

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ  
„УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ”

**Скрипник Володимир Михайлович**

УДК 617.51/.53-003.9-084

**КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНЕ ТА МОРФОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ  
ПРОФІЛАКТИКИ УТВОРЕННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ  
ПАТОЛОГІЧНИХ РУБЦІВ ГОЛОВИ ТА ШИЇ**

14.01.22 - стоматологія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Полтава – 2013

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, м. Полтава.

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор **Аветіков Давид Соломонович**, Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, м. Полтава, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї, завідувач.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Куцевляк Валерій Ісайович**, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, кафедра стоматології дитячого віку, ортодонції та імплантології, завідувач;

доктор медичних наук, професор **Нагірний Ярослав Петрович**, Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського» МОЗ України, кафедра хірургічної стоматології, завідувач.

Захист відбудеться «22» жовтня 2013 року о 11<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 44.601.01 при Вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія» за адресою: 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23).

Автореферат розісланий «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2013 року.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради Д 44.601.01  
кандидат медичних наук, доцент

О.В. Гуржій

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** За останні роки спостерігається зростання різних видів ушкоджень шкіри в структурі яких є, перш за все, утворення рубцевозмінених тканин після оперативних втручань. Відсоток утворення післяопераційних гіпертрофічних та келоїдних рубців складає від 6-37% (Bayat A., 2005).

Патологічні рубці голови та шиї формують косметичні дефекти, які тяжко переносять пацієнти в психоемоційному плані. Дана проблема виходить за межі медичної науки і вважається медико-соціальною, так як наявність рубців впливає на якість життя та розвиток депресивних станів і неврозів у цієї категорії хворих. Розробка й удосконалення алгоритму профілактичних заходів є актуальною проблемою сучасної хірургічної стоматології та щелепно-лищевої хірургії та зараз далека від її вирішення (Alster T.S., Tanzi E.L., 2003).

Проаналізовані дані щодо вибору методик профілактики свідчать про недостатність її ефективності. З середини ХХ-го століття для профілактики утворення патологічних рубців застосовуються кортикостероїди. Використання їх значно скорочує частоту утворення патологічних рубців, але після проведення профілактичних заходів стійкої ремісії не спостерігалось, лише в проміжку застосування даних препаратів (Mofikoya B.O., Adeyemo W.L., 2007).

При застосуванні компресійного одягу спеціального призначення виявлені позитивні клінічні та морфологічні зміни, але його використання має ряд недоліків: рубець 12 місяців тяжко піддається профілактиці, стисна пов'язка незручна, оскільки має носитися 9 місяців, вдень і вночі, та необхідний при цьому тиск в 25-40 мм рт. ст. не досягається в ділянках голови та шиї, особливо під час руху (Chen M.A., Davidson T.M., 2005; Atiyeh B.S., 2007).

Багато авторів наголошують на понятті «схильність до утворення», але не висвітлюють принципового визначення змісту цього терміну (Болховитинова Л.А., 1977). Після проведення ретельного аналізу фундаментальних та періодичних наукових публікацій, було визначено, що термін «схильність до утворення» патологічних рубців на сьогодні не обґрунтований ні з клінічної, ні з морфологічної точки зору.

Таким чином, велика кількість запропонованих авторами методик профілактики патологічних рубців не призводять до бажаних функціональних і косметичних ефектів (Rawlins J.M., Lam W.L., Karoo R, Naylor I.L., Sharpe D.T., 2003). Особливо це стосується груп хворих, «схильних до їх утворення». Всі існуючі натепер профілактичні заходи повністю не вирішують задачі профілактики утворення патологічних рубців різного генезу.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом комплексної теми кафедри хірургічної стоматології та щелепно- лищевої хірургії з реконструктивною та пластичною

хірургією голови та шиї Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава) «Оптимізація консервативного та хірургічного лікування хворих, що мають дефекти та деформації тканин щелепно-лицевої ділянки» (номер державної реєстрації: 0110U004629). Автор є безпосереднім виконавцем фрагмента зазначеної теми.

**Мета дослідження** – покращення естетичних результатів комплексної профілактики виникнення патологічних рубців у хворих схильних та не схильних до їх утворення.

Для досягнення поставленої мети були сформовані **наступні завдання**:

1. З'ясувати роль поліморфних варіантів гену еластину в обґрунтуванні схильності до утворення патологічних рубців.
2. Провести аналіз залежності схильності до утворення патологічних рубцевозмінених тканин від асоціації поліморфізму алелей генотипу гену еластину.
3. Дослідити динаміку змін параметрів, що характеризують вплив застосування модифікованої методики профілактики, у хворих з виявленим та не виявленим поліморфізмом гену еластину, на різних етапах її проведення.
4. Оцінити необхідність застосування різних методик введення препарату «Ліпін» в комбінації з кремом «Дермофібразе».
5. Дати гістологічну й імуногістохімічну характеристику рубцевозміненої шкіри у пацієнтів з виявленим поліморфізмом гену еластину.
6. Дати гістологічну й імуногістохімічну характеристику рубцевозміненої шкіри у пацієнтів з не виявленим поліморфізмом гену еластину.
7. Вивчити гістофункціональні особливості процесів епітелізації та мікроциркуляції в сполучнотканинних структурах рубцевозмінених тканин в порівняльному аспекті відносно запропонованого методу, на різних етапах профілактики.

*Об'єкт дослідження*: рубцевозмінені тканини шкіри голови та шиї після планових оперативних втручань.

*Предмет дослідження*: ефективність комплексних профілактичних заходів щодо запобігання утворення патологічних рубців після оперативних втручань.

**Методи дослідження**:

- клінічні – дослідження та аналіз динаміки клінічних змін утворення патологічних рубців на різних етапах профілактики;
- гістологічні – визначення морфофункціональних особливостей будови патологічних рубців;
- імуногістохімічні – визначення локалізації клітин позитивних до CD3, CD8, CD20, CD138;
- генетичні – виявлення поліморфних варіантів гену еластину;
- статистична обробка даних.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше визначена роль асоціації поліморфних варіантів гену еластину у обґрунтуванні схильності до утворення патологічних рубців.

Вперше надано гістологічну та імуногістохімічну характеристику рубцевозміненої шкіри у пацієнтів з різним ступенем схильності до утворення патологічних рубців. Отримані нові дані щодо гістофункціональних особливостей рубцевозмінених тканин на післяопераційному етапі у пацієнтів з виявленим та не виявленим поліморфізмом гену еластину.

Вперше встановлено динаміку клінічних змін утворення рубців у пацієнтів з різними формами поліморфізму еластину на кожному етапі профілактики. Обґрунтовано доцільність застосування внутрішньорубцевих ін'єкцій (електрофорезу препарату «Ліпін») в комбінації з ультрафонофорезом крема «Дермофібразе» у порівнянні з традиційним методом профілактики на клініко-генетичному та морфологічному рівні.

**Практичне значення отриманих результатів.** Застосування системи оцінки динаміки клінічних змін утворення рубцевозмінених тканин дозволило раціонально оцінити ефект запропонованого методу профілактики у порівнянні з традиційним. Розробка нового методу комплексної профілактики утворення патологічних рубців дозволила істотно збільшити кількість випадків з вираженим позитивним результатом та нормотрофічних рубців після оперативних втручань на різних етапах профілактики з покращенням клінічного перебігу.

Результати дослідження впроваджені в клінічну практику: щелепно-лицевого відділення Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського; стоматологічного відділення «Обласної клінічної лікарні – центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Харків; щелепно-лицевого відділення Луганської обласної клінічної лікарні; щелепно-лицевого відділення Тернопільської обласної клінічної лікарні та використовуються в навчальному процесі на кафедрах хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з реконструктивною та пластичною хірургією голови та шиї Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія»; хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, гістології, цитології та ембріології Харківського національного медичного університету; терапевтичної, хірургічної та дитячої терапевтичної стоматології ДЗ «Луганський державний медичний університет», хірургічної стоматології, гістології цитології та ембріології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського».

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Автором проведений та систематизований патентний, інформаційний пошук, аналіз періодичних і фундаментальних наукових видань з теми, що досліджується.

Дисертантом був аргументований вибір методик досліджень профілактики рубцевозмінених тканин, проведені морфологічні та клінічні

методи дослідження. Впроваджені в практику охорони здоров'я і запатентовані способи профілактики патологічних рубців різного генезу, що локалізовані в ділянці голови та шиї та способи визначення просторової будови шкіри.

Розділи «Висновки» та «Практичні рекомендації» написані разом із науковим керівником, інші розділи написані самостійно. Забезпечено впровадження результатів дослідження в клінічну практику та навчальний процес стоматологічних та морфологічних кафедр вищих навчальних медичних закладів України. В публікаціях надрукованих у співавторстві, основні матеріали належать дисертанту.

Робота проводилася на базі Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М. В. Скліфосовського у відділенні щелепно - лицевої хірургії, кафедрі хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї, кафедрі гістології, цитології та ембріології Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», кафедри патологічної анатомії ДЗ «Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України».

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення доповідались на: науковій конференції лікарів-інтернів, магістрів та клінічних ординаторів (Полтава, 2010); Всеукраїнській науково-практичній конференції та спеціалізованій виставці «Медична наука – 2010» (Полтава, 2010); науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної стоматології» (Полтава, 2012); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання терапевтичної стоматології» (Полтава, 2012); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука - 2012» (Полтава, 2012).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових праць: серед них 6 статей, із них 5 – у наукових фахових виданнях, 6 робіт у вигляді тез конференцій у збірниках наукових праць, отримано 3 деклараційні патенти України на корисну модель.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 151 сторінці та складається зі вступу, огляду літератури, об'єктів та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення, результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 164 найменування, з них 68 викладено кирилицею, 96 – латиницею. Роботу ілюстровано 19 таблицями та 30 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал і методи дослідження.** Відповідно до поставлених завдань нами були піддані аналізу результати клініко-морфологічних та генетичних

досліджень пацієнтів з можливим утворенням патологічних рубців в ділянках голови та шиї.

Об'єктом дослідження були 60 пацієнтів із ймовірним утворенням післяопераційних патологічних рубців, що знаходилися на стаціонарному і амбулаторному лікуванні після планових втручань із приводу різних захворювань.

За етіопатогенетичним фактором ймовірного утворення патологічних рубцевозмінених тканин хворі були поділені на групи:

- 1 група – пацієнти, що схильні до утворення патологічних рубців;
- 2 група – пацієнти, що не схильні до утворення патологічних рубців;
- 3 група – пацієнти, що отримували традиційну профілактику.

В першій і другій клінічних групах профілактика утворення патологічних рубців проводилася за запропонованою нами методикою, що полягала в ін'єкціях (електрофорезі) препарату, складовою частиною якого є нанокапсули фосфатидилхоліну – «Ліпін» в комбінації з ультрафонофорезом крему «Дермофібразе».

Пацієнтам третьої групи профілактика була традиційна: ультразвук з лідазою, ультрафонофорез з гідрокортизоном.

Визначення поліморфізму гену еластину в 20 екзоні g28197 A>G з виділеної геномної ДНК венозної крові обстежуваних за допомогою набору «ДНК-експрес-кров» (ООО НПФ «Литех», РФ).

Проведене нами морфологічне дослідження було спрямоване на виявлення гістологічних особливостей будови патологічних рубців і їх зміни в процесі профілактики.

Усім пацієнтам за їх письмового дозволу до початку та в період профілактики проводили дослідження біоптату, який брали методом пункційної біопсії за допомогою одноразового тонкоіголкового шприца діаметром голки 2 мм під місцевою анестезією 1% розчином лідокаїну. Отриманий матеріал біоптата фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну на 3 доби.

Імуногістохімічне дослідження проводилось на парафінових зрізах за класичною методикою (Быков В.Л., 2002). Матеріал фіксували в 10 % нейтральному формаліні, після класичної проводки готувались парафінові блоки.

В якості первинних антитіл використовувались моноклональні антитіла або поліклональні антитіла фірми DAKO Diagnostics BioSystems з застосуванням системи візуалізації LSAB + (DAKO) EnVision + (DAKO) (Kamath N.V., 2002).

Імунні клітини диференціювали за допомогою моноклональних антитіл до CD 2, CD 3, CD 4, CD 20, CD 68, CD138, Ki67 (Bergfeld W.F., 2002).

Для оцінки динаміки утворення патологічних рубців нами була використана схема якісної оцінки патологічних рубців на різних етапах їх профілактики, а саме через 3, 6, 9, 12 місяців. Стандартаційна таблиця характеризувала утворення рубців за п'ятьма ознаками: ознака П1 – тип

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

Для статистичної обробки даних отриманих результатів власних досліджень використовувалися непараметричні методи. Із непараметричних методів при визначенні вірогідності показників дослідження нами було використано U - критерій Краскала - Уолліса,  $\chi^2$  Пірсона і точний тест Фішера. Математичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням програми StatPlus 2009, «Microsoft Excel». Критерій Краскала - Уолліса використовувався для перевірки рівності середніх декількох вибірок.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Одним із сучасних підходів до ранньої діагностики патологічних змін шкіри, формування прогнозу, визначення показання для окремих препаратів і вибору правильної лікувальної тактики є пошук генетичних детермінант розвитку структурних змін компонентів екстрацелюлярного матриксу, а саме еластину.

Нами також підтверджено думку, що еластин є основним компонентом екстрацелюлярного матриксу шкіри. Будь-які структурні спадкові чи набуті дефекти або порушення обміну речовин в ЕЦМ можуть викликати клітинні і тканинні зміни, що приводять до розвитку або прогресування захворювання.

Нами вважалось за доцільне вивчення поліморфізму g28197A>G гену еластину у групах хворих, що схильні та не схильні до утворення патологічних рубців з метою визначення впливу генетичних чинників на процес патологічного загоєння ран. «Дикий тип» генотипу спостерігався у 33,3% хворих, що схильні до утворення патологічних рубців, частота гетерозиготного генотипу складала 38,9%, а гомозиготний генотип за мутантним алелем зустрічався у 27,8% хворих даної групи. Частоти алелей А і G складала 52,8% та 47,2%, а носіями алелей (співвідношення кількості осіб з даним алелем до загальної кількості осіб в групі) А і G були 72,2% та 61,1% осіб, відповідно.

Розподіл частот генотипів поліморфізму g28197A>G гену еластину в групі хворих, що схильні до утворення патологічних рубців, відповідав теоретично очікуваному при рівновазі Харді - Вайнберга (згідно значенням  $\chi^2$  Пірсона з поправкою Іейтца і G статистики). Нами спостерігався нерівномірний розподіл алелей, так як показник адекватного врахування рідкісних алелей менший двох ( $\mu < 2$ ), на що також вказував показник частки рідкісних алелей ( $h > 0$ ). Достовірно доведено переважання очікуваної гомозиготності над гетерозиготністю, що спостерігалася, а також позитивний коефіцієнт інбридингу свідчили про недостатність гетерозигот за умов випадкового схрещення і про відхилення від панміксії.

Частота гомозиготного генотипу AA гену ELN в групі хворих, що не схильні до утворення патологічних рубців складала 65%, гетерозиготний генотип AG зустрічався з частотою 30%, частота мутантного генотипу GG – 5,0%. За нашими даними алель А визначався у 80,0%, а алель G у 20,0% хворих даної групи. Носійство А алельного варіанту визначено в 81,5% осіб, а Т алельного варіанту – у 65,8%.



Розподіл частот генотипів поліморфізму g28197A>G гену еластину в групі хворих, що не схильні до утворення патологічних рубців, відповідав теоретично очікуваному згідно із законом Харді - Вайнберга. При порівнянні частот генотипів AA, AG та GG між групами хворих, що схильні до утворення патологічних рубців та не схильних до утворення патологічних рубців було виявлено тенденцію до відмінності. Рівень значущості, що отриманий точним тестом Фішера склав  $>0,05$  та  $<0,1$  ( $p = 0,062$ ).

Аналіз алельних частот показав, що алель G достовірно частіше зустрічалася в групі хворих, що схильні до утворення патологічних рубців ( $\chi^2=5,19$ ,  $df=1$ ). Нами виявлено достовірну залежність між наявністю поліморфного алеля G та підвищеним ризиком утворення патологічних рубців (ВШ = 3,58, 95% ДІ = 1,3-9,87,  $p = 0,023$ ). Розглядаючи отримані результати можливо припустити, що наявність у хворого мутантного алелю G при місенс мутації g28197A>G в гені ELN є одним із факторів розвитку схильності до утворення патологічних рубців в процесі загоєння ран.

Таким чином, внаслідок накопичення дефектних волокон тропоеластину, при наявності мутантного алелю G в гені ELN, відбувається порушення рівноваги в структурі ЕЦМ, тому нами вважалось актуальним проведення профілактичних заходів вже на ранніх стадіях загоєння післяопераційних ран з метою профілактики виникнення патологічних рубців. Доведено, що саме на цих стадіях фібробласти розмножуються у відповідь на активатори, які секретуються лейкоцитами, що мігрують в рану і зберігаються в екстрацелюлярному матриксі. Тому важливим є призначення місцевих препаратів, що сприяють локальному лейкоцитозу. Однією із таких речовин є алантоїн, що входить до складу комплексного препарату «Дермофібразе». Ефект алантоїну обумовлений локальною стимуляцією лейкоцитозу.

Нами підтверджено думку, що участь міофібробластів в процесі утворення патологічного рубця була показана внаслідок незбалансованої сигналізації цитокінів, особливо щодо рівня активованого TGF- $\beta$ . Одним із факторів, що може навіть слугувати діагностичним критерієм, є зростання в 2-3 рази при запаленні та після отримання травми рівня церулоплазміну. Основною фізіологічною функцією церулоплазміну є його здатність окислювати численні сполуки за оксидазним механізмом. Враховуючи те, що ліпосомальний засіб, такий як «Ліпін» проявляє виражений нормалізуючий ефект на рівень церулоплазміну, тим самим пригнічує інтенсивність вільнорадикального окислення, нами вважалось за доцільне комбіноване використання крему «Дермофібразе» та ліпосомального препарату «Ліпін» з метою профілактики патологічного рубцювання вже на етапі накладання швів та в ранньому післяопераційному періоді.

Аналіз клінічного перебігу захворювання в групах, що вивчалися, показав, що через три місяці після оперативного втручання у 100% випадків спостерігалися ознаки патологічного рубця. Через 6 місяців після оперативного втручання в групі хворих із схильністю до утворення патологічних рубців у 5,5% зникали ознаки прогресування рубця. Показник

зниження прогресування утворення патологічного рубця спостерігався також у 35% пацієнтів у групі не схильних до них.

У післяопераційний термін 9 місяців зникнення ознак прогресування рубця було діагностовано у 33,3% та у 75% пацієнтів в першій та другій групах відповідно. Нами доведено, що після оперативного втручання різниця між групами хворих за наявністю пацієнтів з ознаками зникнення прогресування патологічного рубця була на рівні статистичної тенденції ( $p=0,0681$ ) через 6 місяців, а через 9 місяців – статистично значущою ( $p=0,0243$ ).

На наступному етапі було проведено аналіз можливих асоціативних зв'язків поліморфізму  $g28197A>G$  гену ELN з перебігом та особливостями клінічних проявів формування рубця після оперативних втручань на голові та шиї. Для цього було проведено порівняння обстежених пацієнтів схильних до утворення патологічних рубців з гетерозиготним і гомозиготним генотипом (A/G, G/G) за мутантною алелю (6 пацієнтів - перша група) та пацієнтів з гомозиготним генотипом за «дикою» алелю (12 пацієнтів - друга група).

При порівнянні обстежених пацієнтів схильних до утворення патологічних рубців з гетерозиготним і гомозиготним генотипом (A/G, G/G) за мутантною алелю та пацієнтів з гомозиготним генотипом за «дикою» алелю нами встановлено, що на третій місяць після проведеного оперативного втручання наявність ознаки прогресування формування патологічних рубців спостерігалася у всіх пацієнтів з генотипом AG/GG та AA. На 6-ий місяць профілактики у хворих з генотипом AA ознаки прогресування рубця відзначалися у 5 пацієнтів з 6, на 9-ий – у хворих з генотипом AG/GG у 10 з 12 пацієнтів (при генотипі AA – у 2 із 6 хворих). У носіїв мутантної алелі G гену ELN повільніше відбувалося зникнення ознак формування патологічного рубця, що може свідчити про менш активний процес регенерації екстрацелюлярного матриксу та необхідність проведення профілактичних заходів у хворих з ймовірним утворенням патологічних рубців вже протягом найближчого післяопераційного періоду.

При дослідженні гістологічної будови та імуногістологічної характеристики гіпертрофічних рубців у хворих з виявленим поліморфізмом гену еластину було встановлено, що в епідермісі визначаються ділянки згладження епідермальних відростків, а також локуси акантозу. Фігури мітозу визначалися не тільки в базальному, а навіть в шипуватому шарі епідермісу. Аналізуючи отримані дані нами доведено, що на відміну від рубцевої тканини келоїдів, у гіпертрофічних рубцях визначені основні придатки шкіри - волосяні фолікули, потові і сальні залози із збереженими загальними принципами структурної організації.

Через 3 місяці спостерігалось, що епітеліоцити й їх ядра проявляли поліморфізм – розміри і форма були варіабельні. Базальна мембрана на межі із сполучною тканиною виявлялась у вигляді тоненької слабобазофільної смужки, яка мала нерівний хід. Під епітеліальним шаром визначалась молода сполучна тканина, що морфологічно підтверджувалось переважанням клітинного компоненту над волокнистим. Імуногістохімічне вивчення

гістологічних зрізів із застосуванням маркерів Кі 67 підтвердило значну проліферативну активність фібробластів. На 6 місяць профілактики встановлено, що епідерміс мав нормальну товщину, базальна мембрана чітко визначалась на межі із дермою. Кількість фібробластів помітно зменшилась, порівняно із попереднім терміном спостереження. На 9 місяць після операції структурна організація шкіри на місці ушивання рани відповідала будові сформованого нормотрофічного рубця. При імуногістохімічному дослідженні в базальних шарах епідермісу виявлені клітини, які на своїй поверхні експресували маркер CD 3 та CD 68.

Таким чином, нами було доведено, що через 9-12 місяців після операції видалення гіпертрофічних рубців у хворих схильних до утворення патологічних рубців і які отримували запропоновану профілактику, гістологічна будова шкіри на місці оперативного втручання відповідала структурній організації зрілого нормотрофічного рубця.

При вивченні гістологічної будови та імуногістохімічної характеристики келоїдних рубців у хворих з виявленим поліморфізмом гену еластину і які отримували запропоновану профілактику структурна організація епідермісу стонщувалася. Серед клітин визначались нетипові форми для різних шарів епідермісу з високо призматичними клітинами базального шару. У шипуватому шарі виявлялась вакуольна дистрофія і гіпоплазія кератиноцитів та каріопікнотично змінені ядра.

Нами підтверджено, що навколо судин іноді виявляються скупчення клітин лімфоцитарно-гістіоцитарного ряду. Для ідентифікації їх клітинного складу проведено імуногістохімічне дослідження, яке на тлі негативних результатів з маркерами CD 3, CD 20 та CD 138, виявило клітини, які експресували на своїй поверхні маркер CD 68 в периваскулярних інфільтратах. Найбільш виражена експресія маркеру Кі 67 була визначена в «зонах росту», що підтверджує наявність осередків розмноження клітин фібробластичного ряду. Нами також доведено, що при великих збільшеннях світлового мікроскопу в безпосередній близькості від судин глибокої сітки виявлялися гігантські багатоядерні клітини, які утворювали групи і також експресували на своїй поверхні маркер CD 68.

На 3-й місяць профілактики утворення келоїдних рубців у хворих з виявленим поліморфізмом гену еластину за авторською методикою, вивчення біоптатів шкіри встановило, що виражений поліморфізм ядер клітин не визначалася. Базальна мембрана на межі із сполучною тканиною була відсутньою. При гістологічному дослідженні біоптатів шкіри через 6 місяців визначення шарів клітин в епідермісі не представляло труднощів – навіть роговий шар був сформований 1-2 шарами лусочок. Однак, встановлено порушення кератинізації у вигляді вакуольної дистрофії клітин базального і шипуватого шарів. На 9-й місяць профілактики в епідермісі виявлялося зглаження епідермальних відростків, а також явища акантозу з візуалізацією мітотичних фігур в базальному і шипуватому шарах, а на 12-й місяць встановлено, що структура тканини відповідала гістологічній організації зрілого гіпертрофічного рубця. При імуногістохімічному

дослідженні в епітелії виявлялися клітини, які на своїй поверхні експресували маркер CD 3 та CD 68 і відповідно є інтраепітеліальними Т-лімфоцитами і макрофагами. В субепідермальних і глибоких шарах периваскулярно визначалися клітини, які на своїй поверхні експресували маркер CD 20 та CD 138, що свідчило про переважання в складі клітинних скупчень В-лімфоцитів і плазмоцитів.

Таким чином, після проведення гістологічних та імуногістохімічних досліджень було з'ясовано, що характерною особливістю було виявлення в субепідермальних шарах клітин, які експресували на поверхні маркер Ki 67. У пацієнтів з гіпертрофічними рубцями структура епідермісу відновилася на 6 місяць, а через 3 місяця на місці операції спостерігався зрілий нормотрофічний рубець.

Вивчення гістологічних зрізів гіпертрофічних рубців у хворих з не виявленим поліморфізмом гену еластину встановило, що у субепідермальних відділах в сполучній тканині визначалися здебільшого фібробласти. У глибоких відділах волокна колагену формували пучки з товщим діаметром, орієнтовані в горизонтальному напрямі. Щільність пучків була вищою, ніж в субепідермальній зоні за рахунок зменшення кількості аморфної речовини.

Проведене імуногістохімічне вивчення гістологічних зрізів встановило, що в епітелії виявлялися клітини, які на своїй поверхні експресували маркер CD 3 та CD 68 і відповідно є інтраепітеліальними Т-лімфоцитами і макрофагами. В периваскулярних інфільтратах в субепідермальних і глибоких шарах визначалися клітини, які на своїй поверхні експресували маркер CD 20 та CD 138.

Через 3 місяці після операції видалення гіпертрофічних рубців при гістологічному дослідженні біоптатів шкіри встановлено, що поліморфні епітеліоцити формували нечітко виражені шари з нерівним ходом базальної мембрани. При імуногістохімічному дослідженні гістологічних зрізів із застосуванням маркеру Ki 67 встановлена активна проліферація фібробластів в субепідермальних шарах.

На 6-й місяць профілактики за запропонованою нами методикою встановлено, що при нормальній товщині епідермісу, базальна мембрана чітко визначалася на межі із дермою, що не спостерігалось при застосування загальноприйнятої методики профілактики, а вже на 9-й місяць будова шкіри на місці ушивання рани відповідала структурі сформованого нормотрофічного рубця. В базальних шарах епідермісу виявлені клітини, які на своїй поверхні експресували маркер CD 3 та CD 68. Також імуногістохімічне дослідження підтвердило дані гістологічного вивчення і в субепідермальному шарі виявлені CD 68-позитивні клітини, які локалізувалися периваскулярно. Через 12 місяців гістологічна будова на місці оперативного втручання відповідала структурній організації зрілого нормотрофічного рубця.

Таким чином, внаслідок використання запропонованої профілактики нами досягнуто скорочення термінів формування зрілої тканини – за рахунок нормалізації процесів епітелізації і кератинізації (алантоїн і D-пантенол в

складі «Дермофібразе»), зменшення явищ набряку аморфної речовини (бодяга) і прискорення відновлення мікроциркуляції («Ліпін») і запобігання формування келоїдних рубців навіть у пацієнтів, схильних до їх утворення. Діагностичним критерієм відбору пацієнтів, схильних до утворення патологічних рубців, є виявлення в складі рубцевої тканини клітин, які на своїй поверхні експресують маркер Кі 67, що було підтверджено і біогенетичними дослідженнями поліморфізму гену еластину.

При вивченні динаміки клінічних змін встановлено, що при застосуванні запропонованої нами методики профілактики, у хворих з виявленим поліморфізмом гену еластину, найбільш позитивна динаміка спостерігається у параметра П2 – консистенція рубця, особливо після 3 місяців профілактичних заходів. На 12 місяць ознаки нормальної консистенції рубця спостерігали у 9 (50%) пацієнтів. Найбільш повільно змінювався показник П4 – чутливість рубця з 3 по 9 місяць профілактики зі збереженням цього параметру до 12 місяця проведення профілактики. На 12 місяць ознаки напруженості рубця визначалися у 8 (45%) пацієнтів. Зміна параметру П1 – тип рубця свідчить про погіршення цього показника між 6 та 9 місяцем профілактики, але суттєвим зменшенням після 3 етапу профілактичних заходів. Через 12 місяців у 6 (34%) пацієнтів спостерігали гіпертрофічний гомогенний рубець, а у 2 (11%) пацієнтів гіпертрофічний рубець з вузликами. Ознаки утворення нормотрофічного рубця відмічені у 9 (50%) пацієнтів. Показник П5 – площа рубця, який суттєво зменшився з 3 по 6 місяць профілактики після якого параметр залишався незмінний. На 12 місяць ознака першого ступеню складала 16 (89%) пацієнтів. У 2 (11%) пацієнтів визначали середню площу. Достовірно зменшився параметр П3 – колір рубця. Найбільш суттєва динаміка спостерігалася з 3 по 6 місяць профілактики з подальшим повільним його зменшенням після 2 та 3 етапу профілактичних заходів. На 12 місяць ознаки здорової шкіри визначалася у 15 (84%) пацієнтів. На рис. 1 наведений графік динаміки клінічних змін пацієнтів 1 групи на різних етапах профілактики.

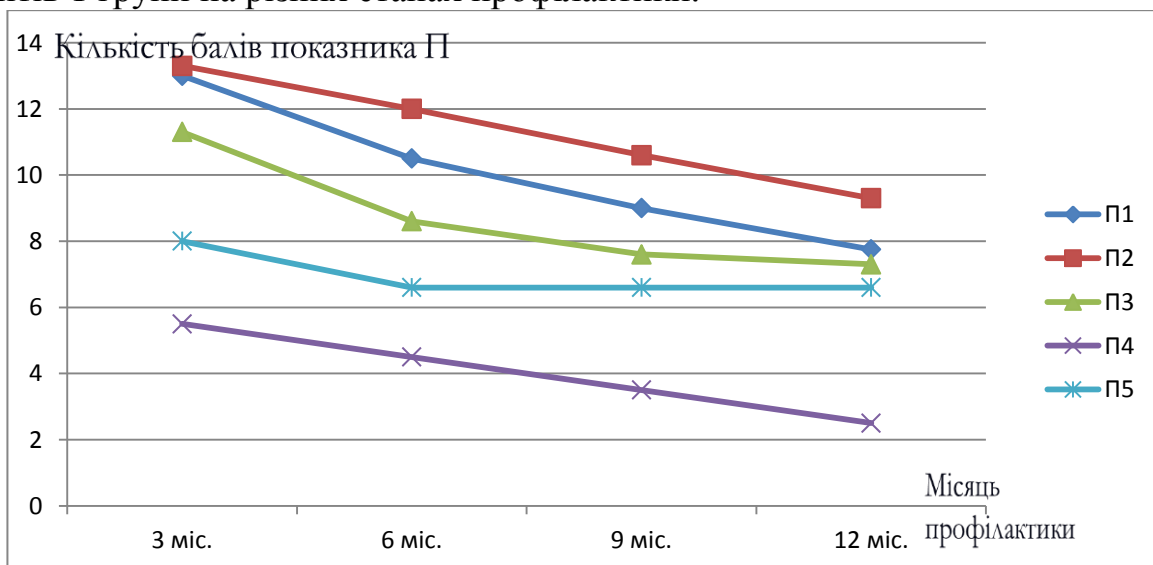


Рис. 1. Графічне зображення динаміки змін клінічних характеристик рубцевозмінених тканин хворих 1 групи на різних етапах профілактики.

В групі пацієнтів з не виявленим поліморфізмом гену еластину на етапах запропонованих нами профілактичних заходів найбільш суттєво зменшення набувала величина П5 – площа рубця з 3 по 9 місяць профілактики з подальшим, але менш активним зниженням цього параметру. Протягом 12 місяців ознаки малої площі спостерігали у 19 (95%) пацієнтів, у 1 (5%) пацієнтів середню площу. Показник П4 – є єдиним незмінним параметром, який не змінився протягом всіх етапів профілактики та є доказом її ефективності. Після 12 місяців нагляду ознаки напруженості рубця були у 3 (15%) пацієнтів. Параметри П1, П2, П3 повільно зменшувалися на всіх етапах профілактики. Показник П1 - при огляді в 12 місяців ознаки утворення нормотрофічного рубця визначали у 17 (85%) пацієнтів, у 2 (10%) пацієнтів гіпертрофічний гомогенний рубець. Показник П2 - на 12 місяць у 17 (85%) пацієнтів спостерігали ознаки нормальної консистенції, у 3 (15%) - помірне ущільнення. Показник П3 - після 12 місяців нагляду ознаки здорової шкіри визначали у 17 (85%) пацієнтів. На рис. 2 наведений графік з даними щодо динаміки клінічних змін, що характеризують рубцевозмінені тканини у пацієнтів 2 групи на різних етапах профілактики.

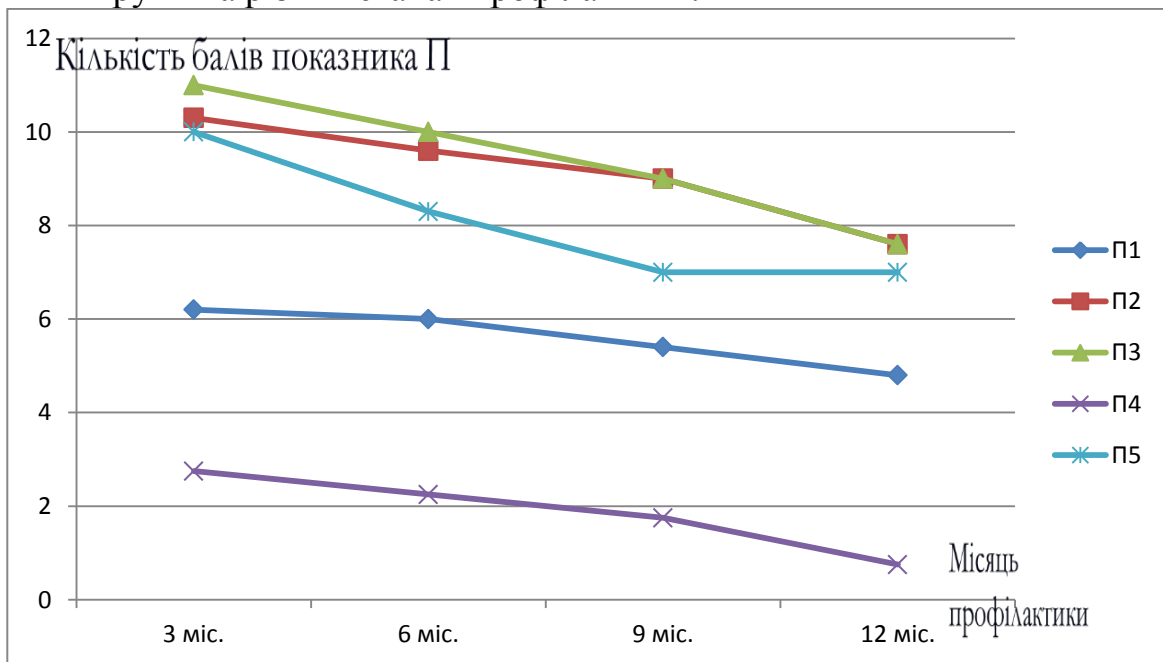


Рис. 2. Графічне зображення змін клінічних характеристик рубцевозмінених тканин хворих 2 групи на різних етапах профілактики.

На відміну від двох попередніх, в контрольній групі пацієнтів, що отримували традиційну систему профілактики динаміка клінічних змін суттєво відрізнялася від попередніх. На етапах профілактичних заходів параметри П1, П2, П3, П5 збільшуються на всіх етапах. Показник П1 - через 12 місяців ознаки утворення нормотрофічного рубця були у 1 (5%) пацієнта. Показник П2 - через 12 місяців ознаки нормальної консистенції рубця спостерігали у 1 (5%) пацієнта. Показник П3 - після 12 місяців нагляду ознаки здорової шкіри спостерігали у 1 (5%) хворого. Показник П5 - протягом 12 місяців профілактики ознаки малої площі була у 20 (91%)

пацієнтів, у 2 (9%) пацієнтів середня площа. П4 – є єдиним практично не змінним параметром. Через 12 місяців ознаки напруженості рубця визначалися у 10 (45%) пацієнтів, у 7 (33%) пацієнтів свербіж, печія у 3 (13%) пацієнтів, а у 2 (9%) пацієнтів біль. Все є доказом не ефективності проведеної профілактики. На рис. 3 наведений графік динаміки клінічних змін пацієнтів контрольної групи на різних етапах профілактики.

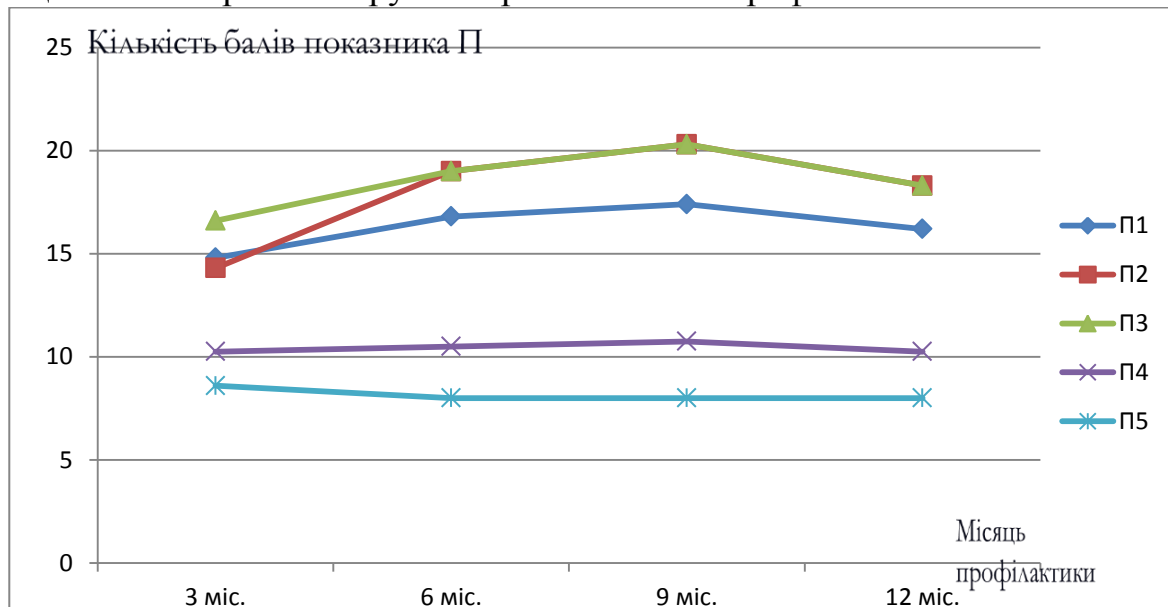


Рис. 3. Графічне зображення змін клінічних характеристик рубцевозмінених тканин хворих контрольної групи.

Таким чином, порівняльний аналіз даних отриманих гістологічними, імуногістохімічними, біогенетичними та клінічними дослідженнями дозволяє зробити висновок, що стандартні методики профілактики утворення рубцевозмінених тканин у своїй більшості є прикладами симптоматичної профілактики. Аналіз динаміки клінічних змін після застосованого метода профілактики, що пропонується автором, зумовлює, перш за все, патогенетичне лікування, що на остаточному етапі дає оптимальний, як косметичний, так і функціональний результат.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено обґрунтування і практичне вирішення наукової задачі – підвищення ефективності профілактики утворення патологічних рубців голови та шиї, у хворих з різним ступенем схильності до їх утворення, з урахуванням клінічних, генетичних і морфологічних особливостей.

1. Встановлено залежність статистично значущих асоціацій мутантної алелі G гену еластину з розвитком схильності до утворення патологічних рубців та клініко-морфологічними особливостями рубцювання ран. Розподіл частот генотипів поліморфізму g28197A>G гену еластину в групі хворих, що схильні до утворення патологічних рубців, відповідає теоретично очікуваному при рівновазі Харді-

- Вайнберга, що дає нові уявлення про патогенез утворення рубцевозмінених тканин на голові та шиї.
2. Доведено, що схильність до утворення патологічних рубців зумовлена наявністю поліморфної алелі G гену еластину та асоціюється з формуванням клініко-морфологічних особливостей патологічного рубцювання ран.
  3. При застосуванні запропонованої методики профілактики у пацієнтів з виявленим поліморфізмом гену еластину найбільша величина різниці суми балів відзначається у показника П1: достовірне зменшення у 1,4 рази ( $p > 0,0003$ ), особливо після першого етапу профілактики. Найменшого значення набуває показник П5 після другого етапу профілактики: сума балів достовірно зменшується у 1,11 рази ( $p > 0,0017$ ), після чого величина не змінюється. Найбільш суттєва позитивна динаміка змін доведена значним зменшенням у 1,5 рази ( $p > 0,0015$ ) кількості балів показника П3 з 3 по 9 місяць профілактики. У пацієнтів з не виявленим поліморфізмом гену еластину сума балів показника П5 достовірно зменшується у 1,72 рази ( $p > 0,0004$ ) з максимальною різницею серед змін інших показників. Найменша різниця в у 1,47 рази ( $p > 0,0012$ ) спостерігається у показника П3. Сума балів показників П1, П2, П4 повільно зменшується протягом всіх етапів профілактики, що є доказом її ефективності.
  4. Доведено, що при проведенні профілактичних заходів необхідно застосовувати різні методи введення препарату «Ліпін» в комбінації з кремом «Дермофібразе», враховуючи наявність поліморфізму алелей генотипу гену еластину.
  5. В пацієнтів з виявленим поліморфізмом гену еластину спостерігали в субепідермальних шарах клітин, які експресують на поверхні маркер Кі 67. Після проведеної профілактики у 4 (23%) ( $p > 0,0004$ ) пацієнтів з келоїдними рубцями через 12 місяців спостереження визначена реорганізація келоїдного рубця в гіпертрофічний з наявністю в субепідермальних шарах Кі 67 позитивних клітин. У 14 (77%) ( $p > 0,0017$ ) пацієнтів з гіпертрофічними рубцями структура епідермісу відновлюється на 6 місяць спостереження, а через 9 місяців у 17 (94%) випадках ( $p > 0,0001$ ) мікроскопічно рубцева тканина відповідає будові нормотрофічного рубця. Реакція з маркером Кі 67 негативна, що є важливим критерієм диференційної діагностики патологічних рубців.
  6. Визначено, що у пацієнтів з не виявленим поліморфізмом гену еластину гіпертрофічні рубці виявляються в 18 (90%) випадках ( $p > 0,0008$ ). В субепідермальних шарах імуногістохімічна реакція позитивна до маркерів CD 20 і CD 138. На 6 місяць профілактичних заходів у 11 (55%) ( $p > 0,0016$ ) пацієнтів від загальної кількості спостережень співвідношення волокнистих структур та клітинних елементів до проміжної речовини відповідає структурі нормотрофічного рубця.
  7. Досягнуто скорочення термінів формування зрілої тканини у 1,3 рази ( $p > 0,0014$ ) за рахунок нормалізації процесів епітелізації, зменшення



явищ набряку аморфної речовини, прискорення відновлення мікроциркуляції і запобігання формування патологічних рубців навіть у пацієнтів, схильних до їх утворення.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою профілактики патологічних рубців голови та шиї в клінічній практиці доцільно використовувати в системі комплексної профілактики застосування препарату «Ліпін» у комбінації з кремом «Дермофібразе».
2. Для складення алгоритму профілактичних заходів в передопераційному періоді рекомендовано проведення дослідження щодо визначення поліморфізму гену еластину (ELN) в 20 екзоні g28197 A>G.
3. Для профілактики утворення патологічних рубців голови та шиї у пацієнтів з виявленим поліморфізмом гену еластину пропонується наступна схема: з 15 по 30 день проводиться внутрішньорубцеві ін'єкції препарату «Ліпін» 250 мг, розведеного в 2 мл фізіологічного розчину з розрахунку  $0,1/8 \text{ мм}^2$  № 5 через кожні 4 дні з одночасним втиранням крему «Дермофібразе» 3 рази на день. Через 3 місяці дозрівання рубця проводиться електрофорез препарату «Ліпін» №10 з традиційним ультрафонофорезом гідрокортизону через день, втирання крему «Дермофібразе» 3 рази на день 1 місяць. Через 6 місяців після оперативного втручання рекомендовано проведення повторної профілактики шляхом електрофорезу розчину препарату «Ліпін» за наведеною вище методою з одночасним ультрафонофорезом крему «Дермофібразе» №15 через день. Після 6 місяців використання крему «Дермофібразе» його застосування припиняється на 3 місяці з повторним призначенням профілактичних заходів з 9 по 12 місяць дозрівання рубця.
4. Для профілактики утворення патологічних рубців голови та шиї у пацієнтів з не виявленим поліморфізмом гену еластину через тиждень після зняття швів пропонується проводити електрофорез з препаратом «Ліпін» №10 через день, з 3-х разовим втиранням крему «Дермофібразе» протягом 4 місяців. На другому етапі, через 6 місяців після операції, рекомендовано комбіноване застосування електрофорезу препарату «Ліпін» №10 через день та ультрафонофорезу з кремом «Дермофібразе» №10 через день. Після проведеної профілактики слід провести перерву до 9 місяців. Починаючи з 10 місяця після оперативного втручання нами рекомендовано втирання крему «Дермофібразе» в рубцевозмінені тканини за наведеною вище схемою.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Аветіков Д.С. Застосування крему «Дермофібразе» в комплексній профілактиці утворення післяопераційних патологічних рубців на голові та шиї / Д.С. Аветіков, В.М. Скрипник // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2012. – Т. 12. – Вип. 1-2. – С. 9-12.

*Особистий внесок – автором проведено клініко-лабораторне обстеження хворих з патологічними рубцями, статистичне опрацювання даних, аналіз результатів.*

2. Аветіков Д.С. Профілактика патологічних рубців обличчя та шиї / Д.С. Аветіков, В.М. Скрипник // Вісник проблем біології та медицини. – 2012. – Т. 1(96).– Вип. 4. – С. 32-35.

*Особистий внесок – автором проведено клініко-лабораторне обстеження хворих з патологічними рубцями, статистичне опрацювання даних, аналіз результатів.*

3. Скрипник В.М. Поліморфізм G28197A>G гену еластину визначає схильність до утворення патологічних рубців / В.М. Скрипник, І.П. Кайдашев, О.А. Шликова, Д.С. Аветіков // Проблеми екології і медицини. – 2012. – Т. 16.– № 5-6. – С. 61-64.

*Особистий внесок – автором проведено клініко-лабораторне обстеження хворих з патологічними рубцями, статистичне опрацювання даних, аналіз результатів.*

4. Скрипник В.М. Морфофункціональне обґрунтування профілактики післяопераційних патологічних рубців обличчя та шиї / В.М. Скрипник, Д.С. Аветіков, Г.А. Єрошенко // Світ медицини та біології. – 2012. - № 4. – С. 96-98.

*Особистий внесок – автором проведено клініко-морфологічне обстеження хворих з патологічними рубцями, статистичне опрацювання даних, аналіз результатів.*

5. Скрипник В.М. Морфофункціональне обґрунтування профілактики післяопераційних келоїдних рубців обличчя та шиї / В.М.Скрипник, Д.С. Аветіков, Г.А. Єрошенко // Світ медицини та біології. – 2013. – № 1. – С. 85-87.

*Особистий внесок – автором проведено клініко-морфологічне обстеження хворих з патологічними рубцями, статистичне опрацювання даних, аналіз результатів.*

6. Аветіков Д.С. Клинико - морфологическое обоснование профилактики и лечения патологических рубцов лица и шеи кремом «Дермофибразе» / Д.С. Аветіков, В.М.Скрипник, С.А. Ставицкий, С.Б. Кравченко // Лечение и профилактика патологического рубцевания ран с помощью «Дермофибразе» (пособие для врачей). – Донецк, 2011. – С. 39-46.

*Особистий внесок – автором проведено клініко-лабораторне обстеження хворих з патологічними рубцями, статистичне опрацювання даних, аналіз результатів.*

7. Патент на корисну модель 44539, Україна, МПК А61К 47/48. Спосіб консервативного лікування келоїдних рубців, що локалізовані в ділянці голови та шиї / Аветіков Д. С., Ставицький С. О., Скрипник В. М. - № у 2009 03435; заявл. 10.04.2009; опубл. 12.10.2009, Бюл. № 19.

*Особистий внесок – автором проведено клініко-лабораторне обстеження хворих з патологічними рубцями, статистичне опрацювання даних, аналіз результатів.*

8. Патент на корисну модель 59649, Україна, МПК G01N 33/00. Спосіб визначення просторової будови еластичних волокон анатоמו - томографічних ділянок голови / Аветіков Д. С., Гасюк П. А., Ставицький С. О., Скрипник В.М. - № у 2010 13090; заявл. 04.11.2010; опубл. 25.05.2011, Бюл. №10.

*Особистий внесок – автором проведено клініко-лабораторне обстеження хворих з патологічними рубцями, статистичне опрацювання даних, аналіз результатів.*

9. Патент на корисну модель 15448 Україна, МПК G01N 33/00. Спосіб профілактики виникнення патологічних рубців, що локалізовані в ділянках голови та шиї після планових оперативних втручань / Аветіков Д. С., Ставицький С. О., Скрипник В. М. - № у 2012 102712; заявл 14.10.2012; опубл. 20.12.2012, Бюл. №11.

*Особистий внесок – автором проведено клініко - лабораторне обстеження хворих з патологічними рубцями, статистичне опрацювання даних, аналіз результатів.*

10. Скрипник В.М. Профілактика утворення келоїдних рубців в пацієнтів, що схильні до келоїдоутворення / В.М. Скрипник // Тези доповідей всеукраїнської науково-практичної конференції: «Медична наука - 2010», 16-17 грудня 2010. –Полтава, 2010. - С. 20-21.

11. Скрипник В.М. Оптимізація профілактики утворення келоїдних рубців у пацієнтів, що схильні до келоїдоутворення / В.М. Скрипник // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія». – Київ, 2011. – С. 192-194.

12. Скрипник В.М. Оптимізація профілактики післяопераційних патологічних рубців, що локалізовані в ділянці голови та шиї у хворих, схильних до їх утворення / В.М. Скрипник, Д.С. Аветіков // Тези доповідей науково-практичної конференції «Інноваційні технології в стоматології та клінічній медицині». – Полтава, 2011. – С. 55.

*Особистий внесок – автором проведено клініко - лабораторне обстеження хворих з патологічними рубцями, статистичне опрацювання даних, аналіз результатів.*

13. Скрипник В.М. Клініко-морфологічне обґрунтування профілактики післяопераційних патологічних рубців, що локалізовані в ділянці голови та шиї у хворих, схильних до їх утворення / В.М. Скрипник, Д.С. Аветіков // Тези доповідей науково-практичної конференції «Актуальні питання та проблеми розвитку стоматології на сучасному етапі», ВДНЗУ «УМСА». – Полтава, 2011. – С. 180-181.

*Особистий внесок – автором проведено клініко - лабораторне обстеження хворих з патологічними рубцями, статистичне опрацювання даних, аналіз результатів.*

14. Скрипник В.М. Клініко-морфологічне обґрунтування профілактики післяопераційних патологічних рубців на обличчі та шиї / В.М. Скрипник, Д.С. Аветіков // Тези доповідей всеукраїнської науково - практичної конференції «Медична наука - 2011», 29-30 листопада 2011. – Полтава, 2011. – С. 7.

*Особистий внесок – автором проведено клініко - лабораторне обстеження хворих з патологічними рубцями, статистичне опрацювання даних, аналіз результатів.*

15. Скрипник В.М. Генетичне обґрунтування профілактики післяопераційних патологічних рубців на обличчі та шиї / В.М. Скрипник, Д.С. Аветіков // Тези доповідей всеукраїнської науково-практичної конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я - 2012», 23 листопада 2012. – Полтава, 2012. – С. 9.

*Особистий внесок – автором проведено клініко - лабораторне обстеження хворих з патологічними рубцями, статистичне опрацювання даних, аналіз результатів.*

## **АНОТАЦІЯ**

**Скрипник В.М. Клініко-генетичне та морфологічне обґрунтування профілактики утворення післяопераційних патологічних рубців голови та шиї.** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, м. Полтава, 2013.

Дисертація присвячена розробці нової методики комплексної профілактики виникнення патологічних рубців у хворих схильних та не схильних до їх утворення, зокрема покращенню клінічного перебігу, зменшенню частоти рецидивів та скороченню терміну профілактики шляхом використання внутрішньорубцевих ін'єкцій (електрофорезу) препарату «Ліпін» в комплексі з ультрафонофорезом крему «Дермофібразе».

Результати роботи ґрунтуються на обстеженні 60 пацієнтів з ймовірним утворенням патологічних рубців голови та шиї, що були розділені на три групи в залежності від схильності до їх утворення, яким було проведено профілактику за авторською методикою, що наведена вище.

Проведені клініко-генетичні та морфологічні дослідження обґрунтовують застосування використаних препаратів. Визначено, що схильність до утворення патологічних рубців зумовлена наявністю поліморфної алелі G гену еластину та асоціюється з формуванням клініко-морфологічних особливостей патологічного рубцювання ран.

Використовуючи отримані результати, надано практичні рекомендації щодо покращення алгоритмів профілактики патологічних рубців голови та шиї.

**Ключові слова:** поліморфізм, ген еластина, патологічні рубці, профілактика, утворення рубця.

## АННОТАЦІЯ

**Скрыпник В.М. Клинико-генетическое и морфологическое обоснование профилактики образования послеоперационных патологических рубцов головы и шеи.** – На правах рукописи..

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук за специальностью 14.01.22 – стоматология. – Высшее государственное учебное заведение Украины "Украинская медицинская стоматологическая академия" МЗ Украины, г. Полтава, 2013.

Диссертация посвящена разработке новой методики комплексной профилактики возникновения патологических рубцов у больных склонных и не склонных к их образованию. В частности, улучшению клинического течения, уменьшения частоты рецидивов и сокращения сроков профилактики путем использования внутрирубцовых инъекций (электрофореза) препарата "Липин" в комплексе с ультрафонофорезом крема "Дермофибразе".

Результаты работы основываются на обследовании 60 пациентов с возможным образованием патологических рубцов головы и шеи, которые были разделены на три группы в зависимости от склонности их образованию, которым была проведена профилактика по авторской методике.

Установлена зависимость статистически значимых ассоциаций мутантной аллели G гена эластина с развитием склонности их образования к патологическим рубцам и клинико-морфологическими особенностями рубцевания ран. Распределение частот генотипов полиморфизму g28197A>G гена эластина в группе больных, склонных к образованию патологических рубцов, отвечает теоретически ожидаемой при равновесии Харди-Вайнберга, что дает новые представления о патогенезе образования рубцовоизмененных тканей головы и шеи.

Доказано, что склонность к образованиям патологических рубцов обусловлена наличием полиморфной аллели G гена эластина и ассоциируется с клинико-морфологическими особенностями патологического рубцевания ран.

При применении предложенной методики профилактики у пациентов с обнаруженным полиморфизмом гена эластина наибольшая величина разницы суммы баллов отмечается у показателя П1: достоверное уменьшение в 1,4 раза ( $p > 0,0003$ ), особенно после первого этапа профилактики. Наименьшего значения имеет показатель П5 после второго этапа профилактики: сумма баллов достоверно уменьшается в 1,11 раза ( $p > 0,0017$ ), после чего величина не меняется. Наиболее позитивная динамика изменений доказывает значительное уменьшение в 1,5 раза ( $p > 0,0015$ ) количество баллов показателя П3 с 3 по 9 месяц профилактики. У пациентов с не обнаруженным

полиморфизмом гена эластина сумма баллов показателя П5 достоверно уменьшается в 1,72 раза ( $p > 0,0004$ ) с максимальной разницей среди изменений других показателей. Наименьшая разница в 1,47 раза ( $p > 0,0012$ ) наблюдается у показателя П3. Сумма баллов показателей П1, П2, П4 медленно уменьшается на протяжении всех этапов профилактики, что и доказывает ее эффективность.

Доказано, что при проведении профилактических мероприятий необходимо применять разные методы введения препарата «Липин» в комбинации с кремом «Дермофибразе», учитывая наличие полиморфизма аллелей генотипа гена эластина.

У пациентов с выявленным полиморфизмом гена эластина наблюдался в субэпидермальных слоях клеток маркер Ki 67, который экспрессирует на поверхности. После проведенной профилактики у 4 (23%) ( $p > 0,0004$ ) пациентов с келоидными рубцами через 12 месяцев наблюдается основательная реорганизация келоидного рубца в гипертрофический с наличием в субэпидермальных слоях Ki 67 позитивных клеток. У 14 (77%) ( $p > 0,0017$ ) пациентов с гипертрофическими рубцами структура эпидермиса обновляется на 6 месяцев наблюдения, а через 9 месяцев в 17 (94%) случаях ( $p > 0,0001$ ) микроскопически – рубцовая ткань отвечает строению нормотрофического рубца. Реакция с маркером Ki 67 негативная, что является важным критерием дифференциальной диагностики патологических рубцов.

Определено, что у пациентов с не выявленным полиморфизмом гена эластина гипертрофические рубцы обнаруживаются в 18 (90%) случаях ( $p > 0,0008$ ). В субэпидермальных слоях иммуногистохимическая реакция позитивная к маркерам CD 20 и CD 138. На 6 месяцев профилактических мероприятий у 11 (55%) ( $p > 0,0016$ ) пациентов от общего количества наблюдений соотношение волокнистых структур и клеточных элементов к среднему веществу – отвечает структуре нормотрофического рубца.

Достигнуто сокращение сроков формирования зрелой ткани в 1,3 раза ( $p > 0,0014$ ) за счет нормализации процессов эпителизации, уменьшение отека аморфного вещества, ускорение восстановления микроциркуляции и во избежание формирования патологических рубцов у пациентов, склонных к их образованию.

Проведены клинико-генетические и морфологические исследования которые обосновывают применение использованных препаратов. Определено, что склонность к образованию патологических рубцов предопределена наличием полиморфной аллели G гена эластина и ассоциируется с формированием клинико-морфологических особенностей патологического рубцевания ран.

Используя полученные результаты, нами предоставлены практические рекомендации относительно улучшения алгоритмов профилактики патологических рубцов головы и шеи.

**Ключевые слова:** полиморфизм, ген эластина, патологические рубцы, профилактика, образование рубца.

## SUMMARY

Skrypnyk V. M. Clinical-genetic and morphological substantiation that the prevention of postoperative pathological scarring of the head and neck. – In the manuscript .

Thesis for the scientific degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.22 – dentistry. – Higher education institution in Ukraine "Ukrainian medical dental academy," the Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2013.

Dissertation is devoted to the development of a new methodology for the integrated prevention of pathological scarring in patients prone and not prone to their formation, in particular improving the clinical course, reduce the frequency of relapses and reduce the period of prevention through the use of the intra cicatricial injection (electrophoresis) of the drug, «Lipin» in a complex of ultraphonophoresis cream «Dermofibrage».

The results of the work is based on a survey of 60 patients with abnormal scarring of the head and neck, which were divided into three groups depending on the propensity to scar formation, which was held on the prevention of the above described scheme.

Conducted clinical - genetic and morphological studies substantiate the use of drugs used. Certainly the tendency to form predetermined by the presence of abnormal scars were burning polymorphic G elastin gene and is associated with the formation of the clinical and morphological features of pathological scarring wounds. Using the results obtained, provided practical recommendations for improving the algorithms preventing pathological scarring of the head and neck.

**Key words:** polymorphism, gene elastin, abnormal scars, prevention, substantiate scar.