МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ТОРОПОВ ОЛЕКСАНДР АНАТОЛІЙОВИЧ

УДК: 618.36:616.716-003.92-085

ЗАСТОСУВАННЯ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ НА ЕТАПАХ ПРОФІЛАКТИКИ УТВОРЕННЯ ПАТОЛОГІЧНИХ РУБЦІВ ШКІРИ В ДІЛЯНКАХ ОБЛИЧЧЯ ТА ШИЇ

22 – Охорона здоров'я

221 – Стоматологія

Подається на здобуття ступеня доктора філософії
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Олександр ТОРОПОВ

(Підпис)

Науковий керівник:
доктор медичних наук, професор
Давид АВЕТІКОВ

Полтава – 2023

АНОТАЦІЯ

Торопов О. А. Застосування кріоконсервованої плаценти на етапах профілактики утворення патологічних рубців шкіри в ділянках обличчя та шиї.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – Охорона здоров'я, за спеціальністю 221 – Стоматологія. Підготовка відбувалася в Полтавському державному медичному університеті МОЗ України, 2023 рік.

Захист відбудеться в разовій спеціалізованій вченій раді Полтавського державного медичного університету МОЗ України, Полтава, 2023 рік.

Мета роботи – підвищення ефективності й удосконалення профілактичних заходів, спрямованих на запобігання утворенню патологічних рубців шкіри в пацієнтів після планових оперативних втручань шляхом інтра- і післяопераційного застосування кріоконсервованих клітин плаценти.

Для досягнення поставленої мети застосовувалися молекулярно-біологічні, біохімічні, клінічні та статистичні методи дослідження.

Наукова новизна дослідження полягає в тому, що вперше для профілактики утворення патологічних рубців голови та шиї було застосовано кріоконсервовані клітини плаценти.

Розроблено і впроваджено авторську методику профілактики утворення патологічних рубців шкіри голови та шиї після планових оперативних втручань шляхом комбінованого застосування кріоекстракту плаценти.

Уперше вивчено вплив клітин кріоконсервованої плаценти на загоєння рани щелепно-лицевої ділянки залежно від хронотипу пацієнта.

Отримано наукові дані щодо біохімічних механізмів, які впливають на оптимізацію регенеративних процесів і кисневодефіцитний стан на місцевому рівні, який виникає під час формування рубцевозмінених тканин після планових оперативних втручань, при застосуванні авторської та класичної методик у порівняльному аспекті в пацієнтів із різними типами хронотипу.

Створено біохімічну доказову базу ефективності комбінованого застосування кріоконсервованої плаценти, особливо в пацієнтів із ранковим

хронотипом.

Уперше вивчено вплив на механізм і якість формування післяопераційного рубця клітин кріоконсервованої плаценти при монотерапії та їх комбінованому застосуванні.

Розроблений спосіб інтра- і післяопераційної профілактики утворення патологічних рубцевозмінених тканин шкіри дозволяє отримати оптимальні функціональний і косметичний результати.

Доведено, що в пацієнтів із ранковим типом хронотипу, яким використовували комбінований метод профілактики в інтра- і післяопераційний періоди, отримано найкращі функціональні й естетичні результати.

Установлено достовірні співвідношення генів *Clock/Per1*, *Bmal1/Per1*, *Bmal1/Cry1* (p=0,034780, p=0,001887, p=0,038253 для 3 підгруп відповідно) при порівнянні співвідношень експресії цих генів щодо позитивної й негативної ланок регуляції периферичного молекулярного годинника в шкірі пацієнтів із ранковим і вечірнім хронотипами. Доведено переважання балансу в бік позитивної ланки регуляції годинникових генів у пацієнтів із вечірнім хронотипом і в бік негативної ланки регуляції в пацієнтів із ранковим хронотипом, що засвідчує відсутність вірогідних розбіжностей при розрахунку співвідношень *Clock/Cry1* (p=0,0611310).

Установлено, що в підгрупах 2а і 1а отримано найкращі результати порівняно з іншими підгрупами. Результати в підгрупі 2а свідчать, що максимальний ефект від авторської методики профілактики щодо стану післяопераційного рубця спостерігався в пацієнтів із ранковим хронотипом. Саме в цій підгрупі встановлено достовірне зниження показників П-1, П-2 і П-7 на 90-ту добу на 58,5%, 67,2% ,71,4% відповідно і нульові значення на 180-ту добу. У показників П-3, П-4, П-5 зафіксовано найнижчі значення на 90-ту добу (на 59,2%, 63,7% і 72,4% відповідно) і рівномірне зниження на 180-ту і 360-ту доби зі зниженням середнього загального показника на 0,5±0,15 бала вже на 90-ту добу. Найповільніше знижуються дані показника П-4 (у середньому на 66,7%) у проміжку між 180-ю і 360-ю добами, а цифрові дані середнього

якісного показника на 360-ту добу зменшуються на 86,8% випадків.

Так, на 90-ту добу післяопераційного періоду серед пацієнтів 2а підгрупи спостерігається помірна гіперемія тільки в 1 пацієнта (10% випадків), а гіпопігментація – у 2 осіб (20% випадків). Привертає увагу той факт, що висота рубця над поверхнею шкіри в межах від 1 до 2 мм зафіксована в 60% випадків, що менше, ніж у пацієнтів 1-ї групи, на 180-ту добу.

На етапі інтраопераційної профілактики під час оперативного втручання рекомендується проводити інфільтрацію всіх шарів дерми і гіподерми перед ушиванням шкіри з розрахунком 0,2 мл на $см^2$ шкіри.

На постопераційному етапі на 90-ту і 180-ту доби рекомендовано введення розчину кріоконсервованої плаценти шляхом електрофорезу напругою 60В (вольт) і силою струму 0,2 мА/№3 через день, особливо для пацієнтів із вечірнім хронотипом.

Отримані нами клінічні дані свідчать, що комбіноване застосування кріоконсервованої плаценти на інтраопераційному етапі профілактики й електрофорезу на 90-ту і 180-ту доби на післяопераційному, на відміну від класичної методики, забезпечує кращий і функціональний, і естетичний результати, що суттєво покращує якість життя пацієнтів у ранній і пізній післяопераційні періоди.

Для контролю динаміки загоєння рани і запобігання утворенню патологічних рубців ми рекомендуємо проводити клінічну оцінку стану тканин на 90-ту, 180-ту і 360-ту доби післяопераційного періоду, ураховуючи такі параметри: васкуляризацію, пігментацію, висоту рубця над поверхнею шкіри, поверхню рубцевозмінених тканин, їхню щільність і суб'єктивні відчуття (свербіж і біль).

Установлено достовірне зниження активності каталази, особливо на 180-ту добу в підгрупі 2а, у середньому на 7,4±0,17 ОД/мг, найбільші зміни щодо зниження показника встановлено при дослідженні малонового діальдегіду на 360-ту добу в підгрупах 2а і 2b – на 3,9±0,16 і 4,8±0,22 відносно 90-ї доби відповідно ($p < 0,05$). Слід зазначити про зниження активності еластази в

гомогенаті рубця, особливо на 180-ту добу в 2а клінічній підгрупі в середньому на 2,3±0,24 порівняно з 1а підгрупою і на 3,1±0,32 відносно підгрупи 3а. Установлено аналогічні зміни вмісту вільного гідроксипроліну в 2а і 2b клінічних підгрупах і на 180-ту, і на 360-ту добу в середньому на 9,4% і 13,2% відносно пацієнтів 1а, 1b і контрольних груп.

Ключові слова: голова, шия, щелепно-лицева ділянка, рани, патологічні рубці, хронотип, Per1, Cry1, кісти, профілактика патологічних рубців, кріоконсервована плацента.

ANNOTATION

Toropov O. A. The use of Cryopreserved placenta at the stages of prevention of the formation of pathological skin scars in the areas of the face and neck.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 - Health care, specialty 221 - Dentistry. The training was carried out at the Poltava State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 2023.

The defense will be held at the specialized academic council Poltava State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2023.

Justification of the choice of research topic. The aim of the work was to solve the current problem of modern surgical and maxillofacial dentistry, namely the improvement of preventive measures aimed at preventing the formation of pathological scars of the scalp and neck at the intra- and post-operative stages of prevention, depending on the chronotype of the patient, through the combined use of Cryopreserved placenta extract.

To achieve the set goal, we used molecular biological, biochemical, clinical, and statistical research methods.

The scientific novelty of the study is that Cryopreserved placenta cells were used for the first time to prevent the formation of pathological scars of the head and

neck.

The author's method of preventing the formation of pathological scars of the scalp and neck after planned surgical interventions by the combined use of placenta Cryoextract was developed and implemented.

For the first time, the influence of Cryopreserved placenta cells on the healing of a maxillofacial wound depending on the patient's chronotype was studied.

Scientific data were obtained on biochemical mechanisms that affect the optimization of regenerative processes and the oxygen-deficient state at the local level, which occurs during the formation of scarred tissues after planned surgical interventions when using author's and classical methods in a comparative aspect in patients with different types of chronotype

A biochemical evidence base for the effectiveness of the combined use of Cryopreserved placenta, especially in patients with morning chronotype, has been created.

For the first time, the influence of Cryopreserved placenta cells on the mechanism and quality of postoperative scar formation during monotherapy and their combined use was studied.

The developed method of intra- and postoperative prevention of the formation of pathological scar tissue of the skin allows to obtain an optimal, functional and cosmetic result.

It has been proven that the best functional and aesthetic results were obtained in patients with the morning chronotype who used a combined method of prevention in the intra- and postoperative periods.

Reliable ratios of *Clock/Per1*, *Bmal1/Per1*, *Bmal1/Cry1* genes were established (at p=0.034780, p=0,001887, p=0.038253 for 3 subgroups, respectively) when comparing the expression ratios of these genes in relation to the positive and negative links of peripheral regulation molecular Clock in the skin of patients with morning and evening chronotype. The evident predominance of the balance in the direction of the positive link of regulation of Clock genes in patients with an evening chronotype and in the direction of the negative link of regulation in patients with a morning

chronotype indicates the absence of probable differences when calculating the *Clock/Cry1* sweep (at p=0.0611310).

It was established that the best results were obtained in subgroups 2a and 1a compared to other subgroups. The results in subgroup 2a show that the maximum effect of the author's method of prevention on the condition of the postoperative scar was observed in patients with a morning chronotype. It is in this subgroup that a significant decrease in P1, P2, and P7 indicators was established on the 90th day by (58.5%, 67.2%, 71.4% respectively) and zero values on the 180th day, respectively; The lowest values on the 90th day (by 59.2%, 63.7%, and 72.4%, respectively) and a uniform decrease on the 180th and 360th day were recorded in the P3, P4, and P5 indicators. From a decrease in the average overall indicator by 0.5±0.15 points already on the 90th day. The data of the P4 indicator decrease the slowest by an average of 66.7% in the interval between the 180th and 360th day, and the digital data of the average qualitative indicator on the 360th day decrease by 86.8% of cases.

Thus, on the 90th day of the postoperative period, moderate hyperemia was observed in only 1 patient (10.0% of cases), and hypopigmentation in 2 patients (20.0% of cases). The fact that the height of the scar above the skin surface in the range of 1 to 2 mm is recorded in 60.0% of cases, which is less than in patients of group 1 on the 180th day, draws attention.

At the stage of intraoperative prophylaxis during surgery, it is recommended to infiltrate all layers of the dermis and hypodermis before suturing the skin at the rate of 0.2 ml per cm2 of skin.

At the postoperative stage, on the 90th and 180th days, it is recommended to introduce a solution of Cryopreserved placenta by electrophoresis with a voltage of 60V (volts) and a current of 0.2 mA/№3 every other day, especially for patients with an evening chronotype.

The clinical data we obtained show that the combined use of Cryopreserved placenta at the intraoperative stage of prevention and electrophoresis on the 90th and 180th postoperative days, unlike the classical method, leads to a better, both functional and aesthetic result, which significantly improves the quality life of

patients in the early and late postoperative periods.

To control the dynamics of wound healing and to prevent the formation of pathological scars, we recommend a clinical assessment of the tissue condition on the 90th, 180th, and 360th days of the postoperative period, taking into account the following parameters: vascularization, pigmentation, scar height above the skin surface, the surface of scarred tissues, their density and subjective sensations (itching and pain).

A significant decrease in catalase activity was established, especially on the 180th day in subgroup 2a by an average of 7.4±0.17 units/mg, the largest changes in the reduction of the indicator were found in the study of melon dealdehyde on the 360th day in subgroups 2a and 2b by 3.9±0.16 and 4.8±0.22 relative to the 90th day, respectively (at $p<0.05$). It should be noted that the activity of elastase in the hemogenate of the scar, especially on the 180th day, in the 2a clinical subgroup decreased by an average of 2.3±0.24 compared to the 1a subgroup and by 3.1±0.32 compared to the 3a subgroup. Similar changes in the content of free hydroxyproline were established in 2a and 2b clinical subgroups, both on the 180th and 360th days, on average by 9.4% and 13.2%, relative to patients 1a, 1b and control groups.

Key words: head, neck, maxillofacial area, wounds, pathological scars, chronotype, Per1, Cry1, cysts, prevention of pathological scars, Cryopreserved placenta.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації

1. Торопов ОА, Аветіков ДС, Локес КП, Стебловський ДВ, Скрипник ВМ, Прихідько РА. Використання кріоконсервованої плаценти для профілактики утворення патологічних рубців голови й шиї на інтра- і післяопераційному етапах при планових оперативних втручаннях (Огляд літератури). Український стоматологічний альманах. 2020;(2):74-80. doi:10.31718/2409-0255.2.2020.12.
https://dental-almanac.org/index.php/journal/article/view/426
(Здобувач провів аналіз літературних джерел, написав статтю; співавтори надавали консультативну допомогу).

2. Toropov OA, Avetikov DS, Lokes, KP, Steblovskyi DV, Prikhidko RA, Shlykova OA, Izmailova OV, Kaidashev IP. The influence of different types of chronotype on scar formation during the use of placental Cryoextract at the intraoperative stage. The Medical and Ecological Problems. 2021; 25(1-2):22-25. doi:10.31718/mep.2021.25.1-2.06.
https://ecomed-journal.org/index.php/journal/article/view/208
(Здобувач провів дослідження і статистичну обробку, проаналізував одержані дані, написав статтю; співавтори надавали консультативну допомогу).

3. Avetikov DS, Toropov OA, Lokes KP, Voloshyna LV, Steblovskyi DV, Boyko IV, Yatsenko PI. Clinical characteristics of postoperative skin scars in patients with different circadian rhythms using the placenta Cryoextract. World of Medicine and Biology. 2021;4(78):7-11. doi:10.26724/2079-8334-2021-4-78-7-11.
https://womab.com.ua/en/smb-2021-04/9133
(Здобувач провів дослідження і статистичну обробку, проаналізував одержані дані, написав статтю; співавтори надавали консультативну допомогу).

4. Toropov OA, Avetikov DS, Steblovskyi DV, Lokes KP, Boyko IV. Dependence of the formation of scar tissues of maxillofacial localization on circadian rhythms. Ukrainian Dental Almanac. 2022;(1):25-28. doi: 10.31718/2409-0255.1.2022.04.
https://dental-almanac.org/index.php/journal/article/view/529
(Здобувач провів дослідження і статистичну обробку, проаналізував одержані дані, написав статтю; співавтори надавали консультативну допомогу).

5. Skikevych MG, Toropov OA, Voloshyna LI, Yatsenko PI, Steblovskyi DV, Boyko IV, Avetikov DS. Analysis of clinical parameters of scar tissue of the scalp and neck depending on the circadian rhythm of the patient. World of Medicine and Biology. 2022;2(80):141-146. doi: 10.26724/2079-8334-2022-2-80-141-146.
https://womab.com.ua/en/smb-2022-02/9389
(Здобувач провів дослідження і статистичну обробку, проаналізував одержані дані, написав статтю; співавтори надавали консультативну допомогу).

6. Voloshyna LI, Toropov OA, Boyko IV, Yatsenko PI, Steblovskyi DV, Bukhanchenko OP, Avetikov DS. Comparative characteristics of clinical indicators of the condition of scar tissue of the facial skin at different stages of the postoperative period depending on the chronotype of the person. Wiad Lek. 2022;75(6):1569-1572. doi:10.36740/WLek202206126.
https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2022/06/WLek202206.pdf
(Здобувач провів дослідження і статистичну обробку, написав статтю; співавтори надавали консультативну допомогу).

7. Торопов ОА. Вплив кріоекстракту плаценти на репаративні процеси після проведення оперативних втручань щелепно-лицевої локалізації в залежності від хронотипу пацієнта. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 2022;22(3-4):142-147. doi:10.31718/2077-1096.22.3.4.142.
https://visnyk-umsa.com.ua/index.php/journal/article/view/668

8. Toropov OA, Lokes KP, Faustova MO, Yatsenko IV, Steblovskyi DV, Bukhanchenko OP, Avetikov DS. The Role of Chronotype of Patients and Cryoexrtact of Placenta in the Activity of Antioxidant Enzymes in Facial Scar. Open Access Maced J Med Sci. 2023;11(D):8-14.
https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/11252
(Здобувач провів дослідження і статистичну обробку, проаналізував одержані дані, написав статтю; співавтори надавали консультативну допомогу).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Скрипник ВМ, Личман ВО, Торопов ОА. Профілактика утворення післяопераційного рубця щелепно-лицевої ділянки: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми стоматології, щелепно-лицевої хірургії, пластичної та реконструктивної хірургії голови та шиї», присвяченої 155-річчю з дня народження першого завідувача кафедри хірургічної стоматології, професора М.Б. Фабриканта та 50-річчю полтавського періоду кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї Української медичної стоматологічної академії. – Полтава, 14-15 листопада 2019 р. – С. 83-84.

2. Буханченко ОП, Аветіков ДС, Іваницька ОС, Торопов ОА. Взаємозв'язок поліморфізму гену колагену 1 типу альфа-2 (col1a2) (rs42524) з формуванням рубцевозмінених тканин, що локалізовані в різних ділянках голови та шиї: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я». – Полтава, 22 листопада 2019 р. – С. 5-6.

3. Торопов ОА, Аветіков ДС, Локес КП. Використання кріоконсервованої плаценти на етапах утворення патологічних рубців шкіри в ділянці обличчя і шиї: Матеріали науково-практичної конференції з

міжнародною участю «Сучасні аспекти теоретичної та практичної стоматології». – Чернівці, 4-5 травня 2020 р. – С. 34-34.

4. Аветіков ДС, Локес КП, Торопов ОА, Стебловський ДВ. Вдосконалення інтра- та післяопераційної профілактики утворення патологічних рубців шкіри шляхом застосування кріоконсервованої плаценти: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю з нагоди 100-річчя стоматологічного факультету НМУ «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія». – Київ, 15 травня 2020 р. – С. 138-140.

5. Торопов ОА, Аветіков ДС, Стебловський ДВ. Гістотопографічне обґрунтування доцільності застосування кріоконсервованої плаценти на інтро- та післяопераційному етапі профілактики патологічних рубців голови та шиї: Матеріали V Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Сучасні виклики і актуальні проблеми науки, освіти та виробництва: міжгалузеві диспути». – Київ, 3 червня 2020 р. – С. 131-132.

6. Toropov OA, Avetikov DS, Lokes KP, Steblovskyi DV. The use of placental Cryoextract to prevent the formation of pathological scars in patients with different types of chronotype: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Екстрена та невідкладна допомога в Україні: організаційні, правові, клінічні аспекти». – Полтава, 26 лютого 2021 р. – С. 114.

7. Торопов ОА. Зміни клінічних показників у рубцевозмінених тканинах на різних стадіях їх формування при застосуванні кріоекстракту плаценти на інтраопераційному етапі: Матеріали науково-практичної конференції за міжнародної участі «Актуальні питання сучасної стоматології», присвяченої 100-річчю стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – Київ, 2021 р. – С. 385-386.

8. Toropov OA, Toropova AA. The effect of Cryoextract placental on the formation of pathological scars at the intraoperative stage in comparison with the standard method: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення та перспективи розвитку

стоматології та щелепно-лицевої хірургії», присвяченої 100-річчю з дня заснування Української медичної стоматологічної академії та 80-й річниці з дня народження одного з фундаторів хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії України професора Рибалова Олега Васильовича. Полтава, 7 травня 2021 р. – С. 179-181.

Наукові праці, в яких опубліковано додаткові наукові результати дисертації

1. Аветіков ДС, Локес КП, Торопов ОА, Кравченко СБ, заявник; Полтавський державний медичний університет, власник технології. Технологія клінічної оцінки регенеративних процесів в операційних ранах після планових втручань. Реєстраційна картка технології ДРН 0621U000076, № НДДКР 0119U102862, УДК: 616-089; 617.5, 616-001.4-089; дата реєстрації 01.10.2021.

2. Полтавський державний медичний університет, заявник та власник технології. Технологія профілактики утворення післяопераційних рубців у пацієнтів з ранковим типом хронотипу на інтраопераційному етапі за допомогою використання кріоекстракту плаценти. Реєстраційна картка технології ДРН 0621U000090, № НДДКР 0120U101151, УДК: 616-089; 617.5, 616.5-003.92-085-089; дата реєстрації 11.11.2021.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ 2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ..... 17
ВСТУП..... 18
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМ РЕГЕНЕРАЦІЇ РАНИ, ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА РУБЦЕВОЗМІНЕНИХ ТКАНИН ПІСЛЯ ПЛАНОВИХ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)..... 26
1.1. Порівняльна характеристика механізмів репаративної регенерації операційних ран в історичному аспекті..... 26
1.2. Особливості інтраопераційної профілактики утворення післяопераційних патологічних рубців..... 32
1.3. Особливості постопераційної профілактики утворення патологічних рубців..... 35
1.4. Вплив хронотипу людини на загоєння рани і на репаративні функції організму в цілому..... 47
1.5. Досвід застосування кріоекстракту плаценти в практичній медицині..... 48
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ..... 51
2.1. Загальна характеристика контингенту пацієнтів..... 51
2.2. Клінічні дослідження..... 54
2.3. Опис авторської методики..... 55
2.4. Методики молекулярно-біологічних досліджень..... 55
2.5. Методики біохімічних досліджень..... 56
2.6. Статистична обробка результатів власних досліджень 56
РОЗДІЛ 3. РІВЕНЬ ЕКСПРЕСІЇ МАТРИЧНОЇ РНК ГЕНІВ ПЕРИФЕРИЧНОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО ГОДИННИКА *Clock*,

Bmal1, Per1, Cry1 **У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ОПЕРАЦІЙНИМИ ВТРУЧАННЯМИ В ДІЛЯНКАХ ГОЛОВИ ТА ШИЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ХРОНОТИПУ**..... 58

РОЗДІЛ 4. ДИНАМІКА КЛІНІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ СТАНУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО РУБЦЯ, ЩО ФОРМУЄТЬСЯ, НА РІЗНИХ СТАДІЯХ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КЛАСИЧНОЇ ТА АВТОРСЬКОЇ МЕТОДИК..... 70

4.1. Динаміка клінічних показників стану післяопераційних рубців у пацієнтів із ранковим типом хронотипу за умов ін`єкційного введення препарату кріоекстракту плаценти на інтраопераційному етапі..... 70

4.2. Динаміка клінічних показників стану післяопераційних рубців у пацієнтів із вечірнім типом хронотипу за умов ін`єкційного введення препарату кріоекстракту плаценти на інтраопераційному етапі..... 74

4.3. Динаміка клінічних показників стану післяопераційних рубців у пацієнтів із ранковим типом хронотипу за умов ін`єкційного введення препарату кріоекстракту плаценти на інтраопераційному й електрофорезу на післяопераційному етапі..... 79

4.4. Динаміка клінічних показників стану післяопераційних рубців у пацієнтів із вечірнім типом хронотипу за умов ін`єкційного введення препарату кріоекстракту плаценти на інтраопераційному й електрофорезу на післяопераційному етапі..... 83

4.5. Динаміка клінічних показників стану післяопераційних рубців у пацієнтів із ранковим типом хронотипу за умов використання стандартної методики оперативного втручання..... 87

4.6. Динаміка клінічних показників стану післяопераційних рубців у пацієнтів із вечірнім типом хронотипу за умов використання

стандартної методики оперативного втручання..... 91
РОЗДІЛ 5. ДИНАМІКА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ГОМОГЕНАТУ РУБЦЯ, ЩО ФОРМУЄТЬСЯ, НА РІЗНИХ СТАДІЯХ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КЛАСИЧНОЇ ТА АВТОРСЬКОЇ МЕТОДИК..... 97
5.1. Динаміка маркерів перекисного окислення ліпідів у гомогенаті рубця, що формується, залежно від циркадних ритмів пацієнтів..... 97
5.2. Динаміка активності ферменту еластази в гомогенаті рубця, що формується, залежно від циркадних ритмів пацієнтів..... 106
5.3. Динаміка вмісту вільного гідроксипроліну в гомогенаті рубця, що формується, залежно від циркадних ритмів пацієнтів..... 109
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 114
ВИСНОВКИ..... 132
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... 134
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... 135
ДОДАТКИ..... 158

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АТФ – аденозинтрифосфат

ВГП – вільний гідроксипролін

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

кДНК – комплементарна дезоксирибонуклеїнова кислота

МДА – малоновий діальдегід

мРНК – матрична рибонуклеїнова кислота

СОД – супероксиддисмутаза

ТАЦ – тріамцинолон ацетонід

ФРСЕ – фактор росту судинного ендотелію

5-FU – 5-фторурацил

AF CO_2 – абляційне фракційне лазерне шліфування діоксидом вуглецю

ANOVA – дисперсійний аналіз (Analysis of variance)

Bmal – арнт-подібний білок м'язів мозку (Brain Muscle Arnt-Like Protein)

BTXA – ботулотоксин типу А

Clock – циркадні локомоторні вихідні цикли (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput)

Cry – криптохром (Cryptochrome)

HOCL – гіпохлоритна кислота

Perl – період циркадного годинника (Period circadian Clock)

TGF-β1 – трансформуючий фактор росту бета

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. У наш час проблеми ушкодження шкіри мають не лише медичний, а й медико-соціальний характер, зумовлений кількістю травматичних агентів, зокрема ятрогенного походження. За даними різних авторів, кількість людей, які мають патологічні рубці шкіри, становить близько 6 мільйонів, із них понад 45% мають рубцевозмінені тканини голови та шиї [1]. При ятрогенних ушкодженнях під час оперативних втручань проводиться пошарове розсічення поверхневих і глибоких м'яких тканин, локалізованих у різних ділянках голови та шиї, і навіть правильне зіставлення і вшивання призводять до утворення патологічних рубців [2].

Натепер відомо велику кількість інтра- і постопераційних заходів профілактики утворення патологічних рубців, про що свідчать численні літературні джерела. Серед них більшість досліджень указує на доцільність післяопераційної профілактики, а щодо інтраопераційних заходів вважають необхідним лише дотримання правильного алгоритму оперативного втручання. Але далеко не всі з них дають оптимальний функціональний і косметичний результат, особливо на пізніх стадіях формування рубця [2; 3].

Аналізуючи всі відомі методики профілактики й лікування патологічних рубців, запропоновані й вітчизняними, і зарубіжними авторами, можна дійти висновку, що жодна з них не може гарантувати утворення нормотрофічного післяопераційного рубця. Це вкрай важливо у взаєминах лікар-пацієнт, бо обидві сторони зацікавлені в якісному і позитивному результаті лікування [4].

Нині перевагу віддають біосумісним матеріалам, які виконують одночасно антиоксидантну, антигіпоксантну, капіляростабілізуючу дію, покращують мікроциркуляцію, підвищують місцевий імунітет. Особливе місце в цій групі препаратів займає екстракт кріоконсервованої плаценти, використання якого широко описано багатьма авторами при лікуванні низки хвороб органів і систем організму [5].

На сьогодні вже доведено вплив на процес життєдіяльності організму біологічних годинників і циркадних ритмів людини. Натепер хронотип як визначення індивідуальних особливостей, організації добових ритмів істотно впливає на перебіг будь-якого процесу, зокрема на ожиріння, психічний стан, самопочуття людини в цілому [6]. Надзвичайно важливий той факт, що циркадний ритм людини є її фундаментальною властивістю, яка забезпечує здатність організму до адаптації в навколишньому середовищі. Порушення цих ритмів може призвести до десинхронозів, які негативно впливатимуть на будь-який процес у організмі й обмін речовин, зокрема на процеси регенерації та епітелізації ран м'яких тканин [7].

Тому актуальною залишається проблема вибору оптимального методу профілактики і на інтра-, і на постопераційному етапах (у найближчий і віддалений післяопераційні періоди), яка залежить від циркадного ритму людини, алгоритму оперативного втручання з урахуванням етапів місцевого введення певних речовин у операційну рану, що й обумовило обраний напрям дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної ініціативної теми кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Полтавського державного медичного університету «Діагностика, хірургічне та медикаментозне лікування пацієнтів з травмами, дефектами та деформаціями тканин, запальними процесами щелепно-лицевої локалізації», 2019-2023 рр. (номер державної реєстрації 0119U102862).

Мета роботи: підвищення ефективності та вдосконалення профілактичних заходів, спрямованих на запобігання утворенню патологічних рубців шкіри в пацієнтів після планових оперативних втручань шляхом інтра- і післяопераційного застосування кріоконсервованих клітин плаценти.

Завдання дослідження:

1. Розробити авторську методику профілактики утворення патологічних рубців після планових оперативних втручань.

2. Вивчити рівень експресії матричної РНК генів периферичного молекулярного годинника в пацієнтів залежно від хронотипу.
3. Оцінити необхідність застосування різних методик уведення кріоконсервованої плаценти на етапах інтра- і післяопераційної профілактики, ураховуючи циркадний ритм пацієнта.
4. Дослідити динаміку клінічних параметрів, що характеризують вплив застосування авторської методики інтраопераційної та післяопераційної профілактики в порівнянні з класичною.
5. Вивчити динаміку біохімічних показників у гомогенатах післяопераційних рубців шкіри при застосуванні інтра- і післяопераційної методики, їх профілактики в порівняльному аспекті.

Об'єкт дослідження – рубцевозмінені тканини шкіри в різних ділянках голови та шиї після планових оперативних втручань.

Предмет дослідження – динаміка клінічних проявів, генетичних констант і біохімічних показників у післяопераційних рубцях у пацієнтів після планових оперативних втручань при застосуванні класичної й авторської методик профілактики утворення рубцевозмінених тканин.

Методи дослідження:

- молекулярно-біологічні – для визначення рівня експресії матричної РНК генів периферичного молекулярного годинника;
- клінічні – для вивчення динаміки клінічних показників у післяопераційних рубцях шкіри;
- біохімічні – для визначення показників умісту вільного гідроксипроліну, активності супероксиддисмутази, каталази й еластази і вмісту малонового діальдегіду;
- варіаційно-статистичний метод – для обробки отриманих даних із використанням комп'ютерних програм «Microsoft Excel», «Statistica».

Наукова новизна роботи. Створено молекулярно-біологічну, клінічну і біохімічну доказові бази ефективності застосування авторської методики профілактики утворення патологічних рубців шкіри голови та шиї після

планових оперативних втручань.

Вивчено необхідність застосування різних методик уведення кріоконсервованої плаценти на етапах профілактики залежно від хронотипу пацієнта. Установлено, що в 35,7% випадків пацієнтам із ранковим хронотипом у складі профілактичних дій достатньо застосовувати монотерапію шляхом інтраопераційного введення кріоконсервованої плаценти в рану, а пацієнтам із вечірнім хронотипом (43,2% випадків) показано інтраопераційне введення в поєданні з електрофорезом. Доведено, що за умов відповідності часу операції циркадному ритму пацієнта позитивний результат від застосування авторської методики спостерігається в 64,2% і 56,7% пацієнтів із ранковим і вечірнім хронотипами відповідно.

Розширено наукові дані щодо динаміки біохімічних показників у гомогенатах післяопераційних рубців при застосуванні стандартної та авторської методик профілактики. Установлено, що активність каталази достовірно знижується в підгрупі 2а в середньому на 7,40±0,17 ОД/мг, особливо на 180-ту добу. Із максимальним зниженням показника малонового діальдегіду на 360-ту добу, особливо в підгрупі 2b у середньому на 4,80±0,22 відносно 90-ї доби ($p < 0,05$). Доведено, що зниження активності еластази спостерігається на 180-ту добу в середньому на 2,30±0,24 у порівнянні з 1а підгрупою і на 3,10±0,32 відносно групи 3а; аналогічні зміни зафіксовано при вивченні вмісту вільного гідроксипроліну.

Отримано наукові дані щодо вивчення рівня експресії матричної РНК генів периферичного молекулярного годинника, які належать до позитивних і негативних ланок регуляції, залежно від хронотипу пацієнта. Доведено переважання балансу в бік позитивної ланки регуляції обох годинників і генів у пацієнтів із вечірнім хронотипом і в бік негативної ланки регуляції в пацієнтів із ранковим хронотипом. Установлено відсутність вірогідних розбіжностей при розрахунку співвідношення *Clock/Cry1* (p=0,611310). Для складання алгоритму профілактичних дій установлено достовірні співвідношеня генів *Clock/Per1*, *Bmal1/Per1*, *Bmal1/Cry1* (p=0,034780, p=0,001887, p=0,038253) для 2 клінічних і

контрольної груп.

Досліджено динаміку клінічних параметрів загоєння операційної рани і формування післяопераційного рубця при застосуванні авторської методики профілактики в порівнянні з класичною. Найкраща динаміка всіх клінічних показників спостерігається в підгрупі 2а, де встановлено достовірні зниження показників П-1, П-2 і П-7 на 90-ту добу в середньому на 58,5%, 67,2%, 71,4% відповідно. Також найменші значення зафіксовано в показників П-3, П-4, П-5 на 90-ту добу – на 59,2%, 63,7%, 72,4% відповідно. У даній клінічній підгрупі середній загальний показник знижується на 0,50±0,15 уже на 90-ту добу.

Практичне значення. Удосконалено стандартизаційну таблицю клінічної оцінки рубцевозмінених тканин, яка дозволяє оцінити якість формування післяопераційних рубців у різні терміни післяопераційного періоду (Аветіков Д.С., Локес К.П., Торопов О.А., Кравченко С.Б., заявник; Полтавський державний медичний університет, власник технології. Технологія клінічної оцінки регенеративних процесів в операційних ранах після планових втручань. Реєстраційна картка технології ДРН 0621U000076, № НДДКР 0119U102862, УДК: 616-089; 617.5, 616-001.4-089; дата реєстрації 01.10.2021) (додаток Д1);

Розроблено, обґрунтовано й упроваджено в практичну охорону здоров'я авторську методику профілактики утворення патологічних рубців голови та шиї після планових оперативних втручань, яка дозволяє скоротити кількість ліжко-днів у стаціонарі в середньому на 1,45 доби і створює оптимальні можливості для формування нормотрофічних рубців у пізній післяопераційний період (Полтавський державний медичний університет, заявник та власник технології. Технологія профілактики утворення післяопераційних рубців у пацієнтів з ранковим типом хронотипу на інтраопераційному етапі за допомогою використання кріоекстракту плаценти. Реєстраційна картка технології ДРН 0621U000090, № НДДКР 0120U101151, УДК: 616-089; 617.5, 616.5-003.92-085-089; дата реєстрації 11.11.2021) (додаток Д2).

Проведення молекулярно-біологічних досліджень щодо визначення рівня

експресії матричної РНК генів периферичного молекулярного годинника на передопераційному етапі дозволяє оптимізувати алгоритм профілактичних дій залежно від циркадного ритму пацієнта.

Визначення вмісту показників вільного гідроксипроліну, малонового діальдегіду, активності СОД, каталази, еластази в різні терміни формування рубця є джерелом додаткової інформації щодо процесів регенерації операційної рани і дають можливість корегувати алгоритм профілактичних заходів.

Результати роботи впроваджено в лікувальну практику у відділенні щелепно-лицевої хірургії КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» (затв. 12.12.2022 р.), у відділенні хірургічної стоматології «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» (затв. 14.03.2023 р.), у Товаристві з обмеженою відповідальністю «Університетська клініка», м.Ужгород (затв. 13.03.2023 р.), у відділенні щелепно-лицевої хірургії КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради» (затв. 14.03.2023 р.), у стоматологічному відділенні медичного центру Дніпровського державного медичного університету (затв. 12.12.2022 р.), у центрі стоматологічної імплантації «Клініка Чертова», Запоріжжя (затв. 13.03.2023 р.), у відділенні щелепно-лицевої хірургії та отоларингології КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги Запорізької міської ради» (затв. 13.03.2023 р.), у підрозділі хірургічної стоматології ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня №1» (затв. 13.03.2023 р.).

Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Полтавського державного медичного університету (затв. 09.03.2023 р.), кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету (затв. 14.03.2023 р.), кафедри хірургічної стоматології, імплантології та пародонтології Дніпровського державного медичного університету (затв. 26.10.2022 р.), кафедри хірургічної та пропедевтичної стоматології Запорізького державного медичного університету

(затв. 20.02.2023 р.), кафедри стоматології післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету (затв. 03.01.2023 р.), кафедри хірургічної стоматології Івано-Франківського національного медичного університету (затв. 09.02.2023 р.), кафедри хірургічної стоматології та клінічних дисциплін Ужгородського національного університету (затв. 10.03.2023 р.), кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету (затв. 10.03.2023 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею здобувача.

Автором зібрано фактичний матеріал, проведено його систематизацію, клінічні дослідження, аналіз отриманих результатів, статистичну обробку.

Дисертантом підготовлено отримані наукові результати до публікацій, виступів на конференціях. За консультативної підтримки наукового керівника аргументовано вибір методик обстеження, профілактичних і лікувальних заходів, проведено клінічні методи дослідження. Розроблено технологію клінічної оцінки регенеративних процесів у операційних ранах після планових втручань, яку впроваджено в клінічну практику і навчальний процес. За консультативної підтримки наукового керівника написано розділи дисертації: «Аналіз і узагальнення результатів дослідження», «Висновки» і «Практичні рекомендації». У публікаціях, надрукованих у співавторстві, основні ідеї та матеріали належать дисертанту.

Апробація результатів дослідження. Результати наукової роботи представлено на науково-практичних конференціях: «Сучасні аспекти теоретичної та практичної стоматології» (Чернівці, 2020), «Сучасні виклики і актуальні проблеми науки, освіти та виробництва: міжгалузеві диспути» (Київ, 2020), «Актуальні питання сучасної стоматології», присвяченій 100-річчю стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця» (Київ, 2021), «Екстрена та невідкладна допомога в Україні: організаційні, правові, клінічні аспекти» (Полтава, 2021), «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини», присвяченій 90-й

річниці з дня заснування кафедри медичної біології в рамках святкування 100-річчя заснування Полтавського державного медичного університету» (Полтава, 2021), «Сучасні проблеми охорони здоров'я: освітні технології, наука, практика» (Київ, 2021), «Інноваційні методи в діагностиці та лікуванні стоматологічних захворювань на сучасному етапі» (Полтава, 2022), «Медична наука – 2022» (Полтава, 2022).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 16 наукових праць, із яких 4 статті у фахових наукових виданнях України, 1 стаття в журналі, що індексуються базою даних Scopus, 2 статті в журналі наукометричної бази Web of Science та 1 стаття у закордонному періодичному науковому виданні, 8 – у матеріалах науково-практичних конференцій і 2 технології в галузі охорони здоров'я.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 186 сторінках машинописного тексту і на 134 сторінках основного тексту. Дисертація складається з анотації, вступу, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, додатків, списку використаних джерел, який містить 215 джерел, із них кирилицею – 38, латиницею – 177 джерел, а також 5 додатків. Дисертація ілюстрована 19 таблицями і 13 рисунками.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМ РЕГЕНЕРАЦІЇ РАНИ, ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА РУБЦЕВОЗМІНЕНИХ ТКАНИН ПІСЛЯ ПЛАНОВИХ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Порівняльна характеристика механізмів репаративної регенерації операційних ран в історичному аспекті

Шкіра – це найбільший орган людини, площа якого становить від 1,7 до 2,6 м^2 і може змінюватися залежно від зросту і ваги [8]. Вона функціонує як основний захисний бар'єр від зовнішнього середовища. Порушення цього бар'єра після травми, опіків або хірургічної резекції може призвести до хронічних ран і рубців, які фізично й емоційно спустошують пацієнтів. Тому глибше розуміння клітинних і молекулярних механізмів, які лежать у основі загоєння ран, потенційно може покращити життя таких людей, а також стимулювати розробку нових засобів профілактики і лікування [9].

Раною називають ушкодження, що характеризується порушенням цілісності шкірних покривів, слизових оболонок, а іноді й глибоких тканин і супроводжується болем, кровотечею і зяянням [10].

Згідно з міжнародною класифікацією вогнепальні рани виникають унаслідок кульового або осколкового поранення. Вони можуть бути наскрізними, коли є вхідні й вихідні ранові отвори; сліпими, коли куля або осколок застряють у тканинах, і дотичними, при яких куля чи осколок, пролітаючи по дотичній, ушкоджує шкіру і м'які тканини, але не залишається в них [11].

Різані й колоті рани мають малу зону ушкодження, рівні краї; стінки ран зберігають життєздатність, сильно кровоточать, менше, ніж інші, піддаються інфікуванню. Проведені авторами клінічні дослідження показують, що

найбільш сприятливий естетичний результат загоєння буває саме при різаних ранах [12].

Колоті проникаючі рани при невеликій зоні ушкодження шкіри чи слизової оболонки можуть бути значної глибини і становлять грізну небезпеку у зв'язку з можливістю ушкодження внутрішніх органів і занесення в них інфекції, наслідком чого можуть стати перитоніт і сепсис [13].

Рубані рани мають різну глибину, супроводжуються забоєм і розтрощенням м'яких тканин.

Забиті, рвані й розтрощені рани характеризуються складною формою, нерівними краями, просочені кров'ю, нежиттєздатними тканинами на широкій площі, у них створюються сприятливі умови для розвитку інфекції [14].

Рвані рани виникають унаслідок грубого механічного впливу, часто супроводжуються відшаруванням шматками одягу, ушкодженням сухожиль, м'язів і судин, піддаються сильному забрудненню.

Усі рани, крім операційних, вважаються первинно інфікованими. Мікроорганізми в рану потрапляють разом із ушкоджуючим предметом, землею, шматками одягу, повітрям і при дотику до неї руками. Мікроорганізми, що потрапили в рану, можуть викликати її нагноєння і таке ускладнення як бешиха. Найбільш небезпечне потрапляння в рану мікроорганізмів, які розвиваються за відсутності повітря і викликають анаеробну інфекцію (газову гангрену). Іншим небезпечним ускладненням ран є зараження їх збудником правця. З метою його профілактики при всіх пораненнях, що супроводжуються забрудненням, особливо землею, пораненому вводять очищений протиправцевий анатоксин або протиправцеву сироватку [15].

Загоєння рани – один із найскладніших процесів у організмі людини. Він охоплює просторову і тимчасову синхронізацію різних типів клітин із різними ролями у фазах гемостазу, запалення, зростання, реепітелізації й ремоделювання. Із розвитком технологій стало можливим виявити фенотипічну і функціональну гетерогенність типів клітин. З'ясування ролі кожного з цих типів клітин і їхньої взаємодії важливе для розуміння механізмів регенерації

рани [16].

За нормального загоєння ран за пораненням відбувається початкова запальна фаза, коли фібриновий згусток вивільняє хемотаксичні фактори, які ініціюють міграцію лейкоцитів у ділянку рани. Нейтрофіли є одними з найбільш ранніх клітин для проникнення. Вони зрештою заміщуються макрофагами, що означає закінчення ранньої й початок пізньої запальної фази [17]. Потім настає фаза поширення. За ненормального загоєння ран рясні макрофаги неадекватно вивільняють цитокіни під час переходу між пізніми фазами запалення і проліферації, що продовжує запалення й затримує реакцію загоєння. Це ключова подія, яка веде до утворення келоїдних і гіпертрофічних рубців. Примітно, що рани, позбавлені нейтрофілів, загоюються нормально, що свідчить про те, що нейтрофіли не потрібні для участі макрофагів у нормальному загоєнні ран [18].

За фазою проліферації розвивається фаза ремоделювання: нові молекули екстрацелюлярного матриксу відкладають у впорядкованій послідовності фібронектин, потім колаген типу III і далі – колаген типу I. Ремоделювання колагену рубцевої тканини поступово збільшується. У результаті через 7 тижнів після поранення максимальна міцність на розрив рубцевої тканини становить 70% міцності нормальної шкіри [19].

Рубець (Cicatrix) – це вторинний морфологічний елемент шкіри, який утворюється при її ушкодженні, а особливо при ушкодженні ретикулярної дерми [20].

Рубці класифікують таким чином:

- за типом (нормотрофічні, атрофічні, гіпертрофічні та келоїдні);
- за формою (лінійні, дугоподібні, фігурні та площинні);
- за локалізацією (на відкритих ділянках тіла, на закритих ділянках);
- за вираженістю локальної чутливості (знижена, нормальна, підвищена, больова);
- за впливом на функції (із порушенням функцій, без порушення функцій);
- за глибиною (поверхневі, глибокі);

- за естетикою (естетично прийнятні й естетично неприйнятні);
- за зовнішнім виглядом (фізіологічні та патологічні);
- за показаннями до лікування (хірургічні та косметичні) [21];
- за активністю клінічних проявів (активні та неактивні) [22].

Деякі автори вважають, що рубці утворюються лише через атипове загоєння ран, яке змінює рівень колагену в дермі [23].

Досить зручний клінічний розподіл рубців шкіри на чотири типи: нормотрофічні, атрофічні, гіпертрофічні та келоїдні. Останні три типи рубців є патологічними.

Нормотрофічні рубці (Cicatrix normotrophica) – плоскі, світлого кольору і з близькою до нормальних тканин еластичністю. Виникають унаслідок нормальної реакції сполучної тканини на травму [24].

Атрофічні рубці (Cicatrix atrophica) – м'які, малорухомі, розташовуються нижче рівня прилеглої шкіри (западають) унаслідок недостатнього утворення колагену. Виникають через знижену реакцію сполучної тканини на травму [25].

Гіпертрофічні рубці (Cicatrix hypertrophica) – випинаються над поверхнею шкіри, рухомі, можуть мати м'яку або щільну консистенцію, але не поширюються за межі травмованої ділянки. Стають наслідком надмірної реакції сполучної тканини на травму в несприятливих умовах загоєння (запалення, розтягнення рубця). Фібробласти з підвищеною активністю синтезують надлишок колагену. Гіпертрофічні рубці здатні частково регресувати через 1-1,5 року після травми [8; 26].

Келоїдні рубці (Cicatrix keloidea) розвиваються внаслідок надмірно вираженої реакції тканин на травму, зазвичай на тлі знижених показників загального і тканинного імунітету [27].

Відомо численні теорії й гіпотези щодо виникнення патологічних рубців. Теорія механіки, або теорія натягнення шкіри: рана є основним місцем для формування не тільки нормотрофічних, а й патологічних рубців, які часто спостерігаються на передній частині грудної клітки, але рідко – на шкірі голови і передніх ділянок гомілок. Ця закономірність тісно пов'язана з ділянками тіла,

які зазнають місцевого фізичного напруження або руху [28;29]. Така специфіка ділянки може змінюватися, коли обставини змінюють місцеву механіку. Наприклад, у африканців і афроамериканців часто розвиваються патологічні рубці на шкірі голови, оскільки їхні щільно заплетені зачіски призводять до збільшення напруження шкіри [30]. Крім того, для келоїдних рубців характерні певні форми – форма метелика, клешні краба або гантелей. Це значною мірою може вказувати на напрямок механічних сил, які впливають на локалізовану ділянку шкіри [31].

Ендокринологічні теорії припускають, що патологічні рубці можуть бути спричинені фізіологічною гіперактивністю сальної залози. Гіпотеза щодо шкірного сала або великих залозистих клітин особливо актуальна, оскільки пояснює розподіл і перебіг патологічних рубців. Келоїдні рубці рідко трапляються в частинах тіла, в яких відсутні сальні залози (долоні та підошви). Вони також рідко бувають у тварин, в яких відсутні сальні залози [32].

Також було запропоновано кілька теорій, які стосуються метаболічних, циркуляторних, імунологічних і харчових питань. Так, у гіпертрофічних і келоїдних рубцях було виявлено аномальні продукти метаболізму. Ці види патологічних рубців мають вищий рівень аденозинтрифосфату (АТФ). Крім того, рівень АТФ у келоїдах усе ще залишається високий через 10 років після травми, хоча з часом ці рівні АТФ падають [33]. Виникає думка, що формування патологічних рубців пов'язане з підвищеною метаболічною активністю, це підтверджується високою швидкістю споживання кисню тканинами й недостатньою дифузією кисню в гіпертрофічних і келоїдних рубцях [34]. Однак незрозуміло, як ці метаболічні зміни, зокрема гіпоксія в центральній частині келоїдів, сприяють утворенню патологічних рубців та чи є вони причиною чи результатом. Щодо динаміки циркуляції, то багато випадків формування келоїдних рубців пов'язані з високим тиском крові (гіпертонією). Це свідчить про те, що гіпертонія негативно впливає на келоїдні тканини на фізіологічному рівні (наприклад, піднімаючи тиск у тканинах, на ріст капілярів чи ушкодження ендотелію) [35;36].

Огляд головних положень процесу утворення рубців зробив А.Є.Білоусов [37], який розподілив його на 4 стадії.

1. Стадія післяопераційного запалення та епітелізація рани. Відомо, що після травматичного ушкодження тканин утворюється гематома. Саме утворення згустку забезпечує зупинку кровотечі та створює перешкоду для потрапляння патогенних мікроорганізмів у рану. Руйнування тромбоцитів призводить до вироблення ряду трансформуючих факторів росту (епідермальний фактор росту, інсуліноподібний фактор росту 1 типу і фактор росту, отриманий тромбоцитами). Ці фактори стимулюють синтез позаклітинного матриксу й ангіогенез. Під час першої стадії утворення рубцевої тканини продукти фібринолізу стимулюють проникнення нейтрофілів і моноцитів у рану. Ці клітинні гематогенні елементи продукують медіатори запалення, які активізують проліферацію і диференціювання кератиноцитів (головний клітинний елемент епідермісу) [38].

2. Стадія активного фібриногенезу й утворення щільного рубця, коли свіжа грануляційна тканина утворюється і дозріває в рані. Особливість цього типу тканин полягає в незліченних клітинних і судинних елементах. Але поступово вони регресують. Унаслідок цього процесу збільшується кількість волокнистих елементів сполучної тканини дерми – еластичних і колагенових волокон різних типів. Фібробласти мігрують до місця ушкодження і синтезують міжклітинну речовину сполучної тканини [39].

3. Стадія утворення щільного рубця. Поступово, завдяки синтезу колагенових і еластичних волокон фібробластами, кількість волокнистих структур збільшується порівняно з клітинними. Специфікою сполучної тканини на цій стадії рубцевого утворення є домінування колагену III типу над колагеном типу I [40].

4. Стадія остаточної трансформації рубцевої тканини. Надлишки колагенових волокон використовуються тканинними ферментами. У місці травми немає специфічних запальних клітин. Заключна фаза характеризується майже повним зникненням дрібних судин. Підпорядкованість волокнистих

структур систематизується залежно від сили, що діє на цю зону. Повністю розвиненим рубець вважають через 9-10 місяців після ушкодження цілісності тканини. Утворення рубцевої тканини й загоєння ран залежать від конкретного випадку і мають індивідуальний характер. Усі ці процеси в кожній фазі визначаються кількома факторами. Відхилення на будь-якій стадії можуть призвести до патологічного загоєння ран [41].

Слід зазначити, що особливу увагу щодо регенерації м'яких тканин автори звертають на особливості загоєння ран після екстирпації епідермоїдних кіст шиї, особливо серединних і бічних, ураховуючи їхні клінічні, морфологічні та імуногістологічні параметри [42].

Особливості їхньої діагностики й хірургічного лікування потребують додаткових мануальних оперативних втручань, що створює додаткові несприятливі умови для пошарового загоєння в умовах тканинної гіпоксії й наявності порожнинних утворів, спричинених зіставленням країв рани в різних площинах [43]. Також слід згадати пізню діагностику такого роду новоутворень і звернення пацієнта в пізні строки їх утворення, що унеможливлює проведення оптимального розрізу з відшаруванням шкірно-жирових клаптів і підлеглих тканин у межах пластичної деформації [44].

Із літературних джерел відомо, що для кращого загоєння ран деякі автори використовують не тільки післяопераційну, а й інтраопераційну профілактику.

1.2. Особливості інтраопераційної профілактики утворення післяопераційних патологічних рубців

Chen MA і співавтори вважали, що важливу роль у профілактиці та формуванні рубця відіграє планування майбутніх розрізів, які слід планувати так, аби вони якомога частіше відповідали розслабленим лініям натягу шкіри [45]. Слід обережно планувати розрізи на стику субодиниць обличчя, щоб іще більше зменшити видимість рубців після загоєння. У випадках, коли потрібно робити розрізи поблизу ділянок, де наявний волосяний покрив, розріз потрібно

проводити таким чином, щоб волосся могло прорости крізь розріз, – це дозволить частково приховати рубець. Планування також слід проводити так, щоб, наприклад, у разі підтяжки обличчя або підйому брів було збережено природні лінії волосся і зони, які мають волосяний покрив. Під час роботи зі шкірою слід дотримуватися обережності, щоб не травмувати тканину, використовувати відповідний інструментарій [46]. Головну роль у формуванні рубця відіграє правильне закриття рани. Напруження шкіри розриває краї рани і часто стає причиною поганого загоєння операційної рани, що впливає на формування майбутнього рубця. Тіло протидіє напруженню, намагаючись утримати рану щільніше разом, що призводить до мікроскопічного відкладення колагену й підвищення вірогідності утворення патологічних рубців. Шви, які використовуються, також відіграють певну роль у загоєнні хірургічних ран і формуванні рубців [42-45].

Розміщення швів кількома шарами за можливості допоможе послабити напруження на поверхні рани. Так, шовний матеріал «ViCryl» зарекомендував себе міцністю й меншою схильністю до утворення рубцевої тканини, але деякі пацієнти мали алергічну реакцію на цей матеріал, хоча це не завжди може призвести до поганого загоєння ран і формування патологічних рубців. Відомі способи знизити цей ризик [47]. Монокрилові або полідіоксанонові шви можна використовувати для закриття глибших шарів хірургічної рани, ураховуючи їхню міцність і відсутність алергічної реакції в пацієнтів. Крім того, для закриття шкіри нейлонові та проленові шви менш подразливі, ніж звичайний шовний або хромований матеріал, що особливо важливо в роботі з пацієнтами, більше схильними до формування патологічних рубців [48-50].

Залежно від певних сценаріїв і досвіду хірурга в профілактиці й лікуванні рубців післяопераційна і гіпертрофічна рубцева тканина може потребувати додаткових процедур, зокрема ін'єкційного введення тріамцинолону з 5-фторурацилом (5-FU). Незважаючи на те, що 5-FU застосовується не за призначенням, було доведено, що він безпечний і ефективний у дерматологічній, офтальмологічній пластиці, пластиці обличчя і в пластичній

хірургії. Така комбінація ін'єкцій 5-FU і тріамцинолону показала свою безпечну дію й ефективність із дуже вузьким профілем побічних ефектів. Проте в цього дослідження є кілька обмежень. Недоліком методу є те, що кожен хірург має свою точку зору щодо лікування. Деякі лікарі можуть робити ін'єкції частіше, ніж інші. Також на результат можуть впливати і хірургічна техніка, і майстерність лікаря [51-53]. Нещодавнє оновлення Міжнародних клінічних рекомендацій щодо лікування та профілактики рубців містить великий обсяг інформації про нові й переглянуті методики профілактики та лікування гіпертрофічних і келоїдних рубців. Оприлюднюється все більше доказів ефективності внутрішньо ін'єкційного способу введення кортикостероїдів і 5-фторурацилу [54].

Вчені з Університету Суонсі (Великобританія) запропонували потенційне використання терапії на основі стовбурових клітин для відновлення й регенерації різних тканин і органів. Це може змінити парадигми в пластичній і реконструктивній хірургії. Використання ембріональних стовбурових клітин, або індукованих плюрипотентних стовбурових клітин у клінічних ситуаціях обмежене через норми й етичні міркування, хоча ці клітини теоретично мають високу користь. Мезенхімальні стовбурові клітини для дорослих виявляються ідеальною популяцією стовбурових клітин для практичної регенеративної медицини. Серед цих клітин стовбурові клітини, що походять від жирової тканини, мають можливість диференціювати мезенхімальні, ектодермальні та ентодермальні лінії [55].

Так, Gold M і співавтори вважають, що гель для інтраопераційної профілактки з гіпохлоритною кислотою (HOCL) було розроблено для кращого загоєння рани, для поліпшення зовнішнього вигляду рубців і припинення свербежу й болю гіпохлоритною кислотою [56]. Гіпохлоритна кислота в гелі подібна до природної хлорноводневої кислоти, що виробляється організмом людини [57]. Гель із HOCL і рідкі продукти, що містяться в HOCL, не подразнюють, не сенсибілізуються і не токсичні для шкіри. Гель для профілактики рубців із HOCL мав кращий результат, ніж силіконовий гель,

обидва способи лікування добре переносились, однак дані щодо ефекту гелю з HOCL обмежені [58].

Так, Криничко Л.Р. запропонував на етапі інтраопераційної профілактики під час оперативного втручання вводити PRF-мембрану під поверхневі шари шкіри для профілактики утворення патологічних рубців [59].

1.3. Особливості постопераційної профілактики утворення патологічних рубців

Потрібно усвідомлювати, що без післяопераційної профілактики практично неможливо отримати бажаний результат – нормотрофічний рубець, тому ця проблема привертає пильну увагу.

Хірургічне висічення – традиційний метод видалення патологічних рубців [60]. Однак висічення створює нову рану і може призвести до подібного або і більшого патологічного рубця [61]. Тому хірургічне висічення не рекомендується в ролі монотерапії, оскільки воно призводить до високих показників рецидивів у межах 45-100% [62; 63]. Для кращих результатів післяопераційного хірургічного втручання хірургічне висічення часто поєднують з іншими формами профілактики й лікування, застосовуючи променеву терапію, інтралезійні ін'єкції кортикостероїдів, ін'єкції інтерферону, блеоміцину, кріотерапію, пресотерапію або з гелями на основі силікону [64-66]. Також повідомлялося про успішне використання дермальних замінників і епідермальної пластики шкіри з келоїдною ексцизією [67].

Деякі автори вважають, що хірургічний метод – це єдиний доцільний метод лікування патологічних рубців, зокрема первинна W-пластика, яка може дати приємні косметичні результати і може бути використана для того, щоб мінімізувати помітні патологічні рубці [68]. Arima і співавтори розробили свій власний протокол профілактики й лікування патологічних рубців, що складається з повної ексцизії, Z-пластики, післяопераційної допоміжної променевої терапії та післяопераційного самоконтролю ран; у даному випадку

кількість рецидивів складала лише 10,6% [69].

Для лікування патологічних рубців, залежно від їхнього розміру, анатомічного розташування, типу шкіри і віку пацієнта, можна застосовувати різноманітні методи [70]. Сюди входять лінійне закриття, висічення, W-пластика і Z-пластика. Щоб знизити ризик рецидиву патологічних рубців, хірург, який виконує ексцизію, мусить провести закриття рани без натягу. Як правило, закриття рани необхідно виконувати з мінімальним натягуванням і швами, із використанням Z-пластики, застосовуючи тришарові шви, підшкірні або фасціальні шви [71]. На остаточний результат формування рубця часто впливають досвід операційного хірурга і техніка, яку він використовує, а також активна участь пацієнтів у догляді за ранами [70]. Інші автори для профілактики й лікування гіпертрофічних рубців застосовують багато нехірургічних методів лікування – одяг під тиском, силіконові матеріали, кортикостероїди, лазер і кріотерапію [72; 73-75].

Починаючи з 1980-х років, стали використовувати засоби на основі силікону для профілактики й лікування келоїдних і гіпертрофічних рубців, при цьому силіконовий гель або силіконовий гелевий шар вважають першочерговою профілактикою для запобігання утворенню патологічних рубців [76; 77]. Силіконові матеріали для медичного застосування поділяють на на такі типи: гель, гелева накладка, креми, спреї, гелева подушка і рідина. Ефективність гелю й гелевих накладок підтверджується попередніми дослідженнями [76; 78; 79]. Точний механізм дії силіконових виробів остаточно не з'ясовано, але вчені вважають, що вони посилюють гідратацію і створюють оклюзійне середовище [80], яке впливає на регуляцію фібробластів і зменшує синтез колагену [81]. Дослідження показали, що сприятлива дія силіконових гелевих листів впливає на послаблення болю і свербіння. Силіконово-гелеві покриття рекомендують наносити з двох тижнів після первинної обробки рани протягом 12–24 годин, потім протягом 2-3 місяців [82; 83].

У теорії місцевий силіконовий гель може запобігти утворенню патологічних рубців, обмежуючи розтягнення шкіри під час загоєння рани [84].

Є несуттєві докази того, що силіконовий гель може запобігти утворенню келоїдних рубців [85]. Atkinson і співавтори підтримували вплив фіксуючої гелевої стрічки для профілактики гіпертрофічних рубців [86]. Hassanpour S. E. і співавтори перерахували можливі механізми покриття силіконовим еластомером при обробці рубців, зокрема підвищену температуру, підвищену гідратацію і напругу кисню, пряму дію силіконового гелю, поляризований електричний заряд, що викликає усадку рубців, та імунологічні ефекти, які модулюють фіброгенний цитокін [87]. Дослідження Reish і Eriksson's припускають, що оклюзія і гідратація вочевидь є механізмами терапевтичної дії силіконового гелевого покриття, а не притаманними силікону властивостями [88]. Однак жодного чіткого механізму не визначено. Таким чином обмеження розтягування шкіри, оклюзії та гідратації може пояснити профілактичний ефект силіконового гелевого покриття при аномальних рубцях.

Мета-аналіз O'Brien і Jones повідомив про слабкі докази переваг силіконового гелевого покриття для профілактики патологічних рубців у людей із високим ризиком, але низька якість включених досліджень, які він проводив, означає, що залишається великий обсяг невизначеності [89]. Щоб допомогти подолати цю невизначеність, автори провели пошук у базах даних і включили дослідження, які тестували силіконовий гель і силіконово-гелевий пластир як засоби профілактики [90]. Однак аналіз підгруп, який виконували вчені, також проводився для вивчення можливих розбіжностей в ефективності силіконового гелю й силіконового гелевого покриття для профілактики гіпертрофічних рубців у різних групах ризику і типах ран.

Lars Steinstraesser і співавтори поєднали силіконовий гель і терапію під тиском і довели, що дана методика в поєднанні покращує пігментацію краще, ніж просто терапія під тиском. Ефективність силіконового гелю й силіконового гелевого листа в поєднанні з компресійною терапією, за оцінкою POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Score), була кращою, ніж лише компресійна терапія, у деяких аспектах. Статистично значущі розбіжності було виявлено щодо товщини рубця й нерівномірності після комбінованих методів

застосування терапії під тиском. Однак суттєвої різниці не було виявлено при порівнянні силіконового гелю із силіконовим гелевим листом. Тому ця методика потребує подальшого дослідження [91; 92].

Так, нещодавній огляд мета-аналізу й огляд Pruksapong C. виявили, що, незважаючи на те, що дослідники опублікували дані на підтвердження ефективності покриття силіконовим гелем у лікуванні та профілактиці келоїдних і гіпертрофічних рубців, було надано слабкі докази і проведено дослідження низької якості [90-93].

Отже, з огляду на відсутність суттєвих доказів, профілактика з використанням силіконових гелів потребує необхідних, добре розроблених клінічних випробувань і досліджень для кращого розуміння ефективності продуктів на основі силікону в профілактиці та лікуванні патологічних рубців.

За даними Demling RH, причиною несхожості в товщині й текстурі шкіри є співвідношення тестостерону й естрогену в чоловіків і жінок [95; 106]. Так, чоловічий епідерміс на 20% товщий за жіночий, тому що містить більше колагену і здатний зв'язувати більший об'єм вологи. Це сприяє росту чоловічої шкіри в будь-якому віці й робить її щільнішою і міцнішою, а низький рівень тестостерону призводить, навпаки, до стоншення і слабкості шкіри й погіршення загоєння ран [97; 98]. Schierle і співавт. повідомили про підвищення рівня рецепторів тестостерону в гіпертрофічних рубцях, що може пояснити помітнішу тенденцію до розвитку патологічних рубців у підлітковому віці [98; 99]. Не випадково гіпертрофічні рубці часто розпочинають формуватися з початком статевого дозрівання або під час вагітності, що лежить у основі гормонального впливу на процес загоєння ран [100; 101]. Деякі автори виявили також підвищений рівень андрогенних рецепторів у келоїдній тканині й те, що цей вид рубців сильно пов'язують із дигідротестостероном. Автори дійшли висновку, що андрогени мають певний трофічний вплив на утворення келоїдів і що інгібітори андрогенів можуть мати певний вплив на зменшення росту рубцевої тканини [102; 103]. Інтегруючи всі ці клінічні й біологічні докази, автори розробили свою ідею щодо профілактики й лікування рубців: відразу

після операції нанести гель, у складі якого наявні спіронолактон і альфа-бісаболол. Припускаючи, що тестостерон впливає на процес рубцювання, спіронолактон визнано основним компонентом рецептури в його функціонуванні як місцевого антиандрогену. Він насправді не досягає кровообігу за місцевого застосування, таким чином запобігаючи можливим небажаним системним побічним ефектам, але ці дослідження потребують додаткового вивчення [99-103].

У всіх дослідженнях є клінічні неоднорідності, які мають поглибити обізнаність при інтерпретації результатів, а продукти на основі силікону продовжують залишатися одними із зарекомендованих варіантів профілактики й лікування гіпертрофічних і келоїдних рубців [104;105].

Проводячи порівняльну характеристику динаміки клінічних змін у післяопераційних рубцевозмінених тканинах шкіри, слід зауважити, що застосування шкірного клею «Дермабонд» у інтраопераційний період скорочує термін епітелізації, сприяє оптимальному загоєнню ран і забезпечує формування естетичніших рубців, що створює оптимальний функціональний і косметичний результат [106].

Цибулевий екстракт (або екстракт часнику) використовується як місцевий засіб для зменшення утворення рубців. Він має і бактерицидні, і протизапальні властивості, які, як вважає Gauglitz GG (2013), опосередковуються за допомогою флавоноїдів кверцетину і кемпферолу, що інгібують проліферацію фібробластів і вироблення колагену [98]. У деяких дослідженнях було виявлено, що місцеве застосування цибулевого екстракту покращує зовнішній вигляд рубця, але не є ефективнішим, ніж силіконовий гель або силіконові покриття [100].

Дослідження Beuth J і співавторів показало, що після мінімум 28 днів місцевого лікування цибулевим гелем і кортикостероїдами цибулевий гель виявився значно кращим із точки зору безпечності й ефективності [107].

Дослідження Ko WJ показало, що гель екстракту цибулі ефективно зменшує об'єм рубцевої тканини [108]. Дослідження Jenwitheesuk K і

співавторів показало, що силіконові матеріали і гель цибулевого екстракту можуть покращити гіперпігментацію рубця, послабити біль і свербіж [109]. Дослідження Mustoe TA встановило, що силіконовий гель може зменшити утворення рубців і поліпшити процес загоєння [110].

Так, різні дослідження показали ефективність силіконового гелю для лікування гіпертрофічного рубця. Дослідження Chan KY і співавторів показало ефективність силікону в лікуванні хронічних рубців, крім того, в авторів є доказова база, що силіконовий гелевий лист ефективний у профілактиці гіпертрофічного розвитку рубців [111].

Результати використання силіконового гелю і цибулевого екстракту суперечили попереднім очікуванням. Гель на основі екстракту цибулі та силіконовий гель не відповідали очікуванням хірургів щодо профілактики гіпертрофічних рубців після операційних втручань. Незважаючи на те, що гель екстракту цибулі й силіконовий гель демонструють профілактичний ефект, особливо при опікових ранах, вони потребують подальших досліджень для зміцнення сукупності доказів і доведення ефективності препаратів для місцевого застосування в цілому [112].

Профілактика і лікування гіпертрофічних рубців залишаються невирішеним питанням, особливо для пластичних хірургів. Місцеві препарати привабливі терапевтичним варіантом, однак їхня ефективність у запобіганні рубцям викликає сумніви.

Для профілактики і лікування патологічних рубців можна використовувати кортикостероїди, зокрема тріамцинолон ацетонід (ТАЦ), гідрокортизону ацетат, дексаметазон і метилпреднізолон [113]. Однак із 1961 р. ТАЦ був найпоширенішим кортикостероїдом для лікування келоїдних рубців [114; 115]. Установлено, що ін'єкції ТАЦ зменшують об'єм і висоту рубця, покращують піддатливість рубців, послаблюють пов'язані з ними біль і свербіж [65], а також запобігають рецидивам [116]. Кортикостероїди мають протизапальні й антимітотичні властивості. Повідомлялося про кілька інших механізмів, за допомогою яких кортикостероїди зменшують патологічні рубці,

зокрема пригнічення росту фібробластів, ослаблення синтезу проколагену і глікозаміноглікану, зменшення ендотелію й посилення дегенерації колагену і фібробластів. Кортикостероїди інгібують експресію трансформуючого фактора росту-β (TGF-β1) та індукують апоптоз у фібробластах, інгібують фактор росту судинного ендотелію (ФРСЕ) і альфа-глобуліни, які беруть участь у процесі загоєння ран [117]. Повідомлялося, що ФРСЕ, який сприяє розвитку ангіогенезу, має високу експресію в келоїдних фібробластах порівняно з контролем, але екзогенне додавання глюкокортикоїду дексаметазону пригнічує його експресію. Крім того, експресія ФРСЕ була надмірно виражена в келоїдній тканині, що згодом зменшилася після ін'єкцій ТАЦ [118].

ТАЦ зазвичай уводять з інтервалом 4–6 тижнів, поки свербіж і симптоми, пов'язані з болем, не зменшаться. Доза ТАЦ лежить у діапазоні 10–40 мг/мл, залежно від розміру й анатомічного розташування ураження й віку пацієнта. ТАЦ застосовується або окремо як монотерапія, або в поєднанні з іншими методами лікування [119]. Частота реакції на ін'єкції кортикостероїдів клінічно варіюється, показники регресії становлять 50-100%, про які повідомляється через рік, а частота рецидивів у межах 33-50% фіксується через п'ять років [120]. Комбінована терапія, що охоплювала хірургічне висічення з подальшим лікуванням ТАЦ, також варіювала, а частота рецидивів, як повідомлялося, становила 8-50%. Попередні клінічні дослідження, де ТАЦ застосовували окремо, повідомляли про ефективність і хороший клінічний результат при цьому лікуванні, зокрема зменшення висоти, довжини, ширини келоїдів, свербежу й еритеми і покращення податливості [121; 122].

Внутрішньовенні ін'єкції стероїдів можуть спричинити кілька несприятливих побічних ефектів, таких як телеангіектазія, атрофія, стероїдні вугрі, пігментні зміни, некроз, виразки і системні побічні ефекти [120]. Буває також сильний біль, пов'язаний із внутрішньошкірними ін'єкціями кортикостероїдів, який можна послабити введенням місцевого анестетика лідокаїну для контролю болю [123]. Але повідомляється, що побічні ефекти зменшуються при застосуванні інтралезійного ТАЦ у поєднанні з 5-ФУ [52;

124].

Ботулотоксин типу А (ВТХА) – це нейротоксин, що виділяється бактеріями Clostridium botulinum. Уперше він був схвалений Управлінням з контролю за продуктами і ліками США (FDA) щодо косоокості та блефароспазму [125].

Так, ВТХА вперше було використано для лікування косоокості та спазму очних м'язів та інших хвороб, його широко застосовують у пластичній хірургії. Недавні дослідження показали, що ВТХА позитивно впливає на профілактику й лікування післяопераційних гіпертрофічних рубців і має певний вплив на келоїдні рубці, але механізм дії цього препарату ще повністю не з'ясовано, хоча вчені вважають, що це може бути пов'язано з хіміоденервацією (припинення проведення нервових імпульсів за допомогою медикаментів) [126-128]. Напруження відіграє важливу роль у загоєнні ран. Механічні сигнали, що генеруються при натягуванні з обох боків рани, можуть впливати на рух і скорочення фібробластів, експресію колагену I типу і перетворення від фібробластів до міофібробластів [129]. Однак N-кінець легкого ланцюга ВТХА має активну металопротеїназу цинку, яка може зменшити асоційований із синаптосомою білок 25 кДа (SNAP-25) і запобігти викиду ацетилхоліну в синаптичну щілину, викликаючи тим самим "хіміоденервацію". Зниження рівня напруження з обох боків рани впливає на морфологію рубця [130]. Крім того, деякі дані свідчать про те, що ВТХА може впливати на утворення рубців, зменшуючи проліферацію фібробластів і експресію TGF-β, а також зміну процесів осадження і ремоделювання колагену [131].

Zelken J і співавтори вважають взаємозв'язок між напрямком рани і лінією натягу шкіри важливим фактором, що впливає на формування рубців, а ефект ВТХА був очевиднішим, коли напрямок рани був перпендикулярним напрямку натягування шкіри [132].

Загалом ін'єкцію ВТХА вважають безпечним і ефективним методом профілактики й лікування післяопераційного рубця, але операційні стандарти різних клінічних досліджень у наш час не повністю уніфіковані, також

останніми роками час від часу повідомлялося про ускладнення від застосування ВТХА в лікуванні гіпертрофічних і келоїдних рубців. Ефективність препарату все ще потребує подальшої всебічної оцінки, тому що наявні й побічні ефекти його застосування. Десять із 18 досліджень повідомляли про побічні реакції. Окрім болю, свербежу і легкого болю в місці ін'єкції, було 2 випадки птозу, 1 випадок асиметрії обличчя, 1 випадок асиметрії брови, 1 випадок виникнення абсцесу й 1 випадок ішемії [133-141].

Мітоміцин С – це природна сполука, виділена з видів Streptomyces, яка діє на зшивання ДНК, запобігаючи реплікації ДНК і, отже, розмноження клітин. Її застосовували місцево і внутрішньовенно як хіміотерапевтичний засіб. Наявні дані про мітоміцин С дуже обмежені. У випадку з двома пацієнтами виявлено зменшення розміру і висоти келоїдів після лікування висіченням після гоління, місцевого застосування мітоміцину С і променевої терапії було досягнуто без рецидивів із дворічним спостереженням. Однак інше дослідження показало погіршення келоїду і розвиток виразки після лікування внутрішньолезіональним мітоміцином С. Загалом недостатньо доказів якості для надання рекомендації щодо застосування мітоміцину С у лікуванні рубців [102].

Chen і співавтори вважають, що в післяопераційний період найважливішими аспектами, які слід ураховувати, є підтримка вологи, запобігання інфікуванню і зменшення запалення післяопераційної рани. За всіма цими аспектами потрібно стежити, поки рана гоїться. Вологість можна підтримувати за допомогою оклюзійної пов'язки або намащення маззю. Найчастіше використовують мазь із антибіотиком, яку наносять на післяопераційний розріз, оскільки це не тільки дає змогу підтримувати вологу, а й допомагає запобігти зараженню рани. Слід зауважити, що тривалого використання мазі з антибіотиком треба уникати, оскільки це може призвести до подразнення і запалення шкіри. Підтримання післяопераційної рани в чистоті, регулярне видалення будь-якої крові або кірок можуть додатково допомогти поліпшити загоєння шкіри [45].

Іміквімод 5% крем – це модифікатор імунної відповіді, який стимулює інтерферон до збільшення руйнування колагену, а також змінює експресію генів, пов'язаних з апоптозом. У нерандомізованих дослідженнях було встановлено деякі докази того, що використання крему знижувало швидкість рецидиву келоїдів після хірургічного висічення, особливо ураження на мочці вуха чи біля неї [142;143].

Блеоміцин – це ін'єкційний засіб, який, як вважають, інгібує синтез колагену за рахунок зниження стимуляції шляхом перетворення фактора росту бета-1 (TGF-β1). Докази терапії блеоміцином досить обмежені, у літературі є лише невеликі та варіативно розроблені дослідження. Вони свідчать про значне поліпшення висоти і консистенції гіпертрофічного рубця чи келоїду, зменшення еритеми, послаблення свербіння і болю, але вказано і на побічні ефекти, зокрема депігментацію і шкірну атрофію [138].

Інтерферон знижує синтез колагену I і III типів, одночасно створюючи антипроліферативний ефект. При ін'єкції в ураження встановлено, що інтерферон зменшує розмір келоїдів на 50% через 9 днів. Ці дані вищі в порівнянні з внутрішньолезіональною терапією кортикостероїдами. Гіпертрофічні рубці також показують хорошу реакцію на лікування інтерфероном; при введенні його тричі за тиждень установлено значне поліпшення якості й об'єму, розміру рубців; але лікування інтерфероном може викликати системні грипоподібні симптоми й місцеві запальні реакції на місці ін'єкції. Крім того, терапія інтерфероном коштує досить дорого, а наявні дані не підтверджують використання цього лікування в більшості випадків [29].

LED RL (Light-emitting diode Red Light) – профілактика рубців за допомогою світлодіодних ламп червоного світла. LED-RL є терапевтичною модальністю, що має велике значення в дерматології та може потенційно клінічно обмежувати фіброз шкіри, знижуючи активність фібробластів у шкірі й вироблення колагену. Використання світлотерапії LED-RL у ранній післяопераційний період може оптимізувати загоєння ран і запобігти надмірному рубцюванню. Результати цього дослідження можуть змінити

сучасну парадигму лікування фіброзних шкірних захворювань і допомогти лікарям безпечно використовувати цю методику для профілактики патологічних рубців [90].

Рубцевий масаж – це форма терапії під тиском, яка, як вважають, діє на прискорення дозрівання колагену і впливає на ремоделювання рубців, руйнуючи фіброзну тканину, покращуючи гнучкість і переорієнтовуючи колагенові волокна. Незважаючи на це, оскільки відомі численні схеми масажу рубців, суперечливі заходи результатів і кілька порівняльних досліджень, є лише слабкі докази, що підтверджують використання рубцевого масажу [140].

Tina S Alster стверджує, що мікронідлінг використовують не тільки в дерматології, а й для широкого спектра застосувань: для омолодження шкіри, профілактики утворення рубців, мелазму [141]. Багато публікацій висвітлюють перевагу використання мікронідлінгу для лікування рубців, ніж для будь-якого іншого стану шкіри [142-144]. Клінічне поліпшення рубців обґрунтовано гістологічними змінами шкіри. Незважаючи на те що було викладено різні протоколи мікронідлінгу, серія від 3 до 5 процедур з інтервалом від 2 до 4 тижнів, як правило, дає клінічні поліпшення в межах від 50% до 70% [145; 146]. Показано, що постакне ефективніше лікуються, ніж шрами, за допомогою кріомедицини [147]. Подібним чином інші види атрофічних рубців і опікових рубцевих контрактур, розтяжок і стриїв також було покращено за допомогою мікронідлінгу [148-151]. На відміну від повного лазерного шліфування шкіри, яке зазвичай обмежується обробкою повноцінних косметичних одиниць, можна мікронідлінгувати окремі ділянки рубців, не проводячи ліній розмежування між обробленими і необробленими зонами. Рекомендують обережно використовувати за одночасного застосування місцевих препаратів будь-якого типу під час процедури мікронідлінгу через високий ризик утворення атером. Так, у 2014 році було опублікувано дані, що в 3 пацієнтів після процедур мікронідлінгу з використанням вітаміну С виявляли новоутвори на шкірі [153].

Також для профілактики рубців використовують лазерну терапію. Хоча докази щодо ефективності лазерного лікування хірургічних рубців,

гіпертрофічних рубців і келоїдів дещо змішані, але в цілому показують хороші результати. Багаторазові дослідження повідомляють про значне поліпшення товщини рубців при правильно заданій програмі, але лазерна терапія залишається варіантом лікування другої ланки [104; 159].

Абляційне фракційне лазерне шліфування вуглекислим газом (діоксид вуглецю) (AF CO_2) – це добре зарекомендована методика лікування рубців і патологічних рубців. Однак щодо процедури є обмежений консенсус і керівні принципи, такі як план лікування, ефективність і безпека. Методика використання CO_2 у поєднанні з лазером добре зарекомендувала себе ефективним лікуванням атрофічних рубців. Лазер при довжині хвилі 10 600 нм поглинається водою в тканини [160]. Завдяки контрольованому нагріванню шкіри традиційний CO_2 лазер може усунути фрагментований колагенматрикс і сприяти виробленню нового колагену, а згодом поліпшити зовнішній вигляд рубців [161]. Однак ця процедура пов'язана з високим ризиком ускладнень і з побічними ефектами, такими як тривале відновлення після даної процедури, еритеми, рубці, гіпопігментація і гіперпігментація, особливо не рекомендують використовувати для пацієнтів із темним фототипом шкіри [162; 163].

На думку Gawdat і співавторів, застосування збагаченої тромбоцитами плазми разом із абляційним фракційним лазером діоксиду вуглецю дало кращий результат, а оброблені ділянки мали кращий зовнішній вигляд під час загоєння рани, ніж після монотерапії лазером [164; 165]. Актуальне застосування стовбурових клітин, отриманих із жиру, також забезпечило підвищення ефективності лікування AF CO_2 атрофічних післявугрових рубців [166].

Фракційний фототермоліз (FP) – нова техніка для профілактики рубців і омолодження шкіри, мета якої полягає в тому, що потрібно досягти однорідного термічного ушкодження на певній глибині всередині шкіри. Саме FP створює мікроскопічні термічні рани, які називаються мікроскопічною тепловою зоною [167]. За даними авторів, профілактика й лікування за допомогою абляційного фракційного вуглекислого лазера + CO2 у поєднані з

системою FP ефективніші й безпечніші для профілактики рубців. Вчені вважають, що ця методика може забезпечити швидку реепітелізацію з навколишніх неушкоджених тканин, що сприяє швидшому відновленню, зниженню вірогідності побічних ефектів у профілактиці й лікуванні патологічних рубців [168].

Yoon і співавтори використовували ізотретиноїн (10 мг / добу). Ця методика також була підтверджена як безпечна й ефективна для профілактики і лікування рубців у поєднанні з фракційною лазерною терапією [169]. Kim and Cho's застосовували ізотретиноїн 10-40 мг / добу одночасно з AF CO_2. Автори стверджують, що абляційна фракційна лазерна профілактика й лікування рубців і вугрів безпечні, але накопичена доза ізотретиноїну має бути не більшою ніж від 39 до 248 мг / кг [170]. Ураховуючи те, що профілактика й лікування рубців є тривалим процесом і вимагають поєднання процедур, ця методика могла б значно поліпшити якість життя пацієнтів, але вона протипоказана пацієнтам зі слабким імунітетом і пацієнтам, які хворіють на цукровий діабет [171].

1.4. Вплив хронотипу людини на загоєння рани і на репаративні функції організму в цілому

Для визначення індивідуальних особливостей організації добових ритмів було запропоновано термін «хронотип», який стає дедалі популярнішим у дослідженнях [172] у сфері медицини. Згідно з аналізом даних літератури біологічний ритм впливає не тільки на психічний стан [173], ожиріння, а й на стан людини і репаративні функції в цілому.

Біологічні ритми є проявом фундаментальної властивості органічного світу, забезпечують здатність людини до адаптації й виживання в навколишньому середовищі. У цьому аспекті особливий інтерес представляє функціонування організму з урахуванням його індивідуальних особливостей із точки зору організації біоритмічних процесів [174].

Так, у 1970 р. шведський психолог О. Оквіст розпочав наукове вивчення

хронотипів і запропонував опитувальник для визначення хронотипу пацієнтів. Він виділяв три різновиди хронотипу у хворих: ранковий («жайворонки»), проміжний (аритмічний, асинхронний, «голуби») і вечірній («сови») [175]. Орієнтовна частота розподілу хронотипів: 16% – ранковий тип, 20% – вечірній і 65% – аритмічний [175]. Відповідно до літературних даних різні хронотипи мають свої особливості.

Ранковий хронотип характеризується раннім пробудженням, доброю працездатністю до обіду і раннім засинанням.

Асинхронний тип прокидається на 1-2 години пізніше ранкового типу, активний протягом усього дня.

Люди вечірнього типу, якщо дозволяють умови, прокидаються пізно, повільно включаються в роботу і мало працездатні до обіду. У вечірній час активність осіб із вечірнім хронотипом зростає і вони можуть продуктивно працювати до опівночі й пізніше.

Найбільш пристосованим до сучасних соціальних умов життя є асинхронний тип. Найменш пластичні біоритми в ранкового типу, і зсув годин, особливо вечірня й нічна робота, негативно впливає на їхнє самопочуття. Вечірній тип займає проміжне становище щодо здатності адаптуватися до нового тимчасового режиму, але виявляється найкращим під час роботи в нічну зміну [176; 177].

Ruan W і співавтори стверджують, що біологічний годинник наділяє господаря тимчасовою точністю й надійною адаптацією до навколишнього середовища. Коли циркадні ритми порушені або зміщені, це впливає на зміну роботи, а також на інші фактори життя.

Через це порушення виникають несприятливі наслідки для здоров'я, підвищуються ризики різних захворювань, також порушується обмін речовин, що впливає на репаративні функції всього організму [178].

1.5. Досвід застосування кріоекстракту плаценти в практичній медицині

Кріоекстракт плаценти – це безклітинний кріоконсервований препарат сироватки плацентарної крові, який містить клітини фактора росту і біологічно активні речовини в стадії раннього онтогенезу. Клітини містять маркери CD34 і CD45 і здатні виробляти в організмі людини біологічно активні речовини протягом тривалого часу.

Відомо, що, окрім сироватки плацентарної крові, до його складу входять клітини фактора росту, інтерлейкіни, гормональні комплекси та імунокомпетентні клітини. Характерно те, що імунокомпетентні клітини містяться в плазмі плацентарної крові у вигляді завісі. Серед додаткових речовин препарат містить α-фетопротеїн і α-макроглобулін. Натепер відомо про його застосування в різних сферах медицини [179; 180].

Рєпін М. В. і співавтори з Інституту проблем кріобіології та кріомедицини НАН України запропонували лікування хронічної ниркової недостатності, яка була спричинена безповоротною втратою ваги активних нефронів, за допомогою кріоекстракту плаценти. Свої дослідження вчені проводили на щурах, результати були позитивні. Було встановлено значне збільшення товщини кори надниркових залоз і поліпшення обміну електролітів до контрольного рівня. Але одержані дані свідчать про необхідність подальших поглиблених досліджень механізмів впливу біоактивних речовин кріоекстракту плаценти на різні ланки патологічного процесу в нирках при розвитку хронічної ниркової недостатності в порівнянні з традиційними методами лікування [181].

На думку Sehgal V. N. і співавторів, використання кріоекстракту плаценти в лікуванні мелазми (набута патологія шкірного покриву, яка проявляється гіпермеланозом обличчя, що виникає внаслідок підвищеного продукування пігменту) може покращити зовнішній вигляд пацієнта, але автори вважають, що цю методику краще використовувати в поєднанні з іншими препаратами, щоб

досягти найкращого результату [182].

За даними Шепітька В. І. і співавторів, доведено, що кріоекстракт плаценти викликає протизапальну дію, впливає на нейтрофільну реакцію, стимулює макрофаги й фібробласти і цим підсилює захисно-пристосувальну функцію запалення [183].

Також є дані щодо використання цього препарату в косметологічній практиці в складі різних масок і мезотерапевтичних процедур [184].

Матеріали розділу висвітлено в таких наукових публікаціях автора:

1. Торопов ОА, Аветіков ДС, Локес КП, Стебловський ДВ, Скрипник ВМ, Прихідько РА. Використання кріоконсервованої плаценти для профілактики утворення патологічних рубців голови й шиї на інтра- і післяопераційному етапах при планових оперативних втручаннях (Огляд літератури). Український стоматологічний альманах. 2020;(2):74-80. doi:10.31718/2409-0255.2.2020.12.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика контингенту пацієнтів

Клінічні дослідження проводили на базі кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії у відділенні щелепно-лицевої хірургії КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР». Було обстежено 60 осіб, госпіталізованих на планові оперативні втручання з приводу видалення доброякісних новоутворень чи інших місцево-пластичних операцій.

У таблиці 2.1 наведено назви й кількість оперативних втручань і відсоток від загальної суми звернень.

Таблиця 2.1

Розподіл пацієнтів залежно від показань до оперативного втручання

Назва	Кількість	Відсоток
Операції з приводу видалень новоутворень щелепо-лицевої локалізації	34	56,7%
Операції з приводу дефектів і деформацій кісток щелепо-лицевої локалізації	25	41,7%
Операції з приводу висічення рубців щелепо-лицевої локалізації	1	1,6%
Усього	60	100%

Вік пацієнтів коливався в межах від 18 до 75 років. Кількість чоловіків і жінок відрізнялась: у дослідженні брали участь 36 чоловіків і 24 жінки. Розподіл пацієнтів за віком і статтю наведено в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Розподіл пацієнтів за віком і статтю

18-30 років		31-50 років		50-75 років		Усього
чоловіки	жінки	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки	
12	3	13	12	11	9	60

Ураховуючи різні способи введення екстракту кріоконсервованої плаценти, пацієнтів було умовно розподілено на дві основні клінічні групи спостереження і на одну групу контролю. До клінічної 1-ї групи ввійшло 20 пацієнтів, яким проводили ін'єкційне введення препарату кріоекстракту плаценти на інтраопераційному етапі; до 2-ї групи було включено 20 пацієнтів, яким, окрім ін'єкцій кріоекстракту плаценти, на інтраопераційному етапі проводили електрофорез у післяопераційний період. Третя група (група контролю) – це пацієнти, яких було прооперовано згідно з класичною методикою без використання допоміжних засобів профілактики.

Після розподілу осіб на клінічні групи всі пацієнти під час госпіталізації проходили анкетування з використанням тесту Хорна Остберга в модифікації С.І. Степанової (додаток Г).

Критерій для розподілу на групи за хронотипом був такий: чітко виражений ранковий або вечірній хронотип.

Так, для пацієнтів із чітко вираженим вечірнім хронотипом цей показник становив менше 41 бала, а для осіб із чітко вираженим ранковим – понад 92 бали. Дані щодо анкетування наведено в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Дані щодо анкетування за допомогою тесту Хорна Остберга в модифікації С.І. Степанової

Кількість набраних балів	Кількість осіб
1	2
34	1

Продовження таблиці 2.3

1	2
35	1
36	2
37	5
38	6
39	3
40	7
41	5
92	5
93	6
94	11
95	3

Це дало змогу розподілити 3 групи на 6 підгруп залежно від біоритму пацієнта (ранковий і вечірній хронотипи).

На момент дослідження пацієнти не мали супутніх хвороб, але за необхідності їх консультували лікарі інших профілів.

Розподіл пацієнтів на клінічні підгрупи з урахуванням біоритму наведено в таблиці 2.4.

1a підгрупа – 10 пацієнтів із ранковим хронотипом, яким на інтраопераційному етапі проводили інфільтрацію всіх шарів дерми і гіподерми перед ушиванням шкіри.

1b підгрупа – 10 осіб із вечірнім типом хронотипу, яким проведено аналогічну інтраопераційну профілактичну підготовку.

2a підгрупа – 10 пацієнтів із ранковим хронотипом, яким, окрім профілактики на інтраопераційному етапі, використовували додатково електрофорез кріоекстрактом плаценти на післяопераційному етапі.

2b підгрупа – 10 осіб – група з вечірнім хронотипом, в якій

використовували аналогічну методику профілактики.

3а підгрупа – 10 пацієнтів із ранковим хронотипом, прооперовані згідно з класичною методикою без застосування додаткових методів профілактики.

3b підгрупа – 10 пацієнтів із вечірнім типом хронотипу без застосування додаткових профілактичних методів.

Таблиця 2.4

Розподіл пацієнтів на клінічні підгрупи залежно від хронотипу

1 клінічна група (n=20)		2 клінічна група (n=20)		3 група контролю (n=20)	
Застосування ін'єкцій кріоекстракту плаценти на інтраопераційному етапі		Комбіноване застосування (ін'єкції кріоекстракту плаценти на інтра-операційному й електрофорез у післяопераційному періоді)		Стандартна методика (без використання допоміжних засобів)	
Підгрупа 1а з ранковим хроноти-пом (n=10)	Підгрупа 1b із вечірнім хроноти-пом (n=10)	Підгрупа 2а з ранковим хронотипом (n=10)	Підгрупа 2b із вечірнім хронотипом (n=10)	Підгрупа 3а з ранковим хроноти-пом (n=10)	Підгрупа 3b із вечірнім хроноти-пом (n=10)

2.2. Клінічні дослідження

Для оцінки стану загоєння рани і динаміки формування післяопераційного рубця на різних етапах використовували схему оцінки рубців, що формуються, на 90-ту, 180-ту і на 360-ту доби клінічного дослідження. Під час огляду пацієнта нами було використано шкалу клінічної оцінки рубцевозмінених тканин, розроблену й запатентовану співробітниками кафедри [185].

П-1 – Васкуляризація (0 – 2 бали);

П-2 – Пігментація (0 – 2 бали);

П-3 – Висота рубця (0 – 2 бали);

П-4 – Поверхня (0 – 2 бали);

П-5 – Щільність рубця (0 – 2 бали);

П-6 – Суб'єктивні відчуття пацієнта (свербіж) (0 – 2 бали);

П-7 – Суб'єктивні відчуття пацієнта (біль) (0 – 2 бали).

2.3. Опис авторської методики

На етапі інтраопераційної профілактики під час оперативного втручання проводиться інфільтрація всіх шарів дерми і гіподерми перед ушиванням шкіри з розрахунком 0,2 мл на $см^2$ шкіри.

На постопераційному етапі на 90-ту і 180-ту доби місцево вводиться розчин кріоконсервованої плаценти шляхом електрофорезу напругою 60В (вольт) і силою струму 0,2 мА/№3 через день.

2.4. Методики молекулярно-біологічних досліджень

Експресію генів циркадного годинника досліджували за допомогою відбору біозразка шкіри і гіподерми з рани перед її вшиванням.

Після взяття матеріалу його негайно занурювали в РНК стабілізуючий розчин («ThermoFisher», USA) кімнатної температури. Взяті й стабілізовані зразки зберігали при t від -15 до -20 °С для подальших досліджень.

Рівень експресії мРНК генів *Bmal1*, *Clock*, *Per1* і *Cry1* у біозразках шкіри й гіподерми визначали методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі "реального часу" (Real-time PCR).

Загальну РНК виділяли з біологічного зразка за допомогою набору реагентів для виділення й очищення РНК («QIAGEN», Німеччина). Для отримання кДНК використовували набір реагентів для проведення реакції зворотної транскрипції («QIAGEN», Німеччина). ПЛР у реальному часі проводили на «CFX96TM Real-Time PCR Detection System» («BioRad», США) за використання «SYBR Green I. QuantiTec®SYBR-Green I PCR Kit»

(«QIAGEN», Німеччина).

2.5. Методики біохімічних досліджень

Уміст малонового діальдегіду в гомогенаті рубця, що формується, визначали за допомогою методу, який ґрунтується на реакції МДА з тіобарбітуровою кислотою при високій температурі в кислому середовищі з утворенням триметинового комплексу [186].

Активність СОД визначали в отриманому супернатанті за методикою Чеварі С. і співавторів. Принцип методу ґрунтується на здатності ферменту інгібувати відновлення нітротетразолію синього і конкурувати з нітросинім тетразолієм за супероксидні аніони, які утворюються внаслідок аеробної взаємодії відновленої форми нікотинамідаденіннуклеотиду з феназинметасульфатом [187].

Активність каталази в гомогенатах рубцевозмінених тканин визначали методом Королюк М.А. Принцип методу базується на здатності пероксиду водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс, інтенсивність якого обернено пропорційна активності каталази в досліджуваному субстраті [188].

Активність еластази визначали методом Левицького і співавторів. Активність ферменту оцінювали за ступенем гідролізу синтетичного субстрату N-tBOC-L-alanina-p-nitrophenyl ester (BOC) [189].

Для визначення вільного гідроксипроліну використовували метод окислення гідроксипроліну хлораміном Б і конденсації продукту окислення з парадиметиламінобензальдегідом. Уміст ВГП розраховується за калібрувальним графіком [190].

2.6. Статистична обробка результатів власних досліджень

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

Статистичний аналіз параметричним методом виконували з використанням t-критерію Стьюдента [191]. Розраховували середні арифметичні величини, середню квадратичну (M), середнє квадратичне відхилення (сигма Σ), середнє квадратичної помилки (m), критерії вірогідності (t). Розбіжності враховували за вірогідності при $p \leq 0,05$. Статистичні результати, для яких імовірність помилки була меншою ніж 5% ($p \leq 0,05$), вважалися достовірними.

Математичну обробку отриманих даних виконували з використанням програми «Microsoft Excel».

Показники щодо експресії генів у часових проміжках з урахуванням циркадного ритму отримано за допомогою повторних вимірювань ANOVA з поправкою Бонферроні з обчисленням шляхом дисперсійного аналізу і тесту Бонферроні з використанням програмного забезпечення «GraphPad Prism 5.0» (США).

Матеріали розділу висвітлено в таких наукових публікаціях автора:

1. Аветіков ДС, Локес КП, Торопов ОА, Кравченко СБ, заявник; Полтавський державний медичний університет, власник технології. Технологія клінічної оцінки регенеративних процесів в операційних ранах після планових втручань. Реєстраційна картка технології ДРН 0621U000076, № НДДКР 0119U102862, УДК: 616-089; 617.5, 616-001.4-089; дата реєстрації 01.10.2021.

2. Полтавський державний медичний університет, заявник та власник технології. Технологія профілактики утворення післяопераційних рубців у пацієнтів з ранковим типом хронотипу на інтраопераційному етапі за допомогою використання кріоекстракту плаценти. Реєстраційна картка технології ДРН 0621U000090, № НДДКР 0120U101151, УДК: 616-089; 617.5, 616.5-003.92-085-089; дата реєстрації 11.11.2021.

РОЗДІЛ 3
РІВЕНЬ ЕКСПРЕСІЇ МАТРИЧНОЇ РНК ГЕНІВ ПЕРИФЕРИЧНОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО ГОДИННИКА *Clock, Bmal1, Per1, Cry1* У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ОПЕРАЦІЙНИМИ ВТРУЧАННЯМИ В ДІЛЯНКАХ ГОЛОВИ ТА ШИЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ХРОНОТИПУ

Відповідно до поставлених завдань нами було досліджено рівень експресії матричної РНК генів периферичного молекулярного годинника, що належать до позитивної ланки регуляції (*Clock, Bmal1),* і генів периферичного молекулярного годинника, що належать до негативної ланки регуляції (*Per1, Cry1),* у пацієнтів з оперативним втручанням у ділянках голови та шиї з ранковим і вечірнім хронотипами, установленими за тестом Хорна-Остберга в модифікації С. І. Степанової.

Відомо, що під час загоєння ран, викликаних травмою, гени циркадних годинників сприяють реплікативному сповільненню міофібробластів. Цей процес, також відомий як старіння, є важливим для переходу від утворення рубців до їх ремоделювання і правильного дозрівання [192].

Таким чином постає питання актуальності розробки методик, які дозволять вивчати зміни експресії циркадних генів та їхнє значення в регуляції процесів загоєння ран і профілактики утворення рубців, зокрема в пацієнтів із оперативними втручаннями в ділянках голови та шиї.

Периферичний молекулярний годинник перебуває в тісному взаємозв'язку з центральним пейсмекером – супрахіазматичним ядром (СХЯ) переднього гіпоталамуса, для якого основним фактором активації є світло [193].

Ураховуючи те, що всі гени периферичного молекулярного годинника, зокрема і шкіри, мають циклічну експресію [194], було вивчено рівень експресії мРНК генів периферичного циркадного годинника *Clock, Bmal1, Per1, Cry1* шкіри в пацієнтів із оперативним втручанням у ділянках голови та шиї з

визначеним ранковим хронотипом.

Установлений рівень експресії мРНК генів *Clock, Bmal1, Per1, Cry1* шкіри в пацієнтів із оперативним втручанням у ділянках голови та шиї з ранковим хронотипом наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Показники описової статистики рівня експресії мРНК генів *Clock, Bmal1, Per1, Cry1* шкіри в пацієнтів із оперативним втручанням у ділянках голови та шиї з ранковим хронотипом

Ген	Показник $2^{-\Delta Ct}$							
	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижній квартиль	Верхній квартиль	Стандартна похибка відхилення Std. Dev	Стандартна похибка середнього
Clock	0,00067	0,00069	0,00026	0,00098	0,00052	0,00092	0,00029	0,00013
Bmal1	0,00069	0,00074	0,00035	0,00090	0,00064	0,00085	0,00022	0,00009
Per1	1,61426	1,62450	1,32000	1,87000	1,51570	1,74110	0,21089	0,05949
Cry1	0,50836	0,53590	0,32980	0,70710	0,35350	0,61550	0,16401	0,10119

Середній рівень експресії мРНК генів позитивної ланки периферичних молекулярних годинників шкіри в пацієнтів із оперативним втручанням у ділянках голови та шиї з ранковим хронотипом становив: для мРНК гена *Clock* – 0,00067 ± 0,00013 $2^{-\Delta Ct}$, для гена *Bmal1* – 0,00069 ± 0,00009 $2^{-\Delta Ct}$.

Для генів негативної ланки регуляції периферичного молекулярного годинника *Per1* і *Cry1* у цій групі пацієнтів середні показники рівня експресії мРНК було встановлено на рівні 1,61426 ± 0,05949 $2^{-\Delta Ct}$ для гена *Per1*, а для

гена *Cry1* – 0,50836 ± 0,10119 $2^{-\Delta Ct}$.

На наступному етапі досліджень було визначено баланс між позитивними регуляторами (*Bmal1, Clock)* і негативними регуляторами (*Per1, Cry1)* периферичного молекулярного годинника в пацієнтів із ранковим хронотипом.

Ритмічна експресія годинникових генів є результатом балансу між позитивними й негативними гілками петлі оберненого зв'язку, причому *Bmal1* і *Clock* належать до позитивної гілки, а *Per1*, *Per2*, *Cry1* і *Cry2* – до негативної [193; 195].

Ще одна важлива властивість циркадних генів – можливість утворювати гетеродимери. Так, гетеродимер, утворений двома основними генами циркадного годинника *Bmal1* і *Clock,* активує транскрипцію різноманітних годинникових генів і генів, експресія яких контролюється генами молекулярного годинника (Dardente & Cermakian, 2007). Загалом експресія годинникових генів і контрольованих ними генів у різних тканинах є порівняною [196]. За рахунок зв'язування гетеродимера *Bmal1/Clock* із промоторною ділянкою E-box генів білка *Per* і *Cry* викликається ритмічна експресія генів, які регулюють роботу циркадних годинників [197].

Окрім гетеродимера, утвореного генами позитивної ланки регуляції *Bmal1* і *Clock,* гетеродимери утворюються також між генами негативної ланки регуляції експресії генів периферичного молекулярного годинника *Per1* і *Cry1* [198].

З огляду на здатність генів утворювати гетеродимери, було визначено баланс співвідношень генів позитивної (*Bmal1/Clock)* і негативної (*Per1/Cry1)* ланок регуляцій експресії мРНК периферичного молекулярного годинника окремо для кожного пацієнта з оперативним втручанням у ділянках голови та шиї з ранковим хронотипом. Співвідношення експресії мРНК *Bmal1/Clock* було довільно встановлено як 1, щодо якого виражали співвідношення експресії мРНК *Per1/Cry1* (рис.3.1).

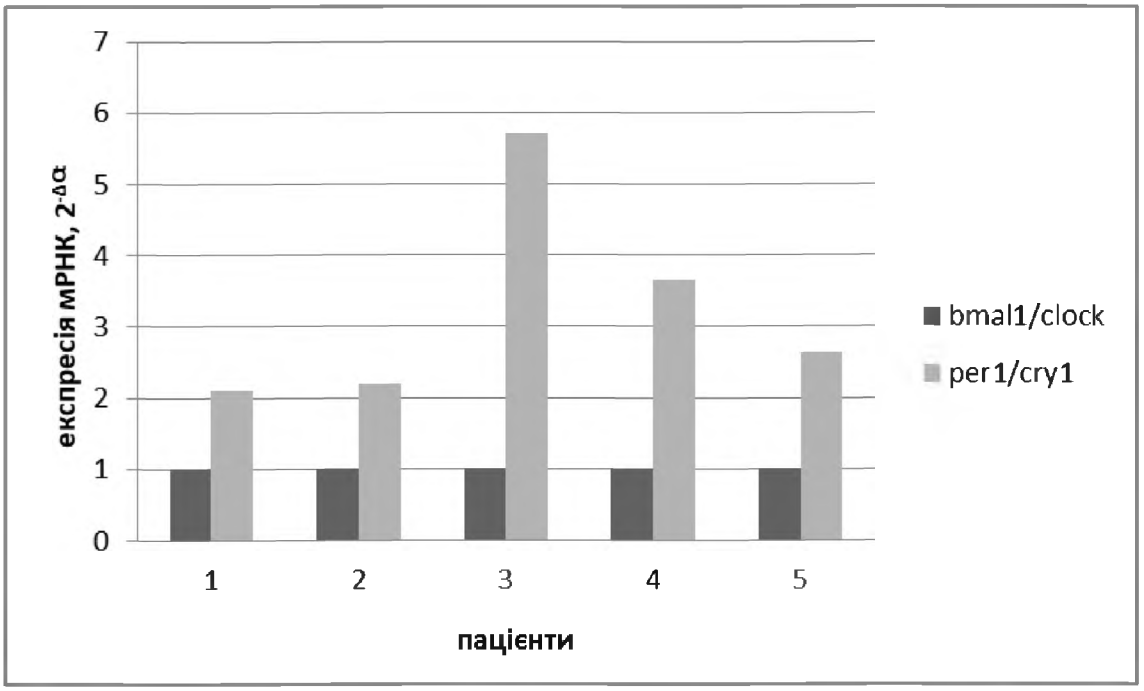


Рис. 3.1 Баланс співвідношень експресії мРНК гетеродимерів генів *Bmal1/Clock* і *Per1/Cry1* периферичного молекулярного годинника окремо для кожного пацієнта з оперативним втручанням у ділянках голови та шиї з ранковим хронотипом

Показник співвідношення експресії мРНК генів *Per1/Cry1* коливався від 2,12 до 5,72 і був вищим за співвідношення експресії мРНК генів *Bmal/Clock* для кожного пацієнта з ранковим хронотипом.

На наступному етапі дослідження було встановлено рівень експресії мРНК генів *Clock*, *Bmal1*, *Per1*, *Cry1* шкіри в пацієнтів із оперативним втручанням у ділянках голови та шиї з вечірнім хронотипом. Отримані результати представлено в таблиці 3.2.

Установлений середній рівень експресії мРНК гена *Clock* дорівнював 0,00059 ± 0,00009 $2^{-\Delta Ct}$, для гена *Bmal1* показник експресії мРНК шкіри було визначено на рівні 0,00152 ± 0,00015 $2^{-\Delta Ct}$ у пацієнтів із оперативним втручанням у ділянках голови та шиї з вечірнім хронотипом. Експресію мРНК виявлено на рівнях середніх показників: 0,54884 ± 0,05949 $2^{-\Delta Ct}$ і 0,55947 ± 0,10119 $2^{-\Delta Ct}$ відповідно для генів *Per1* і *Cry1* (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Показники описової статистики рівня експресії мРНК генів *Clock, Bmal1, Per1, Cry1* шкіри в пацієнтів із оперативним втручанням у ділянках голови та шиї з вечірнім хронотипом

Ген	Показник $2^{-\Delta Ct}$							
	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижній квартиль	Верхній квартиль	Стандартна похибка відхилення Std.Dev	Стандартна похибка середнього
Clock	0,00059	0,00056	0,00037	0,00092	0,00049	0,00060	0,00021	0,00009
Bmal1	0,00152	0,00159	0,0011	0,00195	0,00126	0,00170	0,00034	0,00015
Per1	0,54884	0,53590	0,40613	0,70710	0,43528	0,65980	0,13303	0,05949
Cry1	0,55947	0,43660	0,40610	0,93300	0,40613	0,61550	0,22627	0,10119

Також нами було визначено співвідношення рівнів експресії мРНК генів *Bmal1/Clock* і *Per1/Cry1* шкіри в пацієнтів із оперативним втручанням у ділянках голови та шиї з вечірнім хронотипом особисто для кожного пацієнта. Показники відношення *Per1/Cry1* розраховано щодо *Bmal1/Clock*, значення показників яких скориговано як 1 (рис.3.2).

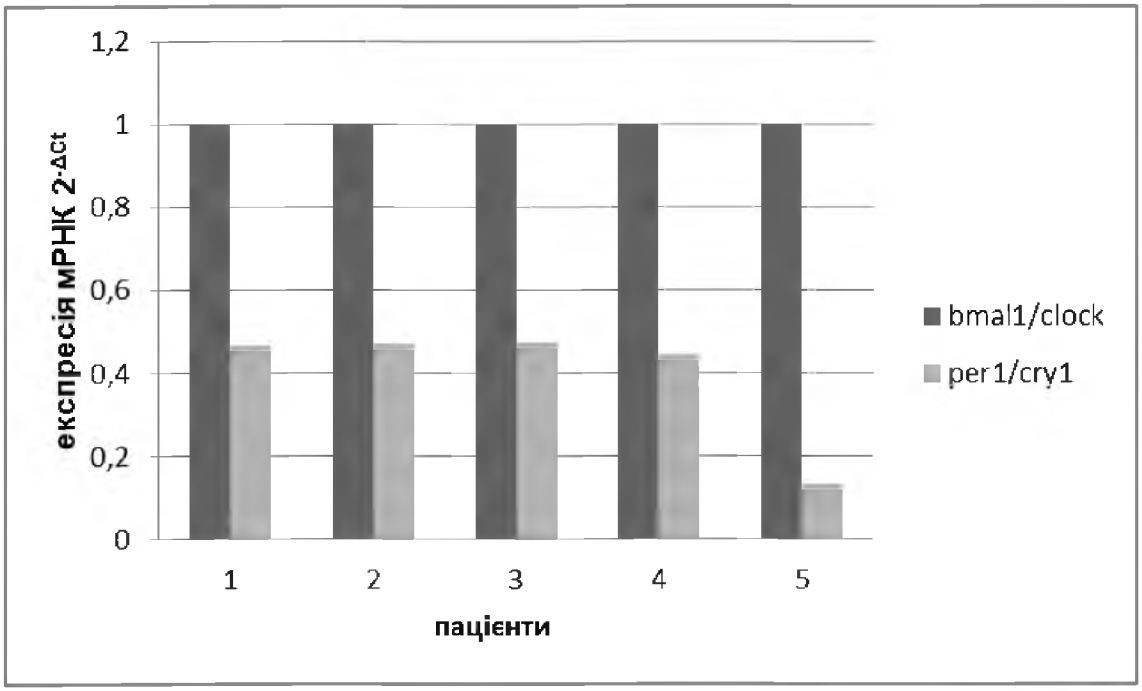


Рис. 3.2. Баланс співвідношень експресії мРНК генів *Bmal1/Clock* і *Per1/Cry1* периферичного молекулярного годинника окремо для кожного пацієнта з оперативним втручанням у ділянках голови та шиї з вечірнім хронотипом

Визначено, що співвідношення між негативними регуляторами циркадних ритмів периферичного молекулярного годинника *Per1* і *Cry1* у 80 % пацієнтів із вечірнім хронотипом коливалися від 0,44 до 0,48, тоді як у інших 20 % цей показник мав значення 0,14.

При порівнянні рівнів експресії мРНК генів *Clock, Bmal1, Per1, Cry1* пацієнтів із оперативним втручанням у ділянках голови та шиї з ранковим і вечірнім хронотипами встановлено, що рівень експресії мРНК гена *Clock* із ранковим хронотипом не мав вірогідних розбіжностей із показниками в пацієнтів із вечірнім хронотипом (p=0,60624) (табл.3.3).

Експресія мРНК гена *Bmal1* у осіб із ранковим хронотипом була достовірно нижчою в порівнянні з пацієнтами з вечірнім хронотипом (p=0,00188) (табл.3.3).

Таблиця 3.3

Порівняння рівнів експресії мРНК генів *Clock, Bmal1, Per1, Cry1* шкіри в пацієнтів із оперативним втручанням у ділянках голови та шиї з ранковим і вечірнім хронотипами

Ген	Рівень експресії, 2-ΔCt		p
	ранковий хронотип	вечірній хронотип	
Clock	0,00067 ± 0,00013	0,00059 ± 0,00009	0,60624
Bmal1	0,00069 ± 0,00009	0,00152 ± 0,00015	**0,00188**
Per1	1,61426 ± 0,05949	0,54884 ± 0,05949	**0,00001**
Cry1	0,50836 ± 0,10119	0,55947 ± 0,10119	0,67951

Примітка: p – значення, розраховане за допомого t-тесту Стьюдента.

Аналізуючи результати дослідження експресії мРНК генів негативної ланки регуляції периферичного молекулярного годинника *Per1* і *Cry1* у пацієнтів із оперативним втручанням у ділянках голови та шиї з ранковим і вечірнім хронотипами, нами визначено підвищення рівня експресії мРНК гена *Per1* у 2,94 раза в осіб із ранковим хронотипом у порівнянні з показником експресії мРНК у осіб, які мали вечірній хронотип (p=0,00001). Показники експресії мРНК гена *Cry1* не мали значних розбіжностей між пацієнтами з ранковим і вечірнім хронотипами (p= 0,67951) (табл.3.3).

Отже, при зіставленні рівнів експресії мРНК серед генів позитивної та негативної ланок регуляції периферичного молекулярного годинника між пацієнтами з ранковим і вечірнім хронотипами виявлено достовірно нижчі показники рівня експресії мРНК гена *Bmal1* і вищі показники експресії мРНК гена *Per1* у пацієнтів із ранковим хронотипом (p = 0,00188, p = 0,00001), а експресія мРНК генів *Clock* і *Cry1* не мала статистично

значущих змін (табл.3.3).

Для визначення ступеня порівнянності експресії мРНК генів *Bmal1* і *Clock* шкіри в пацієнтів із оперативним втручанням у ділянках голови та шиї між ранковим і вечірнім хронотипами загальне середнє співвідношення гетеродимера *Bmal1/Clock* при ранковому хронотипі було довільно задано як 1, а співвідношення цих генів у пацієнтів із вечірнім хронотипом було виражено щодо ранкового хронотипу (рис. 3.3).

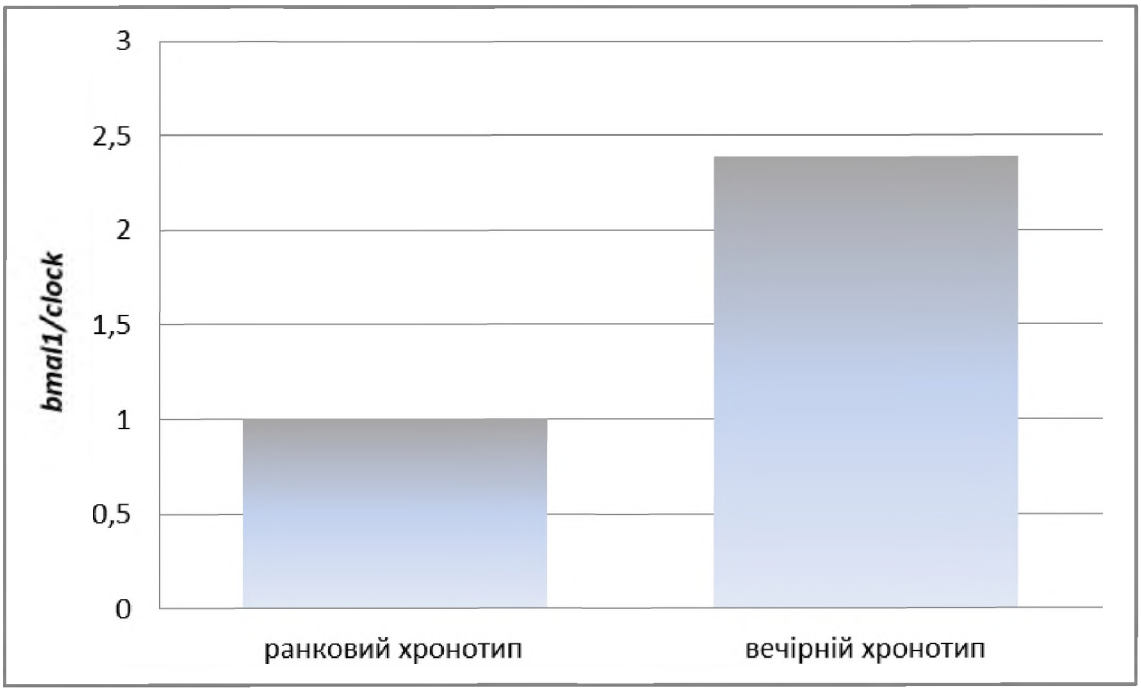


Рис. 3.3. Співвідношення рівня експресії мРНК генів *Bmal1/Clock* шкіри в пацієнтів із оперативним втручанням у ділянках голови та шиї з ранковим і вечірнім хронотипами

Виявлено, що співвідношення рівнів експресії мРНК генів *Bmal1* і *Clock* у пацієнтів із вечірнім хронотипом у 2,39 раза більше в порівнянні з пацієнтами з ранковим хронотипом.

Було проведено порівняння балансу позитивних і негативних регуляторів годинникових генів у пацієнтів із оперативними втручанням в ділянках голови та шиї. З цією метою проводили розрахунок відносного вмісту *Bmal1* або *Clock* до відносного вмісту *Per1* або *Cry1* у одному й тому ж зразку особисто для

кожного пацієнта для отримання індивідуальних співвідношень експресії годинникових генів і розрахунку загального середнього співвідношення в пацієнтів із ранковим і вечірнім хронотипами (табл.3.4).

Таблиця 3.4

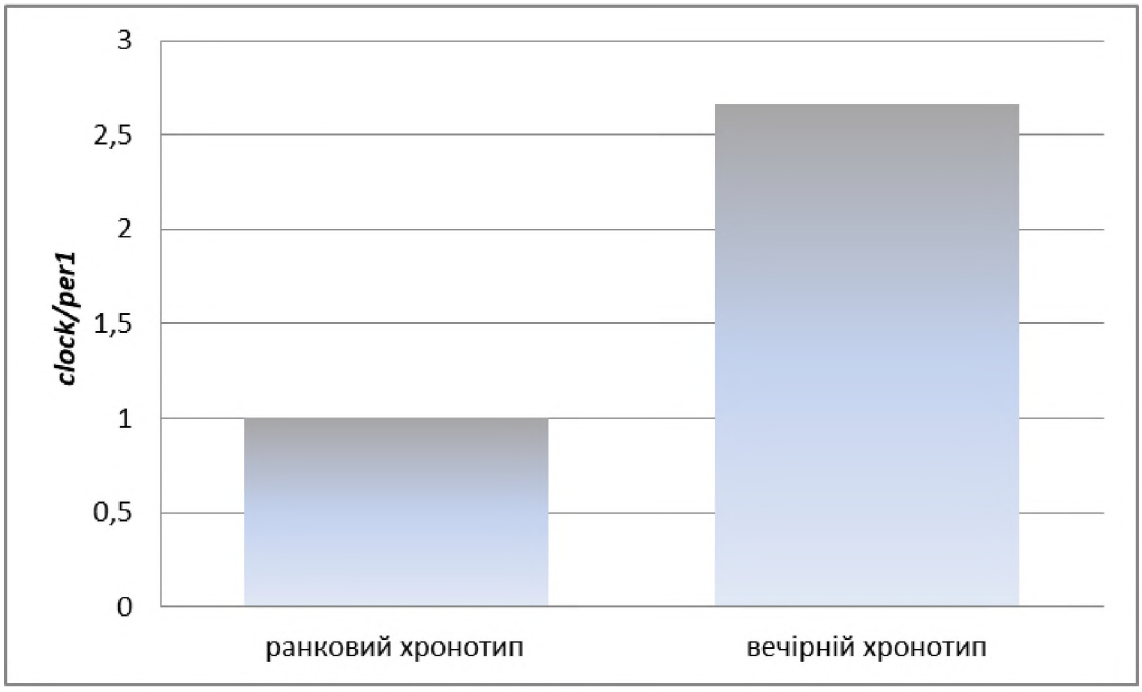
Середнє співвідношення позитивних і негативних регуляторів шкіри в пацієнтів із оперативним втручанням у ділянках голови та шиї з ранковим і вечірнім хронотипами

Співвідношення генів		
	ранковий хронотип	вечірній хронотип
Clock/Per1	0,000437	0,001162
Bmal1/Per1	0,000436	0,003008
Clock/Cry1	0,001399	0,001187
Bmal1/Cry1	0,001386	0,002892

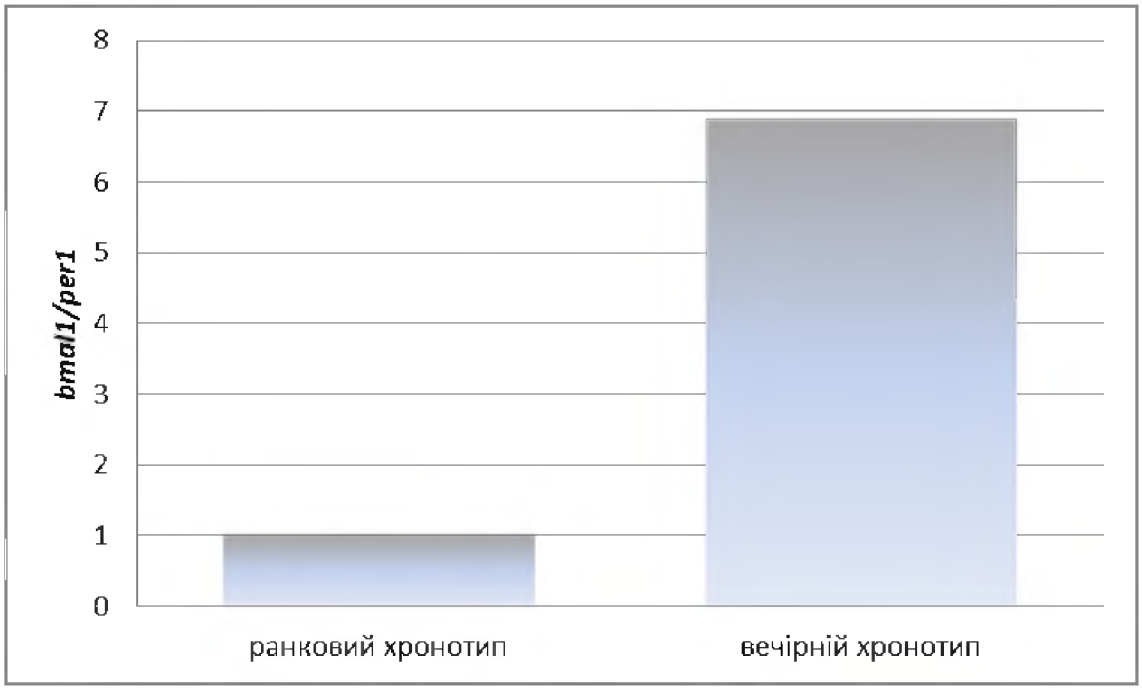
Співвідношення генів *Clock/Per1*, *Bmal1/Per1*, *Clock/Cry1*, *Bmal1/Cry1* у пацієнтів із ранковим хронотипом довільно було задано як 1, а співвідношення цих генів у пацієнтів із вечірнім хронотипом були виражені відносно ранкового хронотипу.

За результатами дослідження встановлено, що співвідношення генів *Clock/Per1* між пацієнтами з ранковим і вечірнім хронотипами відрізнялися: при вечірньому хронотипі співвідношення цих генів у 2,66 раза перевищувало їх співвідношення при ранковому хронотипі.

При порівнянні співвідношення *Bmal1/Per1* у пацієнтів із ранковим і вечірнім хронотипами показано значне збільшення показника співвідношення цих генів для вечірнього хронотипу – у 6,90 раза (рис.3.4 А, Б).



А

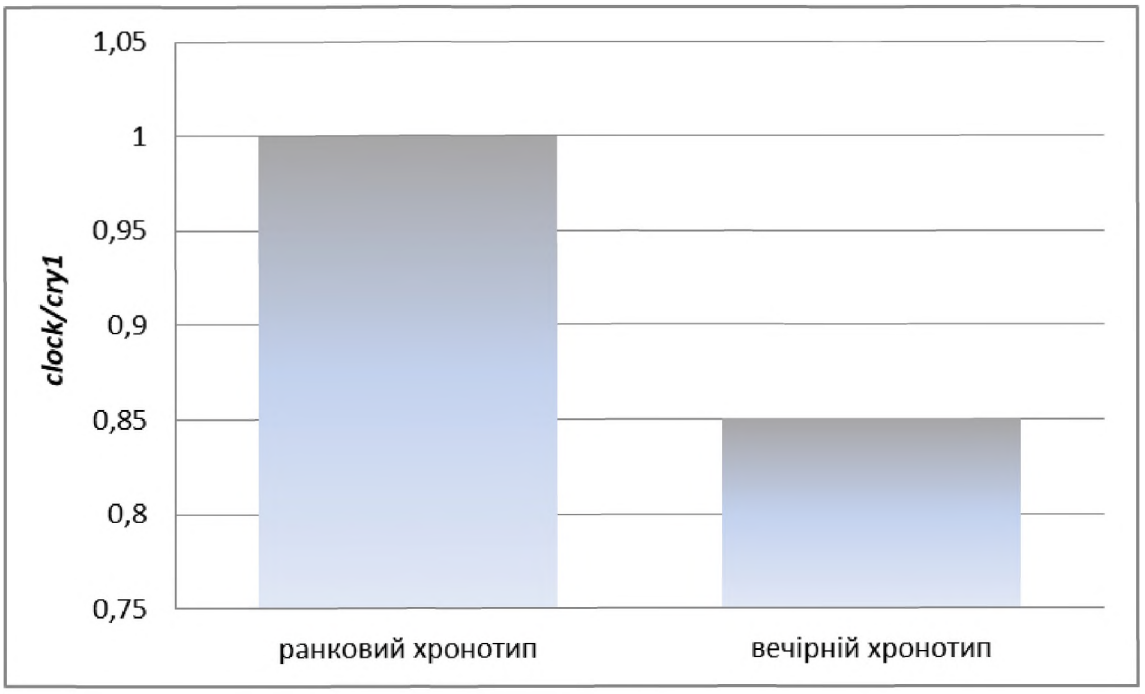


Б

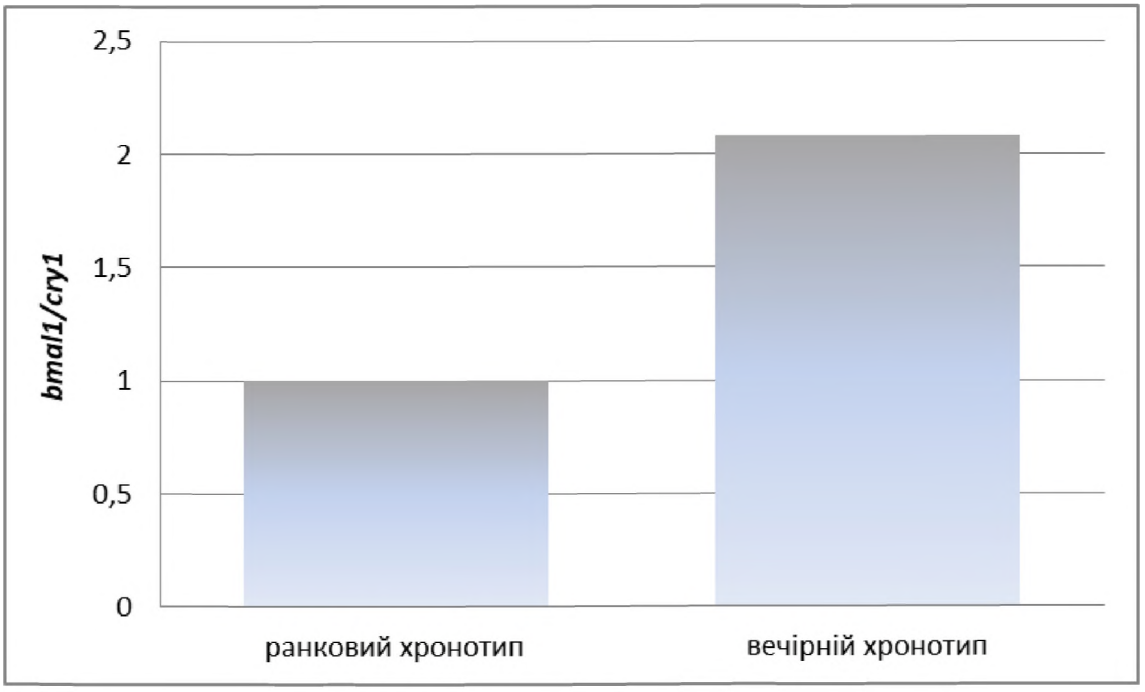
Рис. 3.4. Співвідношення генів *Clock/Per1* (А), *Bmal1/Per1* (Б) шкіри в пацієнтів із оперативним втручанням у ділянках голови та шиї з ранковим і вечірнім хронотипами

Аналіз співвідношення генів *Clock/Cry1*, *Bmal1/Cry1* із ранковим і

вечірнім хронотипами не виявив значних змін між співвідношеннями *Clock/Cry1*, значення показника яких склало 0,85 раза, і підвищення співвідношення *Bmal1/Cry1* у 2,08 раза при вечірньому хронотипі (рис.3.5 А, Б).



А



Б

Рис. 3.5. Співвідношення генів *Clock/Cry1* (А), *Bmal1/Cry1* (Б) шкіри в пацієнтів із оперативним втручанням у ділянках голови та шиї з ранковим і

вечірнім хронотипами.

Отже, порівняння співвідношень експресії генів позитивної та негативної ланок регуляції периферичного молекулярного годинника в шкірі пацієнтів із оперативним втручанням у ділянках голови та шиї з ранковим і вечірнім хронотипами показало достовірну різницю для співвідношень *Clock/Per1*, *Bmal1/Per1* і *Bmal1/Cry1* (p = 0,034780, p = 0,001887, p = 0,038253). Не було виявлено вірогідних розбіжностей при розрахунку співвідношення *Clock/Cry1* (p = 0,611310), що свідчить про переважання балансу в бік позитивної ланки регуляції годинникових генів у пацієнтів із вечірнім хронотипом і в бік негативної ланки регуляції в пацієнтів із ранковим хронотипом.

Матеріали розділу висвітлено в таких наукових публікаціях автора:

1. Toropov OA, Avetikov DS, Lokes KP, Steblovsky DV, Prikhidko R.A, Shlykova O.A et al. The influence of different types of chronotype on scar formation during the use of placental Cryoextract at the intraoperative stage. The Medical and Ecological Problems. 2021; 25(1-2):22-25. doi:10.31718/mep.2021.25.1-2.06.

РОЗДІЛ 4
ДИНАМІКА КЛІНІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ СТАНУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО РУБЦЯ, ЩО ФОРМУЄТЬСЯ, НА РІЗНИХ СТАДІЯХ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КЛАСИЧНОЇ ТА АВТОРСЬКОЇ МЕТОДИК

4.1. Динаміка клінічних показників стану післяопераційних рубців у пацієнтів із ранковим типом хронотипу за умов ін'єкційного введення препарату кріоекстракту плаценти на інтраопераційному етапі

Для 1а підгрупи на 90-ту добу були характерні такі дані: шкіра, наближена до інтактної, була у 8 пацієнтів (80,0% випадків), а помірну гіперемію рубця, що формується, мали 2 пацієнти (20,0%); ізопігментація була наявна в 7 осіб (70,0%), гіпопігментація – у 2 осіб (20,0% випадків), гіперпігментація – 1 випадок (10,0%); висота рубця над поверхнею шкіри <1 мм – 1 пацієнт (10,0% випадків), 1-2 мм спостерігалося в 6 осіб (60,0% випадків), >2 мм – у 3 випадках (30,0%). При цьому рівномірне підвищення рубця над рівнем інтактної шкіри виявлено в 9 осіб (90,0%), а нерівномірно підвищену поверхню – у 1 пацієнта (10,0%). У 7 пацієнтів (70,0% випадків) спостерігався помірно ущільнений рубець, із вираженою індурацією тканин – 2 особи (20,0%) і тільки в 1 пацієнта (10,0%) він був м'яко-еластичний. Щодо суб'єктивних відчуттів отримано такі дані: у 2 випадках (20,0%) скарги на свербіж були відсутні, а 7 осіб (70,0%) відчували легкий дискомфорт; на виражений дискомфорт скаржився 1 пацієнт (10,0%). На виражений біль скаржився 1 пацієнт (10,0%), а 9 пацієнтів (90,0%) не мали больових відчуттів.

Було проаналізовано показники 1а підгрупи на 180-ту добу після огляду. У 9 пацієнтів (90,0% випадків) – помірна гіперемія, а 1 випадок (10,0%) – зі звичайною васкуляризацією (наближеною до інтактної шкіри). Пігментація шкіри в межах норми була наявна в 9 пацієнтів (90,0%), а гіпопігментацію

виявлено в 1 пацієнта (10,0%); висота рубця над рівнем тканин у 7 випадках (70,0%) – від 1-2 мм і в 3 осіб (30,0%) – менше 1 мм; поверхня шкіри рівномірно підвищена над рівнем інтактної шкіри у 8 пацієнтів (80,0%) і наближена до інтактної шкіри у 2 випадках (20,0%). Помірно ущільнений рубець спостерігали в 7 пацієнтів (70,0%), 3 випадки (30,0%) – із м`яко-еластичним рубцем. На легкий дискомфорт (слабкий свербіж) скаржилися 7 пацієнтів (70,0%), скарги були відсутні в 3 випадах (30,0%). На 180-ту добу скарги на больові відчуття були відсутні в усіх 10 осіб (100%).

У пацієнтів 1а підгрупи на 360-ту добу ми отримали такі результати дослідження: шкіра, наближена до інтактної, – 10 осіб (100%); ізопігментацію могли спостерігати в 10 пацієнтів (100%); висота рубця над рівнем шкіри менше ніж 1 мм – у 8 випадків (80,0%), у 2 пацієнтів (20,0%) висота складала 1-2 мм; поверхня рубця в 6 випадках (60,0%) була наближена до інтактної шкіри і в 4 випадках (40,0%) була рівномірно підвищена над рівнем інтактної шкіри; помірно ущільнений рубець визначався в 4 пацієнтів (40,0%), а м'яко-еластичний спостерігали в 6 осіб (60,0%); суб`єктивні відчуття (свербіж), легкий дискомфорт або виражений дискомфорт на 360-ту добу не спостерігали в жодного пацієнта; больові відчуття були відсутні в усіх 100%.

Отримані дані клінічного дослідження 1а підгрупи представлено в таблиці 4.1.

Показник П-1: різниця між показниками на 90-ту і 180-ту доби клінічного дослідження складала 50,0% і була вдвічі менше між 180-ю і 360-ю добами, а середній показник на 360-ту добу сягав 0 значень.

Показник П-2 – пігментація шкіри – на 90-ту і 180-ту доби був менший на 25% і досяг середнього значення 0 балів на 360-ту добу.

Показник П-3 – висота рубця над поверхнею шкіри – на 180-ту добу клінічного дослідження зменшився на 41,7% у порівнянні з 90-ю добою. У пацієнтів із ранковим типом хронотипу на 360-ту добу показник відносно попереднього терміну дослідження (180-та доба) зменшився на 71,4%, суттєву різницю (83,3%) установлено між 360-ю і 90-ю добами.

Таблиця 4.1

Динаміка середніх показників протягом усього терміну спостереження в клінічній підгрупі 1а (M±m)

Показник	Клінічна підгрупа 1а (ранковий хронотип)		
	Огляд (доба)		
	90 (n=10)	180 (n=10)	360 (n=10)
П-1	0,2 ±0,13	0,1±0,1 *	0 *.**
П-2	0,4±0,22	0,1±0,1 *	0 *.**
П-3	1,2±0,2	0,7±0,15 *	0,2±0,13 *.**
П-4	1,1±0,1	0,8±0,13 *	0,4±0,16 *.**
П-5	1,1±0,1	0,7±0,15 *	0,4±0,16 *.**
П-6	0,9±0,17	0,7±0,15 *	0 *.**
П-7	0,2±0,2	0,2±0,13 *	0 *.**
Загальне середнє значення	0,7±0,16	0,4±0,13 *	0,1±0,07 *.**

Примітки:

* - $p < 0,05$ відносно 90-ї доби;

** - $p < 0,05$ відносно 180-ї доби.

Показник П-4 – поверхня рубця – у пацієнтів із ранковим типом хронотипу відносно попереднього терміну дослідження за умов використання

кріоекстракту плаценти на інтраопераційному етапі був значно менший, зокрема на 360-ту добу в порівнянні зі 180-ю добою він зменшився на 50,0%. Порівнюючи 360-ту і 90-ту доби, спостерігали достовірне зменшення досліджуваного показника на 63,6%; П-4 відрізнявся несуттєво, зменшився на 27,2% у порівнянні між 180-ю і 90-ю добами.

Показник П-5 – щільність рубця – на 180-ту добу в порівнянні з 90-ю відрізнявся, але несуттєво, зменшившись на 36,3%. Порівнюючи цей показник, значну різницю (63,6%) спостерігали між 360-ю і 90-ю добами клінічного дослідження. На 42,8% дані зменшилися відповідно 360-ї та 90-ї діб.

Показник П-6 – скарги на свербіж – у пацієнтів із ранковим хронотипом на 180-ту добу клінічного дослідження зменшився на 22,2% у порівнянні з 90-ю добою. Порівнюючи цей показник на 360-й день відносно попередніх термінів, установлено відсутність скарг у пацієнтів.

Показник П-7 – скарги на біль – у пацієнтів 1а підгрупи відносно попереднього терміну дослідження 180-ї доби в порівнянні з 90-ю не змінився, скарги на біль на 360-ту добу клінічного дослідження в порівнянні зі 180-ю і 90-ю добами були відсутні.

На 90-ту добу клінічного дослідження в 1а підгрупі сумарний показник шкали оцінювання склав 51 бал, у середньому – 5,1±0,43. На 180-ту добу він складав 31 бал (3,1±0,18), на 360-ту добу клінічного дослідження – 10 балів (1,0±0,14).

Із отриманих результатів клінічного дослідження достовірно можна стверджувати, що найкращі показники були на 360-ту добу. Порівнюючи з іншими термінами дослідження, отримали результати, які засвідчують, що середній показник у 1а підгрупі на 180-ту добу в порівнянні з 90-ю добою дослідження був менший на 39,1%.

Порівнюючи показник 90-ї та 360-ї діб, можемо стверджувати, що середній показник цієї підгрупи на 360-ту добу був менший на 80,4%. Показник на 360-ту добу також був менший на 67,7% у порівнянні зі 180-ю добою клінічного дослідження (рис.4.1).

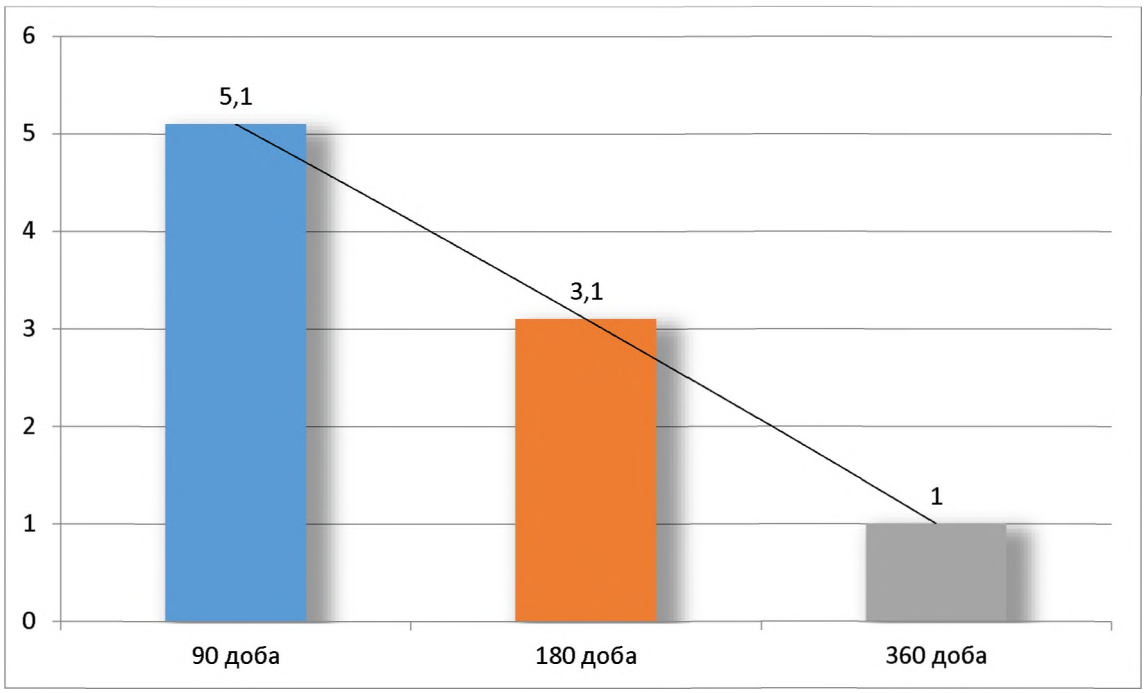


Рис. 4.1. Графік динаміки середніх показників клінічної 1а підгрупи протягом усього терміну спостереження

4.2. Динаміка клінічних показників стану післяопераційних рубців у пацієнтів із вечірнім типом хронотипу за умов ін`єкційного введення препарату кріоекстракту плаценти на інтраопераційному етапі

Оцінюючи рубець у пацієнтів 1b підгрупи на 90-ту добу, отримали такі результати: у 6 пацієнтів (60,0%) – звичайна васкуляризація (наближена до інтактної шкіри) і в 4 пацієнтів (40,0%) – помірна гіперемія. Ізопігментацію виявлено в 5 випадків (50,0%), 3 пацієнти (30,0%) мали гіпопігментацію і 2 особи (20,0%) – гіперпігментацію. Висота рубця над рівнем шкіри: у 5 випадках (50,0%) виявлено рубцевозмінені тканини від 1-2 мм і в 5 осіб (50,0%) – із висотою понад 2 мм. Поверхня рубця рівномірно підвищена над рівнем інтактної шкіри в 6 осіб (60,0%) і 4 випадки (40,0%) – із нерівномірним підвищенням над рівнем інтактної шкіри. У 7 пацієнтів (70,0%) спостерігали помірно ущільнений рубець і в 3 випадках (30,0%) – із вираженою індурацією м`яких тканин. Суб'єктивні відчуття: у 2 осіб (20,0%) свербіж був відсутній, 4 пацієнти (40,0%) відчували легкий дискомфорт, слабкий свербіж, 4 пацієнти

(40,0%) скаржилися на виражений дискомфорт. На легкі больові відчуття скаржилися 3 особи (30%), більшість – 7 пацієнтів (70,0%) – не мали жодних больових відчуттів.

Щодо 180-ї доби отримано такі дані: у 3 пацієнтів (30,0%) спостерігали помірно виражену гіперемію, у 7 випадках (70,0%) рубець був наближений до інтактної шкіри, 8 пацієнтів – із ізопігментацією (80,0%) і 2 особи (20,0%) – із гіпопігментацією.

Висота рубцевозмінених тканин над поверхнею шкіри: 9 пацієнтів (90,0%) – 1-2 мм і 1 особа (10,0%) – понад 2 мм, рівномірне підвищення рубця спостерігалося у 8 випадках (80,0%), у 2 пацієнтів (20,0%) було нерівномірне підвищення, 8 випадків (80,0%) – із помірно ущільненим рубцем, 1 особа (10,0%) – із м`яко-еластичним і в 1 пацієнта (10,0%) спостерігали виражену індурацію м`яких тканин; 2 особи (20,0%) скаржилися на виражений дискомфорт (свербіж), 6 пацієнтів (60,0%) – на слабкий свербіж та у 2 випадках (20,0%) скарги були відсутні. На больові відчуття на 180-ту добу скаржилась 1 особа (10,0%), інші 9 пацієнтів (90,0%) не мали жодних больових відчуттів.

На 360-ту добу клінічного дослідження на огляді пацієнтів отримали такі результати: із помірною гіперемією – 2 випадки (20,0%), звичайна васкуляризація – у 8 осіб (80,0%), помірна пігментація – 1 випадок (10,0%), ізопігментація – у 9 пацієнтів (90,0%); висота рубця над поверхнею шкіри: 5 пацієнтів (50,0%) –1-2 мм, інші 5 осіб (50,0%) – менше ніж 1 мм, при цьому рівномірне підвищення рубця спостерігалося в 6 випадках (60,0%), а поверхня, наближена до інтактної шкіри, – у 4 осіб (40,0%).

У 8 пацієнтів (80,0%) виявлено помірно ущільнений рубець, у 2 випадах (20,0%) – м`яко-еластичний. Щодо суб`єктивних відчуттів отримано такі дані: 2 випадки (20,0%) з легким дискомфортом, а в інших 8 випадках (80,0%) скарги були відсутні. Скарг на біль не було.

Отримані дані клінічного дослідження 1b підгрупи представлено в таблиці 4.2.

Показник П-1 на 180-ту добу був менший на 25,0% відносно 90-ї доби, на

360 добу зменшився на 50,0% відносно 90-ї доби. Незначну різницю – зменшення показника васкуляризації на 33,3% –спостерігали між 360-ю і 180-ю добами клінічного дослідження.

Показник П-2 – пігментація шкіри – на 90-ту добу був більшим на 51,7% за 180-ту добу, на 360-ту добу клінічний показник зменшився відносно 180-ї доби на 66,7% і на 85,7% – відносно 360-ї доби.

Показник П-3 – висота рубця над поверхнею шкіри – на 180-ту добу клінічного дослідження зменшився на 26,7% у порівнянні з 90-ю добою. У пацієнтів із вечірнім типом хронотипу на 360-й день цей показник відносно попереднього терміну (180-та доба) зменшився на 54,5%, різницю в 67,7% установлено між 360-ю і 90-ю добами.

Показник П-4 – поверхня рубця – у пацієнтів із вечірнім типом хронотипу відносно попереднього терміну дослідження за умов використання кріоекстракту плаценти на інтраопераційному етапі був значно менший: на 360-ту добу в порівнянні зі 180-ю добою зменшився на 50,0%; порівнюючи 360-ту і 90-ту доби, спостерігали достовірне зменшення досліджуваного показника на 57,1%; П-4 відрізнявся несуттєво в порівнянні 180-ї та 90-ї діб, зменшився на 14,2%.

Показник П-5 – щільність рубця – на 180-ту добу в порівнянні з 90-ю відрізнявся, але несуттєво, зменшившись на 23,1%. Порівнюючи цей показник, різницю (38,5%) спостерігали між 360-ю і 180-ю добами клінічного дослідження; на 20,0% він зменшився відповідно 360-ї та 180-ї діб.

Показник П-6 – скарги на свербіж – у пацієнтів із вечірнім типом хронотипу на 180-ту добу клінічного дослідження зменшився на 16,7% у порівнянні з 90-ю добою; порівнюючи 360-ту і 90-ту доби, спостерігали достовірне зменшення досліджуваного показника на 83,3% і зменшення на 80% при порівнянні 360-ї та 180-ї діб.

Таблиця 4.2

Динаміка середніх показників протягом усього терміну спостереження в клінічній підгрупі 1b (M±m)

Показник	Клінічна підгрупа 1b (вечірній хронотип)		
	Огляд (доба)		
	90 (n=10)	180 (n=10)	360 (n=10)
П-1	0,4±0,16	0,3±0,15	0,2±0,13 *.**
П-2	0,7±0,26	0,3±0,21 *	0,1±0,10 *.**
П-3	1,5±0,16	1,1±0,10 *	0,5±0,17 *.**
П-4	1,4±0,16	1,2±0,13 *	0,6±0,16 *.**
П-5	1,3±0,15	1±0,15 *	0,8±0,13 *.**
П-6	1,2±0,25	1±0,21 *	0,2±0,13 *.**
П-7	0,3±0,15	0,1±0,10 *	0 *.**
Загальне середнє значення	1±0,19	0,7±0,17 *	0,3±0,11 *.**

Примітки:

* - $p < 0,05$ відносно 90-ї доби;

** - $p < 0,05$ відносно 180-ї доби.

Показник П-7 – скарги на біль – у пацієнтів 1b підгрупи на 180-ту добу дослідження в порівнянні з 90-ю зменшився на 66,7%, скарги на біль були

відсутні на 360-ту добу клінічного дослідження в порівнянні з 180-ю і 90-ю добами.

На 90-й день клінічного дослідження в 1b підгрупі сумарний якісний показник шкали оцінювання склав 68 балів, у середньому – 6,8±0,55. На 180-ту добу він складав 49 балів (4,9±0,43), а на 360-ту добу клінічного дослідження – 24 бали (2,4±0,30).

З отриманих результатів клінічного дослідження достовірно можна стверджувати, що найкращі показники в цій підгрупі були на 360-ту добу. Порівнюючи з іншими термінами дослідження, отримали такі результати: середній показник у 1b підгрупі на 180-ту добу в порівнянні з 90-ю добою дослідження був менший на 26,5%. Порівнюючи показники між 90-ю і 360-ю добами, можемо стверджувати, що середній показник цієї підгрупи на 360-ту добу був менший на 64,7% і на 52,0% у порівнянні зі 180-ю добою клінічного дослідження (рис.4.2).

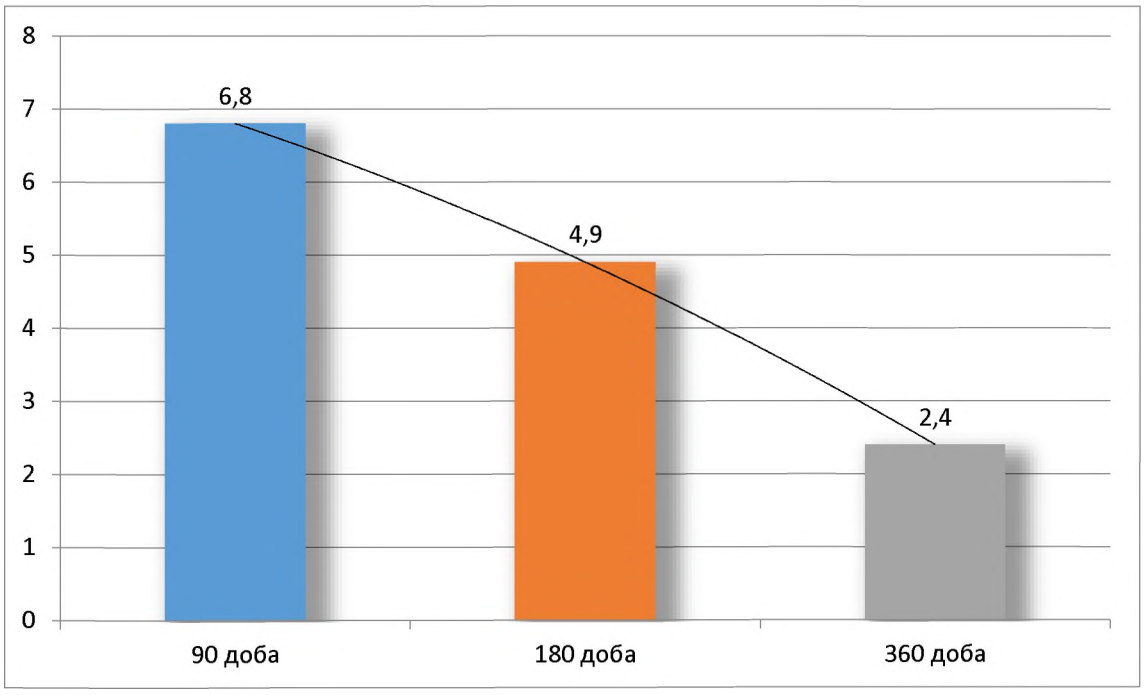


Рис. 4.2. Графік динаміки середніх показників клінічної 1b підгрупи протягом усього терміну спостереження

4.3. Динаміка клінічних показників стану післяопераційних рубців у пацієнтів із ранковим типом хронотипу за умов ін`єкційного введення препарату кріоекстракту плаценти на інтраопераційному й електрофорезу на післяопераційному етапі

Для 2а підгрупи на 90-ту добу були характерні такі дані: шкіра, наближена до інтактної, була в 9 пацієнтів (90,0%); помірну гіперемію рубця, що формується, виявлено в 1 пацієнта (10,0%); ізопігментація була наявна у 8 осіб (80,0%), гіпопігментація спостерігалася у 20,0% (2 особи); висота рубця над поверхнею шкіри <1 мм – 2 пацієнти (20,0%), від 1 до 2 мм спостерігали в 6 випадках (60,0%), >2 мм – у 2 пацієнтів (20,0%). При цьому рівномірне підвищення рубця над рівнем інтактної шкіри мали 8 осіб (80,0%), а нерівномірно підвищена поверхня була у 2 випадках (20,0%). У 7 пацієнтів (70,0%) спостерігався помірно ущільнений рубець, із вираженою індурацією тканин – у 1 особи (10,0%) та у 2 пацієнтів (20,0%) виявили м'яко-еластичний. Щодо суб`єктивних відчуттів отримано такі дані: 4 пацієнти (40,0%) не скаржилися на свербіж, 5 осіб (50,0%) відчували легкий дискомфорт, на виражений дискомфорт скаржився 1 пацієнт (10,0%). Больові відчуття були в 1 пацієнта (10,0%), інші 9 пацієнтів (90,0%) не мали больових відчуттів.

Щодо показників 2а підгрупи на 180-ту добу після огляду мали такі дані: у 10 випадках (100%) спостерігали звичайну васкуляризацію (наближену до інтактної шкіри). Пігментація шкіри в межах норми була наявна в 10 пацієнтів (100%); висота рубця над рівнем тканин: у 5 випадках (50,0%) – від 1 до 2 мм, у 5 осіб (50,0%) – менше ніж 1 мм, поверхня шкіри рівномірно підвищена над рівнем інтактної шкіри в 6 осіб (60,0%), наближена до інтактної шкіри в 4 випадках (40,0%). Помірно ущільнений рубець спостерігали в 5 пацієнтів (50,0%), 5 випадків (50,0%) – м`яко-еластичний рубець. Легкий дискомфорт (слабкий свербіж) мали 5 пацієнтів (50,0%), у інших 5 (50,0%) скарги були відсутні. На 180-ту добу скарги на больові відчуття були відсутні в усіх 10 пацієнтів (100%).

У пацієнтів 2а підгрупи на 360-ту добу ми отримали такі результати дослідження: васкуляризація, наближена до інтактної шкіри, – у 10 осіб (100%). Ізопігментацію спостерігати в 10 пацієнтів (100%). Висота рубця над рівнем шкіри: у 9 випадках (90,0%) – менше ніж 1 мм, у 1 пацієнта (10,0%) – від 1 до 2 мм. Поверхня рубця у 8 випадках (80,0%) була наближена до інтактної шкіри і у 2 випадках (20,0%) була рівномірно підвищена над рівнем інтактної шкіри. Помірно ущільнений рубець визначався у 2 пацієнтів (20,0%), а м'яко-еластичний – у 8 осіб (80,0%). Суб`єктивні відчуття, зокрема легкий дискомфорт або виражений дискомфорт, на 360-ту добу не виявлено в жодного пацієнта. Скарги на больові відчуття були відсутні.

Дані клінічного дослідження 2а підгрупи представлено в таблиці 4.3.

Показник П-1 на 180-ту і 360-ту доби клінічного дослідження не відрізнявся і мав 0 значення. Між показниками на 90-ту і 180-ту доби клінічного дослідження значної різниці не встановлено.

Показник П-2 – пігментація шкіри – на 180-ту і 90-ту доби помітно зменшився, це стосується 90-ї та 360-ї діб, а різницю між 180-ю і 360-ю добами не спостерігали.

Показник П-3 – висота рубця над поверхнею шкіри – на 180-ту добу клінічного дослідження зменшився на 50,0% у порівнянні з 90-ю добою. У пацієнтів із ранковим типом хронотипу на 360-ту добу цей показник відносно попереднього терміну дослідження (180-та доба) зменшився на 80,0%, різницю у зменшенні показника на 90,0% установлено між 360-ю і 90-ю добами.

Показник П-4 – поверхня рубця – на 180-ту добу в порівнянні з 90-ю відрізнявся, але несуттєво, зменшившись на 25,0%. Порівнюючи цей показник, значну різницю в 75,0% спостерігали між 360-ю і 90-ю добами клінічного дослідження, на 66,7% він зменшився відповідно між 360-ю і 180-ю добами.

Показник П-5 – різниця показників щільності рубця між 90-ю і 180-ю добами склала 44,4%, показник був менший на 180-ту добу дослідження. На 77,8% цей показник був менший, ніж на 360-ту добу в порівнянні з 90-ю добою, і менший на 60% у порівнянні зі 180-ю.

Показник П-6 на 180-ту був менший ніж на 28,6% відносно попереднього терміну, а на 360-ту добу сягав нульових значень у порівнянні з попередніми термінами.

Таблиця 4.3

Динаміка середніх показників протягом усього терміну спостереження в клінічній підгрупі 2а (M±m)

Показник	Клінічна підгрупа 2а (ранковий хронотип)		
	Огляд (доба)		
	90 (n=10)	180 (n=10)	360 (n=10)
П-1	0,1 ±0,1	0 *	0 *
П-2	0,2±0,13	0 *	0 *
П-3	1,0±0,21	0,5±0,17 *	0,1±0,1 *.**
П-4	0,8±0,13	0,6±0,16 *	0,2±0,13 *.**
П-5	0,9±0,18	0,5±0,17 *	0,2±0,13 *.**
П-6	0,7±0,21	0,5±0,17 *	0 *.**
П-7	0,1±0,1	0 *	0 *
Загальне середнє значення	0,5±0,15	0,4±0,13	0,1±0,36 *.**

Примітки:

* - $p < 0,05$ відносно 90-ї доби;

** - $p < 0,05$ відносно 180-ї доби.

Показник П-7: на слабкий біль на 90-ту добу скаржилися 10% пацієнтів, між 180-ю і 360-ю добами різниці не встановлено, що свідчило про відсутність виражених больових відчуттів у всіх пацієнтів.

На 90-ту добу клінічного дослідження у 2а підгрупі сумарний показник шкали оцінювання складав 38 балів, у середньому – 3,8±0,57. На 180-ту добу він складав 21 бал (2,1±0,31), а на 360-ту добу клінічного дослідження – 5 балів (0,5±0,22).

За отриманими результатами клінічного дослідження достовірно можна стверджувати, що найкращий показник у 2а підгрупи був на 360-ту добу. Порівнюючи з іншими термінами дослідження, отримали такі результати: середній показник у 2а підгрупі на 180-ту добу в порівнянні з 90-ю добою дослідження зменшився на 44,7%. Порівнюючи показник на 90-ту і 360-ту доби, можемо стверджувати, що показник цієї підгрупи до 360-ї доби зменшився на 86,8% (рис.4.3).

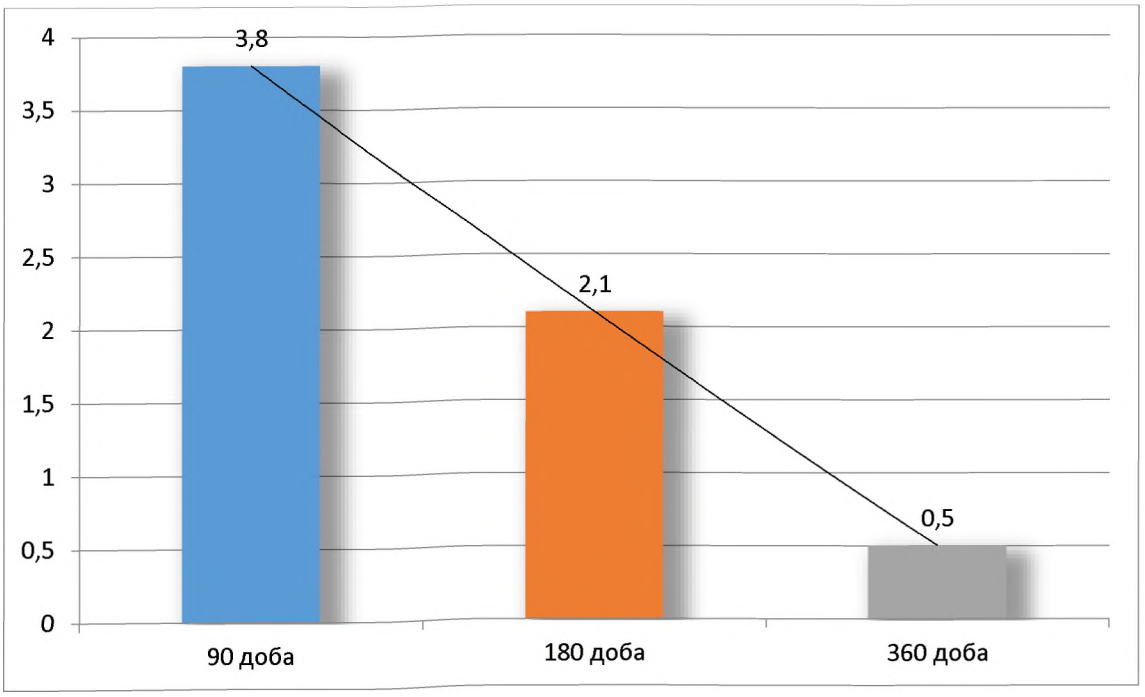


Рис. 4.3. Графік змін середніх показників клінічної 2а підгрупи протягом усього терміну спостереження

4.4. Динаміка клінічних показників стану післяопераційних рубців у пацієнтів із вечірнім типом хронотипу за умов ін`єкційного введення препарату кріоекстракту плаценти на інтраопераційному й електрофорезу на післяопераційному етапі

Оцінюючи рубець у пацієнтів 2b підгрупи на 90-ту добу, отримали такі результати: у 7 пацієнтів (70,0%) – звичайна васкуляризація (наближена до інтактної шкіри) і в 3 пацієнтів (30,0%) – помірна гіперемія. Ізопігментація – 6 випадків (60,0%), 3 пацієнти (30,0%) з гіпопігментацією й 1 особа (10,0%) з гіперпігментацією. Висота рубця над рівнем шкіри: у 7 випадках (70,0%) виявлено рубцевозмінені тканини від 1 до 2 мм, у 3 осіб (30,0%) – із висотою понад 2 мм. Поверхня рубця рівномірно підвищена над рівнем інтактної шкіри в 7 осіб (70,0%), у 3 випадках (30,0%) – нерівномірне підвищення над рівнем інтактної шкіри. У 8 пацієнтів (80,0%) спостерігали помірно ущільнений рубець, у 2 випадках (20,0%) – виражену індурацію м`яких тканин. Суб'єктивні відчуття: у 2 осіб (20,0%) свербіж був відсутній, 5 пацієнтів (50,0%) відчували легкий дискомфорт і слабкий свербіж, 3 пацієнти (30%) скаржилися на виражений дискомфорт. На легкі больові відчуття скаржилися 2 особи (20,0%), більшість – 8 пацієнтів (80,0%) – не мали жодних больових відчуттів.

На 180-ту добу в 2b підгрупі у 2 пацієнтів (20,0%) спостерігали помірно виражену гіперемію, у 8 випадках (80,0%) рубець був наближений до інтактної шкіри, 8 пацієнтів (80,0%) із ізопігментацією, у 2 випадках (20,0%) спостерігали гіпопігментацію рубцевозмінених тканин. Висота рубця над поверхнею шкіри: у 2 осіб (20,0%) – менше ніж 1 мм, у 7 пацієнтів (70,0%) – від 1 до 2 мм, 1 особа (10,0%) – понад 2 мм. Рівномірне підвищення рубця спостерігалося в 9 випадках (90,0%), у 1 пацієнта (10,0%) виявлено нерівномірне підвищення. У 9 випадках (90,0%) спостерігали помірно ущільнений рубець, була 1 особа (10,0%) із м`яко-еластичним рубцем, 1 пацієнт (10,0%) мав скарги на виражений дискомфорт (свербіж), 7 пацієнтів (70,0%) відчували слабкий свербіж, а у 2 випадках (20,0%) скарги були відсутні. На

больові відчуття на 180-ту добу пацієнти не скаржилися.

На 360-ту добу після огляду пацієнтів мали такі дані: із помірною гіперемією – 1 випадок (10,0%), звичайна васкуляризація – 9 осіб (90,0%), ізопігментація – 10 пацієнтів (100%), висота рубця над поверхнею шкіри від 1 до 2 мм – у 3 пацієнтів (30,0%), інші 7 осіб (70,0%) – менше ніж 1 мм, при цьому рівномірне підвищення рубця спостерігалося у 5 випадках (50,0%), а поверхня шкіри, наближена до інтактної, була в 5 осіб (50,0%). У 6 пацієнтів (60,0%) спостерігався помірно ущільнений рубець і в 4 випадках (40,0%) – м`яко-еластичний. Щодо суб`єктивних відчуттів отримано такі дані: 1 випадок (10,0%) із легким дискомфортом, в інших 9 випадках (90,0%) скарги були відсутні. Пацієнти цієї підгрупи на 360-ту добу на біль не скаржились.

Отримані дані клінічного дослідження 2b підгрупи представлено в таблиці 4.4.

Показник П-1: на 180-ту показник був менший ніж на 33,3% відносно 90-ї доби, на 360-ту добу зменшився на 66,7% відносно 90-ї доби, зменшення показника васкуляризації на 50,0% спостерігали між 360-ю і 180-ю добами клінічного дослідження.

Показник П-2 – пігментація шкіри – на 90-ту добу був більшим ніж на 84,6% за 180-ту добу, а на 360-ту сягав нульових значень у порівнянні з попереднім терміном.

Показник П-3 – висота рубця над поверхнею шкіри – на 180-ту добу клінічного дослідження зменшився на 10,0% у порівнянні з 90-ю добою. У пацієнтів із вечірнім типом хронотипу на 360-й день показник відносно попереднього терміну дослідження (180-та доба) зменшився на 66,7%, різницю в 70,0% установлено між 360-ю і 90-ю добами.

Показник П-4 – поверхня рубця – у пацієнтів із вечірнім типом хронотипу відносно попереднього терміну дослідження, а саме на 360-ту добу в порівнянні зі 180-ю добою, зменшився на 54,5%; порівнюючи 360-ту і 90-ту доби, спостерігали достовірне зменшення досліджуваного показника на 61,5%; П-4 в порівнянні між 180-ю і 90-ю добами зменшився на 15,3%.

Таблиця 4.4

Динаміка середніх показників протягом усього терміну спостереження в клінічній підгрупі 2b (M±m)

Показник	Клінічна підгрупа 2b (вечірній хронотип)		
	Огляд (доба)		
	90 (n=10)	180 (n=10)	360 (n=10)
П-1	0,3±0,15	0,2±0,13	0,1±0,1 *
П-2	1,3±0,15	0,2±0,13 *	0 *,**
П-3	1	0,9±0,18	0,3±0,15 *,**
П-4	1,3±0,15	1,1±0,1 *	0,5±0,17 *,**
П-5	1,2±0,13	0,9±0,1 *	0,6±0,13 *,**
П-6	1,1±0,23	0,9±0,18 *	0,1±0,1 *,**
П-7	0,2±0,13	0 *	0 *
Загальне середнє значення	0,6±0,14	0,6±0,17	0,2±0,1 *,**

Примітки:

* - $p < 0,05$ відносно 90-ї доби;

** - $p < 0,05$ відносно 180-ї доби.

Показник П-5 – щільність рубця – на 180-ту добу в порівнянні з 90-ю відрізнявся, зменшившись на 18,1%. Порівнюючи між 360-ю і 180-ю добами клінічного дослідження, спостерігали зменшення клінічного показника на 33,3% і на 50,0% відповідно 360-ї та 90-ї діб.

Показник П-6 – скарги на свербіж – у пацієнтів із вечірнім типом хронотипу на 180-ту добу клінічного дослідження зменшився на 16,7% у порівнянні з 90-ю добою. Порівнюючи 360-ту і 90-ту доби, спостерігали достовірне зменшення досліджуваного показника на 99% і зменшення на 88,9%

при порівнянні 360-ї та 180-ї діб.

Показник П-7 – скарги на біль – у пацієнтів 2b підгрупи на 180-ту добу дослідження в порівнянні з 90-ю зменшився на 66,7%, а на 360-ту добу клінічного дослідження скарги на біль були відсутні в порівнянні з 180-ю і 90-ю добами.

На 90-ту добу клінічного дослідження у 2b підгрупі сумарний показник шкали оцінювання склав 59 бали, у середньому – 5,9±0,70. На 180-ту добу – 42 бали (4,2±0,35) і на 360-ту добу клінічного дослідження – 16 балів (1,6±0,30).

Із отриманих результатів клінічного дослідження достовірно можна стверджувати, що найкращі показники в 2b підгрупі були на 360-ту добу. Порівнюючи з іншими термінами дослідження, отримали такі результати: середній показник у цій підгрупі на 180-ту добу в порівнянні з 90-ю добою дослідження був менший на 28,8%. Порівнюючи показник 90-ї та 360-ї діб, можемо стверджувати, що показник цієї групи на 360-ту добу був менший на 72,8%, та менший на 61,9% у порівнянні зі 180-ю добою клінічного дослідження (рис.4.4).

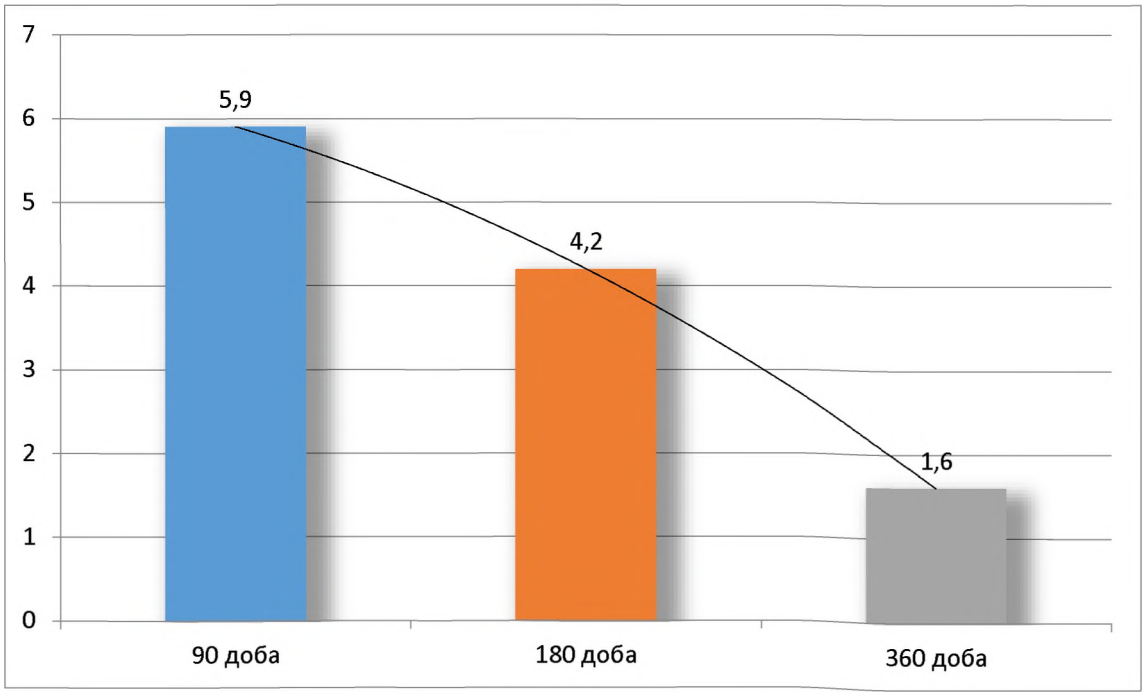


Рис. 4.4. Графік динаміки середніх показників клінічної 2b підгрупи протягом усього терміну спостереження

4.5. Динаміка клінічних показників стану післяопераційних рубців у пацієнтів із ранковим типом хронотипу за умов використання стандартної методики оперативного втручання

Для контрольної підгрупи 3а на 90-ту добу були характерні такі дані: шкіра, наближена до інтактної, була в 5 пацієнтів (50,0%), помірну гіперемію рубця, що формується, виявлено в інших 5 випадках (50,0%); ізопігментація була наявна в 3 осіб (30,0%), гіпопігментація – у 5 пацієнтів (50,0%), гіперпігментація – 2 випадки (20,0%); висота рубця над поверхнею шкіри від 1 до 2 мм була в 4 випадках (40,0%), понад 2 мм – у 6 пацієнтів (60,0%). При цьому рівномірне підвищення рубця над рівнем інтактної шкіри виявлено в 5 осіб (50,0%), нерівномірно підвищену поверхню – теж у 5 (50,0%). У 70% (7 пацієнтів) спостерігався помірно ущільнений рубець, а з вираженою індурацією тканин – у 3 осіб (30,0%).

Щодо суб`єктивних відчуттів отримано такі дані: 6 осіб (60,0%) відчували легкий дискомфорт, на виражений дискомфорт скаржилися 4 пацієнти (40,0%). На виражений біль скаржився 1 пацієнт (10,0%), 2 пацієнти (20,0%) – на слабкі больові відчуття, інші 7 осіб (70,0%) не мали больових відчуттів.

Показники 3а підгрупи на 180-ту добу після огляду були такі: 3 пацієнти (30,0%) – із помірною гіперемією, а інші 7 пацієнтів (70,0%) мали звичайну васкуляризацію, наближену до інтактної шкіри. Пігментація шкіри в межах норми була наявна в 7 випадках (70,0%), а гіпопігментацію виявлено в 3 пацієнтів (30,0%); висота рубця над рівнем тканин: у 9 випадках (90,0%) – від 1 до 2 мм, 1 особа (10,0%) – із висотою понад 2 мм, поверхня рубця рівномірно підвищена над рівнем інтактної шкіри у 8 осіб (80%) і нерівномірно підвищена у 2 випадках (20,0%).

Помірно ущільнений рубець спостерігали в 7 пацієнтів (70,0%), 1 випадок (10,0%) – м`яко-еластичний рубець і 2 особи (20,0%) – із вираженою індурацією м`яких тканин. На легкий дискомфорт (слабкий свербіж) скаржилися 9

пацієнтів (90,0%), на виражений дискомфорт – 1 особа (10,0%). На 180-ту добу скарги на больові відчуття були лише в 1 пацієнта (10,0%), інші 90% не мали жодних скарг на біль.

У пацієнтів 3а підгрупи на 360-ту добу ми отримали такі результати дослідження: шкіра, наближена до інтактної, майже в усіх – 8 осіб (80,0%) і 2 пацієнти (20,0%) – із помірною гіперемією. Ізопігментацію могли спостерігати у 8 пацієнтів (80,0%) і у 2 осіб (20,0%) – гіпопігментацію. Висота рубця над рівнем шкіри: у 4 випадках (40,0%) – менше ніж 1 мм, а в 6 пацієнтів (60,0%) – від 1 до 2 мм; поверхня рубця в 3 випадках (30,0%) була наближена до інтактної шкіри, у 7 випадках (70,0%) рівномірно підвищена над рівнем інтактної шкіри.

Помірно ущільнений рубець визначався в 9 пацієнтів (90,0%), а м'яко-еластичний спостерігали в 1 особи (10,0%). Скарги на легкий дискомфорт на 360-ту добу мали тільки 2 пацієнти (20,0%). Больові відчуття були відсутні в усіх 10 осіб (100%).

Отримані дані клінічного дослідження контрольної 3а підгрупи представлено в таблиці 4.5.

Показник П-1 на 180-ту добу клінічного дослідження зменшився на 44,0% у порівнянні з 90-ю добою. У пацієнтів із ранковим типом хронотипу на 360-ту добу показник відносно попереднього терміну дослідження (180-та доба) зменшився на 33,3%, різницю в 60,0% установлено між 360-ю і 90-ю добами.

Показник П-2 на 180-ту добу в порівнянні з 90-ю відрізнявся, зменшившись на 50,5%. Порівнюючи цей показник між 360-ю і 90-ю добами, установили значну різницю (75,0%), зменшення на 50,0% відповідно до 360-ї та 180-ї діб.

Показник П-3 – висота рубця над рівнем тканин – відносно попереднього терміну дослідження був значно меншим: на 360-ту добу в порівнянні з 180-ю добою зменшився на 45,4%; порівнюючи 360-ту і 90-ту доби, спостерігали його достовірне зменшення на 62,5% і зменшення на 31,2% у порівнянні між 180-ю і 90-ю добами.

Таблиця 4.5

Динаміка середніх показників протягом усього терміну спостереження в контрольній підгрупі 3а (Mm)

Показник	Контрольна підгрупа 3а (ранковий хронотип)		
	Огляд (доба)		
	90 (n=10)	180 (n=10)	360 (n=10)
П-1	0,5±0,17	0,3±0,15 *	0,2±0,13 *
П-2	0,8±0,25	0,4±0,16 *	0,2±0,13 *.**
П-3	1,6±0,16	1,1±0,1 *	0,6±0,16 *.**
П-4	1,5±0,17	1,2±0,13 *	0,7±0,15 *.**
П-5	1,3±0,15	1,1±0,18 *	0,9±0,1 *
П-6	1,4±0,16	1,1±0,1 *	0,2±0,13 *.**
П-7	0,4±0,22	0,1±0,1 *	0,1±0,1 *
Загальне середнє значення	1,1±0,18	0,7±0,18 *	0,4±0,12 *.**

Примітки:

* - $p < 0,05$ відносно 90-ї доби;

** - $p < 0,05$ відносно 180-ї доби.

Показник П-4 – поверхня рубця – у пацієнтів із ранковим типом хронотипу контрольної групи відносно попереднього терміну дослідження

зменшився на 41,7% на 360-ту добу в порівнянні зі 180-ю добою. Порівнюючи 360-ту і 90-ту доби, спостерігали достовірне зменшення досліджуваного показника на 53,3%; на 180-ту добу він зменшився на 41,7% відносно попереднього терміну дослідження.

Показник П-5 – щільність рубця – на 180-ту добу в порівнянні з 90-ю відрізнявся, але несуттєво, зменшившись на 15,4%. Порівнюючи цей показник, значну різницю (30,7%) спостерігали між 360-ю і 90-ю добами клінічного дослідження і незначне зменшення (на 18,1%) на 360-ту добу відносно попереднього терміну дослідження.

Показник П-6 – скарги на свербіж – у пацієнтів із ранковим типом хронотипу на 180-ту добу клінічного дослідження зменшився на 21,4% у порівнянні з 90-ю добою. Порівнюючи цей показник на 360-й день відносно попередніх термінів дослідження, установили значне зменшення (на 81,2%) відносно 180-ї доби і на 85,7% відносно 90-ї доби.

Показник П-7 – скарги на біль – у пацієнтів контрольної групи першої підгрупи на 180-ту і 360-ту доби в порівнянні з 90-ю зменшився на 75,0% і залишився однаковим у порівнянні між 360-ю і 180-ю добами.

На 90-ту добу клінічного дослідження в 3а підгрупі сумарний показник шкали оцінювання склав 76 балів, у середньому – 7,6±0,71. На 180-ту добу він складав 52 бали (5,2±0,35), а на 360-ту добу клінічного дослідження – 28 балів (2,8±0,47).

Із отриманих результатів клінічного дослідження достовірно можна стверджувати, що найкращі показники в 3а підгрупі були на 360-ту добу. Порівнюючи з іншими термінами дослідження, отримали такі результати: середній показник у цій підгрупі на 180-ту добу в порівнянні з 90-ю добою дослідження був менший на 31,5%. Порівнюючи показник 90-ї та 360-ї діб, можемо стверджувати, що показник цієї підгрупи на 360-ту добу був менший на 63,1%, а на 360-ту добу – на 46,1% у порівнянні зі 180-ю добою клінічного дослідження (рис.4.5).

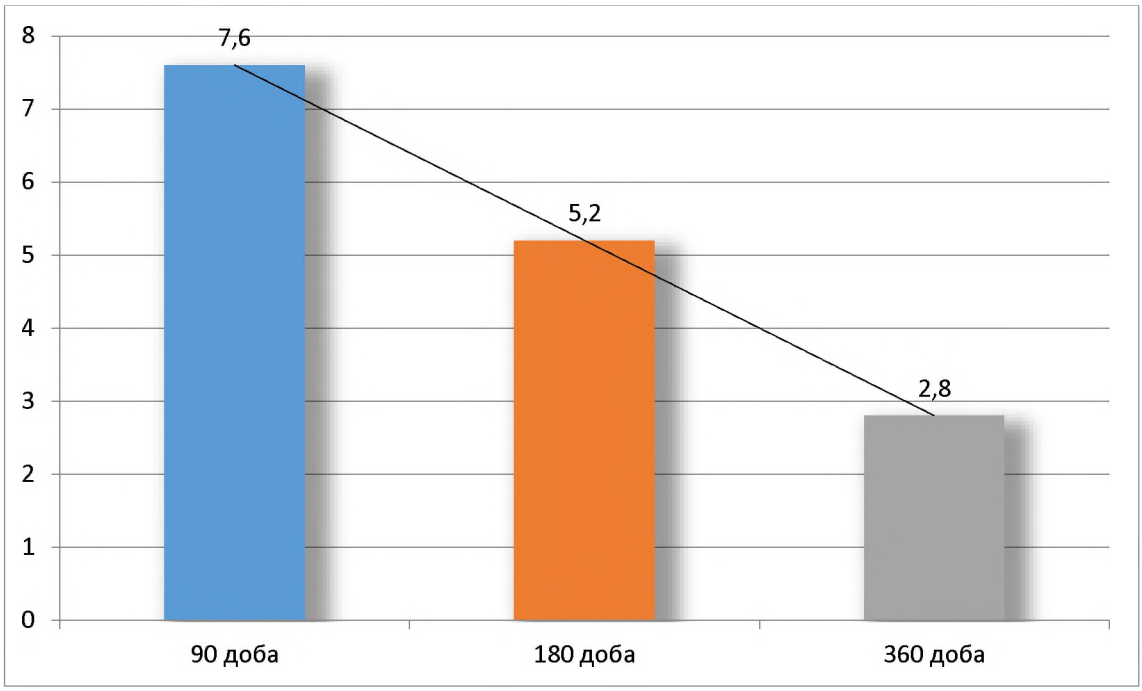


Рис. 4.5. Графік динаміки середніх показників контрольної 3а підгрупи протягом усього терміну спостереження

4.6. Динаміка клінічних показників стану післяопераційних рубців у пацієнтів із вечірнім типом хронотипу за умов використання стандартної методики оперативного втручання

Оцінивши рубець на 90-ту добу в контрольній 3b підгрупі, отримали такі результати: тільки в 1 пацієнта (10,0%) була звичайна васкуляризація (наближена до інтактної шкіри), в інших 9 пацієнтів (90,0%) – помірна гіперемія. Ізопігментація – 1 випадок (10,0%), 7 пацієнтів (70,0%) із гіпопігментацією і 2 особи (20,0%) із гіперпігментацією. Висота рубця над рівнем шкіри: у 3 випадках (30,0%) виявлено рубцевозмінені тканини від 1 до 2 мм і 7 осіб (70,0%) – із висотою понад 2 мм. Поверхня рубця рівномірно підвищена над рівнем інтактної шкіри в 3 осіб (30,0%) і 7 випадків (70,0%) – із нерівномірним підвищенням над рівнем інтактної шкіри. У 5 пацієнтів (50,0%) спостерігали помірно ущільнений рубець і 5 випадків (50,0%) – із вираженою індурацією м`яких тканин. Суб'єктивні відчуття: у 4 пацієнтів (40,0%) були скарги на легкий дискомфорт, слабкий свербіж, інші 6 (60,0%) скаржилися на

виражений дискомфорт. На легкі больові відчуття скаржилися 3 особи (30,0%), у 2 випадках (20,0%) були наявні виражені больові відчуття, 5 пацієнтів (50,0%) не мали жодних больових відчуттів.

На 180-ту добу клінічного дослідження в 5 пацієнтів (50,0%) виявлено помірно виражену гіперемію, у 5 випадках (50,0%) рубець був наближений до інтактної шкіри, 5 (50,0%) пацієнтів з ізопігментацією, гіперпігментацію спостерігали в 5 осіб (50,0%). Висота рубця над поверхнею шкіри: 7 пацієнтів (70,0%) – від 1 до 2 мм, інші 3 особи (30,0%) – понад 2 мм; рівномірне підвищення рубця було в 6 випадках (60,0%), а в 4 пацієнтів (40,0%) виявлено нерівномірне підвищення. У 8 випадках (80%) – помірно ущільнений рубець, у 2 пацієнтів (20,0%) спостерігали виражену індурацію м`яких тканин; 7 пацієнтів (70,0%) відчували слабкий свербіж, 3 особи (30,0%) скаржилися на виражений дискомфорт (свербіж). На слабкі больові відчуття на 180-ту добу скаржилися 2 особи (20,0%).

На 360-ту добу клінічного дослідження з помірною гіперемією виявлено 3 випадки (30,0%), звичайна васкуляризація була в 7 осіб (70,0%); помірна пігментація – у 3 випадках (30,0%), ізопігментація – у 7 пацієнтів (70,0%); висота рубця над поверхнею шкіри: у 8 пацієнтів (80,0%) – від 1 до 2 мм, інші 2 особи (20,0%) – менше ніж 1 мм, при цьому рівномірне підвищення рубця спостерігалося в 9 випадках (90,0%), а поверхня, наближена до інтактної шкіри, – у 1 особи (10,0%). У 9 пацієнтів (90,0%) виявлено помірно ущільнений рубець, 1 випадок (10,0%) – із вираженою індурацією м`яких тканин. Щодо суб`єктивних відчуттів отримано такі дані: 3 пацієнти (30,0%) – із легким дискомфортом, у 7 (70,0%) скарги були відсутні. Суб`єктивних відчуттів (скарги на біль) не мав жоден пацієнт.

Отримані дані клінічного дослідження 3b підгрупи представлено в таблиці 4.6.

Показник П-1 на 180-ту добу клінічного дослідження зменшився на 44,4% у порівнянні з 90-ю добою. У пацієнтів із вечірнім типом хронотипу на 360-й день показник відносно попереднього терміну дослідження (180-та доба)

зменшився на 40,0%, а різницю в 66,7% могли спостерігати між 360-ю і 90-ю добами.

Таблиця 4.6

Динаміка середніх показників протягом усього терміну спостереження в контрольній підгрупі 3b (M±m)

Показник	Контрольна підгрупа 3b (вечірній хронотип)		
	Огляд (доба)		
	90 (n=10)	180 (n=10)	360 (n=10)
П-1	0,9±0,1	0,5±0,16 *	0,3±0,15 *,**
П-2	1,1±0,17	0,5±0,16 *	0,3±0,15 *,**
П-3	1,7±0,15	1,3±0,15 *	0,8±0,13 *,**
П-4	1,7±0,15	1,4±0,16 *	0,9±0,1 *,**
П-5	1,5±0,16	1,2±0,13 *	1,1±0,1 *
П-6	1,6±0,16	1,3±0,15 *	0,3±0,15 *,**
П-7	0,7±0,26	0,5±0,13 *	0,2±0,22 *,**
Загальне середнє значення	1,1±0,19	0,7±0,18 *	0,4±0,12 *,**

Примітки:

* - $p < 0,05$ відносно 90-ї доби;

** - $p < 0,05$ відносно 180-ї доби.

Показник П-2 на 180-ту добу в порівнянні з 90-ю відрізнявся, зменшившись на 54,5%. Порівнюючи цей показник між 360-ю і 90-ю добами, спостерігали значну різницю (72,7%) і зменшення на 40% відносно 360-ї та 180-ї діб.

Показник П-3 – висота рубця над рівнем тканин – відносно попереднього терміну дослідження був значно меншим, зокрема на 360-ту добу в порівнянні зі 180-ю добою зменшився на 38,4%. Порівнюючи 360-ту і 90-ту доби, спостерігали достовірне зменшення досліджуваного показника на 52,9%; несуттєво, на 23,5%, він зменшився в порівнянні між 180-ю і 90-ю добами.

Показник П-4 – поверхня рубця – у пацієнтів 3b підгрупи відносно попереднього терміну дослідження зменшився на 35,7%. Порівнюючи 360-ту і 180-ту доби, різницю між показниками спостерігали на 360-ту і 90-ту доби – достовірне зменшення досліджуваного показника на 47,1%. П-4 відрізнявся несуттєво, зменшився на 17,6% у порівнянні між 180-ю і 90-ю добами.

Показник П-5 – щільність рубця – на 180-ту добу в порівнянні з 90-ю відрізнявся, але несуттєво, зменшившись на 20,0%. Порівнюючи цей показник, значну різницю (26,7%) спостерігали між 360-ю і 90-ю добами клінічного дослідження; на 10% показник зменшився відносно 360-ї та 180-ї діб.

Показник П-6 – скарги на свербіж – у пацієнтів із вечірнім типом хронотипу на 180-ту добу клінічного дослідження зменшився на 18,7% у порівнянні з 90-ю добою. Порівнюючи цей показник, на 360-й день відносно попереднього терміну дослідження спостерігали значне зменшення (на 76,9%) відносно 180-ї доби і на 81,2% відносно 90-ї доби.

Показник П-7 – скарги на біль – у 3b підгрупі відносно попереднього терміну дослідження 180-ї доби в порівнянні з 90-ю зменшився на 28,5%. Порівнюючи 360-ту добу клінічного дослідження з 180-ю і 90-ю, отримали дані про зменшення показника на 60,0% і 71,4% відповідно.

На 90-ту добу клінічного дослідження в контрольній 3b підгрупі сумарний показник шкали оцінювання склав 92 бали, у середньому – 9,2±0,83. На 180-ту він складав 64 бали (6,4±0,62), а на 360-ту добу клінічного

дослідження – 37 балів (3,7±0,37).

Із отриманих результатів клінічного дослідження достовірно можна стверджувати, що найкращі показники в 3b підгрупі були на 360-ту добу. Порівнюючи з іншими термінами дослідження, отримали такі результати: середній показник у контрольній 3b підгрупі на 180-ту добу в порівнянні з 90-ю добою дослідження був менший на 30,4%. Порівнюючи показник 90-ї та 360-ї діб, можемо стверджувати, що показник цієї групи на 360-ту добу був менший на 59,8% і менший на 42,2% у порівнянні з 180-ю добою клінічного дослідження (рис.4.6).

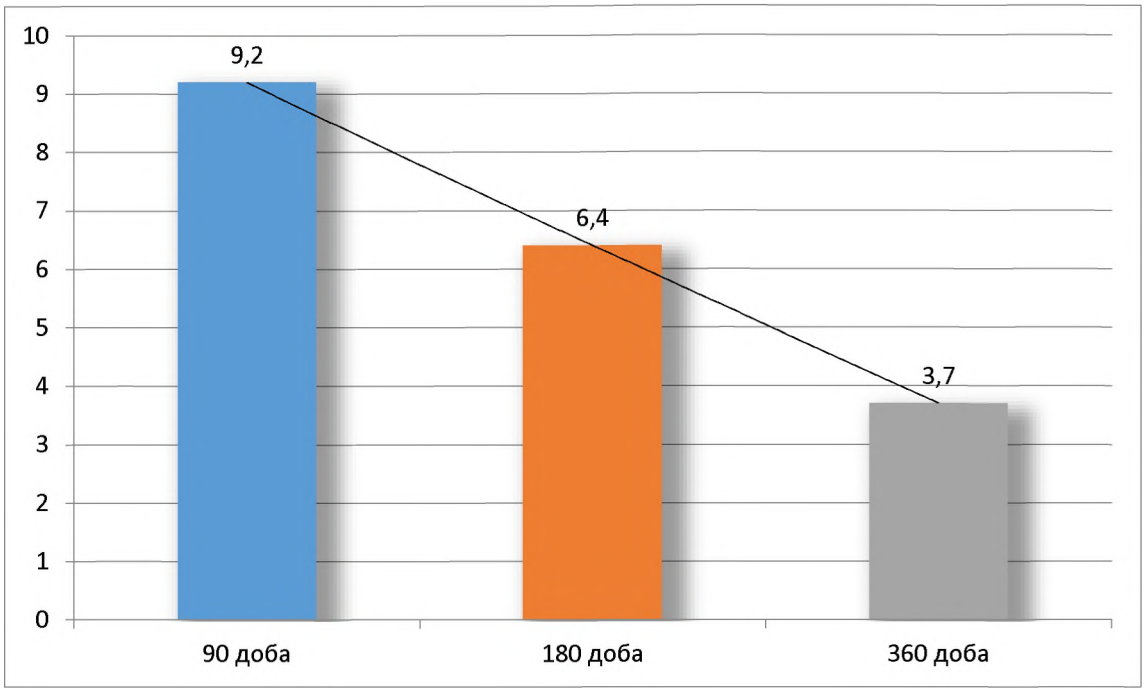


Рис. 4.6. Графік динаміки середніх показників контрольної 3b підгрупи протягом усього терміну спостереження

Матеріали розділу висвітлено в таких наукових публікаціях автора:

1. Avetikov DS, Toropov OA, Lokes KP, Voloshyna LV, Steblovskyi DV, Boyko IV, Yatsenko PI. Clinical characteristics of postoperative skin scars in patients with different circadian rhythms using the placenta Cryoextract. World of Medicine and Biology. 2021;4(78):7-11. doi:10.26724/2079-8334-2021-4-78-7-11.

2. Toropov OA, Avetikov DS, Steblovskyi DV, Lokes KP, Boyko IV.

Dependence of the formation of scar tissues of maxillofacial localization on circadian rhythms. Ukrainian Dental Almanac. 2022;(1):25-28. doi: 10.31718/2409-0255.1.2022.04.

3. Skikevych MG, Toropov OA, Voloshyna LI, Yatsenko PI, Steblovskyi DV, Boyko IV, Avetikov DS. Analysis of clinical parameters of scar tissue of the scalp and neck depending on the circadian rhythm of the patient. World of Medicine and Biology. 2022;2(80):141-146. doi: 10.26724/2079-8334-2022-2-80-141-146.

4. Voloshyna LI, Toropov OA, Boyko IV, Yatsenko PI, Steblovskyi DV, Bukhanchenko OP, Avetikov DS. Comparative characteristics of clinical indicators of the condition of scar tissue of the facial skin at different stages of the postoperative period depending on the chronotype of the person. Wiad Lek. 2022;75(6):1569-1572. doi:10.36740/WLek202206126.

5. Торопов ОА. Вплив кріоекстракту плаценти на репаративні процеси після проведення оперативних втручань щелепно-лицевої локалізації в залежності від хронотипу пацієнта. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 2022;22(3-4):142-147. doi:10.31718/2077-1096.22.3.4.142.

РОЗДІЛ 5
ДИНАМІКА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ГОМОГЕНАТУ РУБЦЯ, ЩО ФОРМУЄТЬСЯ, НА РІЗНИХ СТАДІЯХ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КЛАСИЧНОЇ ТА АВТОРСЬКОЇ МЕТОДИК

5.1. Динаміка маркерів перекисного окислення ліпідів у гомогенаті рубця, що формується, залежно від циркадних ритмів пацієнтів

Активність ферментів антиоксидантного захисту – важливий фактор, який характеризує стан шкіри, як інтактної, так і після ушкодження. Такими ферментами є супероксиддисмутаза і каталаза, активність яких у рубцевій тканині, що формується, ми визначали на 90-ту, 180-ту і 360-ту доби спостереження за пацієнтами з різними циркадними ритмами, яким було проведено планові оперативні втручання щелепно-лицевої локалізації в усіх досліджуваних групах. Також для характеристики стану перекисного окислення ліпідів у гомогенаті рубця, що формується, визначали накопичення малонового діальдегіду як продукту перекисного окислення поліненасичених жирних кислот.

Аналізуючи активність ферменту антиоксидантного захисту супероксиддисмутази на 90-ту добу після планового оперативного втручання, установлено, що за умов ін'єкційного введення кріоекстракту плаценти на тлі стандартного лікування пацієнтам ранкового хронотипу її вміст був достовірно нижчим на 16,0% відносно групи пацієнтів ранкового хронотипу (3а контрольна підгрупа), яких лікували за стандартною схемою, в аналогічний термін спостереження (табл. 5.1).

Варто зазначити, що в пацієнтів вечірнього хронотипу не встановили вірогідної різниці досліджуваного показника відносно 3b клінічної групи, яка слугувала контролем.

Таблиця 5.1

Активність супероксиддисмутази в гомогенаті шкіри рубця, що формується (Од/мг) (M±m)

Підгрупа спостереження	90-та доба	180-та доба	360-та доба
1а клінічна підгрупа (n=10)	100,6±2,88 **	86,1±2,41 *	70,4±2,14 *
1b клінічна підгрупа (n=10)	106,8±3,57	87,3±2,55 *	74,9±2,16 *
2а клінічна підгрупа (n=10)	94,5±2,92 **	81,3±2,68 * **	66,3±1,52 * **
2b клінічна підгрупа (n=10)	96,7±2,56 **	88,2±2,05	67,9±1,92 *
3а контрольна підгрупа (n=10)	116,6±4,09	95,4±2,56 *	75,4±2,05 *
3b контрольна підгрупа (n=10)	119,7±3,81	97,1±2,53 *	76,3±2,06 *

Примітки:

* - $p < 0,05$ відносно попереднього терміну спостереження в межах однієї підгрупи;

** - $p < 0,05$ відносно контролю (3а і 3b контрольні підгрупи) у аналогічний термін спостереження.

На 180-ту добу після проведення хірургічного лікування в пацієнтів ранкового хронотипу, яким на тлі стандартного лікування проводили ін'єкційне введення кріоекстракту плаценти, установлено достовірне (на 14,4%) зниження активності СОД у гомогенаті шкіри рубця, що формується, відносно попереднього терміну спостереження за відсутності достовірних змін відносно 3а клінічної групи.

За умов проведення аналогічного лікування пацієнтам із вечірнім хронотипом достовірне зниження активності супероксиддисмутази сягало

18,3%. У цій клінічний підгрупі також не спостерігали достовірної різниці досліджуваного показника відносно контролю в аналогічний термін спостереження.

На 360-ту добу після проведення оперативного втручання у вказаних клінічних підгрупах виявлено достовірне зниження активності супероксиддисмутази в гомогенаті рубця, що формується, на 18,2% і 14,2% відповідно для ранкового й вечірнього хронотипів.

На 90-ту добу спостереження за умов поєднаного застосування ін'єкційного введення кріоекстракту плаценти й електрофорезу цього препарату спостерігали достовірне зниження ферментативної активності супероксиддисмутази в гомогенаті рубця, що формується, відносно 3a і 3b контрольних підгруп на 19,0% і 19,2% відповідно при проведенні планового оперативного втручання щелепно-лицевої локалізації в пацієнтів ранкового і вечірнього хронотипів.

На цьому етапі спостереження не було встановлено достовірних розбіжностей досліджуваного показника за умов проведення однакового лікування пацієнтів із різними циркадними ритмами.

На наступний термін спостереження достовірне зниження активності СОД на 14,0% установили у 2a клінічній підгрупі пацієнтів. Для цієї клінічної підгрупи також було характерно достовірне зниження досліджуваного показника на 14,8% відносно групи пацієнтів з аналогічним циркадним ритмом, прооперованих за стандартним протоколом лікування.

Для 2b клінічної підгрупи зміни активності СОД при аналогічному порівнянні не мали достовірного характеру.

На 360-ту добу після проведення хірургічного лікування за умов ін'єкційного введення кріоекстракту плаценти в поєднанні з електрофорезом цього препарату на тлі стандартного лікування виявлено зміни активності досліджуваного показника, аналогічні результатам пацієнтів, в яких уведення кріоекстракту плаценти не супроводжувалося його електрофорезом. А саме: достовірне зниження активності супероксиддисмутази гомогенату рубця, що

формується, на 18,5% у пацієнтів із ранковим хронотипом і на 23,0% – у пацієнтів із вечірнім хронотипом. При цьому в пацієнтів 2а клінічної підгрупи встановлено достовірне зниження активності СОД на 12,1% відносно контролю (3а контрольна підгрупа) у той же термін спостереження.

На вказаних етапах спостереження не виявлено вірогідної різниці досліджуваного показника в умовах виконання однакових протоколів лікування залежно від циркадних ритмів пацієнтів за умов авторського лікування.

За умов використання стандартного протоколу лікування на 90-ту добу після планового оперативного втручання в щелепно-лицевій ділянці (3а і 3b контрольні підгрупи) не встановлено різниці досліджуваного показника залежно від циркадного ритму пацієнтів, причому дана тенденція мала місце в усі терміни спостереження.

На 180-ту добу встановлено зниження активності супероксиддисмутази в гомогенаті рубця, що формується, відносно попереднього терміну спостереження на 18,2% і 18,9% відповідно для пацієнтів ранкового й вечірнього хронотипів.

Тенденція до зниження активності супероксиддисмутази гомогенату шкіри на 360-ту добу формування рубцевої тканини зберігалася в контрольних клінічних підгрупах під час лікування за стандартними протоколами, що проявлялося достовірним зниженням активності цього показника відносно попереднього терміну спостереження на 21,0% і 21,4% відповідно для пацієнтів ранкового й вечірнього хронотипів.

У процесі дослідження в гомогенаті рубцевозміненої тканини було вивчено активність ще одного важливого ферменту антиоксидантного захисту – каталази.

Установлено, що на 90-ту добу після планового оперативного втручання в щелепно-лицевій ділянці в пацієнтів ранкового хронотипу, яким на тлі стандартного лікування було проведено ін'єкційне введення кріоекстракту плаценти, мало місце достовірне зниження каталазної активності в гомогенаті рубця, що формується, на 16,9% відносно 3а контрольної підгрупи, в якій

пацієнти отримували стандартне лікування (табл. 5.2).

За аналогічного лікування пацієнтів із вечірнім хронотипом достовірне зниження активності каталази відносно контролю (3b контрольна підгрупа) складало 16,2%.

На 180-ту добу після планового оперативного втручання в першій клінічній групі відбувалося достовірне зниження активності каталази відносно попереднього терміну спостереження на 12,6% і 12,3% для ранкового й вечірнього хронотипів відповідно. При цьому були відсутні достовірні зміни каталазної активності відносно контролю в аналогічний термін післяопераційного періоду.

Слід зазначити, що на 360-ту добу спостереження не встановлено достовірної різниці показників при порівнянні між результатами в пацієнтів ранкового й вечірнього хронотипів за умов застосування однакової схеми лікування і в порівнянні з контролем. Тенденція до зниження активності каталази в рубцевій тканині не мала статистично значущого характеру незалежно від циркадного ритму пацієнтів.

За умов додаткового застосування електрофорезу кріоекстракту плаценти мали місце аналогічні 1a і 1b клінічним підгрупам зміни активності досліджуваного ферменту: достовірне зниження каталазної активності на 19,7% і 17,3% для пацієнтів ранкового й вечірнього хронотипів відповідно за відсутності різниці результатів залежно від циркадного ритму пацієнтів.

На 180-ту добу спостереження в пацієнтів ранкового хронотипу 2a клінічної підгрупи мало місце достовірне зниження цього показника відносно попереднього терміну репаративної регенерації на 11,7%, за умов аналогічного лікування пацієнтів вечірнього хронотипу – зниження каталазної активності відносно попереднього терміну спостереження на 13,5%. При цьому активність каталази в гомогенаті рубцевозміненої тканини за умов оперативного втручання в пацієнтів ранкового хронотипу була достовірно нижчою на 8,5% відносно 3a контрольної підгрупи.

Таблиця 5.2

Активність каталази в гомогенаті рубця, що формується (Од/мг) (M±m)

Підгрупа спостереження	90-та доба	180-та доба	360-та доба
1a клінічна підгрупа (n=10)	65,3±1,25 **	57,1±1,43 *	53,9±0,95
1b клінічна підгрупа (n=10)	66,4±1,45 **	58,2±1,10 *	55,3±1,02
2a клінічна підгрупа (n=10)	63,1±1,25 **	55,7±1,05 ** *	52,7±0,94
2b клінічна підгрупа (n=10)	65,5±1,23 **	56,5±1,52 *	53,5±1,02
3a контрольна підгрупа (n=10)	78,6±1,65	60,9±1,52 *	56,1±1,06
3b контрольна підгрупа (n=10)	79,2±1,50	61,2±1,36 *	56,5±1,09

Примітки:

* - $p < 0,05$ відносно попереднього терміну спостереження в межах однієї підгрупи;

** - $p < 0,05$ відносно контролю (3a і 3b контрольні підгрупи) у аналогічний термін спостереження.

На 360-ту добу спостереження продовжували реєструвати тенденцію до зниження каталазної активності у 2a і 2b клінічних підгрупах, але ці зміни не мали достовірного характеру.

У пацієнтів, яких лікували за стандартним протоколом, на 180-ту добу після хірургічного втручання в щелепно-лицевій ділянці було виявлено аналогічні зміни досліджуваного показника відносно попереднього терміну спостереження. У пацієнтів ранкового хронотипу зниження активності каталази складало 22,5%, вечірнього – 22,7%, за відсутності статистично значущих змін ферментативної активності каталази вже на 360-ту добу спостереження, що

відповідало даним інших клінічних груп.

В усіх клінічних підгрупах не встановлено достовірної різниці показників при порівнянні результатів серед пацієнтів ранкового й вечірнього хронотипів за умов застосування однакової схеми лікування.

Аналізуючи зміни маркера перекисного окислення ліпідів – малонового діальдегіду – в гомогенаті рубця, що формується, на 90-ту добу після планового оперативного втручання встановлено, що в пацієнтів, яким проводилося стандартне лікування в поєднанні із ін'єкційним уведенням кріоекстракту плаценти, мало місце достовірне зниження цього показника відносно контрольних клінічних підгруп (3a і 3b) у аналогічний термін спостереження на 15,0% і 13,2 % для пацієнтів із ранковим і вечірнім хронотипами відповідно (табл. 5.3).

У цих клінічних підгрупах зберігався підвищений уміст МДА відносно контролю і на 180-ту добу спостереження: 13,6% і 19,3% за умов відповідності та невідповідності часу проведення оперативного втручання циркадним ритмам пацієнтів відповідно. Також мало місце достовірне зниження вмісту малонового діальдегіду відносно попереднього терміну спостереження на 27,1% і 32,3% відповідно для 1a і 1b клінічних підгруп.

На 360-ту добу після проведення оперативного лікування зберігалася тенденція до зниження вмісту досліджуваного показника на 37,1% і 29,9% у пацієнтів ранкового й вечірнього хронотипів відповідно. При цьому за умов порівняння з результатами пацієнтів, яким проводили стандартне лікування, не встановлено достовірної різниці цього показника для обох клінічних підгруп на даному етапі спостереження.

У пацієнтів, яким стандартну методику профілактики доповнювали ін'єкційним уведенням кріоекстракту плаценти й електрофорезом цього препарату, на 90-ту добу після планового оперативного втручання виявлено достовірне зниження вмісту МДА в гомогенаті рубцевої тканини відносно 3a і 3b контрольних підгруп на 29,2% і 20,2% відповідно. Слід зазначити, що в пацієнтів 2a клінічної підгрупи встановлено зниження вмісту даного показника

при порівнянні з 1а клінічною підгрупою на 16,7%. Уміст малонового діальдегіду в гомогенаті рубця, що формується, за умов поєднання стандартного лікування із ін'єкційним уведенням кріоекстракту плаценти й електрофорезом цього препарату був на 12,1% достовірно нижчий за умов відповідності часу оперативного втручання циркадному ритму пацієнтів. Це може свідчити про позитивний вплив саме поєднаного застосування ін'єкційного введення кріоекстракту плаценти й електрофорезу цього препарату на процеси загоєння післяопераційної рани і формування післяопераційного рубця, особливо за умов відповідності часу проведення хірургічного втручання циркадним ритмам пацієнтів.

Таблиця 5.3

Уміст малонового діальдегіду в гомогенаті шкіри рубця, що формується (нмоль/мг білка/хв) (M±m)

Підгрупа спостереження	90-та доба	180-та доба	360-та доба
1а клінічна підгрупа (n=10)	9,6±0,32 **	7,0±0,26 * **	4,4±0,18 *
1b клінічна підгрупа (n=10)	9,9±0,32 **	6,7±0,22 * **	4,7±0,20 *
2а клінічна підгрупа (n=10)	8,0±0,21 ** *** ****	5,4±0,25 * ** ***	4,1±0,12 * **
2b клінічна підгрупа (n=10)	9,1±0,22 **	6,1±0,25 * **	4,3±0,15 * **
3а контрольна підгрупа (n=10)	11,3±0,24	8,1±0,23 *	5,1±0,22 *
3b контрольна підгрупа (n=10)	11,4±0,25	8,3±0,29 *	5,4±0,24 *

Примітки:

* - $p < 0,05$ відносно попереднього терміну спостереження в межах однієї підгрупи;

** - $p < 0,05$ відносно контролю (3а і 3b контрольні підгрупи) у аналогічний термін спостереження;

*** - $p < 0,05$ відносно 1-ї клінічної підгрупи в аналогічний термін спостереження;

**** - $p < 0,05$ відносно ранкового хронотипу за умов однакового лікування.

На 180-ту добу після проведення хірургічного лікування за умов поєднаного застосування електрофорезу і ін'єкційного введення кріоекстракту плаценти на тлі стандартного лікування продовжували спостерігати достовірне зниження вмісту малонового діальдегіду в гомогенаті рубця, що формується, відносно результатів пацієнтів, яким проводили стандартне лікування: на 33,3% – для ранкового хронотипу і на 26,5% – для вечірнього хронотипу. Аналогічно клінічним групам, в яких стандартне лікування супроводжувалося ін'єкційним уведенням кріоекстракту плаценти без застосування електрофорезу цього препарату, виявлено зниження вмісту досліджуваного показника, яке мало статистично значущий характер відносно попереднього терміну спостереження, – на 32,5% і 33,0% відповідно для ранкового й вечірнього хронотипів.

У пацієнтів 2а клінічної підгрупи продовжували спостерігати достовірне зниження вмісту МДА на 22,9% відносно 1а клінічної підгрупи за умов відсутності достовірної різниці показника при порівнянні ранкового й вечірнього хронотипів.

На 360-ту добу клінічного нагляду встановлено достовірне зниження досліджуваного показника відносно попереднього терміну спостереження на 24,1% і 29,5% відповідно для 2а і 2b клінічних підгруп. Також виявлено аналогічні зміни вмісту малонового діальдегіду відносно 3а і 3b контрольних підгруп у той же термін дослідження на 19,6% і 20,4% відповідно.

У пацієнтів, яким проводилося стандартне лікування і які слугували контролем репаративних процесів, не встановлено залежності вмісту малонового діальдегіду в гомогенаті рубця, що формується, від їхніх циркадних ритмів на всіх етапах спостереження. При цьому мало місце достовірне

зниження даного показника відносно попереднього терміну спостереження в обох контрольних групах. А саме: зниження вмісту малонового діальдегіду на 28,3% і 37,0% на 180-ту і 360-ту доби після планового хірургічного втручання в щелепно-лицевій ділянці пацієнтів ранкового хронотипу. Для вечірнього хронотипу – відповідно на 27,2% і 34,9%.

Отже, можна стверджувати, що найвагоміших змін зазнавав уміст малонового діальдегіду, а ферментативна активність каталази в гомогенаті рубця, що формується, мала повільнішу динаміку, ніж активність супероксиддисмутази. Установлено позитивну динаміку за умов використання в протоколі лікування кріоекстракту плаценти, яка була виразнішою в пацієнтів із ранковим хронотипом.

Найбільш суттєвих змін досліджувані показники антиоксидантного захисту зазнавали в пацієнтів ранкового хронотипу, яким проводили ін'єкційне введення кріоекстракту плаценти в комбінації з електрофорезом цього препарату на тлі стандартного протоколу лікування, особливо в більш ранні терміни після проведення хірургічного лікування, що зумовлює сприятливий ефект саме такого лікування на процеси репаративної регенерації за умов загоєння операційної рани первинним натягом.

5.2. Динаміка активності ферменту еластази в гомогенаті рубця, що формується, залежно від циркадних ритмів пацієнтів

Активність ферменту еластази як представника класу протеаз зумовлює стан розщеплення еластинових волокон і ознаки запалення в рубцевій тканині, а також характеризує біомеханічні властивості сполучної тканини, зокрема і шкіри. Ферментативна активність еластази вказує на мікробне обсіменіння і стан неспецифічного імунітету гомогенату шкіри.

Досліджуючи активність еластази в гомогенаті рубця, що формується, у пацієнтів ранкового хронотипу, в яких стандартне лікування супроводжувалося ін'єкційним уведенням кріоекстракту плаценти, не встановили статистично

значущих розбіжностей із показниками 3а контрольної підгрупи, на 90-ту добу після планового оперативного втручання в щелепно-лицевій ділянці (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Активність еластази в гомогенаті рубця, що формується (мккат/кг) (M±m)

Підгрупа спостереження	90-та доба	180-та доба	360-та доба
1а клінічна підгрупа (n=10)	14,2±0,70	10,4±0,48 *	8,5±0,43
1b клінічна підгрупа (n=10)	14,4±0,64	11,1±0,38 *	8,6±0,45 *
2а клінічна підгрупа (n=10)	11,8±0,49 **	8,9±0,53 * **	8,1±0,50
2b клінічна підгрупа (n=10)	12,7±0,47 **	10,2±0,55 *	8,2±0,49
3а контрольна підгрупа (n=10)	16,2±0,83	12,1±0,60 *	8,9±0,41 *
3b контрольна підгрупа (n=10)	16,4±0,65	12,6±0,54 *	9,1±0,46 *

Примітки:

* - $p < 0,05$ відносно попереднього терміну спостереження в межах однієї підгрупи;

** - $p < 0,05$ відносно контролю (3а і 3b клінічні підгрупи) у аналогічний термін спостереження.

На 180-ту добу спостереження виявлено достовірне зниження активності досліджуваного показника відносно попереднього терміну репаративної регенерації на 26,8% за відсутності різниці показників у порівнянні з контролем (3а контрольна підгрупа). На 360-ту добу спостереження не було достовірних змін рівня активності еластази в гомогенаті рубця, що формується, у пацієнтів ранкового хронотипу.

У пацієнтів вечірнього хронотипу, які отримували аналогічне лікування, також не було виявлено достовірної різниці досліджуваного показника при порівнянні з контролем (3b контрольна підгрупа) за наявності достовірного зниження ферментативної активності еластази відносно попереднього терміну спостереження на 22,9% і 22,5% відповідно на 180-ту і 360-ту доби після оперативного втручання щелепно-лицевої локалізації.

У пацієнтів ранкового хронотипу, яким на тлі стандартного лікування проводили ін'єкційне введення кріоекстракту плаценти в поєднанні з електрофорезом цього препарату, на 90-ту добу спостереження виявлено зниження вмісту даного показника в гомогенаті рубця, що формується, на 27,2% відносно пацієнтів ранкового хронотипу, яким було проведено стандартне лікування.

Аналогічна тенденція зберігалася і на 180-ту добу після оперативного втручання – зниження активності досліджуваного показника на 26,4% відносно контролю (3а контрольна підгрупа). При цьому відносно попереднього терміну спостереження вміст даного показника знизився на 19,8%. На 360-ту добу спостереження достовірної різниці цього показника не встановлено в жодному порівнянні.

У пацієнтів вечірнього хронотипу на 90-ту добу спостереження при проведенні аналогічного лікування, як і для ранкового хронотипу, виявляли зниження активності еластази в гомогенаті рубця, що формується, на 22,6% відносно групи пацієнтів вечірнього хронотипу, яким було проведено стандартне лікування.

На 180-ту добу після проведення хірургічного лікування встановлено зниження активності цього ферменту на 19,7% відносно попереднього терміну спостереження за відсутності достовірної різниці з показниками контрольної групи. На 360-ту добу репаративної регенерації досліджуваний показник не зазнавав достовірних змін у жодному порівнянні.

У пацієнтів 3а контрольної підгрупи ранкового хронотипу, яким було проведено стандартне лікування, установлено поступове достовірне зниження

ферментативної активності еластази відносно попереднього терміну спостереження на 25,3% і 26,4% на 180-ту і 360-ту доби після оперативного втручання відповідно.

У пацієнтів вечірнього хронотипу, яких лікували за стандартним протоколом, виявлено аналогічні зміни активності досліджуваного показника – зменшення на 23,2% і 27,8% у динаміці спостереження. За відсутності достовірної різниці цього показника при порівнянні між даними ранкового й вечірнього хронотипів.

Отже, можна стверджувати, що найбільш суттєвих і динамічних змін активність еластази зазнавала в пацієнтів ранкового хронотипу, яким на тлі стандартного лікування було проведено ін'єкційне введення кріоекстракту плаценти й електрофорез цього препарату.

Також слід зазначити, що активність даного ферменту найшвидше сягала нормальних значень саме в цій клінічній групі (2а), що підтверджує позитивний вплив поєднаного застосування кріоекстракту плаценти на репаративну регенерацію шкірних покривів, особливо за умов відповідності часу оперативного втручання в щелепно-лицевій ділянці циркадному ритму пацієнта, що підтверджується результатами попередніх досліджень.

5.3. Динаміка вмісту вільного гідроксипроліну в гомогенаті рубця, що формується, залежно від циркадних ритмів пацієнтів

Колаген становить собою основний білок шкіри, глікопротеїн, який формує каркас шкірних покривів, забезпечуючи їхні біомеханічні властивості – еластичність і міцність. Однією з амінокислот, що входить до складу колагенових волокон, є гідроксипролін. Уміст вільного гідроксипроліну опосередковано вказує на стан розпаду колагену в гомогенаті рубця, що формується, і може характеризувати обмін цього білка в процесі репаративної регенерації шкіри після оперативного втручання за умов загоєння рани первинним натягом.

Аналізуючи зміни вмісту вільного гідроксипроліну в біоптаті рубця, що формується, ми встановили, що за умов ін'єкційного введення кріоекстракту плаценти на тлі стандартного лікування в пацієнтів ранкового хронотипу на 90-ту добу після проведення хірургічного лікування цей показник був достовірно нижчим на 8,8% відносно аналогічної групи контролю (3а контрольна підгрупа). При цьому в пацієнтів вечірнього хронотипу, які отримували аналогічне лікування, не було встановлено достовірної різниці досліджуваного показника в жодному порівнянні (табл. 5.5).

На 180-ту добу після оперативного втручання в цих клінічних підгрупах спостерігали достовірне зниження вмісту вільного гідроксипроліну в гомогенаті рубцевої тканини відносно попереднього терміну спостереження: на 10,6% і 14,2% відповідно для ранкового й вечірнього хронотипів за відсутності достовірних змін відносно аналогічного терміну спостереження щодо клінічних груп, в яких проводили стандартне лікування.

На 360-ту добу спостереження була аналогічна динаміка вмісту досліджуваного показника – його зниження на 13,9% і 14,5% відносно попереднього терміну спостереження для пацієнтів із ранковим і вечірнім циркадним ритмом.

Аналізуючи зміни вмісту гідроксипроліну в гомогенаті рубця, що формується, після планових оперативних втручань у пацієнтів, яким на тлі стандартного лікування проводили ін'єкційне введення кріоекстракту плаценти в комбінації з електрофорезом цього препарату, було встановлено відповідні результати.

На 90-ту добу спостереження рівень досліджуваного показника був достовірно нижчим за результати контролю на 18,9% і 14,4% відповідно для пацієнтів ранкового й вечірнього хронотипів. Причому в пацієнтів 2а відносно 2b клінічної підгрупи рівень вільного гідроксипроліну був вірогідно нижчим на 7,8%, що відображає позитивнішу динаміку репаративних процесів за умов відповідності часу проведення оперативного втручання циркадному ритму пацієнта (ранковий тип хронотипу).

Таблиця 5.5

Уміст вільного гідроксипроліну в гомогенаті шкіри рубця, що формується (мкмоль/г тканини) (M±m)

Підгрупа спостереження	90-та доба	180-та доба	360-та доба
1a клінічна підгрупа (n=10)	21,7±0,41 **	19,4±0,46 *	16,7±0,47 *
1b клінічна підгрупа (n=10)	23,3±0,72	20,0±0,41 *	17,1±0,43 *
2a клінічна підгрупа (n=10)	19,3±0,32 **	18,1±0,31 **	16,4±0,37 *
2b клінічна підгрупа (n=10)	20,8±0,31 ** ***	18,9±0,34 *	16,4±0,38 * **
3a контрольна підгрупа (n=10)	23,8±0,51	20,1±0,39 *	17,7±0,56 *
3b контрольна підгрупа (n=10)	24,3±0,60	20,3±0,39 *	18,4±0,40 *

Примітки:

* - $p < 0,05$ відносно попереднього терміну спостереження в межах однієї підгрупи;

** - $p < 0,05$ відносно контролю (3a і 3b контрольні підгрупи) у аналогічний термін спостереження;

*** - $p < 0,05$ відносно ранкового хронотипу за умов однакового лікування.

На 180-ту добу в пацієнтів 2a клінічної підгрупи не виявлено достовірного зниження вмісту вільного гідроксипроліну в гомогенаті рубцевої тканини відносно попереднього терміну спостереження. Причому при порівнянні з групою контролю виявляли його статистично значуще зменшення на 10,0%.

У 2b клінічній підгрупі встановлено достовірне зниження рівня

досліджуваного показника на 9,1% відносно попереднього терміну спостереження за відсутності змін відносно 3b контрольної підгрупи пацієнтів.

На 360-ту добу після планового оперативного втручання в пацієнтів ранкового хронотипу виявлено падіння на 9,4% рівня гідроксипроліну відносно попереднього терміну спостереження за відсутності достовірних змін відносно контролю. У пацієнтів вечірнього хронотипу зберігалася тенденція до достовірного зменшення досліджуваного показника на 13,2%. Слід зазначити, що відносно контролю було характерне достовірне зниження вмісту вільного гідроксипроліну в гомогенаті рубця, що формується, на 10,9%.

За умов використання стандартного протоколу лікування мала місце динаміка достовірного зниження вмісту гідроксипроліну в гомогенаті рубця, що формується, у пацієнтів і ранкового, і вечірнього хронотипів. У 3а клінічній підгрупі виявлено зниження його вмісту на 15,5% і 11,9% відносно попереднього терміну спостереження на 180-ту і 360-ту доби відповідно. У пацієнтів із вечірнім типом хронотипу спостерігали аналогічні зміни – зниження вмісту вільного гідроксипроліну на 16,5% і 9,4% відповідно.

Зважаючи на результати аналізу, можна стверджувати, що найпомітніших змін уміст вільного гідроксипроліну в гомогенаті рубця, що формується, зазнав у пацієнтів, для яких стандартне лікування комбінували із ін'єкційним уведенням і електрофорезом кріоекстракту плаценти, особливо в пацієнтів ранкового хронотипу, в яких час оперативного втручання відповідав циркадному ритму. У всіх клінічних підгрупах суттєвіші зміни вмісту вільного гідроксипроліну виявлено в більш ранні терміни репаративної регенерації.

Отже, ураховуючи результати біохімічних досліджень гомогенату рубця, що формується, слід указати, що доведено позитивний вплив на процеси репаративної регенерації використання кріоекстракту плаценти, особливо в поєднанні його ін'єкційного введення з електрофорезом даного препарату. Причому найбільш позитивних результатів досягали в пацієнтів із ранковим хронотипом, в яких час оперативного втручання відповідав циркадному ритму. Вплив відповідності часу проведення оперативного втручання циркадному

ритму пацієнтів був незначний у пацієнтів, яким кріоекстракт плаценти вводили тільки ін'єкційно на тлі проведення стандартного лікування. У пацієнтів контрольних клінічних підгруп (3a і 3b), яких лікували за стандартною схемою, не було встановлено залежності результатів лікування від хронотипу пацієнтів у всі досліджувані терміни репаративної регенерації.

Матеріали розділу висвітлено в таких наукових публікаціях автора:

1. Toropov OA, Lokes KP, Faustova MO, Yatsenko IV, Steblovskyi DV, Bukhanchenko OP, Avetikov DS. The Role of Chronotype of Patients and Cryoexrtact of Placenta in the Activity of Antioxidant Enzymes in Facial Scar. Open Access Maced J Med Sci. 2023;11(D):8-14.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нині під впливом екзо- й ендогенних факторів і частих змін морфофункціонального стану шкіри голови та шиї проблема інтра- і постопераційної профілактики утворення патологічних рубців після планових оперативних втручань залишається актуальною в колі й медичних, і соціальних проблем. Натепер немає жодної схеми профілактики, яка б гарантувала утворення нормотрофічних рубців у найближчий і віддалений післяопераційні періоди. Пильна увага сучасних дослідників прикута до біосумісних і біоінертних матеріалів, які мають мінімальний вплив за місцевого й загального застосування.

Цікавим також є факт впливу хронотипу людини на механізми регенерації рани і фази ранового процесу [4; 5]. Особливу увагу вчені звертають на десинхронози, які суттєво впливають на патогенез ранового процесу й механізми епітелізації рани [6].

Тому на першому етапі дослідження нами вивчено рівень експресії матричної РНК генів периферичного молекулярного годинника. Обрано 2 групи генів – *Clock* і *Bmal1*, які належать до позитивної ланки регуляції, та *Per1*, *Cry1*, що належать до негативної ланки регуляції. Дослідження проводили з використанням тесту Хорна Остберга в модифікації С.І. Степанової. У досліджені брали участь пацієнти з чітко вираженим ранковим і вечірнім хронотипами.

Нами підтверджено думку авторів [192], що в процесі епітелізації чистої рани гени обох видів периферичних молекулярних годинників впливають на процеси реплікативного сповільнення міофібробластів, що характеризує процес старіння шкіри та її птозу і впливає на всі фази утворення рубців.

Дані, отримані при вивченні периферичного молекулярного годинника, збігаються з даними літератури, які свідчать про тісний взаємозв'язок із супрахіазматичним ядром переднього гіпоталамуса, основним фактором активації якого є природне світло [193]. Саме це наштовхнуло на думку про

створення в майбутньому доповненого алгоритму планування оперативного втручання, ураховуючи циркадний ритм пацієнта й вивчення рівня експресії матричної РНК генів позитивної та негативної ланок регуляції.

Перш за все нами було вивчено рівень експресії мРНК саме в пацієнтів із визначеним ранковим хронотипом. Ураховуючи наведені вище дані, підтверджено думку деяких авторів щодо наявності в генах циклічної експресії [194].

На відміну від даних літератури [199] нами встановлено, що середній рівень експересії мРНК дорівнює 0,00068±0,00011 $2^{-\Delta Ct}$, що в середньому в 2373,91 раза менше, ніж рівень експресії гена мРНК *Per1*, і в 747,59 раза менше, ніж гена *Cry1*, що вочевидь свідчить про активізацію першої фази ранового процесу за умов проведення оперативного втручання пацієнтам із ранковим хронотипом.

Аналогічні дані ми отримали при визначенні ритмічної експресії годинникових генів, що належать до позитивних і негативних гілок петлі оберненого зв'язку, і підтвердили дані літератури щодо циркадної ритмічності цих генів із періодичним добовим повторенням, що, очевидно, свідчить про необхідність вибору часу оперативного втручання в межах доби [193].

На наступному етапі молекулярно-біологічних досліджень нами вивчено можливість циркадних генів утворювати гетеродимери. Отримані дані корелюють із літературними щодо утворення гетеродимерів двома основними генами позитивної регуляції, що в результаті активізує процеси транскрипції та, імовірно, трансляції різних не тільки циркадних генів, а й тих генів, експресія яких контролюється виключно генами молекулярного годинника [196].

Інша картина спостерігається при дослідженні ритмічної експресії генів, які регулюють роботу циркадних годинників за рахунок зв'язування гетеродимера генів позитивної ланки з ділянкою E-box генів негативної ланки, що не суперечить даним літератури [197]. Нами також підтверджено літературні дані, що гетеродимери утворюються і між генами негативної ланки регуляції експресії генів периферичного молекулярного годинника [198].

Нами визначено баланс співвідношень генів і позитивної, і негативної ланок регуляції експресії генів мРНК для кожного пацієнта з ранковим хронотипом. На відміну від літературних даних рівень експресії генів *Bmal1/Clock* спостерігався майже однаковий у всіх пацієнтів, а показники експресії мРНК генів *Per1/Cry1* мали досить варіабельні значення від 2,12 до 5,72 і були вищими за аналогічне співвідношення генів позитивної ланки. На нашу думку, це потрібно обов'язково враховувати в подальшому складанні алгоритму планування оперативного втручання для пацієнтів із ранковим хронотипом, якщо за певними обставинами воно переноситься на денний або вечірній час у межах однієї доби для уникнення десинхронозу.

Нами також вивчено показники описової статистики рівня експресії мРНК генів позитивної та негативної ланок у пацієнтів із вечірнім хронотипом. Слід указати на той факт, що на відміну від пацієнтів із ранковим хронотипом середній рівень експресії мРНК гена *Clock* спостерігався відносно нижчим 0,0001, а гена *Bmal1* вищим у середньому на 0,0091; експресія *Per1/Cry1* зафіксована достовірно нижчою на 1,1220 і 0,0520 відповідно, що, очевидно, свідчить про різноманітність механізму першої фази епітелізації рани і потребує додаткових досліджень із великою статистичною вибіркою.

Визначаючи співвідношення рівня експресії матричної РНК досліджуваних генів особисто для кожного пацієнта, слід зазначити, що між негативними регуляторами циркадних ритмів периферичних молекулярного годинника у 80,0% випадків воно коливається в межах від 0,44±0,48 а 20,0% – цей показник має значення 0,14, що, імовірно, свідчить про необхідність додаткового аналізу експресії мРНК генів даної категорії пацієнтів із метою створення доповненого протоколу оперативного лікування. Привертає увагу і той факт, що при порівнянні рівнів експресії цих генів у пацієнтів із ранковим і вечірнім хронотипами тільки рівень експресії матричної РНК *Clock* у пацієнтів із ранковим хронотипом не має достовірної різниці в порівнянні з аналогічними показниками в пацієнтів із вечірнім хронотипом, а експресія мРНК *Bmal1* у осіб із ранковим хронотипом достовірно нижча в порівнянні з пацієнтами з

виявленим вечірнім хронотипом.

Привертають увагу найбільші розбіжності в експресії генів *Clock* і *Cry1*, які складають 0,60624 і 0,67951 відповідно. У порівняльній характеристиці слід зазначити, що в пацієнтів із ранковим хронотипом достовірно нижчі показники рівня експресії мРНК гена *Bmal1* і вищі показники гена *Per1* [p=0,00188, p=0,00001], а експресія двох останніх генів статистично значущих змін не має, що, на нашу думку, треба обов'язково враховувати при складанні алгоритму оперативного лікування та було доведено в подальших клінічних дослідженнях. Також слід ураховувати той факт, що співвідношення рівня експресії генів мРНК *Bmal1* і *Clock* у середньому в 2,39 раза більше в порівнянні з пацієнтами із виявленим ранковим хронотипом.

При визначенні середнього співвідношення генів позитивних і негативних регуляторів у пацієнтів із ранковим хронотипом у порівнянні з вечірнім хронотипом привертає увагу співвідношення генів *Clock* і *Per1*: у пацієнтів із вечірнім хронотипом воно перевищує у 2,66 раза аналогічне співвідношення в пацієнтів із ранковим хронотипом, а *Bmal1/Per1* у пацієнтів із ранковим хронотипом, вірогідно, збільшився в 6,90, на відміну від аналогічних даних у пацієнтів із вечірнім хронотипом, що, на нашу думку, може свідчити про різноманітність механізму всіх фаз регенерації операційної рани й етапів утворення рубця і потребує подальших наукових розробок.

Цікавим є той факт, що при аналізі співвідношення генів *Clock/Cry1* і *Bmal1/Cry1* у пацієнтів із різними хронотипами нами не виявлено значних змін: значення показника в першому випадку – 0,85, у другому – 2,08 відповідно, що, імовірно, пов'язано з процесами транскрипції та редуплікації окремих генних ланцюгів у локусах хромосом і потребує подальших наукових досліджень.

Таким чином нами створено концепцію впливу генів периферичного молекулярного годинника на механізми регенерації та епітелізації операційних ран залежно від хронотипу пацієнта, що на наступному етапі дозволило надати клінічну характеристику всіх стадій формування післяопераційного рубця при застосуванні авторської та класичної методик у порівняльному аспекті залежно

від ранкового й вечірнього хронотипів людини.

На наступному етапі нами проведено створення біохімічної доказової бази ефективності застосування авторської методики. Порівняно динаміку маркерів перекисно окислених ліпідів (ПОЛ), змін активності ферменту еластази, умісту вільного гідроксипроліну залежно від циркадних ритмів пацієнтів.

Найбільш показові дані нами встановлено в динаміці зменшення показників умісту малонового діальдегіду в гомогенаті рубця. Вірогідне зменшення цього показника на 4,1±0,09 на 360-ту добу відносно 90-ї доби свідчить не лише про ефективність комбінованого застосування даного препарату, а й, імовірно, може слугувати в ролі додаткової профілактики утворення гіпертрофічного або келоїдного рубця, що збігається з дослідженнями деяких авторів [200]. Показники вмісту МДА в контрольній групі були найбільші, і це ще раз доводить, що саме ця група потребує застосування інтраопераційних ін'єкцій кріоекстракту плаценти.

Аналізуючи показники активності СОД у гомогенаті рубця, слід зазначити неоднорідність змін показників 1-ї та 2-ї клінічних груп, але встановлено їх достовірне зниження, на відміну від пацієнтів 3-ї контрольної групи. Нами встановлено найбільш вірогідне зменшення показника на 360-ту добу в пацієнтів 2-ї клінічної групи з ранковим хронотипом, що, по-перше, доводить доцільність комбінованого застосування кріоконсервованої плаценти і в ближчий, і у віддалений післяопераційний період на 90-ту добу і не суперечить даним літератури [201]. Найвужчий діапазон зменшення даного показника в порівнянні з групою контролю зафіксовано в пацієнтів 1-ї групи з вечірнім хронотипом, що вочевидь доводить недоцільність монотерапії кріоконсервованої плаценти в пацієнтів, особливо з вечірнім хронотипом.

Аналогічні зміни відбуваються при зменшенні цифрових показників активності каталази: слід зазначити вірогідне найменше зменшення цього показника на 10,3±0,64 у 2-й клінічній підгрупі в пацієнтів із ранковим хронотипом, і вірогідне менше його зменшення в 1-й клінічній підгрупі в

середньому на 1,1±0,14, що створює біохімічну доказову базу ефективності саме комбінованого застосування кріоекстракту плаценти і на інтраопераційному етапі, і на 90-ту добу, але є вірогідність її застосування як монотерапії лише в пацієнтів із ранковим хронотипом за умов проведення оперативного втручання в першій половині дня.

Показовим є дослідження динаміки активності ферменту еластази, що дає змогу зробити висновок про меншу залежність утворення сполучної тканини рубця від циркадного ритму пацієнтів, особливо в 1-й і 2-й клінічних групах, що породжує гіпотезу непрямої залежності зміни напрямку руху колагенових і, здебільшого, еластичних волокон у рубці, який формується, і є предметом подальших досліджень, що не суперечить літературним даним [202].

Надзвичайно цікавим із точки зору формування нормотрофічного рубця є вивчення динаміки змін вільного гідроксипроліну в гомогенаті рубця. Узявши за основу дані щодо вивільнення оксилізину й оксипроліну в проміжний простір між колагеновим матриксом шкіри за умов її травматичного ушкодження, нами встановлено, що вірогідне зменшення цього показника на 360-ту добу в середньому на 3,8±0,27 відносно 90-ї доби в 2-й групі пацієнтів із ранковим хронотипом і на 3,5±0,12 у пацієнтів 1-ї клінічної групи з аналогічним хронотипом дозволяє дійти висновку, що застосування препаратів кріоконсервованої плаценти безпосередньо впливає на створення нового каркаса колагенових і еластичних волокон із більш спрямованими їхніми рухами. Але слід зазначити, що найкращі результати згідно з динамікою змін цього показника встановлено в 2-й клінічній групі.

Ураховуючи різні способи введення екстракту кріоконсервованої плаценти, пацієнтів було розподілено на 3 клінічні групи по 20 осіб у кожній. У першу групу ввійшли пацієнти, яким удосконалено протокол надання хірургічної допомоги шляхом уведення в рану препарату «Кріоцел» на інтраопераційному етапі; у другій групі додатково на 90-ту і 180-ту доби формування рубця проведено електрофорез із цим препаратом. Третя група була групою контролю зі стандартною профілактикою утворення патологічних

рубців шкіри. Кожну групу було розподілено на 2 підгрупи залежно від ранкового або вечірнього хронотипу пацієнтів.

Аналізуючи динаміку клінічних показників стану рубцевозмінених тканин у групі 1а на 90-ту добу, установлено, що помірна гіперемія була лише у 20,0% із наявністю ізопігментації в 70,0% випадків, але примітно, що кількість випадків, де висота рубця складає > 2 мм, трапляється майже в 30,0%, при цьому його рівномірне підвищення визначається в 90,0% випадків, що, імовірно, свідчить про подальше утворення нормотрофічного рубця, що було доведено нами в попередніх дослідженнях [203]. На відміну від інших літературних даних помірно ущільнений рубець у цій групі спостерігається в 70,0% випадків, але виражена індурація складає до 20,0%. На фоні інтраопераційного введення екстракту кріоконсервованої плаценти легкий дискомфорт у цей термін спостереження визначено майже в 70,0%, а виражений дискомфорт – лише в 10,0% випадків. На відміну від інших літературних даних на 90-ту добу спостереження майже в 90,0% випадків пацієнти не мали больових відчуттів [201; 203].

Привертає увагу і те, що на 180-ту добу після оперативного втручання майже в 90,0% випадків спостерігається пігментація шкіри в межах норми, а гіпопігментацію зафіксовано лише в 1 пацієнта (10,0% випадків), що, на нашу думку, свідчить про цілеспрямоване покращення мікроциркуляції в поверхневих і глибоких артеріоловенулярних анастомозах шкіри завдяки місцевому введенню препарату «Кріоцел» на інтраопераційному етапі, що частково корелює з іншими літературними даними [204; 205]. Слід підкреслити той факт, що в трьох пацієнтів (30,0% випадків) уже на цю добу спостерігається м'яко-еластичний рубець і відсутні скарги на свербіж, а на больові відчуття скарги відсутні в 100% випадків, що цілком корелює з нашими попередніми дослідженнями [206].

Слід звернути увагу на дані, отримані на 360-ту добу післяопераційного періоду: ізопігментація візуалізується в 100,0%, висота рубця над рівнем шкіри менше ніж 1 мм – у 80,0%, а поверхня рубця, наближена до інтактної шкіри,

наявна в 60,0% випадків. За відсутності скарг на суб'єктивні відчуття, легкий або виражений дискомфорт відсутні в 100,0% випадків, що свідчить про ефективність запропонованого авторського методу лікування.

Аналізуючи 7 показників, що характеризують стан рубцевозміненої тканини, слід зауважити, що їхня динаміка набуває поступового зниження, а П-1, П-2, П-6, П-7 мають найбільш рівномірну пряму зниження показників з отриманого цифрового значення 0 на 360-ту добу після оперативного втручання. Викликають інтерес зміни показників П-4, П-5 щодо поверхні рубця і щільності рубця, які мають меншу криву зниження, особливо на 90-ту і 180-ту доби, що і спонукало нас створити додаткову 2-гу клінічну групу для безпосереднього впливу на рубець кріоконсервованої плаценти шляхом її активного перенесення методом електрофорезу.

Також привертає увагу достовірне зменшення показника П-3 (висота рубця) у середньому на 1 бал із 90-ї по 360-ту добу після оперативного втручання, що, імовірно, властиве особам із ранковим хронотипом, прооперованим у ранкові години.

Аналізуючи динаміку всіх показників першої 1а підгрупи, установлено, що сумарний середній показник на 90-ту добу післяопераційного періоду складає 5,1±0,43. На 180-ту добу динамічно зменшується до 3,1±0,18, а на 360-ту становить 1,0±0,14, що, на нашу думку, свідчить про позитивне поєднання двох факторів – інтраопераційного введення кріоекстракту консервованої плаценти й особливостей структурної генної організації пацієнтів із ранковим хронотипом. Дану гіпотезу підтверджує й той факт, що середній показник на 180-ту добу вже був зменшений на 39,1% у порівнянні з 90-ю добою, а на 360-ту зменшується на 80,4% без додаткових профілактичних дій у ці терміни спостереження.

Аналізуючи динаміку клінічних показників стану рубцевозмінених тканин у пацієнтів 1b підгрупи (пацієнти з вечірнім типом хронотипу), на 90-ту добу спостерігали дещо іншу картину, на відміну від 1а підгрупи: у 40,0% спостерігається помірна гіперемія, а в 50,0% випадків – ізопігментація з

наявністю гіперпігментації у двох осіб (20,0% випадків). Слід виділити той факт, що висота рубців понад 2 мм визначається в 50,0% випадків із рівномірним підвищенням на рівень інтактної шкіри в 6 осіб (60,0% випадків). Але нашу увагу привернули 4 пацієнти (40,0% випадків) із нерівномірним підвищенням над рівнем інтактної шкіри, що, на нашу думку, свідчить про наявність осередків із місцевою дисциркуляторною гіпоксією, яка вже на цю добу спостереження потребує додаткової медикаментозної корекції. Відомо два шляхи введення активної біологічної речовини в рубцевозмінену тканину – проведення ін'єкції та активне перенесення речовини під дією електрофорезу. Ураховуючи той факт, що будь-яка ін'єкція – це хоч і обмежене, але порушення анатомобіологічної цілісності сполучної тканини, нами запропоновано додаткову терапію післяопераційного рубця на 90-ту добу спостереження шляхом уведення препарату кріоекстракту плаценти за допомогою електричного постійного струму, що, імовірно, надалі знизить частоту утворення патологічних рубців на більш пізніх термінах спостереження в пацієнтів із вечірнім хронотипом, прооперованих у першій половині доби. Згодом цю гіпотезу було підтверджено аналізом біохімічних показників у гомогенатах рубцевозмінених тканин.

Також заслуговує на увагу те, що на 90-ту добу спостереження помірно ущільнений рубець спостерігається в 70,0% випадків, а виражена індурація м'яких тканин – у 3 пацієнтів (30,0% випадків); при цьому 4 пацієнти відчувають легкий дискомфорт (40,0% випадків), а в 30,0% зафіксовано скарги на виражений дискомфорт. Натомість у 7 пацієнтів (70,0% випадків) нами не зафіксовано скарг на жодні больові відчуття, що, імовірно, свідчить про можливе утворення гіпертрофічного рубця, але без ознак келоїдизації, що не суперечить даним літератури [207; 208].

Слід зосередити увагу на 180-й добі післяопераційного періоду, де за всіма параметрами спостерігається покращення, але динаміка дещо повільніша, ніж у пацієнтів 1а групи з ранковим хронотипом: помірно виражену гіперемію зафіксовано в 3 пацієнтів, а гіперпігментацію – у 5 (50,0% випадків). Також

привертає увагу зменшення висоти рубця в 90,0% випадків із його рівномірним підвищенням, яке спостерігається у 8 пацієнтів (80,0% випадків). На відміну від попередньої групи у 8 пацієнтів (80,0% випадків) візуалізується виражений помірно ущільнений рубець, а в 1 (10,0% випадків) пацієнта – виражена індурація м'яких тканин; також негативним вважаємо факт, що на дану добу спостереження в 60% випадків визначався слабкий свербіж, а 1 пацієнт (10,0% випадків) скаржився на больові відчуття.

На 360-ту добу після оперативного втручання клінічна картина в цілому покращилася в порівнянні зі 180-ю добою, але були дещо гірші характеристики в порівнянні з 1а групою: помірна гіперемія спостерігалася у 20,0% випадків, пігментація – у 10,0%, а в 5 пацієнтів (50,0% випадків) висота рубця над поверхнею шкіри коливалася в межах від 1 до 2 мм, при цьому рівномірне підвищення спостерігалося в 60,0%, а поверхня, наближена до інтактної шкіри, – у 40,0% випадків. Скарги на біль відсутні в усієї підгрупи, 2 пацієнти (20,0% випадків) відчували легкий дискомфорт.

Аналізуючи цифрові дані показників П-1 – П-7, слід зазначити, що 0 значення на 360-ту добу після оперативного втручання досягає лише показник П-7, на відміну від 4 показників у 1а підгрупі, що, на наш погляд, свідчить про недостатність одноразового інтраопераційного введення препарату «Кріоцел» у рану. Разом із тим, слід підкреслити відносно повільну динаміку зменшення показника П-1, який на 360-ту добу зменшився на 50,0% відносно 90-ї доби, на відміну від попередньої групи. Дещо вищу динаміку зменшення зафіксовано в показника П-2 – на 66,7%. Дещо вищу амплітуду зменшення зафіксовано в показника П-3, особливо між 90-ю і 360-ю добами спостереження, із різницею 66,7%.

На відміну від попереднього показника показник П-4 у проміжку між 90-ю і 180-ю добами зменшується на 14,2%, а потім істотно зменшується на 57,1% на 360-ту добу відносно 90-ї.

Аналогічну динаміку зменшення демонструють показники П-5, П-6 на 180-ту добу відносно 90-ї, а на 360-ту добу показник П-6 достовірно

зменшується на 83,3%, порівнюючи з показником П-5, який має достовірне зменшення в цей проміжок спостереження – 38,5%. Така різноманітність клінічних проявів і цифрових значень показників свідчить про безумовний вплив екстракту кріоконсервованої плаценти на стан рубцевозмінених тканин, але його клінічні прояви різноманітні та проявляються у вигляді нестабільності динамік деяких клінічних показників, що свідчить про необхідність застосування додаткової місцевої терапії на 90-ту і 180-ту доби в пацієнтів із виявленим вечірнім хронотипом, прооперованих у першій половині дня.

Отримавши клінічні дані щодо процесів формування рубця в пацієнтів із ранковим і вечірнім хронотипами на тлі місцевого інтраопераційного введення екстракту кріоконцервованої плаценти в рану, доведено, що низка осіб, особливо зі встановленим вечірнім хронотипом, потребує додаткових профілактичних дій, особливо на 90-ту і 180-ту доби післяопераційного періоду. Цих пацієнтів у межах 2-ї клінічної групи було розподілено на підгрупи 2a і 2b, ураховуючи хронотип людини, яким додатково у вказані доби проводили місцеве внутрішньорубцеве введення препарату екстракту «Кріоцел» шляхом електрофорезу.

На 90-ту добу післяопераційного періоду серед пацієнтів підгрупи 2a спостерігається помірна гіперемія всього в 1 пацієнта (10,0% випадків), а гіпопігментація – у 2 осіб (20,0% випадків). Слід зауважити, що висота рубця над поверхнею шкіри в межах від 1 до 2 мм зафіксована в 60,0% випадків, що менше, ніж у пацієнтів 1a підгрупи. Навіть порівнюючи з підгрупою 1b, ці дані можна зіставити з даними на 180-ту добу. Також виявлено рівномірне підвищення рубця над рівнем інтактної шкіри, зафіксоване у 80,0% випадків, а помірне ущільнення спостерігали в 7 пацієнтів (70,0% випадків). На відміну від попередньої групи скарги пацієнтів на свербіж були відсутні в 40,0% випадків, на дискомфорт і больові відчуття скаржився 1 пацієнт. Це, імовірно, свідчить про спрямоване формування сполучної тканини без її хаотичного розростання з наявністю протоеластичних волокон, що попередньо було доведено морфологічними дослідженнями [209].

Аналізуючи показники підгрупи 2а на 180-ту добу, слід виділити значне покращення і при оптичній візуалізації рубцевозміненої тканини, і при аналізі скарг пацієнтів і суб'єктивних відчуттів. Характерно те, що пігментація шкіри в межах норми наявна в 100% випадків, а висота рубця в 40,0% випадків наближена до інтактної шкіри. Також цікавим є факт, що в 3 пацієнтів (30,0% випадків) спостерігається м'яко-еластичний рубець, який у пацієнтів першої групи, особливо підгрупи 1b, спостерігався на 360-ту добу, що, на нашу думку, свідчить про правильно обрану тактику додаткового місцевого введення препарату «Кріоцел» на 90-ту добу післяопераційного періоду. Також слід зазначити, що в 50,0% випадків скарги на слабкий свербіж були відсутні, а скарги на больові відчуття були відсутні в усіх пацієнтів цієї групи.

Проводячи кореляційний аналіз клінічних показників на 360-ту добу, слід підкреслити найкращу клінічну характеристику рубців шкіри серед усіх досліджуваних груп. У 100% випадків спостерігається ізопігментація з васкуляризацією, наближеною до інтактної шкіри. Висота рубця на рівні шкіри в 9 пацієнтів (90,0% випадків) спостерігається менше ніж 1 мм; рубці м'яко-еластичної консистенції мають 8 пацієнтів (80,0% випадків) без наявності суб'єктивних (свербіж) і больових відчуттів, а також легкого чи вираженого дискомфорту. Аналіз динаміки показників П-1 – П-7 у цій підгрупі демонструє найкращу динаміку формування нормотрофічного рубця серед усіх досліджуваних груп. Нами встановлено, що середнє значення показників П-1, П-2 і П-7 дорівнює 0 уже на 180-ту добу після операційного втручання, а середні дані показника П-6 – на 360-ту добу. Також привертають увагу найменші цифрові значення показників П-3, П-4 і П-5 на 90-ту добу й різке їх зменшення на 180-ту, й особливо – на 360-ту доби. Також необхідно зауважити, що середній загальний показник стає найменшим у всіх досліджуваних групах (0,5+0,15) на 90-ту добу. Аналізуючи динаміку окремих показників, слід підкреслити зменшення майже на 50% показника П-3 на 180-ту добу в порівнянні з 90-ю і на 90% – у проміжку між 90-ю і 360-ю добами.

Найповільніше зменшувалися цифрові дані показника П-4: на 180-ту

добу– на 25,0%, а в проміжку між 180-ю і 360-ю добами – на 66,7%. Показники П-5 і П-7 також мають швидку динаміку зменшення, особливо між 180-ю і 360-ю добами, що свідчить про позитивний вплив електрофорезу з препаратом «Кріоцел», який проводили на 90-ту і 180-ту доби. Суттєвих змін набула динаміка показника П-6, який на 180-ту добу зменшився на 28,6% відносно попереднього терміну спостереження, а на 360-ту добу набув нульових значень, що ще раз доводить необхідність профілактичних дій і в найближчий, і в більш пізній післяопераційні періоди. Про цей процес свідчить і динаміка середнього якісного показника, який на 360-ту добу зменшився на 86,8% у порівнянні з 90-ю добою.

Проводячи порівняльний аналіз динаміки клінічних показників у пацієнтів групи 2b із виявленим вечірнім хронотипом, але прооперованих у першій половині дня, слід зауважити не таке повільне зменшення їх і в кількісному, і в якісному аспекті, що потребує, на нашу думку, виконання обов'язкових профілактичних дій на 90-ту і 180-ту доби в обов'язковому порядку, на відміну від підгрупи 2a, де застосування електрофорезу на 90-ту й особливо на 180-ту добу може бути методом вибору.

Нами встановлено, що на 90-ту добу в 7 пацієнтів (70,0% випадків) васкуляризація наближена до інтактної шкіри, а помірна гіперемія і гіперпігментація спостерігаються в 30,0% і 10,0% відповідно. Треба підкреслити той факт, що в 3 пацієнтів (30,0% випадків) висота рубця над поверхнею інтактної шкіри становила понад 2 мм і в 3 випадках спостерігалося нерівномірне підвищення, що, на наш погляд, потребує додаткових профілактичних дій і було доведено морфологічно й біохімічно в дослідженнях інших авторів [202; 210]. Також слід виділити наявність помірно ущільненого рубця у 8 пацієнтів (80,0% випадків) і 2 випадки з вираженою індурацією м'яких тканин щодо суб'єктивних відчуттів: легкий дискомфорт відчували 50,0% пацієнтів цієї підгрупи, 3 пацієнти скаржилися на виражений дискомфорт, а 2 особи – на больові відчуття. У цілому аналізуючи дані на 90-ту добу, слід зазначити, що кількість клінічних проявів, які доводять подальше

вірогідне утворення патологічного рубця, у цій підгрупі більша, ніж серед пацієнтів із ранковим хронотипом, що, імовірно, доводить необхідність проведення подальших молекулярно-біологічних і генетичних досліджень впливу генів молекулярного годинника на механізми репаративних процесів у шкірі й запровадження нових методів їх покращення і в інтра-, і в постопераційний періоди. Аналогічні дані отримано співробітниками нашої кафедри щодо впливу поліморфізму генів еластину й колагену на механізми утворення післяопераційних рубців [211].

Ураховуючи проведення електрофорезу з екстрактом кріоконсервованої плаценти внутрішньорубцево на 90-ту добу, нами встановлено, що на 180-ту добу спостереження клінічна картина стала позитивнішою, але з дещо менш вираженими якісними показниками, ніж у підгрупі 1а: помірно виражена гіперемія була у 20,0% випадків з ізопігментацією у 8 пацієнтів і гіпопігментацією рубця у 2 осіб. Серед позитивних моментів слід зазначити, що у 20,0% випадках висота рубця складає < 1 мм, а рівномірне його підвищення спостерігається в 9 пацієнтів (90,0% випадків) із наявністю помірно ущільненого рубця. Серед скарг – свербіж (1 пацієнт), на больові відчуття ніхто не скаржився.

На 360-ту добу відбулося поступове зниження всіх показників і наближення їх до норм інтактної шкіри: звичайна васкуляризація спостерігалася в 90,0% випадків, а рівномірне підвищення – у 50,0%, із наближенням поверхні шкіри до інтактної. Помірне ущільнення виявлено в 60,0%, а м'яко-еластичний рубець – у 40,0% випадків. Скарги на біль відсутні, у 1 випадку зафіксовано скарги на легкий дискомфорт.

Аналізуючи цифрові дані середнього бала показників П-1– П-7, слід зазначити, що в показника П-7 середній бал досягає нульових значень уже на 180-ту добу, а на 360-ту аналогічних значень досягає показник П-2. Також слід указати на досить низький середній бал у показників П-1 і П-2 на 180-ту добу і показників П-1 і П-6 на 360-ту добу післяопераційного періоду, що свідчить про утворення нормотрофічного рубця в більшості випадків, але за умов

проведення додаткових профілактичних дій, які, на нашу думку, треба обов'язково проводити в підгрупах пацієнтів із вираженим вечірнім хронотипом, що підтверджує порівняльна характеристика цифрових даних показників у підгрупах 1b і 2b, особливо на 180-ту і 360-ту доби післяопераційного періоду. Про необхідність профілактичних дій на 180-ту добу свідчить динаміка загального середнього бала всіх показників у групі 2b, яка на 90-ту і 180-ту добу майже не змінилася й дорівнювала 0,60±0,14 і 0,60±0,17, а після проведення додаткового електрофорезу на 180-ту добу вірогідно зменшилася і на 360-ту добу досягла 0,2±0,1.

Аналізуючи динаміку клінічних показників 3-ї контрольної клінічної групи, необхідно зазначити, що, незалежно від установленого ранкового чи вечірнього хронотипу пацієнта, слід підкреслити їхню різницю в цифрових даних на відміну від 1-ї та особливо 2-ї клінічної групи, що може свідчити про необхідність додаткових профілактичних дій і в інтраопераційний, і в найближчий та віддалений періоди післяоперативного лікування, що найбільше стосується осіб із виявленим вечірнім хронотипом.

У підгрупі 3а на 90-ту добу ізопігментація рубця була наявна в 40,0% випадків, як і гіпопігментація. Але при цьому висота рубця над поверхнею шкіри понад 2 мм спостерігалася в 60,0% випадків, що свідчить про можливі процеси хаотичного формування й напрямку, перш за все, колагенових і протоеластичних волокон і зумовлює необхідність проведення інтраопераційної профілактики.

Також слід зазначити, що нерівномірне підвищення поверхні трапляється в 50,0% випадків; слід звернути увагу також на той факт, що в 70,0% випадків спостерігається помірно ущільнений рубець, а в 30,0% – також з індурацією прилеглих тканин. Щодо суб'єктивних відчуттів, то на дискомфорт скаржилися 4 пацієнти (40,0% випадків), а на виражений біль – 1 пацієнт, що складає 10,0% випадків.

На 180-ту добу якісні характеристики показників зменшились у позитивний бік, але несуттєво: помірна гіперемія була в 30%, гіпопігментація –

у 40%, а висоту рубця на межі від 1 до 2 мм спостерігали в 9 пацієнтів (90% випадків), що не суперечить літературним даним у попередніх дослідженнях [94; 212]. Також слід зазначити про 90,0% випадків легкого дискомфорту (виражений дискомфорт мав у 1 пацієнт у вигляді больових відчуттів).

На 360-ту добу відбулися помітні якісні зміни клінічних показників, а саме: незважаючи на те, що шкіра, наближена до інтактної, спостерігалася майже у 80,0%, у 2 пацієнтів зафіксовано помірну гіперемію і ще у 2 – гіпопігментацію рубця, що, можливо, свідчить про неповне відновлення місцевої мікроциркуляції в тканинах, які оточують рубець [213].

Також треба вказати на той факт, що в 6 пацієнтів висота рубця складала 1-2 мм над поверхнею шкіри, а рівномірну підвищеність спостерігали в 60,0% випадків, що надає нам достовірно більш негативні дані, ніж у 2 попередніх клінічних групах. Про це свідчать і наявність помірно ущільненого рубця в 90% випадків, і свербіж, який відчували 2 пацієнти.

Проводячи цифровий аналіз параметрів П-1 – П-7, слід зазначити, що жоден із них ні на 180-ту, ні на 360-ту добу не досягав нульових значень, що є безперечним доказом ефективності застосування авторської методики, особливо у 2-й клінічній групі, щодо поєднаного використання екстракту кріоконсервованої плаценти у вигляді ін'єкцій і введення шляхом електрофорезу.

Позитивним моментом можна вважати відносно малий середній бал показників П-1 і П-7 на 90-ту добу, але на 180-ту і 360-ту доби лише показник П-7 зазнав оптимального зниження, на відміну від показника П-1. Також про необхідність додаткових профілактичних дій у протоколі надання хірургічної допомоги свідчить і загальне середнє значення всіх 7 показників, яке на 90-ту добу дорівнювало 1,10+0,18, а на 360-ту зменшилося всього до 0,40+0,12, що корелює з даними інших дослідників [214].

Дещо інші дані отримано в пацієнтів 3b групи, що ще раз доводить виникнення певного десинхронозу в пацієнтів із вечірнім хронотипом, прооперованих зранку, особливо при виявленні експресії мРНК генів

негативної ланки регуляції, та доводить необхідність змін у стандартному протоколі хірургічного лікування пацієнтів із установленим вечірнім хронотипом за умови проведення планових оперативних втручань у першій половині дня.

На 90-ту добу в 90,0% випадків зафіксовано помірну гіперемію, а у 20,0% випадків – гіперпігментацію рубця. Привертає увагу і те, що висота рубця над поверхнею шкіри понад 2 мм спостерігалася в 70,0% випадків, причому з нерівномірним підвищенням над рівнем інтактної шкіри. Разом із цими показниками слід виділити помірне ущільнення рубця з вираженою індурацією в 5 пацієнтів, які, крім того, відчували легкий дискомфорт і свербіж (40,0% випадків), а на виражений скаржилися 6 пацієнтів, 2 з яких мали виражені больові відчуття.

Аналогічні зміни нами зафіксовано і на 180-ту добу. Особливо слід підкреслити, що висота рубця над поверхнею шкіри понад 2 мм спостерігалася в 3 пацієнтів. Це свідчить про незворотне хаотичне розростання сполучної тканини, і без профілактичних дій на цю добу спостереження є досить висока вірогідність утворення гіпертрофічного або келоїдного рубця. На больові відчуття скаржилися 20,0% цих пацієнтів.

На 360-ту добу слід виділити наявність 3 пацієнтів із помірною гіперемією рубця (30% випадків) і пігментацією. Привертає увагу той факт, що в 9 пацієнтів (90% випадків) спостерігається помірно ущільнений рубець, а в 1 пацієнта – виражена індурація м'яких тканин, що свідчить про формування патологічного, а не нормотрофічного рубця. Ці дані корелюють із літературними [203; 212; 215].

Аналізуючи цифрові дані показників П-1 – П-7, слід зауважити, що, як і в попередній підгрупі, жоден із них не досягнув нульового значення в завершальні терміни спостереження, а цифрові дані всіх 7 показників на 360-ту добу були вірогідно більшими, ніж аналогічні показники в групі 3а, що треба обов'язково враховувати в плануванні оперативного втручання.

Але слід зазначити, що загальне середнє значення всіх показників

вірогідно корелює і збігається з показниками групи 3а на всіх етапах спостереження, що, на нашу думку, зумовлено збільшенням цифрових даних показників, які характеризують клінічні ознаки, і зменшенням показників, які характеризують суб'єктивні відчуття пацієнтів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено наукове обґрунтування і практичне вирішення актуального завдання хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії – підвищення ефективності інтра- і постопераційної профілактики утворення післяопераційних патологічних рубців шкіри залежно від хронотипу пацієнта шляхом комбінованого застосування екстракту кріоконсервованої плаценти.

1. Розроблено й упроваджено в практику охорони здоров'я авторську методику профілактики утворення патологічних рубців шкіри після планових оперативних втручань шляхом комбінованого застосування екстракту кріоплаценти, яка дозволяє прискорити терміни епітелізації рани, зменшити кількість ліжко-днів на 1,45 доби, мінімізувати відсоток утворення гіпертрофічних і келоїдних рубців.

2. Доведено позитивний вплив екстракту кріоконсервованої плаценти на процеси регенерації післяопераційної рани, особливо в комбінації з його введенням за допомогою електрофорезу на 90-ту і 180-ту доби. Позитивний результат за комбінованого введення спостерігається у 82,1% пацієнтів із ранковим хронотипом і в 56,7% – із вечірнім хронотипом за умов відповідності часу оперативного втручання циркадному ритму пацієнта. Установлено, що в 35,7% пацієнтів із ранковим хронотипом достатньо обмежуватися монотерапією препарату шляхом інтраопераційного введення в рану, а пацієнтам із вечірнім хронотипом показано лише комбіноване використання.

3. Установлено достовірні співвідношення генів *Clock/Per1*, *Bmal1/Per1*, *Bmal1/Cry1* (p=0,034780, p=0,001887, p=0,038253 для 3 груп відповідно) при порівнянні експресії цих генів щодо позитивної та негативної ланок регуляції периферичного молекулярного годинника в шкірі пацієнтів із ранковим і вечірнім хронотипами. Доведено переважання балансу в бік позитивної ланки регуляції годинникових генів у пацієнтів із вечірнім хронотипом і в бік негативної ланки регуляції в пацієнтів із ранковим

хронотипом, про що свідчить відсутність вірогідних розбіжностей при розрахунку співвідношення *Clock/Cry1* (p=0,0611310).

4. Установлено, що в підгрупах 2а і 2b отримано кращі результати порівняно з іншими клінічними групами. Найкращі результати отримано в підгрупі 2а, що свідчить про максимальний вплив авторської методики профілактики на стан післяопераційного рубця в пацієнтів із ранковим хронотипом. У цій групі встановлено достовірне зменшення показників П-1, П-2 і П-7 на 90-ту добу (на 58,5%, 67,2%, 71,4% відповідно) і досягнення нульових значень на 180-ту добу. У показників П-3, П-4, П-5 зафіксовано найменші значення на 90-ту добу (на 59,2%, 63,7% і 72,4% відповідно) і рівномірне зменшення на 180-ту і 360-ту доби, зі зменшенням середнього загального показника на 0,5±0,15 бала вже на 90-ту добу. Найповільніше зменшуються дані показника П-4 (у середньому на 66,7%) у проміжку між 180-ю і 360-ю добами.

5. Створено біохімічну доказову базу ефективності комбінованого застосування кріоконсервованої плаценти, особливо в пацієнтів із ранковим хронотипом. Установлено достовірне зниження активності каталази, особливо на 180-ту добу в підгрупі 2а, у середньому на 7,4±0,17 ОД/мг; найбільші зміни в зменшенні показника встановлено при дослідженні малонового діальдегіду на 360-ту добу в підгрупах 2а і 2b – на 3,9±0,16 і 4,8±0,22 відносно 90-ї доби відповідно ($p < 0,05$). Слід підкреслити зниження активності еластази в гомогенаті рубця, особливо на 180-ту добу в 2а клінічній підгрупі, – у середньому на 2,3±0,24 порівняно з 1а підгрупою і на 3,1±0,32 відносно підгрупи 3а. Установлено аналогічні зміни вмісту вільного гідроксипроліну в 2а і 2b клінічних групах і на 180-ту, і на 360-ту добу – у середньому на 9,4% і 13,2% відповідно відносно пацієнтів 1а, 1b і контрольних підгруп.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для профілактики утворення патологічних рубців шкіри щелепно-лицевої локалізації рекомендуємо комбіноване застосування екстракту кріоконсервованої плаценти.

2. На інтраопераційному етапі пропонуємо проводити інфільтрацію всіх шарів дерми і гіподерми перед ушиванням шкіри з розрахунком 0,2 мл на $см^2$ шкіри.

3. На постопераційному етапі на 90-ту і 180-ту доби пропонуємо вводити розчин кріоконсервованої плаценти шляхом електрофорезу напругою 60В (вольт) і силою струму 0,2 мА/№3 через день, особливо в пацієнтів із вечірнім хронотипом.

4. Для контролю стану рубцевозміненої тканини й формування майбутнього рубця на 90-ту, 180-ту і 360-ту доби рекомендуємо проводити клінічну оцінку їхнього стану з використанням цифрових параметрів П-1–П-7 (див. розділ 2).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Lee HJ, Jang YJ. Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids. International Journal of Molecular Sciences. 2018; 19(3):711.

2. Ogawa R. Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis. Int J Mol Sci. 2017;18(3):606. Published 2017 Mar 10. doi:10.3390/ijms18030606.

3. Muller S, Aiken A, Magliocca K, Chen AY. Second Branchial Cleft Cyst. Head Neck Pathol. 2015;9(3):379-383. doi:10.1007/s12105-014-0592-y.

4. Keller LK, Zöschg S, Grünewald B, Roenneberg T, Schulte-Körne G. Chronotyp und Depression bei Jugendlichen – ein Review [Chronotype and depression in adolescents – a review]. Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother. 2016;44(2):113-126. doi:10.1024/1422-4917/a000406.

5. Belfry KD, Deibel SH, Kolla NJ. Time of Day Matters: An Exploratory Assessment of Chronotype in a Forensic Psychiatric Hospital. Front Psychiatry. 2020;11:550597. Published 2020 Dec 18. doi:10.3389/fpsyt.2020.550597.

6. Kiehn JT, Tsang AH, Heyde I, et al. Circadian Rhythms in Adipose Tissue Physiology. Compr Physiol. 2017;7(2):383-427. Published 2017 Mar 16. doi:10.1002/cphy.c160017.

7. Kolbe I, Oster H. Chronodisruption, Metabolic Homeostasis, and the Regulation of Inflammation in Adipose Tissues. Yale J Biol Med. 2019 Jun 27;92(2):317-325. PMID: 31249492; PMCID: PMC6585521.

8. Нагайчук ВВ, Шкільняк ЛІ. Особливості діагностики, лікування і профілактики патологічних рубців щелепно-лицевої ділянки. Український стоматологічний альманах. 2017; 2: 74-78.

9. Panayi AC, Reitblat C, Orgill DP. Wound Healing and Scarring. In: Ogawa R. (eds) Total Scar Management: Springer, Singapore; 2020. 184.

10. Wang Z, Qi F, Luo H, Xu G, Wang D. Inflammatory Microenvironment of Skin Wounds. Front Immunol. 2022 Mar 1;13:789274. doi: 10.3389/fimmu.2022.789274. PMID: 35300324; PMCID: PMC8920979.

11. Zens TJ, Rusy DA, Gosain A. Pediatric surgeon-directed wound classification improves accuracy. J Surg Res. 2016 Apr;201(2):432-9. doi: 10.1016/j.jss.2015.11.051. Epub 2015 Nov 30. PMID: 27020829; PMCID: PMC4814096.

12. Брайловская ТВ, Федорина ТА. Морфологическая характеристика течения раневого процесса при экспериментальном моделировании резаных и рвано-ушибленных кожных ран. Биомедицина. 2009; 1: 68-74.

13. Rojnoveanu G, Gurghis R, Gagauz I, Malcova T. Thoracic Penetrating Wounds with Cardiac Injury: A Single-Center Experience. Chirurgia (Bucur). 2022 Dec;117(6):660-670. doi: 10.21614/chirurgia.2725. PMID: 36584058.

14. Lochowski M, Kaczmarski J, Brzezinski D, Cieslik-Wolski B, Kozak J. Penetrating neck traumas. Kardiochir Torakochirurgia Pol. 2014;11(1):30-33. doi:10.5114/kitp.2014.41927.

15. Гоголев МИ, Гайко БА, Шкуратов ВА, Ушакова ВИ. Основы медицинских знаний учащихся. М.: Просвещение; 1991. 112.

16. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound Healing: A Cellular Perspective. Physiol Rev. 2019; 99 (1): 665-706. doi:10.1152/physrev.00067.2017.

17. Zaidi A, Green L. 2019. Physiology of haemostasis. Anaesth. Intensive Care Med. 20, 152–158. (10.1016/j.mpaic.2019.01.005).

18. Subramaniam M, Saffaripour S, Van De Water L, Frenette PS, Mayadas TN, Hynes RO, Wagner DD. 1997. Role of endothelial selectins in wound repair. Am. J. Pathol. 150, 1701–1709.

19. Huang C, Murphy GF, Akaishi S, Ogawa R. Keloids and hypertrophic scars: update and future directions. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2013;1(4):e25. Published 2013 Aug 7. doi:10.1097/GOX.0b013e31829c4597.

20. Niessen FB, Spauwen PH, Schalkwijk J, Kon M. On the nature of hypertrophic scars and keloids: A review. Plastic and Reconstructive Surgery. 1999;104(5):1435-1458.

21. Ананян СГ, Стенько АГ. Коррекция рубцовых поражений челюстно-лицевой области. М.: БЭСТ-принт; 2009. 320 с.

22. Скрипник ВМ. Профілактика патологічних рубців обличчя та шиї. Вісник проблем біології і медицини.2012. 4(96): 32-35.

23. Huang C, Liu L, You Z, Wu Z, Du Y, Ogawa R. Clinical and Pathological Diagnosis of Scars. In: Ogawa R. (eds) Total Scar Management. Springer, Singapore; 2020; 184 p.

24. Stevenson AW, Melton PE, Moses EK, et al. A Methylome and Transcriptome Analysis of Normal Human Scar Cells Reveals a Role for FOXF2 in Scar Maintenance. J Invest Dermatol. 2022;142(5):1489-1498.e12. doi:10.1016/j.jid.2021.08.445.

25. Nassar A, El-Shaarawy W, Salah E. Autologous plasma gel injection combined with scar subcision is a successful technique for atrophic post-acne scars: a split-face study. J Dermatolog Treat. 2022;33(2):829-835. doi:10.1080/09546634.2020.1782322.

26. Тимофеев А. Рубцы: особенности клинического течения и лечения. СПб.: Современная стоматология; 2008. 99-105 .

27. Grabowski G, Pacana MJ, Chen E. Keloid and Hypertrophic Scar Formation, Prevention, and Management: Standard Review of Abnormal Scarring in Orthopaedic Surgery. J Am Acad Orthop Surg. 2020;28(10):e408-e414. doi:10.5435/JAAOS-D-19-00690.

28. Ogawa R, Okai K, Tokumura F, et al. The relationship between skin stretching/contraction and pathologic scarring: the important role of mechanical forces in keloid generation. Wound Repair Regen. 2012;20:149–157.

29. Ogawa R. Keloid and hypertrophic scarring may result from a mechanoreceptor or mechanosensitive nociceptor disorder. Med Hypotheses 2008;71:493–500.

30. Louw L. Keloids in rural black South Africans. Part 1: general overview and essential fatty acid hypotheses for keloid formation and prevention. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2000;63:237–245.

31. Akaishi S, Akimoto M, Ogawa R, et al. The relationship between keloid growth pattern and stretching tension: visual analysis using the finite element method. Ann Plast Surg. 2008;60:445–451.

32. Fong EP, Bay BH. Keloids—the sebum hypothesis revisited. Med Hypotheses 2002;58:264–269.

33. Ueda K, Furuya E, Yasuda Y, et al. Keloids have continuous high metabolic activity. Plast Reconstr Surg. 1999;104:694–698.

34. Ichioka S, Ando T, Shibata M, et al. Oxygen consumption of keloids and hypertrophic scars. Ann Plast Surg. 2008;60:194–197.

35. Arima J, Ogawa R, Iimura T, et al. Relationship between keloid and hypertension. J Nippon Med Sch. 2012;79:494–495.

36. Ogawa R, Arima J, Ono S, et al. Total management of a severe case of systemic keloids associated with high blood pressure (hypertension)—clinical symptoms of keloids may be aggravated by hypertension. ePlasty 2013;13:e25.

37. Белоусов АЕ. Рубцы и их коррекция. СПб.: Командор SPB;2005. 128с.

38. Chen L, DiPietro LA. Toll-like receptor function in acute wounds. Adv. Wound Care 6, 2017; 344–355. (10.1089/wound.2017.0734).

39. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. Open Biol. 2020;10(9):200223. doi:10.1098/rsob.200223.

40. Young A, McNaught C-E. 2011. The physiology of wound healing. Surgery 29, 475–479 (10.1016/j.mpsur.2011.06.011).

41. Аветіков ДС. Ставицький СО. Клініко-морфологічне обґрунтування комплексного лікування патологічних рубців, що локалізовані в ділянках голови та шиї: монографія. Полтава:ТОВ "АСМІ"; 2013. 94 с.

42. Rezvina KYu., Tkachenko PI., Bilokon SO., Lokhmatova NM., Dolenko OB., Popelo YuV., Korotych NM. Clinical, morphological and immunohistochemical

parameters of epidermoid cysts in the neck. World of Medicine and Biology. 2022; 2 (80):129–132.

43. Ткаченко П, Старченко І, Білокінь С, Резвіна К, Швець А. Методологічний підхід до діагностики і лікування бічних кіст та нориць шиї у дітей. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(1):154-60. https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.1.154.

44. Ткаченко П, Резвіна К, Швець А, Костріков А. Інформативність діагностичних заходів на етапах обстеження хворих з бічними кістами шиї. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018;18(1):240–244.

45. Chen MA, Davidson TM. Scar management: prevention and treatment strategies. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2005;13:242–7.2011.

46. Cheng H, Chen BP, Soleas IM, Ferko NC, Cameron CG, Hinoul P. Prolonged Operative Duration Increases Risk of Surgical Site Infections: A Systematic Review. Surg Infect (Larchmt). 2017;18(6):722-735. doi:10.1089/sur.2017.089.

47. Matalia J, Panmand P, Ghalla P. Comparative analysis of non-absorbable 10-0 nylon sutures with absorbable 10-0 ViCryl sutures in pediatric cataract surgery. Indian J Ophthalmol. 2018;66(5):661-664. doi:10.4103/ijo.IJO_654_17.

48. Son D, Harijian A. Overview of surgical scar prevention and management. J Korean Med Sci 2014;29:751–7.

49. Kalasho BD, Kikuchi R, Zoumalan CI. Silicone-Based Scar Cream for Post Upper Eyelid Blepharoplasty-associated Cicatricial and Hypertrophic Scarring. J Drugs Dermatol. 2019;18(5):440-446.

50. Massry GG. Cicatricial canthal webs. Ophthal Plast Reconstr Surg 2011;27:426–30.

51. Fitzpatrick RE. Treatment of inflamed hypertrophic scars using intralesional 5-FU. Dermatol Surg 1999;25:224–32.

52. Bijlard E, Steltenpool S, Niessen FB. Intralesional 5-fluorouracil in keloid treatment: a systematic review. Acta Derm Venereol 2015;95(7):778-82.

53. Jiang ZY, Liao XC, Liu MZ, Fu ZH, Min DH, Yu XT, Guo GH. Efficacy and Safety of Intralesional Triamcinolone Versus Combination of Triamcinolone with 5-Fluorouracil in the Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars: A Systematic Review and Meta-analysis. Aesthetic Plast Surg. 2020 Oct;44(5):1859-1868. doi: 10.1007/s00266-020-01721-2. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32342167.

54. Srivastava S, Patil AN, Prakash C, Kumari H. Comparison of intralesional triamcinolone acetonide, 5-fluorouracil, and their Combination for the Treatment of Keloids. Adv Wound Care 2017;6(11):393-400.

55. Naderi, N., Combellack, E.J., Griffin, M., Sedaghati, T., Javed, M., Findlay, M.W., Wallace, C.G., Mosahebi, A., Butler, P.E., Seifalian, A.M. and Whitaker, I.S. (2017), The regenerative role of adipose-derived stem cells (ADSC) in plastic and reconstructive surgery. Int Wound J, 14: 112-124. doi:10.1111/iwj.12569.

56. Gold M, McGuire M, Mustoe TA, et al. Updated international clinical recommendations on scar management: part 2–algorithms for scar prevention and treatment. Dermatol Surg. 2014;40:825-831.

57. Gold MH, Andriessen A, Dayan SH, Fabi S, Lorenc ZP, Henderson Berg M-H. Hypochlorous acid gel technology—its impact on postprocedure treatment and scar prevention. J Cosmet Dermatol. 2017;00:1–6. https://doi.org/10.1111/jocd.12330.

58. Bucko AD, Draelos Z, Dubois JC, Jones TM. A double-blind, randomized study to compare Microcyn scar management hydrogel, K103163, and Kelo-cote scar gel for hypertrophic or keloid scars. Topical gel for hypertrophic and keloid scars. Dermatologist. 2015;23113-122.

59. Криничко ЛР. Вдосконалення інтра- та післяопераційної профілактики утворення патологічних рубців шкіри при хірургічному лікуванні кіст шиї ембріонального походження [дисертація]. Харків: Харківський національний медичний університет; 2019. 197 с.

60. Gonzalez AC, Costa TF, Andrade ZA, et al. Wound healing - A literature review. An Bras Dermatol 2016; 91(5): 614–620.

61. Gauglitz GG. Management of keloids and hypertrophic scars: current and emerging options. Clin Cosmet Investig Dermatol 2013; 6: 103–114.

62. McGinty S, Siddiqui WJ. Keloid. 2022 Jul 19. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 29939676.

63. McGoldrick RB, Theodorakopoulou E, Azzopardi EA, et al. Lasers and ancillary treatments for scar management Part 2: Keloid, hypertrophic, pigmented and acne scars. Scars Burn Heal 2017; 3: 2059513116689805.

64. Arno AI, Gauglitz GG, Barret JP, et al. Up-to-date approach to manage keloids and hypertrophic scars: a useful guide. Burns 2014; 40(7): 1255–1266.

65. Gold MH, McGuire M, Mustoe TA, et al. Updated international clinical recommendations on scar management: part 2—algorithms for scar prevention and treatment. Dermatol Surg 2014; 40(8): 825–831.

66. Park TH, Rah DK. Successful eradication of helical rim keloids with surgical excision followed by pressure therapy using a combination of magnets and silicone gel sheeting. Int Wound J 2017; 14(2): 302–306.

67. Nguyen KT, Shikowitz L, Kasabian AK, et al. A Novel Approach to Keloid Reconstruction with Bilaminar Dermal Substitute and Epidermal Skin Grafting. Plast Reconstr Surg 2016; 138(1): 235–239.

68. Roy S, Buckingham ED. Comparison of W-Plasty and Straight-Line Trichophytic Closure on Aesthetic Outcomes of Occipital Hairline Scars in Rhytidectomy. JAMA Facial Plast Surg. 2018; 20(1):14-18. doi:10.1001/jamafacial.2017.0644.

69. Arima J, Dohi T, Kuribayashi S, et al. Z-plasty and Postoperative Radiotherapy for Anterior Chest Wall Keloids: An Analysis of 141 Patients. Plast Reconstr Surg Glob Open 2019; 7(3): e2177.

70. Son D, Harijan A. Overview of surgical scar prevention and management. J Korean Med Sci 2014; 29(6): 751–757.

71. Ogawa R, Akaishi S, Kuribayashi S, et al. Keloids and Hypertrophic Scars Can Now Be Cured Completely: Recent Progress in Our Understanding of the

Pathogenesis of Keloids and Hypertrophic Scars and the Most Promising Current Therapeutic Strategy. J Nippon Med Sch 2016; 83(2): 46–53.

72. Berman B, Perez OA, Konda S, et al. A review of the biolog ic effects, clinical efficacy, and safety of silicone elastomer sheeting for hypertrophic and keloid scar treatment and management. Dermatol Surg. 2007;33(11):1291–1302.

73. Tredget EE, Shupp JW, Schneider JC. Scar management following burn injury. J Burn Care Res. 2017;38:146–147.

74. Anthonissen M, Daly D, Janssens T, et al. The effects of conservative treatments on burn scars: a systematic review. Burns. 2016;42:508–518.

75. Hsu KC, Luan CW, Tsai YW. Review of silicone gel sheeting and silicone gel for the prevention of hypertrophic scars and keloids. Wounds. 2017;29:154–158.

76. Ud-Din S, Bayat A. New insights on keloids, hypertrophic scars, and striae. Dermatol Clin 2014; 32(2): 193–209.

77. Mustoe T. A. Evolution of silicone therapy and mechanism of action in scarmanagement / T. A. Mustoe // Aesthetic. Plast. Surg. –2008. –Vol.32, № 1. 82-92.

78. Kim JY, Willard JJ, Supp DM, et al. Burn scar biomechanics after pressure garment therapy. Plast Reconstr Surg. 2015;136:572–581.

79. Atiyeh BS, El Khatib AM, Dibo SA. Pressure garment therapy (PGT) of burn scars: evidence-based efficacy. Ann Burns Fire Disasters. 2013;26:205–212.

80. Reish RG, Eriksson E. Scar treatments: preclinical and clin ical studies [published online ahead of print January 28, 2008]. J Am Coll Surg. 2008;206(4):719–730.

81. Puri N, Talwar A. The efficacy of silicone gel for the treatment of hypertrophic scars and keloids. J Cutan Aesthet Surg 2009; 2(2): 104–106.

82. Gold MH, Foster TD, Adair MA, et al. Prevention of hypertrophic scars and keloids by the prophylactic use of topical silicone gel sheets following a surgical procedure in an office setting. Dermatol Surg 2001; 27(7): 641–644.

83. Hoeksema H, De Vos M, Verbelen J, Pirayesh A, Monstrey S. Scar management by means of occlusion and hydration: a comparative study of silicones

versus a hydrating gel-cream. Burns. 2013 Nov;39(7):1437-48. doi: 10.1016/j.burns.2013.03.025.

84. Ogawa R. The most current algorithms for the treatment and prevention of hypertrophic scars and keloids. Plast Reconstr Surg. 2010;125(2):557–568.

85. ld MH, McGuire M, Mustoe TA, et al.; International Ad visory Panel on Scar Management. Updated international clinical recommendations on scar management: part 2---algorithms for scar prevention and treatment. Derma tol Surg. 2014;40(8):825–831.

86. Atkinson JA, McKenna KT, Barnett AG, McGrath DJ, Rudd M. A randomized, controlled trial to determine the effica cy of paper tape in preventing hypertrophic scar forma tion in surgical incisions that traverse Langer's skin ten sion lines. Plast Reconstr Surg. 2005;116(6):1648–1656.

87. Hassanpour SE, Farnoush N, Karami MY, Makarem A. The effect of silicone gel versus contractubex gel on the upper-extremity postsurgical scars: A randomized, double-blinded, controlled trial. Med J Islam Repub Iran. 2020 Oct 29;34:146. doi: 10.34171/mjiri.34.146. PMID: 33437742; PMCID: PMC7787045.

88. Reish RG, Eriksson E. Scar treatments: preclinical and clin ical studies [published online ahead of print January 28, 2008]. J Am Coll Surg. 2008;206(4):719–730.

89. O'Brien L, Jones DJ. Silicone gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars. Cochrane Database Syst Rev. 2013;9(9):CD003826. doi: 10.1002/ 14651858.CD003826.pub3.

90. Ahn ST, Monafo WW, Mustoe TA. Topical silicone gel for the prevention and treatment of hypertrophic scar. Arch Surg. 1991;126(4):499–504.

91. Steinstraesser L, Flak E, Witte B, et al. Pressure garment therapy alone and in combination with silicone for the prevention of hypertrophic scarring: randomized controlled trial with intraindividual comparison. Plast Reconstr Surg. 2011;128:306e–313e.

92. Pruksapong C, Burusapat C, Hongkarnjanakul N. Efficacy of Silicone Gel versus Silicone Gel Sheet in Hypertrophic Scar Prevention of Deep Hand Burn

Patients with Skin Graft: A Prospective Randomized Controlled Trial and Systematic Review. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2020;8(10):e3190. Published 2020 Apr 11. doi:10.1097/GOX.0000000000003190.

93. Hsu KC, Luan CW, Tsai YW. Review of Silicone Gel Sheeting and Silicone Gel for the Prevention of Hypertrophic Scars and Keloids. Wounds 2017; 29(5): 154–158.

94. Лоза ХО, Аветіков ДС. Клінічна характеристика динаміки змін стану післяопераційних тканин шкіри. Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія. Матеріали міжнародної науково-практ. конф., присв.175-літтю НМУ ім. О. О. Богомольця, 120-літтю з дня народж. проф. Фетісова М.В., 90-літтю проф. Бердюка І.В., 20-літтю УАЧЩЛХ; Київ. 2016. С.128–130.

95. Demling RH. The role of anabolic hormones for wound healing in catabolic states. J Burns Wounds. 2005 Jan 17;4:e2. PMID: 16921407; PMCID: PMC1501119.

96. Nguyen JK, Weedon J, Jakus J, et al. A dose-ranging, parallel group, split-face, single-blind phase II study of light emitting diode-red light (LED-RL) for skin scarring prevention: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2019 Jul;20(1):432. DOI: 10.1186/s13063-019-3546-6.

97. Kopera D. Impact of testosterone on hair and skin. Endocrinol Metab Syndrome. 2015; 4:1-4.

98. Gauglitz GG. Management of keloids and hypertrophic scars: current and emerging options. Clin Cosmet Investig Dermatol 2013; 6:103–114.

99. Schierle HP, Scholz D, Lemperle G (1997) Elevated levels of testosterone receptors in keloid tissue: an experimental investigation. Plast Reconstr Surg 100(2):390–395.

100. Gold MH, Berman B, Clementoni MT, Gauglitz GG, Nahai F, Murcia C. Updated international clinical recommendations on scar management: part 1–Evaluating the evidence. Dermatol Surg 2014; 40:817–824 p.

101. Hahn JM, Supp DM. Abnormal expression of the vitamin D receptor in keloid scars. Burns. 2017 Nov;43(7):1506-1515. doi: 10.1016/j.burns.2017.04.009. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28778755.

102. Willett M, Handfield K, Marquart J. Multimodal keloid therapy with excision, application of mitomycin C, and radiotherapy. Dermatol Surg 2014; 40: 480–482 p.

103. Tanini S, Calabrese S, Fisher AD, Maggi M, Lo Russo G. When Testosterone Needs to be Contrasted: A Preliminary Study of Scar Prevention in Transmen Top Surgery with an Innovative Galenic Preparation. Aesthetic Plast Surg. 2020;44(3):1006-1013. doi:10.1007/s00266-020-01678-2.

104. Del Toro D, Dedhia R, Tollefson TT. Advances in scar management: prevention and management of hypertrophic scars and keloids. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2016;24(4):322-329. doi:10.1097/MOO.0000000000000268.

105. Hsu KC, Luan CW, Tsai YW. Review of Silicone Gel Sheeting and Silicone Gel for the Prevention of Hypertrophic Scars and Keloids. Wounds. 2017;29(5):154-158.

106. Bux S, Madaree A. Keloids show regional distribution of proliferative and degenerate connective tissue elements. Cells Tissues Organs. 2010;191(3):213-34. doi: 10.1159/000231899. Epub 2009 Jul 29. PMID: 19641294.

107. Beuth J, Hunzelmann N, Van Leendert R, Basten R, Noehle M, Schneider B. Safety and efficacy of local administration of Contractubex® to hypertrophic scars in comparison to corticosteroid treatment Results of a multicenter, comparative epidemiological cohort study in Germany. In vivo. 2006;20(2):277–83.

108. Ko WJ, Na YC, Suh BS, Kim HA, Heo WH, Choi GH. et al. The effects of topical agent (kelo-cote or contractubex) massage on the thickness of post-burn scar tissue formed in rats. Arch Plast Surg. 2013;40(6):697.

109. Jenwitheesuk K, Surakunprapha P, Jenwitheesuk K, Kuptarnond C, Prathanee S, Intanoo W. Role of silicone derivative plus onion extract gel in

presternal hypertrophic scar protection: a prospective randomized, double blinded, controlled trial. Int wound J. 2012;9(4):397–402.

110. Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, Hobbs F, Ramelet A-A, Shakespeare PG et al. International clinical recommendations on scar management. Plast Reconstr Surg. 2002;110(2):560–71.

111. Chan KY, Lau CL, Adeeb SM, Somasundaram S, Nasir-Zahari M. A randomized, placebo-controlled, double-blind, prospective clinical trial of silicone gel in prevention of hypertrophic scar development in median sternotomy wound. Plast Reconstr Surg. 2005;116(4):1013–20.

112. Hassanpour SE, Farnoush N, Karami MY, Makarem A. The effect of silicone gel versus contractubex gel on the upper-extremity postsurgical scars: A randomized, double-blinded, controlled trial. Med J Islam Repub Iran. 2020;34:146. Published 2020 Oct 29. doi:10.34171/mjiri.34.146.

113. Lu YY, Wu CH, Hong CH, Chang KL, Lee CH. GLUT-1 Enhances Glycolysis, Oxidative Stress, and Fibroblast Proliferation in Keloid. Life (Basel). 2021 May 30;11(6):505. doi: 10.3390/life11060505. PMID: 34070830; PMCID: PMC8229441.

114. Walsh LA, Wu E, Pontes D, Kwan KR, Poondru S, Miller CH, Kundu RV. Keloid treatments: an evidence-based systematic review of recent advances. Syst Rev. 2023 Mar 14;12(1):42. doi: 10.1186/s13643-023-02192-7. PMID: 36918908; PMCID: PMC10012475.

115. Muneuchi G, Suzuki S, Onodera M, et al. Long-term outcome of intralesional injection of triamcinolone acetonide for the treatment of keloid scars in Asian patients. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 2006; 40(2): 111–116.

116. Morelli Coppola M, Salzillo R, Segreto F, et al. Triamcinolone acetonide intralesional injection for the treatment of keloid scars: patient selection and perspectives. Clin Cosmet Investig Dermatol 2018; 11: 387–396.

117. Hochman B, Locali RF, Matsuoka PK, et al. Intralesional triamcinolone acetonide for keloid treatment: a systematic review. Aesthetic Plast Surg 2008; 32(4): 705–709.

118. Salem A, Assaf M, Helmy A, et al. Role of vascular endothelial growth factor in keloids: a clinicopathologic study. Int J Dermatol 2009; 48(10): 1071–1077.

119. Lee HJ, Jang YJ. Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids. Int J Mol Sci 2018; 19(3): E711.

120. Zhuang Z, Li Y, Wei X. The safety and efficacy of intralesional triamcinolone acetonide for keloids and hypertrophic scars: A systematic review and meta-analysis. Burns. 2021;47(5):987-998. doi:10.1016/j.burns.2021.02.013.

121. Asilian A, Darougheh A, Shariati F. New combination of triamcinolone, 5-Fluorouracil, and pulsed-dye laser for treatment of keloid and hypertrophic scars. Dermatol Surg 2006; 32(7): 907–915.

122. Darougheh A, Asilian A, Shariati F. Intralesional triamcinolone alone or in combination with 5-fluorouracil for the treatment of keloid and hypertrophic scars. Clin Exp Dermatol 2009; 34(2): 219–223.

123. Mishra S. Safe and less painful injection of triamcenolone acetonide into a keloid—a technique. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2010; 63(2): e205.

124. Ren Y, Zhou X, Wei Z, et al. Efficacy and safety of triamcinolone acetonide alone and in combination with 5-fluorouracil for treating hypertrophic scars and keloids: a systematic review and meta-analysis. Int Wound J 2017; 14(3): 480–487.

125. Yang W, Li G. The Safety and efficacy of botulinum toxin type A injection for postoperative scar prevention: A systematic review and meta-analysis. J Cosmet Dermatol. 2020;19(4):799-808. doi:10.1111/jocd.13139.

126. Shaarawy E, Hegazy RA, Abdel Hay RM. Intralesional botulinum toxin type A equally effective and better tolerated than intralesional steroid in the treatment of keloids: a randomized controlled trial. J Cosmet Dermatol. 2015;14:161-166.

127. Elhefnawy AM. Assessment of intralesional injection of botulinum toxin type A injection for hypertrophic scars. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2016;82:279-283.

128. Chen M, Yan T, Ma K, et al. Botulinum toxin type A inhibits alpha-smooth muscle actin and myosin II expression in fibroblasts derived from scar contracture. Ann Plast Surg. 2016;77:e46-49.

129. Harn HI, Ogawa R, Hsu CK, et al. The tension biology of wound healing. Exp Dermatol. 2017;28:464-471.

130. Grando SA, Zachary CB. The non-neuronal and nonmuscular effects of botulinum toxin: an opportunity for a deadly molecule to treat disease in the skin and beyond. Br J Dermatol. 2018;178:1011-1019.

131. Austin E, Koo E, Jagdeo J. The cellular response of keloids and hypertrophic scars to botulinum toxin A: a comprehensive literature review. Dermatol Surg. 2018;44:149-157.

132. Zelken J, Yang S-Y, Chang C-S, et al. Donor site aesthetic enhancement with preoperative botulinum toxin in forehead flap nasal reconstruction. Ann Plast Surg. 2016;77:535-538.

133. Xu ZG, Hu DH. Clinical observation of botulinum toxin type A on reducing the scar of facial plastic incision. Anhui Med Pharm J. 2019;23:1010-1013.

134. Phillips TJ, Fung E, Rigby MH, et al. The use of botulinum toxin type A in the healing of thyroidectomy wounds: a randomized, prospective, placebo-controlled study. Plast Reconstr Surg. 2019;143:375e-381e.

135. Navarro-Barquín DF, Lozada-Hernández EE, Tejeda-Hernández M, et al. Use of the type A botulinum toxin in patients submitted to cheiloplasty to improve results in scarring in patients with nonsyn-dromic cleft lip and palate. Eur J Plast Surg. 2019;42:291-294.

136. Tao J, Liu B, Wang Y, et al. Effect of botulinum toxin A on reducing forehead postoperative scar. Shaanxi Med J. 2018;47:1011-1013.

137. Li YH, Yang J, Liu JQ, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, prospective clinical trial of botulinum toxin type A inprevention of hypertrophic scar development in median sternotomy wound. Aesthetic Plast Surg. 2018;42:1364-1369.

138. Lee SH, Min HJ, Kim YW, et al. The efficacy and safety of early postoperative botulinum toxin A injection for facial scars. Aesthetic Plast Surg. 2018;42:530-537.

139. Hu L, Zou Y, Chang SJ, et al. Effects of botulinum toxin on improving facial surgical scars: a prospective, split-scar, double-blind, randomized controlled trial. Plast Reconstr Surg. 2018;141:646-650.

140. Wang Y, Zhang Y, Tian J. Local injection of botulinum toxin type A for the prevention and treatment of incisional scar hyperplasia after benign tumor resection. Hebei Med. 2017;23:486-489.

141. Kim Y, Lee H, Cho S, et al. Early postoperative treatment of thyroidectomy scars using botulinum toxin: a split-scar, double-blind randomized controlled trial. Wound Repair Regen. 2014;22:605-612.

142. Zurada JM, Kriegel D, Davis IC. Topical treatments for hypertrophic scars. J Am Acad Dermatol 2006; 55: 1024–1031 p.

143. Stashower ME. Successful treatment of earlobe keloids with imiquimod after tangential shave excision. Dermatol Surg 2006; 32: 380–386 p.

144. Saray Y, Gulec AT. Treatment of keloids and hypertrophic scars with dermojet injections of bleomycin: a preliminary study. Int J Dermatol 2005; 44: 777–784 p.

145. Nast A, Eming S, Fluhr J, et al. German S2k guidelines for the therapy of pathological scars (hypertrophic scars and keloids). J Dtsch Dermatol Ges 2012; 10: 747–762 p.

146. Thuzar S, Bordeau J. The role of massage in scar management: a literature review. Dermatol Surg 2012; 38: 414–423 p.

147. Alster TS, Graham PM. Microneedling: A Review and Practical Guide. Dermatol Surg. 2018;44(3):397-404. doi:10.1097/DSS.0000000000001248.

148. Singh A, Yadav S. Microneedling: advances and widening horizons. Indian Dermatol Online J 2016;7:244–54.

149. Harris AG, Murrell D. Skin needling as a treatment for acne scarring: an up-to-date review of the literature. Int J Women Dermatol 2015;1:77–81.

150. El-Domyati M, Barakat M, Awad S, Medhat W, et al. Microneedling therapy for atrophic acne scars: an objective evaluation. Clin Aest Dermatol 2015;8:36–42.

151. Fabbrocini G, DeVita V, Monfrecola A, De Padova MP, et al. Percutaneous collagen induction: an effective and safe treatment for post-acne scarring in different skin phtotypes. J Dermatol Treat 2014; 25:147–52.

152. Dogra S, Yadav S, Sarangal R. Microneedling for acne scars in Asian skin type: an effective low cost treatment modality. J Cosmet Dermatol 2014;13:180–7.

153. Soltani-Arabshahi R, Wong JW, Duffy KL, Powell DL. Facial allergic granulomatous reaction and systemic hypersensitivity associated with microneedle therapy for skin rejuvenation. JAMA Dermatol 2014;150: 68–72.

154. Alam M, Han S, Pongprutthipan M, Disphanurat W, et al. Efficacy of a needling device for the treatment of acne scars: a randomized clinical trial. JAMA Dermatol 2014;150:844–9.

155. Cho SB, Lee SJ, Kang JM, Kim YK, et al. The treatment of burn scarinduced contracture with the pinhole method and collagen induction therapy: a case report. J Eur Acad Dermatol Venerol 2008;22: 513–4.

156. Majid I. Microneedling therapy in atrophic facial scars: an objective assessment. J Cutan Aesthet Surg 2009;2:26–30.

157. Aust MC, Knobloch K, Vogt PM. Percutaneous collagen induction therapy as a novel therapeutic option for striae distensae. Plast Reconstr Surg 2010;126:219e–220e.

158. Park KY, Kim HK, Kim SE, Kim BJ, et al. Treatment of striae distensae using needling therapy: a pilot study. Dermatol Surg 2012;38:1823–8.

159. Hultman CS, Friedstat JS, Edkins RE, Cairns BA, Meyer AA. Laser resurfacing and remodeling of hypertrophic burn scars: the results of a large, prospective, before-after cohort study, with long-term follow-up. Ann Surg 2014; 260: 519–532 p.

160. Sobanko JF, Alster TS. Management of acne scarring, part I: a comparative review of laser surgical approaches. Am J Clin Dermatol 2012;13(05):319–330.

161. Orringer JS, Kang S, Johnson TM, et al. Connective tissue remodeling induced by carbon dioxide laser resurfacing of photodamaged human skin. Arch Dermatol 2004;140(11):1326–1332.

162. Ward PD, Baker SR. Long-term results of carbon dioxide laser resurfacing of the face. Arch Facial Plast Surg 2008;10(04): 238–243.

163. Prado A, Andrades P, Danilla S, et al. Full-face carbon dioxide laser resurfacing: a 10-year follow-up descriptive study. Plast Reconstr Surg 2008;121(03):983–993.

164. Gawdat HI, Hegazy RA, Fawzy MM, Fathy M. Autologous platelet rich plasma: topical versus intradermal after fractional ablative carbon dioxide laser treatment of atrophic acne scars. Dermatol Surg 2014;40(02):152–161.

165. Faghihi G, Keyvan S, Asilian A, Nouraei S, Behfar S, Nilforoushzadeh MA. Efficacy of autologous platelet-rich plasma combined with fractional ablative carbon dioxide resurfacing laser in treatment of facial atrophic acne scars: A split-face randomized clinical trial. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2016;82(02): 162–168.

166. Zhou BR, Zhang T, Bin Jameel AA, et al. The efficacy of conditioned media of adipose-derived stem cells combined with ablative carbon dioxide fractional resurfacing for atrophic acne scars and skin rejuvenation. J Cosmet Laser Ther 2016;18(03):138–148.

167. Manstein D, Herron GS, Sink RK, Tanner H, Anderson RR. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. Lasers Surg Med 2004;34(05):426–438.

168. Magnani LR, Schweiger ES. Fractional CO2 lasers for the treatment of atrophic acne scars: a review of the literature. J Cosmet Laser Ther 2014;16(02):48–56.

169. Yoon JH, Park EJ, Kwon IH, et al. Concomitant use of an infrared fractional laser with low-dose isotretinoin for the treatment of acne and acne scars. J Dermatolog Treat 2014;25(02):142–146.

170. Kim HW, Chang SE, Kim JE, Ko JY, Ro YS. The safe delivery of fractional ablative carbon dioxide laser treatment for acne scars in Asian patients receiving oral isotretinoin. Dermatol Surg 2014;40 (12):1361–1366.

171. Xu Y, Deng Y. Ablative Fractional CO2 Laser for Facial Atrophic Acne Scars. Facial Plast Surg. 2018;34(2):205-219. doi:10.1055/s-0037-1606096.

172. Cardinali DP, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Chronotherapy. Handb Clin Neurol. 2021;179:357-370. doi:10.1016/B978–0–12–819975–6.00023–6.

173. Montaruli A, Castelli L, Mulè A, et al. Biological Rhythm and Chronotype: New Perspectives in Health. Biomolecules. 2021;11(4):487. Published 2021 Mar 24. doi:10.3390/biom11040487.

174. Roveda E, Montaruli A, Galasso L, Pesenti C, Bruno E, Pasanisi P, Cortellini M, Rampichini S, Erzegovesi S, Caumo A, et al. Rest–activity Circadian Rhythm and Sleep Quality in Patients with Binge Eating Disorder. Chronobiol. Int. 2018;35:198–207. doi: 10.1080/07420528.2017.1392549.

175. Verde L, Barrea L, Vetrani C, et al. Chronotype and Sleep Quality in Obesity: How Do They Change After Menopause?. Curr Obes Rep. 2022;11(4):254-262. doi:10.1007/s13679-022-00479-9.

176. Muscogiuri G, Zanata I, Barrea L, et al. A practical nutritional guideline to manage neuroendocrine neoplasms through chronotype and sleep [published online ahead of print, 2022 Mar 14]. Crit Rev Food Sci Nutr. 2022;1-18. doi:10.1080/10408398.2022.2047882.

177. Molina-Montes E, Rodríguez-Barranco M, Ching-López A, et al. Circadian Clock gene variants and their link with chronotype, chrononutrition, sleeping patterns and obesity in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) study. Clin Nutr. 2022;41(9):1977-1990. doi:10.1016/j.clnu.2022.07.027.

178. Ruan W, Yuan X, Eltzschig HK. Circadian rhythm as a therapeutic target [published online ahead of print, 2021 Feb 15]. Nat Rev Drug Discov. 2021;10.1038/s41573-020-00109-w. doi:10.1038/s41573-020-00109-w.

179. Лахно І.В. Застосування кріоконсервованої суспензії плаценти для лікування фетоплацентарної недостатності: [автореферат]. 1999. 24 с.

180. Шепітько К.В. Вплив кріоконсервованої фетоплацентарної тканини на перебіг стабільної стенокардії напруги: [автореферат]. 2004. 24 с.

181. Repin N. V., Marchenko L. N., Govorukha T. P., Strona V. I., Chizh Yu. Ultrastructure of Rat Adrenal Glands with Chronic Renal Insufficiency Following Placental Cryoextract Therapy in the Course of RAAS Medicated Blocking. JMBS 2019, 4(6): 349–355. https://doi.org/10.26693/jmbs04.06.349.

182. Sehgal VN, Verma P, Srivastava G, Aggarwal AK, Verma S. Melasma: treatment strategy. J Cosmet Laser Ther. 2011 Dec;13(6):265-79. doi: 10.3109/14764172.2011.630088. PMID: 21981383.

183. Шепітько ВІ, Юрченко ТМ, Клименко МО. Вплив кріоекстракта плаценти на реакцію тучних клітин при запаленні. Вісник проблем біології і медицини. 2004;1:103–106.

184. Moruś M, Baran M, Rost-Roszkowska M, Skotnicka-Graca U. Plant stem cells as innovation in cosmetics. Acta Pol Pharm. 2014;71(5):701-707.

185. Аветіков ДС, Локес КП, Торопов ОА, Кравченко СБ, заявник; Полтавський державний медичний університет, власник технології. Технологія клінічної оцінки регенеративних процесів в операційних ранах після планових втручань. Реєстраційна картка технології ДРН 0621U000076, № НДДКР 0119U102862, УДК: 616-089; 617.5, 616-001.4-089; дата реєстрації 01.10.2021.

186. Коробейникова ЭН. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой. Лабораторное дело. 1989;7:8-10.

187. Чевари С. Роль супероксидредуктазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале. Лабораторное дело. 1985;11:678-681.

188. Королюк МА, Иванова ЛИ, Майорова ИГ и др. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1988;11:16-18.

189. Левицкий АП, Стефанов АВ. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: метод. рекомендации. 2002;15.

190. Влізло ВВ, Федорук РС, Ратич ІБ та ін. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині. Львів: СПОЛОМ, 2012; 761 с.

191. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Exel. Киев: Морион. 2000;320.

192. Plikus MV, Van Spyk EN, Pham K, et al. The circadian Clock in skin: implications for adult stem cells, tissue regeneration, cancer, aging, and immunity. J Biol Rhythms. 2015;30(3):163-182. doi:10.1177/0748730414563537.

193. Janjić K, Agis H. Chronodentistry: the role & potential of molecular Clocks in oral medicine. BMC Oral Health. 2019;19(1):32. Published 2019 Feb 13. doi:10.1186/s12903-019-0720-x.

194. Bjarnason GA, Jordan RC, Wood PA, et al. Circadian expression of Clock genes in human oral mucosa and skin: association with specific cell-cycle phases. Am J Pathol. 2001;158(5):1793-1801. doi:10.1016/S0002-9440(10)64135-1.

195. McLoughlin SC, Haines P, FitzGerald GA. Clocks and cardiovascular function. Meth Enzymol. 2015;552:211–228. doi: 10.1016/bs.mie.2014.11.029.

196. Liu S, Cai Y, Sothern RB, Guan Y, Chan P. Chronobiological analysis of circadian patterns in transcription of seven key Clock genes in six peripheral tissues in mice. Chronobiol Int. 2007;24(5):793-820. doi:10.1080/07420520701672556.

197. Fan XL, Song Y, Qin DX, Lin PY. Regulatory Effects of Clock and Bmal1 on Circadian Rhythmic TLR Expression. Int Rev Immunol. 2023;42(2):101-112. doi:10.1080/08830185.2021.1931170.

198. Papagerakis S, Zheng L, Schnell S, et al. The circadian Clock in oral health and diseases. J Dent Res. 2014;93(1):27-35. doi:10.1177/0022034513505768.

199. Shafi AA, McNair CM, McCann JJ, et al. The circadian Cryptochrome, CRY1, is a pro-tumorigenic factor that rhythmically modulates DNA repair. Nat Commun. 2021 Jan 15;12(1):401. doi: 10.1038/s41467-020-20513-5. PMID: 33452241; PMCID: PMC7810852.

200. Аветіков ДС Ставицький СО. Патогенетичне обґрунтування консервативного лікування келоїдних та гіпертрофічних рубців голови та шиї на доопераційному етапі. Стоматологічна імплантація. Остеоінтеграція : матеріали V Українського Міжнародного конгресу. Київ. 2012;201–202.

201. Toropov OA, Lokes KP, Faustova MO, Yatsenko IV, Steblovskyi DV, Bukhanchenko OP, Avetikov DS. The Role of Chronotype of Patients and Cryoexrtact of Placenta in the Activity of Antioxidant Enzymes in Facial Scar. Open Access Maced J Med Sci. 2023;11(D):8-14.

202. Аветіков ДС, Лоза ХО Аналіз результатів морфологічного дослідження процесу загоювання післяопераційних шкірних ран у залежності від використання шовного матеріалу. Матеріали IV з'їзду Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів. Київ. 2015;123–124.

203. Лоза ХО, Ставицький СО, Лоза ЄО. Клінічна характеристика стану рубцево-змінених тканин шкіри після операції. Клінічна хірургія. 2016;4:61–63.

204. Лоза ХО, Нагірний ЯП. Місцева дія біологічного клею «Dermabond» та хірургічних ниток «ViCryl» при формуванні рубця у пацієнтів з цукровим діабетом. Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., присв.175-літтю НМУ ім.О. О.Богомольця, 120-літтю з дня народж. проф. Фетісова М. В., 90-літтю проф. Бердюка І. В., 20-літтю УАЧЩЛХ. Київ. 2016;125.

205. Скрипник ВМ, Аветіков ДС, Єрошенко ГА. Морфофункціональне обґрунтування профілактики післяопераційних патологічних рубців обличчя та шиї. Світ медицини та біології. 2012;4:96–98.

206. Патент 110405 UA, МПК A61L 24/00 (2016.01) A61L 33/18 (2006.01) Спосіб комбінованого закриття операційної рани шкіри голови та шиї при планових оперативних втручаннях / Аветіков Д. С., Ставицький С. О., Лоза Х.

О., Бондаренко В. В., Лоза Є. О. ; заявник ВДНЗУ УМСА. — № u 2016 03210 ; заявл. 28.03.2016 ; опубл. 10.10.2016, Бюл.№ 19.

207. Пат. UA 44539 МПК (2009) A61K 47/48. Спосіб консервативного лікування келоїдних рубців, що локалізовані в ділянці голови та шиї / Аветіков Д. С., Ставицький С. О., Скрипник В. М. ; заявник ВДНЗУ УМСА. – № u 200903435 ; заявл. 10.04.2009 ; опубл. 12.10.2009, Бюл. № 19.

208. Патент 63262 UA, МПК A61K 47/48 (2006.01). Спосіб медикаментозного лікування келоїдних рубців голови та шиї / Почерняєва В. Ф., Ставицький С. О., Аветіков Д. С. ; заявник ВДНЗУ УМСА. — № u201100067 ; заявл. 04.01.2011 ; опубл. 10.10.2011, Бюл. № 19.

209. Аветіков ДС, Єрошенко ГА, Скрипник ВМ. Морфофункціональне обґрунтування профілактики післяопераційних келоїдних рубців обличчя та шиї. Світ медицини та біології. 2013;1:85-87.

210. Спосіб медикаментозного лікування патологічних рубців, що локалізовані в ділянці голови та шиї : інформаційний лист про нововведення у сфері охорони здоров'я №270-2012 / Аветіков Д. С., Почерняєа В. Ф., Ставицький С. О ; Укрмедпатентінформ МОЗ України. – Київ, 2012. – 5 с. – Вип. 8 з проблеми «Стоматологія». Підстава: Рішення ПК «Стоматологія». Протокол № 43 від 01.06.2012 р.

211. Пат. UA 128235 МПК A 61 B 1/04 (2006.01) Спосіб діагностики гіпертрофічних рубців шкіри голови та шиї / Буханченко О. П., Аветіков Д. С., Ставицький С. О., Соколова Н. А., Іваницька О. С. ; заявник і патентовласник ВДНЗУ «УМСА». – u 201802759 ; заявл. 19.03.2018 ; опубл. 10.09.2018, Бюл. № 17.

212. Скрипник ВМ, Ставицький СО, Скікевич МГ. Динаміка змін клінічних показників у пацієнтів, не схильних до утворення патологічних рубців. Клінічна хірургія. 2016;5:63–65.

213. Аветіков ДС, Ставицький СО, Локес КП, Яценко ІВ. Диференційна діагностика нормотрофічних та патологічних рубців голови та шиї. Світ медицини та біології. 2013;(36):87–91.

214. Лоза ХО, Ставицький СО, Лоза Є.О. Клінічна характеристика стану рубцево-змінених тканин шкіри після операції. Клінічна хірургія.2016;4:61–63.

215. Аветіков ДС, Скрипник ВМ, Проніна ОМ. Зміни клінічних показників у пацієнтів за схильності до утворення патологічних рубців. Клінічна хірургія. 2015; (869): 45–47.

ДОДАТКИ

Додаток А
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Торопов ОА, Аветіков ДС, Локес КП, Стебловський ДВ, Скрипник ВМ, Прихідько РА. Використання кріоконсервованої плаценти для профілактики утворення патологічних рубців голови й шиї на інтра- і післяопераційному етапах при планових оперативних втручаннях (Огляд літератури). Український стоматологічний альманах. 2020;(2):74-80. doi:10.31718/2409-0255.2.2020.12.

2. Toropov OA, Avetikov DS, Lokes, KP, Steblovskyi DV, Prikhidko RA, Shlykova OA, Izmailova OV, Kaidashev IP. The influence of different types of chronotype on scar formation during the use of placental Cryoextract at the intraoperative stage. The Medical and Ecological Problems. 2021; 25(1-2):22-25. doi:10.31718/mep.2021.25.1-2.06.

3. Avetikov DS, Toropov OA, Lokes KP, Voloshyna LV, Steblovskyi DV, Boyko IV, Yatsenko PI. Clinical characteristics of postoperative skin scars in patients with different circadian rhythms using the placenta Cryoextract. World of Medicine and Biology. 2021;4(78):7-11. doi:10.26724/2079-8334-2021-4-78-7-11.

4. Toropov OA, Avetikov DS, Steblovskyi DV, Lokes KP, Boyko IV. Dependence of the formation of scar tissues of maxillofacial localization on circadian rhythms. Ukrainian Dental Almanac. 2022;(1):25-28. doi: 10.31718/2409-0255.1.2022.04.

5. Skikevych MG, Toropov OA, Voloshyna LI, Yatsenko PI, Steblovskyi DV, Boyko IV, Avetikov DS. Analysis of clinical parameters of scar tissue of the scalp and neck depending on the circadian rhythm of the patient. World of Medicine and Biology. 2022;2(80):141-146. doi: 10.26724/2079-8334-2022-2-80-141-146.

6. Voloshyna LI, Toropov OA, Boyko IV, Yatsenko PI, Steblovskyi DV, Bukhanchenko OP, Avetikov DS. Comparative characteristics of clinical indicators of the condition of scar tissue of the facial skin at different stages of the postoperative period depending on the chronotype of the person. Wiad Lek. 2022;75(6):1569-1572. doi:10.36740/WLek202206126.

7. Торопов ОА. Вплив кріоекстракту плаценти на репаративні процеси після проведення оперативних втручань щелепно-лицевої локалізації в залежності від хронотипу пацієнта. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 22(3-4), 142-147. doi:10.31718/2077-1096.22.3.4.142.

8. Toropov OA, Lokes KP, Faustova MO, Yatsenko IV, Steblovskyi DV, Bukhanchenko OP, Avetikov DS. The Role of Chronotype of Patients and Cryoexrtact of Placenta in the Activity of Antioxidant Enzymes in Facial Scar. Open Access Maced J Med Sci. 2023;11(D):8-14.

Додаток Б

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Скрипник ВМ, Личман ВО, Торопов ОА. Профілактика утворення післяопераційного рубця целепно-лицевої ділянки: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми стоматології, щелепно-лицевої хірургії, пластичної та реконструктивної хірургії голови та шиї, присвяченої 155-річчю з дня народження першого завідувача кафедри хірургічної стоматології, професора М.Б. Фабриканта і 50-річчю полтавського періоду кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї Української медичної стоматологічної академії. – Полтава, 14-15 листопада 2019 р. – С. 83-84. – *тези*

2. Буханченко ОП, Аветіков ДС, Іваницька ОС, Торопов ОА. Взаємозв'язок поліморфізму гену колагену 1 типу альфа-2 (col1a2) (rs42524) з формуванням рубцевозмінених тканин, що локалізовані в різних ділянках голови та шиї: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я». – Полтава, 22 листопада 2019 р. – С. 5-6. – *тези*

3. Торопов ОА, Аветіков ДС, Локес КП. Використання кріоконсервованої плаценти на етапах утворення патологічних рубців шкіри в ділянці обличчя і шиї: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти теоретичної та практичної стоматології». – Чернівці, 4-5 травня 2020 р. – С. 34-34. – *тези, доповідь*

4. Аветіков ДС, Локес КП, Торопов ОА, Стебловський ДВ. Вдосконалення інтра- та післяопераційної профілактики утворення патологічних рубців шкіри шляхом застосування кріоконсервованої плаценти: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю з нагоди 100-річчя стоматологічного факультету НМУ «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія». – Київ, 15 травня 2020 р. – С.138-140. – *тези, доповідь*

5. Торопов ОА, Аветіков ДС, Стебловський ДВ. Гістотопографічне обґрунтування доцільності застосування кріоконсервованої плаценти на інтро- та післяопераційному етапі профілактики патологічних рубців голови та шиї: Матеріали V Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Сучасні виклики і актуальні проблеми науки, освіти та виробництва: міжгалузеві диспути». – Київ, 3 червня 2020 р. – С. 131-132. – *тези, доповідь*

6. Toropov OA, Avetikov DS, Lokes KP, Steblovskyi DV. The use of placental Cryoextract to prevent the formation of pathological scars in patients with different types of chronotype: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Екстрена та невідкладна допомога в Україні: організаційні, правові, клінічні аспекти». – Полтава, 26 лютого 2021 р. – С. 114. – *тези, доповідь*

7. Торопов ОА. Зміни клінічних показників у рубцевозмінених тканинах на різних стадіях їх формування при застосуванні кріоекстракту плаценти на інтраоперійному етапі: Матеріали науково-практичної конференції за міжнародної участі «Актуальні питання сучасної стоматології», присвяченої 100-річчю стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – Київ, 2021, – С. 385-386. – *тези, доповідь*

8. Toropov OA, Toropova AA. The effect of Cryoextract placental on the formation of pathological scars at the intraoperative stage in comparison with the standard method: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення та перспективи розвитку стоматології та щелепно-лицевої хірургії», присвяченої 100-річчю з дня заснування Української медичної стоматологічної академії та 80-й річниці з дня народження одного з фундаторів хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії України професора Рибалова Олега Васильовича. – Полтава, 7 травня 2021 р. – С. 179-181. – *тези, доповідь*

Наукові праці, в яких опубліковано додаткові наукові результати дисертації:

1. Аветіков ДС, Локес КП, Торопов ОА, Кравченко СБ, заявник; Полтавський державний медичний університет, власник технології. Технологія клінічної оцінки регенеративних процесів в операційних ранах після планових втручань. Реєстраційна картка технології ДРН 0621U000076, № НДДКР 0119U102862, УДК: 616-089; 617.5, 616-001.4-089; дата реєстрації 01.10.2021;

2. Полтавський державний медичний університет, заявник та власник технології. Технологія профілактики утворення післяопераційних рубців у пацієнтів з ранковим типом хронотипу на інтраопераційному етапі за допомогою використання кріоекстракту плаценти. Реєстраційна картка технології ДРН 0621U000090, № НДДКР 0120U101151, УДК: 616-089; 617.5, 616.5-003.92-085-089; дата реєстрації 11.11.2021.

Додаток В1

Затверджую
Перший проректор
закладу вищої освіти
з наукової-педагогічної роботи
Полтавського державного
медичного університету

проф. _____Валентин ДВОРНИК

«09» березня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Методика профілактики патологічних рубців шкіри голови та шиї на інтраопераційному та післяопераційному етапах.

Ким запроваджено, адреса, автори:

Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Людмила ВОЛОШИНА, Олександр ТОРОПОВ, Ігор БОЙКО, Павло ЯЦЕНКО, Дмитро СТЕБЛОВСЬКИЙ, Ольга БУХАНЧЕНКО, Давид АВЕТІКОВ.

Джерело інформації: Voloshyna LI, Toropov OA, Boyko IV, et al. Comparative characteristics of clinical indicators of the condition of scar tissue of the facial skin at different stages of the postoperative period depending on the chronotype of the person. Wiad Lek. 2022;75(6):1569-1572. doi:10.36740/WLek202206126.

Впроваджено: в навчальний процес кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Полтавського державного медичного університету, доцент Катерина ЛОКЕС.

Термін впровадження: 05.01.2021 до 09.03.2023.

Включено: до тематичного плану лекцій та практичних занять з модулю «Запальні процеси щелепно-лицевої ділянки»

Оговорено та затверджено на засіданні кафедри (протокол № _14_ від «09» ____березня____ 2023 р).

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальна
за впровадження: _____Катерина ЛОКЕС

Додаток В2

ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар КП
«Полтавська обласна клінічна лікарня
ім. М.В. Скліфосовського ПОР»

Григорій ОКСАК

«12» 12 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Методика профілактики патологічних рубців шкіри голови та шиї на інтраопераційному та післяопераційному етапах в залежності від рівня експресії матричної РНК генів периферичного молекулярного годинника пацієнта.

Ким запроваджено, адреса, автори:

Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Людмила ВОЛОШИНА, Олександр ТОРОПОВ, Ігор БОЙКО, Павло ЯЦЕНКО, Дмитро СТЕБЛОВСЬКИЙ, Ольга БУХАНЧЕНКО, Давид АВЕТІКОВ.

Джерело інформації: Voloshyna LI, Toropov OA, Boyko IV, et al. Comparative characteristics of clinical indicators of the condition of scar tissue of the facial skin at different stages of the postoperative period depending on the chronotype of the person. Wiad Lek. 2022;75(6):1569-1572. doi:10.36740/WLek202206126.

Де і коли впроваджено: у відділення щелепно лицевої хірургії КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР».

Результати застосування методу: за період з 05.01.2021 до 01.12.2022.

Ефективність впровадження: удосконалений метод профілактики патологічних рубців в різних топографоанатомічних ділянках голови і шиї в залежності від хронотипу пацієнта дозволяє оптимізувати та скоротити терміни лікування пацієнтів із даною патологією.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
завідувач відділенням щелепно-лицевої хірургії КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР» Сергій КРАВЧЕНКО

Додаток В3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з науково-педагогічної роботи
закладу вищої освіти
Запорізького державного медичного
університету

професор _____ Вадим ВІЗІР

«___»_____2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Методика профілактики патологічних рубців шкіри голови та шиї на інтраопераційному та післяопераційному етапах.

Ким запроваджено, адреса, автори:

Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Людмила ВОЛОШИНА, Олександр ТОРОПОВ, Ігор БОЙКО, Павло ЯЦЕНКО, Дмитро СТЕБЛОВСЬКИЙ, Ольга БУХАНЧЕНКО, Давид АВЕТІКОВ.

Джерело інформації: Voloshyna LI, Toropov OA, Boyko IV, et al. Comparative characteristics of clinical indicators of the condition of scar tissue of the facial skin at different stages of the postoperative period depending on the chronotype of the person. Wiad Lek. 2022;75(6):1569-1572. doi:10.36740/WLek202206126.

Впроваджено: в навчальний процес кафедри хірургічної та пропедевтичної стоматології Запорізького державного медичного університету, доцент Сергій ЧЕРТОВ.

Термін впровадження: 05.01.2021 до 01.11.2022.

Включено: до тематичного плану лекцій та практичних занять з модулю «Пластична та реконструктивна хірургія голови та шиї»

Оговорено та затверджено на засіданні кафедри (протокол № 7 від «20» лютого 2023 р).

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний
за впровадження:
Завідувач кафедри пропедевтичної
та хірургічної стоматології,
к. мед. н., доцент Сергій ЧЕРТОВ

Додаток В4

Затверджую
Перший проректор
з навчальної вищої освіти
Запорізького державного
медичного університету
доц. _____ Микола АВРАМЕНКО
«__» _____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Методика профілактики патологічних рубців шкіри голови та шиї на інтраоперійному та післяопераційному етапах.

Ким запроваджено, адреса, автори:

Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Людмила ВОЛОШИНА, Олександр ТОРОПОВ, Ігор БОЙКО, Павло ЯЦЕНКО, Дмитро СТЕБЛОВСЬКИЙ, Ольга БУХАНЧЕНКО, Давид АВЕТІКОВ.

Джерело інформації: Voloshyna LI, Toropov OA, Boyko IV, et al. Comparative characteristics of clinical indicators of the condition of scar tissue of the facial skin at different stages of the postoperative period depending on the chronotype of the person. Wiad Lek. 2022;75(6):1569-1572. doi:10.36740/WLek202206126.

Впроваджено: в навчальний процес кафедри стоматології післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету, проф. Олег МІЩЕНКО.

Термін впровадження: 05.09.2021 до 01.11.2022.

Включено: до тематичного плану лекцій та практичних занять з модулю «Пластична та реконструктивна хірургія голови та шиї»

Оговорено та затверджено на засіданні кафедри (протокол № _4_ від «__3_» _січень_ 2023 р).

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження: _____

Додаток В5

Затверджую
Директор
КНП «МЛЕ та ШМД ЗМР»
Дмитро ІВАЩЕНКО
_____2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Методика профілактики патологічних рубців шкіри голови та шиї.

Ким запроваджено, адреса, автори:

Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Людмила ВОЛОШИНА, Олександр ТОРОПОВ, Ігор БОЙКО, Павло ЯЦЕНКО, Дмитро СТЕБЛОВСЬКИЙ, Ольга БУХАНЧЕНКО, Давид АВЕТІКОВ.

Джерело інформації: Voloshyna LI, Toropov OA, Boyko IV, et al. Comparative characteristics of clinical indicators of the condition of scar tissue of the facial skin at different stages of the postoperative period depending on the chronotype of the person. Wiad Lek 2022;75(6):1569-1572. doi:10.36740/WLek202206126.

Впроваджено: у відділення щелепно-лицевої хірургії та отоларингології КНП «МЛЕ та ШМД ЗМР» м. Запоріжжя.
Термін впровадження: 05.01.2021 до 01.11.2022.
Включено: до протоколу лікування «Запальних процесів щелепно-лицевої ділянки».
Результати застосування методу: за період з 05.01.2021 до 01.11.2022.

Ефективність впровадження: удосконалений метод профілактики патологічних рубців в різних топографоанатомічних ділянках голови і шиї дозволяє оптимізувати та скоротити терміни лікування пацієнтів із даною патологією.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження: _____зав. від. Сурен ВАРЖАПЕТЯН

Дата 13.03.2023 Підпис _____

Додаток В6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
Центру стоматологічної імплантації
«Клініка Чертова»
_____ С. О. Чертов
«13» 03 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Методика профілактики патологічних рубців шкіри голови та шиї.

Ким запроваджено, адреса, автори:

Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Людмила ВОЛОШИНА, Олександр ТОРОПОВ, Ігор БОЙКО, Павло ЯЦЕНКО, Дмитро СТЕБЛОВСЬКИЙ, Ольга БУХАНЧЕНКО, Давид АВЕТІКОВ.

Джерело інформації: Voloshyna LI, Toropov OA, Boyko IV, et al. Comparative characteristics of clinical indicators of the condition of scar tissue of the facial skin at different stages of the postoperative period depending on the chronotype of the person. Wiad Lek. 2022;75(6):1569-1572. doi:10.36740/WLek202206126.

Де і коли впроваджено: січень 2021 – листопад 2022, Центр стоматологічної імплантації «Клініка Чертова»

Результати застосування методу: за період з 05.01.2021 до 01.11.2022.

Ефективність впровадження: удосконалений метод профілактики патологічних рубців в різних топографоанатомічних ділянках голови і шиї дозволяє оптимізувати та скоротити терміни лікування пацієнтів із даною патологією.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
головний лікар Центру стоматологічної імплантації «Клініка Чертова» Сергій ЧЕРТОВ

Дата 13.03.2023 Підпис _____

Додаток В7

Затверджую
Проректор закладу вищої освіти
з наукової роботи
Вінницького національного
медичного університету
проф. _____ Олег ВЛАСЕНКО
«14» березня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Методика профілактики патологічних рубців шкіри голови та шиї на інтраопераційному та післяопераційному етапах.

Ким запроваджено, адреса, автори:

Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Людмила ВОЛОШИНА, Олександр ТОРОПОВ, Ігор БОЙКО, Павло ЯЦЕНКО, Дмитро СТЕБЛОВСЬКИЙ, Ольга БУХАНЧЕНКО, Давид АВЕТІКОВ.

Джерело інформації: Voloshyna LI, Toropov OA, Boyko IV, et al. Comparative characteristics of clinical indicators of the condition of scar tissue of the facial skin at different stages of the postoperative period depending on the chronotype of the person. Wiad Lek. 2022;75(6):1569-1572. doi:10.36740/WLek202206126.

Впроваджено: в навчальний процес кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету, завідувач кафедри, професор Сергій ШУВАЛОВ

Термін впровадження: з 01.11.2022. по теперішній час

Включено: до тематичного плану лекцій та практичних занять з модулю «Пластична та реконструктивна хірургія голови та шиї». Методика лікування хворих з рубцями шкіри обличчя має значний позитивний клінічний ефект.

Оговорено та затверджено на засіданні кафедри (протокол № 8 від «14» березня 2023 р).

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри хірургічної стоматології
та щелепно-лицевої хірургії,
проф. ЗВО: _____ Сергій ШУВАЛОВ

Додаток В8

Затверджую
Директору
КНП «ВОКЛ ім. М.І. Пирогова ВОР»
Василь Паненко

«14» березня 2023 р..

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Методика профілактики патологічних рубців шкіри голови та шиї на інтраоперійному та післяопераційному етапах.

Ким запроваджено, адреса, автори:

Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Людмила ВОЛОШИНА, Олександр ТОРОПОВ, Ігор БОЙКО, Павло ЯЦЕНКО, Дмитро СТЕБЛОВСЬКИЙ, Ольга БУХАНЧЕНКО, Давид АВЕТІКОВ.

Джерело інформації: Voloshyna LI, Toropov OA, Boyko IV, et al. Comparative characteristics of clinical indicators of the condition of scar tissue of the facial skin at different stages of the postoperative period depending on the chronotype of the person. Wiad Lek. 2022;75(6):1569-1572. doi:10.36740/WLek202206126.

Де і коли впроваджено:
проліковані 7 хворих з ранами голови та шиї з позитивним клінічним ефектом (№14353; №14536; №14763; №15582, №15704, №16007, №16127)

Результати застосування методу: за період з 05.01.2021 до 01.11.2022.

Ефективність впровадження: удосконалений метод профілактики патологічних рубців в різних топографоанатомічних ділянках голови і шиї дозволяє оптимізувати та скоротити терміни лікування пацієнтів із даною патологією.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадженнязавідувач відділення
хірургічної стоматології
та щелепно-лицевої хірургії

Микола ЯРЕМЕНКО

Дата 14.03.2023 Підпис

Додаток В9

Затверджую
Проректор з наукової роботи ДДМУ
професор Олександр ГУДАР`ЯН
"__" _____ 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Методика профілактики патологічних рубців шкіри голови та шиї.

Ким запроваджено, адреса, автори:

Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Людмила ВОЛОШИНА, Олександр ТОРОПОВ, Ігор БОЙКО, Павло ЯЦЕНКО, Дмитро СТЕБЛОВСЬКИЙ, Ольга БУХАНЧЕНКО, Давид АВЕТІКОВ.

Джерело інформації: Voloshyna LI, Toropov OA, Boyko IV, et al. Comparative characteristics of clinical indicators of the condition of scar tissue of the facial skin at different stages of the postoperative period depending on the chronotype of the person. Wiad Lek. 2022;75(6):1569-1572. doi:10.36740/WLek202206126.

Де і коли впроваджено: стоматологічне відділення медичного центру ДДМУ.

Результати застосування методу: за період з 05.01.2021 до 01.11.2022.

Ефективність впровадження: удосконалений метод профілактики патологічних рубців в різних топографоанатомічних ділянках голови і шиї дозволяє оптимізувати та скоротити терміни лікування пацієнтів із даною патологією.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження: директор медичного центру Сергій Ширінкін.

Дата 12.12.2022 Підпис _____

Додаток В10

Затверджую
Перший проректор
закладу вищої освіти
Дніпровського державного
медичного університету
проф. _____ Ігор ШПОНЬКА
«___»_____2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Методика профілактики патологічних рубців шкіри голови та шиї на інтраопераційному та післяопераційному етапах.

Ким запроваджено, адреса, автори:

Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Людмила ВОЛОШИНА, Олександр ТОРОПОВ, Ігор БОЙКО, Павло ЯЦЕНКО, Дмитро СТЕБЛОВСЬКИЙ, Ольга БУХАНЧЕНКО, Давид АВЕТІКОВ.

Джерело інформації: Voloshyna LI, Toropov OA, Boyko IV, et al. Comparative characteristics of clinical indicators of the condition of scar tissue of the facial skin at different stages of the postoperative period depending on the chronotype of the person. Wiad Lek. 2022;75(6):1569-1572. doi:10.36740/WLek202206126.

Впроваджено: в навчальний процес кафедри хірургічної стоматології, імплантології та пародонтології Дніпровського державного медичного університету, професор Наталія ІДАШКІНА.

Термін впровадження: 05.01.2021 до 01.11.2022.

Включено: до тематичного плану лекцій та практичних занять з модулю «Пластична та реконструктивна хірургія голови та шиї»

Оговорено та затверджено на засіданні кафедри (протокол № 12 від «26» ЖОВТНЯ 2022 р).

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний
за впровадження: _____ Сергій ШАНДИБА

Додаток В11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перша проректорка
Івано-Франківського національного
медичного університету
проф. _____ Ганна ЕРСТЕНЮК
«15» _____2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Методика профілактики патологічних рубців шкіри голови та шиї на інтраопераційному та післяопераційному етапах.

Ким запроваджено, адреса, автори:

Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Людмила ВОЛОШИНА, Олександр ТОРОПОВ, Ігор БОЙКО, Павло ЯЦЕНКО, Дмитро СТЕБЛОВСЬКИЙ, Ольга БУХАНЧЕНКО, Давид АВЕТІКОВ.

Джерело інформації: Voloshyna LI, Toropov OA, Boyko IV, et al. Comparative characteristics of clinical indicators of the condition of scar tissue of the facial skin at different stages of the postoperative period depending on the chronotype of the person. Wiad Lek. 2022;75(6):1569-1572. doi:10.36740/WLek202206126.

Впроваджено: в навчальний процес кафедри хірургічної стоматології Івано-Франківського національного медичного університету, професор Василь ПЮРИК.

Термін впровадження: 05.01.2021 до 01.11.2022.

Включено: до тематичного плану лекцій та практичних занять з модулю «Пластична та реконструктивна хірургія голови та шиї»

Оговорено та затверджено на засіданні кафедри (протокол № 8 від « 09 » лютого 2023 р).

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний
за впровадження: _____Василь ПЮРИК

Додаток В12

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар КНП
«Обласна клінічна лікарня
Івано-Франківської обласної ради»
Грищук Остап Іванович

« 14 » березня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Методика профілактики патологічних рубців шкіри голови та шиї на інтраоперійному та післяопераційному етапах

Ким запроваджено, адреса, автори:

Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Людмила ВОЛОШИНА, Олександр ТОРОПОВ, Ігор БОЙКО, Павло ЯЦЕНКО, Дмитро СТЕБЛОВСЬКИЙ, Ольга БУХАНЧЕНКО, Давид АВЕТІКОВ.

Джерело інформації: Voloshyna LI, Toropov OA, Boyko IV, et al. Comparative characteristics of clinical indicators of the condition of scar tissue of the facial skin at different stages of the postoperative period depending on the chronotype of the person. Wiad Lek. 2022;75(6):1569-1572. doi:10.36740/WLek202206126.

Де і коли впроваджено: у відділенні хірургічної стоматології з 05.01.2021р. до 01.11.2022р.

Результати застосування методу: за період з 05.01.2021 до 01.11.2022.

Ефективність впровадження: удосконалений метод профілактики патологічних рубців в різних топографоанатомічних ділянках голови і шиї дозволяє оптимізувати та скоротити терміни лікування пацієнтів із даною патологією.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження: к.м.н. Поздик Ігор Миронович

Дата 14.03.23 Підпис

Додаток В12

Затверджую
Проректор з наукової роботи
ДВНЗ «Ужгородський
національний університет»
проф. _____ Іван МИРОНЮК
«___» _____2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Методика профілактики патологічних рубців шкіри голови та шиїна інтраоперійному та післяопераційному етапах.

Ким запроваджено, адреса, автори:

Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Людмила ВОЛОШИНА, Олександр ТОРОПОВ, Ігор БОЙКО,Павло ЯЦЕНКО, Дмитро СТЕБЛОВСЬКИЙ, Ольга БУХАНЧЕНКО, Давид АВЕТІКОВ.

Джерело інформації: Voloshyna LI, Toropov OA, Boyko IV, etal. Comparativecharacteristicsofclinicalindicatorsoftheconditionofscartissueofthefacial skinatdifferentstagesofthepostoperativeperioddependingonthechronotypeofthepers on. WiadLek. 2022;75(6):1569-1572. doi:10.36740/WLek202206126.

Впроваджено: в навчальний процес кафедри хірургічної стоматології та клінічних дисциплін ДВНЗ «Ужгородський національний університет», професор Юрій МОЧАЛОВ

Термін впровадження: 05.01.2021 до 01.11.2022.

Включено: до тематичного плану лекцій та практичних занять з модулю «Пластична та реконструктивна хірургія голови та шиї»

Оговорено та затверджено на засіданні кафедри (протокол № 10 від«10» березня 2023 р).

Зауваження та пропозиції:не вносилися.

Відповідальний
за впровадження: _____ Юрій МОЧАЛОВ

Додаток В13

Затверджую
Головний лікар ТОВ «Університетська стоматологічна поліклініка»
_____Мирослава ЛЯХІНА
«13» березня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Методика профілактики патологічних рубців шкіри голови та шиї на інтраоперійному та післяопераційному етапах.

Ким запроваджено, адреса, автори:

Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Людмила ВОЛОШИНА, Олександр ТОРОПОВ, Ігор БОЙКО, Павло ЯЦЕНКО, Дмитро СТЕБЛОВСЬКИЙ, Ольга БУХАНЧЕНКО, Давид АВЕТІКОВ.

Джерело інформації: Voloshyna LI, Toropov OA, Boyko IV, et al. Comparative characteristics of clinical indicators of the condition of scar tissue of the facial skin at different stages of the postoperative period depending on the chronotype of the person. Wiad Lek. 2022;75(6):1569-1572. doi:10.36740/WLek202206126.

Де і коли впроваджено: ТОВ «Університетська стоматологічна поліклініка», м. Ужгород.

Результати застосування методу: за період з 05.01.2021 до 01.11.2022.

Ефективність впровадження: удосконалений метод профілактики патологічних рубців в різних топографоанатомічних ділянках голови і шиї дозволяє оптимізувати та скоротити терміни лікування пацієнтів із даною патологією.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження: Мирослава ЛЯХІНА

Дата 13.03.2023 Підпис _____

Додаток В14

«Затверджую»
Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного
медичного університету
доцент _____ Ігор ГЕРУШ
«___» _____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів наукових досліджень

1. Пропозиція для впровадження: Методика профілактики патологічних рубців шкіри голови та шиї на інтраопераційному та післяопераційному етапах.

2. Установа-розробник, адреса: Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії.

3. Автори впровадження: Людмила ВОЛОШИНА, Олександр ТОРОПОВ, Ігор БОЙКО, Павло ЯЦЕНКО, Дмитро СТЕБЛОВСЬКИЙ, Ольга БУХАНЧЕНКО, Давид АВЕТІКОВ.

4. Джерела інформації: Voloshyna LI, Toropov OA, Boyko IV, et al. Comparative characteristics of clinical indicators of the condition of scar tissue of the facial skin at different stages of the postoperative period depending on the chronotype of the person. WiadLek.2022;75(6):1569-72. https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2022/06/WLek202206.pdf

5. Назва установи, де відбулося впровадження: впроваджено у навчальний процес кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

6. Форма впровадження: включено до тематичного плану лекційних та практичних занять для здобувачів вищої освіти та лікарів-інтернів за спеціальністю 221 «Стоматологія».

7. Термін впровадження: 05.01.2021-01.11.2022.

8. Суть впровадження: запропоновано нову методику профілактики патологічних рубців шкіри голови та шиї на інтраопераційному та післяопераційному етапах.

9. Обговорено і затверджено: на засіданні кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету, протокол № 12 від «10» березня 2023 р.

10. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

«13» березня 2023 р.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри хірургічної стоматології
та щелепно-лицевої хірургії
Буковинського державного
медичного університету,
д. мед. н., професор **Наталія КУЗНЯК**

Додаток В16

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор
ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня»
_____ Дмитро ДОМБРОВСЬКИЙ
«13» _____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів наукових досліджень

1. Назва впровадження: Методика профілактики патологічних рубців шкіри голови та шиї на інтраоперійному та післяопераційному етапах.

2. Установа-розробник, адреса: Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії.

3. Автори впровадження: Людмила ВОЛОШИНА, Олександр ТОРОПОВ, Ігор БОЙКО, Павло ЯЦЕНКО, Дмитро СТЕБЛОВСЬКИЙ, Ольга БУХАНЧЕНКО, Давид АВЕТІКОВ.

4. Джерела інформації: Voloshyna LI, Toropov OA, Boyko IV, et al. Comparative characteristics of clinical indicators of the condition of scar tissue of the facial skin at different stages of the postoperative period depending on the chronotype of the person. Wiad Lek. 2022;75(6):1569-72. doi:10.36740/WLek202206126.

4. Де впроваджено: підрозділ хірургічної стоматології ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня».

5. Термін впровадження: січень 2022 р.-листопад 2022 р.

6. Загальна кількість спостережень: 17

а) позитивні (кількість спостережень) - 17;

б) негативні (кількість спостережень) - 0;

в) невизначені (кількість спостережень) - 0;

7. Ефективність впровадження в порівнянні з критеріями, викладеними в джерелах інформації (п.4): удосконалений метод профілактики патологічних рубців в різних топографоанатомічних ділянках голови і шиї дозволяє оптимізувати та скоротити терміни лікування пацієнтів з даною патологією.

8. Зауваження, пропозиції: рекомендовано для впровадження в практику охорони здоров'я

«13» 03 2023 р.

Відповідальний за впровадження:
начальник підрозділу хірургічної стоматології
ОКНП «Чернівецька обласна
клінічна лікарня» **Олександр КУШНІР**

Додаток Г

Виявлення хронотипу працездатності людини (Тест Хорна-Остберга в модифікації С. І. Степанової)

ПІБ_____

Стать_____ вік_____

І. Дайте відповідь на запитання анкети, зазначивши відповідні бали:

1. Коли б Ви вважали за краще вставати, якби були абсолютно вільні у виборі свого розпорядку дня і керувалися при цьому виключно особистими бажаннями?

Час, година		Бали
Взимку	**Влітку**	
5.00-6.45	4.00-5.45	5
6.46-8.15	5.46-7.15	4
8.16-10.45	7.16-9.45	3
10.46–12.00	9.46-11.00	2
12.01-13.00	11.01-12.00	1

2. Коли б Ви вважали за краще лягати спати, якби планували свій вечірній час абсолютно вільно і керувалися б при цьому виключно особистими бажаннями?

Час, година		Бали
Взимку	**Влітку**	
20.00-20.45	21.00-21.45	5
20.46-21.30	21.46-22.30	4
21.31-00.15	22.31-01.15	3
00.16-01.30	01.16-02.30	2
01.31-03.00	02.31-04.00	1

3. Чи є сильна ваша потреба в будильнику, якщо вранці Вам необхідно прокинутися в певний час?

Зовсім немає потреби	4
В окремих випадках	3
Потреба будильника досить сильна	2
Будильник мені абсолютно необхідний	1

4. Якби Вам довелося готуватися до складання іспитів в умовах жорсткого ліміту часу і використовувати для занять ніч (23.00-02.00 год), наскільки продуктивною була б ваша робота в цей час?

Абсолютно марною, зовсім не міг би працювати	4
Була б деяка користь	3
Робота була б досить ефективною	2
Робота була б високоефективною	1

5. Чи легко Вам вставати вранці у звичайних умовах?

Дуже важко	1
Досить важко	2
Досить легко	3
Дуже легко	4

6. Чи відчуваєте Ви, що повністю прокинулися в перші півгодини після підйому?

Дуже велика сонливість	1
Є невелика сонливість	2
Досить ясна голова	3
Повна ясність думки	4

7. Яким є ваш апетит у перші півгодини після підйому?

Апетиту зовсім немає	1
Апетит знижений	2
Досить хороший апетит	3
Чудовий апетит	4

8. Якби Вам довелося готуватися до іспитів в умовах жорсткого ліміту часу і використовувати для підготовки ранній ранок (4-7 год), наскільки продуктивною була б ваша робота в цей час?

Абсолютно марною, зовсім не міг би працювати	1
Була б деяка користь	2
Робота була б досить ефективною	3
Робота була б високоефективною	4

9. Чи відчуваєте Ви фізичну втому в перші півгодини після підйому?

Дуже велика млявість (до повної розбитості)	1
Невелика млявість	2
Незначна бадьорість	3
Повна бадьорість	4

10. Якщо ваш наступний день вільний від роботи, коли Ви ляжете спати?

Не пізніше ніж зазвичай	4
Пізніше на 1 годину і менше	3
На 1-2 години пізніше	2

11. Чи легко Ви засинаєте у звичайних умовах?

Дуже важко	1
Досить важко	2
Досить легко	3
Дуже легко	4

12. Ви вирішили зміцнити своє здоров'я за допомогою фізичної культури. Ваш друг запропонував займатися разом по 1 годині двічі за тиждень. Для вашого друга найкраще це робити від 7-ї до 8-ї години ранку. Чи цей період є найкращим і для Вас?

У цей час я був би в хорошій формі	4
Я був би в досить гарному стані	3
Мені було б важко	2
Мені було б дуже важко	1

13. Коли Ви ввечері почуваєтеся настільки втомленим, що маєте лягти спати?

Час, година	**Бали**
20.00–21.00	5
21.01-22.15	4
22.16-00.45	3
00.46-2.00	2
2.01-3.00	1

14. При виконанні двогодинної роботи, що вимагає від Вас повної мобілізації розумових сил, який із 4 передбачуваних періодів Ви обрали б для цієї роботи, якби були абсолютно вільні у виборі свого розпорядку дня і керувалися при цьому виключно особистими бажаннями?

Час, година	**Бали**
8.00-10.00	6
11.00–13.00	4
15.00–17.00	2
19.00–21.00	0

15. Наскільки велика ваша втома до 23 години?

Дуже втомлююся	5
Помітно втомлююся	3
Злегка втомлююся	2
Цілком не втомлююся	0

16. З якоїсь причини Вам довелося лягти спати на кілька годин пізніше, ніж зазвичай. Наступного ранку немає необхідності вставати в певний час. Який із чотирьох запропонованих варіантів Вам найбільше підходить?

Прокинуся у звичайний час і більше не засну	4
Прокинуся у звичайний час і дріматиму	3
Прокинуся у звичайний час і знову засну	2
Прокинуся пізніше ніж зазвичай	1

17. Ви мусите чергувати вночі з 4-ї до 6-ї години. Наступний день у Вас вільний. Який із чотирьох запропонованих варіантів для Вас є найбільш прийнятним?

Спати буду тільки після нічного чергування	1
Перед чергуванням подрімаю, а після чергування ляжу спати	2
Перед чергуванням добре висплюся, а після чергування ще подрімаю	3
Повністю висплюся перед чергуванням	4

18. Ви мусите протягом 2 годин виконувати важку фізичну роботу. Який час Ви оберете для цього, якщо будете повністю вільні в плануванні свого розпорядку дня і зможете керуватися виключно особистими бажаннями?

Час, година	**Бали**
8.00-10.00	4
11.00–13.00	3
15.00–17.00	2
19.00–21.00	1

19. Ви вирішили всерйоз зайнятися спортом. Ваш друг пропонує тренуватися разом двічі за тиждень по 1 годині, найкращий час для нього – 22-23 год. Наскільки сприятливим, судячи із самопочуття, був би цей час для Вас?

Так, я був би в гарній формі	1
Мабуть, я був би в прийнятній формі	2
Трохи запізно, я був би в поганій формі	3
Ні, у цей час я зовсім не міг би тренуватися	4

20. О котрій годині Ви воліли вставати в дитинстві під час літніх канікул, коли годину підйому вибирали виключно за вашим особистим бажанням?

Час, година	**Бали**
5.00-6.45	5
6.46-7.45	4
7.46-9.45	3
9.46-10.45	2
10.46–12.00	1

21. Уявіть, що Ви можете вільно вибирати свій робочий час. Припустимо, Ви маєте 5-годинний робочий день (включаючи перерви), і ваша робота цікава й задовольняє Вас. Виберіть 5 безперервних годин, коли ефективність вашої роботи була б найвищою.

Час, година	**Бали**
00.01-5.00	1
5.01-8.00	5
8.01-10.00	4
10.01–16.00	3
16.01-21.00	2
21.01-24.00	1

22. У який час доби Ви повністю досягаєте вершини своєї трудової діяльності?

Час, година	**Бали**
00.01-4.00	1
4.01-8.00	5
8.01-9.00	4
9.01-14.00	3
14.01–17.00	2
17.01-24.00	1

23. Іноді доводиться чути про людей ранкового і вечірнього типу. До якого з цих типів Ви відносите себе?

Чітко до ранкового	6
Швидше до ранкового, ніж до вечірнього	4
Швидше до вечірнього, ніж до ранкового	2
Чітко до вечірнього	0

II. Підрахуйте суму балів. ∑=_____

III. Оцініть отриманий результат:

Понад 92	Чітко виражений ранковий тип
77-91	Слабо виражений ранковий тип
58-76	Аритмічний тип
42-57	Слабо виражений вечірній тип
Нижче 41	Чітко виражений вечірній тип

IV. Зробіть висновок про притаманний Вам добовий хронотип працездатності.

Висновок:_____

_____

Для визначення належності різних хронотипів використовувалася анкета Хорна-Остберга в модифікації С.І. Степанової (Степанова С.И., 1986).

Степанова С.И.

Биоритмологические аспекты проблемы адаптации. М.: Наука, 1986. 244 с.

Додаток Д1

Реєстраційна картка технології (РКТ)

5436. Державний реєстраційний номер: 0621U000076

5517. № Держреєстрації НДДКР: 0119U102862

5256. Особливі позначки: 5

9000. Походження технології: С

9159. Договір: Немає

Відомості про заявника технології

2459. Код ЄДРПОУ (або реєстраційний номер облікової картки платника податків для фізичних осіб): 2504811530

2151. Повне найменування юридичної особи (або П.І.Б.)

1 - українською мовою

Аветіков Давид Соломонович

2 - англійською мовою

Avetikov Davyd

2358. Скорочене найменування юридичної особи:

2655. Місцезнаходження: вул. О. Бідного 3 кв. 14, м. Полтава, Полтавський р-н., Полтавська обл., 36004, Україна

2934. Телефон / Факс: 380502704870

2394. Адреса електронної пошти/веб-сайт: surgstom1umsa@gmail.com

1333. Форма власності, сфера управління:

2459. Код ЄДРПОУ (або реєстраційний номер облікової картки платника податків для фізичних осіб): 3033218101

2151. Повне найменування юридичної особи (або П.І.Б.)

1 - українською мовою

Локес Катерина Петрівна

2 - англійською мовою

Lokes Kateryna

2358. Скорочене найменування юридичної особи:

2655. Місцезнаходження: вул. Сковороди 1-А, кв. 4, м. Полтава, Полтавський р-н., Полтавська обл., 36003, Україна

2934. Телефон / Факс: 380509796778

2394. Адреса електронної пошти/веб-сайт: surgstom1umsa@gmail.com

1333. Форма власності, сфера управління:

2459. Код ЄДРПОУ (або реєстраційний номер облікової картки платника податків для фізичних осіб): 3371606871

2151. Повне найменування юридичної особи (або П.І.Б.)

1 - українською мовою

Торопов Олександр Анатолійович

2 - англійською мовою

Toropov Oleksandr

2358. Скорочене найменування юридичної особи:

2655. Місцезнаходження: вул. Молодіжна 2, смт. Хотінь, Сумський р-н., Сумська обл., 42320, Україна

2934. Телефон / Факс: 380669095008

2394. Адреса електронної пошти/веб-сайт: surgstom1umsa@gmail.com

1333. Форма власності, сфера управління:

2459. Код ЄДРПОУ (або реєстраційний номер облікової картки платника податків для фізичних осіб): 2443309590

2151. Повне найменування юридичної особи (або П.І.Б.)

1 - українською мовою

Кравченко Сергій Борисович

2 - англійською мовою

Kravchenko Serhii

2358. Скорочене найменування юридичної особи:

2655. Місцезнаходження: вул. Грабчака 13, кв. 46, м. Полтава, Полтавський р-н., Полтавська обл., 36021, Україна

2934. Телефон / Факс: 380505116643

2394. Адреса електронної пошти/веб-сайт: surgstom1umsa@gmail.com

1333. Форма власності, сфера управління:

Відомості про власника технології

2458. Код ЄДРПОУ (або реєстраційний номер облікової картки платника податків для фізичних осіб): 43937407

2152. Повне найменування юридичної особи (або П.І.Б.)

1 - українською мовою

Полтавський державний медичний університет

3 - англійською мовою

Poltava State Medical University

2360. Скорочене найменування юридичної особи: PSMU

2656. Місцезнаходження: вул. Шевченко, 23, м. Полтава, Полтавський р-н., Полтавська обл., 36011, Україна

2935. Телефон / Факс: 0532602051; 2222222

2395. Адреса електронної пошти/веб-сайт: mail@umsa.edu.ua

1332. Форма власності, сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Джерела, напрями та обсяги фінансування

7700. КПКВК: не застосовується

7201. Напрям фінансування: 2.2 - прикладні дослідження і розробки

Додаток Д2

Реєстраційна картка технології (РКТ)

5436. Державний реєстраційний номер: 0621U000090

5517. № Держреєстрації НДДКР: 0120U101151

5256. Особливі позначки: 5

9000. Походження технології: С

9159. Договір: Немає

Відомості про заявника технології

2459. Код ЄДРПОУ (або реєстраційний номер облікової картки платника податків для фізичних осіб): 43937407

2151. Повне найменування юридичної особи (або П.І.Б.)

1 - українською мовою

Полтавський державний медичний університет

2 - англійською мовою

Poltava State Medical University

2358. Скорочене найменування юридичної особи: ПДМУ

2655. Місцезнаходження: вул. Шевченко, буд. 23, м. Полтава, Полтавський р-н., Полтавська обл., 36011, Україна

2934. Телефон / Факс: 380532602051; 380532227821

2394. Адреса електронної пошти/веб-сайт: mail@umsa.edu.ua; https://www.pdmu.edu.ua

1333. Форма власності, сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Відомості про власника технології

2458. Код ЄДРПОУ (або реєстраційний номер облікової картки платника податків для фізичних осіб): 43937407

2152. Повне найменування юридичної особи (або П.І.Б.)

1 - українською мовою

Полтавський державний медичний університет

3 - англійською мовою

Poltava State Medical University

2360. Скорочене найменування юридичної особи: ПДМУ

2656. Місцезнаходження: вул. Шевченко, буд. 23, м. Полтава, Полтавський р-н., Полтавська обл., 36011, Україна

2935. Телефон / Факс: 380532602051; 380532227821

2395. Адреса електронної пошти/веб-сайт: mail@umsa.edu.ua; https://www.pdmu.edu.ua

1332. Форма власності, сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Джерела, напрями та обсяги фінансування

7700. КПКВК: 2301020

7201. Напрям фінансування: 2.2 - прикладні дослідження і розробки