2 – пучки колагенових волокон; 3 – фібробласти; 4 – лімфоцит. |

Проведене імуногістохімічне дослідження з антитілами до білку Кі-67, виявило приблизно в 20% базальних епітеліоцитів позитивну інтрануклеарну експресію. Клітини сполучнотканинного рубця лише в поодиноких спостереженнях були позитивні до вказаного маркера, в клітинних елементах стінок кровоносних мікросудин позитивної реакції нами виявлено не було (рис. 4.8).

|  |
| --- |
|  |
| Рис. 4.8 Реакція моноклональних антитіл до Кі - 67 в сполучнотканинному рубці через 6 місяців після оперативного втручання (контрольна група). Об.10х., ок. 10х. Спостерігалася позитивна експресія в нечисленних фібробластах, в клітинних елементах стінки кровоносної судини експресія відсутня. |

В інтактній дермі навколо сполучнотканинного рубця описані раніше клітинні і судинні реакції виявлялися досить рідко і були слабо виражені. У той же час, досить часто нами були відмічені зміни в сальних і потових залозах тих, що знаходилися недалеко від сполучнотканинного рубця. Так, звертали на себе увагу гіперпластичні процеси, що спостерігалися в кінцевих відділах сальних і потових залоз і що проявлялося деяким збільшенням їх лінійних розмірів. Швидше за все, цей процес носив компенсаторно-пристосувальний характер і був спрямований, в першу чергу, на часткову компенсацію функції придатків шкіри, загиблих внаслідок травматичного ушкодження.

У пацієнтів 1 групи, яким був введений PRF-згусток, через 6 місяців ділянка післяопераційного втручання візуально не мала істотних відмінностей від такої в контрольній групі.

На мікропрепаратах в усіх спостереженнях візуалізувався покривний епітелій, товщина якого коливалася в межах 41 ± 4 мкм, що в цілому відповідало товщині інтактного епідермісу цієї області. В епітеліальному пласті визначалися базальний, шипуватий, зернистий і роговий шари, клітинний склад яких не мав помітних відмінностей від інтактного епідермісу.

Описані раніше процеси порушення епітелізації, які мали місце в контрольній групі, зустрічалися значно рідше (3 спостереження) і проявлялися в основному гідропічною дистрофією епітеліоцитів шипуватого шару, нерівномірною товщиною епітеліального покриву над сполучнотканинним рубцем. Сполучнотканинні сосочки, що розділяються акантотичними епітеліальними пластами, мали типову будову, відносно мономорфні розміри і практично не відрізнялися від таких в інтактній шкірі.

Сполучнотканинний рубець, розташований під епітеліальним покривом, не мав помітних відмінностей від такого в контрольній групі, проте при проведенні морфометричних досліджень вдалося відмітити деяке зменшення питомої ваги розташування клітинних елементів – 269 ± 23 в 10000 мкм2.

Розташування пучків колагенових волокон зберігало виявлену раніше тенденцію – в апікальних відділах рубця вони розташовувалися переважно перпендикулярно до покривного епітелію, в середніх і базальних відділах – паралельно. Товщина фібрилярних пучків приблизно відповідала такій в контрольній групі. Слід зазначити, що в цій групі лінійні розміри рубця, візуально визначалися на мікропрепаратах були дещо менші в порівнянні з контрольною групою. Пов'язаний цей факт, вірогідно, з тим, що активно відбувалося на цьому етапі, під дією проведеної терапії, ущільнення сформованого рубця, що супроводжувася збільшенням в ньому відносної кількості фібрилярних структур і зменшенням лінійних розмірів. Також звертала на себе увагу слабка вираженість межі між рубцем і незміненою дермою, в порівнянні з попереднім терміном і контрольною групою.

Помітних змін у конструкції кровоносного мікроциркуляторного русла рубця нами виявлено не було, реакція з антитілами до білку Кі - 67, також виявило приблизно в 20% базальних епітеліоцитів позитивну інтрануклеарну експресію, що можливо є досить стабільним показником, клітини сполучнотканинного рубця украй рідко були позитивні до вказаного маркера, в клітинних елементах стінок кровоносних мікросудин позитивної реакції нами виявлено не було.

Як вже було сказано вище за чітку межу між рубцем і навколишньою незміненою дермою в цій групі не виявлялося, у зв'язку з чим помітних реактивних змін по периферії післяопераційного рубця виявлено не було, проте, як і в контрольній групі, досить часто нам зустрічалися характерні гіперпластичні зміни в сальних і потових залозах, морфогенез яких ми обговорювали раніше.

У 2 групі пацієнтів, які разом з введенням PRF-згустка отримували препарат «Біоцирулін», рубець, сформований в області післяопераційного втручання через 6 місяців, при зовнішньому огляді практично не відрізнявся від такого ж у попередніх груп.

В усіх випадках спостерігалася повна епітелізація рубця, товщина покривного епітелію складала, в середньому 38 ± 3 мкм, і коливалася в незначних межах. Клітинний склад епітеліального пласта практично не відрізнявся від такого ж інтактного епідермісу. Помітних порушень в процесі епітелізації, в цій групі нами виявлено не було. Зрідка, в шипуватому шарі мала місце надмірна кількість епітеліоцитів з явищами гідропічної дистрофії. Як і в попередній групі, сполучнотканинні сосочки візуально не відрізнялися від таких в інтактній дермі, розташовані між ними епітеліальні пласти характеризувалися мономорфною картиною і відносно однаковими розмірами. Украй рідко мало місце формування акантотичних тяжів, які глибоко занурювалися до підлеглого сполучнотканинного рубця (рис. 4.9).

Проведене морфометричне вивчення клітинного складу сполучнотканинного рубця дозволило виявити, в порівнянні з попередніми групами, незначне зменшення кількості клітинних елементів, питома вага розташування яких склала, в середньому 251 ± 19 в 10000 мкм2.

|  |
| --- |
|  |
| Рис. 4.9. Базальний відділ сполучнотканинного рубця через 6 місяців після оперативного втручання. Забарвлення гематоксилін-еозином. Об. 40х., ок. 10х. 1 – зрілі фібробласти; 2 – пучки колагенових волокон; 3–кровоносна мікросудина; 4 – лімфоцит. |
|  |

Помітні зміни спостерігалися з боку фібрилярного компоненту сполучнотканинного рубця. Пучки колагенових волокон, як і в описаних вище групах в апікальних відділах рубця розташовувалися переважно перпендикулярно до покривного епітелію, в середніх і базальних відділах – паралельно. Проте, в середніх і базальних відділах фібрилярні пучки, що перепліталися між собою, формували плексиморфні структури, подібні до таких в сітчастому шарі інтактної дерми, внаслідок чого межу між рубцем і незміненою дермою чітко виявити не було можливим. У той же час в апікальних відділах рубця напрям ходу пучків колагенових волокон помітно відрізнявся від такого в незміненій дермі, внаслідок чого в апікальних відділах контури рубця представлялося можливим виявити виразніше. Також, слід зазначити деяке візуальне зменшення лінійних розмірів рубця, в порівнянні з попередніми групами, проте цей показник не можна вважати абсолютно достовірним, у зв'язку з неможливістю виявлення чіткої межі між рубцем і дермою, про що вже було сказано вище, проте, характерна відсутність придатків шкіри в рубці, дозволяє нам в деякому наближенні судити про його розміри. Проведена реакція з антитілами до білку Кі - 67, виявила проліферативну активність в 20% епітеліальних клітин базального шару епідермісу і практично повну відсутність такий в клітинах сполучнотканинного рубця.

Зрідка в незмінній дермі поблизу рубця нам зустрічалися нечисленні потові і сальні залози з ознаками гіперпластичних змін.

**4.3 Особливості морфологічної будови рубцевозмінених тканин на 9 місяць післяопераційного періоду**

На 9 місяць після оперативного втручання у пацієнтів контрольної групи мікроскопічно над усією ділянкою післяопераційного рубця візуалізувався суцільний епітеліальний покрив, який за морфологічними показниками не відрізнявся від інтактного епідермісу.

Сполучнотканинний рубець, який розташовувався під епітелієм мав дещо менші лінійні розміри в порівнянні з попереднім терміном спостереження. На малих збільшеннях світлового мікроскопа значних помітних характерних змін виявити не вдалося, проте детальніше вивчення рубцевої тканини на препаратах забарвлених пикрофуксином дозволило виявити деякі зміни характеру компонування фібрилярних структур. Так, у базальних відділах пучки колагенових волокон, товщина яких практично відповідала такій в тримісячному терміні спостереження, переплітаючись між собою формували структури, що нагадували такі в сітчастому шарі дерми, що спостерігалося через 3 місяці у пацієнтів, яким разом з введенням PRF-згустка вводили препарат «Біоцирулін». Ця обставина ускладнювала виразне виявлення межі між тканиною рубця і незміненою дермою. Помітних клітинних і судинних реакцій по периферії рубця також практично не виявлялося.

У той же час, в апікальних відділах рубця колагенові волокна мали переважно перпендикулярне по відношенню до епідермісу розташування, внаслідок чого на описуваній ділянці межа між рубцем і незміненою дермою виявлялася досить виразно. В 9 спостереженнях у базальних і середніх відділах рубця, ближче до центральної його частини на препаратах забарвлених гематоксиліном і еозином визначалися невеликі за протяжністю безструктурні, гомогенні, позбавлені клітинних елементів і кровоносних мікросудин ділянки рожевого кольору з незначною лімфоплазмоцитарною інфільтрацією по периферії. Подібна морфологічна картина свідчила, швидше за все, про розвиток гіалінозу - різновид стромально-судинної дистрофії, який нерідко зустрічається в посттравматичних і післяопераційних рубцях, обумовлюючи, у ряді випадків, їх несприятливий перебіг.

Проведені морфометричні дослідження дозволили виявити незначне зменшення клітинних елементів в рубцевій тканині, яке в середньому склало 244 ± 16 в 10000 мкм2.

Помітних змін проліферативної активності клітинних елементів покривного епітелію і сполучнотканинного рубця, що виявлялося за допомогою білка Кі - 67, нами відмічено не було.

У пацієнтів 1 групи, яким був введений PRF-згусток, через 9 місяців область післяопераційного втручання візуально практично не відрізнялася від такої в контрольній групі.

В усіх випадках мала місце повна епітелізація післяопераційного рубця, при цьому багатошаровий плоский епітелій, розташований над рубцем не мав помітних метричних і морфологічних відмінностей від інтактного епідермісу. Межа між епітелієм і рубцем, що залягає глибше, мала звивистий характер. Сполучнотканинні сосочки, про своїй будові практично повністю відповідали таким в інтактній шкірі.

Проведені морфометричні дослідження дозволили виявити незначні зміни у кількості клітинних елементів, питома вага яких склала - 236 ± 14 в 10000 мкм2.

Помітніші зміни були виявлені з боку фібрилярного компонента сполучнотканинного рубця: характер компонування пучків колагенових волокон, не мав помітних відмінностей від такого в інтактній дермі не лише у базальних, але і в середніх відділах рубця, внаслідок чого межа між останнім і незміненій шкірі ставала ще менш помітною. Проте, слід зазначити, що площа сполучнотканинного рубця, яка визначалася на гістологічних препаратах, була дещо менше, в порівнянні з контрольною групою, при цьому відбувалося зменшення як його вертикального, так і поперечного розмірів.

Пучки колагенових волокон сполучнотканинного рубця за метричними показниками і тенкторіальними властивостями практично не відрізнялися від таких в незміненій дермі. Тільки в найбільш поверхневих відділах рубця періодично виявлялися пучки дещо меншої товщини, які пикрофуксином забарвлювалися у блідо-рожевий колір, що свідчило про морфологічну незрілість останніх.

Також слід зазначити, значне зменшення, в описуваній групі випадків виявлення гіалінової дистрофії в сполучнотканинному рубці. Відповідні морфологічні зміни мали місце у 8 випадках.

Проліферативна активність клітинних елементів покривного епітелію і сполучнотканинного рубця виявлялася за допомогою білку Кі – 67 та практично відповідала, такій в контрольній групі.

У 2 групі пацієнтів, які разом з введенням PRF-згустка отримували препарат «Біоцирулін» область післяопераційного втручання через 9 місяців, при зовнішньому огляді практично не відрізнялася від такої у попередніх групах цього терміну спостереження.

Мікроскопічні відмінності від першої групи також були мінімальними. В усіх випадках мала місце повна епітелізація сполучнотканинного рубця, покривний епітелій над усією поверхнею рубця характеризувався рівномірною товщиною і чіткою стратифікацією. Порушень процесу епітелізації, подібних до описаних раніше в усіх випадках виявлено не було.

Серед основних відмінностей структурної організації сполучнотканинного рубця слід зазначити відсутність в усіх спостереженнях помітних дистрофічних змін, наявність зріліших пучків колагенових волокон в апікальних відділах, що проявлялося деяким збільшення їх середньої товщини та інтенсивнішим забарвленням пикрофуксином, внаслідок чого, в типових випадках вони мали яскраво-червоний колір. Помітно змінився також характер компонування пучків колагенових волокон в середніх відділах рубця.

У регіоні, що вивчався, розташування останніх практично не відрізнялося від інтактної дерми. Таким чином, в цій групі має місце практично повне ремоделювання фібрилярного компонента базальних і середніх відділів сполучнотканинного рубця, що не дозволяє візуалізувати чітку межу між останнім і неушкодженою дермою. Єдиною достовірною ознакою на цьому етапі репаративного процесу, що дозволяла відрізнити інтактну дерму від сполучнотканинного рубця залишалася повна відсутність в зоні останнього придатків шкіри.

У порівнянні з попередніми групами не спостерігалося помітних змін в клітинному складі рубця: питома вага клітинних елементів склала 234 ± 14 в 10000 мкм2, 92,6 ± 4 % усіх клітинних популяцій 7,4 ± 2 %. Слід зазначити практично рівномірний розподіл клітин по усій товщі сполучнотканинного рубця, при цьому щільність їх розташування, кількісний і якісний склад, показники проліферативної активності наближалися до відповідних показників сітчастого шару інтактної дерми.

**4.4 Особливості морфологічної будови рубцевозмінених тканин на 12 місяць післяопераційного періоду**

В обговорюваний термін згідно даних літератури [77, 164, 225] і отриманих нами попередніх результатів має місце практично повне завершення формування післяопераційного рубця, у зв'язку з чим, слід чекати мінімальних, таких, що виявляються доступними нам методами, морфологічних відмінностей між окремими групами. Таким чином, ми вважаємо доцільним акцентувати увагу лише на найбільш характерних показниках, які надалі, дозволять нам зробити висновок про переваги і недоліки методів лікування, що нами вивчаються.

Як і в контрольній групі в 12-ти місячний термін в усіх випадках мала місце повна епітелізація сполучнотканинного рубця, при цьому покривний епітелій повністю відповідав інтактному епідермісу, помітних порушень процесів епітелізації виявлено нами не було.

Сполучнотканинний рубець характеризувався рівномірним розподілом клітинних елементів по усій глибині, питома вага розташування яких склала 228 ± 12 в 10000 мкм2.

Характер розподілу пучків колагенових волокон в нижній третині рубця практично повністю відповідав такому в сітчастому шарі інтактної дерми, у базальних відділах рубця волокна були орієнтовані переважно перпендикулярно по відношенню до епідермісу. Дещо рідше, ніж в контрольній групі 9-ти місячного терміну виявлялися незрілі волокна, морфологічні ознаки яких були описані нами раніше.

Слід відмітити появу в середніх і базальних відділах рубця окремих, хаотично розташованих пучків колагенових волокон. Незважаючи на значну товщину, для них досить часто була характерна слабковиражена фуксинофілія, що є непрямою ознакою початкових стадій розвитку дистрофічних процесів. Мабуть, описані пучки волокон, зазнавши дегенеративних змін не братимуть надалі участі у репаративном процесі, оскільки вони є, по суті, абортивними структурами (рис. 4.10).

|  |
| --- |
|  |
| Рис. 4.10. Хаотично розташовані пучки колагенових волокон із слабко вираженою фуксинофілією в сполучнотканинному рубці через 12 місяців після оперативного втручання Забарвлення за ван Гізон. Об. 40х., ок. 10х. |
|  |

Підтвердженням цієї гіпотези є те, що періодично нами виявлялися (у 7 спостереженнях) явища гіалінозу, який, як відомо, у ряді випадків є фінальною стадією розвитку дегенеративних процесів в сполучній тканині.

При введенні PRF-згустка в термін, що вивчається, покривний епітелій не відрізнявся від такого в контрольній групі і мав повну структурну схожість з інтактним епідермісом.

Післяопераційний сполучнотканинний рубець в усіх відділах мав відносно мономорфну будову, при цьому, питома вага розташування клітинних елементів помітно не відрізнялася від контрольної групи і складала, в середньому, 223 ± 12 в 10000 мкм2. Клітини фибробластического ряду припадали на частку 92,8 ± 4 % усіх клітинних популяцій, на клітини гематогенного походження – 7,2 ± 2 %. Серед фібробластів частіше за інші нам зустрічалися зрілі, спеціалізовані форми, мало спеціалізовані фібробласти виявлялися украй рідко в навколосудинному просторі апікальних відділів рубця.

Колагенові волокна у базальних і середніх відділах рубця, переплітаючись між собою, практично повністю повторювали напрямок волокон сітчастого шару дерми, помітно не відрізняючись від останніх по товщині. У апікальних відділах пучки колагенових волокон зберігали перпендикулярний, по відношенню до епідермісу напрямок, незрілих форм серед них не виявлялося.

Набагато рідше, в порівнянні з контрольною групою (3 спостереження) ми спостерігали явища гіалінозу в сполучнотканинному рубці, також значно рідше нам зустрічалися колагенові волокна з початковими ознаками альтеративных змін. Як і в контрольній групі, ознаки проліферативної активності, дослідження, що виявляються за допомогою імунногістохімічних методів, виявлялися у базальному шарі епітелію і в одиничних клітинах фібробластичного ряду, розташованих у безпосередній близькості від дрібних кровоносних судин в апікальних відділах рубця.

Додаткове введення разом з PRF-згустком препарату «Біоцирулін» не призвело до помітних змін в епітелізації рубця через 12 місяців після оперативного втручання в порівнянні з попередньою групою. Не спостерігалося також помітних змін в ангіоархітектоніці та клітинному складі післяопераційного рубця. Так, щільність розташування клітинних елементів складала, в середньому - 218 ± 15 в 10000 мкм2, при цьому фібробласти складали 93,1 ± 4% усієї клітинної популяції, клітини гематогенного походження, відповідно - 6,9 ± 2 %.

Заслуговуючи на увагу відмінності мали місце в характері розташування пучків колагенових волокон, характер напряму яких практично по усій глибині рубця, аж до самих апікальних відділів співпадав з таким же в інтактній дермі. При цьому пучки колагенових волокон післяопераційного рубця за тинкторіальними характеристиками і метричними показниками практично не відрізнялися від таких в незміненій дермі, через що було неможливо, у ряді випадків, навіть приблизно визначити межі зони післяопераційного рубця. Проте, необхідно відмітити, що, як і раніше в зоні післяопераційного рубця мала місце повна відсутність потових і сальних залоз, що підтверджувало неможливість реституції цих структур. Мабуть, часткова компенсація функції загиблих залозистих структур відбувається за рахунок гіперпластичних процесів у потових і сальних залозах, розташованих в незміненій дермі поблизу області оперативного втручання, про що вже було сказано вище.

Також слід зазначити, що пучки колагенових волокон мали відносно рівномірну товщину, волокна з ознаками альтеративних змін зустрічалися нам украй рідко. У той же час, ознак гіалінозу нами не було виявлено ні в одному із спостережень.

Таким чином, викладені в цьому розділі результати морфологічних досліджень дозволяють виявити деякі відмінності в перебігу репаративного процесу при використанні різних методів лікування. Так, отримані дані свідчать про істотну оптимізацію регенераторних процесів при комбінованому введенні PRF-згустка і препарату «Біоцирулін». На ранніх етапах морфологічного дослідження це проявилося, в першу чергу, прискоренням динаміки зменшення відносної кількості клітин гематогенного походження і, навпаки, збільшення числа клітинних елементів механоцитарного дифферона сполучної тканини.

Цей процес свідчив про прискорений процес дозрівання сполучної тканини, при цьому виникали передумови для оптимізації процесу епітелізації післяопераційного рубця, що виникли, мабуть, внаслідок кращої трофіки базального шару епітелію, внаслідок чого ми спостерігали більш високу проліферативну активність останнього і практично повну відсутність дисрегенерації. Дещо гірше ці процеси протікали при ізольованому застосуванні PRF-згустка в післяопераційному періоді.

У період 6-12 місяців після оперативного втручання вплив застосованих лікарських засобів на динаміку зміни клітинного складу рубця і процес епітелізації останнього помітно знижується. На цьому етапі позитивний вплив застосування PRF-згустка і препарату «Біоцирулін» проявляється прискоренням ремоделювання фібрилярного компонента дерми в області післяопераційного рубця, більш тісної, конформної інтеграції останнього з навколишніми тканинами, помітним зменшенням кількості дистрофічних ушкоджень колагенових волокон, наслідки яких, як відомо, часто призводять до розвитку келоїдних рубців.

Дані, що наведені в розділі викладені в наступних працях:

Гістотопографічні особливості регенеративних процесів, що відбуваються в шкірі шиї на 3-й місяць післяопераційного періоду / **Л.Р. Криничко**, С.М. Григоров, С.О. Ставицький [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Bип. 2(144). – С. 315-319.

Криничко Л.Р. Особливості морфологічної будови рубцевозмінених тканин шкіри при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження на 6, 9 та 12 місяць післяопераційного періоду / Л.Р. Криничко // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник УМСА. – 2018. – Т. 18., Вип. 3 (63). – С. 219-222.

**РОЗДІЛ 5**

**РЕЗУЛЬТАТИ ПОРІВНЯННЯ ЗМІН БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ГОМОГЕНАТАХ РУБЦЕВОЗМІНЕНИХ ТКАНИН В РІЗНІ ТЕРМІНИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ**

**5.1 Динаміка змін показників продукції активних форм оксигену**

Дослідження показників вільнорадикального окислення вказує на достовірні відмінності загоювання рани, що залежало від виду інтра- та післяопераційної профілактики патологічних рубців шкіри при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження. Враховуючи те, що будь-який адаптаційний чи патологічний процес перебігає на тлі гіперпродукції активних форм оксигену (АФО), насамперед, було вивчено динаміку їх змін у гомогенаті шкіри людей різних груп обстеження.

Встановлено, що у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток (перша група), відсоток АФО через 3 місяці спостереження був достовірно меншим на 26,6 % , через 6 місяців – на 10,9 % і через 9 місяців – на 12,2 %, стосовно даних пацієнтів контрольної (третьої) групи. У пацієнтів першої і третьої груп через 12 місяців спостереження відсоток АФО практично не відрізнявся (рис. 5.1).

Слід зазначити, що рівень досліджуваного показника змінювався впродовж терміну спостереження. Так, у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, через 6 місяців відсоток АФО був на 18,5 % нижчий, стосовно даних попереднього терміну спостереження, відповідно, через 9 місяців – на 16,2 % (р<0,01).

Аналіз динаміки змін відсотку АФО стосовно показника пацієнтів інтактної групи свідчить про позитивну динаміку з нормалізацією досліджуваних величин через 12 місяців спостереження. Так, відсоток АФО у всіх дослідних групах через 3 і 6 місяців був достовірно вищий рівня інтактної групи (13,63±0,60 %).

Через 9 місяців спостереження відмічена позитивна динаміка, яка характеризувалася достовірним зниженням відсотку АФО у всіх дослідних групах, стосовно даних через 3 місяці спостереження, при цьому рівень досліджуваного показника у другій групі досягав контрольних значень.

Заслуговує на увагу той факт, що у пацієнтів другої і третьої груп через 12 місяців відсоток АФО практично не відрізнявся від даних інтактної групи (рис. 5.2).

Рис. 5.1 Графічне зображення рівня активних форм оксигену в лейкоцитарній фракції гомогенату шкіри пацієнтів з різними видами інтра- та післяопераційної профілактики патологічних рубців шкіри при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження.

Рис. 5.2 Графічне зображення відсотку активних форм оксигену в лейкоцитарній фракції гомогенату шкіри пацієнтів з різними видами інтра- та післяопераційної профілактики патологічних рубців шкіри при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження (\*- різниця достовірна стосовно даних інтактної групи).

**5.2 Динаміка змін показників перекисного окиснення ліпідів**

Активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) є одним із пускових механізмів стресорних ушкоджень із порушенням метаболізму клітин, які, у першу чергу, пов'язані з пошкодженням клітинних і субклітинних мембран. До продуктів ПОЛ відносяться гідроперекиси ліпідів, дієнові і трієнові кон’югати, ТБК- активні продукти. Встановлено, що у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, концентрація ГПЛ через 3 місяці спостереження була достовірно меншою на 26,7 % , через 6 місяців – на 15,6 % і через 9 – на 7,0 %, стосовно даних третьої групи. У пацієнтів першої і третьої груп через 12 місяців спостереження концентрація ГПЛ практично не відрізнялася (табл. 5.1).

Слід зазначити, що досліджуваний показник змінювався впродовж терміну спостереження. Так, у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, через 6 місяців концентрація ГПЛ була на 19,7 % нижча, стосовно даних попереднього терміну спостереження, відповідно, через 9 і 12 місяців рівень досліджуваної величини був менший на 9,5 % і 3,4 % (р<0,05).

У пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, концентрація ДК через 3 місяці спостереження була достовірно меншою на 24,1 %, через 6 місяців – на 19,7 %, через 9 – на 13,8 % і через 12 – на 6,1 %, стосовно даних третьої групи (р<0,05). Слід зазначити, що досліджуваний показник змінювався впродовж терміну спостереження. Так, у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, через 6 місяців концентрація ДК була на 23,8 % нижча, стосовно даних попереднього терміну спостереження, відповідно, через 9 і 12 місяців рівень досліджуваної величини був менший на 13,9 % і 4,0 % (р<0,05). Така ж тенденція відмічена щодо змін концентрації ТК у гомогенаті шкіри пацієнтів першої і третьої дослідних груп у різні терміни спостереження (табл. 5.1).

Аналіз рівня ТБК-активних продуктів у гомогенаті шкіри пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, показав, що концентрація ТБК-АП через 3 місяці спостереження була достовірно меншою на 17,8 % , через 6 – на 22,8 % і через 9 – на 5,0 %, стосовно даних третьої групи (р<0,05). У пацієнтів першої і третьої груп через 12 місяців спостереження концентрація ТБК-АП практично не відрізнялася. Слід зазначити, що рівень досліджуваного показника змінювався впродовж 9 місяців спостереження. Так, у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, через 6 місяців концентрація ТБК-АП була на 25,0 % нижча, стосовно даних попереднього терміну спостереження, відповідно, через 9 місяців рівень досліджуваної величини був менший на 7,4 % (р<0,05) (табл. 5.1).

*Таблиця 5.1*

Показники вільнорадикального окиснення ліпідів у гомогенаті шкіри за умови використання PRF-згустка

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | 3 місяці | | 6 місяців | | 9 місяців | | 12 місяців | |
| Група контролю (n=20) | 1 група  (n=20) | Група контролю (n=20) | 1 група  (n=20) | Група контролю (n=20) | 1 група  (n=20) | Група контролю (n=20) | 1 група  (n=20) |
| ГПЛ, ум.од./кг | 6,14±  0,13 | 4,50±  0,10\* | 4,26±  0,09 | 3,61±  0,13\* | 3,52±  0,07 | 3,27±  0,09\* | 3,23±  0,12 | 3,16±  0,07 |
|  |  |  |  | р1<0,01 |  | р2<0,01 |  | р3<0,05 |
| ДК, ум.од./кг | 4,49±  0,06 | 3,41±  0,03\* | 3,24±  0,02 | 2,60±  0,05\* | 2,60±  0,04 | 2,24±  0,03\* | 2,29±  0,02 | 2,15±  0,03\* |
|  |  |  |  | р1<0,01 |  | р2<0,01 |  | р3<0,05 |
| ТК, ум.од./кг | 4,56±  0,10 | 3,79±  0,08\* | 3,43±  0,04 | 2,68±  0,03\* | 2,69±  0,03 | 2,32±  0,07\* | 2,42±  0,03 | 2,21±  0,03\* |
|  |  |  |  | р1<0,01 |  | р2<0,01 |  | р3<0,05 |
| ТБК-АП, ммоль/кг | 4,63±  0,07 | 3,81±  0,07\* | 3,70±  0,03 | 2,86±  0,03\* | 2,79±  0,03 | 2,65±  0,06\* | 2,64±  0,03 | 2,56±  0,05 |
|  |  |  |  | р1<0,01 |  | р2<0,01 |  |  |
| Примітка:  \*- різниця достовірна стосовно даних групи порівняння в межах одного терміну спостереження  р1 –показник достовірності між дослідними групами, термін спостереження 3 і 6 місяців;  р2 –показник достовірності між дослідними групами, термін спостереження 6 і 9 місяців;  р3 –показник достовірності між дослідними групами, термін спостереження 9 і 12 місяців | | | | | | | | |

Встановлено, що у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, а на післяопераційному етапі було застосовано церулоплазмін, концентрація ГПЛ через 3 місяці спостереження була достовірно меншою на 39,0 % , через 6 – на 19,7 % і через 9 – на 9,2 %, стосовно даних 3-ої групи. У пацієнтів 2-ої і 3-ої груп через 12 місяців спостереження концентрація ГПЛ практично не відрізнялася.

Слід зазначити, що рівень досліджуваного показника змінювався впродовж терміну спостереження. Так, у пацієнтів другої групи через 6 місяців концентрація ГПЛ була на 8,6 % нижча (р<0,01), стосовно даних попереднього терміну спостереження, відповідно, через 9 місяців рівень досліджуваної величини був менший на 6,7 % (р<0,01), тоді як через 12 – концентрація ГПЛ у першій і третій групах була практично однакова.

У пацієнтів другої групи, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, а на післяопераційному етапі було застосовано церулоплазмін, концентрація ДК через 3 місяці спостереження була достовірно меншою на 38,6 % , через 6 – на 25,3 % і через 9 – на 13,0 %, стосовно даних третьої групи. У пацієнтів 2-ої і 3-ої груп через 12 місяців спостереження концентрація ДК практично не відрізнялася.

Звертає на себе увагу, що рівень досліджуваного показника змінювався впродовж 9 місяців спостереження. Так, у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, а на післяопераційному етапі було застосовано препарат церулоплазмін, через 6 місяців концентрація ДК була на 12,4 % нижча, стосовно даних попереднього терміну спостереження, відповідно, через 9 місяців рівень досліджуваної величини був менший на 6,6 % (р<0,01). Така ж тенденція відмічена щодо змін концентрації ТК у гомогенаті шкіри пацієнтів другої і третьої груп у різні терміни спостереження (табл. 5.2).

Аналіз рівня ТБК-активних продуктів у шкірі пацієнтів другої групи показав, що концентрація ТБК-АП через 3 місяці спостереження достовірно зменшувалася на 35,1 %, через 6 – на 27,7 % і через 9 – 8,7 на %, стосовно даних третьої групи. У пацієнтів другої і третьої груп через 12 місяців спостереження концентрація ТБК-АП практично не відрізнялася (табл. 5.2). Нами встановлено, що рівень досліджуваного показника змінювався впродовж терміну спостереження. Так, у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, а на післяопераційному етапі застосовано церулоплазмін, через 6 місяців концентрація ТБК-АП була на 10,9 % нижча, стосовно даних попереднього терміну спостереження, відповідно, через 9 - на 3,1 % і через 12 місяців рівень досліджуваної величини практично не відрізнявся від даних третьої групи (табл. 5.2).

*Таблиця 5.2*

Показники вільнорадикального окиснення ліпідів у гомогенаті шкіри за умови використання PRF-згустка та церулоплазміну

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | 3 місяці | | 6 місяців | | 9 місяців | | 12 місяців | |
| Група контролю  (n=20) | 2 група  (n=20) | Група контролю (n=20) | 2 група  (n=20) | Група контролю (n=20) | 2 група (n=20) | Група контролю (n=20) | 2 група  (n=20) |
| ГПЛ, ум.од./кг | 6,14±  0,13 | 3,74±  0,09 | 4,26±  0,09 | 3,42±  0,11 | 3,52±  0,07 | 3,19±  0,09 | 3,23±  0,12 | 3,14±  0,07 |
|  |  |  |  | р1<0,01 |  | р2<0,01 |  |  |
| ДК, ум.од./кг | 4,49±  0,06 | 2,76±  0,06 | 3,24±  0,02 | 2,42±  0,03 | 2,60±  0,04 | 2,26±  0,02 | 2,29±  0,02 | 2,21±  0,02 |
|  |  |  |  | р1<0,01 |  | р2<0,01 |  |  |
| ТК, ум.од./кг | 4,56±  0,10 | 3,21±  0,07 | 3,43±  0,04 | 2,61±  0,07 | 2,69±  0,03 | 2,39±  0,04 | 2,42±  0,03 | 2,44±  0,04 |
|  |  |  |  | р1<0,01 |  | р2<0,01 |  |  |
| ТБК-АП, ммоль/кг | 4,63±  0,07 | 3,00±  0,07 | 3,70±  0,03 | 2,68±  0,04 | 2,79±  0,03 | 2,54±  0,02 | 2,64±  0,03 | 2,50±  0,03 |
|  |  |  |  | р1<0,01 |  | р2<0,05 |  |  |
| Примітка:  \*- різниця достовірна стосовно даних групи порівняння в межах одного терміну спостереження  р1 –показник достовірності між дослідними групами, термін спостереження 3 і 6 місяців;  р2 –показник достовірності між дослідними групами, термін спостереження 6 і 9 місяців;  р3 –показник достовірності між дослідними групами, термін спостереження 9 і 12 місяців | | | | | | | | |

Отримані дані мають важливе значення для оцінки біохімічних процесів, що протікають в тканині рубця пацієнта, оскільки накопичення гідроперекисів ліпідів свідчить про активний перебіг початкових стадій ланцюгового окиснення ліпідів, а підвищення концентрації ТБК-активних продуктів свідчить про тривалий патологічний процес, що не втрачає своєї гостроти.

Аналіз динаміки змін показників вільнорадикального окиснення стосовно рівня інтактної групи свідчить про спільні тенденції з поступовою нормалізацією досліджуваних величин через 12 місяців спостереження. Так, вміст ГПЛ у всіх дослідних групах через 3 місяці був достовірно вищий рівня інтактної групи ((3,02±0,04) ум.од./кг). Через 6 місяців відмічена позитивна динаміка, яка характеризувалася достовірним зниженням вмісту ГПЛ у всіх дослідних групах, стосовно даних через 3 місяці, проте досліджувана величина все ще була вища значень інтактної групи. У пацієнтів другої і третьої груп через 9 місяців і до кінця терміну спостереження рівень ГПЛ відповідав значенням інтактної групи (рис. 5.3)

Рис. 5.3. Графічне зображення змін вмісту гідроперекисів ліпідів у гомогенаті шкіри пацієнтів з різними видами інтра- та післяопераційної профілактики патологічних рубців шкіри при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження (\*- різниця достовірна стосовно даних інтактної групи).

Вміст ДК у всіх дослідних групах через 3, 6 і 9 місяців був достовірно вищий рівня інтактної групи (2,02±0,04 ум.од./кг). У пацієнтів другої і третьої груп через 12 місяців рівень ДК відповідав значенням інтактної групи (рис. 5.4). Така ж динаміка відмічалась щодо змін концентрації ТК в гомогенаті шкіри пацієнтів, стосовно показників інтактної групи (рис. 5.5).

Рис. 5.4 Графічне зображення змін вмісту дієнових кон’югатів у гомогенаті шкіри пацієнтів з різними видами інтра- та післяопераційної профілактики патологічних рубців шкіри при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження (\*- різниця достовірна стосовно даних інтактної групи).

Вміст ТБК-АП у всіх дослідних групах через 3 і 6 місяців був достовірно вищий рівня інтактної групи (2,45±0,08 ммоль/кг). Через 9 місяців і до закінчення терміну спостереження відмічена позитивна динаміка, яка характеризувалася достовірним зниженням вмісту ТБК-АП у першій і другій групах, стосовно даних через 3 і 6 місяців, при цьому рівень цього показника практично відповідав значенням інтактної групи (рис. 5.6).

Рис. 5.5 Графічне зображення змін вмісту трієнових кон’югатів у гомогенаті шкіри пацієнтів з різними видами інтра- та післяопераційної профілактики патологічних рубців шкіри при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження (\*- різниця достовірна стосовно даних інтактної групи).

Рис. 5.6. Графічне зображення змін вмісту ТБК – активних продуктів (% від рівня інтактної групи) у гомогенаті шкіри пацієнтів з різними видами інтра- та післяопераційної профілактики патологічних рубців шкіри при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження (\*- різниця достовірна стосовно даних інтактної групи).

**5.3 Динаміка змін показників вільнорадикального окислення білків**

Руйнування білків є більш надійним маркером окисних пошкоджень тканин, ніж ПОЛ, оскільки продукти окисної модифікації білків (ОМБ) стабільніші, порівняно з пероксидами ліпідів, які швидко метаболізуються під дією пероксидаз і низькомолекулярних антиоксидантів. В умовах окисного стресу й надмірної генерації АФО розвиваються процеси неконтрольованої модифікації білків, які зумовлюють фрагментацію білків, їх денатурацію, а також утворення первинних амінокислотних радикалів, що далі вступають у вторинну взаємодію із сусідніми амінокислотними залишками, а це в цілому створює досить складну картину пошкоджувальної дії АФО на білкові макромолекули. Все це призводить до втрати білками їх біологічної активності й порушення обмінних, зокрема регенеративних процесів.

Про інтенсивність окиснювальної модифікації білків судили за вмістом у гомогенаті шкіри альдегідо- і кетонопохідних, що утворюються при дії активних радикалів на амінокислотні залишки в молекулах білків (табл. 5.3).

Встановлено, що у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, вміст 2,4-динітрофенілгідразонів, що визначалися при 370 нм (відображає концентрацію альдегідо- і кетонопохідних нейтрального характеру) через 3 місяці спостереження був достовірно меншим на 45,5 %, через 6 місяців – на 38,7 % і через 9 – на 14,5 %, стосовно даних контрольної групи. У пацієнтів першої і третьої груп через 12 місяців спостереження вміст 2,4-динітрофенілгідразонів, що визначалися при 370 нм практично не відрізнявся.

Слід зазначити, що рівень досліджуваного показника змінювався впродовж терміну спостереження. Так, у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, через 6 місяців вміст 2,4-динітрофенілгідразонів, що визначалися при 370 нм був на 25,6 % (р<0,001) нижчий, стосовно даних попереднього терміну спостереження, відповідно, через 9 місяців - на 17,7 % (р<0,002), через 12 - на 13,4 % (р<0,05).

*Таблиця 5.3*

Показники вільнорадикального окиснення білків у гомогенаті шкіри за умови використання PRF-згустка

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | 3 місяці | | 6 місяців | | 9 місяців | | 12 місяців | |
| Група контролю (n=20) | 1 група  (n=20) | Група контролю (n=20) | 1 група (n=20) | Група контролю (n=20) | 1 група (n=20) | Група контролю (n=20) | 1 група (n=20) |
| ОМБ370, ммоль/г білка | 4,09±  0,08 | 2,81±  0,07\* | 2,90±  0,04 | 2,09±  0,07\* | 1,97±  0,10 | 1,72±  0,07 | 1,51±  0,05 | 1,49±  0,08 |
|  |  |  |  | р1<0,001 |  | р2<0,002 |  | р3<0,05 |
| ОМБ430, ммоль/г білка | 1,85±  0,05 | 1,45±  0,03\* | 1,40±  0,08 | 0,98±  0,08\* | 0,84±  0,07 | 0,72±  0,06 | 0,61±  0,05 | 0,62±  0,06 |
|  |  |  |  | р1<0,001 |  | р2<0,02 |  |  |
| Примітка:  \*- різниця достовірна стосовно даних групи порівняння в межах одного терміну спостереження  р1 –показник достовірності між дослідними групами, термін спостереження 3 і 6 місяців;  р2 –показник достовірності між дослідними групами, термін спостереження 6 і 9 місяців;  р3 –показник достовірності між дослідними групами, термін спостереження 9 і 12 місяців | | | | | | | | |

Вміст 2,4-динітрофенілгідразонів, що визначалися при 430 нм (відображає концентрацію альдегідо- і кетонопохідних основного характеру) у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток через 3 місяці спостереження був достовірно меншим на 21,6 %, через 6 місяців – на 30,0 % і через 9 – на 14,3 %, стосовно даних третьої групи. У пацієнтів першої і третьої груп через 12 місяців спостереження даний показник практично не відрізнявся.

Щодо пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, а на післяопераційному етапі було застосовано церулоплазмін, то вміст 2,4-динітрофенілгідразонів, що визначалися при 370 нм через 3 місяці спостереження був достовірно меншим на 43,3 %, через 6 – на 38,6 % і через 9 – на 21,8 %, стосовно даних 3-ої групи. У пацієнтів першої і третьої груп через 12 місяців спостереження вміст 2,4-динітрофенілгідразонів, що визначалися при 370 нм практично не відрізнявся.

Рівень досліджуваного показника також змінювався впродовж терміну спостереження. Так, у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, а на післяопераційному етапі було застосовано церулоплазмін через 6 місяців вміст 2,4-динітрофенілгідразонів, що визначалися при 370 нм був на 23,3 % (р<0,001) нижчий, стосовно даних попереднього терміну спостереження, через 9 місяців – на 13,5 % (р<0,002), через 12 – на 9,1 % (р<0,05) (табл. 5.4).

Вміст 2,4-динітрофенілгідразонів, що визначалися при 430 нм через 3 місяці спостереження був достовірно меншим на 36,2 %, через 6 – на 47,1 % і через 9 – на 28,6 %, стосовно даних 3-ої групи.

У пацієнтів першої і третьої груп через 12 місяців спостереження вміст 2,4-динітрофенілгідразонів, що визначалися при 430 нм практично не відрізнявся. Рівень досліджуваного показника також змінювався впродовж терміну спостереження. Так, у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, а на післяопераційному етапі було застосовано церулоплазмін через 6 місяців вміст 2,4-динітрофенілгідразонів, що визначалися при 430 нм був на 37,3 % (р<0,001) нижчий, стосовно даних попереднього терміну спостереження, через 9 місяців – на 18,9 % (р<0,05).

*Таблиця 5.4*

Показники вільнорадикального окиснення білків у гомогенаті шкіри за умови використання PRF-згустка та церулоплазміну

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | 3 місяці | | 6 місяців | | 9 місяців | | 12 місяців | |
| Група контролю (n=20) | 2 група  (n=20) | Група контролю (n=20) | 2 група (n=20) | Група контролю (n=20) | 2 група (n=20) | Група контролю (n=20) | 2 група (n=20) |
| ОМБ370, ммоль/г білка | 4,09±  0,08 | 2,32±  0,06\* | 2,90±  0,04 | 1,78±  0,06\* | 1,97±  0,10 | 1,54±  0,02\* | 1,51±  0,05 | 1,40±  0,06 |
|  |  |  |  | р1<0,001 |  | р2<0,002 |  | р3<0,05 |
| ОМБ430, ммоль/г білка | 1,85±  0,05 | 1,18±  0,05\* | 1,40±  0,08 | 0,74±  0,05\* | 0,84±  0,07 | 0,60±  0,04\* | 0,61±  0,05 | 0,56±  0,04 |
|  |  |  |  | р1<0,001 |  | р2<0,05 |  |  |
| Примітка:  \*- різниця достовірна стосовно даних групи порівняння в межах одного терміну спостереження  р1 –показник достовірності між дослідними групами, термін спостереження 3 і 6 місяців;  р2 –показник достовірності між дослідними групами, термін спостереження 6 і 9 місяців;  р3 –показник достовірності між дослідними групами, термін спостереження 9 і 12 місяців | | | | | | | | |

Аналізуючи зміни вмісту 2,4-динітрофенілгідразонів, що визначалися при 370 нм у гомогенаті шкіри пацієнтів з різними видами інтра- та післяопераційної профілактики патологічних рубців шкіри при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження відносно показників інтактної групи найвищі показники встановлено у пацієнтів контрольної групи (через 3 місяці спостереження достовірне переважання у 2,8 рази, через 6 місяців – у 2 рази і через 9 місяців – на 33,0 %).

Найнижчі показники окиснювальної модифікації білків спостерігалися у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, а на післяопераційному етапі було застосовано препарат церулоплазмін Так, через 3 місяці даний показник перевищував показник інтактної групи на 60,0 %, через 6 – на 20,0 % і через 9 – на 6,5 % (рис. 5.7).



Рис. 5.7. Графічне зображення змін вмісту 2,4-динітрофенілгідразонів, що визначалися при 370 нм у гомогенаті шкіри пацієнтів з різними видами інтра- та післяопераційної профілактики патологічних рубців шкіри при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження у відсотках (\*- різниця достовірна стосовно даних інтактної групи).

Аналізуючи зміни вмісту 2,4-динітрофенілгідразонів, що визначалися при 430 нм у гомогенаті шкіри пацієнтів з різними видами інтра- та післяопераційної профілактики патологічних рубців шкіри при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження відносно показників інтактної групи пацієнтів найвищі показники також встановлено у пацієнтів контрольної групи (через 3 місяці спостереження достовірне переважання у 3,2 рази, через 6 – у 2,4 рази і через 9 – на 44,8 %). Найнижчі показники окиснювальної модифікації білків також спостерігалися у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, а на післяопераційному етапі було застосовано церулоплазмін. Так, через 3 місяці даний показник перевищував показник інтактної групи у 2 рази, через 6 – на 27,6 % і через 9 – на 3,4 % (рис. 3.8).



Рис. 5.8 Графічне зображення змін вмісту 2,4-динітрофенілгідразонів, що визначалися при 430 нм у гомогенаті шкіри пацієнтів з різними видами інтра- та післяопераційної профілактики патологічних рубців шкіри при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження у відсотках (\*- різниця достовірна стосовно даних інтактної групи).

Отримані дані свідчать про те, що через 3 місяці після хірургічного лікування кіст шиї ембріонального походження в тканинах рубців шкіри пацієнтів активність вільнорадикальних процесів достовірно вища показників інтактної групи.

Введення PRF-згустка під час хірургічного лікування кіст шиї ембріонального походження позитивно впливає на патобіохімічні процеси в тканинах шкіри, зменшуючи активність перекисного окиснення ліпідів, проте максимальне зниження вільнорадикальних процесів відмічено у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, а на післяопераційному етапі застосовано церулоплазмін.

Будь-яке запалення разом з місцевим характером ушкодження є системною реакцією, яка зумовлює накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів, які підсилюють запальний процес та порушують процеси репарації. Встановлено, що вміст РНК у першій і другій дослідних групах був достовірно вищий, відповідно, через 3 на 37,3% і 73,0 %, і 6 місяців – на 11,4 % і 20,8 %, порівняно з даними контрольної групи пацієнтів (р1<0,01). Через 9 і 12 місяців рівень РНК у гомогенаті шкіри пацієнтів з різними видами інтра- та післяопераційної профілактики патологічних рубців шкіри при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження статистично значимо не відрізнявся від показників групи порівняння (табл. 3.3 і 3.4). Слід зазначити, що у другій дослідній групі максимально регенераторні процеси проходили перші 3 місяці після оперативного втручання.

Аналіз отриманих результатів показав зростання вмісту ДНК через 3 місяці у першій дослідній групі на 41,9 %, стосовно групи порівняння у цей термін (р<0,01). Слід зазначити, що введення PRF-згустка під час хірургічного лікування кіст шиї ембріонального походження характеризувалось найвищими значеннями вмісту ДНК через 3 місяці, тоді як вже через 6 місяців рівень досліджуваного показника був на 17,20 % нижчий даних через 3 місяці (табл. 5.5).

**5.4 Динаміка змін показників регенераторних процесів**

Показники регенераторних процесів у гомогенаті шкіри за умови використання PRF-згустка та церулоплазміну вказували на достовірне зростання рівня ДНК через 3 місяці на 75,1 %, через 6 – на 31,9 % і через 9 місяців – на 10,2 %, порівняно з даними 3-ої групи (табл. 5.5). Слід зазначити, що вміст ДНК зменшувався у часовому проміжку, зокрема, через 6 місяців – на 12,1 %, через 9 місяців – на 16,1 % і через 12 місяців – на 6,6 %, відповідно даних 3-ої групи.

Порівнюючи отримані результати з різними видами інтра- та післяопераційної профілактики патологічних рубців шкіри при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження, можна говорити про активний перебіг регенераторних процесів в ушкодженій шкірі, який найбільш вираженіший був через 3 місяці спостереження при застосуванні PRF-згустка і церулоплазміну (табл. 5.5 і 5.6).

*Таблиця 5.5*

Показники регенераторних процесів у гомогенаті шкіри за умови використання PRF-згустка

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показ-ник | 3 місяці | | 6 місяців | | 9 місяців | | 12 місяців | |
| Група контролю (n=20) | 1 група  (n=20) | Група контролю (n=20) | 1 група  (n=20) | Група контролю (n=20) | 1 група  (n=20) | Група контролю (n=20) | 1 група  (n=20) |
| РНК, мкг/мг | 22,15±0,57 | 30,41±0,26\* | 26,41±0,57 | 29,41±  0,38\* | 28,30±0,36 | 28,45±0,27 | 27,46±0,35 | 27,99±0,25 |
| ДНК, мкг/мг | 17,09±0,27 | 24,25±0,24\* | 19,95±0,42 | 20,08±  0,54 | 20,02±0,27 | 20,94±0,28 | 20,47±0,40 | 21,94±0,45 |
|  |  |  |  | р1<0,01 |  |  |  |  |
| Примітка:  \*- різниця достовірна стосовно даних групи порівняння в межах одного терміну спостереження  р1 –показник достовірності між дослідними групами, термін спостереження 3 і 6 місяців. | | | | | | | | |

Як відомо, активність процесів ліпопероксидації та окисної модифікації білків залежить не лише від інтенсивності утворення вільних радикалів у тканинах, а й від функціонального стану системи антиоксидного захисту.

*Таблиця 5.6.*

Показники регенераторних процесів у гомогенаті шкіри за умови використання PRF-згустка та церулоплазміну

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | 3 місяці | | 6 місяців | | 9 місяців | | 12 місяців | |
| Група контролю  (n=20) | 2 група  (n=20) | Група контролю  (n=20) | 2 група (n=20) | Група контролю  (n=20) | 2 група  (n=20) | Група контролю  (n=20) | 2 група  (n=20) |
| РНК, мкг/мг | 22,15±0,57 | 38,31±0,66\* | 26,41±0,57 | 31,90±0,53\* | 28,30±0,36 | 29,86±0,38 | 27,46±0,35 | 30,04±0,49\* |
|  |  |  |  | р1<0,01 |  | р2<0,05 |  |  |
| ДНК, мкг/мг | 17,09±0,27 | 29,92±0,39\* | 19,95±0,42 | 26,31±0,32\* | 20,02±0,27 | 22,07±0,40\* | 20,47±0,40 | 20,62±0,64 |
|  |  |  |  | р1<0,01 |  | р2<0,05 |  | р3<0,05 |
| Примітка:  \*- різниця достовірна стосовно даних групи порівняння в межах одного терміну спостереження  р1 –показник достовірності між дослідними групами, термін спостереження 3 і 6 місяців;  р2 –показник достовірності між дослідними групами, термін спостереження 6 і 9 місяців;  р3 –показник достовірності між дослідними групами, термін спостереження 9 і 12 місяців | | | | | | | | |

Встановлено, що у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, активність СОД через 3 місяці спостереження була достовірно меншою на 12,4 %, через 9 місяців – на 11,1 %, стосовно даних третьої групи. У пацієнтів першої і третьої груп через 6 та 12 місяців даний показник достовірно не відрізнявся (табл. 5.7).

Слід зазначити, що рівень досліджуваного показника змінювався впродовж всього терміну спостереження. Так, у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, через 6 місяців активність СОД була на 23,0 % нижчою (р<0,001), стосовно даних попереднього терміну спостереження, відповідно, через 9 місяців - на 21,8 % (р<0,001).

*Таблиця 5.7.*

Показники системи антиоксидного захисту у гомогенаті шкіри за умови використання PRF-згустка

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | 3 місяці | | 6 місяців | | 9 місяців | | 12 місяців | |
| Група контролю (n=20) | 1 група  (n=20) | Група контролю (n=20) | 1 група  (n=20) | Група контролю (n=20) | 1 група  (n=20) | Група контролю  (n=20) | 1 група  (n=20) |
| СОД, ум.од. | 119,43±4,86 | 104,60±3,54\* | 86,96±2,69 | 80,54±2,41 | 70,82±2,28 | 62,97±2,13\* | 62,97±2,13 | 59,10±1,42 |
|  |  |  |  | р1<0,001 |  | р2<0,001 |  |  |
| Катала-за,  кат/кг | 80,04±2,24 | 69,10±1,59\* | 64,48±2,03 | 59,43±2,36 | 60,43±1,52 | 58,43±2,08 | 59,41±1,93 | 58,10±1,88 |
|  |  |  |  | р1<0,002 |  |  |  |  |
| SH-групи, ммоль/кг | 59,01±2,08 | 52,83± 2,02\* | 51,92±2,53 | 49,97± 2,02 | 49,98±2,25 | 47,35± 2,16 | 49,41±1,93 | 46,75±1,95 |
| Примітка:  \*- різниця достовірна стосовно даних групи порівняння в межах одного терміну спостереження  р1 –показник достовірності між дослідними групами, термін спостереження 3 і 6 місяців;  р2 –показник достовірності між дослідними групами, термін спостереження 6 і 9 місяців. | | | | | | | | |

Щодо пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, а на післяопераційному етапі було застосовано препарат церулоплазмін, то активність СОД через 3 місяці спостереження була достовірно меншою на 24,6 %, через 6 місяців – на 16,7 % і через 9 – на 14,7 %, стосовно даних 3-ої групи. У пацієнтів 1-ої і 3-ої груп через 12 місяців спостереження активність СОД практично не відрізнялася (табл. 5.8).

Слід зазначити, що рівень досліджуваного показника також змінювався впродовж терміну спостереження. Так, у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, а на післяопераційному етапі було застосовано церулоплазмін через 6 місяців активність СОД була на 19,6 % нижчою (р<0,001), стосовно даних попереднього терміну спостереження, через 9 місяців – на 16,6 % (р<0,001).

*Таблиця 5.8.*

Показники системи антиоксидного захисту у гомогенаті шкіри за умови використання PRF-згустка та церулоплазміну

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | 3 місяці | | 6 місяців | | 9 місяців | | 12 місяців | |
| Група контролю (n=20) | 2 група  (n=20) | Група контролю  (n=20) | 2 група  (n=20) | Група контролю  (n=20) | 2 група  (n=20) | Група контролю  (n=20) | 2 група  (n=20) |
| СОД, ум.од. | 119,43±4,86 | 90,07±2,57\* | 86,96±2,69 | 72,45±2,05\* | 70,82±2,28 | 60,43±1,52\* | 62,97±2,13 | 60,41±2,02 |
|  |  |  |  | р1<0,001 |  | р2<0,001 |  |  |
| Катала-за,  кат/кг | 80,04±2,24 | 63,42±1,65\* | 64,48±2,03 | 58,27±1,81 | 60,43±1,52 | 58,48±2,18 | 59,41±1,93 | 55,25±1,90 |
|  |  |  |  | р1<0,05 |  |  |  |  |
| SH-групи, ммоль/кг | 59,01±2,08 | 49,48±1,76\* | 51,92±2,53 | 46,20±2,39 | 49,98±2,25 | 45,99±2,08 | 49,41±1,93 | 45,30±2,09 |
| Примітка:  \*- різниця достовірна стосовно даних групи порівняння в межах одного терміну спостереження  р1 –показник достовірності між дослідними групами, термін спостереження 3 і 6 місяців;  р2 –показник достовірності між дослідними групами, термін спостереження 6 і 9 місяців. | | | | | | | | |

Аналізуючи зміни активності СОД у гомогенаті шкіри пацієнтів з різними видами інтра- та післяопераційної профілактики патологічних рубців шкіри при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження відносно показників інтактної групи пацієнтів (рис. 5.9) найвищі показники встановлено у пацієнтів контрольної групи (через 3 місяці спостереження достовірне переважання на 85,9 %, через 6 місяців – на 35,4 % і через 9 – на 10,2 %).

Найнижчі показники активності СОД спостерігалися у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, а на післяопераційному етапі було застосовано препарат церулоплазмін. Так, через 3 місяці даний показник перевищував показник інтактної групи на 40,2 %, через 6 місяців – на 12,8 % і через 9 – достовірно не відрізнявся.



Рисунок 5.9 Графічне зображення змін активності СОД у гомогенаті шкіри пацієнтів з різними видами інтра- та післяопераційної профілактики патологічних рубців шкіри при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження у відсотках (\*- різниця достовірна стосовно даних інтактної групи).

Активність каталази відносно активності СОД впродовж експерименту зазнала менш виражених змін. Аналізуючи зміни активності каталази у гомогенаті шкіри пацієнтів з різними видами інтра- та післяопераційної профілактики патологічних рубців шкіри при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження відносно показника інтактної групи пацієнтів у контрольній групі встановлено через 3 місяці спостереження переважання даного показника на 39,4 % (р<0,001), через 6 місяців – на 12,3 % (р<0,05) (рис. 5.10).

Через 9 та 12 місяців спостереження активність каталази достовірно не відрізнялася від показника інтактної групи пацієнтів у всіх групах спостереження. Варто вказати на те, що у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток та у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, а на післяопераційному етапі було застосовано церулоплазмін активність каталази достовірно не відрізнялася від показника інтактної групи пацієнтів вже через 6 місяців спостереження. Крім цього, через 3 місяці спостереження активність каталази у пацієнтів контрольної групи зросла на 39,4 % (р<0,001), у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток – на 20,3 % (р<0,001), у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, а на післяопераційному етапі було застосовано церулоплазмін – на 10,4 % (р<0,05).



Рисунок 5.10 Графічне зображення змін активності каталази у гомогенаті шкіри пацієнтів з різними видами інтра- та післяопераційної профілактики патологічних рубців шкіри при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження у відсотках (\*- різниця достовірна стосовно даних інтактної групи).

Важливим складником системи антиоксидного захисту є біомолекули, що містять сульфгідрильні групи. Основним мобільним фондом SH-груп є глутатіон. Динаміка змін вмісту SH-груп у гомогенаті шкіри пацієнтів з різними видами інтра- та післяопераційної профілактики патологічних рубців шкіри при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження була менш вираженою відносно динаміки змін ферментативної ланки системи антиоксидного захисту.

Так, аналізуючи зміни вмісту SH-груп відносно показника інтактної групи пацієнтів у контрольній групі встановлено через 3 місяці спостереження переважання даного показника на 25,0 % (р<0,01), у пацієнтів першої та другої групи даний показник достовірно не відрізнявся (рис. 5.11). Через 6, 9 та 12 місяців спостереження вміст SH-груп достовірно не відрізнявся від показника інтактної групи пацієнтів у всіх групах спостереження.



Рисунок 5.11 Графічне зображення змін вмісту SH-груп у гомогенаті шкіри пацієнтів з різними видами інтра- та післяопераційної профілактики патологічних рубців шкіри при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження у відсотках (\*- різниця достовірна стосовно даних інтактної групи).

Відомо, що перекисне окиснення білків призводить до утворення фрагментованих та агрегованих білкових сполук, які є субстратом для протеолітичних ферментів, що активує протеоліз та сприяє подальшому посиленню деструктивних процесів. Еластаза – це протеаза, яка локалізується в азурофільних гранулах поліморфноядерних лейкоцитів. Активність еластази є показником деструктивного протеолізу тканини і маркером запальних змін. Результати наших досліджень показали, що даний показник у гомогенаті шкіри пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, через 3 місяці спостереження був достовірно меншим на 14,8 %, через 9 місяців – на 10,2 %, стосовно даних третьої групи (табл. 5.9). У пацієнтів першої і третьої груп через 6 та 12 місяців даний показник достовірно не відрізнявся.

Слід зазначити, що рівень досліджуваного показника змінювався впродовж терміну спостереження. Так, у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, через 6 місяців активність еластази була на 19,4 % (р<0,001) нижчою, стосовно даних попереднього терміну спостереження, через 9 – на 14,0 % (р<0,001), через 12 – на 10,2 % (р<0,02).

Щодо пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, а на післяопераційному етапі було застосовано церулоплазмін, то активність еластази через 3 місяці спостереження була достовірно меншою на 30,9 %, через 6 місяців – на 28,6 % і через 9 – на 12,1 %, стосовно даних третьої групи. У пацієнтів другої та третьої груп через 12 місяців спостереження активність еластази практично не відрізнялася. Слід зазначити, що рівень досліджуваного показника також змінювався впродовж терміну спостереження. Так, у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, а на післяопераційному етапі було застосовано препарат церулоплазмін через 6 місяців активність еластази була на 21,0 % (р<0,001) нижчою, стосовно даних попереднього терміну спостереження.

*Таблиця 5.9.*

Показники запалення, мікробного обсіменіння та неспецифічного імунітету у гомогенаті шкіри за умови використання PRF-згустка

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | 3 місяці | | 6 місяців | | 9 місяців | | 12 місяців | |
| Група контролю  (n=20) | 1 група  (n=20) | Група контролю (n=20) | 1 група  (n=20) | Група контролю (n=20) | 1 група  (n=20) | Група контролю  (n=20) | 1 група  (n=20) |
| Еластаза, мккат/кг | 15,94±0,54 | 13,58±3,54\* | 12,19±0,41 | 10,95±0,30\* | 9,56±0,36 | 9,42±  0,20 | 8,89±0,24 | 8,46±0,30 |
|  |  |  |  | р1<0,001 |  | р2<0,001 |  | р3<0,02 |
| Уреаза,  мккат/кг | 0,32±0,02 | 0,22±  0,02\* | 0,17±0,02 | 0,13±  0,01 | 0,08±0,01 | 0,06±  0,01 | 0,07±  0,02 | 0,05±  0,01 |
|  |  |  |  | р1<0,001 |  | р2<0,001 |  |  |
| Лізоцим, Од/кг | 47,81±1,32 | 60,54± 1,90\* | 60,53±2,08 | 73,81± 2,35\* | 80,09±3,08 | 84,32± 2,45 | 90,22±2,60 | 88,11±2,85 |
|  |  |  |  | р1<0,001 |  | р2<0,01 |  |  |
| Примітка:  \*- різниця достовірна стосовно даних групи порівняння в межах одного терміну спостереження  р1 –показник достовірності між дослідними групами, термін спостереження 3 і 6 місяців;  р2 –показник достовірності між дослідними групами, термін спостереження 6 і 9 місяців;  р3 –показник достовірності між дослідними групами, термін спостереження 9 і 12 місяців | | | | | | | | |

Аналізуючи зміни активності еластази у гомогенаті шкіри пацієнтів з різними видами інтра- та післяопераційної профілактики патологічних рубців шкіри при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження відносно показників інтактної групи пацієнтів (рис. 5.12) найвищі показники встановлено у пацієнтів контрольної групи (через 3 місяці спостереження достовірне переважання на 90,0 %, через 6 – на 44,9 % і через 9 – на 13,7 %). Найнижчі показники активності еластази спостерігалися у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, а на післяопераційному етапі було застосовано церулоплазмін. Так, через 3 місяці даний показник перевищував показник інтактної групи на 31,0 %, а через 6, 9 та 12 місяців – достовірно не відрізнявся.



Рисунок 5.12 Графічне зображення змін активності еластази у гомогенаті шкіри пацієнтів з різними видами інтра- та післяопераційної профілактики патологічних рубців шкіри при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження у відсотках (\*- різниця достовірна стосовно даних інтактної групи).

**5.5 Динаміка змін показників запалення, мікробного обсіменіння та неспецифічного імунітету**

Лізоцим є ферментом мурамідазою (ацетил амінополісахаридазою), який володіє літичною і бактерицидною дією, руйнуючи мурамову кислоту клітинних оболонок.

Результати наших досліджень показали, що даний показник у гомогенаті шкіри пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, через 3 місяці спостереження був достовірно більшим на 26,6 %, через 6 – на 21,9 %, стосовно даних третьої групи (табл. 5.10). У пацієнтів першої і третьої груп через 9 та 12 місяців даний показник достовірно не відрізнявся.

Слід зазначити, що вміст лізоциму змінювався впродовж терміну спостереження. Так, у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, через 6 місяців даний показник був на 21,9 % (р<0,001) вищим, стосовно даних попереднього терміну спостереження, через 9 місяців – на 14,2 % (р<0,01), через 12 – на 4,5 %.

*Таблиця 5.10.*

Показники запалення, мікробного обсіменіння та неспецифічного імунітету у гомогенаті шкіри за умови використання PRF-згустка та церулоплазміну

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | 3 місяці | | 6 місяців | | 9 місяців | | 12 місяців | |
| Група контролю (n=20) | 1 група  (n=20) | Група контролю  (n=20) | 1 група  (n=20) | Група контролю  (n=20) | 1 група  (n=20) | Група контролю  (n=20) | 1 група  (n=20) |
| Еластаза, мккат/кг | 15,94±0,54 | 11,01±0,28\* | 12,19±0,41 | 8,70±0,26\* | 9,56±0,36 | 8,40±0,22\* | 8,89±0,24 | 8,24±0,24 |
|  |  |  |  | р1<0,001 |  |  |  |  |
| Уреаза,  мккат/кг | 0,32±0,02 | 0,14±  0,01\* | 0,17±  0,02 | 0,08±  0,02\* | 0,08±  0,01 | 0,04±  0,01 | 0,07±  0,02 | 0,04±  0,01 |
|  |  |  |  | р1<0,02 |  |  |  |  |
| Лізоцим, Од/кг | 47,81±1,32 | 68,57± 2,05\* | 60,53±2,08 | 81,64± 2,66\* | 80,09±3,08 | 87,08± 2,72 | 90,22±2,60 | 91,69±3,08 |
|  |  |  |  | р1<0,001 |  |  |  |  |
| Примітка:  \*- різниця достовірна стосовно даних групи порівняння в межах одного терміну спостереження  р1 –показник достовірності між дослідними групами, термін спостереження 3 і 6 місяців. | | | | | | | | |

Щодо пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, а на післяопераційному етапі було застосовано церулоплазмін, то вміст лізоциму через 3 місяці спостереження був достовірно вищим на 43,4 %, через 6 місяців – на 34,9 % відносно контрольної групи. У пацієнтів другої і третьої груп через 9 та 12 місяців спостереження вміст лізоциму практично не відрізнявся.

Рівень досліджуваного показника також змінювався впродовж терміну спостереження. Так, у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, а на післяопераційному етапі було застосовано церулоплазмін через 6 місяців вміст лізоциму був на 19,1 % (р<0,001) вищим, стосовно даних попереднього терміну спостереження.

Аналізуючи зміни вмісту лізоциму у гомогенаті шкіри пацієнтів з різними видами інтра- та післяопераційної профілактики патологічних рубців шкіри при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження відносно показників інтактної групи пацієнтів (рис. 5.13) найнижчі показники встановлено у пацієнтів контрольної групи (через 3 місяці спостереження достовірне зменшення на 46,4 %, через 6 місяців – на 32,2 %). Найвищі показники вмісту лізоциму спостерігалися у пацієнтів другої групи (через 3 місяці спостереження достовірне зменшення на 23,2 %, через 6, 9 та 12 місяців – відсутні достовірні зміни).



Рисунок 5.13 Графічне зображення змін вмісту лізоциму у гомогенаті шкіри пацієнтів з різними видами інтра- та післяопераційної профілактики патологічних рубців шкіри при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження у відсотках (\*- різниця достовірна стосовно даних інтактної групи).

Для визначення ступеня патогенності мікрофлори у гомогенаті шкіри пацієнтів з різними видами інтра- та післяопераційної профілактики патологічних рубців шкіри при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження ми визначали активність ферменту уреази, яка не продукується соматичними клітинами, проте синтезується патогенними і умовно-патогенними мікроорганізмами.

Результати наших досліджень показали, що даний показник у гомогенаті шкіри пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, через 3 місяці спостереження був достовірно меншим на 31,2 % (табл. 5.9) відносно контрольної групи. Через 6, 9 та 12 місяців даний показник достовірно не відрізнявся.

Щодо пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, а на післяопераційному етапі було застосовано церулоплазмін, то активність уреази через 3 місяці спостереження була достовірно меншою на 56,2 %, через 6 місяців – на 52,9 % і через 9– на 50,0 %, стосовно даних третьої групи. У пацієнтів другої і третьої груп через 12 місяців спостереження активність уреази достовірно не відрізнялася.

Аналізуючи зміни активності уреази у гомогенаті шкіри пацієнтів з різними видами інтра- та післяопераційної профілактики патологічних рубців шкіри при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження відносно показників інтактної групи пацієнтів (рис. 5.14) найвищі показники встановлено у пацієнтів контрольної групи (через 3 місяці спостереження достовірне переважання у 6,4 рази, через 6 місяців – у 3,4 рази і через 9 – на 160,0 %).



Рисунок 5.14 Графічне зображення змін активності уреази у гомогенаті шкіри пацієнтів з різними видами інтра- та післяопераційної профілактики патологічних рубців шкіри при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження у відсотках (\*- різниця достовірна стосовно даних інтактної групи).

Таким чином, найнижчі показники активності уреази спостерігалися у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, а на післяопераційному етапі було застосовано церулоплазмін. Так, через 3 місяці даний показник перевищував показник інтактної групи у 2,8 рази, через 6, 9 та 12 місяців – достовірно не відрізнявся.

Дані, що наведені в розділі викладені в наступних працях:

The Dynamics of Changes of Indicators of Products of Peroxide Lipid Oxidation in the Homogenates of Scarring Tissues in Different Terms of the Postoperative Period / **L.R. Krynychko**, S.M. Grygorov, K.P. Lokes, O.O. Rozkolupa // Intermedical journal. – 2018. – Vol. 1 (11). – P. 50-54.

Krinichko L.R. Dynamics of changes of proteins free-radial oxidation, regenerator processes, microbial distribution and non-specific immunity in the gomogenates of scar tissues at different stages of the postoperative period / L.R. Krinichko, S.M. Grigorov // Проблеми екології та медицини. – 2018. – Т. 22 (№3-4). – С. 3-6.

Визначення розбіжностей продукції активних форм оксисену та вмісту гідропероксидів ліпідів а гомогенатах рубцевозмінених тканин в різні терміни післяопераційного періоду / Л.Р. Криничко, К.П. Локес, С.О. Ставицький [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Bип. 4 (146). – С. 95-98.

**АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Утворення патологічно змінених рубцевих тканин на сьогодні набуло особливої уваги та входить у коло медико-соціальних проблем, яка ускладняється не лише помилками лікаря під час проведення оперативного втручання, надмірним натягненням країв рани і нехтуванням використання сучасних атравматичних методик її ушивання, а й уповільненням метаболічних процесів в шкірі та дією багатьох зовнішніх факторів.

За останні 5 років кількість пацієнтів з післяопераційними патологічними рубцями шкіри збільшилася на 18,5 %. Особливо це стосується пацієнтів, яким проведені оперативні втручання на відкритих ділянках, зокрема, на шиї та обличчі. Найчастіше серед них зустрічаються операції з приводу серединних та бічних кіст шиї, що й обумовило обраний напрямок досліджень.

На етапі проведення клінічних досліджень нами вивчена динаміка змін параметрів оцінки загоєння операційної рани з утворенням нормотрофічного або патологічного рубця при використанні запропонованих методик інтра- та постопераційної профілактики в порівняльному аспекті. При цьому нами використана стандартизована схема оцінки якості рубцевозмінених тканин [139, 140]. Вона складається з табличних даних, що надають візуальну та суб’єктивну характеристику рубця за наступними параметрами:

* П1 – тип рубця;
* П2 – консистенція рубця;
* П3 – колір рубця;
* П4 – чутливість рубця;
* П5 – площа рубця.

Аналіз показника утворення рубцевозмінених тканин П1 (тип рубця) в контрольній групі показав, що на 3 місяць післяопераційного періоду у 40% пацієнтів спостерігається атрофічний рубець, який має вузликові розростання по периферії, ознаки перетворення на келоїдний рубець фіксуються у 10% пацієнтів. Досліджуючи цей показник на 6 місяць встановлено, що у 35% пацієнтів контрольної групи наявний гомогенний атрофічний рубець. Ознаки перетворення на келоїдний рубець зафіксовано у 10% пацієнтів, а нормотрофічного – у 55% випадках, що не суперечить даним літератури [48, 53, 66].

Слід відмітити той факт, що на 9 місяць післяопераційного періоду дані щодо цього показника суттєво покращуються, що свідчить про дію місцевих компенсаторних механізмів при загоєнні ран. Але в 10% випадків зберігаються ознаки келоїдного рубця.

Нами підтверджено літературні дані, що при дослідженні показника П1 на 12-й місяць післяопераційного періоду у 50% випадків в контрольній групі зафіксовано наявність атрофічного гомогенного рубця. Ознаки гіпертрофічного рубця спостерігаються у 20% випадків, наявність келоїдних рубців зафіксовано у 10% пацієнтів [68, 71].

Цікаво відмітити дані щодо спостереження змін показника П2 (консистенція рубця). На відміну від даних інших авторів [57], нами встановлено, що суттєві зміни встановлені не на 3-й, а на 9 та 12 місяць спостереження. Так пальпаторно нормальна консистенція відзначається у 60% пацієнтів, але при цьому у 40% спостерігається помірне ущільнення (у 25% – в центральній частині, а у 15% – в дистальній частині рубця). На 12 місяць слід відзначити, що ознаки нормальної консистенції зафіксовані у 65% пацієнтів, але у 30% пацієнтів спостерігаються помірні ущільнення рубця, у 5% випадків має місце ледь помітна індурація.

Суттєва різниця в динаміці показника П3 (колір рубця) встановлена на 6 та 12 місяці спостереження. При вивченні змін цього показника на 6 місяць післяопераційного періоду в контрольній групі ознаки здорової шкіри визначені у 50% пацієнтів. У 30% пацієнтів нами визначена помірна еритема, а в 20% – виражена.

У фінальному терміні спостереження ознаки здорової шкіри виявлено у 80% пацієнтів, з ознаками помірної та вираженої еритеми по 10% пацієнтів, що підтверджує літературні дані [65, 70, 80].

Поступове зниження показника П4 (чутливість рубця) спостерігається протягом всього терміну спостереження. При цьому слід відзначити досить рівне зменшення всіх клінічних ознак цього показника, чого не спостерігається при дослідження інших показників в контрольній групі пацієнтів.

На 12 місяць післяопераційного періоду стан напруженості рубця пацієнти відмічають у 20% випадках. 10% пацієнтів скаржуться на свербіж, 5% – на біль. Але отримані дані свідчать про відсутність профілактичних дій щодо утворення патологічних рубцевозмінених тканин.

Таким чином, нами підтверджена думка багатьох авторів, щодо необхідності проведення профілактичних дій протягом усього терміну утворення рубця [85, 88-91].

Аналіз змін показника П5 (площа рубця) не виявляє суттєвих змін, враховуючі початкову малу площу ушитої рани, але слід зауважити, що на 12 місяць післяопераційного періоду в контрольній групі ознака малої площі виявляється у 80% пацієнтів, у 15% пацієнтів середня площа не перевищує 8,6 мм2, а в 5% випадків відмічена велика площа рубцевозмінених тканин.

Дані, щодо динаміки змін клінічних показників утворення рубцевозмінених тканин у пацієнтів контрольної групи наведено в таблиці 6.1.

*Таблиця 6.1*

**Динаміка клінічних змін показників у пацієнтів контрольної групи на різних етапах післяопераційного періоду**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Термін  Показник | 3 місяць | 6 місяць | 9 місяць | 12 місяць |
| П1 | А – 8 (40%) | А – 7 (35%) | А – 10 (50%) | А – 9 (45%) |
| Н – 4 (20%) | Н – 5 (25%) | Н – 4 (20%) | Н – 5 (25%) |
| Гг– 4 (20%) | Гг – 3 (15%) | Гг – 4 (20%) | Гг – 2 (10%) |
| Гв – 2 (10%) | Гв – 3 (15%) | Гв – 0 (0%) | Гв – 2 (10%) |
| К– 2 (10%) | К – 2 (10%) | К – 2 (10%) | К – 2 (10%) |
| П2 | Н – 8 (40%) | Н – 10 (50%) | Н – 12 (60%) | Н – 12 (60%) |
| У – 11 (55%) | У – 9 (45%) | У – 8 (40%) | У – 7 (35%) |
| І – 1 (5%) | І – 1 (5%) | І – 0 (0%) | І – 1 (5%) |
| П3 | Н – 5 (25%) | Н – 10 (50%) | Н – 12 (60%) | Н – 17 (85%) |
| Еп – 9 (45%) | Еп – 6 (30%) | Еп – 6 (30%) | Еп – 2 (10%) |
| Ев – 6 (30%) | Ев – 4 (20%) | Ев – 2 (10%) | Ев – 1 (5%) |
| П4 | Нж – 13 (65%) | Нж – 11 (40%) | Нж – 8 (40%) | Нж – 4 (20%) |
| С – 5 (25%) | С – 2 (10%) | С – 3 (15%) | С – 2 (10%) |
| П – 0 (0%) | П – 1 (5%) | П – 0 (0%) | П – 0 (0%) |
| Б – 2 (10%) | Б – 0 (0%) | Б – 1 (5%) | Б – 1 (5%) |
| П5 | 1 – 13 (65%) | 1 – 13 (65%) | 1 – 14 (70%) | 1 – 16 (80%) |
| 2 – 4 (20%) | 2 – 4 (20%) | 2 – 4 (20%) | 2 – 3 (15%) |
| 3 – 3 (15%) | 3 – 3 (15%) | 3 – 2 (10%) | 3 – 1 (5%) |
| Примітка | p>0,0003 | p>0,0017 | p>0,0001 | p>0,0004 |

Аналіз динаміки клінічних змін показника П1 в 1 групі пацієнтів показує його суттєву зміну на 6 місяць спостереження. Наявність атрофічного рубця фіксується в 30% випадках (у 5% пацієнтів з вузликовими розростаннями). У 5% пацієнтів має місце вірогідне утворення гіпертрофічного рубця та утворення келоїду – також у 5% пацієнтів. Наявність нормотрофічного рубця спостерігається у 60% пацієнтів, а на 12 місяць утворення гомогенного атрофічного рубця фіксується у 20% випадках, а гіпертрофічного – у 10% спостережень. У 70% пацієнтів наявні нормотрофічні рубці.

Найбільші зміни в динаміці показника П2 також спостерігаються на 6 місяць післяопераційного періоду. Так ознаки нормальної консистенції відзначаються у 70% пацієнтів, при цьому кількість пацієнтів з ущільненнями в центральній частині зменшується до 30%. У 5% пацієнтів пальпуються поодинокі ущільнення в ділянці дистального краю. Явища індурації в центральній частині рубця, на які скаржилися 5% пацієнтів, зникають, що не суперечить даним літератури [68]. Слід відмітити стрибок в позитивній динаміці змін показника П3 на 12 місяць спостереження, якій свідчить про ефективність запропонованої методики інтраопераційної профілактики утворення патологічних рубців із застосуванням PRF мембран в глибоких та поверхневих шарах операційної рани. У 85% випадках мають місце ознаки здорової шкіри з візуалізацією помірної еритеми у 10% та вираженої – у 5% пацієнтів.

Схожу динаміку нами прослідковано в змінах показника П4. Нами встановлено, що 1 групі пацієнтів ознаки напруженості рубця відмічаться в 15% випадках, свербіж – у 5% пацієнтів. Скарги на біль та печію пацієнти заперечують. Дані клінічних змін показника П5 суттєво не варіюють, що свідчить про відсутність передумов утворення патологічних рубцевозмінених тканин. Так на 3 місяць післяопераційного періоду ознака малої площі складає 80% пацієнтів, середня площа фіксується у 15% пацієнтів (не перевищує 9,2 мм2) та у 5% пацієнтів була відмічена велика площа, а на 12 місяць ознака малої площі складає 90% пацієнтів, середня площа – 10% пацієнтів (не перевищує 8,1 мм2) та відсутність пацієнтів, які мають ознаку великої площі.

Дані, щодо динаміки змін клінічних показників утворення рубцевозмінених тканин у пацієнтів 1 клінічної групи наведено в таблиці 6.2.

*Таблиця 6.2*

**Динаміка клінічних змін показників у пацієнтів 1 групи на різних етапах післяопераційного періоду**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Термін  Показник | 3 місяць | 6 місяць | 9 місяць | 12 місяць |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| П1 | А – 5 (25%) | А – 6 (30%) | А – 5 (25%) | А – 4 (20%) |
| Н – 10 (50%) | Н – 13 (65%) | Н – 13 (65%) | Н – 14 (70%) |
| Гг – 4 (20%) | Гг – 0 (0%) | Гг – 2 (10%) | Гг – 2 (10%) |
| Гв – 1 (5%) | Гв – 1 (5%) | Гв – 0 (0%) | Гв – 0 (0%) |
| К – 0 (0%) | К – 0 (0%) | К – 0 (0%) | К – 0 (0%) |
| П2 | Н – 9 (45%) | Н – 14 (70%) | Н – 15 (75%) | Н – 15 (75%) |
| У – 9 (45%) | У – 6 (30%) | У – 5 (25%) | У – 5 (25%) |
| І – 2 (10%) | І – 0 (0%) | І – 0 (0%) | І – 0 (0%) |
| П3 | Н – 9 (45%) | Н – 11 (55%) | Н – 12 (60%) | Н – 17 (85%) |
| Еп – 7 (35%) | Еп – 6 (30%) | Еп – 6 (30%) | Еп – 2 (10%) |
| Ев – 4 (20%) | Ев – 3 (15%) | Ев – 2 (10%) | Ев – 1 (5%) |
| П4 | Нж – 11 (55%) | Нж – 10 (50%) | Нж – 8 (40%) | Нж – 3 (15%) |
| С – 4 (20%) | С – 2 (10%) | С – 1 (5%) | С – 1 (5%) |
| П – 1 (5%) | П – 1 (5%) | П – 0 (0%) | П – 0 (0%) |
| Б – 0 (0%) | Б – 0 (0%) | Б – 0 (0%) | Б – 0 (0%) |

*Продовження таблиці 6.2*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | 1 | 2 | 3 | 4 |
| П5 | 1 – 16 (80%) | 1 – 16 (80%) | 1 – 17 (85%) | 1 – 18 (90%) |
| 2 – 3 (15%) | 2 – 3 (15%) | 2 – 2 (10%) | 2 – 2 (10%) |
| 3 – 1 (5%) | 3 – 1 (5%) | 3 – 1 (5%) | 3 – 0 (0%) |
| Примітка | p>0,0003 | p>0,0017 | p>0,0001 | p>0,0004 |

При аналізі динаміки змін показника П1 в 2 групі пацієнтів слід зауважити, що їх характер свідчить про наявність як функціонального так і косметичного ефекту від авторської методики подвійної інтра- та постопераційної профілактики утворення патологічних рубців шкіри. Вже на 3 місяць спостереження вірогідність утворення нормотрофічного рубця встановлюється у 70% пацієнтів. Атрофічні рубцевозмінені тканини фіксуються у 15% пацієнтів, і лише в 5% випадках – вірогідні вузликові розростання в ділянці латерального краю рубця. Ознак келоїдизації рубцевозмінених тканин також не виявляється, у 10% випадків наявні ознаки гіпертрофічного рубця.

На 12 місяць в 10% випадках спостерігається атрофічний гомогенний рубець, в 5% – гіпертрофічний. Ознак келоїдизації не виявляється, а у 85% пацієнтів спостерігається нормотрофічний рубець, що повністю співпадає з даними літератури [107, 134, 148].

Ефективність запропонованої методики нами підтверджена при дослідження динаміки клінічних змін показника П2 на 6 місяць та його невеликі зміни протягом всього подальшого періоду спостереження. Так в указаний термін нормальна консистенція визначається у 80% пацієнтів, у 20% пацієнтів пальпуються поодинокі осередки ущільнення в центральній частині без їх наявності в маргінальних краях рубця.

На 12 місяць у 90% пацієнтів пальпаторно визначається нормальна консистенція рубця, в 10% випадках візуалізується лише поодинокий осередок ущільнення в центральній частині рубця за умов глибокої пальпації рубця без видимих ознак індурації.

Дані щодо кольору рубця при аналізі показника П3 свідчать про позитивний вплив запропонованої методики на 6 місяць спостереження: близький до норми стан шкіри нами спостерігається в 65% випадках. У 25% пацієнтів встановлюються ознаки помірної еритеми, кількість пацієнтів з вираженою еритемою зменшується до 10%, а до 12 місяця – зникає.

Аналіз показника П4 свідчить про поступове зменшення його цифрових даних протягом всього періоду спостереження із суттєвим покращенням клінічної картини на 9 місяць післяопераційного періоду: на напруженість рубця скаржиться 15% пацієнтів, скарг на біль, печію та свербіж не відзначається. На 12 місяць кількість пацієнтів, що скаржаться на напруженість рубцевозмінених тканин зменшується до 5%.

Зміни показника П5 свідчать про збільшення кількості пацієнтів з ознакою малої площі протягом всього періоду спостереження з повною відсутністю пацієнтів з ознаками великої площі, що, безумовно, підкреслює якість проведеної методики профілактики.

Дані, щодо динаміки змін клінічних показників утворення рубцевозмінених тканин у пацієнтів 2 клінічної групи наведено в таблиці 6.3.

*Таблиця 6.3*

**Динаміка клінічних змін показників у пацієнтів 2 групи на різних етапах післяопераційного періоду**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Термін  Показник | 3 місяць | 6 місяць | 9 місяць | 12 місяць |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| П1 | А – 3 (15%) | А – 3 (15%) | А – 2 (10%) | А – 2 (10%) |
| Н – 14 (70%) | Н – 16 (80%) | Н – 17 (85%) | Н – 17 (85%) |
| Гг – 2 (10%) | Гг – 1 (5%) | Гг – 1 (5%) | Гг – 1 (5%) |
| Гв – 1 (5%) | Гв – 0 (0%) | Гв – 0 (0%) | Гв – 0 (0%) |
| К – 0 (0%) | К – 0 (0%) | К – 0 (0%) | К – 0 (0%) |
| П2 | Н – 12 (60%) | Н – 16 (80%) | Н – 16 (80%) | Н – 18 (90%) |
| У – 8 (40%) | У – 4 (20%) | У – 4 (20%) | У – 2 (10%) |
| І – 0 (0%) | І – 0 (0%) | І – 0 (0%) | І – 0 (0%) |
| П3 | Н – 11 (55%) | Н – 13 (65%) | Н – 15 (75%) | Н – 18 (90%) |
| Еп – 7 (35%) | Еп – 5 (25%) | Еп – 4 (20%) | Еп – 2 (10%) |
| Ев – 2 (10%) | Ев – 2 (10%) | Ев – 1 (5%) | Ев – 0 (0%) |
| П4 | Нж – 6 (30%) | Нж – 5 (25%) | Нж – 3 (15%) | Нж – 1 (5%) |
| С – 3 (15%) | С – 2(10%) | С – 0 (0%) | С – 0 (0%) |
| П – 0 (0%) | П – 0 (0%) | П – 0 (0%) | П – 0 (0%) |
| Б – 0 (0%) | Б – 0 (0%) | Б – 0 (0%) | Б – 0 (0%) |
| П5 | 1 – 17 (85%) | 1 – 17 (85%) | 1 – 19 (95%) | 1 – 19 (95%) |
| 2 – 3 (15%) | 2 – 3 (15%) | 2 – 1 (5%) | 2 – 1 (5%) |
| 3 – 0 (0%) | 3 – 0 (0%) | 3 – 0 (0%) | 3 – 0 (0%) |
| Примітка | p>0,0003 | p>0,0017 | p>0,0001 | p>0,0004 |

При цифровому аналізі температурних показників рубцевозмінених тканин у пацієнтів контрольної групи слід відзначити, що найменша температура спостерігається в центральній частині рубця протягом всього терміну спостереження.

У кінцевих краях зафіксовані дещо більші показники, при чому, різниця у температурі між медіальним та латеральним краями рубця у середньому коливається в межах 0,7±0,5 °С, що свідчить про розлади мікроциркуляції та гіпоксичний стан в певних ділянках рубця (табл. 6.4).

*Таблиця 6.4*

**Динаміка змін показників температури рубця у пацієнтів контрольної групи на різних етапах післяопераційного періоду**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Термін спостереження | 3 місяць | 6 місяць | 9 місяць | 12 місяць |
| Центральна частина рубця | 24,9±0,7 ̽ | 26,8±1,2 | 28,1±1,1 ̽ | 29,7±0,7 |
| Медіальний край | 29,8±0,9 | 30,6±1,1 ̽ | 31,1±0,9 | 32,3±1,2 ̽ |
| Латеральний край | 28,7±1,3 | 30,1±1,4 ̽ | 31,7±1,2 | 32,9±1,5 |
| Примітка: ̽ – відмінності між показниками в різні періоди профілактики з вірогідністю нульової гіпотези p<0.05 статистично достовірні. | | | | |

Дещо інша картина спостерігається при аналізі показників термометрії рубцевозмінених тканин у пацієнтів 1 групи. Найменші температурні показники фіксуються в центральній частині рубця, найбільші – в ділянці латерального краю. Також в порівнянні з попередньою групою слід відзначити факт зростання середньої температури на 0,9±0,6 °С (табл. 6.5).

*Таблиця 6.5*

**Динаміка змін показників температури рубця у пацієнтів 1 групи на різних етапах післяопераційного періоду**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Термін спостереження | 3 місяць | 6 місяць | 9 місяць | 12 місяць |
| Центральна частина рубця | 25,6±0,9 ̽ | 28,1±1,3 | 29,2±1,7 ̽ | 30,2±0,8 |
| Медіальний край | 29,9±0,8 | 31,1±0,9 ̽ | 32,1±1,5 | 33,6±1,6 ̽ |
| Латеральний край | 30,2±1,1 | 31,3±0,8 ̽ | 32,4±1,4 | 33,8±1,4 |
| Примітка: ̽ – відмінності між показниками в різні періоди профілактики з вірогідністю нульової гіпотези p<0.05 статистично достовірні. | | | | |

При аналізі цифрових термометричних показників пацієнтів 2 групи слід звернути увагу про найвищі показники температури в усіх ділянках рубцевозмінених тканин в середньому на 0,8±0,5 °С. Вочевидь, це пов’язано із застосуванням пацієнтам цієї групи церулоплазміну, який суттєво покращує мікроциркуляцію у місці введення (табл. 6.6).

На наступному етапі дослідження нами створено морфологічну та біохімічну доказову базу ефективності застосування авторської методики інтра- та пост-операційної профілактики утворення патологічних рубців шкіри.

*Таблиця 6.6*

**Динаміка змін показників температури рубця у пацієнтів 2 групи на різних етапах післяопераційного періоду**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Термін спостереження | 3 місяць | 6 місяць | 9 місяць | 12 місяць |
| Центральна частина рубця | 26,6±0,8 ̽ | 28,9±1,2 | 30,4±1,6 ̽ | 33,9±1,7 |
| Медіальний край | 30,1±0,6 | 31,4±1,4 ̽ | 32,9±1,7 | 34,4±1,7 ̽ |
| Латеральний край | 30,8±0,7 | 31,7±1,6 ̽ | 33,2±1,9 | 34,5±1,8 |
| Примітка: ̽ – відмінності між показниками в різні періоди профілактики з вірогідністю нульової гіпотези p<0.05 статистично достовірні. | | | | |

Детальне вивчення покривного епітелію на 3 місяць післяопераційного періоду за допомогою великих збільшень світлового мікроскопа у пацієнтів контрольної групи дозволило виявити в ньому деякі відмінності, від описаної в літературі будови незміненого епідермісу цієї області [52]. Також періодично серед епітеліоцитів базального шару, а в окремих випадках і серед епітеліальних клітин розташованого вище шипуватого шару, зустрічаються інтраепітеліальні лімфоцити, що мігрують в епітеліальний пласт із підлеглої дерми, здолавши базальну мембрану. Дещо частіше доводиться спостерігати надмірну проліферацію епітелію, що проявляється як відносно рівномірним потовщенням пласта останнього, так і появою, в одиничних випадках тяжів епітелію занурених всередину рубця, що формується.

Серед клітинних елементів фібробластичного ряду виявляються як малоспеціалізовані (юні) фібробласти так і зрілі, диференційовані форми та клітинні елементи великих розмірів, переважно овальної форми, в цитоплазмі яких також розташовуються округлі ядра, що займають набагато менший об'єм внутрішньоклітинного простору. При проведенні імунногістохімічного дослідження з антитілами до універсального маркера проліферативної активності Кі - 67, у базальному шарі багатошарового плоского епітелію, приблизно в 30% клітинних елементів спостерігається інтрануклеарна експресія цього маркера високої або середньої інтенсивності.

У пацієнтів 1 групи, яким був введений PRF-згусток, через 3 місяці макроскопічно в ділянці післяопераційного рубця не є видимих відмінностей від контрольної групи. Зафіксована наявність пласта багатошарового плоского епітелію над усією поверхнею сполучнотканинного рубця, що формується. Практично в усіх спостереженнях товщина епітеліального покриву практично не відрізняється від аналогічного показника в контрольній групі, що не суперечить даним літератури [65]. Формування епітеліальних кіст і вогнищ дискератозу в цій клінічній групі не виявляється.

Найменша кількість клітин, практично тільки диференційованих фібробластів виявляється у базальних відділах. Прицільне виявлення колагенових волокон за допомогою фарбування гістологічних зрізів пикрофуксином, дозволяє виявити найбільшу кількість останніх у базальних відділах рубця, що формується.

Проведене нами імуногістохімічне дослідження з антитілами до універсального маркера проліферативної активності Кі - 67, також дозволило приблизно в 30% базальних епітеліоцитів виявити інтрануклеарну експресію. Позитивна реакція до цих антитіл, як і в попередній групі, зрідка зустрічається у фібробластах і клітинних структурах стінки дрібних кровоносних судин.

У 2 групі пацієнтів, які разом з введенням PRF-згустка отримували препарат «Біоцирулін» область післяопераційного втручання через 3 місяці, при візуальному огляді практично не відрізняється від такої у попередніх груп. Мікроскопічно на препаратах забарвлених гематоксиліном і еозином над рубцем, що формується, всюди визначається багатошаровий плоский епітелій, товщина якого дещо більше, ніж в попередніх групах. Розташований під покривним епітелієм рубець, що формується, має деякі відмінності від такого в описаних раніше групах. Найбільш характерною відмінністю є помітне зменшення питомої ваги розташування клітинних елементів 290 ± 25 в 10000 мкм2.

Визначення проліферативної активності клітинних елементів в області рубця, що формується, за допомогою універсального маркера проліферативної активності Кі - 67, не дозволяє виявити помітних відмінностей в мітотичній активності клітин базального шару покривного епітелію, інтрануклеарна експресія цього маркера має місце приблизно в 30% клітин.

Мікроскопічне дослідження рубцевої тканини пацієнтів контрольної групи на 6 місяць післяопераційного періоду дозволяє виявити в усіх випадках над рубцем наявність суцільного епітеліального покриву, який при малих збільшеннях світлового мікроскопа практично не має помітних відмінностей від інтактного епідермісу, що свідчить про завершений процес епітелізації.

У 25% спостережень відзначається порушення типового процесу епітелізації, пов'язані з деяким порушенням проліферативної активності епітеліоцитів і процесом їх диференціювання. Епітеліоцити базального і шипуватого шарів диференціюються насилу і істотно відрізняються від типових. Слід зазначити деякий поліморфізм епітеліоцитів у різних зонах епітеліального покриву сполучнотканинного рубця. Описані морфологічні зміни свідчать про внутрішньоклітинну дистрофію, що спостерігається в епітеліальному пласті внаслідок розладу трофічних процесів.

Окрім фібробластів у рубцевій тканині в незначній кількості визначаються лімфоцити, плазматичні клітини, лаброцити. Характер розподілу клітинних структур практично однорідний в усіх відділах рубця, що не дозволяє виділити в нім як раніше, окремі зони. Помітно в рубці зростає відносна кількість колагенових волокон, пучки яких на препаратах забарвлених гематоксиліном і еозином мають вигляд еозинофільних, гомогенних тяжів, а пикрофуксином інтенсивно забарвлюваються в яскраво-червоний колір.

Проведене імуногістохімічне дослідження з антитілами до білку Кі-67, виявляє приблизно в 20% базальних епітеліоцитів позитивну інтрануклеарну експресію. Клітини сполучнотканинного рубця лише в одиничних спостереженнях позитивні до вказаного маркера.

У пацієнтів 1 групи у епітеліальному пласті визначаються базальний, шипуватий, зернистий і роговий шари, клітинний склад яких не має помітних відмінностей від інтактного епідермісу. Сполучнотканинні сосочки, що розділяються акантотичними епітеліальними пластами, мають типову будову, відносно мономорфні розміри і практично не відрізняються від таких в інтактній шкірі.

Розташування пучків колагенових волокон зберігає виявлену раніше тенденцію – в апікальних відділах рубця вони розташовуються переважно перпендикулярно до покривного епітелію, в середніх і базальних відділах – паралельно. Товщина фібрилярних пучків приблизно відповідає такій в контрольній групі.

Помітних змін у конструкції кровоносного мікроциркуляторного русла рубця не виявляється, реакція з антитілами до білку Кі - 67, також виявляє приблизно в 20% базальних епітеліоцитів позитивну інтрануклеарну експресію, що можливо є досить стабільним показником. Клітини сполучнотканинного рубця украй рідко є позитивними до вказаного маркера.

У 2 групі пацієнтів помітних порушень в процесі епітелізації, в цій клінічній групі не виявляється. Зрідка, в шипуватому шарі має місце надмірна кількість епітеліоцитів з явищами гідропічної дистрофії. Сполучнотканинні сосочки візуально не відрізняються від таких в інтактній дермі, розташовані між ними епітеліальні пласти характеризуються мономорфною картиною і відносно однаковими розмірами. Украй рідко має місце формування акантотичних тяжів, які глибоко занурюються до підлеглого сполучнотканинного рубця. Проведене морфометричне вивчення клітинного складу сполучнотканинного рубця дозволяє виявити, в порівнянні з попередніми групами, незначне зменшення кількості клітинних елементів.

Помітні зміни спостерігаються з боку фібрилярного компонента сполучнотканинного рубця. Пучки колагенових волокон, як і в описаних вище експериментальних групах, в апікальних відділах рубця розташовуються переважно перпендикулярно до покривного епітелію, в середніх і базальних відділах – паралельно. Проведена реакція з антитілами до білку Кі - 67, виявляє проліферативну активність в 20% епітеліальних клітин базального шару епідермісу і практично повну відсутність такої в клітинах сполучнотканинного рубця.

На 9 місяць після оперативного втручання у пацієнтів контрольної групи мікроскопічно над усією областю післяопераційного рубця візуалізується суцільний епітеліальний покрив, який за морфологічними показниками не відрізняється від інтактного епідермісу. У базальних відділах пучки колагенових волокон, товщина яких практично відповідає такій в тримісячному терміні спостереження, переплітаючись між собою формують структури, що нагадують такі в сітчастому шарі дерми. Така гістотопографія спостерігається через 3 місяці у пацієнтів, яким разом з введенням PRF-згустка вводили препарат «Біоцирулін». Ця обставина ускладнювала виразне виявлення межі між тканиною рубця і незміненою дермою.

Проведені морфометричні дослідження дозволили виявити незначне зменшення клітинних елементів в рубцевій тканині. Помітних змін проліферативної активності клітинних елементів покривного епітелію і сполучнотканинного рубця що виявляється за допомогою білку Кі - 67, не відмічається.

У пацієнтів 1 групи в усіх випадках має місце повна епітелізація післяопераційного рубця, при цьому багатошаровий плоский епітелій, розташований над рубцем не має помітних метричних і морфологічних відмінностей від інтактного епідермісу. Межа між епітелієм і рубцем, що залягає глибше, має звивистий характер, сполучнотканинні сосочки, про своїй будові практично повністю відповідає таким в інтактній шкірі.

Проведені морфометричні дослідження дозволили виявити незначні зміни у кількості клітинних елементів у сторону їх зменшення. Помітніші зміни виявлені з боку фібрилярного компонента сполучнотканинного рубця: характер компонування пучків колагенових волокон, не має помітних відмінностей від такого в інтактній дермі не лише у базальних, але і в середніх відділах рубця, внаслідок чого межа між останнім і незміненій шкірі стає ще менш помітною. Слід зазначити практично рівномірний розподіл клітин по усій товщі сполучнотканинного рубця, при цьому щільність їх розташування, кількісний і якісний склад, показники проліферативної активності наближаються до відповідних показників сітчастого шару інтактної дерми.

У контрольній групі в 12-ти місячний термін в усіх випадках має місце повна епітелізація сполучнотканинного рубця, при цьому покривний епітелій повністю відповідає інтактному епідермісу, помітних порушень процесів епітелізації не виявляється. Слід відмітити появу в середніх і базальних відділах рубця окремих, хаотично розташованих пучків колагенових волокон. Нами підтверджена думка багатьох авторів, що незважаючи на значну товщину, для них досить часто характерна слабковиражена фуксинофілія, що є непрямою ознакою початкових стадій розвитку дистрофічних процесів [62, 63, 68].

В 1 групі післяопераційний сполучнотканинний рубець в усіх відділах має відносно мономорфну будову, при цьому, питома вага розташування клітинних елементів помітно не відрізняється від контрольної групи. Колагенові волокна у базальних і середніх відділах рубця, переплітаючись між собою практично повністю повторюють напрям волокон сітчастого шару дерми, помітно не відрізняючись від останніх по товщині. У апікальних відділах пучки колагенових волокон зберігають перпендикулярний, по відношенню до епідермісу напрям, незрілих форм серед них не виявлено.

Додаткове введення разом з PRF-згустком препарату «Біоцирулін» не призводить до помітних змін в епітелізації рубця через 12 місяців після оперативного втручання в порівнянні з попередньою групою. Не спостерігається також помітних змін в ангіоархітектоніці та клітинному складі післяопераційного рубця.

Відмінності мають місце в характері розташування пучків колагенових волокон, характер напряму яких практично по усій глибині рубця, аж до найбільш апікальних відділів співпадає з таким же в інтактній дермі. При цьому пучки колагенових волокон післяопераційного рубця за тинкторіальними характеристиками і метричними показниками практично не відрізняються від таких в незміненій дермі, через що є неможливим, у ряді випадків, навіть приблизно визначити межі зони післяопераційного рубця.

Таким чином, отримані дані свідчать про істотну оптимізацію регенераторних процесів при комбінованому введенні PRF-згустка і препарату «Біоцирулін». На ранніх етапах експериментального дослідження це проявляється в першу чергу прискоренням динаміки зменшення відносної кількості клітин гематогенного походження і, навпаки, збільшення числа клітинних елементів механоцитарного дифферона сполучної тканини.

У період 6-12 місяців після оперативного втручання вплив застосованих лікарських засобів проявляється прискоренням ремоделювання фібрилярного компонента дерми в області післяопераційного рубця, більш тісної, конформної інтеграції останнього з навколишніми тканинами, помітним зменшенням кількості дистрофічних ушкоджень колагенових волокон, що часто призводить до утворення келоїдних рубців.

Для створення доказової бази ефективності запропонованої методики профілактики утворення патологічних рубцевозмінених тканин на наступному етапі було проведено біохімічне дослідження.

Аналіз динаміки змін показників продукції активних форм оксигену показав, що його відсоток в 1 групі через 3 місяці спостереження достовірно менший на 26,6 % , через 6 місяців – на 10,9 % і через 9 – на 12,2 %, стосовно даних пацієнтів контрольної групи. Через 6 місяців відсоток АФО спостерігається достовірно нижчим на 18,5 %, стосовно даних попереднього терміну спостереження, відповідно, через 9 місяців – на 16,2 %.

Нами підтверджені літературні дані, що у пацієнтів другої і третьої груп через 12 місяців відсоток АФО практично не відрізняється від даних інтактної групи [70].

Аналіз наукових джерел свідчить про те, що активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) є одним із пускових механізмів стресорних ушкоджень із порушенням метаболізму клітин, які, у першу чергу, пов'язані з пошкодженням клітинних і субклітинних мембран [73]. Нами підтверджені ці дані та доведено, що у пацієнтів 1 групи концентрація ГПЛ через 3 місяці спостереження достовірно менша на 26,7 % , через 6 місяців – на 15,6 % і через 9 – на 7,0 %, стосовно даних третьої групи. У пацієнтів першої і третьої груп через 12 місяців спостереження концентрація ГПЛ практично не відрізняються.

Концентрація ДК через 3 місяці спостереження достовірно зменшується на 24,1 %, через 6 місяців – на 19,7 %, через 9 – на 13,8 % і через 12 – на 6,1 %, стосовно даних третьої групи (р<0,05). Концентраційний градієнт ТБК-АП через 3 місяці спостереження є достовірно меншим на 17,8 % , через 6 місяців – на 22,8 % і через 9 – на 5,0 %, стосовно даних третьої групи (р<0,05).

Встановлено, що у пацієнтів 2 групи концентрація ГПЛ через 3 місяці спостереження достовірно зменшується на 39,0 %, через 6 місяців – на 19,7 % і через 9 – на 9,2 %, стосовно даних 3-ої групи. У пацієнтів 2-ої і 3-ої груп через 12 місяців спостереження концентрація ГПЛ практично не відрізняється.

Також у пацієнтів 2 групи через 6 місяців концентрація ДК знижується на 12,4 %, стосовно даних попереднього терміну спостереження, відповідно, через 9 місяців рівень досліджуваної величини зменшується на 6,6 % (р<0,01). Така ж тенденція відмічається щодо змін концентрації ТК у гомогенаті шкіри пацієнтів другої і третьої груп у різні терміни спостереження. Також у пацієнтів цієї групи концентрація ТБК-АП через 3 місяці спостереження достовірно зменшується на 35,1 %, через 6 місяців – на 27,7 % і через 9 –на 8,7 %, стосовно даних третьої групи, що не суперечить літературним даним [127].

Таким чином, аналіз динаміки змін показників вільнорадикального окиснення стосовно рівня інтактної групи, вочевидь, свідчить про спільні тенденції з поступовою нормалізацією досліджуваних величин через 12 місяців спостереження.

Доведено, що у пацієнтів 1 групи вміст 2,4-динітрофенілгідразонів, що визначаються при 370 нм (відображає концентрацію альдегідо- і кетонопохідних нейтрального характеру) через 3 місяці спостереження достовірно зменшується на 45,5 %, через 6 місяців – на 38,7 % і через 9 – на 14,5 %, стосовно даних контрольної групи. У пацієнтів першої і третьої груп через 12 місяців спостереження вміст 2,4-динітрофенілгідразонів, що визначаються при 370 нм практично не відрізняються, що підтверджує літературні дані [115, 127]. Найнижчі показники ОМБ спостерігаються у пацієнтів 2 групи. Так, через 3 місяці даний показник перевищує показник інтактної групи на 60,0 %, через 6 – на 20,0 % і через 9 місяці – на 6,5 %.

Літературні дані свідчать, що будь-яке запалення разом з місцевим характером ушкодження є системною реакцією, яка зумовлює накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів, які підсилюють запальний процес та порушують процеси репарації [99]. Підтверджено, що вміст РНК у першій і другій дослідних групах достовірно вищий, відповідно, через 3 (на 37,3% і 73,0 %) і 6 місяців (на 11,4 % і 20,8 %), порівняно з даними контрольної групи пацієнтів (р1<0,01). Введення PRF-згустка під час хірургічного лікування кіст шиї ембріонального походження характеризується найвищими значеннями вмісту ДНК через 3 місяці, тоді як вже через 6 місяців рівень досліджуваного показника зменшується на 17,20 %.

Аналізуючи зміни активності СОД при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження відносно показників інтактної групи пацієнтів найвищі показники мають місце у пацієнтів контрольної групи (через 3 місяці спостереження достовірне переважання на 85,9 %, через 6 місяців – на 35,4 % і через 9– на 10,2 %). Найнижчі показники спостерігаються у пацієнтів 2 групи: через 3 місяці він збільшується на 40,2 %, через 6 місяців – на 12,8 % і через 9 – достовірно не відрізняється. Досліджуючи динаміку зміни активності каталази через 3 місяці спостереження встановлено переважання даного показника на 39,4 % (р<0,001), через 6 місяців – на 12,3 % (р<0,05).

Динаміка змін вмісту SH-груп є менш вираженою відносно динаміки змін ферментативної ланки системи антиоксидного захисту. У контрольній групі встановлено переважання даного показника на 25,0 % (р<0,01) через 3 місяці спостереження, у пацієнтів першої та другої групи даний показник достовірно не відрізняється. Активність еластази через 3 місяці спостереження фіксується достовірно меншою на 30,9 %, через 6 місяців – на 28,6 % і через 9 – на 12,1 %, стосовно даних третьої групи. У пацієнтів другої і третьої груп через 12 місяців спостереження активність еластази практично не відрізняється. При дослідженні динаміки змін показників запалення, мікробного обсіменіння та неспецифічного імунітету слід відзначити той факт, що вміст лізоциму змінюється впродовж терміну спостереження. Так, у пацієнтів 1 групи через 6 місяців даний показник спостерігається на 21,9 % (р<0,001) вищим, стосовно даних попереднього терміну спостереження, через 9 місяців – на 14,2 % (р<0,01), через 12– на 4,5 %.

При визначенні активності ферменту уреази нами встановлено, що у пацієнтів 1 групи через 3 місяці спостереження достовірно даний показник зменшується на 31,2 % відносно контрольної групи, а в 2-й – достовірно менший на 56,2 %, через 6 місяців – на 52,9 % і через 9 – на 50,0 %, стосовно даних третьої групи, що свідчить про ефективність запропонованої методики.

Таким чином, клінічні, морфологічні та біохімічні зміни в рубцевозмінених тканинах залежать від виду інтра- та післяопераційної профілактики патологічних рубців шкіри при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження. Поєднане застосування під час оперативного втручання PRF-згустка, а на післяопераційному етапі церулоплазмін найбільш виражено знижує інтенсивність перебігу вільнорадикального окиснення у рубцевозмінених тканинах післяопераційної рани та зменшує вірогідність утворення патологічних рубців шкіри порівняно з ізольованим введенням PRF-згустка, а також оперативним втручанням за класичною методикою.

Слід зазначити, що у пацієнтів, яким під час оперативного втручання введено PRF-згусток, більшість досліджуваних показників нормалізуються через 9 місяців спостереження, при поєднаному застосуванні PRF-згустка і церулоплазмін – через 6 місяців, тоді як за умови класичного оперативного втручання – через 9-12 місяців спостереження.

**ВИСНОВКИ**

1. Не зважаючи на велику кількість наукових розробок та досягнень сучасної медицини проблеми встановлення причини виникнення післяопераційних патологічних рубців шкіри залишаються актуальною темою для щелепно-лицевої хірургії. Особливу увагу заслуговують оперативні втручання з приводу кіст шиї ембріонального походження, так як, за даними багатьох авторів, вірогідність утворення атрофічних, гіпертрофічних та келоїдних рубів у ближньому та дальньому післяопераційному періодах варіює від 14% до 37%. У дисертаційній роботі наведено наукове обґрунтування і практичне вирішення однієї із актуальних задач хірургічної стоматології – вдосконалення комплексу лікувально-профілактичних заходів спрямованих на запобігання утворення патологічних рубців шкіри у пацієнтів з кістами шиї ембріонального походження шляхом інтраопераційного застосування PRF-згустку та антиоксиданту в післяопераційному періоді.

2. Розроблено авторську методику профілактики утворення післяопераційних рубців. Використання розробленої авторської методики в групі пацієнтів, де проводилася комбінована профілактика патологічного рубцеутворення ран PRF-згустком та церулоплазміном, отримані найкращі функціональні та естетичні результати. Зміни показника П1 в 2 групі на 3 місяць спостереження вказували на ознаки утворення нормотрофічного рубця у 70% пацієнтів, а через 9 – їх кількість збільшувалася до 85%. Ефективність запропонованої методики підтверджена також і позитивною динамікою показників П2 та П3 протягом всього періоду спостереження, а за показником П4 напруженість рубця на 9 місяць післяопераційного періоду прослідковано лише у 15% пацієнтів. Покращення показника П5 відмічалося у 85% пацієнтів з малою площею раневої поверхні. Температура у всіх ділянках рубцевозмінених тканин близька до фізіологічної, що вказувало на суттєве покращення в них мікроциркуляції.

3. При поєднаному застосуванні PRF-згустка та церулоплазміна морфологічна картина візуалізує переваги проведених заходів вже на 6 місяць післяопераційного періоду: структура сосочків не відрізнялася від інтактної дерми, а епітеліальні пласти характеризувалися мономорфною картиною і однаковими розмірами. Пучки колагенових волокон розташовувалися переважно перпендикулярно до покривного епітелію, а в середніх і базальних відділах паралельно. Реакція з антитілами до білку Кі-67 виявила проліферативну активність в 20% епітеліальних клітин базального шару епідермісу і відсутність її в клітинах сполучнотканинного рубця.

4. У пацієнтів, яким під час оперативного втручання в рану введено PRF-згусток, а в післяопераційному періоді було застосовано церулоплазмін, концентрація ДК в рубцях через 3 місяці зменшувалася на 38,6 % , через 6– на 25,3 % і через 9– на 13,0 %, відносно групи контролю (р<0,05). Концентрація ТБК-АП в них через 3 місяці знижувалася на 35,1 %, через 6 – на 27,7 % і через 9– 8,7 на %. Вміст 2,4-динітрофенілгідразонів через 3 місяці був меншим на 43,3 %, через 6– на 38,6 % і через 9 – на 21,8 % (р<0,05). У цій групі встановлені також найнижчі показники ОМБ: в 3 місяці він перевищував показник інтактної групи на 60,0 %, через 6 – на 20,0 % і через 9 – на 6,5 % (р<0,05).

5. Встановлено, що за умов використання PRF-згустка та церулоплазміна спостерігалося зростання ДНК у гомогенатах рубцевозмінених тканин через 3 місяці на 75,1 %, через 6 – на 31,9%, а через 9 – на 9,2%. Активність СОД через 3 місяці після оперативного втручання зменшувалася на 24,6 %, через 6 – на 16,7%, а через 9 – на 14,7%. Активність каталази через 3 місяці спостереження зростала на 39,4 %, через 6 – на 12,3% а через 9 – на 9,2 %. Активність еластази на тіж періоди спостереження зменшувалася на 30,9 %, 28,6% та 12,1 % відповідно.

6. Узагальнюючий аналіз отриманих клінічних, морфологічних та біохімічних даних доводить, що комбіноване застосування PRF-згустку на інтраопераційному етапі профілактики та церулоплазміну в післяопераційному періоді, на відміну від монотерапії фібриновими мембранами, призводить до формування рубця з оптимальними функціональними і естетичними результатами, за рахунок прискорення швидкості зменшення площі рубцевозмінених тканин у цій групі пацієнтів у 1,2 рази.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для інтра- та постопераційної профілактики утворення патологічних рубцевозмінених тканин у пацієнтів з кістами шиї ембріонального походження рекомендується застосовувати фібринові мембрани (PRF-згустки), отримані із збагаченої тромбоцитами плазми крові в комбінації з церулоплазміном.
2. На етапі інтраопераційної профілактики під час проведення оперативного втручання рекомендується введення в рану PRF-мембран в глибокі шари ділянки резецованого тіла під’язикової кістки при видаленні серединних кіст шиї та судинно-нервового пучка – при видаленні бічних, та під поверхневі шари гіподерми рани.
3. На етапі постопераційної профілактики слід застосовувати церулоплазмін у вигляді стандартного розчину (рН 6,5-7,5), що готують із ліофілізованого порошку і який вводиться внутрішньорубцево із розрахунку 0,2 мл на кожний подовжний см рубцевозміненої тканини на 3 та 6 місяці після оперативного втручання. Починаючи з 9 місяця його слід уводити в рубцевозмінені тканини шляхом електрофорезу в тій же концентрації.
4. Для контролю за динамікою якості рубцювання операційних ран рекомендуємо на 3, 6, 9 та 12 місяцях післяопераційного періоду проводити клінічну оцінку стану рубцевозмінених тканин з врахуванням наступних параметрів: суб’єктивні відчуття, тип рубця, його консистенція, колір та площа раневої поверхні.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Руководство по хирургическойстоматологии и челюстно-лицевой хирургии / Под ред. В.М. Безрукова, Т.Г. Робустовой. – М. : Медицина, 2000. – Т. 1. – 772 с.
2. [Nasreldin](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nasreldin%20MH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26819565) M.H.A. A Case Report: A Third/Fourth Branchial Pouch Anomaly Presented by Solid Thyroid and Lateral Cervical Neck Masses / M.H.A. [Nasreldin](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nasreldin%20MH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26819565), [E. A. Ibrahim](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ibrahim%20EA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26819565), [S. A. Saad El-Din](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Saad%20El-Din%20SA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26819565) // [Clin Med Insights Pathol](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4718085/). – 2016. – Vol. 9. – P. 1–3.
3. Al-Mufarrej F.M. Branchial arch anomalies: rates of recurrence and malignant degeneration / F.M. Al-Mufarrej, D.G. Stoddard, U. Bite // Plast Reconstr Surg. – 2012. – Vol. 130(5). – P. 1–7.
4. Second Branchial Cleft Cyst / [S. Muller](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Muller%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25421295), [A. Aiken](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Aiken%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25421295), [K. Magliocca](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Magliocca%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25421295), [A. Y. Chen](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chen%20AY%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25421295) // [Head Neck Pathol](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4542795/). – 2015. – Vol. 9 (3). – P. 379–383.
5. Acierno S.P. Congenital cervical cysts, sinuses and fistulae / S.P. Acierno, J.H. Waldhausen // Otolaryngol Clin N Am. – 2007. – Vol. 40(1). – P. 161–176.
6. Guldfred L.A. Branchial cleft anomalies: accuracy of pre-operative diagnosis, clinical presentation and management / L.A. Guldfred, B.B. Philipsen, C.J. Siim // Laryngol Otol. – 2012. – Vol. 126(6). – P. 598–604.
7. Glosser J.W. Branchial cleft or cervical lymphoepithelial cysts: etiology and management / J.W. Glosser, C.A. Pires, S.E. Feinberg // J Am Dent Assoc. – 2003. – Vol. 134. – P. 81–86.
8. [Panchbhai](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Panchbhai%20AS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22116133) A.S. Branchial cleft cyst at an unusual location: a rare case with a brief review / [A.S. Panchbhai](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Panchbhai%20AS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22116133), [M.S. Choudhary](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Choudhary%20MS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22116133) // [Dentomaxillofac Radiol](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3528200/). – 2012. – Vol. 41(8). – P. 696–702.
9. Cervical bronchogenic cyst: asymptomatic neck mass in an adult male / C. Bocciolini, D. Dall’Olio, E. Cunsolo [et al.] // Acta Otolaryngol. – 2006. – Vol. 126. – P. 553–556.
10. Surgical Approaches to First Branchial Cleft Anomaly Excision: A Case Series / [L. Quintanilla-Dieck](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Quintanilla-Dieck%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27034873),[F. Virgin](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Virgin%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27034873),[C. Wootten](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wootten%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27034873) [et al.] // [Case Rep Otolaryngol](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4789415/). – 2016. – Vol. 2016. – P. 390-394.
11. Golledge J. The aetiology of lateral cervical (branchial) cysts: past and present theories / J. Golledge, H. Ellis // J Laryngol Otol. – 1994. – Vol. 108. – P. 653–659.
12. Case report of a p16INK4A-positive branchial cleft cyst / T. [McLean](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=McLean%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26004639), C. [Iseli](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Iseli%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26004639), D. [Amott](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Amott%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26004639), M. [Taylor](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Taylor%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26004639) // [J Laryngol Otol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26004639) – 2015. – Vol. 129(6). – P. 611-613.
13. Ectopic congenital bronchogenic cyst accompanied by infection appearing in the cervical region of an elderly female patient: A case report / [Z. Liu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=LIU%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26893692), [Z. Tian](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=TIAN%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26893692), [C. Zhang](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=ZHANG%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26893692), [Y. He](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=HE%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26893692) // [Oncol Lett](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4733956/). – 2016. – Vol. 11(2). – P. 1065–1068.
14. Lateral and median cysts of the neck / G. [Buła](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bu%C5%82a%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23241572) , J. [Waler](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Waler%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23241572) , A. [Niemiec](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Niemiec%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23241572) [et al.] // [Pol Przegl Chir.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23241572) – 2012. – Vol. 84(9). – P. 445-448.
15. [Kotecha](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kotecha%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26416666) V. Branchial cysts: an unusual cause of a mediastinal mass: a case report / [V. Kotecha](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kotecha%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26416666), [A. Muturi](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Muturi%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26416666)[J. Ruturi](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ruturi%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26416666) // [J Med Case Rep](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4587576/). – 2015. – Vol. 9. – P. 208.
16. [Horvath D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Horvath%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26863817). Branchiogen cyst at unusual age and in rare localization. A case report / D. [Horvath](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Horvath%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26863817), P. [Redl](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Redl%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26863817), C. [Hegedűs](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Heged%C5%B1s%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26863817) // [Fogorv Sz.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26863817) – 2015. – Vol. 108(4). – P. 127-130.
17. Branchial cleft anomalies: a pictorial review of embryological development and spectrum of imaging findings / [A. Adams](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Adams%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26661849), [K. Mankad](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mankad%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26661849), [C. Offiah](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Offiah%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26661849), [L. Childs](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Childs%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26661849) // [Insights Imaging](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4729717/). – 2016. – Vol. 7(1). – P. 69–76.
18. First branchial cleft anomalies: otologic manifestations and treatment outcomes / J.R. Shinn, P.L. Purcell, D.L. Horn [et al.] // Otolaryngology—Head and Neck Surgery. – 2015. – Vol. 152(3). – P. 506–512.
19. Branchial cleft cyst: A case report and review of literature / [S. Chavan](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chavan%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24959062), [R. Deshmukh](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Deshmukh%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24959062), [P. Karande](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Karande%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24959062), [Y. Ingale](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ingale%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24959062) // [J Oral Maxillofac Pathol](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4065440/). – 2014. – Vol. 18(1). – P. 150.
20. Branchial Cleft-Like Cysts Involving 3 Different Organs / T. [Nakazawa](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nakazawa%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26496296), [T. Kondo](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kondo%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26496296), [N. Oishi](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Oishi%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26496296) [et al.] // [Medicine (Baltimore)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4620827/). – 2015. – Vol. 94(42). – P. 1758.
21. Bilateral branchial cleft anomaly type two and type three seen together / C. Kucur, V. Kinis, Y. Eren, A.O. Gursel // J Clin Exp Invest. – 2012. – Vol. 3(1). – P. 99–101.
22. Маланчук В.О. Хірургічна стоматологія та щелепно-лицева хірургія : T. 1 / В.О. Маланчук. – К., 2011. – 672 с.
23. Маланчук В.О. Доброякісні пухлини та пухлиноподібні ураження щелепно-лицевої ділянки та шиї / В.О. Маланчук, А.В. Копчак. – К. : Видавничий дім «Асканія», 2008. – 320 с.
24. Recurrent neck abscess due to a bronchogenic cyst in an adult / A.J. Hazenberg, L.M. Pullmann, R.P. Henke, F. Hoppe // J Laryngol Otol – 2010. – Vol. 124. – P. 1325–1328.
25. [Valentino](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Valentino%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24046795) M. Branchial cleft cyst / [M. Valentino](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Valentino%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24046795), [C. Quiligotti](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Quiligotti%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24046795), [L. Carone](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Carone%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24046795) // [J Ultrasound](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3774901/). – 2013. – Vol. 16(1). – P. 17–20.
26. [Nahata](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nahata%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27904209) V. Branchial Cleft Cyst / [V. Nahata](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nahata%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27904209) // [Indian J Dermatol](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5122306/). – 2016. – Vol. 61(6). – P. 701.
27. The presence of apoptotic neutrophils in contents of neck lateral cysts / W. Dobros, K. Burda, B. Pacura [et al.] // Przeglad Lek – 2010. – Vol. 67. – P. 357–359.
28. Apoptotic cell clearance in chronic inflammation of lateral neck cysts / W. Dobros, K. Burda, [K. Guzik](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Guzik%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21755330) [et al.] // [Eur Arch Otorhinolaryngol](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3275742/). – 2012. – Vol. 269(3). – P. 965–970.
29. Bradley P.T. Branchial cleft cyst carcinoma: fact or fiction? / P.T. Bradley, P.J. Bradley // Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. – 2013. – Vol. 21(2). – P. 118–123.
30. Primary papillary carcinoma originated from a branchial cleft cyst / [J.S. Cho](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cho%20JS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22319730), [S.H. Shin](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shin%20SH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22319730), [H. Kim](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kim%20HK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22319730) [et al.] // [J Korean Surg Soc](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3267057/). – 2011. – Vol. 81. – P. 12–16.
31. Papillary thyroid carcinoma presenting as a lateral neck cyst / [Y. Al-Ashaa](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Al-Ashaa%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21857866), [A.F. Hefny](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hefny%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21857866), [S. Joshi](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Joshi%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21857866), F.M. Abu-Zidan // [Afr Health Sci](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3158521/). – 2011. – Vol. 11(2). – P. 296–300.
32. The true malignancy rate in 135 patients with preoperative diagnosis of a lateral neck cyst / S. [Grønlund](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gr%C3%B8nlund%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28894805), K. [Mey](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mey%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28894805), E. [Andersen](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Andersen%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28894805), E.R. [Rasmussen](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rasmussen%20ER%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28894805) // [Laryngoscope Investig Otolaryngol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28894805) – 2016. – Vol. 1(4). – P. 78-82.
33. [Goff C.J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Goff%20CJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23128685). Current management of congenital branchial cleft cysts, sinuses, and fistulae / C.J. [Goff](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Goff%20CJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23128685), C. [Allred](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Allred%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23128685), R.S. [Glade](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Glade%20RS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23128685) // [Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23128685) – 2012. – Vol. 20(6). – P. 533-539.
34. Endoscope-assisted second branchial cleft cyst resection via an incision along skin line on lateral neck / J. [Chen](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chen%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24292216), W. [Chen](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chen%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24292216), J. [Zhang](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhang%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24292216) [et al.] // [Eur Arch Otorhinolaryngol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24292216) – 2014. – Vol. 271(10). – P. 2789-2793.
35. Intraoperative use of fibrin glue dyed with methylene blue in surgery for branchial cleft anomalies / M. [Piccioni](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Piccioni%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26927898), M. [Bottazzoli](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bottazzoli%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26927898), N. [Nassif](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nassif%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26927898) [et al.] // Laryngoscope – 2016. – Vol. 126(9). – P. 2147-2150.
36. Guldfred L. Branchial cleft anomalies: accuracy of pre-operative diagnosis, clinical presentation and management / L. Guldfred, B.B. Philipsen, C. Siim // J Laryngol Otol – 2012. – Vol. 126. – P. 598–604.
37. Intra-thyroid thyroglossal duct cyst: a case report and review of literature / [L.D. Huang](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Huang%20LD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26261619),[S.Q. Gao](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gao%20SQ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26261619), [R.J. Dai](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dai%20RJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26261619) [et al.] // [Int J Clin Exp Pathol](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4525953/). – 2015. – Vol. 8(6). – P. 7229–7233.
38. [Povey H.G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Povey%20HG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29305009). Management of suspected thyroglossal duct cysts / H.G. [Povey](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Povey%20HG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29305009), H. [Selvachandran](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Selvachandran%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29305009), R.T. Peters, M.O. [Jones](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jones%20MO%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29305009) //[J Pediatr Surg.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29305009) – 2018. – Vol. 53(2). – P. 281-282.
39. Noyek A.M. Thyroglossal duct and ectopic thyroid disorders / A.M. Noyek, J. Friedberg – Otolaryngol Clin North Am. – 1981. – Vol. 14. – P. 187–201.
40. [Moorthy](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Narayana%20Moorthy%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22211034) S.N. Thyroglossal Duct Cyst—More Than Just an Embryological Remnant / [S.N. Moorthy](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Narayana%20Moorthy%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22211034), [R. Arcot](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Arcot%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22211034) // [Indian J Surg](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3077189/). – 2011. – Vol. 73(1). – P. 28–31.
41. Thyroglossal duct cyst in hyoid bone: unusual location / A. Tas, A.R. Karasalihoglu, R. Yagiz [et al.] – J Laryngol Otol. –  2003. – Vol. 117(8). – P. 656–657.
42. [Ramchandani R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ramchandani%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29217911). Familial Occurrence of Thyroglossal Duct Cyst / R. Ramchandani, S. [Chumber](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chumber%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29217911). – [Indian J Surg.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29217911) – 2017. – Vol. 79(6). – P. 566-568.
43. Thyroglossal duct cyst within the mediastinum: an extremely unusual location / Chon Soon-Ho, Shinn Sung Ho, Lee CB [et al.] – J Thorac Cardiovasc Surg. – 2007. – Vol. 133. – P. 1671–1672.
44. Thyroglossal duct cyst: personal experience and literature review / V. Mondin, A. Ferlito, E. Muzzi [et al.] // Auris Nasus Larynx. – 2008. – Vol. 35. – P. 11–25.
45. Squamous cell carcinoma arising from a thyroglossal duct cyst: A case report and review of the literature / [Q. Huang](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Huang%20Q%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29623203),[Y. Shen](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shen%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29623203), [A.Y. Wang](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wang%20AY%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29623203) [et al.] // [SAGE Open Med Case Rep](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5881962/). – 2018. – Vol. 6. – P. 313-318.
46. Ali A.A. The relationship between the location of thyroglossal duct cysts and the epithelial lining / A.A. Ali, B. Al-Jandan, C.S. Suresh, A. Subae // Head Neck Pathol. – 2013. – Vol. 7(1). – P. 50–53.
47. [Patigaroo](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Patigaroo%20SA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28239589) S.A. Thyroglossal Duct Cysts: A Clinicosurgical Experience / [S.A. Patigaroo](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Patigaroo%20SA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28239589), [N.H. Dar](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dar%20NH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28239589), [A.S. Jallu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jallu%20AS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28239589), [R. Ahmad](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ahmad%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28239589) // [Indian J Otolaryngol Head Neck Surg](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5305636/). – 2017. – Vol. 69 (1). – P. 102–107.
48. Белоусов А.Е. Рубцы и их коррекция. Очерки пластической хирургии / А.Е. Белоусов. – Т. 1. – СПб., 2005. – 564 с.
49. Белоусов А.Е. Рубцы как глобальная проблема пластической хирургии / А.Е. Белоусов // Анналы пластич., реконстр. и эстетич. хирургии. - 2004. - № 4. – С. 41-42.
50. Гуллер А.Е. Клинический тип и гистологическая структура кожных рубцов как прогностические факторы исхода лечения / А.Е. Гуллер, А.Б. Шехтер // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии - 2007. - №4. - С.19-31.
51. Озерская О.С. Рубцы кожи и их дерматологическая коррекция / О.С. Озерская. // СПб. : Искусство России, 2007. – 224 с.
52. Гуллер А.Е. Влияние возраста пациента и способа местного лечения раны на структуру рубцов при пограничных дермальных ожогах / А.Е. Гуллер, А.Б. Шехтер // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. - 2006. - № 3. - С. 6-14.
53. Фисталь Рубцовые деформации и контрактуры / Н.Н. Фисталь, Г.Е. Самойленко // Пластическая хирургия. – Донецк : «Вебер», 2008. − С. 136−162.
54. Мишалов В.Г. Проблемы диагностики и лечения патологических рубцов / В.Г. Мишалов, В.В. Храпач, И.А. Назаренко [и др.] //Хирургия Украины. –2008. − №. 4 (28). – С.109−114.
55. Arima J. Hypertension: a systemic key to understanding local keloid severity / J. Arima, C. Huang, B. Rosner [et al.] // Wound Repair Regen – 2015. – Vol. 23. – P. 213–221.
56. Михельсон Н.М. Восстановительные операции челюстно-лицевой области / Н.М. Михельсон. – М., 1982. – с. 59-76.
57. Alster T.S. Gypertrophic scars and Keloids: etiology and management / T.S. Alster, E.L. Tanzi // Am. J. Clin. Dermat. – 2003. – Vol. 4. – P. 235−243.
58. Резникова А.Е. Клинико-морфологические особенности лечения, профилактики рубцов лица и шеи у детей : автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук : спец. 14.00.27 “Хірургія” / А. Е. Резникова. – М., 1999. – 26 с.
59. Аветіков Д.С. Клініко-морфологічне обґрунтування комплексного лікування патологічних рубців, що локалізовані в ділянках голови та шиї : монографія / Д.С. Аветіков, С.О. Ставицький. – Полтава, 2013. – 94 с.
60. Differences in collagen architecture between keloid, hypertrophic scar, normotrophic scar, and normal skin: an objective histopathological analysis / P.D. Verhaegen, P.P. van Zuijlen, N.M. Pennings [et al.] // Wound Repair Regen. – 2009. – Vol. 17. – P. 649–656.
61. [Ogawa R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ogawa%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27959277). Endothelial dysfunction may play a key role in keloid and hypertrophic scar pathogenesis - Keloids and hypertrophic scars may be vascular disorders / R. [Ogawa](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ogawa%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27959277), S. [Akaishi](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Akaishi%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27959277) // [Med Hypotheses.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27959277) – 2016. – Vol. 96. – P. 51-60.
62. Галлямова Ю.А. Рубцовые изменения кожи / Ю.А. Галлямова, З.З. Кардашова // Эксп. и клин, дерматокосм. - 2008. - №6. – С. 56-63.
63. Гуллер А.Е. Клинический тип и гистологическая структура кожных рубцов как прогностические факторы исхода лечения / А.Е. Гуллер, А.Б. Шехтер // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии - 2007. - №4. - С. 19-31.
64. Ogawa R. Histologic analysis of keloids and hypertrophic scars / R. Ogawa, S. Akaishi, M. Izumi // Ann Plast Surg. – 2009. – Vol. 62. – P. 104–105.
65. Сарыгин П. В. Хирургическое лечение последствий ожогов шеи и лица : автореф. дис. на соиск. учен. степени д. мед. н. : спец. 14.00.27 “Хирургия” / П. В. Сарыгин. – М., 2005. – 38 с.
66. [Ogawa](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ogawa%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28287424) R. Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis / [R. Ogawa](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ogawa%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28287424) // [Int J Mol Sci](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5372622/). – 2017. – Vol. 18(3). – P. 606.
67. Park T.H. Keloid recurrence in pregnancy / T.H. Park, C.H. Chang // Aesthetic Plast Surg. – 2012. – Vol. 36. – P. 1271–1272.
68. Huang C. The link between hypertension and pathological scarring: does hypertension cause or promote keloid and hypertrophic scar pathogenesis? / C. Huang, R. Ogawa // Wound Repair Regen. – 2014. – Vol. 22. – P. 462–466.
69. Аганина E.H. Превентивная реабилитация обожженных / E.H. Аганина, О.Л. Ведерникова // Практическая медицина. - 2008. - №29. - С. 41-43.
70. Sen C.K. Oxygenation state as a driver of myofibroblast differentiation and wound contraction: hypoxia impairs wound closure / C.K. Sen, S. Roy // J Invest Dermatol. – 2010. – Vol. 130. – P. 2701–2703.
71. Nauta T.D. Hypoxic signaling during tissue repair and regenerative medicine / T.D. Nauta, V.W. van Hinsbergh, P. Koolwijk // Int J Mol Sci. – 2014. – Vol. 15. – P. 19791–19815.
72. Mechanisms of hypoxic regulation of plasminogen activator inhibitor-1 gene expression in keloid fibroblasts / Q. Zhang, Y. Wu, D.K. Ann [et al.] // J Invest Dermatol. – 2003. – Vol. 121. – P. 1005–1012.
73. [A.L. Mescher](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mescher%20AL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28616244) Macrophages and fibroblasts during inflammation and tissue repair in models of organ regeneration / [A.L. Mescher](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mescher%20AL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28616244) // [Regeneration (Oxf)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5469729/). – 2017. – Vol. 4(2). – P. 39–53.
74. Белоусова И.П. Фармакологическая регуляция окислительного гомеостаза при гипоксическом синдроме / И.П. Белоусова, Е.Ю. Бибик // Проблеми військової охорони здоров’я : Зб. наук. праць Укр. військ.-мед. академії. Вип. 7 : за ред. проф. В.Я. Білого. – К., 2000. – С. 473–477.
75. Коробов В.М. Впливгіпоксичної гіпоксії на кисневозв’зувальні властивості гемоглобінівщурів і напівводяних амніот / В.М. Коробов // Експер. та клін. фізіологія і біохімія. – 2001. – №1 (13). – С.38–41.
76. Hypoxia upregulates VEGF production in keloid fibroblasts / D.S. Steinbrech, B.J. Mehrara, D. Chau [et al.] // Ann Plast Surg. – 1999. – Vol. 42. – P. 514–519.
77. Increased periostin expression affects the proliferation, collagen synthesis, migration and invasion of keloid fibroblasts under hypoxic conditions / Z. Zhang, F. Nie, C. Kang [et al.] // Int J Mol Med. – 2014. – Vol. 34. – P. 253–261.
78. Hypoxia drives the transition of human dermal fibroblasts to a myofibroblast-like phenotype via the TGF-β1/Smad3 pathway / [B. Zhao](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhao%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27909731), [H. Guan](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Guan%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27909731),[J.Q. Liu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liu%20JQ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27909731) [et al.] // [Int J Mol Med](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5179176/). – 2017. – Vol. 39(1). – P. 153–159.
79. Kelly B.D. Cell type-specific regulation of angiogenic growth factor gene expression and induction of angiogenesis in nonischemic tissue by a constitutively active form of hypoxia-inducible factor 1 / B.D. Kelly, S.F. Hackett, K. Hirota // Circ Res. – 2003. – Vol. 93. – P. 1074–1081.
80. Ruthenborg R.J. Regulation of wound healing and fibrosis by hypoxia and hypoxia-inducible factor-1 / R.J. Ruthenborg, J.J. Ban, A. Wazir // Mol Cells. – 2014. – Vol. 37. – P. 637–643.
81. Haase V.H. Oxygen regulates epithelial-to-mesenchymal transition: insights into molecular mechanisms and relevance to disease / V.H. Haase // Kidney Int. – 2009. – Vol. 76. – P. 492–499.
82. Tissue gases in human hypertrophic burn scars / D.F. Sloan, R.D. Brown, C.H. Wells, J.G. Hilton // Plast Reconstr Surg. – 1978. – Vol. 61. – P. 431–436.
83. Chazaud B. Macrophages: supportive cells for tissue repair and regeneration / B. Chazaud // Immunobiology. – 2014. – Vol. 219. – P. 172–178.
84. Reconstitution of Human Keloids in Mouse Skin / [A. Sunaga](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sunaga%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28507865), [H. Kamochi](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kamochi%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28507865), [S. Sarukawa](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sarukawa%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28507865) [et al.] // [Plast Reconstr Surg Glob Open](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5426884/). – 2017. – Vol. 5(4). – P. 1304.
85. Малыхина Т.В. Лечение и профилактика келоидных рубцов на коже молочной железы после оперативных вмешательств : автореф. дисс. к.мед.н : спец. 14.00.11 – кожные и венерические болезни / Т.В. Малыхина. – Самара, 2000. – 24 с.
86. Бархударова Н.Р. Оценка эндотелиальной дисфункции периферических артерий и структурных изменений сосудистой стенки у детей с послеожоговыми рубцовыми деформациями и контрактурами суставов / Н.Р. Бархударова, И.В. Бурков, А.В. Трусов // Сб. науч. тр. II Съезда комбустиологов России − М., 2008. – С. 183−184.
87. Серов В. В. Соединительная ткань / В. В. Серов, А. Б. Шехтер //. – М. : Медицина, 2002. – 194 с.
88. [Lebo P.B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lebo%20PB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28561172). Delayed Post-burn Scar Reconstruction of the Dorsum of the Hand with a Collagen-Elastin-based Dermal Substitute and Split-skin Graft / P.B. [Lebo](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lebo%20PB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28561172), M. [Grohmann](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Grohmann%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28561172), L. [Kamolz](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kamolz%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28561172) // [Handchir Mikrochir Plast Chir.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28561172) – 2017. – Vol. 49(2). – P. 127-131.
89. Regulatory mechanism of miR-29 over TGF-β1 and COL1 in scar cells / S. Bi, C. Cao, L.-L. Chai [et al.] // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2017. – Vol. 21 (10). – P. 2512-2516.
90. Sulfated glycosaminoglycans and non-classically secreted proteins, basic FGF and epimorphin, coordinately regulate TGF-β-induced cell behaviors of human scar dermal fibroblasts / T. [Horigome](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Horigome%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28209294), S. [Takumi](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Takumi%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28209294), K. [Shirai](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shirai%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28209294) [et al.] // [J Dermatol Sci.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28209294) – 2017. – Vol. 86(2). – P.132-141.
91. Tomasek J.J. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling / J.J. Tomasek, G. Gabbiani, B. Hinz // Nat Rev Mol Cell Biol – 2002. – Vol. 3. – P. 349–363.
92. Estradiol attenuates the TGF-β1-induced conversion of primary TAFs into myofibroblasts and inhibits collagen production and myofibroblast contraction by modulating the Smad and Rho/Rock signaling pathways / H.S. Jiang, L.L. Zhu, Z. Zhang [et al.] // Int J Mol Med – 2015. – Vol. 36. – P. 801–807.
93. Expression of TGF-β1/mTOR signaling pathway in pathological scar fibroblasts / [X.X. Zhai](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhai%20XX%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28393182), [Z.M. Tang](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tang%20ZM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28393182), [J.C. Ding](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ding%20JC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28393182), [X.L. Lu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lu%20XL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28393182) // [Mol Med Rep](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5436288/). – 2017. – Vol. 15(6). – P. 3467–3472.
94. Hwang H.W. Micrornas in cell proliferation, cell death, and tumorigenesis / H.W. Hwang, J.T. Mendell // Br J Cancer – 2006. – Vol. 94. – P. 776-780.
95. A novel regulatory function for mir-29a in keloid fibrogenesis / G.Y. Zhang, L.C. Wu, T. Liao [et al.] // Clin Exp Dermatol – 2016. – Vol. 41. – P. 341-345.
96. Mirna expression profiles in keloid tissue and corresponding normal skin tissue / Y. Liu, D. Yang, Z. Xiao, M. Zhang // Aesthetic Plast Surg – 2012. – Vol. 36. – P. 193-201.
97. Overexpression of mir-200b inhibits the cell proliferation and promotes apoptosis of human hypertrophic scar fibroblasts in vitro / P. Li, Q.Y. He, C.Q. Luo [et al.] // J Dermatol – 2014. – Vol. 41. – P. 903-911.
98. MiR-181a Targets PHLPP2 to Augment AKT Signaling and Regulate Proliferation and Apoptosis in Human Keloid Fibroblasts / Z. Rang, Z. Wang, Q. Pang [et al.] // Cell Physiol Biochem. – 2016. – Vol. 40. – P. 796-806.
99. Animal models of skin regeneration / B. Gawronska-Kozak, A. Grabowska, M. Kopcewicz, A. Kur // Reproductive Biology. – 2014. – Vol. 14. – P. 61–67.
100. Авдошенко К. Восстановительное лечение пациентов после пластических операций на лице методами аппаратной косметологии и физиотерапии / К. Авдошенко, Т.Коновалова // Эстетич. мед. – 2007. – № 1. – С. 54-63.
101. Homeobox B9 facilitates hypertrophic scar formation via activating the mitogen-activated protein kinase signaling pathway / Q. [Xie](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Xie%20Q%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28656236), D. [Liu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liu%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28656236), M. [Yu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yu%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28656236) [et al.] // [Mol Med Rep.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28656236) – 2017. – Vol. 16(2). – P. 1669-1676.
102. [Jin J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jin%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28316164). Advances in the research of signaling pathway in pathologic scar formation / J. [Jin](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jin%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28316164), B. [Ma](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ma%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28316164), Z.F. [Xia](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Xia%20ZF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28316164) // [Zhonghua Shao Shang Za Zhi.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28316164) – 2017. –Vol. 33(3). – P. 152-155.
103. Are keloid and hypertrophic scar different forms of the same disorder? A fibroproliferative skin disorder hypothesis based on keloid findings / C. Huang, S. Akaishi, H. Hyakusoku, R. Ogawa // Int Wound J – 2014. – Vol. 11. – P. 517–522.
104. Аветіков Д.С. Особливості будови та біомеханічних властивостей сполучнотканиних структур голови / Д. С. Аветіков // Вісник морфології. – 2010. - № 16(3). – С. 721–726.
105. Аветіков Д. С. Морфофункціональні особливості будови м’яких тканин різних ділянок голови людини : автореф. дис. на отрим. вчен. ступення докт. мед. наук : спец. 14.03.01 “нормальна анатомія” / Д.С. Аветіков. – Х., 2011. – 37 с.
106. Перловская В.В. Рубцовые поражения кожи у детей / В.В. Перловская, В.Н. Стальмахович // Сибирский мед. журнал. - 2009. - №7. – С.240-244.
107. [Goldberg](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Goldberg%20DJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28210394) D.J. Efficacy and Safety of a Novel 100% Silicone Scar Gel Treatment for Early Intervention in Scar Management / [Goldberg](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Goldberg%20DJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28210394) D. J. // [J Clin Aesthet Dermatol](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5300722/). – 2016. – Vol. 9(12). – P. 13–20.
108. Management of scars: updated practical guidelines and use of silicones / S. Meaume, A. Le Pillouer-Prost, B. Richert [et al.] // Eur J Dermatol. – 2014. – Vol. 24. – P. 435–443.
109. [Moore](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Moore%20AL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28117733) A. L. Minimizing Skin Scarring through Biomaterial Design / [A. L. Moore](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Moore%20AL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28117733),[C. D. Marshall](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Marshall%20CD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28117733),[M. T. Longaker](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Longaker%20MT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28117733) // [J Funct Biomater](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5371876/). – 2017. – Vol. 8(1). – P. 3.
110. Scarless wound healing: finding the right cells and signals / T. Leavitt, M.S. Hu, C.D. Marshall [et al.] // Cell and Tissue Research. – 2016. – Vol. 365. – P. 483–493.
111. Экспериментальное обоснование целесообразности ранней коррекции послеоперационных рубцов излучением С02-лазера в суперимпульсном режиме / В.Ф. Куликовский, Н.В. Олейник, A.A. Должиков, Ю.Е. Щербатова // Альманах клинической медицины. - 2007. - №6. – С. 93-96.
112. Gauglitz G.G. Hypertrophic Scarring and Keloids: Pathomechanisms and Current and Emerging Treatment Strategies / G.G. Gauglitz, H.C. Korting, T. Pavicic // Mol.Med. – 2011. – Vol. 17(1-2). – P. 113-125.
113. Kelemen O. A comparative clinical study of the treatment of hypertrophic scars with either intralaesional steroids or silicone gel sheeting / O. Kelemen, L. Kollar, G. Menuhei // Magy Seb. – 2007. – Vol. 60(6). − P. 297−300.
114. Денисенко О.Г. Диференційна діагностика і лікування келоїдних та гіпертрофічних рубців / О.Г. Денисенко, Р.О. Чернышов // Галицький лікарський вісник. – 2006. – Т. 13, № 1. – С. 112– 115.
115. Озерская О. С. Патогенетическое обоснование новых методов терапии рубцов : автореф. дисс. на соиск учен. степ. д. мед. н. : спец. 14.00.11 “кожные и венерические болезни” / О. С.Озерская. – СПб., 2002. – 38 с.
116. Postoperative radiation protocol for keloids and hypertrophic scars: statistical analysis of 370 sites followed for over 18 months / R. Ogawa, T. Miyashita, H. Hyakusoku [et al.] // Ann Plast Surg. – 2007. – Vol. 59. – P. 688–691.
117. Проценко Т.В. Комплексное лечение больных с гипертрофическими рубцами с применением лучей Букки : автореф. дис на соиск учен. степ. к.мед.н. : спец. 14.00.11 – «кожные и венерические болезни» / Т.В. Проценко. – М., 1983. – 24 с.
118. Слесаренко С.В. Оценка эффективности компрессионной терапии у пациентов с послеожоговыми рубцами / С.В. Слесаренко, П.А. Бадюл // Хірургія України. − 2006. −№2 (18). −С. 47−53.
119. Compression therapy affects collagen type balance in hypertrophic scar / S. Tejiram, J. Zhang, T.E. Travis [et al.] // J Surg Res. – 2016. – Vol. 201. – P 299–305.
120. Development of a best evidence statement for the use of pressure therapy for management of hypertrophic scarring / P.A. Sharp, B. Pan, K.P. Yakuboff, D. Rothchild // J Burn Care Res. – 2016. – Vol. 37. – P. 255–264.
121. Чугуй Е.В. Криолечение рубцов покровных тканей : автореф. дисс.на соиск учен. степ. к.мед.н. : спец. 14.00.27 – «хірургія» / Е.В.Чугуй. – Томск, 2003. – 28с.
122. Rusciani L. Cryotherapy in the treatment of keloids / L. Rusciani // J Drug Dermatol. – 2006. – Vol. 5(7). – P. 591−595.
123. [Liu D.Q](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liu%20DQ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28180922). Effect of BTXA on Inhibiting Hypertrophic Scar Formation in a Rabbit Ear Model / D.Q. [Liu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liu%20DQ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28180922), X.J. [Li](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20XJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28180922), X.J. [Weng](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Weng%20XJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28180922) // [Aesthetic Plast Surg.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28180922) – 2017. – Vol. 41(3). – P. 721-728.
124. Advances in the research of mechanism in prevention and treatment of scar with botulinum toxin type A and its clinical application / Y.H. [Li](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20YH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28427139), J.Q. [Liu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liu%20JQ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28427139), D. [Xiao](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Xiao%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28427139) [et al.] // [Zhonghua Shao Shang Za Zhi.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28427139) – 2017. – Vol. 33(4). – P. 254-256.
125. [Jablonka E.M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jablonka%20EM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23027220). Botulinum toxin to minimize facial scarring / E.M. [Jablonka](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jablonka%20EM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23027220), D.A. [Sherris](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sherris%20DA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23027220), H.G. [Gassner](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gassner%20HG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23027220) // [Facial Plast Surg.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23027220)– 2012. – Vol. 28(5). – P. 525-35.
126. Забненкова О.В. Физиотерапевтические методы в программах постоперационной реабилитации пациентов / О.В. Забненкова, A.C. Пирогова //Эксп. и клин, дермато- космет. - 2009. - №2. - С.52-57.
127. Кондратьева Ю.С. Рубцы кожи : методическое пособие / Ю.С. Кондратьева, Е.Ю. Неверова. – М. : ЗАО «МираксФарма», 2010. – 32 с.
128. Проскурина В.Ю. Применение микротоковой терапии при восстановлении и адаптации кожи / В.Ю. Проскурина // Экп. и клин, дерматокосм. – 2006. - №.2. – С. 27-30.
129. Соболева И.В. Обоснование тактики лечения детей с послеожоговыми рубцами кожи : автореф. дис. на соиск. учен. степени д.мед.н. : спец. 14.00.27 “Хірургія” / И. В. Соболева. – М., 2007. – 26 с.
130. Герасименко М.И. Различные подходы к использованию ультрафонофореза при рубцах / М.И. Герасименко, В.Г. Зенгер, Ж.И. Усова // Вопросы курортологии, физиотерапии, лечебной физкультуры. – 2002. – Т 2. – С. 36−38.
131. Ultrapulsed fractional ablative carbon dioxide laser treatment of hypertrophic burn scars: evaluation of an in-patient controlled, standardized treatment approach / [J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Poetschke%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28401348). Poetschke, U. [Dornseifer](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dornseifer%20U%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28401348), M.T. [Clementoni](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clementoni%20MT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28401348) [et al.] // [Lasers Med Sci.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28401348) – 2017. – Vol. 32(5). – P.1031-1040.
132. Nd:YAG laser treatment for keloids and hypertrophic scars: an analysis of 102 cases / S. Koike, S. Akaishi, Y. Nagashima [et al.] // Plast Reconstr Surg Glob Open – 2015. – Vol. 2. – P. 272.
133. Пономаренко Г.Н. Физиотерапия в косметологии / Г.Н. Пономаренко. –СПб. : ВМедА, 2002. – 356 с.
134. Веселова JI.B. Шлифовка рубцовых осложнений кожи эрбиевым лазером / JI.B. Веселова, Т.В. Шуртакова, Н.В. Полукаров // Эксп. и клин, дерматокосм. - 2008. - №2 – С. 35-38.
135. Khatri K.A. Laser scar revision: A review / K.A. Khatri, D.L. Mahoney, M.J. McCartney // J. Cosmet. Laser Ther. – 2011. – Vol. 13, N2. – P. 54-62.
136. Fractional Carbon Dioxide Laser and its Combination with Subcision in Improving Atrophic Acne Scars / M.A. Nilforoushzadeh, [G. Faghihi](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Faghihi%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28349023), [F. Jaffary](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jaffary%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28349023) [et al.] // [Adv Biomed Res](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5353774/). – 2017. – Vol. 6. – P. 20.
137. Ключарева C.B. Терапия рубцов сосудистым лазером на парах меди / C.B. Ключарева, И.В. Пономарев, Л.А. Бендик // Экспериментальная и клиническая дерматокос- метология. - 2008. - №1. - С.39-43.
138. Stewart S.A. The Use of Silgel STC-SE, a Topical Silicone Gel for the Treatment and Reduction of Hypertrophic and Keloid Scars / S.A. Stewart, [G.M.G. Dougall](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dougall%20GM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28293527), [E.M. Tafuro](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tafuro%20EM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28293527) // [Plast Reconstr Surg Glob Open](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5222672/). – 2016. – Vol. 4(12). – P. 1183.
139. Скрипник В.М. Клініко-генетичне та морфологічне обґрунтування профілактики утворення післяопераційних патологічних рубів голови та шиї : автореферат дис. на здобуття наук. ст. к.мед.н. : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / В.М. Скрипник. – Полтава, 2013. – 21 с.
140. Патент на корисну модель 15448 Україна, МПК G01N 33/00. Спосіб профілактики виникнення патологічних рубців, що локалізовані в ділянках голови та шиї після планових оперативних втручань / Аветіков Д.С., Ставицький С.О., Скрипник В.М. - № u 2012 102712; заявл 14.10.2012; опубл. 20.12.2012, Бюл. №11.
141. Ставицький С.О. Клініко-морфологічне обґрунтування комплексного лікування патологічних рубців, що локалізовані в ділянках голови та шиї : автореферат дис. на здобуття наук. ст. к.мед.н. : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / С.О. Ставицький. – Полтава, 2012. – 19 с.
142. Герасименко М.Ю. Контрактубекс и физические факторы в комплексном лечении рубцовых деформаций / М.Ю. Герасименко, Е.В.Филатова, В.А. Стучилов // Сб. науч. тр. IIcъезда комбустиологов России. − М., 2008. – С. 187−188.
143. Алексеев А.А. Профилактика и лечение послеожоговых рубцов гелем «Контрактубекс» / А.А. Алексеев, В.А. Лавров, М.Г. Лагвилава // Мат. симпозиума по консервативному лечению рубцов. – М., 2000. – С. 6−10.
144. Патент на корисну модель 44539, Україна, МПК А61К 47/48. Спосіб консервативного лікування келоїдних рубців, що локалізовані в ділянці голови та шиї / Аветіков Д. С., Ставицький С. О., Скрипник В. М. - № u 2009 03435; заявл. 10.04.2009; опубл. 12.10.2009, Бюл. № 19.
145. Курганская И.Г. Комплексная коррекция патологических рубців кожи : автореф. дис. на соиск. учен. степени д. мед. н. : спец. 14.01.10 «Кожные и венерические болезни» / И.Г. Курганская. – СПб., 2011. – 20 с.
146. GibbleJ.W. Fibringlue: Theperfectoperativesealant? / J.W. Gibble, P.M. Ness // Transfusion. – 1990. – Vol. 30. – P. 741–747.
147. Platelet-rich plasma and Platelet-rich fibrin in human cell culture / V.L. Gabling, Y. Acil, I.N. Springer [et al.] // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod – 2009. – Vol. 108. – P. 48–55.
148. [Saluja](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Saluja%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23482459) H. Platelet-Rich fibrin: A second generation platelet concentrate and a new friend of oral and maxillofacial surgeons / [H. Saluja](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Saluja%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23482459), [V. Dehane](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dehane%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23482459), [U. Mahindra](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mahindra%20U%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23482459) // [Ann Maxillofac Surg](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3591032/). – 2011. – Vol. 1(1). – P. 53–57.
149. Application of PRF in surgical management of periapical lesions / [S. Singh](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Singh%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24163562), [A. Singh](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Singh%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24163562), [S. Singh](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Singh%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24163562), [R. Singh](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Singh%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24163562) // [Natl J Maxillofac Surg](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3800395/). – 2013. – Vol. 4(1). – P. 94–99.
150. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate / D.M. Dohan, J. Choukroun, A. Diss [et al.] // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. – 2006. – Vol. 101. – P. 45–50.
151. An opportunity in perio-implantology: The PRF / J. Choukroun, F. Adda, C. Schoeffler, A. Vervelle // Implantodontie. – 2001. – Vol. 42. – P. 55-62.
152. Role of plasma-rich fibrin in oral surgery / [K.R. Kumar](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kumar%20KR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27829743), [K. Genmorgan](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Genmorgan%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27829743), [S.M.A. Rahman](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Abdul%20Rahman%20SM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27829743) [et al.] // [J Pharm Bioallied Sci](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5074036/). – 2016. – Vol. 8(1). – P. 36–38.
153. The adjunctive effect of Platelet‐Rich Fibrin to Connective Tissue Graft in the treatment of buccal recession defects: results of a randomized, parallel‐group controlled trial / H.G. Keceli, G. Kamak, E. Erdemir [et al.] // Journal of Periodontology – 2015. – Vol. 86. – P. 1221‐1230.
154. Thrombocidins, microbicidal proteins from human blood platelets, are C-terminal deletion products of CXC chemokines / J. Krijgsveld, S.A. Zaat, J. Meeldijk [et al.] // J Biol Chem. – 2000. – Vol. 275. – P. 20374-20381.
155. Antimicrobial effect of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin / P.S. Badade, S.A. Mahale, A.A. Panjwani [et al.] // Indian J Dent Res. – 2016. – Vol. 27. – P. 300-304.
156. The role of leukocytes from L-PRP/L-PRF in wound healing and immune defense: new perspectives / T. [Bielecki](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bielecki%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21740376), D.M. [Dohan Ehrenfest](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dohan%20Ehrenfest%20DM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21740376), P.A. [Everts](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Everts%20PA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21740376), A. [Wiczkowski](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wiczkowski%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21740376) // [Curr Pharm Biotechnol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21740376) – 2012. – Vol. 13(7). – P. 1153-1162.
157. Sunitha Raja V. Platelet-rich fibrin: Evolution of a second-generation platelet concentrate / V. Sunitha Raja, E. Munirathnam Naidu // Indian J Dent Res – 2008. – Vol. 19. – P. 42-46.
158. A comparative study of 2 methods for obtaining platelet-rich plasma / F.M. [Tamimi](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tamimi%20FM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17517290), S. [Montalvo](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Montalvo%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17517290), I. [Tresguerres](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tresguerres%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17517290), L. [Blanco Jerez](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Blanco%20Jerez%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17517290) // [J Oral Maxillofac Surg.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17517290) – 2007. – Vol. 65(6). – P. 1084-1093.
159. Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing a pure platelet-rich plasm (P-PRP) gel and a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) / D. M. Dohan Ehrenfest, T. Bielecki, R. Jimbo [et al.] // Current Pharmaceutical Biotechnology. – 2012. – Vol. 13(7). – P. 1145–1152.
160. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts / R.E. Marx, E.R. Carlson, R.M. Eichstaedt [et al.] // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics. – 1998. – Vol. 85(6). – P. 638–646.
161. Effects of PRF and released three growth factors on migration of rat adipose tissue-derived stem cells / J. [Gao](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gao%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27063116), M.G. [Wang](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wang%20MG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27063116), S. [Yang](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yang%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27063116) [et al.] // [Shanghai Kou Qiang Yi Xue.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27063116) – 2015. – Vol. 24(6). – P. 667-673.
162. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration / E. [Anitua](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Anitua%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=14691563), I. [Andia](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Andia%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=14691563), B. [Ardanza](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ardanza%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=14691563) [et al.] // [Thromb Haemost.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14691563) – 2004. – Vol. 91(1). – P. 4-15.
163. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies / D.M. Dohan Ehrenfest, G.M. de Peppo, P. Doglioli, G. Sammartino // Growth Factors. – 2009. – Vol. 27(1). – P. 63–69.
164. Growth-promoting action and growth factor release by different platelet derivatives / F. Passaretti, M. Tia, V. D'esposito [et al.] // Platelets. – 2014. – Vol. 25(4). – P. 252–256.
165. Influence of Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) in the Healing of Simple Postextraction Sockets: A Split-Mouth Study / [G. Marenzi](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Marenzi%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26273612),[F. Riccitiello](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Riccitiello%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26273612),[M. Tia](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tia%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26273612) [et al.] // [Biomed Res Int](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4529911/). – 2015. – Vol. 205. – P. 369-373.
166. Bone regeneration in extraction sockets with autologous platelet rich fibrin gel / S. Girish Rao, P. Bhat, K.S. Nagesh [et al.] // J Maxillofac Oral Surg. – 2013. – Vol. 12. – P. 11-16.
167. Role of platelet-derived growth factor in wound healing / G.F. [Pierce](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pierce%20GF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=2045423) , T.A. [Mustoe](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mustoe%20TA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=2045423), B.W. [Altrock](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Altrock%20BW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=2045423) [et al.] // [J Cell Biochem.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2045423/) – 1991. – Vol. 45(4). – P. 319-326.
168. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 1: periodontal and dentoalveolar surgery / M. del Corso, A. Vervelle, A. Simonpieri [et al.] // Current Pharmaceutical Biotechnology. – 2012. – Vol. 13(7). – P. 1207–1230.
169. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery. Part 2. Bone graft, implant and reconstructive surgery / A. Simonpieri, M. del Corso, A. Vervelle [et al.] // Current Pharmaceutical Biotechnology – 2012. – Vol. 13(7). – P. 1231–1256.
170. Platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in human cell culture / V.L. Gassling, Y. Açil, I.N. Springer [et al.] // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. – 2009. – Vol. 108. – P. 48–55.
171. Clinical and Histologic Evaluation of Platelet-Rich Fibrin Accelerated Epithelization of Gingival Wound / [M. Bansal](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bansal%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27761092), [A. Kumar](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kumar%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27761092), [K. Puri](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Puri%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27761092) [et al.] // [J Cutan Aesthet Surg](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5064686/). – 2016. – Vol. 9(3). – P. 196–200.
172. Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A Systematic Review / R.J. [Miron](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Miron%20RJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27672729), M. [Fujioka-Kobayashi](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fujioka-Kobayashi%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27672729), M. [Bishara](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bishara%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27672729) [et al.] // [Tissue Eng Part B Rev.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27672729) – 2017. – Vol. 23(1). – P. 83-99.
173. Improvement in the repair of defects in maxillofacial soft tissue in irradiated minipigs by a mixture of adipose-derived stem cells and platelet-rich fibrin / Y. [Chen](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chen%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24993354), Z. [Niu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Niu%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24993354), Y. [Xue](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Xue%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24993354) [et al.] // [Br J Oral Maxillofac Surg.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24993354) – 2014. – Vol. 52(8). – P. 740-745.
174. Rowe S.L. Influence of thrombin concentration on the mechanical and morphological properties of cell‐seeded fibrin hydrogels / S.L. Rowe, S.Y. Lee, J.P. Stegemann // Acta Biomaterialia. – 2007. – Vol. 3. – P. 59–67.
175. Regenerative potential of leucocyte‐ and platelet‐rich fibrin. Part A: intra‐bony defects, furcation defects and periodontal plastic surgery. A systematic review and meta‐analysis / [A.B. Castro](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Castro%20AB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27783851), [N. Meschi](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Meschi%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27783851), [A. Temmerman](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Temmerman%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27783851) [et al.] // [J Clin Periodontol](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5248642/). – 2017. – Vol. 44(1). – P. 67–82.
176. Antimicrobial activity of plasma‐rich plasma and other plasma preparations against periodontal pathogens / L.C. Yang, S.W. Hu, M. Yan [et al.] // Journal of Periodontology. – 2015. – Vol. 86. – P. 310–318.
177. [Yelamali](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yelamali%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26028867) T. Role of Platelet Rich Fibrin and Platelet Rich Plasma in Wound Healing of Extracted Third Molar Sockets: A Comparative Study / [T. Yelamali](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yelamali%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26028867), D. Saikrishna // [J Maxillofac Oral Surg](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4444657/). – 2015. – Vol. 14(2). – P. 410–416.
178. [Bayer A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bayer%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28552640). Platelet-released growth factors induce psoriasin in keratinocytes: Implications for the cutaneous barrier / A. [Bayer](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bayer%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28552640), J. [Lammel](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lammel%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28552640), S. [Lippross](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lippross%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28552640) // [Ann Anat.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28552640) – 2017. – Vol. 25. – P. 25-32.
179. Platelet-Rich Fibrin Accelerates Skin Wound Healing in Diabetic Mice / Y. [Ding](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ding%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28650409), L [Cui](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cui%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28650409), Q. [Zhao](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhao%20Q%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28650409) [et al.] // [Ann Plast Surg.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28650409) – 2017. – Vol. 23. – P. 10-17.
180. L-PRP/L-PRF in esthetic plastic surgery, regenerative medicine of the skin and chronic wounds / A. [Cieslik-Bielecka](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cieslik-Bielecka%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21740368), J. [Choukroun](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Choukroun%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21740368), G. [Odin](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Odin%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21740368), D.M. [Dohan Ehrenfest](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dohan%20Ehrenfest%20DM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21740368) // [Curr Pharm Biotechnol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21740368) – 2012. – Vol. 13(7). – P. 1266-1277.
181. Leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) for long-term delivery of growth factor in rotator cuff repair: review, preliminary results and future directions / M.A. Zumstein, S. Berger, M. Schober [et al.] // Current Pharmaceutical Biotechnology. – 2012. – Vol. 13(7). – P. 1196–1206.
182. Rock L. Potential of platelet rich fibrin in regenerative periodontal therapy: literature review / L. Rock // The Canadian Journal of Dental Hygiene. – 2013. – Vol. 47. – P. 33–37.
183. Comparative evaluation of platelet‐rich fibrin with demineralized freeze‐dried bone allograft in periodontal infrabony defects: a randomized controlled clinical study / M. Shah, J. Patel, D. Dave, S. Shah // Journal of Indian Society of Periodontology. – 2015. – Vol. 19. – P. 56–60.
184. Platelet‐rich‐fibrin: a novel root coverage approach / K. Anilkumar, A. Geetha, R. Umasudhakar [et al.] // Journal of Indian Society of Periodontology – 2009. – Vol. 13. – P. 50–54.
185. Lateral sliding bridge flap technique along with platelet rich fibrin and guided tissue regeneration for root coverage / K. Agarwal, C. Chandra, K. Agarwal, N. Kumar // Journal of Indian Society of Periodontology. – 2013. – Vol. 17. – P. 801–805.
186. Agarwal A. Platelet rich fibrin combined with decalcified freeze‐dried bone allograft for the treatment of human intrabony periodontal defects: a randomized split mouth clinical trail / A. Agarwal, N.D. Gupta, A. Jain // Acta Odontologica Scandinavica. – 2016. – Vol. 74. – P. 36–43.
187. Singh J. Laterally positioned flap‐revised technique along with platelet rich fibrin in the management of Miller class II gingival recession / J. Singh, V. Bharti // Dental Research Journal. – 2013. – Vol. 10. – P. 268–273.
188. [Soffer E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Soffer%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12738942). Fibrin sealants and platelet preparations in bone and periodontal healing / E. [Soffer](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Soffer%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12738942), J.P. [Ouhayoun](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ouhayoun%20JP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12738942), F. [Anagnostou](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Anagnostou%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12738942) // [Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12738942) – 2003. – Vol. 95(5). – P. 521-528.
189. Patient-centered evaluation of microsurgical management of gingival recession using coronally advanced flap with platelet-rich fibrin or amnion membrane: A comparative analysis / [S.K. Agarwal](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Agarwal%20SK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27011751), [R. Jhingran](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jhingran%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27011751), [V.K. Bains](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bains%20VK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27011751) [at al.] // [Eur J Dent](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4784142/). – 2016. – Vol. 10(1). – P. 121–133.
190. Efficacy of Autologous Platelet-rich Plasma Glue in Weight Loss Sequelae Surgery and Breast Reduction: A Prospective Study / [B. Hersant](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hersant%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27975003), [M. SidAhmed-Mezi](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=SidAhmed-Mezi%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27975003) [et al.] // [Plast Reconstr Surg Glob Open](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5142469/). – 2016. – Vol. 4(11). – P. 871.
191. [Bilginaylar](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bilginaylar%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28458932) K. Uncommon Odontogenic Orocutaneous Fistula of the Jaw Treated with Platelet-Rich Fibrin / [K. Bilginaylar](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bilginaylar%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28458932) // [Case Rep Dent](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5385223/). – 2017. – Vol. 17. – P. 71-74.
192. Orocutaneous fistula or traumatic infectious skin lesion: a diagnostic dilemma / M. Vermani, V. Kalia, S. Singh [et al.] // Case Reports in Dentistry. – 2015. – Vol. 15. – P. 4.
193. The autologous platelet rich fibrin: A novel approach in osseous regeneration after cystic enucleation: A pilot study / V.S. Meshram, P.N. Lambade, P.V. Meshram [et al.] // Indian J Dent Res. – 2015. – Vol. 26. – P. 560-564.
194. Vaishnavi C. Treatment of endodontically induced periapical lesions using hydroxyapatite, platelet-rich plasma, and a combination of both: An in vivo study / C. Vaishnavi, B. Mohan, L.L. Narayanan // J Conserv Dent. – 2011. – Vol. 14. – P. 140-146.
195. Singh A. Platelet rich fibrin: A novel approach for osseous regeneration / A. Singh, M. Kohli, N. Gupta // J Maxillofac Oral Surg. – 2012. – Vol. 11. – P. 430-434.
196. Combination of platelet rich fibrin, hydroxyapatite and PRF membrane in the management of large inflammatory periapical lesion / V.Y. Shivashankar, D.A. Johns, S. Vidyanath, G. Sam // J Conserv Dent. – 2013. – Vol. 16. – P. 261-264.
197. Lauritano D. Is platelet-rich fibrin really useful in oral and maxillofacial surgery? Lights and shadows of this new technique / D. Lauritano // Ann Oral Maxillofac Surg. – 2013. – Vol. 1(3). – P. 25.
198. [Hoaglin](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hoaglin%20DR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23653648) D.R. Prevention of Localized Osteitis in Mandibular Third-Molar Sites Using Platelet-Rich Fibrin / [D.R. Hoaglin](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hoaglin%20DR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23653648), [G.K. Lines](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lines%20GK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23653648) // [Int J Dent](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3638712/). – 2013. – Vol. 13. – P. 875-880.
199. del Fabbro M. Is autologous platelet concentrate beneficial for post-extraction socket healing? A systematic review / M. del Fabbro, M. Bortolin, S. Tascheri // International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2011. – Vol. 40. – P. 891–900.
200. Effectiveness of sinus lift procedures for dental implant rehabilitation: a Cochrane systematic review / M. Esposito, M.G. Grusovin, J. Rees [et al.] // European Journal of Oral Implantology. – 2010. – Vol. 3. – P. 7–26.
201. Kaur P. Efficacy of platelet rich plasma and hydroxyapatite crystals in bone regeneration after surgical removal of mandibular third molars / P. Kaur, A. Maria // Journal of Maxillofacial and Oral Surgery. – 2013. – Vol. 12(1). – P. 51–59.
202. Evaluation of the efficacy of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in alveolar defects after removal of impacted bilateral mandibular third molars / [A.M. Doiphode](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Doiphode%20AM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27195227), [P. Hegde](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hegde%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27195227), [U.Mahindra](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mahindra%20U%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27195227) [et al.] // [J Int Soc Prev Community Dent](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4863483/). – 2016. – Vol. 6(1). – P. 47–52.
203. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part V: Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift / J. Choukroun, A. Diss, A. Simonpieri [et al.] // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. – 2006. – Vol. 101. – P. 299-303.
204. The use of leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) to facilitate implant placement in bone-deficient sites: A report of two cases / M.T. Peck, J. Marnewick, L.X. Stephen [et al.] // SADJ. – 2012. – Vol. 67. – P. 54.
205. Platelet-rich fibrin application in dentistry: A literature review / E. Borie, D.G. Oliví, I.A. Orsi [et al.] // Int J Clin Exp Med. – 2015. – Vol. 8. – P. 7922–7929.
206. The relevance of choukroun′s platelet-rich fibrin and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft. Part II: Implant surgery, prosthodontics, and survival / V. Gupta, V.K. Bains, G.P. Singh [et al.] // Implant Dent. – 2009. – Vol. 18. – P. 220-229.
207. Sanchez A.R. Is platelet rich plasma the perfect enhancement factor? A current review / A.R. Sanchez, P.J. Sheridan, L.I. Kupp // Int J Oral Maxillofac Implants. – 2003. – Vol. 18. – P. 93–103.
208. Zygomatic fractures: Technical modifications for better aesthetic and functional results in older patients / A. [Cortese](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cortese%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27255572), M. [Caggiano](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Caggiano%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27255572), F. [Carlino](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Carlino%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27255572), G. [Pantaleo](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pantaleo%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27255572) // [Int J Surg.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27255572) – 2016. – Vol. 33. – P. 9-15.
209. Мещишен І. Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми крові / І. Ф. Мещишен // Буковинський медичний вісник. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 156–158.
210. Чевари С. Роль супероксидредуктазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.
211. Котолюк М.А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
212. Moffat J. A. Investigations into the role of sulfhydryl groups in the mechanism of action of the nitrates / J. A. Moffat, P. W. Armstrong, G. S. Marks // Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. – 1982. – Vol. 60, № 10. – Р. 1261-1266.
213. Пустовалова Р.А. Неоптерин как показатель активности воспалительного этапа раневого процесса в коже // Р.А. Пустовалова, М.Б. Петрова // Биомедицинская химия, 2011 том 57, вып. 4, С. 461-468.
214. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про-и пребиотиков: метод. рекомендации / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, И.А. Селиванская [и др.] – К.: ГФЦ МЗУ, 2007. – 22 с.
215. Левицкий А.П. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: метод. рекомендации / А.П. Левицкий, А.В. Стефанов – К.: ГФЦ, 2002. – 15 с.
216. Бузлама B.C. Методическое пособие по изучению процессов перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты организма животных / B. C. Бузлама, М. И. Рецкий, Н. П. Мещеряков, Т. Е. Рогачева. – Воронеж, 1997. – 35 с.
217. Коробейникова Э.Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э.Н. Коробейникова // Лаб. дело. – 1989. – № 7. – С. 8-10.
218. Caveolin-1 Inhibits Expression of Antioxidant Enzymes through Direct Interaction with Nuclear Erythroid 2 p45-related Factor-2 (Nrf2) / W. [Li](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Li%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22547061), H. [Liu](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Liu%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22547061), J. S. [Zhou](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Zhou%20JS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22547061) [et al.] // [J. Biol. Chem.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22547061?dopt=Abstract) – 2012. – Vol. 287, № 25. – P. 20922-20930.
219. Влізло В.В., Федорук Р.С., Ратич І. Б. та ін. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині. Львів: СПОЛОМ, 2012. – 761 с.
220. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – М.: МЕДпресс-информ. – 2004. – 911 с.
221. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Exel / Лапач С. Н. Чубенко А. В., Бабич П. Н. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
222. Шепітько В.І. Вікові аспекти будови шкіри обличчя людини / В.І. Шепітько, Г.А. Єрошенко, О.Д. Лисаченко // Світ медицини та біології. — 2013. — № 3. — С. 91—97.
223. [Krzyszczyk](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Krzyszczyk%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29765329)P. The Role of Macrophages in Acute andChronicWound Healing and Interventions to Promote Pro-wound Healing Phenotypes / P. [Krzyszczyk](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Krzyszczyk%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29765329),R. [Schloss](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Schloss%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29765329),A. [Palmer](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Palmer%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29765329),F. [Berthiaume](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Berthiaume%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29765329) // Physiol J. – 2018. – Vol. 1(9). – P. 419.
224. Ставицький С.О. Оптимізація хірургічних розрізів шкіри голови та шиї. Сучасний погляд на проблему / С.О. Ставицький, Д.С. Аветіков, І.В. Яценко, К.П. Локес // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 3, Т. 2(103). – С. 42–47.
225. Патент 109266 UA, МПК A61B 8/00 (2016.01) Спосіб інтегральної диференційної діагностики рубців шкіри голови та шиї різного генезу / Д.С.Аветіков, С.О.Ставицький, О.П.Буханченко, О.О. Розколупа, В.Д. Ахмеров; заявник ВДНЗУ УМСА. — № u 2015 00024 ; заявл. 04.01.2016; опубл. 25.08.2016, Бюл. № 16.

**ДОДАТОК А**

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

**Праці, у яких опубліковані основні результати дисертації:**

1. Krinichko L.R. Dynamics of changes of proteins free-radial oxidation, regenerator processes, microbial distribution and non-specific immunity in the gomogenates of scar tissues at different stages of the postoperative period / L.R. Krinichko, S.M. Grigorov // Проблеми екології та медицини. – 2018. – Т. 22 (№3-4). – С. 3-6. (*Дисертантом особисто проведено обстеження пацієнтів, досліджено зміни регенераторних процесів та неспеціфічного імунітету, проаналізовано отримані дані, підготовлено матеріали до друку).*
2. Криничко Л.Р. Визначення розбіжностей продукції активних форм оксигену та вмісту гідропероксидів ліпідів в гомогенатах рубцевозмінених тканин в різні терміни післяопераційного періоду / Л.Р. Криничко, К.П. Локес, С.О. Ставицький, С.М. Григоров., Л. І. Волошина // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Bип. 4 (146). – С. 95-98. (*Дисертантом особисто проведено обстеження пацієнтів, досліджено гомогенати рубцевозмінених тканин в різні терміни післяопераційного період,у провів пошук літератури, виконано статистичну обробку отриманих даних та оформлено статтю до друку*).
3. Криничко Л.Р. Особливості морфологічної будови рубцевозмінених тканин шкіри при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження на 6, 9 та 12 місяць післяопераційного періоду / Л.Р. Криничко // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник УМСА. – 2018. – Т. 18., Вип. 3 (63). – С. 219-222.
4. Криничко Л.Р. Аналіз динаміки клінічних змін рубцевозмінених тканин після хірургічного лікування бранхіогенних кіст у хронологічному аспекті / С.М. Григоров, Л.Р. Криничко, С.О. Ставицький, Бойко І. В., Труфанова В.П.// Клінічна хірургія. – 2018. – Т. 85 (№6). – С. 33-35. (*Дисертантом особисто зібрано клінічний матеріал, виконано статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено текст*).
5. Krynychko L.R. The Dynamics of Changes of Indicators of Products of Peroxide Lipid Oxidation in the Homogenates of Scarring Tissues in Different Terms of the Postoperative Period / L.R. Krynychko, S.M. Grygorov, K.P. Lokes, O.O. Rozkolupa // Intermedical journal. – 2018. – Vol. 1 (11). – P. 50-54. (*Дисертантом особисто зібрано клінічний матеріал, виконано статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено текст*).
6. Криничко Л.Р. Гістотопографічні особливості регенеративних процесів, що відбуваються в шкірі шиї на 3-й місяць післяопераційного періоду / Л.Р. Криничко, С.М. Григоров, С.О. Ставицький, Локес К.П., Розколупа О.О. // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Bип. 2(144). – С. 315-319. (*Дисертантом особисто проведено пошук літератури, виконав статистичну обробку отриманих даних, підготовлено матеріали до друку).*
7. Сучасний погляд на експериментальне і клінічне обґрунтування використання PRF у процесі репаративної регенерації шкіри / Л.Р. Криничко, С.М. Григоров, Д.В. Стебловський, С.О. Ставицький, В.Д. Ахмеров // Український стоматологічний альманах. – 2018. - №2. – С. 45-48. (*Дисертантом особисто зібрано клінічний матеріал, виконано статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено текст*).
8. Динаміка змін показників рубцевозмінених тканин на 3 місяць післяопераційного періоду / Л.Р. Криничко, С.М. Григоров, С.О. Ставицький, Бойко І.В., Ахмеров В.Д. // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник УМСА. – 2018. – Т. 18., Вип. 2 (62). – С. 197-200. (*Дисертантом особисто зібрано клінічний матеріал, виконано статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено текст*).

**Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

1. Особливості оптимізації профілактики виникнення ускладнень у хворих після хірургічного лікування кіст ембріонального походження в анатомічному аспекті. / С.М. Григоров, Л.Р. Криничко, С.О. Ставицький І.В. Яценко, Ф. Р. Криничко // Стоматологія Придніпров’я: збірник наукових праць Третьої (ІІІ) міжрегіональної науково-практичної конференції, Дніпропетровськ, Запоріжжя, 5 березня 2015. – Дніпропетровськ, Запоріжжя, 2015 – С. 51-52. (*Дисертантом особисто виконано лікування тематичних пацієнтів, зібрано клінічний матеріал, виконано статистичну обробку отриманих результатів*).
2. Современный подход к хирургическому лечению и послеоперационной реабилитации пациентов с жаберными кистами шеи / С.Н. Григоров, Л.Р. Криничко, С.А. Ставицкий, Е.П. Локес // Паринские чтения 2016. Обеспечение демографической безопасности при решении актуальных вопросов хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии : сборник трудов национального конгресса с международным участием – Минск, 5-6 мая, 2016 г. – Минск, 2016. – С. 327-329. (*Дисертантом особисто виконано лікування тематичних пацієнтів, зібрано клінічний матеріал, виконано статистичну обробку отриманих результатів*).
3. Григоров С.М. Особливості васкуляризації інтактної шкіри, в аспекті регенеративних питань / С.М. Григоров, Л.Р. Криничко, С.О. Ставицький // Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія : матеріали міжнародної науково-практичної конференції присвяченої 25-річн. створення Національної академії мед. наук України та 40-річчю відновлення дентальної імплантації в Україні. м. Київ, 11 травня 2018 р. – м. Київ. – С. 111-112. (*Дисертантом особисто виконано лікування тематичних пацієнтів, зібрано клінічний матеріал, виконано статистичну обробку отриманих результатів*).
4. Использование RGB-метода в дифференциальной диагностике патологических рубцов головы и шеи / О.П. Буханченко, Е.С. Иваницкая, И.В. Бойко, Л.Р. Криничко // Паринские чтения 2018. Перспективные решения в прогнозировании, диагностике, лечении и реабилитации заболеваний черепно-челюстно-лицевой области и шеи : сбор. Трудов Нац. конгресса с междунар. участием, Минск, 3-4 мая 2018. – Минск, 2018.– С. 204-207. (*Дисертантом особисто виконано лікування тематичних пацієнтів, зібрано клінічний матеріал, виконано статистичну обробку отриманих результатів*).

**Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

1. Патент 109267 UA, МПК A61K 31/00 (2016.01) A61P 17/02 (2006.01) Спосіб інтраопераційної профілактики виникнення келоїдних та гіпертрофічних рубців шкіри при лікуванні кист шиї ембріонального походження / Григоров С. М., Криничко Л. Р., Ставицький С. О., Яценко І. В. ; заявник ВДНЗУ УМСА. — № u 2015 00026 ; заявл. 04.01.2016 ; опубл. 25.08.2016, Бюл. № 16. (*Дисертант особисто розробив авторську методику профілактики виникнення патологічних рубців шкіри, проводив клінічну апробацію та оформив формулу винаходу*).