

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова
робота на правах рукопису

БЕБИХ ОЛЕКСАНДР РОМАНОВИЧ

УДК: 617.52-089.844-039.75:612.015.6-057.875

ДИСЕРТАЦІЯ
ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОФІЛАКТИКИ ФОРМУВАННЯ
ПАТОЛОГІЧНИХ РУБЦІВ ПІСЛЯ АУГМЕНТАЦІЙНОЇ
МАМОПЛАСТИКИ

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність 222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ О.Р. Бебих

Науковий керівник:
Іванько О. В. к. м. н, доцент

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Бєбих О. Р. **Оптимізація профілактики формування патологічних рубців після аугментаційної мамопластики** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2025.

Дисертаційна робота спрямована на вивчення впливу психоемоційного стану та гормонального фону на формування рубцевої тканини у жінок, які перенесли аугментаційну маммопластику, а також визначення ефективності персоналізованої передопераційної корекції для профілактики патологічного рубцювання.

Мета дослідження. Розробити та обґрунтувати ефективну персоналізовану стратегію профілактики формування патологічних рубців у жінок після аугментаційної мамопластики шляхом вивчення психоемоційного стану та гормонального профілю пацієнток на доопераційному етапі.

Завдання дослідження.

1. З'ясувати особливості психоемоційного та гормонального стану пацієнток, яким планується аугментаційна мамопластика із використанням силіконових імплантатів.

2. Визначити взаємозв'язок між гормональним профілем та психоемоційним станом (тривожність і депресія) у пацієнток на доопераційному етапі.

3. Встановити вплив змін психоемоційного та гормонального стану в доопераційному періоді на умови формування патологічних рубців після аугментаційної мамопластики.

4. На підставі отриманих результатів оптимізувати профілактику формування патологічних рубців через впровадження багатокомпонентної персоналізованої доопераційної підготовки.

5. Обґрунтувати доцільність використання в клінічній практиці запропонованого методу профілактики формування рубців після аугментаційної мамопластики на основі порівняльного аналізу частоти виникнення патологічних рубців між пацієнтками, яким проводили або не проводили комплексну доопераційну підготовку.

Дослідження проведено у два етапи. Метою I етапу була оцінка психоемоційного стану (особистісна тривожність, ситуативна тривожність та депресія) за опитувальниками Спілбергера-Ханіна та шкалою Бека та гормонального профілю (пролактин, естрадіол, прогестерон, загальний тестостерон, кортизол, мелатонін) у фолікулярну та лютеїнову фази менструального циклу. Пацієнтки були розподілені на три групи залежно від рівня тривожності та депресії: група 1 (n= 35) - низький рівень тривожності та відсутність депресії, група 2 (n = 49) - середній або високий рівень тривожності без депресії або з мінімальними проявами, група 3 (n = 54) - високий рівень тривожності у поєднанні з помірною або тяжкою депресією.

Рівень особистісної тривожності відрізнявся між групами у фолікулярну та лютеїнову фази ($p < 0,001$), причому у групах 2 і 3 він був вищим у лютеїнову фазу. Ситуативна тривожність також була значуще вищою у групах 2 і 3 ($p < 0,001$), без різниці між фазами циклу.

Депресія була характерна лише для групи 3, де її рівень відповідав помірній–тяжкій та був вищим порівняно з групами 1 і 2 ($p < 0,001$). У групі 3 депресивні прояви посилювалися у лютеїнову фазу ($p < 0,001$).

У передопераційному періоді жінки з підвищеною тривожністю та депресією (групи 2 і 3) мали значні гормональні відхилення: пролактин підвищений (група 2: $50,54 \pm 7,28$ нг/мл; група 3: $37,21 \pm 6,11$ нг/мл; $p < 0,001$), кортизол підвищений у групі 2 ($23,15 \pm 4,31$ мкг/дл) та знижений у групі 3 ($4,54 \pm 1,25$ мкг/дл; $p < 0,001$), естрадіол знижений (група 2: $37,05 \pm 10,85$ пг/мл; група 3: $24,23 \pm 6,91$ пг/мл; $p < 0,001$), прогестерон знижений (група 2: $0,52 \pm 0,19$ нг/мл; група 3: $0,31 \pm 0,12$ нг/мл; $p < 0,001$), мелатонін знижений у обох групах (група 2: $9,93 \pm 3,86$ пг/мл; група 3: $8,21 \pm 5,41$ пг/мл; $p < 0,001$).

У лютеїнову фазу найвищі значення пролактину спостерігали у групі 2, тоді як у групі 3 естрадіол та прогестерон наближалися до нижньої межі норми. Тестостерон був максимальним у групі 1 та значно нижчим у групах 2 і 3. Кореляційний аналіз продемонстрував: сильні позитивні зв'язки між тривожністю та пролактином у лютеїнову фазу (група 2: $r_s = 0,797$; група 3: $r_s = 0,811$; $p < 0,001$), сильні негативні кореляції естрадіолу з тривожністю (фолікулярна фаза: група 2 $r_s = -0,615$; група 3 $r_s = -0,594$; $p < 0,001$), сильні негативні кореляції між кортизолом і тривожністю та депресією у групі 3 (фолікулярна фаза $r_s = -0,533$ та $r_s = -0,644$; $p < 0,001$) та негативні зв'язки між мелатоніном та тривожністю/депресією (група 3: $r_s = -0,557$; $p < 0,001$).

Отримані результати свідчать, що високий рівень тривожності та депресії супроводжується багаторівневим порушенням гормональної регуляції та зниженням мелатоніну, що відображає дисфункцію циркадних ритмів і пригнічення стрес-реалізуючих та гонадо-тропних осей організму. Метою II етапу дослідження стала оцінка ефективності корекції психоемоційного стану та гормонального фону у жінок перед аугментаційною мамопластикою для зниження ризику формування патологічних рубців.

На II етапі в дослідженні взяли участь 245 жінок, які були розподілені на 2 групи: група 1 (ретроспективна) включала жінок, у яких психоемоційний стан до операції не оцінювався, а гормональна корекція перед аугментаційною мамопластикою не проводилася ($n = 120$) і група 2 (основна група) складалася з пацієнток, у яких проводився аналіз психоемоційного стану перед хірургічним втручанням, а також здійснювалася передопераційна підготовка ($n = 125$), що включала рекомендації щодо зміни способу життя, прийом мелатоніну, вітаміну D та фітопрепарату з екстрактами *Vitex agnus-castus*, *Glycyrrhiza glabra*, *Cinnamomum cassia* протягом 3 місяців. Загальна кількість жінок цієї групи також включала пацієнток із I етапу дослідження (група 2 та група 3).

Група 2 була поділена на дві підгрупи: підгрупа 2А - пацієнтки із середнім або високим рівнем особистісної тривожності ($n = 58$) і підгрупа 2Б - пацієнтки з

високим рівнем особистісної тривожності та з депресією помірного чи тяжкого ступеня ($n = 67$).

Післяопераційне формування рубцевої тканини оцінювали за шкалою POSAS 3.0 через 3 місяці після операції.

Після проведення передопераційної корекції у пацієток підгрупи 2А медіана рівня особистісної тривожності знизилася на 32% ($p = 0,064$), рівень пролактину - на 31,4% ($p < 0,001$), рівень мелатоніну збільшився в 3,22 рази ($p < 0,001$). У пацієток підгрупи 2Б медіана рівня депресії знизилася на 20% ($p < 0,001$), рівень кортизолу збільшився на 9,6% ($p = 0,04$), що свідчить про активацію компенсаторних механізмів.

Частота патологічного рубцювання (гіпертрофічні та келоїдні рубці) була вищою у пацієток без доопераційної підготовки ($31,7\% \pm 4,25\%$) порівняно з жінками, які пройшли корекцію ($19,2\% \pm 3,52\%$; $p = 0,036$), що свідчить про ефективність підготовки у зниженні ризику патологічного рубцювання.

Оцінка співвідношення шансів (OR) показала, що ризик формування патологічного рубця у групі без передопераційної підготовки був майже в 2 рази вищим (OR = 1,94, 95% ДІ: 1,04 - 3,69; $p = 0,028$).

У пацієток підгрупи 2А, у яких після корекції рівень кортизолу та пролактину знизився, а естрадіол та мелатонін підвищилися, васкуляризація нормотрофічних рубців (2 [1; 2]) виявилася кращою, ніж у групі 1 (2 [1; 3], $p < 0,05$) і порівнянна з показниками підгрупи 2Б (2 [1; 2]), без статистично значущої різниці ($p = 0,05$). У групі 1 відзначалися дещо вищі значення (2 [1; 3]) і більша варіабельність.

Васкуляризація гіпертрофічних рубців була найбільш вираженою в групі 1 (6 [5; 6]) і значно відрізнялася від показників у підгрупі 2А (4 [4; 5]) і підгрупі 2Б (5 [4; 6]; $p < 0,05$). Найбільш оптимальні показники кровопостачання гіпертрофічних рубців зафіксовані у підгрупі 2А, що підтверджено порівнянням із групою 1 ($p < 0,05$) та підгрупою 2Б ($p < 0,05$). У підгрупі 2Б результати оцінки судинної мережі були кращими, ніж у групі 1 ($p < 0,05$), але гірше, ніж у підгрупі 2А ($p < 0,05$).

Для нормотрофічних рубців пігментація була слабо виражена у всіх трьох групах, однак у групі 1 (2 [1; 2]) пігментація патологічних рубців виявилася більш виразною порівняно з підгрупами 2А (1 [1; 1]) та 2Б (1 [1; 2]), $p < 0,001$. Для гіпертрофічних рубців пігментація була найбільш вираженою в групі 1 (6 [5; 6]) порівняно з підгрупою 2А (5 [4; 5]), $p < 0,05$, і підгрупою 2Б (4 [4; 5]), $p < 0,05$. У підгрупі 2Б пігментація була менш вираженою, ніж у підгрупі 2А. Аналогічна тенденція спостерігалася і за келоїдних рубцях. Це можна пояснити нижчим рівнем естрадіолу та прогестерону у підгрупі 2Б.

У групі 1 медіана рельєфу гіпертрофічних рубців (5 [4; 6]) була статистично вищою, ніж у підгрупах 2А (4 [4; 4]) і 2Б (4 [4; 5]). У підгрупі 2А, де вдалося знизити і стабілізувати рівень кортизолу (4 [4; 4]), і в підгрупі 2Б (4 [4; 5]), в якій низький рівень кортизолу збільшився за рахунок адаптивної реакції після проведення запропонованої передопераційної профілактики, спостерігалось більше рівне формування келоїдних рубців у порівнянні з групою 1.

У групі 1 у гіпертрофічних рубців медіана еластичності (5 [5; 6]) була вищою (тобто рубець жорсткіший), ніж у підгрупі 2А і підгрупі 2Б (4 [4; 4] і 4 [4; 5]). У келоїдних рубців максимальна жорсткість рубця також була в групі 1 (10 [9; 10]) порівняно з підгрупою 2А (8 [8; 9]), $p < 0,05$ і 2Б (9 [9; 10]), $p < 0,05$.

У підгрупі 2А (4[4;4] для гіпертрофічних і 7[7;8] для келоїдних) і підгрупі 2Б (5[4;6] та 8,5[8;9] відповідно) медіанні значення виявилися нижчими, ніж у групі 1 (6[5;6]) для гіпертрофічних групи та 10 [9;10] для келоїдних рубців, $p < 0,05$ для кожної групи).

Нормалізація гормонального фону у пацієток сприяла збалансованому перебігу фаз запалення, репарації та ремоделювання. У результаті підгрупах 2А і 2Б загальний показник рубця для всіх типів рубців виявився значно кращим, ніж у групі 1.

У підгрупі 2А після проведення передопераційної корекції встановлено зниження особистісної тривожності на 32% ($p = 0,064$), зменшення рівня пролактину на 31,4% ($p < 0,001$) та триразове підвищення рівня мелатоніну ($\times 3,22$; $p < 0,001$). У пацієток підгрупи 2Б рівень депресії зменшився на 20% (p

< 0,001), тоді як рівень кортизолу зріс на 9,6% ($p = 0,04$), що свідчить про активацію адаптивних механізмів стрес-реалізуючої системи.

Частота патологічних рубців була істотно вищою у пацієток без передопераційної підготовки ($31,7\% \pm 4,25\%$) порівняно з тими, хто отримував корекцію ($19,2\% \pm 3,52\%$; $p = 0,036$). За результатами аналізу співвідношення шансів встановлено, що ризик розвитку патологічного рубця у групі без підготовки був майже вдвічі більшим ($OR = 1,94$; 95% ДІ: 1,04-3,69; $p = 0,028$).

Показники якості рубцевої тканини за POSAS продемонстрували переваги корекції. У пацієток підгрупи 2А, де вдалося знизити рівні кортизолу та пролактину та підвищити естрадіол і мелатонін, васкуляризація нормотрофічних рубців була кращою (2 [1;2]), ніж у жінок без підготовки (2 [1;3], $p < 0,05$). Васкуляризація гіпертрофічних рубців була найвищою у групі без корекції (6 [5;6]), тоді як у підгрупі 2А цей показник становив 4 [4;5], а у підгрупі 2Б - 5 [4;6] ($p < 0,05$ для обох порівнянь з групою 1). Пігментація патологічних рубців була значно більш вираженою у групі без підготовки, тоді як у підгрупах 2А і 2Б її рівень був суттєво нижчим ($p < 0,001$), що узгоджується з відновленням рівнів естрадіолу та прогестерону.

Рельєф і еластичність рубців також виявилися кращими після корекції: медіана рельєфу гіпертрофічних рубців у групі без підготовки становила 5 [4;6], тоді як у підгрупі 2А - 4 [4;4], а у підгрупі 2Б - 4 [4;5]. Келоїдні рубці у групі без корекції мали максимальну жорсткість (10 [9;10]), у той час як у підгрупі 2А цей показник становив 8 [8;9], а у підгрупі 2Б - 9 [9;10] ($p < 0,05$).

Нормалізація гормонального профілю після проведеної передопераційної підготовки сприяла більш гармонійному перебігу фаз запалення, репарації та ремоделювання тканин. Відповідно, загальний показник рубця у підгрупах 2А та 2Б був суттєво кращим порівняно з пацієтками, які не отримували корекції, що підтверджує ефективність запропонованого персоналізованого підходу.

Наукова новизна отриманих результатів

Уперше розроблено та обґрунтовано персоналізований алгоритм доопераційної підготовки, який поєднує психологічну та гормональну корекцію

з метою підвищення ефективності профілактики патологічного рубцювання після аугментаційної мамопластики.

Вперше доведено клінічну ефективність застосування персоналізованих передопераційних заходів у зменшенні частоти формування патологічних рубців і покращенні якості загоєння тканин.

Встановлено, що тривожно-депресивні стани зумовлюють фазозалежні коливання рівнів основних гормонів (естрадіолу, прогестерону, пролактину, кортизолу та мелатоніну), які суттєво впливають на нейроендокринну регуляцію процесів загоєння.

Виявлено помітну кореляцію між зниженим рівнем мелатоніну та вираженістю тривожно-депресивних проявів, що вказує на порушення циркадних ритмів і визначає мелатонін як потенційний маркер ризику патологічного рубцювання.

Науково обґрунтовано, що нормалізація рівнів кортизолу, пролактину, естрадіолу та мелатоніну сприяє збалансованому перебігу фаз запалення, репарації та ремоделювання, що веде до формування рубців із кращими морфологічними та функціональними характеристиками.

Практичне значення отриманих результатів

Запропонований індивідуалізований підхід до доопераційної підготовки пацієнток з високим рівнем тривожності та депресивної симптоматики дає змогу знизити ризик післяопераційних ускладнень, покращити естетичні результати аугментаційної мамопластики та підвищити якість життя у післяопераційному періоді.

Виявлений фазозалежний характер змін гормонального профілю (естрогени, прогестерон, пролактин, кортизол, мелатонін) у жінок із психоемоційними порушеннями обґрунтовує необхідність диференційованої діагностики та цілеспрямованої корекції гормонального фону перед хірургічним втручанням.

Отримані дані формують підґрунтя для розробки нових стратегій профілактики патологічного рубцювання, що передбачають нормалізацію сну,

зменшення психоемоційного напруження та підтримку стабільності циркадних ритмів на етапі передопераційної підготовки.

Запропонований комплекс персоналізованих заходів довів свою ефективність у зменшенні частоти патологічного рубцювання та формуванні рубців із більш сприятливими морфологічними й функціональними характеристиками, що дозволяє рекомендувати його до впровадження в клінічну практику пластичної та реконструктивної хірургії, а також використання у навчальному процесі для підготовки лікарів відповідних спеціальностей.

Ключові слова: аугментаційна мамопластик, силіконові імпланти, гіпертрофічні рубці, келоїдні рубці, профілактика рубцювання, передопераційна підготовка, психоемоційний стан, реабілітація, хірургічне лікування, класифікація, профілактика, діагностика, патологічні рубці, хронічне запалення.

SUMMARY

Bebykh O. R. Optimization of the Prevention of Pathological Scar Formation After Augmentation Mammoplasty - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The thesis for the Doctor of Philosophy degree in the field of knowledge 22 "Health Care", specialty 222 "Medicine" - Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2025.

The dissertation is aimed at examining the influence of the psychoemotional state and hormonal profile on scar tissue formation in women undergoing augmentation mammoplasty, as well as determining the effectiveness of personalized preoperative correction for the prevention of pathological scarring.

The aim of the study was to develop and substantiate an effective personalized strategy for preventing pathological scar formation in women undergoing augmentation mammoplasty by assessing their psychoemotional state and hormonal profile at the preoperative stage.

Objectives of the study:

1. To identify the characteristics of the psychoemotional and hormonal status of patients scheduled for augmentation mammoplasty with silicone implants.
2. To determine the relationship between the hormonal profile and psychoemotional state (anxiety and depression) in patients during the preoperative period.
3. To establish the impact of preoperative psychoemotional and hormonal alterations on the conditions that contribute to pathological scar formation after augmentation mammoplasty.
4. Based on the obtained results, to optimize the prevention of pathological scar formation through the implementation of a multicomponent personalized preoperative preparation protocol.
5. To justify the clinical applicability of the proposed preventive strategy by comparing the incidence of pathological scars in patients with and without comprehensive preoperative preparation.

The study was conducted in two stages. The first stage aimed to evaluate the psychological state (trait anxiety, state anxiety, and depression, assessed using the Spielberger Inventory and Beck Depression Scale) and hormonal profile (prolactin, estradiol, progesterone, total testosterone, cortisol, melatonin) of women undergoing planned augmentation mammoplasty during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle. Patients were divided into three groups: Group 1 ($n = 35$) with low anxiety and no depression, Group 2 ($n = 49$) with moderate–high anxiety without depression or with minimal symptoms, and Group 3 ($n = 54$) with high anxiety combined with moderate–severe depression.

Trait anxiety significantly differed among groups in both menstrual phases ($p < 0.001$), being higher in Groups 2 and 3, particularly in the luteal phase. State anxiety was also higher in Groups 2 and 3 ($p < 0.001$), without phase-dependent variations. Depression was characteristic only of Group 3, where its severity further increased in the luteal phase ($p < 0.001$).

Women with elevated anxiety and depression demonstrated pronounced hormonal dysregulation in the preoperative period: prolactin was significantly elevated (Group 2: 50.54 ± 7.28 ng/mL; Group 3: 37.21 ± 6.11 ng/mL; $p < 0.001$); cortisol was increased in Group 2 (23.15 ± 4.31 μ g/dL) but markedly reduced in Group 3 (4.54 ± 1.25 μ g/dL; $p < 0.001$); estradiol, progesterone, and melatonin were decreased in both groups (all $p < 0.001$). In the luteal phase, prolactin reached its highest levels in Group 2, while estradiol and progesterone in Group 3 were close to the lower normal limit. Testosterone was highest in Group 1 and reduced in Groups 2 and 3.

Correlation analysis revealed strong positive associations between anxiety and prolactin (luteal phase: Group 2 $r_s = 0.797$; Group 3 $r_s = 0.811$; $p < 0.001$), strong negative correlations between estradiol and anxiety (follicular phase: Group 2 $r_s = -0.615$; Group 3 $r_s = -0.594$; $p < 0.001$), and strong negative relationships between cortisol and both anxiety and depression in Group 3 ($r_s = -0.533$ and $r_s = -0.644$; $p < 0.001$). Melatonin showed persistent negative correlations with anxiety and depression, indicating disrupted circadian regulation. These findings suggest that chronic stress with

high anxiety and depression leads to suppression of the hypothalamic–pituitary–gonadal axis and multidirectional hormonal imbalance.

The second stage assessed the effectiveness of preoperative psycho-hormonal correction in reducing pathological scar formation. A total of 245 women were included: a retrospective control group (Group 1, $n = 120$) without preoperative assessment or correction, and an intervention group (Group 2, $n = 125$) receiving individualized preparation, including lifestyle modification, melatonin, vitamin D, and a phytocomplex (*Vitex agnus-castus*, *Glycyrrhiza glabra*, *Cinnamomum cassia*) for three months. Group 2 was further divided into Subgroup 2A ($n = 58$; moderate–high anxiety) and Subgroup 2B ($n = 67$; high anxiety with moderate-severe depression).

After correction, Subgroup 2A demonstrated a 32% reduction in trait anxiety ($p = 0.064$), a 31.4% decrease in prolactin ($p < 0.001$), and a 3.22-fold increase in melatonin ($p < 0.001$). In Subgroup 2B, depression scores decreased by 20% ($p < 0.001$), and cortisol increased by 9.6% ($p = 0.04$), indicating activation of compensatory stress response mechanisms.

The incidence of pathological scarring (hypertrophic and keloid scars) was significantly higher in patients without preparation ($31.7\% \pm 4.25\%$) compared with those who underwent correction ($19.2\% \pm 3.52\%$; $p = 0.036$). The odds of pathological scarring in the unprepared group were nearly twice as high ($OR = 1.94$; 95% CI: 1.04–3.69; $p = 0.028$).

POSAS 3.0 evaluation showed substantially better scar quality after correction. Subgroup 2A demonstrated improved vascularity of normotrophic scars (2 [1;2]) compared with the control (2 [1;3], $p < 0.05$). Hypertrophic scars in the control group had the highest vascularity (6 [5;6]) versus 4 [4;5] in Subgroup 2A and 5 [4;6] in Subgroup 2B ($p < 0.05$). Pigmentation, relief, and elasticity were also significantly better in Subgroups 2A and 2B, consistent with restored estradiol and progesterone levels and normalized cortisol dynamics.

Preoperative hormonal optimization ensured more physiological progression of inflammation, proliferation, and remodeling phases, resulting in superior overall POSAS scores in Subgroups 2A and 2B compared to controls. These findings confirm

the effectiveness of the personalized preoperative strategy in reducing pathological scar formation after augmentation mammoplasty.

The scientific novelty of the obtained results

For the first time, a personalized algorithm for preoperative preparation has been developed and scientifically justified, integrating psychological and hormonal correction to enhance the effectiveness of preventing pathological scar formation after augmentation mammoplasty. The clinical effectiveness of individualized preoperative interventions in reducing the incidence of pathological scarring and improving tissue healing quality has been demonstrated.

It has been established that anxiety-depressive states lead to phase-dependent fluctuations in key hormonal parameters (estradiol, progesterone, prolactin, cortisol, and melatonin), which play a critical role in the neuroendocrine regulation of wound healing processes. A significant correlation was revealed between reduced melatonin levels and the severity of anxiety-depressive symptoms, indicating circadian rhythm disruption and identifying melatonin as a potential marker of increased risk for pathological scarring.

The study provides scientific justification that normalization of cortisol, prolactin, estradiol, and melatonin levels contributes to a balanced progression of the inflammatory, reparative, and remodeling phases of wound healing, ultimately resulting in scars with superior morphological and functional characteristics. The findings support the implementation of the proposed personalized preoperative preparation protocol in clinical practice to improve aesthetic and functional outcomes after augmentation mammoplasty.

The practical significance of the results

The proposed individualized approach to preoperative preparation for patients with elevated anxiety and depressive symptoms has been shown to reduce the risk of postoperative complications, improve the aesthetic outcomes of augmentation mammoplasty, and enhance postoperative quality of life.

The identified phase-dependent alterations in hormonal profiles (estrogens, progesterone, prolactin, cortisol, and melatonin) among women with psychoemotional

disturbances justify the need for differentiated diagnostics and targeted hormonal correction prior to surgery.

These findings provide a foundation for developing new strategies to prevent pathological scar formation by focusing on sleep normalization, reduction of psychoemotional tension, and stabilization of circadian rhythms during the preoperative period.

The personalized multimodal preparation protocol demonstrated its effectiveness by lowering the incidence of pathological scarring and promoting the formation of scars with more favorable morphological and functional characteristics. This supports its implementation in the clinical practice of plastic and reconstructive surgery, as well as its integration into educational programs for training specialists in relevant medical fields.

Keywords: augmentation mammoplasty; silicone implants; hypertrophic scars; keloid scars; scar prevention; preoperative preparation; psycho-emotional state; rehabilitation; surgical treatment; classification, prevention, diagnostics; chronic inflammation. pathological scarring;

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Бебих ОР, Іванько ОВ. Аугментаційна мамопластика: вплив комплексної доопераційної підготовки на властивості рубцевої тканини. Вісник морської медицини. 2025;3(108):147–156. [doi:10.5281/zenodo.17313078](https://doi.org/10.5281/zenodo.17313078). *(Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано статтю до друку).*

2. Бебих ОР, Іванько ОВ. Взаємозв'язок психоемоційного стану та гормонального профілю у жінок, яким планується протезування молочних залоз. Харківська хірургічна школа. 2025;5(134):56–63. [doi:10.37699/2308-7005.5.2025.09](https://doi.org/10.37699/2308-7005.5.2025.09). *(Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано статтю до друку).*

3. Бебих ОР, Іванько ОВ. Доопераційна підготовка жінок: роль емоційно-психологічної та гормональної корекції у профілактиці формування післяопераційних рубців. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2025;3(81). [doi:10.5281/zenodo.15648750](https://doi.org/10.5281/zenodo.15648750). *(Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано статтю до друку).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	18
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	27
1.1 Особливості раньового процесу та загоєння ран	27
1.2 Патогенетичні механізми формування патологічних рубців.	32
1.3. Вплив гіпоталамо-гіпофізарних осей на процеси загоєння ран.....	40
1.3.1. Гіпоталамо-гіпофізарно-пролактинова вісь	40
1.3.2. Гіпоталамо-гіпофізарно-гонадна вісь.....	42
1.3.3 Гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь	46
1.3.4. Гіпоталамо-епіфізарна вісь.....	47
1.3.5. Роль психоемоційного стану та гормонального профілю у загоєнні ран	49
1.3.6. Сучасні методи лікування та профілактики патологічного рубцювання тканин при естетичній мамопластиці.....	51
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	55
2.1. Дизайн дослідження.....	55
2.2 Загальна характеристика груп дослідження I етапу	58
2.3 Загальна характеристика груп дослідження II етапу.....	63
2.4. Методи дослідження	67
2.4.1 Методи оцінки психоемоційного стану	67
2.4.2 Методи оцінки рубцевої тканини.....	69
2.4.3 Лабораторні та інструментальні методи	74
Лабораторні методи.....	74
Інструментальні методи	75
2.5. Статистична обробка даних	76
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ.....	78
I ЕТАПУ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	78
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ.....	97
II ЕТАПУ ДОСЛІДЖЕННЯ	97

УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	106
ВИСНОВКИ.....	133
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	135
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	136
ДОДАТОК 1	159
ДОДАТОК 2	160
ДОДАТОК 3	161
ДОДАТОК 4	165

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

α -SMA	—	α -гладком'язовий актин
DHEA	—	дегідроепіандростерон
EGF	—	епідермальний фактор росту
FGF	—	фактор росту фібробластів
HIF-1	—	транскрипційний фактор, індукований гіпоксією
IL-1	—	інтерлейкін - 1
IL-6	—	інтерлейкін - 6
IQD	—	інтерквартильне відхилення
VEGF	—	судинний ендотеліальний фактор росту
MIF	—	фактор інгібування міграції макрофагів
NO	—	оксид азоту
TGF- β	—	трансформуючий фактор росту- β
TNF- α	—	фактор некрозу пухлини- α
ВООЗ	—	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГР	—	гіпертрофічний рубець
ГГН	—	гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь
ДАД	—	діастолічний артеріальний тиск
ДГТ	—	дигідротестостерон
ІМТ	—	індекс маси тіла
КР	—	келоїдний рубець
ЛГ	—	лютеїнізуючий гормон
МАО	—	моноамінооксидаза
ММР	—	матриксні металопротеїнази
ОТ	—	особистісна тривожність
ПЗМ	—	позаклітинний матрикс
САД	—	сistolічний артеріальний тиск
СТ	—	ситуативна тривожність
ФСГ	—	фолікулостимулюючий гормон
ЦНС	—	центральна нервова система

ЕК	—	ендотеліальні клітини
ЕЦМ	—	екстрацелюлярний матрикс

ВСТУП

Актуальність роботи. Сучасні підходи до естетичних аспектів життя зробили хірургічну аугментацію молочних залоз, спрямовану на покращення зовнішнього вигляду грудей, корекцію її форми або розміру, однією з найбільш затребуваних операцій. За офіційними даними Американського товариства пластичних хірургів (American Society of Plastic Surgeons, ASPS, 2023), ця процедура стабільно займає провідні позиції серед усіх пластичних операцій.

На жаль, із збільшенням кількості операцій з ендопротезування молочних залоз накопичуються дані про ранні та пізні післяопераційні ускладнення. Серед них варто виділити утворення щільної фіброзної капсули навколо імпланта, скупчення рідини (сероми), інфекційні процеси, аутоімунні реакції, хронічний біль.

Однією з найпоширеніших проблем, що суттєво впливають на естетичний і функціональний результат операції, є патологічне загоєння тканин, яке призводить до утворення гіпертрофічних та келоїдних рубців. Це явище становить не лише медичну, а й соціально-емоційну проблему для жінок.

На сьогодні повністю ефективного та універсального методу лікування таких змін не існує. Це пов'язано з їхньою складною патофізіологією, індивідуальними особливостями організму пацієнта та варіабельністю реакцій тканин на хірургічне втручання. У зв'язку з цим особливого значення набуває профілактика патологічного загоєння, яка має низку переваг порівняно з лікуванням уже сформованих патологічних рубців.

По-перше, профілактичні заходи дозволяють знизити ризик утворення гіпертрофічних та келоїдних рубців, що погіршують естетичний результат операції та викликають фізичний дискомфорт. По-друге, профілактика вимагає менших фінансових і часових витрат, ніж тривала терапія, що включає медикаментозне лікування, ін'єкції або повторні хірургічні втручання. Крім того, ефективна профілактика сприяє покращенню якості життя пацієнток, підтримуючи їхню самооцінку та задоволеність результатами операції.

Таким чином, наукові дослідження у цій галузі мають бути зосереджені на розробці та впровадженні стратегій передопераційної підготовки та ранньої післяопераційної корекції, спрямованих на мінімізацію ризику патологічного загоєння тканин. Це сприятиме забезпеченню індивідуалізованого підходу та підвищенню безпеки й ефективності протезування молочних залоз.

Згідно з прогнозом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ, Женева, Швейцарія, 2012), до 2030 року депресія стане провідною причиною інвалідності у світі. Сучасні дослідження підтверджують тісний зв'язок між депресією, тривожними розладами та змінами гормонального фону у жінок, що підкреслює складні механізми взаємодії між психоемоційним станом та ендокринною системою.

Водночас багато аспектів впливу гормонального профілю пацієнток із тривожно-депресивним станом на результати хірургічних втручань, зокрема післяопераційні ускладнення, пов'язані з патологічним загоєнням хірургічних ран, залишаються недостатньо вивченими.

Мета дослідження.

Розробити та обґрунтувати ефективну персоналізовану стратегію профілактики формування патологічних рубців у жінок після аугментаційної мамопластики шляхом вивчення психоемоційного стану та гормонального профілю пацієнток на доопераційному етапі.

Завдання дослідження.

1. З'ясувати особливості психоемоційного та гормонального стану пацієнток, яким планується аугментаційна мамопластика із використанням силіконових імплантатів.

2. Визначити взаємозв'язок між гормональним профілем та психоемоційним станом (тривожність і депресія) у пацієнток на доопераційному етапі.

3. Встановити вплив змін психоемоційного та гормонального стану в доопераційному періоді на умови формування патологічних рубців після аугментаційної мамопластики.

4. На підставі отриманих результатів оптимізувати профілактику формування патологічних рубців через впровадження багатокомпонентної персоналізованої доопераційної підготовки.

5. Обґрунтувати доцільність використання в клінічній практиці запропонованого методу профілактики формування рубців після аугментаційної мамопластики на основі порівняльного аналізу частоти виникнення патологічних рубців між пацієнтками, яким проводили або не проводили комплексну доопераційну підготовку.

Об'єкт дослідження: жінки репродуктивного віку, яким планується проведення аугментаційної мамопластики із використанням силіконових імплантатів.

Предмет дослідження - взаємозв'язок психоемоційного стану та гормонального профілю пацієнток із ризиком формування патологічних рубців після аугментаційної мамопластики та можливості їх корекції шляхом персоналізованої доопераційної підготовки.

Методи дослідження: загальноклінічне обстеження (аналіз скарг, анамнезу хвороби та життя, об'єктивне обстеження, пальпація, перкусія, аускультация), лабораторні (розгорнутий загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, визначення рівня гормонів у крові (пролактину, естрадіолу, кортизолу, прогестерону, загального тестостерону), вітаміну D та мелатоніну у слинні); інструментальні: ультразвукове обстеження, вимірювання артеріального тиску, насичення киснем крові та психодіагностичні методи (валідовані шкали для вимірювання психологічних параметрів): опитувальник Спілбергера-Ханіна - для оцінки ситуативної (реактивної) та особистісної тривожності; шкала Бека (Beck Depression Inventory, BDI) - для діагностики та оцінки тяжкості депресивних розладів.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше розроблено та науково обґрунтовано персоналізований підхід до доопераційної підготовки, що включає психоемоційну та гормональну корекцію

для оптимізації профілактики формування патологічних рубців після аугментаційної мамопластики.

Науково доведена ефективність персоналізованої доопераційної підготовки у зниженні частоти формування патологічних рубців після аугментаційної мамопластики.

Виявлено, що тривожно-депресивні стани спричиняють фазозалежні зміни рівня ключових гормонів (естрадіол, прогестерон, пролактин, кортизол, мелатонін), що впливають на ендокринну регуляцію загоєння тканин.

Встановлено пряму кореляцію між рівнем мелатоніну та вираженістю тривожно-депресивних станів, що свідчить про порушення циркадних ритмів і може бути додатковим фактором ризику патологічного рубцювання.

Доведено, що нормалізація рівня кортизолу, пролактину, естрадіолу та мелатоніну сприяє гармонійному перебігу фаз запалення, репарації та ремоделювання, що призводить до формування рубців із кращими морфофункціональними характеристиками.

Практичне значення отриманих результатів.

Запропонований підхід персоналізованої доопераційної підготовки дозволяє знизити ризик післяопераційних ускладнень, покращити естетичні результати хірургічного втручання та підвищити якість життя пацієнток.

Доведений фазозалежний характер змін рівня ключових гормонів (естрадіол, прогестерон, пролактин, кортизол, мелатонін) у жінок із тривожно-депресивними станами підкреслює необхідність диференційованого підходу доопераційної діагностики та корекції гормонального фону.

Отримані результати є основою для розробки нових стратегій профілактики патологічного рубцювання через нормалізацію сну та циркадних ритмів у пацієнток перед хірургічним втручанням.

Запропонована персоналізована доопераційна підготовка дозволяє зменшити частоту патологічного рубцювання та сприяє формуванню рубців із більш сприятливими морфофункціональними характеристиками, що дає підстави рекомендувати її для впровадження в клінічну практику пластичної та

реконструктивної хірургії, а також у навчальний процес при підготовці лікарів відповідних спеціальностей.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота є самостійною науковою працею здобувача. Автором особисто проаналізовано сучасну наукову літературу за тематикою дослідження, здійснено патентно-інформаційний пошук та сформовано науковий апарат дослідження. Здобувачем розроблено загальну концепцію роботи, обґрунтовано її актуальність, визначено мету, завдання та наукові гіпотези.

Автор самостійно організував та забезпечив проведення клінічного дослідження, визначив критерії включення та виключення пацієнток, розробив протокол оцінки психоемоційного стану та гормонального профілю. Здобувачем проведено тестування пацієнток із використанням стандартизованих опитувальників для визначення рівня тривожності, депресії та інших психоемоційних параметрів, а також виконано аналіз лабораторних даних з метою оцінки гормональних змін.

Статистичну обробку результатів, формування вибірок, міжгрупові порівняння, а також кореляційний аналіз взаємозв'язків між психоемоційними показниками, гормональним профілем та частотою патологічного рубцювання проведено автором особисто.

Здобувач самостійно підготував наукові статті та текстові розділи дисертації, що відображають отримані результати, обґрунтував їх наукову новизну та практичну значущість. У процесі роботи автор активно співпрацював із науковим керівником, враховував надані рекомендації та зауваження. Здобувачем також визначено основні напрями впровадження результатів дослідження у клінічну практику та розроблено рекомендації щодо застосування персоналізованої доопераційної підготовки в пластичній хірургії.

Всі етапи дослідження були виконані на базі кафедри хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О. О. Богомольця під керівництвом директора КНП «Київської клінічної лікарні №1», кандидата медичних наук,

доцента О. В. Іванько. Клінічна частина роботи проводилася на базі КНП «Київська міська клінічна лікарня №1», що забезпечило доступ до сучасної матеріально-технічної бази та необхідних умов для реалізації поставлених дослідницьких завдань.

Апробація результатів дослідження.

Основні положення та результати дисертаційної роботи були апробовані на наукових форумах:

1. XII Щорічна міжнародна науково-практична конференція «Новітні технології в пластичній та реконструктивній хірургії», «Ліпосакція та ліпоскульптура: комбінована методика», 2021 р.

2. XVI Науково-практична конференція з міжнародною участю. «Актуальні питання сучасної пластичної та реконструктивної хірургії», «Оптимізація способів естетичної корекції молочних залоз як методу контролю психосексуального стану пацієнтки», 25–26 жовтня 2024 р., онлайн-формат.

3. XIX Науково-практична конференція з міжнародною участю «Складні випадки в пластичній та реконструктивній хірургії: нове рішення старих проблем», «Оптимізація профілактики формування патологічних рубців після аугментаційної мамопластики».

Публікації.

За матеріалами дисертації опубліковано 3 наукові праці, з них 3 статті у виданнях внесеному до наукометричної бази Scopus, 2 тези у матеріалах конгресів та конференцій. Результати проведеного дослідження відображено у публікаціях автора.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертаційна робота складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, п'яти розділів(огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 2 розділів з результати власного дослідження, узагальнення та обговорення результатів дослідження), висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та трьох додатків. Основний зміст дисертації викладено на 169 сторінках друкованого тексту.

Перший розділ містить аналітичний огляд сучасної наукової літератури з проблеми формування патологічних рубців, ролі психоемоційних чинників у загоєнні тканин, гормональної регуляції процесів репарації, а також стану питання профілактики патологічного рубцювання в пластичній хірургії.

Другий розділ присвячено матеріалам та методам дослідження, включаючи дизайн дослідження, характеристику вибірки, критерії включення та виключення, опис психодіагностичних методик, гормональних досліджень, статистичних інструментів та етичні аспекти проведення роботи.

Розділи третій і четвертий містять результати власних досліджень щодо аналізу психоемоційного стану, гормонального профілю пацієнток у передопераційному періоді, а також оцінки ефективності персоніфікованої доопераційної підготовки на процес формування рубцевої тканини після аугментаційної мамопластики.

П'ятий розділ включає узагальнення та обговорення отриманих результатів у контексті сучасних наукових даних, інтерпретацію виявлених закономірностей, їх клінічне значення та перспективи подальших досліджень.

Матеріали роботи ілюстровано 14 таблицями, що відображають результати статистичного аналізу, міжгрупових порівнянь та кореляційних зв'язків, а також 24 рисунками, які забезпечують наочну інтерпретацію динаміки психоемоційних, гормональних та морфофункціональних змін рубцевої тканини.

Список використаних джерел охоплює 213 найменувань, викладений на 23 сторінках і включає публікації міжнародних та вітчизняних авторів за останні десятиліття, що забезпечує широке наукове підґрунтя проведеного дослідження.

У додатках подано список публікацій здобувача за темою дисертації, відомості про апробацію отриманих результатів, великоформатні таблиці та зразки опитувальників для оцінки ситуативної (реактивної) та особистісної тривожності (опитувальник Спілбергера) та для діагностики та оцінки тяжкості депресивних розладів (шкала Бека).

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Особливості раньового процесу та загоєння ран

Корекція рубцевих деформацій є однією з найскладніших задач сучасної естетичної та реконструктивної медицини. Формування патологічних рубців залишається складною медико-соціальною проблемою, оскільки вони не лише порушують зовнішній вигляд пацієнта, а й призводять до функціональних обмежень, больового синдрому, свербіжу, відчуття стягування шкіри та психологічного дискомфорту. Рубцеві деформації можуть суттєво знижувати якість життя, особливо при локалізації на відкритих ділянках тіла або в зонах, які беруть участь у рухах, міміці чи мають важливе соціальне значення.

Проблема лікування гіпертрофічних і келоїдних рубців потребує комплексного, мультидисциплінарного підходу із залученням дерматологів, ендокринологів, хірургів, психологів та фахівців із фізіотерапії. Сучасні методи корекції - хірургічні, медикаментозні, лазерні, ін'єкційні та комбіновані - не завжди забезпечують стійкий і прогнозований результат, що зумовлено складністю патогенезу рубцювання та індивідуальними особливостями регенераторних процесів шкіри.

Патологічне рубцювання тканин формується внаслідок дисбалансу між синтетичною та деградаційною активністю клітин сполучної тканини, надмірного синтезу колагену, змін мікроциркуляції та впливу нейроендокринних і психоемоційних факторів. Останніми роками все більше уваги приділяється ролі системних впливів - зокрема, гормонального статусу, оксидативного стресу та рівня тривожності - у розвитку патологічних рубців. Це відкриває нові перспективи для використання патогенетично обґрунтованих методів лікування, спрямованих не лише на локальну корекцію дефекту, але й на нормалізацію метаболічних, гормональних та психоемоційних процесів в організмі.

Рубець - це сполучнотканинне утворення, яке формується в процесі репарації. Формування рубця відбувається лише при глибокому пошкодженні дерми, що супроводжується ушкодженням потових і сальних залоз, а також волосяних фолікулів. Виділяють кілька етапів загоєння рани (**табл. 1.1**) та

включають фази коагуляції та запалення, проліферації та реорганізації [1,2]. Відновлювальні процеси, хоча і мають сувору послідовність, протікають одночасно, накладаючись у часі один на одного.

Таблиця 1.1

Фаза	Клітинні та біофізичні процеси
Гемостаз	Спазм судин Агрегація тромбоцитів, дегрануляція та тромбоутворення
Запалення	Інфільтрація нейтрофілів Інфільтрація моноцитів та їх диференціація у макрофаги Інфільтрація лімфоцитів
Проліферація	Реепітелізація Ангіогенез Синтез колагену Формування екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ)
Ремоделювання	Ремоделювання колагену Дозрівання та регресія судин

Фаза коагуляції та запалення. Одразу після ушкодження шкірних покривів активується система згортання крові, що призводить до утворення тромбоцитарно-фібринового згустку. Цей процес забезпечує не лише гемостаз у рані, але й формування тимчасового позаклітинного матриксу (ПЗМ), який діє як каркас для загоєння рани та є основою сполучної тканини. ПЗМ складається з глікопротеїнів, протеогліканів та гіалуронової кислоти, серед яких основним глікопротеїном є колаген [3].

Запуск системи фібринолізу супроводжується масовою загибеллю тромбоцитів, що призводить до вивільнення багатьох факторів росту, таких як трансформувальний фактор росту β (TGF- β), епідермальний фактор росту, інсуліноподібний фактор росту, а також фактор росту тромбоцитів [4]. Ці фактори стимулюють активність резидентних клітин шкіри, таких як фібробласти та

кератиноцити [5]. Одночасно продукти фібринолізу сприяють залученню нейтрофілів, основна функція яких полягає у фагоцитозі чужорідних агентів.

Фаза запалення є загальнобіологічним процесом із вираженою захисно-приспосувальною функцією [6]. Вона полягає у судинно-мезенхімальній реакції на ушкодження, спрямованій на усунення пошкоджуючого агента та відновлення ушкодженої тканини.

Найчастіше ця реакція має не видовий, а індивідуальний характер, що визначається не лише природою та особливостями травмуючого фактора, а й ступенем альтерації, а також резистентністю самого організму. Розвиток запально-репаративного процесу залежить від природи, сили та особливостей впливу пошкоджуючого фактора, що значною мірою визначає перебіг запалення та його наслідки. Як запалення, так і ранова реакція, подібно до будь-якого екстремального впливу, супроводжуються стресом для організму [7].

Судинна реакція, що виникає при травматичному запаленні, перш за все зачіпає термінальні відділи судинної системи, включаючи артеріоли, капіляри та венули. У відповідь на ушкодження відбувається короткочасний спазм артеріол, який триває кілька хвилин. Основним механізмом цього явища є вивільнення катехоламінів, однак їх дія швидко припиняється через руйнування ферментом моноамінооксидазою (MAO).

Ішемія, спричинена спазмом, обмежує надходження кисню та поживних речовин до ушкодженої області, що призводить до зниження тканинного дихання, активації анаеробного гліколізу та розвитку ацидозу. Ці зміни сприяють вивільненню медіаторів запалення [8].

Спазм артеріол змінюється їх розширенням, що призводить до розвитку артеріальної гіперемії. Цей процес ініціюється дією гістаміну, який виділяється тучними клітинами сполучної тканини в зоні ушкодження, та додатково активується калікреїн-кініновою системою. Розширення артеріол спричиняє стійку колатеральну гіперемію, яка формує червоне кільце, що визначає межу зони запалення.

Судинна реакція завершується венозною гіперемією, яка супроводжується уповільненням кровотоку, дилатацією судин, зниженням температури та появою набряку. Основною причиною запальної деструкції залишається тканинна гіпоксія комбінованого характеру [9,10].

Проліферація або фаза формування грануляційної тканини. На цьому етапі відбувається утворення молоді сполучної тканини, збагаченої судинами та клітинними елементами. На проліферацію впливає безліч факторів, зокрема диференціація фібробластів, взаємодія клітин сполучної тканини, їх активність, формування судин, колагеногенез і епітелізація ранової поверхні. Ці процеси проходять універсальні стадії: клітинне розмноження, міграцію, формування популяцій, активацію клітин і секрецію компонентів міжклітинного матриксу.

Фібробласти виконують ключові функції в регенерації: регулюють запалення, беруть участь у формуванні рубця та контролюють диференціацію епітелію. З їх накопиченням ріст клітин уповільнюється, і вони переключаються на синтез колагену та глікозаміногліканів. Макрофаги стимулюють міграцію, проліферацію фібробластів, колагеногенез і васкуляризацію, виділяючи фактори росту судин, що дозволяє впливати на перебіг репаративного процесу [11–13].

Під час проліферації грануляційна тканина збагачується фібробластами, волокнами та судинами. Відновлення судинної мережі відіграє ключову роль і залежить від кровопостачання тканин та ступеня ішемії. Обширність порушень мікроциркуляції та їх відновлення визначають швидкість загоєння та формування рубця.

Одночасно з активністю фібробластів відбувається ріст капілярів, що забезпечує метаболічну підтримку клітин. Усунення гіпоксичного градієнта призводить до припинення росту судин та їх руйнування. Формування грануляційної тканини супроводжується синтезом основної речовини, колагену, глікозаміногліканів і сполучнотканинних волокон. У міру їх дозрівання вміст глікозаміногліканів знижується.

Ця фаза характеризується переважанням у тканинах ембріонального колагену III типу, який представлений тонкими волокнами. У нормі він у значних

кількостях міститься в ембріональних тканинах, однак з віком його частка зменшується. Колаген III у своїй структурі містить цистин, що сприяє агрегації фібрил за рахунок утворення дисульфідних зв'язків. Він відрізняється високою еластичністю та здатністю до розтягування. Надмірна продукція позаклітинного матриксу ініціює процес апоптозу.

Одночасно у фазі проліферації міофібробласти допомагають ініціювати скорочення рани за рахунок синтезу білків актину та десміну, які забезпечують зближення країв рани [14]. Після того, як рана закривається, незрілий рубець переходить у фінальну фазу дозрівання, коли рясний позаклітинний матрикс деградує, а незрілий колаген III типу трансформується у зрілий, менш еластичний колаген I типу.

Регенерація досягає повноти лише за умови одночасного наповзання епітелію на ранову поверхню та дозрівання грануляційної тканини. Багато дослідників підкреслюють важливість синхронізації процесів формування грануляційної тканини, її васкуляризації та епітелізації ранового дефекту, що є ключовим завершальним етапом загоєння [15,16].

Реорганізація. Це тривалий і складний процес, механізми якого ще недостатньо вивчені. Результатом реорганізації рубця є руйнування хаотично розташованих тонких колагенових волокон із формуванням більш товстих і впорядкованих пучків. Напрямок цих пучків відповідає лініям найбільшого розтягнення шкіри в області рубця або «лініям напруження» рани.

Для досягнення цієї мети формується рівноважна система, яка забезпечує баланс між синтезом і руйнуванням компонентів позаклітинного матриксу. З одного боку, фібробласти активно синтезують скорочувальні білки та різні компоненти позаклітинного матриксу, з іншого - фібробласти, тучні клітини та макрофаги беруть участь у виробленні металопротеїназ.

Матриксні металопротеїнази (ММР) є білками, що належать до сімейства цинкзалежних ендопептидаз, основною функцією яких є руйнування компонентів позаклітинного матриксу. Цей процес регулюється за принципом

негативного зворотного зв'язку, що дозволяє підтримувати рівновагу між синтезом і деструкцією надлишкового колагену [17].

Свіжі рубці зазвичай мають червонуватий відтінок, можуть викликати свербіж і бути злегка піднятими, однак з часом вони стають плоскими й часто депігментованими. Більшість рубців після інцизійних та ексцизійних ран зникають приблизно через сім місяців [16].

Описані вище механізми призводять до формування нормотрофічного рубця.

1.2 Патогенетичні механізми формування патологічних рубців.

Вибір ефективних методів профілактики та лікування гіпертрофічних (ГР) і келоїдних рубців (КР) є складним завданням, що пов'язано з неможливістю однозначного прогнозування результатів терапії. У ряді випадків для досягнення задовільного ефекту лікарю доводиться застосовувати два-три різні методи лікування [18,19]. У зв'язку з цим ключовим завданням у вирішенні проблеми є виявлення причин різної ефективності підходів до лікування рубцевої тканини. Комплексне вивчення етіології та патогенезу гіпертрофії рубцевої тканини може надати відповіді на ці питання та відкрити нові шляхи для розробки більш цілеспрямованих і ефективних методів лікування. При протезуванні молочних залоз силіконовими імплантатами найбільший інтерес становлять гіпертрофічні та келоїдні рубці.

Незважаючи на численні дослідження, причини та механізми виникнення патологічних рубців до кінця не з'ясовані. Відомо, що в основі утворення патологічних рубців лежить порушення механізмів загоєння рани на будь-якому з етапів ранового процесу. Наразі виявлено кілька можливих причин цього процесу [20].

Встановлено, що синтез колагенових волокон при патологічному процесі відбувається значно інтенсивніше та протягом більш тривалого проміжку часу. За даними літератури, синтез колагену в келоїдному рубці перевищує норму у 20

разів, а в гіпертрофічному рубці - у 3 рази. У келоїдних рубцях також підвищений рівень продукції фібронектину у 4 рази [21,22].

Доведено вплив факторів росту на утворення патологічних рубців [23]. Основна роль відводиться трансформувальному фактору росту- β (transforming growth factor β , TGF- β) [24]. Суперсімейство TGF- β включає три ізоформи: TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3. Спочатку ці білки секретуються у формі попередників. Для їх активації необхідне утворення комплексу з відповідними рецепторами (TGF- β R) [25]. TGF виконує велику кількість функцій, серед яких стимуляція ангиогенезу, проліферація фібробластів [26], а також стимуляція синтезу колагену.

Основну роль у патогенезі утворення патологічних рубців відіграє підвищена експресія гена TGF β , що призводить до збільшення синтезу фактора росту TGF β . Надлишок TGF- β 1 і TGF- β 2 спричиняє формування фіброзу за рахунок індукції фіброзогенного фенотипу фібробластів, що підвищує продукцію колагену I, II, VI, VII і X типів та протеогліканів. Крім того, вони забезпечують посилену диференціацію міофібробластів, що призводить до прогресивного звуження просвіту судин та додаткового відкладення колагену в периваскулярному просторі [27]. TGF- β 3 є хемоатрактантом для макрофагів і нейтрофілів [28], TGF- β 3 індукує ангиогенез і ріст грануляційної тканини, стимулює синтез ПЗМ та інгібує його деградацію. Будучи антагоністом провоспалювальних цитокінів, він посилює синтез білків, які знижують продукцію протеаз, насамперед матриксних металопротеїназ, що руйнують позаклітинний матрикс. Крім того, він підвищує синтез білків, які інгібують ці ферменти (інгібітор активатора плазміногену I типу, тканинний інгібітор матриксних металопротеїназ) [29].

Доведено, що формування келоїдних і гіпертрофічних рубців характеризується не лише підвищенням синтезу білків групи TGF- β , але й збільшенням продукції рецепторів, необхідних для активації комплексу [30]. Переважання процесів синтезу над процесами деструкції у фазі реорганізації призводить до порушення рівноваги та утворення надлишку колагену і

фібронектину. Імовірно, це пов'язано з підвищенням активності інгібіторів металопротейназ [31,32].

Можливою причиною патологічного загоєння ран є порушення в процесі апоптозу [33,34]. Фібробласти, екстраговані з келоїдних і гіпертрофічних рубців, значно менше піддаються запрограмованій загибелі. Існує багато даних про дисфункцію білків цього процесу. Однак найбільш вивченою є роль білка p53. Білок p53 є регулятором клітинного циклу. Його основна функція - супресія пухлинних процесів. У нормі цей білок перебуває в неактивному стані. Активація p53 відбувається під впливом стресових факторів і призводить до зупинки клітинного циклу та запуску апоптозу. Ген, відповідальний за синтез цього білка, отримав назву TP53. Доведено зв'язок мутації цього гена з розвитком новоутворень. Імовірно, подібний механізм лежить в основі утворення патологічних рубців [25].

Келоїди та гіпертрофічні рубці ніколи не виникають, якщо ушкодження шкіри не досягає сітчастого шару дерми. Це свідчить про те, що ці патологічні рубці зумовлені ушкодженням цього шару шкіри та подальшим аномальним загоєнням ран у ньому. Останнє характеризується безперервним і гістологічно локалізованим запаленням. У результаті сітчастий шар келоїдів і гіпертрофічних рубців містить запальні клітини та підвищену кількість фібробластів [35], Новостворені кровоносні судини та відкладення колагену. Провоспалювальні фактори, такі як інтерлейкін-1 (IL-1), IL-6 і фактор некрозу пухлини- α (TNF- α), активуються в келоїдних тканинах, що свідчить про чутливість провоспалювальних генів у шкірі пацієнтів із келоїдами до травми. Це може сприяти хронічному запаленню, яке, у свою чергу, може викликати інвазивний ріст келоїдів [36]. Різноманітні зовнішні та внутрішні післяраневі стимули можуть сприяти ретикулярному запаленню. Природа цих стимулів, ймовірно, формує характеристики, кількість і перебіг келоїдів та гіпертрофічних рубців. Зокрема, інтенсивність, частота та тривалість цих стимулів, імовірно, визначають, як швидко з'являються рубці, їхній напрямок і швидкість росту, а також інтенсивність симптомів. Ці провоспалювальні стимули включають різні

локальні, системні та генетичні фактори. Ці спостереження вказують на те, що клінічні відмінності між келоїдами та гіпертрофічними рубцями просто відображають відмінності в інтенсивності, частоті та тривалості запалення сітчастої дерми. Наразі лікарі не можуть (або, принаймні, вважають це дуже складним) контролювати системні та генетичні фактори ризику утворення келоїдів і гіпертрофічних рубців [37].

Патологічні рубці характеризуються унікальними особливостями кровопостачання, які тісно пов'язані зі станом гіпоксії тканин [36]. Розподіл судин у цих рубцях визначається їх кількістю та типом. У сосочковому та сітчастому шарах гіпертрофічних рубців і келоїдів спостерігається збільшення кількості кровоносних судин порівняно з нормальною шкірою. Однак, у порівнянні з нормальними рубцями, кількість судин значно менша в гіпертрофічних рубцях і ще нижча в келоїдах.

Розподіл судин у тканинах патологічних рубців залишається предметом наукових дискусій. Встановлено, що центральні ділянки келоїдів характеризуються нижчою щільністю судин у порівнянні з їх периферичними зонами. Крім того, у порівнянні з гіпертрофічними рубцями, келоїди демонструють меншу щільність судин у центральних зонах, але вищу щільність судин у периферичних ділянках [38].

Гіпоксія та гіпоксична сигналізація через транскрипційний фактор, індукований гіпоксією (HIF-1), відіграють важливу роль у нормальних процесах відновлення тканин [39]. Ушкодження тканин зазвичай супроводжується, щонайменше, тимчасовою втратою нормальної судинної перфузії, що призводить до гіпоксії. Це стан стимулює експресію багатьох генів, які дозволяють тканинам адаптуватися, ініціювати процес регенерації та з часом відновлювати постачання кисню. У більшості випадків тимчасова гіпоксія та активація сигнального шляху HIF-1 позитивно впливають, сприяючи регенерації тканин [40]. При тривалій гіпоксії відбувається накопичення HIF-1 α , що сприяє надмірній активації фіброзного сигнального шляху, епітеліально-мезенхімальному переходу та

змінам метаболізму, що врешті-решт призводить до посилення фіброзу, інфільтративного росту, стійкого до променевої терапії [39].

Попри те, що відновлена тканина може не повністю повторювати початкову структуру, її функціональні характеристики значною мірою відновлюються. Однак за умов хронічної травми, тривалої гіпоксії та патологічного відновлення гіпоксичний шлях може сприяти розвитку фіброзу, що може призводити до надмірного рубцювання та порушення функцій органів [41].

У зоні ран гіпоксія впливає на процес загоєння шляхом перетворення фібробластів у міофібробласти. Цей процес супроводжується підвищенням рівня білка CD9, який відіграє важливу роль у загоєнні ран та сприйнятті кисню. Білок CD9 сприяє взаємодії рецепторів TβR1 і TβR2, що підсилює сигнальні механізми, задіяні в регуляції процесу загоєння [42]. Гіпоксія значно підвищує інфільтрацію запальних клітин та знижує утворення судин, колагену й провоспалювальних цитокінів (IL-6 і TNF-α) у рані [43].

Процес формування патологічного рубцювання можна представити як єдину систему, засновану на аутокринних і паракринних механізмах регуляції, які відіграють ключову роль у цьому процесі. Ці механізми регулюють взаємодію між фібробластами, ендотеліальними клітинами, імунними клітинами та кератиноцитами, сприяючи підтриманню хронічного запалення, посиленому ангіогенезу та гіперпродукції ПЗМ.

Аутокринні й паракринні ефекти ЕК являють собою механізми передачі сигналів, через які ЕК регулюють як свої власні функції, так і функції сусідніх клітин.

Аутокринні ефекти виникають, коли ендотеліальні клітини виділяють сигнальні молекули, що впливають на самі ці клітини, які є джерелом сигналу. Наприклад, оксид азоту (Nitric Oxide, NO), синтезований ендотеліальними клітинами, регулює їх тонус, проліферацію та виживання. Судинний ендотеліальний фактор росту (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) стимулює ріст і диференціацію самих ендотеліальних клітин, а виділені простагландини захищають ендотелій від ушкоджень і знижують запальні

процеси. Ці аутокринні механізми дозволяють ЕК регулювати ключові процеси, такі як проліферація й міграція клітин під час ангіогенезу, реакція на стресові та ушкоджувальні фактори, а також підтримання бар'єрної функції судин.

Паракринні ефекти проявляються, коли ЕК виділяють сигнальні молекули, що впливають на сусідні клітини, такі як гладком'язові клітини судин, імунні клітини або фібробласти. Наприклад, виділений NO розслаблює гладком'язові клітини судин, викликаючи вазодилатацію. Для взаємодії з імунними клітинами ЕК виділяють молекули адгезії, такі як міжклітинна адгезійна молекула-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1, ICAM-1), та цитокіни, такі як інтерлейкін-6 (IL-6), які притягують і активують імунні клітини у відповідь на запалення.

У ремоделюванні тканин ЕК відіграють роль, виділяючи фактори, що стимулюють фібробласти до синтезу колагену та інших компонентів ПЗМ. Ангіогенез також підтримується паракринними ефектами: VEGF і ангіопоетини, секретовані ендотеліальними клітинами, стимулюють ріст нових судин, впливаючи на сусідні ендотеліальні клітини та перицити.

Паракринні механізми забезпечують взаємодію ендотелію з іншими клітинами, відіграючи важливу роль у регуляції судинного тонуусу та кровотоку, координації запальних реакцій, ангіогенезі, репарації тканин, а також формуванні й ремоделюванні позаклітинного матриксу.

Таким чином, аутокринні й паракринні ефекти ендотеліальних клітин є ключовими механізмами, що забезпечують їх участь у підтриманні гомеостазу судинної системи, запальних процесах і репаративних функціях [44,45].

Аутокринні механізми регуляції при патологічному рубцюванні:

1. Активація фібробластів:

Фібробласти відіграють центральну роль у формуванні рубців, зокрема за рахунок аутокринної секреції трансформувального фактора росту β (TGF- β , Transforming Growth Factor Beta). Цей фактор активує рецептори TGF- β R (TGF-beta Receptors) на самих фібробластах, що призводить до посиленого синтезу колагену I та III типів, фібронектину й інших компонентів позаклітинного

матриксу (ПЗМ). У келоїдних рубцях аутокринна активація TGF- β також перешкоджає апоптозу фібробластів, підвищуючи їх виживаність і проліферацію.

2. Проліферація міофібробластів:

Аутокринна експресія α -гладком'язового актину (α -SMA, Alpha Smooth Muscle Actin) посилює диференціацію фібробластів у міофібробласти, які здатні скорочувати тканини та синтезувати ПЗМ. Це спричиняє потовщення й ущільнення патологічних рубців.

3. Роль оксиду азоту (NO, Nitric Oxide):

Ендотеліальні клітини виробляють NO, який виконує аутокринну функцію, регулюючи їх виживаність і пригнічуючи запальні реакції. Однак за умов патологічного рубцювання секреція NO може бути знижена, що сприяє посиленню запалення та порушенню регенерації тканин.

Паракринні механізми:

1. Взаємодія фібробластів і ендотеліальних клітин:

Фібробласти, виділяючи VEGF, стимулюють ангіогенез в ендотеліальних клітинах. Це збільшує васкуляризацію рубцевої тканини, особливо в периферичних ділянках келоїдів. Одночасно такі фактори, як TGF- β і фактор росту фібробластів (FGF, Fibroblast Growth Factor), посилюють проліферацію та міграцію ендотеліальних клітин, а також сприяють ремоделюванню ПЗМ.

2. Роль запальних клітин:

Імунні клітини, включаючи макрофаги та лімфоцити, через паракринні механізми виділяють цитокіни, такі як IL-1, IL-6 і TNF- α . Ці молекули стимулюють фібробласти, посилюючи синтез ПЗМ і підтримуючи хронічне запалення в області рубця. У келоїдних рубцях такий механізм часто призводить до надмірного відкладення колагену й збереження запальних процесів.

3. Взаємодія з кератиноцитами:

Кератиноцити виділяють епідермальний фактор росту (EGF, Epidermal Growth Factor) і TGF- α , які стимулюють проліферацію фібробластів і ангіогенез. У гіпертрофічних рубцях ця взаємодія сприяє надмірному утворенню судин і збільшенню товщини рубцевої тканини.

4. Роль ендотеліальних клітин:

Ендотеліальні клітини виділяють ангіопоетини та молекули адгезії, такі як міжклітинна адгезійна молекула-1 (ICAM-1, Intercellular Adhesion Molecule-1) і судинна клітинна адгезійна молекула-1 (VCAM-1, Vascular Cell Adhesion Molecule-1), які притягують імунні клітини в зону рубця. Це посилює запальний процес і підтримує формування патологічного рубця.

Існують певні відмінності в регуляції між келоїдними та гіпертрофічними рубцями. Келоїдні рубці характеризуються підвищеною аутокринною активацією TGF- β , що призводить до постійного синтезу колагену та фібронектину. Хронічне запалення підтримується завдяки паракринній стимуляції між фібробластами та імунними клітинами, а знижена активність апоптозу перешкоджає природному оновленню клітин, що посилює гіперплазію рубцевої тканини [46].

При гіпертрофічних рубцях переважає паракринна стимуляція ангіогенезу, що призводить до посиленого кровопостачання рубцевої тканини. Фаза ремоделювання характеризується тривалим дисбалансом між синтезом і деградацією компонентів позаклітинного матриксу (ПЗМ), що спричиняє потовщення рубця. Регуляція з боку кератиноцитів сприяє більш вираженому васкулярному компоненту, ніж у келоїдних рубцях [47].

Ряд досліджень присвячено вивченню взаємозв'язку загоєння ран, стану імунної системи та стресу. Показано, що стрес знижує рівень запальних медіаторів, подовжуючи запальну стадію загоєння, викликаючи перерозподіл лейкоцитів і збільшуючи загальний час загоєння [48–51]. Нові знання про психобіологічні механізми відкривають можливості для подальших розробок у галузі психонейроімунології з метою покращення післяопераційних результатів [52].

Таким чином, поглиблене вивчення клітинних і молекулярних механізмів загоєння ран, ролі гіпоксії, запалення та стресових реакцій [53], а також впливу факторів росту дозволить розробляти більш ефективні методи профілактики та лікування патологічних рубців [46].

Важливим напрямом у цьому процесі є вивчення гормонів, таких як кортизол, естроген, прогестерон, мелатонін, пролактин і тестостерон, які мають значний вплив на регуляцію запальних реакцій, проліферацію клітин та ремоделювання позаклітинного матриксу. Ці гормони можуть модулювати баланс між відновленням тканин і розвитком фіброзу, а також посилювати або пригнічувати ключові сигнальні шляхи, що беруть участь у регенерації та загоєнні, такі як активація факторів росту TGF- β і Smad-залежні механізми (сигнальні шляхи, що активуються TGF- β) [54,55]. Аналіз їхньої ролі в контексті патологічного рубцювання відкриває нові можливості для розробки гормональної терапії або комбінованих підходів з метою оптимізації процесів загоєння.

1.3. Вплив гіпоталамо-гіпофізарних осей на процеси загоєння ран

1.3.1. Гіпоталамо-гіпофізарно-пролактинова вісь

Кожен етап загоєння ран пов'язаний не лише з аутокринними та паракринними ефектами, але й з деякими ендокринними факторами. Наразі все більше уваги у наукових дослідженнях приділяється ролі пролактину в процесах загоєння ран [56]. Виявлення позагіпофізарного синтезу пролактину призвело до переосмислення його ролі як універсального біорегулятора, який діє як системний гормон і локальний цитокін. Різні ізоформи пролактину проявляють специфічні біологічні властивості залежно від їхньої здатності активувати певні сигнальні молекули [57].

Гіпоталамо-гіпофізарно-пролактинова вісь відіграє ключову роль у регуляції секреції пролактину та його системного й локального впливу на тканини, зокрема шкіру [58]. Секреція пролактину в гіпофізі перебуває під суворим контролем гіпоталамуса. Нейрони аркуатного ядра гіпоталамуса виділяють дофамін, який через тубероінфундибулярний тракт досягає гіпофіза. Дофамін, зв'язуючись із D2-рецепторами на лактотрофах (спеціалізованих клітинах передньої долі гіпофіза), інгібує секрецію пролактину [59]. Цей механізм є основним інгібіторним контролем над цим гормоном. За умов стресу,

таких як травма або ушкодження тканин, гіпоталамус може знижувати дофамінергічне гальмування. Це призводить до збільшення секреції пролактину гіпофізом, що робить пролактин частиною загальної стресової реакції організму [60].

Рецептори до пролактину виявляються не лише в молочних залозах і яєчниках, а й у багатьох інших тканинах і органах - тимусі, селезінці, шкірі, ЦНС, матці, простаті, а також у печінці, підшлунковій залозі, жировій тканині тощо. Шкіра є важливим позагіпофізарним джерелом пролактину. Кератиноцити, фібробласти та ендотеліальні клітини здатні синтезувати пролактин, що дозволяє цьому гормону діяти локально через аутокринні та паракринні механізми [58]. У процесі загоєння ран пролактин бере участь у проліферації кератиноцитів, стимулюючи їх міграцію та диференціацію, що є критично важливим для реепітелізації пошкодженої шкіри. На етапі ангіогенезу пролактин впливає на ендотеліальні клітини, стимулюючи формування нових кровоносних судин, що покращує кровопостачання рани. Його здатність посилювати міграцію та активацію фібробластів сприяє синтезу колагену та ПЗМ, що необхідно для ремоделювання тканини. Крім того, пролактин бере участь у регуляції запального процесу, впливаючи на активність макрофагів і нейтрофілів, а також підтримуючи функцію Т- і В-лімфоцитів. Це сприяє зниженню надмірного запалення та прискорює перехід до фази регенерації [61]. За помірного рівня гормону це стимулює більш адекватне та швидке очищення рани від патогенів і некротизованих тканин. У разі гіперпролактинемії потенційно можлива гіперстимуляція запалення, що теоретично може призводити до більш вираженого запального відповіді [62].

Гіперпролактинемія може супроводжуватися зниженням гонадотропінів (ФСГ, ЛГ) і, відповідно, статевих гормонів (естрадіолу, прогестерону). У такому разі на процеси регенерації може впливати не лише пролактин сам по собі, але й наслідки зниження рівня естрогенів і прогестерону. Проллактин бере участь у реакціях адаптації, активно протидіючи катаболічним та імуносупресивним ефектам TGF- β , TNF- α і глюкокортикоїдів [63].

Merkel та інші досліджували вплив підвищених концентрацій пролактину на реакції культивованих ендотеліальних клітин після механічного ушкодження клітинних моношарів. У роботі повідомляється про нові ефекти гормону, які полягають у зміні актинового цитоскелета та адгезії пошкоджених ендотеліальних клітин. Крім того, ендотеліальні клітини експресують транскрипт для рецептора пролактину [64].

1.3.2. Гіпоталамо-гіпофізарно-гонадна вісь

Естрадіол. Естрогени в організмі людини існують у трьох основних формах: естрадіол, естрон і естріол. Естрадіол є переважаючою формою. Естрогени також синтезуються в тканинах шкіри, що відображає концепцію в ендокринології, відому як "інтракринологія" (синтез і дія стероїдних гормонів безпосередньо в клітинах, без їхнього виділення в системний кровотік) [65].

Вплив естрогену на регенерацію тканин вперше було досліджено на тваринах у 1947 році, а на людях - у 1953 році [66]. З того часу накопичено багато даних, які підтверджують важливість естрогену в процесі загоєння ран. Встановлено, що первинний дефіцит естрогену сприяє старінню шкіри та уповільненому або порушеному відновленню тканин [67, 68, 69, 70] [67–70].

Естроген відіграє ключову роль у регуляції ранового процесу, впливаючи на експресію багатьох генів і білків. Він регулює інгібітори протеаз (SERPINB4 і SERPINB7), які захищають тканини від руйнування, а також аргіназу 1 [71], що бере участь у синтезі проліну для виробництва колагену, а також фактор інгібування міграції макрофагів (MIF), пов'язаний із регуляцією запальної відповіді [72]. Такий вплив естрогену допомагає підтримувати баланс між запаленням і формуванням ПЗМ.

Гормонозамісна терапія естрогенами, місцеве застосування естрогену або його попередників, таких як дегідроепіандростерон (DHEA), демонструють ефективність у зниженні ризику венозних виразок і пролежнів.

[73]. Водночас антиестрогенна терапія, зокрема застосування тамоксифену або інгібіторів ароматази, асоціюється з погіршенням регенерації ушкоджень і

збільшенням частоти ускладнень, що підкреслює ключову роль естрогену в регуляції запалення, проліферації клітин та ремоделювання тканин [74].

Ряд досліджень підтверджує, що естроген може відігравати ключову роль на всіх етапах відновлення тканин, модифікуючи запальну реакцію, прискорюючи реепітелізацію, стимулюючи утворення грануляційної тканини, регулюючи процеси протеолізу та забезпечуючи баланс між синтезом і деградацією колагену [66,75–79].

Тестостерон. У наукових дослідженнях статеві гормони рідко розглядаються як регулятори процесів рубцювання. Однак клінічні дані свідчать про підвищену частоту гіпертрофічних рубців у пацієнтів, які отримують терапію тестостероном, стали підставою для гіпотези про те, що андрогенні стероїди можуть відігравати роль у формуванні патологічних рубців [80].

Експериментальні дослідження показали, що тестостерон стимулює ранню проліферацію надмірної грануляційної тканини, що призводить до збільшення об'єму рубцевої тканини. Крім того, тестостерон підвищує фізичну міцність рубців завдяки активному відкладенню колагену та компонентів позаклітинного матриксу [81]. Примітно, що цей гормональний вплив має більш значущий вплив на механічні властивості рубців, ніж статевий хромосомний набір [82]. Vinícius de Paiva Gonçalves та співавтори в експериментальній моделі показали, що тестостерон на ранній стадії загоєння ран покращує дозрівання грануляційної тканини через стимуляцію ангіогенезу [83].

Є дані, які свідчать про те, що клінічно активна келоїдна тканина містить підвищений рівень андрогенових рецепторів порівняно з нормотрофічними рубцями [84]. Reiche та співавтори розробили нові доклінічні моделі, що імітують гормональне середовище пацієнта, для вивчення впливу тестостерону на загоєння ран. Результати їхнього дослідження показали, що тестостерон негативно впливає на процес загоєння, потенційно порушуючи гомеостатичний баланс між реепітелізацією та грануляцією [85].

Існують дослідження, які не підтвердили значущого впливу тестостерону на характеристики післяопераційного рубця. Зокрема, Wolf та співавтори

вивчали ефект терапії тестостероном у пацієнтів, які перенесли мастектомію в рамках операцій зі зміни статі. Вони не виявили статистично значущого зв'язку між рівнем тестостерону та частотою хірургічних ускладнень. Автори пояснюють отримані результати відміною прийому тестостерону за кілька тижнів до операції та ретельною технікою гемостазу [86,87].

Тестостерон потенційно може впливати на всі основні етапи регенерації тканин. У фазі запалення, маючи імуносупресивну дію, він може знижувати активність імунних клітин і модулювати запальний процес [88,89]. Підвищений рівень тестостерону може надмірно знижувати запальну реакцію, що створює передумови для інфікування та уповільнення процесу загоєння рани. У проліферативній фазі тестостерон, завдяки своїм анаболічним властивостям, може сприяти синтезу білка. Однак, за деякими даними, тестостерон (особливо його метаболіт дигідротестостерон - ДГТ) здатний пригнічувати міграцію фібробластів і проліферацію кератиноцитів у культурі [90]. На відміну від естрогенів, це може уповільнювати епітелізацію та формування грануляційної тканини. На етапі ремоделювальної фази тестостерон впливає на баланс металопротеїназ та їхніх інгібіторів, що позначається на швидкості перебудови колагенового матриксу, сприяючи утворенню більш жорстких і менш еластичних рубців [91,92].

Прогестерон. Цей гормон традиційно асоціюється з регуляцією репродуктивної системи, проте його вплив на шкірні структури також викликає інтерес, оскільки рецептори до прогестерону були виявлені у шкірі та волосяних фолікулах [93].

Дослідження вікових порушень загоєння ран показують, що зниження рівня статевих стероїдних гормонів з віком може суттєво послаблювати інтенсивність запальної реакції *in vivo*. Прогестерон відіграє важливу роль у цьому процесі, знижуючи продукцію деяких прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1 (IL-1) і фактор некрозу пухлини- α (TNF- α). Це сприяє зменшенню "запальної бурі" та запобігає розвитку надмірної запальної реакції, що є сприятливим фактором для загоєння тканин.

Прогестерон (як і багато стероїдів) має здатність пригнічувати Т-хелпери 1 типу (Th1) і стимулювати Th2-відповідь, що може знижувати гостре запалення, але водночас підвищувати ризик недостатньої елімінації інфекції [94]. Водночас дослідження *in vitro* показують, що прогестерон здатний модулювати запалення через активацію макрофагів, стимулюючи процеси загоєння ран, ангиогенез і ремоделювання тканин [95].

Помірні концентрації прогестерону можуть стимулювати синтез колагену I типу та ріст клітин сполучної тканини (фібробластів), водночас маючи імуносупресивну дію, подібну до інших стероїдних гормонів. Однак надто високі дози гормону можуть порушувати нормальний баланс цитокінів і призводити до дезорганізації колагенових структур [96].

Прогестерон стимулює проліферацію кератиноцитів і пригнічує колагеноліз, знижуючи активність матриксних металопротеїназ у фібробластах, що запобігає руйнуванню колагену, сприяє відкладенню компонентів позаклітинного матриксу, необхідних для стабільності тканини, та забезпечує підтримання товщини шкіри.

Прогестерон також підтримує вищу гідратацію тканин, що може сприяти рівномірному ремоделюванню рубця. Однак при дисбалансі у поєднанні з іншими гормонами (кортизол, естрогени) можливі відхилення в бік гіперпроліферації фібробластів або, навпаки, недостатньої колагенізації [97].

Місцеве застосування естрадіолу в комбінації з прогестероном пригнічує синтез колагену III типу. Водночас ізольоване використання прогестерону впливає виключно на процес реепітелізації ран [98].

Молекулярні механізми впливу прогестерону на формування рубців реалізуються через його рецептори (PR-A та PR-B), які виявлені в різних типах клітин, включаючи фібробласти та кератиноцити. Активація рецепторів прогестерону може підсилювати експресію генів, пов'язаних із синтезом колагену, фактором росту ендотелію (VEGF) та іншими білками, необхідними для регенерації [99]. Однак надмірна активація рецепторів (наприклад, при

підвищеній гормонотерапії) може призводити до порушення гомеостазу позаклітинного матриксу.

Все більше досліджень підкреслюють важливість не ізольованого аналізу естрогену та прогестерону, а оцінки діагностичної значущості їхнього співвідношення [100]. Це співвідношення відіграє ключову роль у патогенезі злоякісних новоутворень, неврологічних та серцево-судинних дегенеративних захворювань, а також у загальних механізмах старіння організму [101–105].

1.3.3 Гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь

Кортизол. Будучи головним глюкокортикоїдним гормоном у людини, кортизол має багатогранний вплив на регуляцію метаболізму та імунної відповіді, особливо в ситуаціях, пов'язаних зі стресом [106,107]. Розуміння механізмів дії кортизолу та його ролі у формуванні рубців є критично важливим для розробки ефективних стратегій профілактики та терапії патологічного рубцювання.

Кортизол знижує активність імунокомпетентних клітин (Т-лімфоцитів, макрофагів) і секрецію прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6, TNF- α) [108]. Завдяки цьому зменшується інфільтрація нейтрофілів і макрофагів у місці рани, що має вирішальне значення для контролю гострого запалення та запобігання переходу рани в хронічний стан [109].

Шкіра є основним місцем біоконверсії кортизолу, яка здійснюється ферментами 11 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 1 (11 β -HSD1), що каталізують перетворення внутрішньоклітинного неактивного кортизону на фізіологічно активний кортизол. 11 β -HSD1 має високу експресію у шкірі, особливо в дермальних фібробластах, епідермальних кератиноцитах, меланоцитах та волосяних фолікулах, і відіграє важливу роль у регуляції функцій кератиноцитів та проліферації фібробластів.

У фазі проліферації кортизол знижує активність фібробластів, зменшуючи їх здатність до проліферації та синтезу колагену, сприяє катаболізму білків, що може призводити до зниження синтезу структурних білків у зоні рани [110].

Локально синтезований кортизол також впливає на синтез і ремоделювання колагену, що має критичне значення для відновлення шкірних структур. Надлишковий рівень кортизолу може порушувати рівновагу між синтезом і деградацією колагену, знижуючи його продукцію та посилюючи активність матриксних металопротеїназ, що призводить до погіршення регенеративних процесів і ослаблення структурної міцності шкіри. Кортизол також негативно впливає на неоангіогенез, знижуючи продукцію судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) [111–113].

Порушення гормонального балансу, зумовлене стресом, суттєво впливає на репаративні процеси як через системний, так і через локальний синтез кортизолу кератиноцитами. Локальна дія кортизолу проявляється у його впливі на міграційну активність кератиноцитів у рановому ложі, що є ключовим етапом відновлення цілісності шкірного покриву.

За стресових станів підвищений рівень кортизолу уповільнює міграцію клітин, що призводить до затримки епітелізації [114,115].

1.3.4. Гіпоталамо-епіфізарна вісь

Мелатонін. Останніми роками мелатонін привертає особливу увагу завдяки його потенційній ролі в оптимізації процесів загоєння ран. Окрім основної функції нейроендокринного гормона, що регулює циркадні ритми, мелатонін демонструє широкий спектр ефектів, які сприяють регенерації тканин.

Його антиоксидантні властивості, протизапальна дія, здатність контролювати інфекції, регулювати судинну реактивність та стимулювати ангіогенез сприяють прискоренню загоєння. Додатково мелатонін чинить знеболювальну та протисвербіжну дію, що робить його перспективним компонентом у терапії порушень загоєння ран [116,117].

З патофізіологічної точки зору, утворення патологічних рубців, зокрема гіпертрофічних, пов'язане з надмірною проліферацією фібробластів у дермі та накопиченням колагену в ПЗМ. Фібробласти гіпертрофічних рубців виділяють

підвищені рівні α -гладком'язового актину (α -SMA), посилюючи свою скорочувальну активність, що відрізняє їх від фібробластів нормальної шкіри.

Контроль синтезу колагену, α -SMA, профібротичних факторів та їх деградації є критично важливим для відновлення шкіри після травми [118].

Аутофагія, як ключовий механізм деградації внутрішньоклітинного матеріалу, підтримує клітинний гомеостаз, включаючи утилізацію білків і пошкоджених органел [119]. Порушена аутофагія сприяє розвитку хронічних фібротичних захворювань, тоді як її активація покращує функції уражених тканин і органів. Регуляція аутофагії відіграє важливу роль у зниженні рівня шкірного фіброзу [120]. Наприклад, у моделі шкірного фіброзу, викликаного блеоміцином, активація аутофагії сприяла регресії фіброзу [121]. Пригнічення експресії гена p75NTR активує аутофагію через інгібування шляху PI3K/Akt/mTOR, що зменшує проліферацію та міграцію фібробластів, а також накопичення ПЗМ [122]. Таким чином, аутофагія є перспективною терапевтичною мішенню для лікування гіпертрофічних рубців.

Мелатонін, N-ацетил-5-метокситриптамін, є ендогенним гормоном, що виробляється шишкоподібною залозою, і виконує регуляторну функцію циркадних ритмів та циклів сну і неспання [15]. Мелатонін має потужні антиоксидантні та протизапальні властивості, а також здатний регулювати аутофагію, функцію мітохондрій, стрес ендоплазматичного ретикулума та клітинну загибель [123]. Мелатонін взаємодіє з мембранними рецепторами, пов'язаними з G-білками, MT1 і MT2, регулюючи внутрішньоклітинні сигнальні шляхи в різних типах клітин [124,125]. Мелатонін може інгібувати шляхи Erk (Extracellular signal-regulated kinase pathway) і Smad через мембранний рецептор MT2, змінюючи функції фібробластів келоїдних рубців. [126]. Терапевтичний ефект мелатоніну опосередковується інгібуванням сигнального шляху PI3K/Akt/mTOR через рецептор MT2 у фібробластах.

Таким чином, мелатонін може розглядатися як перспективний засіб для профілактики та лікування гіпертрофічних рубців.

1.3.5. Роль психоемоційного стану та гормонального профілю у загоєнні ран

Зовнішність жінки в сучасному суспільстві відіграє важливу роль, впливаючи на самооцінку, упевненість у собі, соціальне сприйняття та психологічне здоров'я. Упевненість у власній зовнішності сприяє підвищенню соціальної активності, тоді як сумніви або критичне ставлення до свого вигляду часто стають причиною тривожних розладів і депресії.

Візуальне враження має значення як у професійному, так і в публічному середовищі, а медіа та суспільні стереотипи посилюють тиск, формуючи нереалістичні стандарти краси. Таким чином, зовнішність стає не лише способом самовираження, але й важливим елементом соціального та емоційного благополуччя.

Коли жінка вважає, що не відповідає сучасним стандартам краси, це може серйозно впливати на її психоемоційний стан, спричиняючи розвиток тривожності або депресії залежно від обставин та індивідуальних особливостей [127–129].

Тривожність найчастіше виникає в ситуаціях, коли жінка переживає через свою зовнішність, передчуваючи негативну оцінку з боку оточення або очікуючи соціального осуду. Це стан може бути пов'язаний із конкретними подіями, наприклад, участю в суспільних заходах, професійною діяльністю, де зовнішній вигляд відіграє важливу роль, або активністю в соціальних мережах, де широко демонструються стандарти краси.

Тривожність проявляється у вигляді підвищеного занепокоєння, напруженості, страху не відповідати очікуванням, що призводить до уникнення соціальних контактів, замкнутості та зниження впевненості у собі [130–132].

Депресія частіше розвивається у жінок, які тривалий час відчують невідповідність стандартам краси, що призводить до стійкого зниження самооцінки та відчуття власної неповноцінності. Якщо жінка сприймає свої фізичні недоліки як непереборні, вважає, що покращення зовнішності неможливе

або недостатнє для досягнення бажаних цілей, це може спровокувати розвиток депресивного стану.

Депресія супроводжується апатією, втратою інтересу до життя, відчуттям безвиході, пригніченістю, а іноді й соматичними симптомами, такими як хронічна втома чи порушення сну, аж до зниження імунітету [133–138].

У деяких випадках тривожність і депресія можуть співіснувати, посилюючи одна одну. Наприклад, постійне занепокоєння через зовнішній вигляд може перейти в хронічний стан пригніченості, особливо якщо жінка часто стикається із соціальними відмовами або відчуттям несправедливої оцінки. Такий стан може ускладнюватися появою соматичних скарг різного ступеня вираженості [139].

Дослідження підтвердили, що порушення нейроендокринної та імунної рівноваги, викликане стресом, має серйозні наслідки для здоров'я [140–142]. Патофізіологія стресу пов'язана з порушенням роботи імунної системи, що передусім опосередковується через гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь та симпато-адреналову вісь [142,143].

Дані, отримані в дослідженнях на людях і тваринах, підтвердили, що психологічний стрес значно уповільнює процес загоєння ран [115]. Основний висновок метааналізу, в рамках якого було розглянуто 2575 наукових статей із комп'ютерних баз даних, включаючи AMED (Allied and Complementary Medicine), BNI (British Nursing Index), CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), Cochrane Database of Systematic Reviews, EMBASE, MEDLINE, MEDLINE In-process and other Non-Indexed Citations, PsycINFO та Web of Science (WOS), полягає в тому, що психологічний стрес асоціюється з порушенням процесів загоєння або дисрегуляцією біомаркерів, пов'язаних із загоєнням ран.

Це проявляється у різних типах клінічних та експериментальних ран, як шкірних, так і слизових, за різноманітних інтерпретацій і моделей психологічного стресу [144].

Gawronska-Kozak та співавтори вказують на гендерні відмінності в процесі рубцювання шкіри [145]. У чоловіків формується більш щільна та фіброзна рубцева тканина, що пов'язано зі збільшенням рівня колагену й еластину, а також із підвищеною кількістю α -SMA-позитивних клітин, що вказує на активний фібротичний процес. Рубцева тканина у чоловіків є більш жорсткою та щільною, що може ускладнювати її косметичну корекцію та викликати підвищену чутливість або дискомфорт. У той же час у жінок спостерігається більше накопичення колагену III типу, що сприяє формуванню м'якшої та еластичнішої рубцевої тканини. У жінок також відзначена підвищена активність адипогенних генів (PPAR γ , FABP4, LEPTIN), що може вказувати на більш значний вміст елементів жирової тканини в рубцях, які знижують їх щільність.

Крім того, у жінок спостерігається більш висока експресія FOXN1, яка може позитивно впливати на процеси загоєння та регенерації, роблячи рубцеву тканину більш адаптивною. Ці відмінності пов'язують із різним гормональним фоном у чоловіків та жінок.

Також у жінок тривожні розлади й депресія діагностуються значно частіше, ніж у чоловіків, що має суттєві наслідки в контексті психосоматики, гормонального фону та процесів загоєння ран [145–147].

Підвищена поширеність цих станів у жінок частково пояснюється фізіологічними та ендокринними особливостями, зокрема коливаннями рівня статевих гормонів (естрагенів і прогестерону) у різні періоди життя, такі як менструальний цикл, вагітність, післяпологовий період, захворювання яєчників і менопауза [148–152]. Ці зміни гормонального фону впливають на емоційну стійкість, імунну систему та запальні процеси.

1.3.6. Сучасні методи лікування та профілактики патологічного рубцювання тканин при естетичній маммопластиці

Утворення рубців після маммопластики із застосуванням силіконових імплантів пов'язане з процесом загоєння хірургічної рани та формуванням рубцевої тканини. Під впливом різних зовнішніх та внутрішніх факторів у деяких

пацієнток можуть розвиватися патологічні рубці. Найпоширенішим їхнім типом є гіпертрофічний рубець, який виникає внаслідок дисбалансу синтезу та деградації колагену на різних стадіях формування рубця.

Універсального підходу до профілактики та лікування таких рубців не існує, оскільки процеси загоєння ран залежать від індивідуальних особливостей організму, зокрема віку, маси тіла та стану імунної системи. Таким чином, проблема лікування патологічних рубців залишається актуальною та потребує подальшого вивчення і розробки ефективних підходів. [18,153,154].

Лікування рубців є складним мультимодальним і багатoproфільним завданням, що потребує інтеграції різних підходів [155]. Методи терапії можна класифікувати на кілька основних напрямків:

1. Медикаментозна терапія: використання кортикостероїдів, антифіброзних препаратів та засобів, що покращують метаболізм тканин. Також застосовуються препарати, які регулюють активність колагену, зокрема ферменти або інгібітори металопротеїназ, а також інноваційні методи, такі як використання стовбурових клітин. Стовбурові клітини мають потенціал стимулювати процеси регенерації та ремоделювання тканин, зменшуючи запалення й утворення патологічних рубців. Їх застосування спрямоване на відновлення нормальної структури шкіри та запобігання надмірному колагенезу [154,156–160].
2. Фізичні методи: компресійна терапія, використання силіконових гелів і пластин, які сприяють регуляції вологості та запобігають гіпертрофічному росту тканини [157,161–163].
3. Інструментальні методи: лазерна терапія для ремоделювання рубцевої тканини, а також радіочастотні й ультразвукові методи, спрямовані на стимуляцію процесів регенерації. Кріодеструкція як метод лікування рубців дозволяє впливати на патологічні клітини за допомогою низьких температур, спричиняючи їх руйнування та сприяючи формуванню більш м'якої та гладкої тканини [154,164–167].
4. Хірургічні методи: висічення патологічної рубцевої тканини з метою формування більш функціонального та естетичного рубця [168,169].

5. Реабілітаційні та профілактичні заходи: включають фізіотерапію, масажно-реабілітаційні програми та використання засобів, що покращують мікроциркуляцію в області рубця [157,170,171].

Кожен напрямок має свої показання та обмеження, а комбінований підхід дозволяє досягти найкращих результатів у лікуванні та профілактиці патологічних рубців [172,173].

Згідно з дослідженнями, рання профілактика гіпертрофічного та келоїдного рубцювання на певних етапах загоєння є більш ефективною, ніж подальше лікування вже сформованих рубців [174].

Серед основних переваг профілактичних заходів можна виділити наступне:

1. Зниження ризику ускладнень: профілактика дозволяє мінімізувати ймовірність формування гіпертрофічних або келоїдних рубців, які можуть викликати фізичний дискомфорт і погіршувати естетичні результати.
2. Ефективність втручання: превентивні заходи спрямовані на запобігання надмірному синтезу колагену та фіброзу, що значно ефективніше, ніж корекція вже сформованої тканини.
3. Економічна вигода: лікування рубців, включаючи хірургічні, лазерні або медикаментозні методи, часто вимагає значних фінансових витрат, тоді як профілактика є дешевшою.
4. Скорочення часу реабілітації: профілактичні заходи сприяють швидшому та більш повноцінному відновленню після операції, тоді як лікування патологічних рубців може бути тривалим і складним процесом.
5. Менший психологічний стрес: профілактика допомагає уникнути незадоволеності результатом операції та супутнього стресу, який може погіршити загальний стан пацієнта.
6. Збереження естетичного результату: правильно підібрані профілактичні заходи сприяють формуванню тонкого, малопомітного рубця, що є важливим для естетичної маммопластики.

7. Зменшення болю та дискомфорту: профілактика запобігає таким ускладненням, як свербіж, болючість і стягнутість у ділянці рубця, які часто виникають при патологічному загоєнні.
8. Індивідуальний підхід: профілактичні заходи можна адаптувати до особливостей пацієнта (тип шкіри, схильність до гіпертрофічного рубцювання), що дозволяє досягти найкращих результатів.
9. Уникнення необхідності інвазивного лікування: лікування патологічних рубців часто включає хірургічне висічення, що створює ризик додаткових ускладнень і повторного фіброзування.
10. Покращення якості життя: пацієнтки, які успішно пройшли профілактику рубцювання, рідше відчують незадоволеність результатами та швидше повертаються до звичної активності [175–180].

Формування патологічних рубців після хірургічних втручань є серйозною та поширеною проблемою, яка може суттєво погіршувати як функціональні, так і естетичні результати операції. Лише системний підхід дозволить не лише знизити частоту утворення патологічних рубців, але й покращити якість життя пацієнтів, підвищивши їхню задоволеність результатами лікування.

У літературі накопичено все більше доказів того, що психологічний стрес негативно впливає на процес загоєння ран, що підкреслює важливість розробки та впровадження стратегій зі зниження стресу до та після операції для оптимізації раневого процесу.

При плануванні операцій на молочних залозах або оцінюванні ризику формування патологічних рубців доцільно враховувати гормональні коливання у пацієнток (наприклад, за можливості уникати операцій під час піку концентрації гормонів або коригувати терапію).

Профілактика патологічного рубцювання має значні переваги порівняно з терапією вже сформованих рубців. Профілактичні заходи повинні охоплювати не лише вплив на патофізіологічні процеси формування рубців, але й передбачати ретельну передопераційну підготовку пацієнток.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

З урахуванням поставлених цілей і завдань дослідження, робота була проведена на базі КНП «Київська міська лікарня №1» у період з березня 2023 по квітень 2025 рр. Дослідження виконувалося відповідно до положень Гельсінської декларації та висновків локальної етичної комісії. Усі учасниці були попередньо ознайомлені з метою та протоколом дослідження й надали письмову інформовану згоду на участь у науковій роботі.

Такий підхід до формування вибірки мав на меті досягнення репрезентативності та підвищення вірогідності отриманих емпіричних даних, а також сприяв забезпеченню внутрішньої та зовнішньої валідності отриманих результатів у межах сформульованих дослідницьких гіпотез. Перед включенням до дослідження усім пацієнткам було проведено стандартний передопераційний (передклінічний) огляд із залученням терапевта, гінеколога та психоневролога для оцінки загального соматичного та психоемоційного стану, а також для виключення супутніх станів, що могли б вплинути на перебіг лікування чи результати дослідження.

Включення пацієнток до дослідження здійснювалося на підставі таких критеріїв:

1. Жінки, яким планувалося проведення естетичної аугментаційної мамопластики.
2. Репродуктивний вік (18–45 років).
3. Відсутність протипоказань до хірургічного втручання.
4. Згода пацієнтки на участь у науково-дослідній роботі.

Критеріями невключення до дослідження були:

1. Застосування антидепресантів, нейролептиків, кортикостероїдів або гормональної замісної терапії.
2. Наявність аменореї незалежно від причин.
3. Мастектомія в анамнезі.

4. Психічні захворювання, які можуть вплинути на результати дослідження.

5. Відмова пацієнтки від участі в дослідженні або неможливість отримання інформованої згоди.

Критеріями виключення з дослідження були:

1. Відмова пацієнтки від участі на будь-якому етапі дослідження.

2. Виникнення тяжких ускладнень після операції, не пов'язаних із психологічним станом або гормональним фоном (інфекція, відторгнення імплантата).

3. Виявлення невідповідності критеріям включення після початку участі.

4. Неповнота даних через відмову пацієнтки проходити обстеження або здавати необхідні аналізи.

Наукова робота проводилася у два етапи, кожен із яких був спрямований на вивчення окремих, але взаємопов'язаних аспектів формування рубцевої тканини у жінок, які перенесли аугментаційну маммопластику. Комплексне дослідження охоплювало психологічну, гормональну та морфофункціональну складові, що дозволило всебічно оцінити фактори, які впливають на перебіг репаративних процесів шкіри після оперативного втручання.

Перший етап дослідження був присвячений оцінці вихідного психоемоційного стану та гормонального профілю жінок перед хірургічним втручанням, оскільки ці чинники можуть визначати характер реакції організму на травму, швидкість загоєння тканин і схильність до патологічного рубцювання.

Пацієнтки були розподілені на три групи залежно від рівня особистісної тривожності та наявності або відсутності депресивних розладів (**табл. 2.1**).

На цьому етапі також проводилося визначення ступеня взаємозв'язку між гормональним профілем і психоемоційним станом жінок, що дозволило простежити можливі нейроендокринні механізми, які впливають на процеси репарації тканин. Окрему увагу було приділено аналізу доопераційного рівня гормонів стресу, статевих стероїдів та їх можливого впливу на формування рубцевих змін.

Таблиця 2.1

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРШОГО ЕТАПУ

I ЕТАП	Оцінка психоемоційного стану та гормонального профілю жінок перед аугментаційною мамопластиком		
1.	Розподіл по групах		
	Група 1	Група 2	Група 3
	Низький рівень особистісної тривожності та відсутність депресивного розладу	Середній і високий рівень особистісної тривожності без депресії або з її мінімальними проявами	Пацієнтки з високим рівнем тривожності та помірною або тяжкою депресією
2.	Визначення ступеня взаємозв'язку гормонального профілю жінок із їхнім психоемоційним станом.		
3.	Аналіз результатів та оцінка значущості доопераційного моніторингу психоемоційного стану та гормонального профілю жінок.		

Другий етап дослідження був спрямований на оцінку ефективності корекції психоемоційного стану та гормонального фону у жінок перед аугментаційною мамопластиком з метою зниження ризику формування патологічних рубців.

У межах цього етапу проведено порівняльний аналіз між жінками, які проходили доопераційну медикаментозну та психологічну корекцію, та пацієнтками, у яких така підготовка не здійснювалася. Дослідження включало оцінку динаміки психоемоційного стану, гормонального профілю, а також якісних і кількісних характеристик рубцевої тканини після оперативного втручання (табл. 2.2).

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ ДРУГОГО ЕТАПУ

II ЕТАП	Оцінка ефективності корекції психоемоційного стану та гормонального фону у жінок перед аугментаційною маммопластикою для зниження ризику формування патологічних рубців.		
1.	Розподіл по групах		
	Група 1	Група 2	
		Підгрупа 2А	Підгрупа 2Б
	Пацієнтки, яким оцінка психоемоційного стану до операції не проводилася (ретроспективна група).	Пацієнтки із середнім або високим рівнем особистісної тривожності без ознак депресії або з мінімальними її проявами.	Пацієнтки з високим рівнем особистісної тривожності та депресією помірного або тяжкого ступеня вираженості.
2.	Доопераційна медикаментозна корекція психоемоційного стану та гормонального профілю.		
	Не проводилася	Проводилася	Проводилася
3.	Кількісний та якісний аналіз формування патологічних рубців. Доведення ефективності доопераційної підготовки.		
4.	Висновки		
5.	Практичні рекомендації		

2.2 Загальна характеристика груп дослідження I етапу

У дослідження було включено 280 пацієнток репродуктивного віку, яким планувалося проведення аугментаційної маммопластики із застосуванням силіконових імплантів.

На I етапі в дослідженні взяли участь 138 пацієнтки, які були розподілені на три групи:

1. У групу 1 ($n = 35$) були включені пацієнтки з відсутністю або низьким рівнем особистісної тривожності (до 30 балів за тестом Спілбергера-Ханіна) та без ознак депресивних розладів або з проявами від мінімального до легкого ступеня вираженості (менше 19 балів за шкалою Бека).

2. У групу 2 ($n = 49$) увійшли пацієнтки із середнім або високим рівнем особистісної тривожності (понад 30 балів за тестом Спілбергера-Ханіна) без ознак депресії або з проявами від мінімального до легкого ступеня вираженості (до 19 балів за шкалою Бека).

3. У групу 3 ($n = 54$) були віднесені жінки з високим рівнем особистісної тривожності (понад 30 балів за тестом Спілбергера-Ханіна), що поєднувався з депресією помірного або тяжкого ступеня (понад 19 балів за шкалою Бека).

Жінки проходили опитування у фолікулярну та лютеїнову фази менструального циклу.

Оцінку психоемоційного стану проводили за допомогою стандартизованих опитувальників, спрямованих на визначення рівня особистісної та ситуативної тривожності, вираженості депресивних проявів.

Для визначення тривожності використовували тест Спілбергера-Ханіна (STAI), який дозволяє кількісно оцінити два основних компоненти тривожності - особистісну (як відносно стабільну індивідуальну рису) та ситуативну (реактивну), що відображає поточний емоційний стан.

Рівень депресії визначали за шкалою Бека (Beck Depression Inventory, BDI), яка дає змогу оцінити інтенсивність депресивних симптомів за сумою балів і віднести пацієнтку до однієї з категорій: від відсутності проявів до тяжкого ступеня депресії.

Тестування проводилось у спокійній обстановці, індивідуально з кожною учасницею, у фолікулярну та лютеїнову фази менструального циклу для врахування можливого впливу гормональних коливань на емоційний стан. Отримані дані узагальнено у вигляді медіани (Me) та квартильного інтервалу [Q1–Q3].

Результати тестування психоемоційного стану жінок до оперативного втручання на I етапі дослідження представлені в **таблиці 2.3**.

Таблиця 2.3

**Оцінка психоемоційного стану жінок до оперативного втручання
на I етапі дослідження**

Ознаки	Оцінка в балах	Me [QI ; QIII]			p
		Група 1 (n=35)	Група 2 (n=49)	Група 2 (n=54)	
Особистісна тривожність	20 - 30 балів - низький рівень	Фолікулярна фаза			<0,001
	31 - 45 балів - середній рівень	26 [22;29] ^{2,3}	69,5 [55,5;75,5] ^{1,3}	61 [54;70] ^{1,2}	
	46 - 80 балів - високий рівень	Лютеїнова фаза			<0,001
		27 [25;28] ^{2,3}	75,5 [65;78] ^{1,3}	61 [55,5;69,5] ^{1,2}	
Ситуативна тривожність	20 - 30 балів; низький рівень	Фолікулярна фаза			<0,001
	31 - 45 балів - середній рівень	40 [35;42] ^{2,3}	60 [52;64,5] ¹	52,5 [48,5;61,5] ¹	
	46 - 80 балів - високий рівень	Лютеїнова фаза			<0,001
		40 [36;42] ^{2,3}	59 [53;69,5] ¹	54 [49;60] ¹	
Депресія	0-9 балів - відсутність або мінімальні прояви	Фолікулярна фаза			<0,001
	10-18 балів - легка	9 [5;13] ³	10 [6,5;13,5] ³	51 [43,5;56] ^{1,2}	
	19-29 балів - помірна	Лютеїнова фаза			<0,001
	30-63 бали - важка	11 [6;16] ³	10,5 [8;15] ³	58 [49,5;60] ^{1,2}	
Примітка:	¹ - значення середніх статистично відрізняється від групи 1 у відповідну фазу менструального циклу на рівні значущості p <0,05; ² - значення середніх статистично відрізняється від групи 2 у відповідну фазу менструального циклу на рівні значущості p <0,05; ³ - значення середніх статистично відрізняється від групи 3 у відповідну фазу менструального циклу на рівні значущості p < 0,05.				

При порівнянні трьох груп рівень особистісної тривожності у жінок у фолікулярну та лютеїнову фази менструального циклу виявився статистично значущим ($p < 0,001$). У групі 2 рівень особистісної тривожності був вищим, ніж у групі 3 ($p < 0,001$). У групі 1 не виявлено статистично значущої різниці рівня особистісної тривожності між фолікулярною та лютеїновою фазами ($p = 0,418$). У групі 2 зафіксовано відмінності рівня особистісної тривожності між зазначеними фазами менструального циклу. У групі 3 також відзначено статистично значущу різницю особистісної тривожності між фолікулярною та лютеїновою фазами ($p = 0,035$). Отримані дані свідчать про те, що у групі 2 та групі 3 рівень особистісної тривожності був вищим у лютеїнову фазу.

При дослідженні ситуативної тривожності (СТ) у трьох групах її рівень як у фолікулярну, так і в лютеїнову фази виявився статистично значущим ($p < 0,001$). Рівень СТ був вищим у групі 2 та групі 3 порівняно з групою 1. Проте при апостеріорному порівнянні статистичної різниці між групою 2 та групою 3 у фолікулярну фазу не виявлено ($p = 0,345$). Аналогічні результати спостерігалися і в лютеїнову фазу ($p = 0,568$). У групі 2 не зафіксовано статистично значущих відмінностей рівня СТ між фолікулярною та лютеїновою фазами менструального циклу ($p = 0,428$). У групі 3 також не було різниці рівня СТ у різні фази менструального циклу ($p = 0,857$). Таким чином, рівень СТ не залежав від фази менструального циклу і відповідав високому рівню тривожності.

При порівнянні рівня депресії у трьох групах статистичної різниці між групою 1 та групою 2 не було ($p = 0,789$). Рівень депресії у групі 3 відповідав помірній та тяжкій депресії, статистично відрізнявся від групи 1 ($p < 0,001$) та групи 2 ($p < 0,001$), що відповідає критеріям відбору пацієнток для дослідження. У групі 3 рівень депресії варіював залежно від фази менструального циклу та був більш вираженим у лютеїнову фазу ($p < 0,001$).

Загальна характеристика груп на I етапі дослідження представлена в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Загальна характеристика груп на I етапі дослідження

Ознаки	М ±SD			p
	Група 1 (n=35)	Група 2 (n=49)	Група 3 (n=54)	
Вік, років	24,39 ± 3,14 ^{2,3}	31,23 ± 5,16 ^{1,3}	35,42 ± 4,91 ^{1,2}	<0,001
Індекс маси тіла, кг/м ²	19,95 ± 2,91 ³	20,16 ± 1,67	22,18 ± 1,89 ¹	0,012
САТ, мм.рт.ст.	114 ± 5,84 ^{2,3}	128,1 ± 7,19 ^{1,3}	123,8 ± 7,41 ^{1,2}	<0,001
ДАТ, мм.рт.мт.	74,86 ± 5,7	75,28 ± 3,75	76,54 ± 5,11	0,542
ЧСС, уд/хв	74,2 ± 5,29 ^{2,3}	78,84 ± 4,35 ^{1,3}	76,58 ± 5,48 ^{1,2}	0,001
Порушення менструальної функції	% ± m%			0,558
	11,4 ± 5,37%	14,3 ± 5,01%	20,4 ± 5,48%	
	(95% ДІ 3,2 - 26,7)	(95% ДІ 5,9 - 27,2)	(95%ДІ 10,6 - 33,5)	
Примітка:	САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ - діастолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота серцевих скорочень; ¹ - значення середніх статистично відрізняється від групи 1 на рівні значущості p < 0,05; ² - значення середніх статистично відрізняється від групи 2 на рівні значущості p < 0,05; ³ - значення середніх статистично відрізняється від групи 3 на рівні значущості p < 0,05.			

Група 1 характеризується найменшим середнім віком порівняно з групою 2 та групою 3 (p < 0,001), найнижчим індексом маси тіла (p < 0,001) та нижчими показниками систолічного артеріального тиску (САТ) (p < 0,001).

У групі 2 відзначаються вищі значення САТ порівняно з групою 1 (p < 0,001) та групою 3 (p = 0,04). Аналогічна тенденція спостерігається при порівнянні частоти серцевих скорочень (ЧСС) у групі 2 з групою 1 (p < 0,001) та

групою 3 ($p = 0,028$). Підвищення САТ і ЧСС у групі 2 пов'язане з високою тривожністю, що супроводжується активацією симпатичної нервової системи.

Жінки у групі 3, незважаючи на високий рівень тривожності, також страждають від депресії, яка може знижувати загальний енергетичний тонус. Це могло зумовити відмінності в параметрах гемодинаміки у цієї групи порівняно з групою 2.

Дослідження діастолічного артеріального тиску (ДАТ) не виявило міжгрупових відмінностей ($p = 0,542$). ДАТ часто змінюється при тяжких серцево-судинних порушеннях, тоді як у трьох групах мова йде швидше про функціональні (стрес, тривожність, депресія) та/або помірні соматичні зміни.

Структура порушень менструальної функції була однорідною та представлена альгодисменореєю, без статистично значущої різниці між групами ($p = 0,558$). Це може свідчити про те, що, хоча психоемоційна напруга (тривожність та/або депресія) здатна впливати на репродуктивне здоров'я жінок, у цій вибірці та за такого розміру груп цей вплив не проявився чітко.

2.3 Загальна характеристика груп дослідження II етапу

На II етапі взяли участь 245 жінок, які були розподілені на 2 групи:

Група 1 (ретроспективна) включала жінок, у яких психоемоційний стан до операції не оцінювався, а гормональна корекція перед аугментаційною маммопластикою не проводилася ($n = 120$).

Група 2 (основна група) складалася з пацієнток, у яких проводився аналіз психоемоційного стану перед хірургічним втручанням, а також здійснювалася доопераційна підготовка ($n = 125$). Загальна кількість жінок цієї групи також включала пацієнток із I етапу дослідження (група 2 та група 3).

Комплексна персоналізована доопераційна підготовка включала:

- рекомендації щодо зміни способу життя (дотримання режиму праці та відпочинку, уникнення стресових ситуацій, помірні фізичні навантаження);
- прийом мелатоніну в дозі 3 мг перорально за 30 хвилин до сну протягом одного місяця;

- застосування вітаміну D залежно від його рівня в організмі відповідно до рекомендацій Товариства ендокринологів [181].

У разі відхилення досліджуваних гормонів від референтних значень проводилася медикаментозна корекція тривалістю до 3 місяців із використанням комплексного фітопрепарату, 1 капсула якого містить: екстракт прутняка звичайного (*Vitex agnus-castus*) 100 мг, екстракт солодки голої (*Glycyrrhiza glabra*) 250 мг, екстракт кориці (*Cinnamomum cassia*). Препарат має антидепресивну дію, сприяє відновленню співвідношення гонадотропних гормонів, балансу між естрогеном і прогестероном у лютеїнову фазу менструального циклу, знижує продукцію пролактину, підвищує рівень кортизолу, нормалізує вміст тестостерону, що загалом покращує менструальну циклічність, обмін речовин та зміцнює імунітет [182,183].

Пацієнтки другої групи оперувалися у фолікулярну фазу менструального циклу. Такий підхід обґрунтований низкою факторів. По-перше, у цей період рівень прогестерону залишається низьким, що важливо, оскільки його підвищення у лютеїнову фазу може сприяти посиленню запальних процесів та уповільненню регенерації тканин. По-друге, підвищений рівень естрогенів, характерний для фолікулярної фази, позитивно впливає на відновлення тканин, стимулюючи колагеногенез і ангіогенез.

Крім того, у цій фазі знижується ризик кровотеч завдяки покращеній згортаності крові та більш вираженій судинній реактивності. Гормональні коливання в цій фазі мінімальні, що сприяє стабільності процесів регенерації. Натомість в овуляторну та лютеїнову фази відбуваються зміни гормонального фону, які можуть негативно впливати на метаболізм тканин і процеси загоєння.

Група 2 була поділена на підгрупи:

Підгрупа 2А: пацієнтки із середнім або високим рівнем особистісної тривожності (понад 30 балів за тестом Спілбергера) без ознак депресії або з проявами від мінімального до легкого ступеня вираженості (до 19 балів за шкалою Бека), n = 58.

Підгрупа 2Б: жінки з високим рівнем особистісної тривожності (понад 30 балів за тестом Спілбергера), що поєднувався з депресією помірного або важкого ступеня (понад 19 балів за шкалою Бека), $n = 67$.

Результати оцінки психоемоційного стану жінок до оперативного втручання на II етапі дослідження представлені в **таблиці 2.5**.

Таблиця 2.5

Оцінка вихідного психоемоційного стану жінок на II етапі дослідження

Ознаки	Оцінка в балах	Me (QI - QIII)		p
		Підгрупа 2А	Підгрупа 2Б	
Особистісна тривожність	20 - 30 балів - низький рівень 31 - 45 балів - середній рівень 46 - 80 балів - високий рівень	71 [60;75] ²	64 [58;71] ¹	0,009
Ситуативна тривожність	20 - 30 балів - низький рівень 31 - 45 балів - середній рівень 46 - 80 балів - високий рівень	62 [53;72]	60 [52;68]	0,132
Депресія	0 - 9 балів - відсутність або мінімальні прояви 10 - 18 балів - легка 19 - 29 балів - помірна 30 - 63 бали - важка	9 [6;14] ²	48 [42;56] ¹	<0,001
Примітка:	¹ - значення середніх статистично відрізняється від підгрупи 2А на рівні значущості $p < 0,05$ ² - значення середніх статистично відрізняється від підгрупи 2Б на рівні значущості $p < 0,05$.			

На II етапі дослідження рівень особистісної тривожності був вищим у групі 2, ніж у групі 1 (**табл. 2.5**). Ступінь вираженості ситуативної тривожності між підгрупою 2А та підгрупою 2Б була без статистичної різниці ($p = 0,132$) і відповідала високому рівню тривожності.

Загальна характеристика жінок, які брали участь у II етапі дослідження, представлена в **таблиці 2.6**.

Таблиця 2.6

Загальна характеристика груп на II етапі дослідження

Ознаки		М ±SD			р
		Група 1	Підгрупа 2А	Підгрупа 2Б	
Вік, років		30,59 ± 3,92	28,91 ± 3,53	32,52 ± 5,82	0,082
Індекс маси тіла, кг/м ²		21,33 ± 1,84	21,25 ± 2,32	22,11 ± 2,31	0,03
САТ, мм.рт.ст.		124,1 ± 9,94	127,3 ± 8,82	125,5 ± 7,83	0,07
ДАТ, мм.рт.мт.		78,39 ± 5,69	80,59 ± 6,47	80,31 ± 7,78	0,052
ЧСС, уд/хв		79,34 ± 3,88	80,01 ± 5,26	80,89 ± 5,16	0,09
Порушення менструальної функції		% ± m%			0,318
		17,5 ± 3,47	20,7 ± 5,32	26,9 ± 4,94	
		(95% ВІ 11,2 - 25,5)	(95% ВІ 11,2 - 33,4)	(95%ВІ 16,8 - 39,1)	
Примітка:	САТ - систолічний артеріальний тиск; ДАТ - діастолічний артеріальний тиск; ЧСС - частота серцевих скорочень; ¹ - значення середніх статистично відрізняється від групи 1 на рівні значущості р < 0,05; ² - значення середніх статистично відрізняється від групи 2 на рівні значущості р < 0,05; ³ - значення середніх статистично відрізняється від групи 3 на рівні значущості р < 0,05				

Жінки були співставні за віком і гемодинамічними показниками (табл. 2.3). При апостеріорному порівнянні ІМТ між групами статистичної різниці між групою 1 і підгрупою 2А ($p = 1,0$), підгрупою 2А і підгрупою 2Б ($p = 0,071$),

групою 1 і підгрупою 2Б ($p = 0,051$) не виявлено. Статистичної різниці у порушенні менструальної функції також не виявлено ($p = 0,382$). Отримані результати вказують на однорідність груп.

2.4. Методи дослідження

2.4.1 Методи оцінки психоемоційного стану

Для оцінки різних аспектів психоемоційного стану жінок було проведено анкетування із використанням таких опитувальників:

1. Опитувальник Спілбергера - Ханіна (STAI - State-Trait Anxiety Inventory) для оцінки двох аспектів тривожності: ситуативної (реактивної) тривожності, пов'язаної з поточною ситуацією (характеризує тривожність як стан), та особистісної тривожності, як стійкої характеристики особистості (додаток 4, опитувальник 1). Показання до використання опитувальника:

- Діагностика тривожних розладів.
- Оцінка психоемоційного стану перед операціями або важливими подіями.
- Моніторинг динаміки тривожності в межах лікування або психологічної корекції.
- Дослідження в галузі психології, психосоматики та медицини.

Структура опитувальника: опитувальник складається з 40 тверджень, розділених на дві шкали:

- 1) 20 питань для оцінки реактивної тривожності (стану).
- 2) 20 питань для оцінки особистісної тривожності (стійких характеристик).

Респондент оцінює ступінь своєї згоди з твердженнями за 4-бальною шкалою:

- 1 - «Зовсім ні» або «Майже ніколи».
- 2 - «Трохи» або «Іноді».
- 3 - «Середньо» або «Часто».
- 4 - «Дуже сильно» або «Майже завжди».

Підрахунок балів:

- Реактивна тривожність (Шкала стану): підраховуються бали за вказаними питаннями (10 прямих і 10 зворотних). Для зворотних питань (які знижують тривожність) оцінки обчислюються за формулою: 5–оцінка.

- Особистісна тривожність (Шкала особистості): підрахунок аналогічний: 10 прямих і 10 зворотних питань.

Інтерпретація результатів:

- Реактивна тривожність:
 - до 30 балів - низький рівень (стан спокою).
 - 31–45 балів - середній рівень (помірна тривога).
 - 46 і більше балів - високий рівень (значне емоційне напруження).
- Особистісна тривожність:
 - до 30 балів - низький рівень (стійкість до стресу).
 - 31–45 балів - середній рівень (помірна схильність до тривожності).
 - 46 і більше балів - високий рівень (висока схильність до тривожних реакцій).

Переваги методики: простота і універсальність, можливість використання в клінічній практиці та наукових дослідженнях.

Зазвичай методика застосовується у практичній діяльності психологів, у тому числі медичних, для оцінки емоційного стану та позитивних змін у пацієнтів після лікування або психотерапії. Методика дозволяє уточнити, чи є нестабільність самооцінки ситуативною чи особистісною, що має важливе значення для аналізу особистісних особливостей.

2. Шкала Бека (Beck Depression Inventory, BDI) - широко використовуваний психометричний інструмент для діагностики депресії та оцінки її ступеня. Призначена для самостійного заповнення пацієнтом, дозволяє оцінити наявність і вираженість депресивних симптомів (**додаток 4, опитувальник 2**). Показання до застосування:

У медицині:

- Діагностика депресивних розладів у клінічній практиці.
- Оцінка тяжкості депресії у пацієнтів із соматичними захворюваннями.

- Моніторинг ефективності антидепресивної терапії.

У наукових дослідженнях:

- Вивчення зв'язку депресії з іншими психічними або соматичними розладами.

- Аналіз впливу лікування або втручань на рівень депресії.

- Дослідження психоемоційного стану у різних популяціях.

Шкала включає 21 пункт, що охоплює основні симптоми депресії:

- Емоційні (наприклад, смуток, почуття провини, втрата задоволення).
- Когнітивні (наприклад, зниження концентрації, почуття безпорадності).
- Фізичні (наприклад, порушення сну, втома, зміни апетиту).

Кожен пункт містить 4 твердження, що відображають різні рівні вираженості симптому:

0 - симптом відсутній.

1 - симптом виражений слабо.

2 - симптом виражений помірно.

3 - симптом виражений сильно.

Інтерпретація результатів:

0–13 балів - мінімальна депресія (норма).

14–19 балів - легка депресія.

20–28 балів - помірна депресія.

29–63 бали - тяжка депресія.

Переваги шкали Бека: простота використання (пацієнт може заповнити опитувальник самостійно), об'єктивність (дозволяє кількісно оцінити депресію та її динаміку) та широке застосування (використовується як у медичній практиці, так і в наукових дослідженнях).

2.4.2 Методи оцінки рубцевої тканини

Для оцінки клінічних показників рубцевої тканини використовувалася шкала *Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) 3.0*, що є модифікацією Ванкуверської шкали оцінки рубців (*The Vancouver Scar Scale, VSS*).

Використовувалася версія шкали, адаптована для оцінки лінійних рубців, що виникають внаслідок хірургічних або травматичних розрізів (*Linear Scar Scale*). Характеристики рубця оцінювалися в балах за Ванкуверською шкалою через 3 місяці після оперативного втручання - періоду, коли починається формування патологічної рубцевої тканини.

Шкала складається з оцінки спостерігача (*Observer Scale*) та оцінки пацієнта (*Patient Scale*).

Оцінку спостерігача проводить лікар або дослідник. Необхідно послідовно оцінити 6 параметрів:

1. **Васкуляризація** (судинна насиченість рубця): оцінюється візуально за кольором рубця. Бали від 1 (нормальне забарвлення, що відповідає навколишній шкірі) до 10 (максимально виражена гіперемія або пурпурове забарвлення).

2. **Пігментація**: визначається візуально за ступенем зміни кольору рубця відносно навколишньої шкіри. Бали від 1 (відсутність змін) до 10 (максимальна зміна кольору з різкою гіперпігментацією або депігментацією).

3. **Товщина рубця**: оцінюється шляхом пальпації та вимірювання висоти рубця над рівнем навколишньої шкіри. Бали від 1 (плоский рубець на рівні шкіри) до 10 (максимально виражене потовщення, висота понад 5 мм).

4. **Рельєф** (поверхнева текстура): оцінюється візуально та тактильно на наявність нерівностей. Бали від 1 (гладка поверхня) до 10 (максимально виражені нерівності).

5. **Еластичність**: визначається пальпацією, оцінюється рухливість і гнучкість рубцевої тканини. Бали від 1 (еластична тканина, як навколишня шкіра) до 10 (максимально ригідний, нерухомий рубець).

6. **Поверхнева площа рубця**: вимірюється лінійкою або циркулем, з урахуванням довжини та ширини рубця. Бали від 1 (мінімальна площа) до 10 (максимально велика площа).

Оцінка пацієнтом проводиться самостійно. Заповнюється бланк із поясненням кожного пункту. Оцінка включає такі параметри:

1. **Біль:** бали від 1 (повна відсутність болю) до 10 (максимально виражений біль).

2. **Свербіж:** бали від 1 (повна відсутність свербіжу) до 10 (максимально виражений свербіж).

3. **Колір:** пацієнт оцінює, наскільки колір рубця відрізняється від навколишньої шкіри. Бали від 1 (повна відповідність кольору навколишньої тканини) до 10 (максимальна відмінність).

4. **Жорсткість:** оцінюється відчуття ригідності рубця під час руху. Бали від 1 (м'який рубець, як шкіра) до 10 (максимально потовщений).

5. **Товщина:** пацієнт оцінює суб'єктивне сприйняття товщини рубця. Бали від 1 (плоский рубець) до 10 (максимально потовщений).

6. **Загальний зовнішній вигляд:** пацієнт оцінює, наскільки зовнішній вигляд рубця впливає на його самопочуття та задоволеність. Бали від 1 (повне задоволення зовнішнім виглядом) до 10 (максимальна незадоволеність).

Для інтегральної клінічної оцінки рубця використовували «Загальний показник рубця» (ЗПР), який дорівнює сумі балів показників шкали.

Для проведення диференційної діагностики різних типів рубцевої тканини використовувалися як клінічні, так і ультразвукові критерії, що дозволяють комплексно оцінити морфологічні, структурні та функціональні особливості рубцевого процесу. Клінічні ознаки дають змогу візуально визначити тип рубця на основі макроскопічних характеристик, тоді як ультразвукові параметри забезпечують об'єктивну кількісну оцінку його товщини, щільності, ехоструктури та стану прилеглих тканин.

Клінічна оцінка включала аналіз зовнішнього вигляду, кольору, рельєфу поверхні, наявності суб'єктивних симптомів (свербіж, біль, відчуття стягнутості), динаміки зростання та змін у часі (табл. 2.7). На основі цих характеристик нормотрофічні рубці визначалися як плоскі, безболісні, бліді утворення на рівні навколишньої шкіри, тоді як гіпертрофічні відрізнялися підвищенням над поверхнею шкіри, рожевим або червонуватим кольором і помірним свербіжем. Келоїдні рубці, навпаки, характеризувалися надмірним

підвищенням, темно-червоним або фіолетовим забарвленням, нерівними краями, болючістю, свербіжем та тенденцією до розростання за межі первинної травми.

Таблиця 2.7

Клінічні відмінності нормотрофічних, гіпертрофічних і келоїдних рубців

Ознаки/ Параметри	Нормотрофічні рубці	Гіпертрофічні рубці	Келоїдні рубці
Клінічні критерії			
Поверхня	Гладка, на рівні оточуючої шкіри	Піднята над рівнем шкіри	Сильно піднята, з нерівними краями
Колір	Блідий або кольору навколишньої шкіри	Рожевий чи червонуватий	Темно-червоний або фіолетовий, іноді гіперпігментований
Симптоми	Безболісний, відсутній свербіж	Може супроводжуватися свербіжем або дискомфортом	Часто викликає свербіж, біль або відчуття стягнутості
Зріст	Припиняється після завершення загоєння	Росте в межах рани	Поширюється за межі первинної травми
Динаміка з часом	Стає менш помітним	Стає менш помітним	Зростає і не зменшується з часом

Інструментальна (ультразвукова) оцінка застосовувалася для уточнення типу рубцевої тканини та визначення ступеня її зрілості й активності фіброзного процесу (**табл. 2.8**). Під час ультразвукового дослідження аналізувалися товщина рубцевої тканини, ехогенність, структура, ступінь васкуляризації за доплерометрією, а також стан підлягаючих шарів шкіри. У нормотрофічних рубцях товщина була співставною з навколишньою шкірою, структура - однорідна, ехогенність помірна, васкуляризація практично відсутня. Для

гіпертрофічних рубців виявляли підвищену ехогенність, посилену васкуляризацію в межах рубцевої зони. Келоїдні рубці мали гетерогенну структуру з вираженим потовщенням, наявністю гіпоехогенних включень, надмірною васкуляризацією та деформацією підшкірних шарів.

Таблиця 2.8

Ультразвукові відмінності нормотрофічних, гіпертрофічних і келоїдних рубців

Ознаки/ Параметри	Нормотрофічні рубці	Гіпертрофічні рубці	Келоїдні рубці
Ультразвукові критерії			
Товщина рубцевої тканини	Співставна з навколишньою шкірою	Збільшена в порівнянні з нормальною шкірою	Значно збільшено, виражене потовщення
Ехогенність	Помірна, однорідна	Підвищена ехогенність з ділянками гіпоехогенних зон	Підвищена ехогенність, нерівномірна структура
Структура тканин	Однорідна, без змін у підлеглих шарах	Ділянки гіперехогенних фіброзних структур	Гетерогенна структура, гіпоехогенні включення
Васкуляризація (за доплером)	Практично відсутня	Посилена васкуляризація в межах рубцевої зони	Надмірна васкуляризація, активний кровотік
Підлягаючі тканини	Без змін	Легка деформація підшкірної тканини	Значна деформація та залучення підшкірних шарів

2.4.3 Лабораторні та інструментальні методи

Лабораторні методи

З метою оцінки загального стану здоров'я та виявлення можливих відхилень, які можуть впливати на загоєння тканин і формування рубців, проводили такі дослідження:

- Загальний аналіз крові (ЗАК): визначали показники гемоглобіну, гематокриту, кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, лейкоцитарну формулу та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ). Аналіз дозволяв оцінити наявність запального процесу, анемічного синдрому або порушення гемостазу.

- Біохімічний аналіз крові: включав визначення рівнів глюкози, загального білка, альбуміну, креатиніну, сечовини, активності печінкових ферментів (АЛТ, АСТ). Ці показники відображали метаболічний стан та енергетичний баланс організму.

- Гормональний профіль: визначали рівні пролактину, естрадіолу, прогестерону, кортизолу та загального тестостерону. Дослідження проводили у динаміці - у фолікулярну та лютеїнову фази менструального циклу - з метою оцінки циклічних змін гормональної регуляції та їх впливу на процеси загоєння. Аналіз виконувався методом імунохемілюмінесцентного аналізу на автоматичному аналізаторі, що забезпечувало високу точність та відтворюваність результатів. Гормональний профіль оцінювали методом імунохемілюмінесцентного аналізу у фолікулярну та лютеїнову фази менструального циклу. Рівень мелатоніну в слині вимірювали методом твердофазного імуноферментного аналізу.

- Рівень вітаміну D (25(OH)D): визначали за допомогою імуноферментного аналізу (ELISA). Враховували, що дефіцит або недостатність вітаміну D є одним із факторів, що уповільнює регенерацію сполучної тканини.

- Рівень мелатоніну у слині: визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA). Збір слини проводився вранці (між 7:00–8:00) у стандартизованих умовах. Вибір саме слинового методу обґрунтовано тим, що рівень мелатоніну в слині має високу кореляцію з плазмовими

значеннями та залишається стабільним упродовж доби, що дозволяє більш точно оцінити циркадну динаміку гормону. Відповідно до даних Voultsios та співавторів [184], рівень мелатоніну в слині тісно корелює з його концентрацією в плазмі. Крім того, концентрація мелатоніну в крові значно знижується через 15–30 хвилин, тоді як у слині зберігається протягом приблизно 24 годин, що дозволяє ефективно оцінити циркадний ритм його секреції.

Забір венозної крові виконувався вранці натще для подальшого проведення досліджень з метою визначення концентрацій досліджених показників проводився безпосередньо при поступленні пацієнта до стаціонару до початку терапії у одноразові пластикові пробірки з додаванням антикоагулянту цитрату натрію (38 г/л у співвідношенні 1:9). Далі цільну кров центрифугували впродовж 40 хвилин з центробіжним прискоренням 900 g. Плазму окремо виділяли від формених елементів крові та розділяли на частини та зберігали в пробірках у замороженому стані при -20°C до використання.

Інструментальні методи

Для об'єктивної оцінки стану жінок до та після проведення аугментаційної маммопластики використовувалися такі інструментальні методи:

- Вимірювання артеріального тиску (АТ): здійснювалося за допомогою автоматичного тонометра, що дозволяло визначити рівень систолічного та діастолічного тиску, а також частоту серцевих скорочень. Реєстрація АТ проводилася у стані спокою, у положенні сидячи, відповідно до загальноприйнятих рекомендацій. Вимірювання здійснювали тричі, у стані спокою, після 10-хвилинного відпочинку; розраховувалось середнє значення.
- Ультразвукове дослідження (УЗД): виконувалося для оцінки стану тканин молочних залоз, а також для контролю за формуванням та структурними змінами рубцевої тканини. УЗД проводилося із застосуванням лінійного датчика частотою 7,5–12 МГц (типу GE Logiq P9, Philips Epiq 5), що забезпечувало високу роздільну здатність для візуалізації м'яких тканин.

- Електрокардіографія (ЕКГ): застосовувалася для оцінки стану серцево-судинної системи пацієнток. ЕКГ виконувалася у 12 відведеннях з інтерпретацією результатів відповідно до загальноприйнятих стандартів. Реєстрацію ЕКГ здійснювали у положенні лежачи відповідно методики. У разі потреби додатково фіксували ритмограму та ЕКГ із затримкою дихання на вдосі.
- Вимірювання насичення киснем крові (SpO_2): використовувався портативний пульсоксиметр для визначення рівня насичення гемоглобіну киснем, що дозволяло оцінити дихальну функцію та загальний стан організму.
- Антропометричні вимірювання: масу тіла визначали на електронних вагах із точністю $\pm 0,1$ кг, зріст - за допомогою ростоміра. Розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле (маса (кг) / $зріст^2$ (m^2)). Ці дані використовувалися для аналізу впливу маси тіла на процеси загоєння та формування рубцевої тканини.

2.5. Статистична обробка даних

Статистична обробка результатів наукових досліджень буде здійснюватися за допомогою пакету аналізу статистичних даних EZR 1.68 (R-Statistics). При аналізі кількосних показників перевірявся розподіл змінних на нормальність за тестом Шапіро-Уїлка. Результати представлені показниками М - середнє значення та SD - стандартне відхилення у випадку нормального закону розподілу кількісної змінної і показниками Me - медіана, QI - перший кuartиль (Q25%) і QIII - третій кuartиль (Q75%) у випадку закону розподілу, відмінного від нормального. Для представлення оцінки якісних даних була розрахована частота прояву (%) та стандартна похибка ($m\%$).

При порівнянні кількісних змінних у двох незалежних сукупностей при нормальному законі розподілу та гомогенності дисперсій використовували t-критерій Стюдента для незалежних вибірок, у випадку ненормального розподілу застосовували критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні. При порівнянні якісних змінних у двох незалежних сукупностей використовували критерій χ^2 .

Для кількісної оцінки клінічного ефекту вивчався показник відношення шансів (ВШ).

При порівнянні більш ніж двох незалежних сукупностей за умови нормального розподілу застосовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA). У разі виявлення впливу факторної ознаки на результуючу змінну проводили апостеріорні порівняння з використанням поправки Бонферонні. У випадку розподілу, відмінного від нормального, для проведення факторного аналізу використовували непараметричний критерій Крускала-Уолліса. У разі виявлення зв'язку між факторною та результуючою ознаками також застосовували поправку Бонферонні.

Для аналізу залежностей між кількісними показниками при законі розподілу, відмінному від нормального застосовували метод рангової кореляції Спірмена (r_s).

Довірчий інтервал (ДІ) був прийнятий за 95%, критичне значення рівня значимості 5% ($p < 0,05$).

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

I ЕТАПУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Доопераційна підготовка відіграє ключову роль у забезпеченні успішного результату аугментаційної мамопластики як з точки зору естетичного результату, так і з точки зору загального стану здоров'я пацієнтки. Важливим компонентом періопераційного ведення пацієнток може бути оцінка гормонального профілю жінок, оскільки гормони мають значний вплив на процеси регенерації тканин, загоєння ран і відновлення після хірургічних втручань.

Наукові дослідження свідчать, що коливання рівня гормонів, таких як естрадіол, прогестерон, пролактин, кортизол і тестостерон, можуть безпосередньо впливати на процеси запалення, проліферації та ремоделювання тканин. Крім того, психоемоційний стан, тісно пов'язаний із гормональною регуляцією, також впливає на результати хірургічних операцій. Хронічний стрес, депресія та високий рівень тривожності можуть порушувати баланс гормональної системи, що здатне уповільнювати процеси регенерації та підвищувати ризик розвитку патологічної рубцевої тканини.

Цей етап дослідження був спрямований на вивчення взаємозв'язку психоемоційного стану жінок і їх гормонального фону перед операцією. Отримані дані допоможуть визначити ключові фактори, які впливають на процеси регенерації, та обґрунтувати необхідність комплексного підходу до передопераційної підготовки, що включає моніторинг і корекцію гормонального профілю.

Результати дослідження гормонального профілю жінок у різні фази менструального циклу перед оперативним втручанням наведені в **таблиці 3.1**.

У фолікулярну фазу менструального циклу в групі 1 рівень пролактину перебував у межах референтних значень, що відповідає пацієнткам із нормальним психоемоційним станом та відсутністю значних тривожно-депресивних розладів.

Таблиця 3.1

Гормональний профіль жінок у фолікулярну фазу менструального циклу в доопераційному періоді

Показник	M ± SD			p
	Група 1 (n=35)	Група 2 (n=49)	Група 3 (n=54)	
Пролактин, нг/мл (3,34 – 26,72) *	20,53 ± 5,92 ^{2,3}	50,54 ± 7,28 ^{1,3}	37,21 ± 6,11 ^{1,2}	<0,001
Естрадіол, пг/мл (25,0-115,0) *	79,59 ± 20,65 ^{2,3}	37,05 ± 10,85 ^{1,3}	24,23 ± 6,91 ^{1,2}	<0,001
Прогестерон, нг/мл (час з 7.00 до 10.00 0,31-1,52)*	1,12 ± 0,17 ^{2,3}	0,52 ± 0,19 ^{1,3}	0,31 ± 0,12 ^{1,2}	<0,001
Тестостерон загальний, нмоль/мл (0,42 – 2,06) *	1,06 ± 0,29 ^{2,3}	1,18 ± 0,45 ^{1,3}	0,42 ± 0,14 ^{1,2}	<0,001
Кортизол, мкг/мл (4,30 – 22,40)*	15,31 ± 5,58 ^{2,3}	23,15 ± 4,31 ^{1,3}	4,54 ± 1,25 ^{1,2}	<0,001
Мелатонін, пг/мл (час з 21.00 до 04.00: 10-58)*	40,25 ± 8,59 ^{2,3}	9,93 ± 3,86 ¹	8,21 ± 5,41 ¹	<0,001
Примітка:	* - референтні значення; ¹ - значення середніх статистично відрізняється від групи 1 на рівні значущості p < 0,05; ² - значення середніх статистично відрізняється від групи 2 на рівні значущості p < 0,05; ³ - значення середніх статистично відрізняється від групи 3 на рівні значущості p < 0,05			

У групі 2 значення пролактину були найвищими, що може свідчити про підвищену активність гіпофізарної системи на тлі високого рівня тривожності. У

групі 3 рівень пролактину залишався вищим за норму, але був нижчим, ніж у групі 2, що, ймовірно, пов'язано з виснаженням адаптаційних механізмів у пацієнток із поєднанням високої тривожності та депресії.

Концентрація естрадіолу була вищою в групі 1, ніж у групі 2 та групі 3, що вказує на нормальний гормональний профіль за умови відсутності виражених психоемоційних порушень. У групі 3 середнє значення рівня естрадіолу було трохи нижчим за нижню межу референтних значень, що може свідчити про порушення гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної регуляції на тлі тяжких тривожно-депресивних станів.

Концентрація прогестерону в крові у групі 1 та групі 2 відповідала нормі, при цьому рівень прогестерону був вищим у групі 1 та досягав мінімальних значень у групі 3, що відображає виражені зміни гормонального фону у пацієнток із високою тривожністю та депресією.

Рівень загального тестостерону був найвищим у групі 2, що може бути пов'язано з активацією компенсаторних механізмів на тлі середньої та високої тривожності. У групі 3 значення тестостерону значно знижувалися, що, ймовірно, вказує на виснаження резервів гормональної регуляції за поєднання тривожності та депресії.

Кортизол демонстрував максимальні значення у групі 2, що відповідає активній адаптації організму до стресу за високої тривожності. У групі 3 рівень кортизолу різко знижувався, що може бути ознакою виснаження гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи у пацієнток із тяжкими психоемоційними порушеннями.

Рівень мелатоніну був вищим у групі 1, і його значення відображало нормальне функціонування циркадних ритмів та відсутність значних порушень сну. У групі 2 та групі 3 спостерігалось зниження мелатоніну нижче референтних значень. При цьому в групі 3 показники мелатоніну, на рівні тенденції ($p=0,05$), були нижчими, ніж у групі 2, що відображає виснаження адаптаційних механізмів та порушення нейроендокринної регуляції.

Результати гормонального профілю жінок у лютеїнову фазу представлені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

**Гормональний профіль пацієнток у лютеїнову фазу менструального циклу
в передопераційний період**

Показник	М ± SD			p
	Група 1 (n=35)	Група 2 (n=49)	Група 3 (n=54)	
Пролактин, нг/мл (3,34-26,72) *	19,06 ± 4,75 ^{2,3}	47,56 ± 7,91 ^{1,3}	33,68 ± 5,16 ^{1,2}	<0,001
Естрадіол, пг/мл (36,5-246,0) *	106,01 ± 35,38 ^{2,3}	70,61 ± 25,64 ^{1,3}	37,18 ± 21,67 ^{1,2}	<0,001
Прогестерон, нг/мл (5,16-18,56) *	9,68 ± 2,64 ³	8,44 ± 2,48 ³	4,71 ± 2,47 ^{1,2}	<0,001
Тестостерон загальний, нмоль/мл (0,42-2,06) *	1,51 ± 0,38 ^{2,3}	0,93 ± 0,43 ^{1,3}	0,43 ± 0,12 ^{1,2}	<0,001
Кортизол, мкг/мл (4,30-22,40) *	14,37 ± 3,44 ^{2,3}	24,35 ± 4,46 ^{1,3}	4,68 ± 2,37 ^{1,2}	<0,001
Мелатонін, пг/мл (время с 21.00 до 04.00: 10-58) *	35,55 ± 9,94 ^{2,3}	9,20 ± 3,09 ¹	8,01 ± 3,38 ¹	<0,001
Примітка:	* - референтні значення; 1 - значення середніх статистично відрізняється від групи 1 на рівні значущості p < 0,05; 2 - значення середніх статистично відрізняється від групи 2 на рівні значущості p < 0,05; 3 - значення середніх статистично відрізняється від групи 3 на рівні значущості p < 0,05.			

На підставі даних, представлених у таблиці для лютеїнової фази, рівень пролактину в групі 1 знаходився в межах референтних значень, у групах 2 і 3 його середні значення перевищували референтні показники, причому найвищий рівень спостерігався у групі 2.

Концентрація естрадіолу у групах 1 і 2 відповідала нормальному гормональному профілю. У групі 3 рівень естрадіолу наближався до нижньої межі норми.

Рівень прогестерону в групах 1 і 2 відповідав фізіологічній нормі для лютеїнової фази без статистично значущих відмінностей між групами ($p=0,074$). У групі 3 середнє значення рівня прогестерону було нижчим за референтні значення, що узгоджується з низькими показниками кортизолу.

Загальний тестостерон демонстрував вищі значення у групі 1, зі значним зниженням у групах 2 і 3, що також може свідчити про виснаження резервів гормональної регуляції через високий рівень тривожності та депресії.

Порівняння трьох груп показало, що рівень кортизолу був максимальним у групі 2, що може відображати активну адаптацію організму до стресу при високій тривожності. У групі 3 значення кортизолу були значно нижчими, що свідчить про виснаження гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи на тлі тяжких тривожно-депресивних станів.

У лютеїнову фазу, як і у фолікулярну, рівень мелатоніну був найвищим у групі 1, що вказує на нормальне функціонування циркадних ритмів і відсутність виражених порушень сну. У групах 2 і 3 рівень мелатоніну був нижчим за референтні значення без статистично значущих відмінностей між групами ($p=0,71$).

Дослідження кореляції між гормональним фоном і психоемоційними станами (тривожністю та депресією) допомагає глибше зрозуміти механізми, що впливають на фізіологічні зміни, і виявити причинно-наслідкові зв'язки патологічних процесів.

Було проведено вивчення взаємозв'язків між гормонами та психоемоційним станом жінок у групах 2 і 3 з метою встановлення чинників, які потенційно можуть впливати на загоєння післяопераційних хірургічних ран.

На основі даних, представлених у таблиці для лютеїнової фази, рівень пролактину у групі 1 знаходився в межах референтних значень, у групах 2 і 3 його середні значення перевищували референтні показники, з найвищим значенням у групі 2.

Концентрація естрадіолу у групах 1 і 2 відповідала нормальному гормональному профілю. У групі 3 рівень естрадіолу наближався до нижньої межі норми.

Рівень прогестерону у групах 1 і 2 відповідав фізіологічній нормі для лютеїнової фази без статистично значущих відмінностей між групами ($p=0,074$). У групі 3 середнє значення рівня прогестерону було нижчим за референтні значення, що узгоджується з низькими показниками кортизолу.

Загальний тестостерон демонстрував вищі значення у групі 1, зі значним зниженням у групах 2 і 3, що може вказувати на виснаження резервів гормональної регуляції через високий рівень тривожності та депресії.

При порівнянні трьох груп рівень кортизолу був максимальним у групі 2, що може свідчити про активну адаптацію організму до стресу за умов високої тривожності. У групі 3 показники кортизолу були значно нижчими, що вказує на виснаження гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи на тлі тяжких тривожно-депресивних станів.

У лютеїнову фазу, як і у фолікулярну, рівень мелатоніну був найвищим у групі 1, що свідчить про нормальне функціонування циркадних ритмів і відсутність значних порушень сну. У групах 2 і 3 рівень мелатоніну був нижчим за референтні значення без статистично значущих відмінностей між групами ($p=0,71$).

Дослідження кореляції між гормональним фоном і психоемоційним станом (тривожністю та депресією) дозволяє глибше зрозуміти механізми, які впливають

на фізіологічні зміни, та виявляти причинно-наслідкові зв'язки патологічних процесів.

Нами було проведено вивчення взаємозв'язків між гормонами та психоемоційним станом жінок у групах 2 і 3 з метою встановлення факторів, які потенційно можуть впливати на загоєння післяопераційних хірургічних ран.

Аналіз кореляції у фолікулярну фазу менструального циклу між рівнем ОТ і концентрацією пролактину у сироватці крові у групі 2 виявив помірний позитивний зв'язок ($r_s=0,403$, $p=0,022$), що свідчить про тенденцію підвищення рівня пролактину із зростанням рівня ОТ (**рис. 3.1А**). У лютеїнову фазу виявлено сильний кореляційний зв'язок між пролактином і рівнем особистісної тривожності ($r_s=0,797$, $p < 0,0001$) (**рис. 3.1Б**).

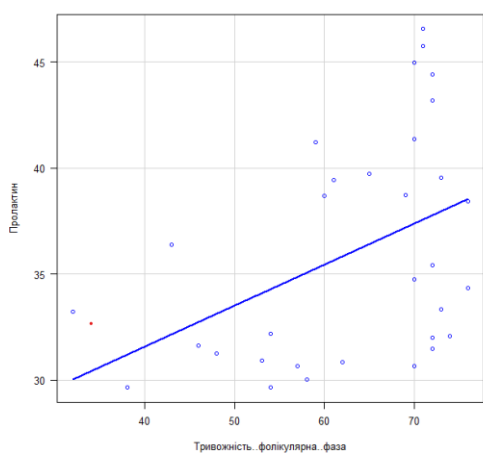


Рис. 3.1А Кореляція між рівнем особистісної тривожності та пролактином у групі 2 у фолікулярну фазу.

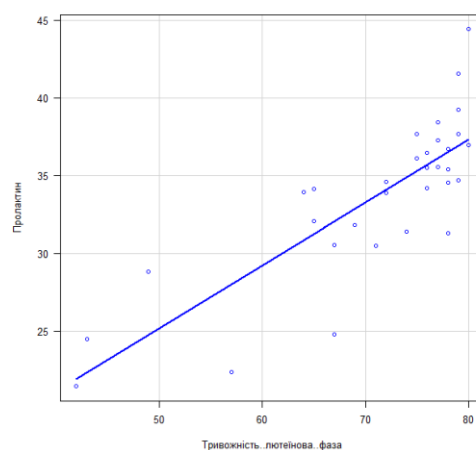


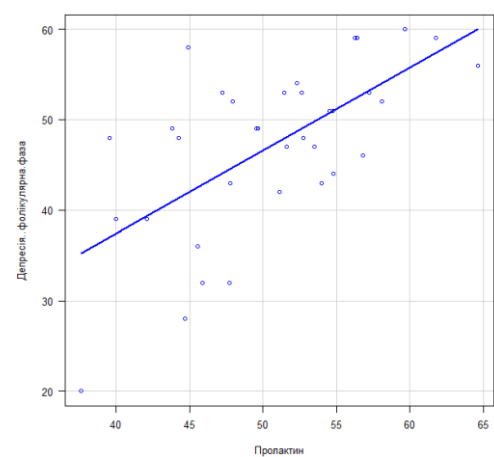
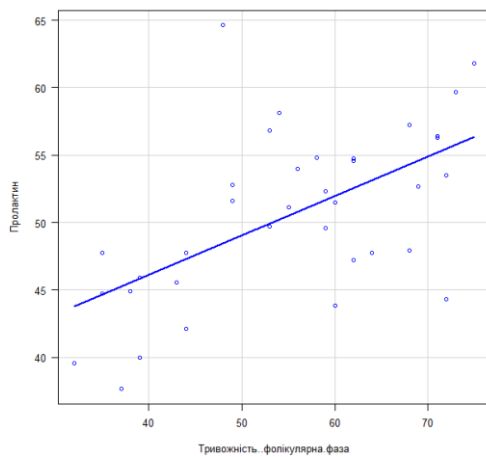
Рис. 3.1Б Кореляція між рівнем особистісної тривожності та пролактином у групі 2 у лютеїнову фазу.

Результати аналізу кореляції між рівнем особистісної тривожності та концентрацією пролактину в різні фази менструального циклу демонструють фазозалежні особливості нейроендокринної регуляції в умовах підвищеного рівня тривожності. У фолікулярну фазу зростаючий рівень естрогенів чинить модулюючий вплив на нейротрансмітерні системи (серотонін, дофамін). Це може

частково компенсувати впливи тривожності, що обмежує силу кореляційного зв'язку до помірного. У лютеїнову фазу, на тлі підвищення рівня прогестерону, вплив тривожності стає більш вираженим, що пояснює посилення кореляції.

Аналіз кореляції у фолікулярну фазу між рівнем ОТ і рівнем пролактину в групі 3 показав помірну позитивну кореляцію ($r_s=0,545$, $p<0,001$). Між рівнем депресії та пролактину виявлено помірний позитивний зв'язок ($r_s=0,591$, $p<0,001$). У лютеїнову фазу для пролактину виявлено сильну позитивну кореляцію як з рівнем ОТ ($r_s=0,811$, $p<0,001$), так і з рівнем депресії ($r_s=0,633$, $p<0,001$) (рис. 3.2А та рис. 3.2Б).

Фолікулярна фаза менструального циклу



Лютеїнова фаза менструального циклу

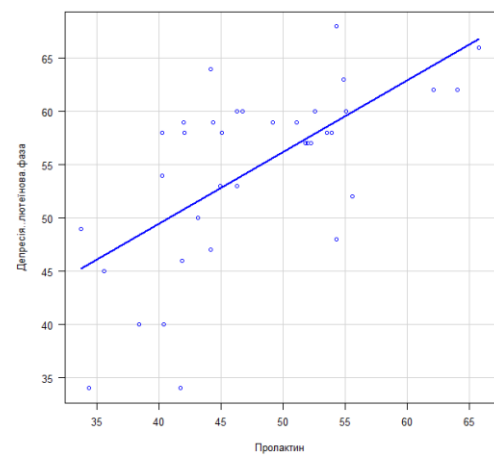
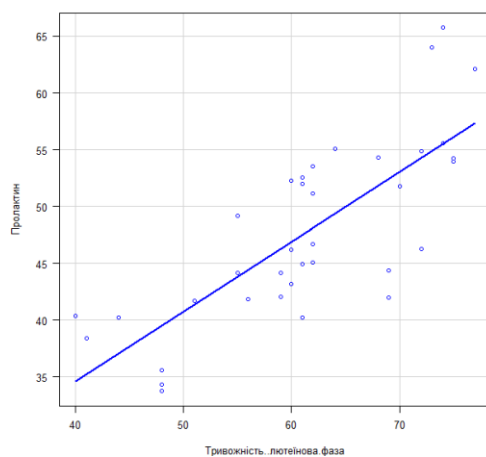


Рис. 3.2А Кореляція між рівнем особистісної тривожності та пролактину у групі 3.

Рис. 3.2Б Кореляція між рівнем депресії та пролактину у групі 3.

Таким чином, у групі 3 на рівень пролактину можуть впливати як рівень тривожності, так і рівень депресії. Ці зв'язки посилюються в лютеїнову фазу менструального циклу, що, ймовірно, пов'язано з гормональними змінами, характерними для цього періоду.

Аналіз кореляції у фолікулярну фазу між рівнем особистісної тривожності та рівнем естрадіолу в групі 2 показав сильну негативну статистично значущу кореляцію ($r_s = -0,615$, $p < 0,001$). У лютеїнову фазу для естрадіолу виявлено помірний негативний зв'язок із рівнем тривожності ($r_s = -0,510$, $p = 0,002$) (**рис. 3.3А та рис.3.3Б**).

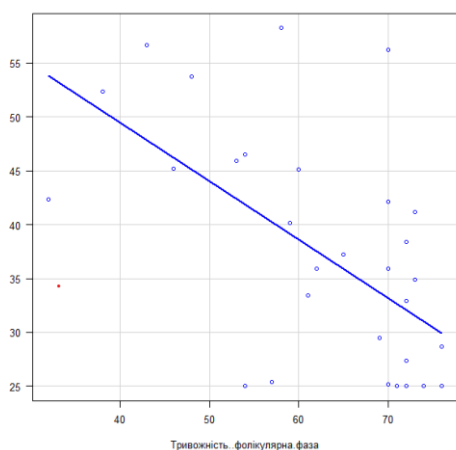


Рис. 3.3А Кореляція між рівнем особистісної тривожності та естрадіолу у групі 2 у фолікулярну фазу.

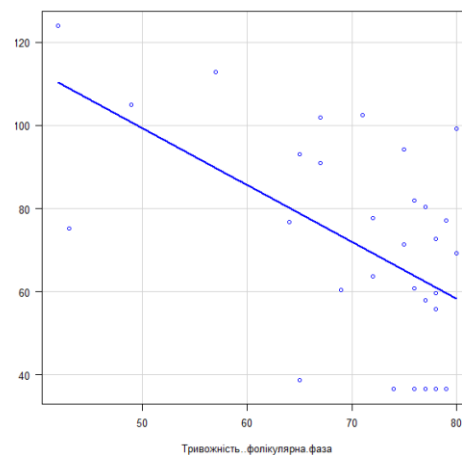


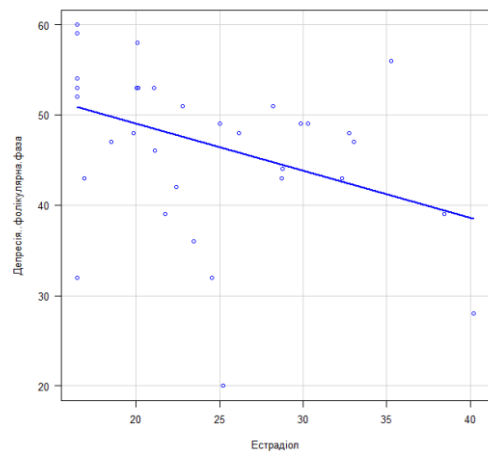
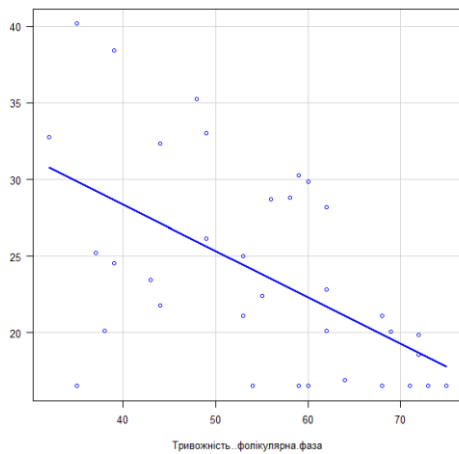
Рис. 3.3Б Кореляція між рівнем депресії та естрадіолу у групі 2 у лютеїнову фазу.

Отримані результати свідчать про тенденцію до зниження рівня естрадіолу зі збільшенням рівня ОТ. Помірний зв'язок у лютеїнову фазу, ймовірно, пояснюється компенсаторним впливом прогестерону на тривожність, що послаблює кореляцію.

Аналіз кореляції у фолікулярну фазу між рівнем ОТ та естрадіолу в групі 3 показав сильну негативну кореляцію ($r_s = -0,594$, $p < 0,001$) та помірний негативний зв'язок між рівнем депресії та естрадіолом ($r_s = -0,486$, $p < 0,002$), що свідчить про

тенденцію до зниження рівня естрадіолу зі збільшенням рівня тривожності та депресії.

Фолікулярна фаза менструального циклу



Лютеїнова фаза менструального циклу

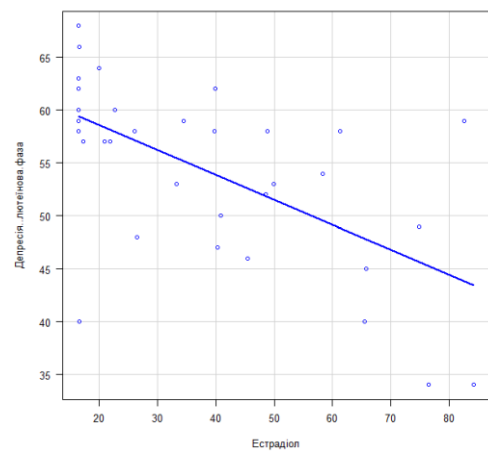
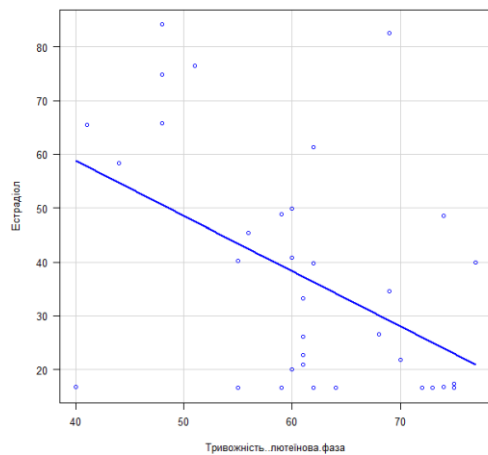


Рис. 3.4А Кореляція між рівнем особистісної тривожності та естрадіолу в групі 3.

Рис. 3.4Б Кореляція між рівнем депресії та естрадіолу у групі 3.

У лютеїнову фазу для естрадіолу виявлено помірний негативний зв'язок із рівнем особистісної тривожності ($r_s = -0,448$, $p = 0,006$) та сильну негативну кореляцію з рівнем депресії ($r_s = -0,651$, $p < 0,001$) (**рис. 3.4А та рис. 3.4Б**). Таким чином, можна припустити, що у групі 3 на рівень естрадіолу впливають як ОТ, так і депресія, проте депресія має більш виражений вплив.

На **рис. 3.5А та рис. 3.5Б** представлена кореляція між рівнем ОТ та прогестерону в групі 2, яка відповідає помірній позитивній кореляції у

фолікулярну ($r_s = 0,482$, $p=0,005$) та лютеїнову ($r_s = 0,412$, $p=0,019$) фази менструального циклу.

При підвищеному рівні тривожності активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі призводить до збільшення секреції кортизолу та, опосередковано, прогестерону, який слугує попередником кортизолу. Помірна позитивна кореляція може свідчити про те, що у жінок із підвищеною тривожністю активуються механізми компенсації стресу, що проявляється у збільшенні рівня прогестерону.

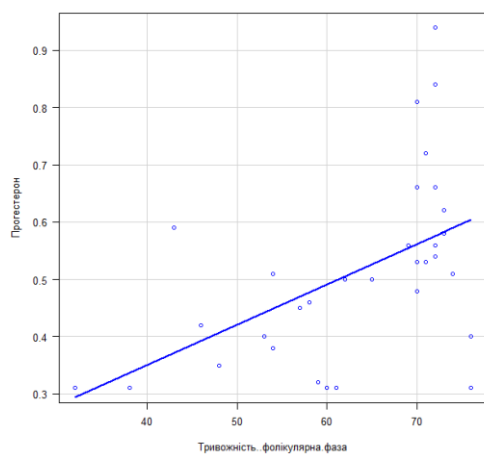


Рис. 3.5А Кореляція між рівнем особистісної тривожності та прогестероном у групі 2 у фолікулярну фазу.

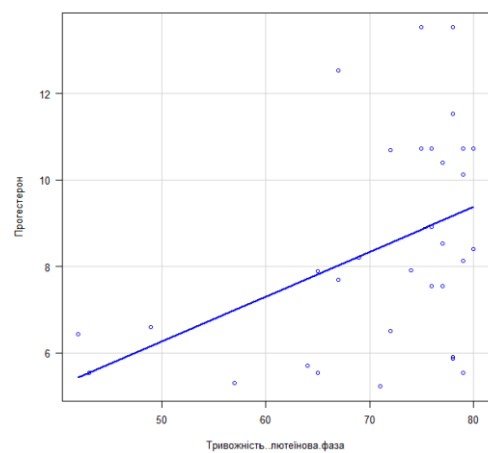
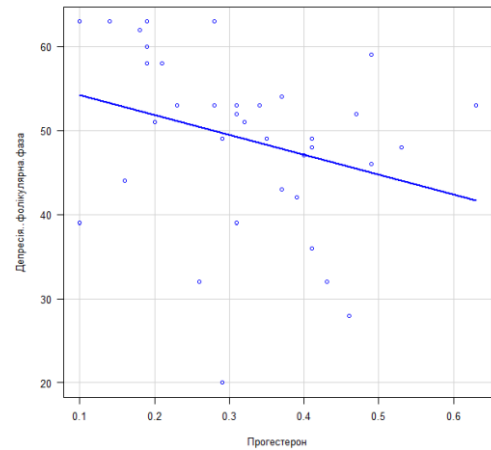
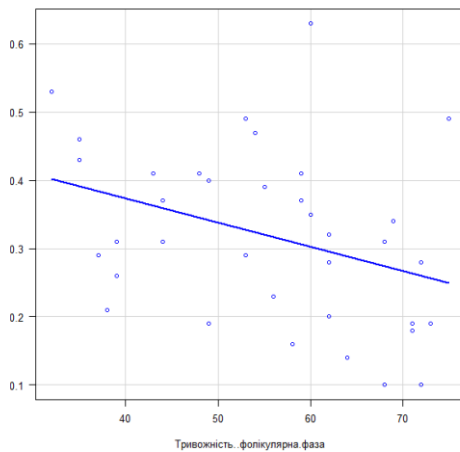


Рис. 3.5Б Кореляція між рівнем особистісної тривожності та прогестерону у групі 2 у лютеїнову фазу.

У жінок з підвищеним рівнем тривожності механізми компенсації, що виявляються у збільшенні прогестерону, можуть бути важливими для підтримки емоційної рівноваги.

Фолікулярна фаза менструального циклу



Лютеїнова фаза менструального циклу

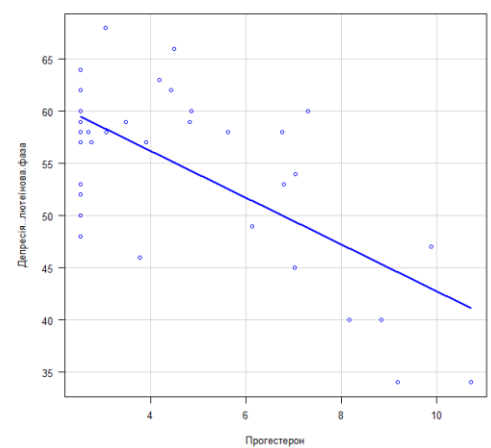
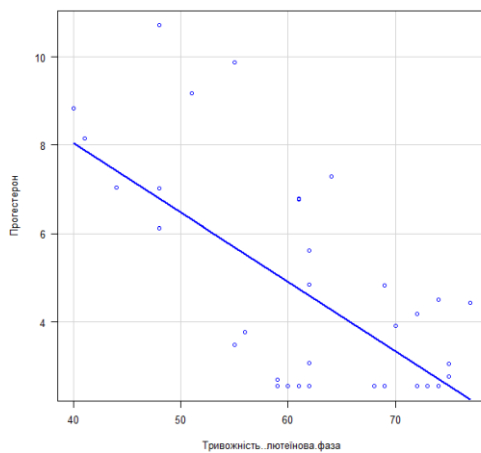


Рис. 3.6А Кореляція між рівнем тривожності і прогестерона в групі 3.

Рис. 3.6Б Кореляція між рівнем депресії і прогестерона в групі 3.

В фолікулярну фазу в групі 3 кореляція між рівнем ОТ та прогестероном ($r_s = -0,398$, $p = 0,016$), депресії та прогестероном ($r_s = -0,384$, $p = 0,021$) відповідала помірній негативній кореляції. У лютеїнову фазу в групі 3 кореляція між рівнем тривожності та прогестероном ($r_s = -0,449$, $p = 0,006$), депресії та прогестероном ($r_s = -0,405$, $p = 0,014$) також відповідала помірній негативній кореляції (**рис. 3.6А і рис. 3.6Б**).

На **рис. 3.7А і рис. 3.7Б** продемонстровано кореляцію між рівнем ОТ та кортизолом у групі 2, яка відповідає сильній позитивній кореляції у фолікулярну

($r_s = 0,642$, $p < 0,001$) і лютеїнову ($r_s = 0,633$, $p < 0,001$) фази менструального циклу.

У фолікулярну фазу менструального циклу рівень кортизолу в крові може бути відносно стабільним, але у жінок із високим рівнем тривожності спостерігається його значне підвищення через постійну активацію ГГН осі.

У лютеїнову фазу фізіологічно підвищується рівень прогестерону, який має модулюючий ефект на ГГН-вісь і може знижувати реакцію на стрес. Однак у жінок із високим рівнем тривожності цей компенсаторний механізм може бути ослабленим, що підтримує високий рівень кортизолу.

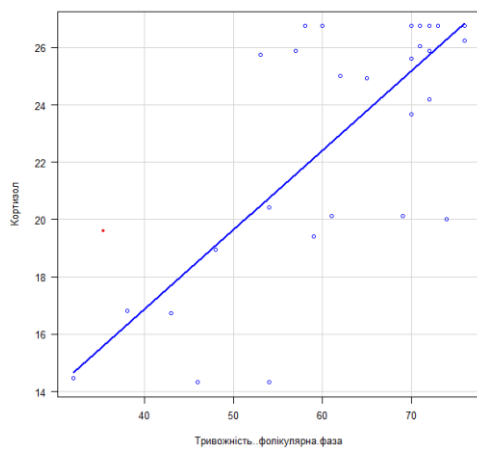


Рис. 3.7А Кореляція між рівнем тривожності та кортизолу у групі 2 у фолікулярну фазу

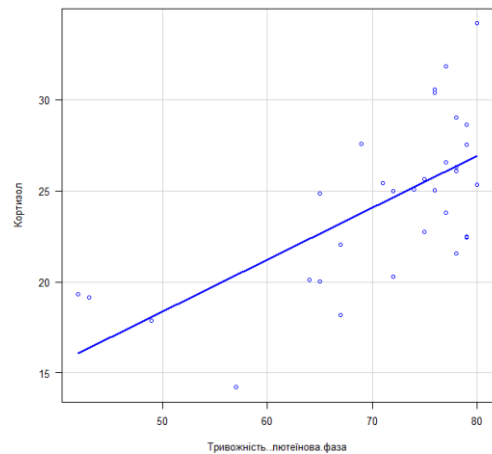
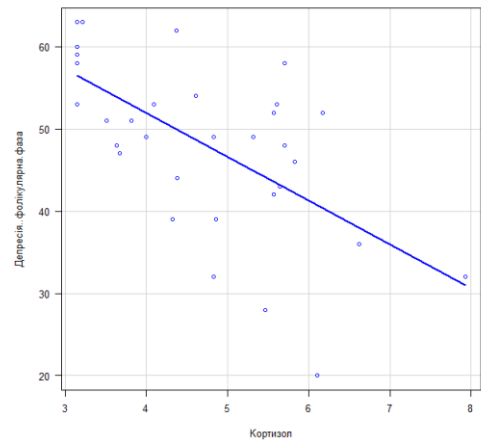
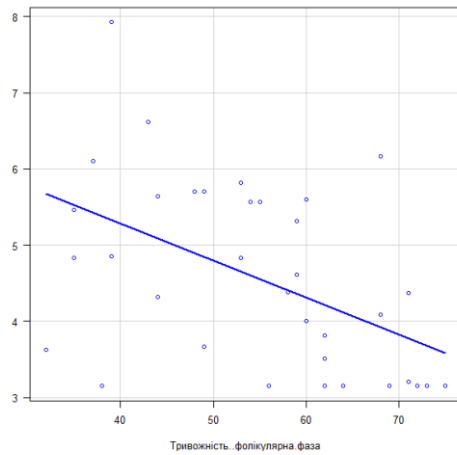


Рис. 3.7Б Кореляція між рівнем тривожності та кортизолу у групі 2 у лютеїнову фазу

Дослідження кореляції у фолікулярну фазу менструального циклу між рівнем ОТ та рівнем кортизолу в групі 3 виявило помірну негативну кореляцію ($r_s = -0,533$, $p < 0,001$) і сильний негативний зв'язок між рівнем депресії та кортизолом ($r_s = -0,644$, $p < 0,0001$).

Фолікулярна фаза менструального циклу



Лютеїнова фаза менструального циклу

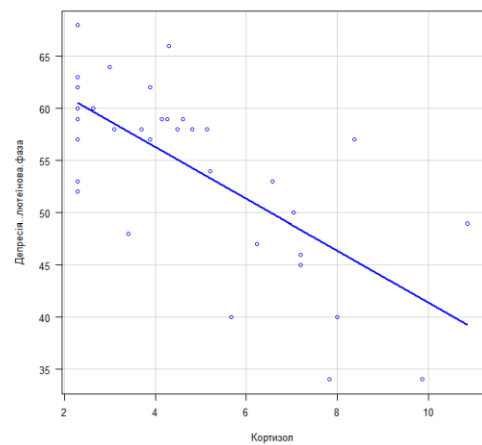
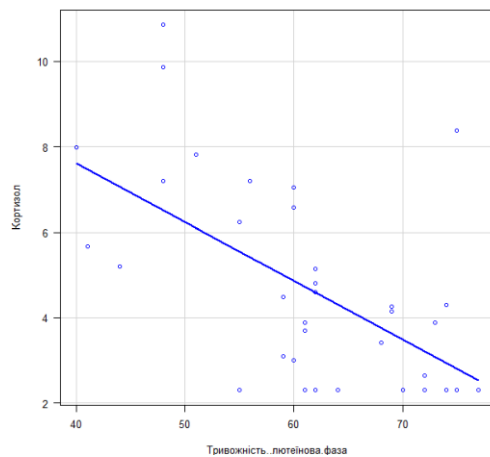


Рис. 3.8А Кореляція між рівнем тривожності та кортизолу у групі 3.

Рис. 3.8Б Кореляція між рівнем депресії та кортизолу у групі 3.

У лютеїнову фазу для кортизолу виявлено сильний негативний зв'язок із рівнем особистісної тривожності ($r_s = -0,561$, $p = 0,0003$) і сильний негативний зв'язок із рівнем депресії ($r_s = -0,674$, $p < 0,0001$) (**рис. 3.8А та рис. 3.8Б**). Таким чином, у групі 3 спостерігається тенденція до зниження рівня кортизолу за умов високого рівня ОТ та вираженої депресії.

Це також може бути пов'язано з тривалою гіперактивацією ГГН осі, яка призводить до її виснаження, що часто спостерігається у пацієнтів із хронічною тривожністю та депресією. Зниження рівня кортизолу може свідчити про виснаження резервів наднирників або адаптивне пригнічення активності ГГН осі на фоні хронічного стресу.

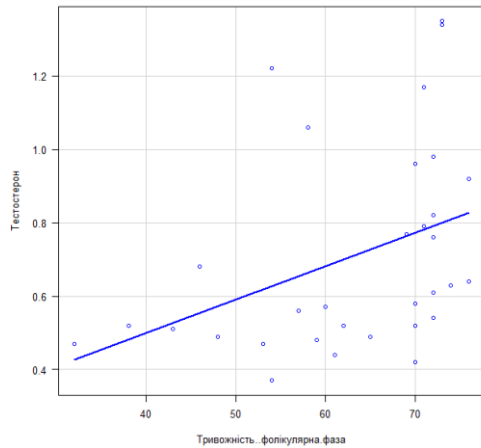


Рис. 3.9А Кореляція між рівнем особистісної тривожності та тестостерону у групі 2 у фолікулярну фазу

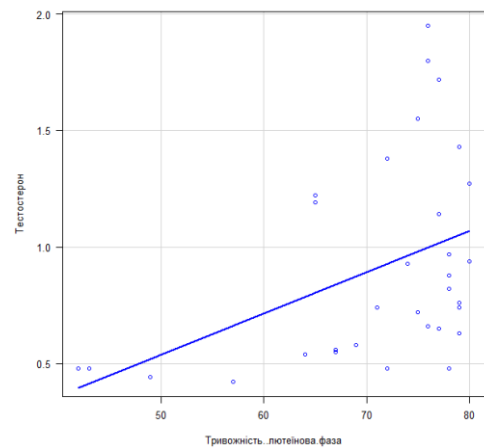


Рис. 3.9Б Кореляція між рівнем особистісної тривожності та тестостерону у групі 2 у лютеїнову фазу

Аналіз кореляції рівня тестостерону та ОТ у групі 2 (**рис. 3.9А та рис. 3.9Б**) показав помірний позитивний зв'язок у фолікулярну ($r_s = 0,528$, $p = 0,0019$) та лютеїнову ($r_s = 0,452$, $p = 0,0094$) фази менструального циклу.

Такий зв'язок у фолікулярну фазу може відображати активацію наднирників у відповідь на тривожність. Це пояснюється тим, що за умов хронічної або високої тривожності наднирники продукують більше стероїдних гормонів, зокрема тестостерону.

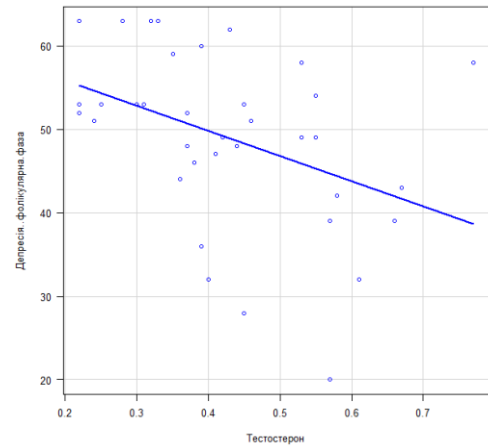
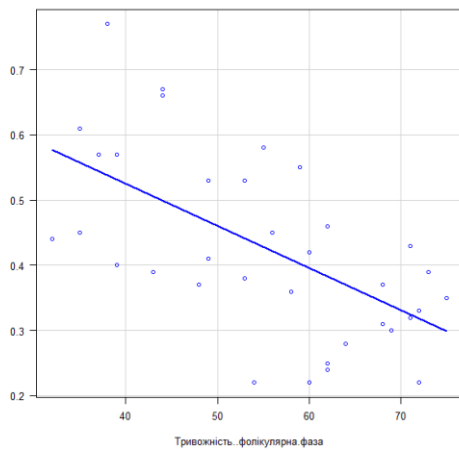
Підвищений рівень тестостерону може виконувати компенсаторну роль, оскільки він асоціюється з вищою стресостійкістю та агресивною реакцією на стресові стимули.

У лютеїнову фазу основним джерелом тестостерону стають яєчники. Однак активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі зберігається у жінок із високим рівнем ОТ, що пояснює помірний позитивний зв'язок. При цьому у лютеїнову фазу прогестерон стає домінуючим гормоном, який може частково нейтралізувати вплив тестостерону на психоемоційний стан, що пояснює зниження сили кореляції.

Аналіз кореляції у фолікулярну фазу між рівнем ОТ та рівнем тестостерону у групі 3 виявив сильну негативну кореляцію ($r_s = -0,616$, $p = 0,0003$) та помірний негативний зв'язок між рівнем депресії та тестостероном ($r_s = -0,481$, $p = 0,003$).

У лютеїнову фазу для тестостерону виявлено помірний негативний зв'язок із рівнем ОТ ($r_s = -0,536$, $p = 0,0007$) та помірний негативний зв'язок із рівнем депресії ($r_s = -0,144$, $p = 0,0121$) (**рис. 3.10А та рис. 3.10Б**).

Фолікулярна фаза менструального циклу



Лютеїнова фаза менструального циклу

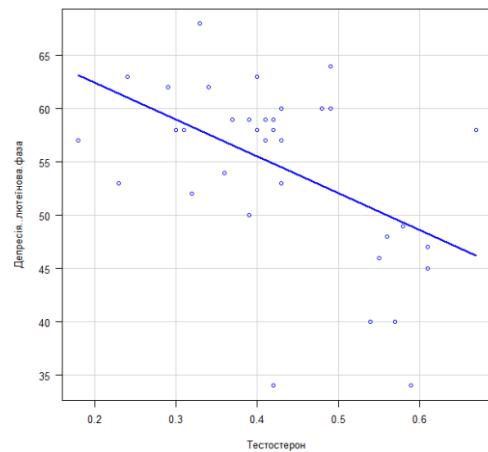
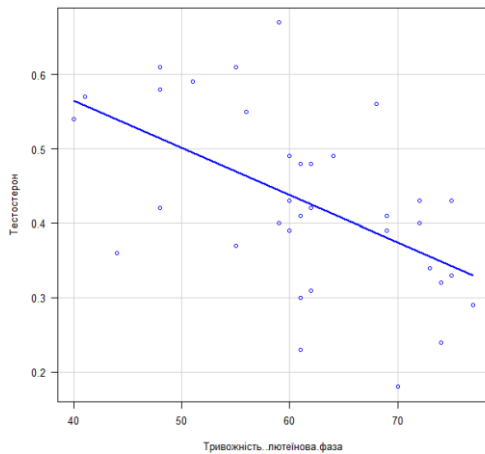


Рис. 3.10А Кореляція між рівнем особистісної тривожності та тестостерону у групі 3.

Рис. 3.10Б Кореляція між рівнем депресії та тестостерону у групі 3.

Таким чином, у групі 3 можна спостерігати зниження рівня тестостерону за умов високого рівня ОТ та вираженої депресії.

Аналіз кореляції між рівнем мелатоніну та ОТ у групі 2 (рис. 3.11А та рис. 3.11Б) виявив помірний негативний зв'язок у фолікулярну фазу ($r_s = -0,422$, $p = 0,016$) та у лютеїнову фазу ($r_s = -0,484$, $p = 0,005$) менструального циклу.

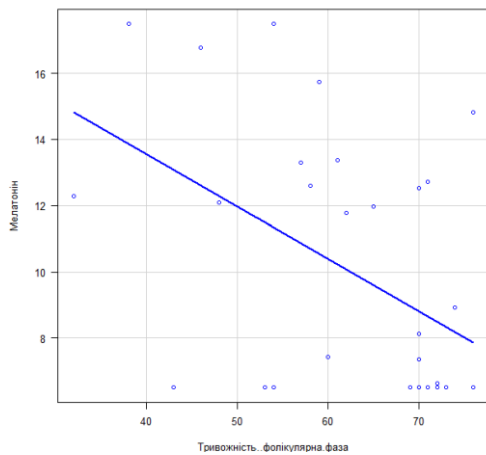


Рис. 3.11А Кореляція між рівнем особистісної тривожності та мелатоніном у групі 2 у фолікулярну фазу

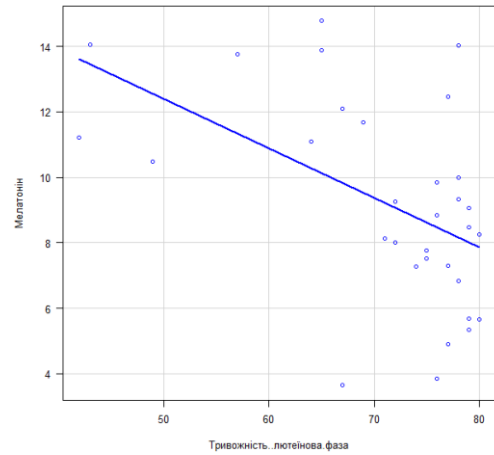


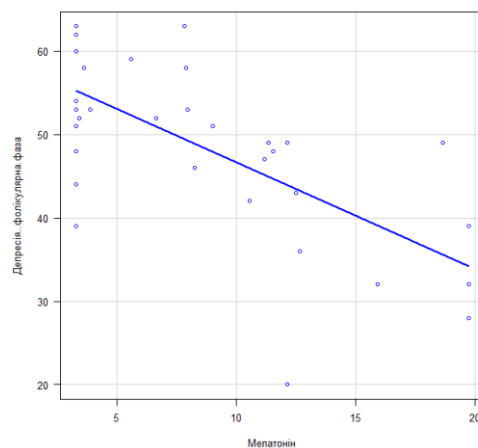
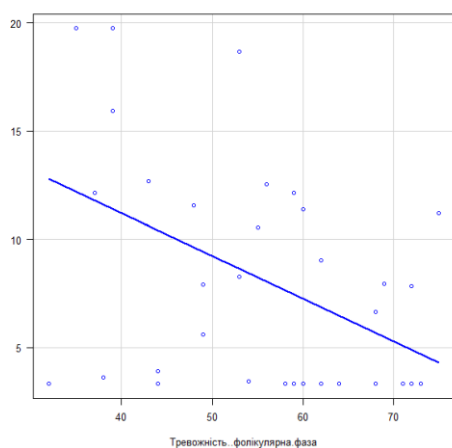
Рис. 3.11Б Кореляція між рівнем особистісної тривожності та мелатоніном у групі 2 у лютеїнову фазу.

У нормі у фолікулярну фазу рівень мелатоніну може залишатися відносно стабільним, однак підвищений кортизол, характерний для станів тривожності, може порушувати циркадні ритми, що призводить до зниження рівня мелатоніну навіть у фізіологічно активні періоди його секреції. Помірний негативний зв'язок свідчить про те, що чим вищий рівень ОТ, тим нижчий рівень мелатоніну, що підкреслює вплив тривожності на регуляцію сну, відновлювальних процесів та емоційного стану.

У лютеїнову фазу рівень прогестерону підвищується, що може мати певний седативний ефект, проте за високого рівня тривожності цей ефект компенсується триваючим порушенням циркадних ритмів через зниження мелатоніну. Крім того, ця фаза характеризується вищою активністю нейроендокринної системи, і у жінок із підвищеною тривожністю це може супроводжуватися ще більш вираженим зниженням рівня мелатоніну.

Аналіз кореляції у фолікулярну фазу менструального циклу між рівнем ОТ та концентрацією мелатоніну у групі 3 виявив помірний негативний зв'язок ($r_s = -0,476$, $p = 0,0033$) та сильний негативний зв'язок між рівнем депресії та мелатоніном ($r_s = -0,557$, $p < 0,0001$).

Фолікулярная фаза менструального циклу



Лютеїновая фаза менструального циклу

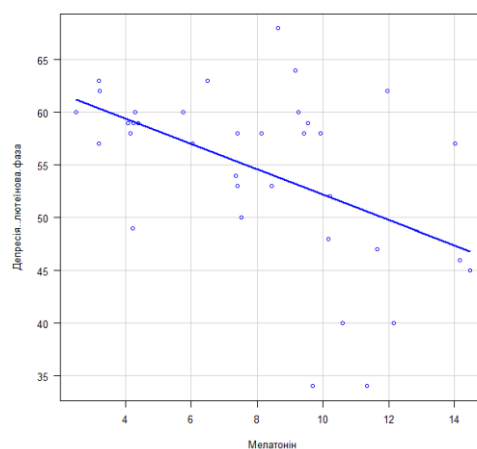
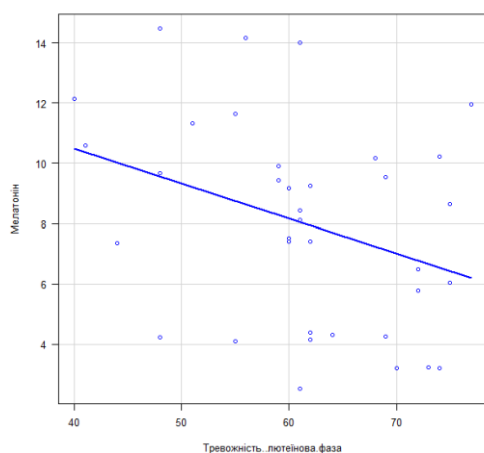


Рис. 3.12А Кореляція між рівнем особистісної тривожності та мелатоніном у групі 3.

Рис. 3.12Б Кореляція між рівнем депресії та мелатоніном у групі 3.

У лютеїнову фазу виявлено слабкий негативний зв'язок між рівнем мелатоніну та ОТ ($r_s = -0,353$, $p = 0,0349$) та сильний негативний зв'язок між мелатоніном і депресією ($r_s = -0,515$, $p = 0,0013$) (рис. 3.12А і рис. 3.12Б). Таким чином, у групі 3 спостерігається тенденція до зниження рівня мелатоніну за

високого рівня ОТ, особливо виражена у випадках депресії. Це можна пояснити тим, що депресія часто супроводжується значними порушеннями циркадних ритмів і зниженням функції епіфіза.

У доопераційному періоді у жінок, яким планувалася аугментаційна мамопластика, виявлено зв'язок між високим рівнем особистісної тривожності, депресії та багаторівневими змінами гормонального профілю, що свідчать про пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі в умовах хронічного стресу.

Виявлені кореляційні зв'язки між рівнями тривожності, депресії та гормонів підтверджують фазозалежний характер гормональних змін при стресі.

Рівень мелатоніну знижується у пацієток із вираженими тривожно-депресивними станами, що викликає порушення циркадних ритмів.

Аналіз взаємозв'язків між психоемоційними станами та гормональним фоном підтвердив необхідність індивідуального підходу до пацієток із різним ступенем вираженості тривожності та депресії, включаючи оцінку нейроендокринних показників у програму передопераційної підготовки.

Ступінь вираженості гормональних змін у жінок із підвищеним рівнем тривожності та депресії свідчить про необхідність проведення медикаментозної корекції з метою нормалізації гормонального фону перед оперативним втручанням для покращення умов загоєння хірургічної рани та зниження ризику післяопераційних ускладнень.

Результати досліджень, представлені у розділі 3, опубліковано у роботах:

1. Бебих ОР, Іванько ОВ. Взаємозв'язок психоемоційного стану та гормонального профілю у жінок, яким планується протезування молочних залоз. Харківська хірургічна школа. 2025;5(134):56–63. [doi:10.37699/2308-7005.5.2025.09](https://doi.org/10.37699/2308-7005.5.2025.09).

2. Бебих ОР, Іванько ОВ. Доопераційна підготовка жінок: роль емоційно-психологічної та гормональної корекції у профілактиці формування післяопераційних рубців. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2025;3(81). [doi:10.5281/zenodo.15648750](https://doi.org/10.5281/zenodo.15648750).

РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

II ЕТАПУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Підвищена частота незадоволеності пацієнток віддаленими результатами аугментаційної маммопластики, а також висока імовірність формування патологічних рубців (гіпертрофічних і келоїдних) визначають необхідність пошуку нових профілактичних підходів. У більшості випадків покращити властивості вже сформованого рубця є вкрай складним або навіть неможливим завданням, тому основну увагу слід приділяти саме попередженню надмірної проліферації сполучної тканини на етапі загоєння.

Вирішення цієї проблеми потребує комплексного підходу, який включає не лише технічне вдосконалення хірургічних методик, але й врахування психоемоційних, гормональних та метаболічних чинників, здатних впливати на репаративні процеси. Саме тому в межах нашого дослідження було запропоновано багатокomпонентну доопераційну підготовку, спрямовану на корекцію психоемоційного стану, нормалізацію гормонального профілю та оптимізацію фізіологічних умов для адекватного формування рубцевої тканини.

Другий етап роботи став логічним продовженням попереднього й був присвячений оцінці ефективності проведених профілактичних заходів. На цьому етапі дослідження здійснювалась динамічна оцінка рівня особистісної та ситуативної тривожності, наявності депресивних проявів, а також визначення змін у гормональному статусі жінок після застосування комплексної доопераційної корекції. Цей етап роботи став логічним продовженням першого етапу дослідження.

У **таблицях 4.1 і 4.2** представлені дані психоемоційного стану жінок та гормонального профілю пацієнток після багатокomпонентної доопераційної підготовки.

Таблиця 4.1

Оцінка психоемоційного стану жінок після доопераційної підготовки

Ознаки	Оцінка в балах	Me (QI - QIII)		p
		Підгрупа 2А (n=58)	Підгрупа 2Б (n=67)	
Особистісна тривожність	20 - 30 балів - низький рівень 31 - 45 балів - середній рівень 46 - 80 балів - високий рівень	54 [50;62]	58 [53;68]	0,064
Ситуативна тривожність	20 - 30 балів; низький рівень 31 - 45 балів - середній рівень 46 - 80 балів - високий рівень	61 [52;69]	59 [52;68]	0,118
Депресія	0 - 9 балів - відсутні або мінімальні прояви 10-18 балів - легка 19-29 балів - помірна 30-63 бали - важка	8 [6;13] ²	40 [32;47] ¹	<0,001
Примітка:	¹ - значення середніх статистично відрізняється від підгрупи 2А на рівні значущості $p < 0,05$; ² - значення середніх статистично відрізняється від підгрупи 2Б на рівні значущості $p < 0,05$.			

Результати проведених досліджень показали, що початковий рівень ситуативної тривожності не відрізнявся від рівня після передопераційної підготовки як у підгрупі 2А ($p=0,925$), так і у підгрупі 2Б ($p=0,531$). Це свідчить про те, що короткочасна емоційна реакція на хірургічне втручання не зазнала

суттєвих змін у результаті проведених заходів. Також не було встановлено статистично значущої різниці між підгрупами 2А та 2Б за показником ситуативної тривожності після завершення підготовчого етапу ($p=0,118$), що підтверджує відносну стабільність реактивного компоненту емоційного стану в обох групах.

Разом з тим виявлено позитивну динаміку особистісної тривожності, яка відображає глибинний, більш стійкий рівень емоційного напруження. Медіана показника у підгрупі 2А знизилася в 1,32 раза (на 32%), а міжквартильне відхилення (Interquartile Deviation, IQD) зменшилось у 1,25 раза, що свідчить не лише про зниження загального рівня тривожності, але й про зменшення варіабельності емоційних реакцій серед пацієнток цієї групи. У підгрупі 2Б медіана особистісної тривожності зменшилася в 1,10 раза (на 10,3%), тоді як IQD, навпаки, зріс у 1,15 раза (на 13,3%), що може свідчити про індивідуальні відмінності адаптаційних реакцій на фоні вираженіших емоційних порушень.

Важливим є також спостереження щодо рівня депресії у пацієнток із більш вираженим психоемоційним дисбалансом (підгрупа 2Б): медіана показника знизилася в 1,2 раза (на 20%), що вказує на ефективність комплексної передопераційної підготовки. Незначне зменшення міжквартильного відхилення (на 6,7%) свідчить про відносну стабільність реакції всередині групи та рівномірне покращення емоційного стану.

Отримані результати підтверджують доцільність застосування багатокомпонентної передопераційної корекції для нормалізації психоемоційного фону жінок, оскільки саме рівень особистісної тривожності та депресивних проявів є ключовими предикторами несприятливого перебігу адаптаційних процесів після оперативного втручання.

Динаміка рівня гормонів до та після комплексної доопераційної підготовки наведена у додатку 3 (табл. 4.2).

У підгрупі 2А рівень кортизолу спочатку перевищував референтні значення, після передопераційної підготовки медіана рівня кортизолу зменшилася в 1,08 раза (на 7,7%), а міжквартильний розмах (IQD) зменшився в

1,18 раза (на 15,1%), що свідчить про зниження варіабельності рівня кортизолу в групі, можливо, завдяки стабілізуючому ефекту проведеної комплексної терапії на рівень стресу.

У підгрупі 2Б медіана кортизолу збільшилася в 1,1 раза (на 9,6%), а IQD зріс в 1,06 раза (на 6%), що може свідчити про активацію компенсаторних механізмів у пацієток із початково низьким рівнем кортизолу.

Початковий рівень пролактину в підгрупі 2А перевищував референтні значення (медіана та QI перевищували верхню межу норми в 1,79 та 1,49 раза відповідно). Після передопераційної корекції медіана знизилася в 1,46 раза (на 31,4%), а IQD зменшився в 1,83 раза, що вказує на суттєве зменшення варіабельності рівня пролактину. Проте медіана залишалася вище верхньої межі норми на 22,61%.

У підгрупі 2Б медіана рівня пролактину знизилася в 1,2 раза (на 16,7%), а IQD зріс в 1,1 раза, що відображає підвищення варіабельності реакції на передопераційну підготовку серед пацієток із депресією.

Медіана рівня прогестерону в підгрупі 2А збільшилася в 1,53 раза (на 53%), а IQD залишився незмінним, що відображає рівномірне збільшення рівня прогестерону в групі. Медіана рівня прогестерону із нижньої межі наблизилася до середнього показника референтних значень, що свідчить про покращення гормонального профілю.

У підгрупі 2Б медіана рівня прогестерону підвищилася в 1,42 раза (на 42%). IQD зріс в 1,67 раза, що відображає ширший діапазон реакцій на передопераційну підготовку серед пацієток із депресією. Попри збільшення медіани після терапії, рівень прогестерону в підгрупі 2Б залишався на нижній межі референтних значень, що може свідчити про часткове відновлення гормонального профілю у цих пацієток.

Медіана рівня естрадіолу в підгрупі 2А зросла в 1,44 раза (на 44,3%), IQD змінився незначно, зменшившись на 1,66%. Це вказує на стабільне покращення рівня естрадіолу в групі при мінімальних змінах варіабельності.

У підгрупі 2Б медіана рівня естрадіолу збільшилася в 1,51 раза (на 51%), IQD зріс в 1,69 раза, що відображає зростання варіабельності реакції на передопераційну підготовку серед пацієнток із депресією. Незважаючи на позитивну динаміку, медіана рівня естрадіолу в підгрупі 2Б після доопераційної корекції залишалася ближчою до нижньої межі референтних значень.

Медіана рівня тестостерону в підгрупі 2А знизилася в 1,07 раза (на 6,3%). IQD залишався незмінним, що свідчить про рівномірне зниження рівня тестостерону в групі.

У підгрупі 2Б початковий рівень тестостерону та QI були нижчими за нижню межу норми. Після доопераційної корекції медіана збільшилася в 1,18 раза (на 17,9%), досягнувши нижньої межі референтних значень, при цьому QI залишався нижчим за норму. Показник IQD залишався стабільним, що свідчить про рівномірне збільшення рівня тестостерону у пацієнток із депресією.

Початковий рівень мелатоніну в підгрупі 2А був нижчим за норму (медіана та QI були нижче нижньої межі референтних значень). Після передопераційної підготовки медіана рівня мелатоніну збільшилася в 3,22 раза, а IQD зріс в 2,12 раза, що вказує на зростання варіабельності рівня мелатоніну після корекції.

У підгрупі 2Б початковий рівень мелатоніну також був нижчим за норму (медіана та QI були нижчими, а QIII на рівні нижньої межі референтних значень). Після корекції медіана рівня мелатоніну підвищилася в 1,54 раза (на 53,5%), IQD зріс в 1,96 раза. Після передопераційної підготовки медіана рівня мелатоніну та QI у підгрупі 2Б досягли референтних значень, але залишалися ближчими до нижньої межі діапазону, що може свідчити про часткове відновлення гормонального балансу.

На **рисунку 4.1** продемонстровано частоту виникнення патологічних рубців у групі 1 та групі 2. У групі 1 частота формування патологічної рубцевої тканини становила $31,7\% \pm 4,25$ (95% ДІ [23,5;40,8]). Отримані результати свідчать про те, що майже третина пацієнтів стикається з патологічним рубцюванням, що підкреслює клінічну значущість проблеми та необхідність розробки превентивних заходів і оптимізації перед- та післяопераційного

ведення пацієнтів для зниження ймовірності формування патологічної рубцевої тканини.

У групі 2, де проводилася передопераційна підготовка, частота виникнення патологічних рубців була нижчою, ніж у групі 1 ($p=0,036$) і становила $19,2\% \pm 3,52\%$ (95% ДІ [12,7%;27,2%]), що свідчить про ефект доопераційної підготовки. Зниження частоти патологічних рубців у 1,5 раза підкреслює клінічну значущість проведених заходів.

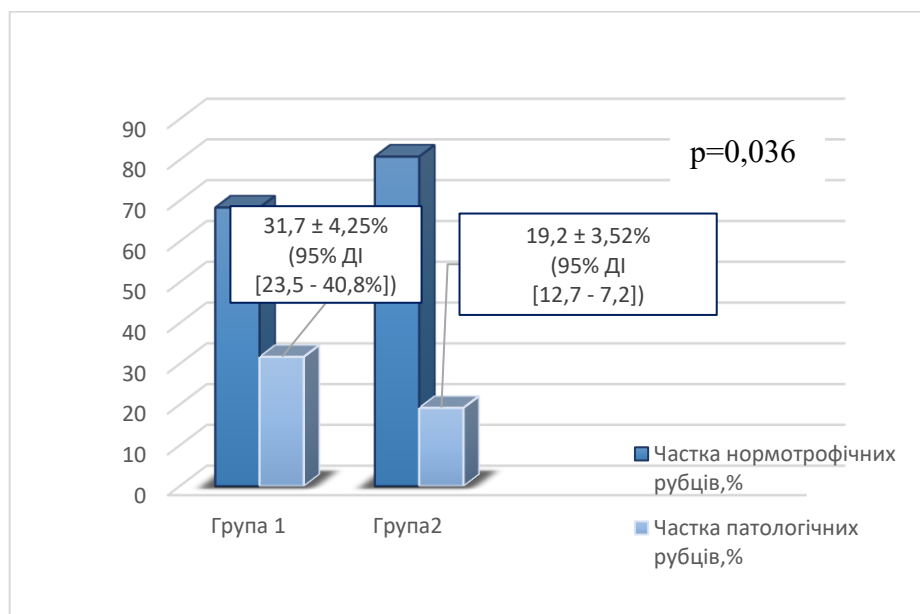


Рис. 4.1 Частота виникнення патологічних рубців у групі 1 і групі 2.

Аналіз різниці у частоті формування патологічних рубців після операції між групою 1 та групою 2 показав статистично значуще перевищення у групі 1. Різниця пропорцій склала $\Delta=12,5\%$ (95% ДІ [1,7%;23,3%]). Отримані дані свідчать про статистично значущу різницю між групами, що підкреслює вплив факторів, пов'язаних із проведеним лікуванням або передопераційною підготовкою, на частоту патологічного рубцювання.

Оцінка показника співвідношення шансів (OR - Odds Ratio) показала, що частота формування патологічної рубцевої тканини була значно вищою у групі 1 порівняно з групою 2. Співвідношення шансів склало $OR=1,94$ (95% ДІ [1,04; 3,69]), $p=0,028$. Це вказує на майже двократне підвищення ймовірності

патологічного рубцювання у групі 1. Отримані дані підтверджують важливість передопераційної підготовки, яка проводилася у групі 2, для зниження частоти патологічних рубців.

Клінічний розподіл рубців у досліджуваних групах представлений на рисунках 4.2, 4.3 та 4.4 у вигляді діаграм.

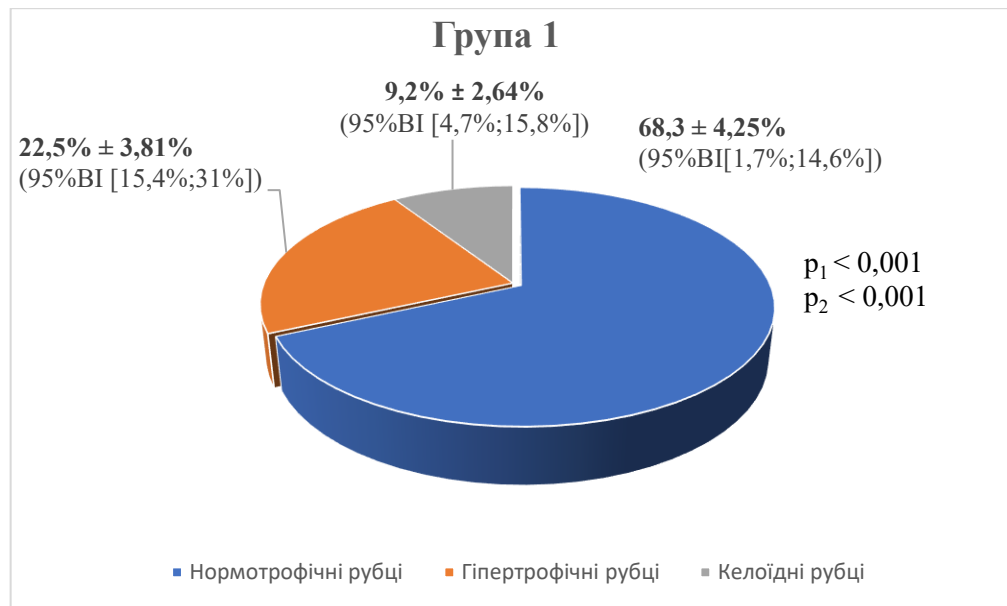


Рис. 4.2 Клінічний розподіл рубців у групі 1.

Порівняння даних показує, що у підгрупах 2А та 2Б кількість гіпертрофічних рубців зменшилася у 2,16 разу порівняно з групою 1. Кількість келоїдних рубців зменшилася у підгрупі 2А у 1,07 разу, а у підгрупі 2Б - у 1,02 разу порівняно з групою 1. Водночас кількість нормотрофічних рубців зросла у підгрупі 2А у 1,19 разу, а у підгрупі 2Б - у 1,18 разу порівняно з групою 1.

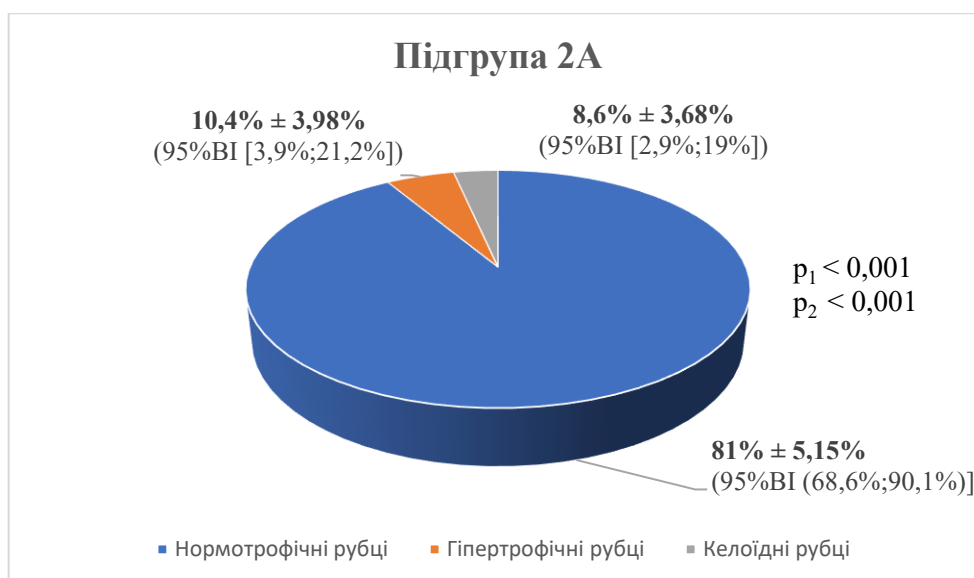


Рис. 4.3 Клінічний розподіл рубців у підгрупі 2А.

Ці дані підтверджують ефективність передопераційної підготовки, особливо в зниженні частки гіпертрофічних рубців, а також демонструють позитивну динаміку збільшення нормотрофічних рубців в обох підгрупах. Проте різниця у кількості келоїдних рубців менш виражена, особливо у підгрупі 2Б, що може бути пов'язано з більш високим рівнем психоемоційного стресу у пацієнток цієї групи.

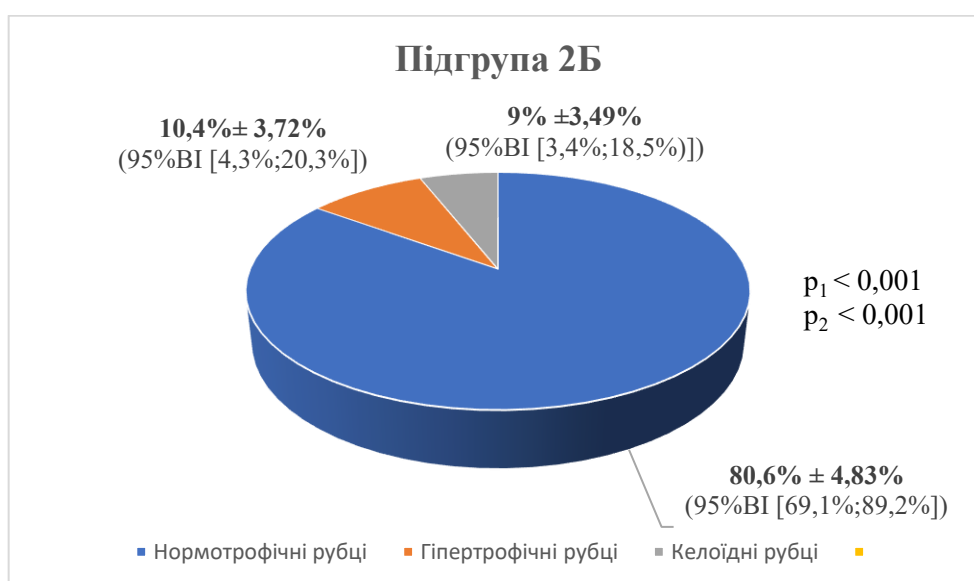


Рис.4.4 Клінічний розподіл рубців у підгрупі 2Б.

Для клінічної оцінки рубцевої тканини використовували ту частину шкали POSAS 3.0, яка відповідає за об'єктивну оцінку.

Клінічна оцінка нормотрофічних рубців показала статистичну різницю за всіма показниками між досліджуваними групами ($p < 0,001$). Водночас значущої різниці між підгрупою 2А та підгрупою 2Б не було за васкуляризацією ($p > 0,05$), еластичністю ($p > 0,05$), площею поверхні рубця ($p > 0,05$) та загальним показником рубця ($p > 0,05$).

Клінічна оцінка патологічних рубців продемонструвала їх відмінності від нормотрофічних рубців за всіма ознаками ($p < 0,001$) **додаток 3 (табл. 4.3)**.

Проведення персоналізованої передопераційної підготовки перед аугментаційною мамопластикой призвело до достовірних змін рівня особистісної тривожності в підгрупах 2А і 2Б, що підтверджує ефективність психоемоційної корекції у жінок із вираженою тривогою та депресією.

Нормалізація або часткова компенсація гормонального дисбалансу у пацієнток після передопераційної підготовки демонструє взаємозв'язок між рівнем стресу та гормональною регуляцією.

Доопераційна підготовка сприяла зниженню частоти формування патологічної рубцевої тканини та покращенню клінічних характеристик рубців.

Результати досліджень, представлені у розділі 4, опубліковано у роботах:

1. Бебих ОР, Іванько ОВ. Аугментаційна мамопластика: вплив комплексної доопераційної підготовки на властивості рубцевої тканини. Вісник морської медицини. 2025;3(108):147–156. [doi:10.5281/zenodo.17313078](https://doi.org/10.5281/zenodo.17313078).

УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Процес загоєння ран є складним і тонко регульованим фізіологічним процесом. На сьогоднішній день залежність якості рубцевої тканини від особливостей перебігу ранового процесу не викликає сумнівів, однак причинно-наслідкові взаємозв'язки між етіологією, перебігом ранового процесу та його кінцевим результатом досі викликають низку питань. Особливо гостро проблема фізіологічного загоєння хірургічної рани постає в естетичній хірургії, зокрема під час операцій зі збільшення молочних залоз із використанням силіконових імплантів. Кожен пластичний хірург усвідомлює всю складність і глибину цієї проблеми.

Накопичений нами клінічний матеріал, вивчення сучасної літератури та результати власних досліджень дозволили виявити низку закономірностей між психоемоційним станом жінок, їх гормональним фоном і частотою формування патологічної рубцевої тканини.

Нами була висунута гіпотеза про те, що існує взаємозв'язок між психоемоційним станом жінок, їх гормональним фоном і процесом загоєння хірургічної рани після аугментаційної мамопластики.

Жінки, які планують естетичну операцію зі збільшення молочних залоз, перебувають у стані хронічного стресу через низку об'єктивних і суб'єктивних причин.

До об'єктивних причин можна віднести фактори, пов'язані із соціальним і культурним тиском. Сучасні стандарти краси, пропаговані засобами масової інформації, створюють у жінок високий рівень вимог до зовнішнього вигляду, що посилює відчуття невідповідності й може стати тригером для незадоволення своїм тілом. Фінансові аспекти підготовки до операції також можуть стати джерелом тривожності, особливо за умов обмежених ресурсів, які вимагають довгострокового планування та відмови від інших життєво важливих витрат [185,186].

Суб'єктивні причини включають низьку самооцінку, зумовлену негативним сприйняттям власної зовнішності. Дисморфофобічні розлади, навіть

у легкій формі, посилюють почуття невпевненості в собі та створюють постійне емоційне напруження. Додатково страх перед можливими ускладненнями операції та невдалими результатами підвищує тривожність, особливо у жінок із негативним досвідом хірургічних втручань в анамнезі. Важливим фактором є також сприйняття реакції оточення, включаючи думки близьких, колег і партнерів, що додатково посилює психоемоційну нестабільність.

Сучасні дослідження переконливо демонструють, що депресія та тривожні розлади у жінок тісно пов'язані зі змінами гормонального фону. Це вказує на складні та багатогранні механізми взаємодії між психоемоційним станом і ендокринною системою, де стресові та емоційні розлади можуть викликати значні відхилення у секреції ключових гормонів. Порушення рівня кортизолу, статевих гормонів (естрадіолу, прогестерону) [187,188], а також мелатоніну й катехоламінів посилюють фізіологічний дисбаланс, що може сприяти прогресуванню тривожності та депресії [189,190]. З іншого боку, гормональні зміни безпосередньо впливають на різні біологічні процеси, включаючи імунну відповідь, ангіогенез і регенерацію тканин, що пояснює їх зв'язок із погіршенням ранового процесу. Таким чином, психоемоційні та ендокринні порушення формують порочне коло, у якому один стан погіршує інший, створюючи значні перешкоди для відновлення організму.

Нами було запропоновано включити в програму планування операції багатокомпонентну персоналізовану доопераційну підготовку, яка передбачає психотерапевтичну підтримку, у тому числі використання медитативних практик, а також медикаментозної корекції гормонального стану при діагностиці його порушень для підвищення ефективності хірургічного лікування за рахунок мінімізації післяопераційних ускладнень, таких як гіпертрофічні і келоїдні рубці.

Ми поділили роботу на два етапи. Метою I етапу було виявлення можливих кореляційних зв'язків, які могли б підтвердити або спростувати гіпотезу про взаємодію між психоемоційним станом пацієнток та ендокринною системою.

Для вирішення поставлених завдань було досліджено 138 жінок, які за результатами анкетування були розподілені на три групи.

У групу 1 ($n = 35$) увійшли пацієнтки з відсутністю або низьким рівнем особистісної тривожності (до 30 балів за тестом Спілбергера) і без ознак депресивних розладів або з проявами від мінімального до легкого ступеня вираженості (менше 19 балів за шкалою Бека).

Групу 2 ($n = 49$) сформували пацієнтки із середнім або високим рівнем особистісної тривожності (понад 30 балів за тестом Спілбергера) без ознак депресії або з проявами від мінімального до легкого ступеня вираженості (до 19 балів за шкалою Бека).

У групу 3 ($n = 54$) були включені жінки з високим рівнем особистісної тривожності (понад 30 балів за тестом Спілбергера), що поєднувалася з депресією помірного або важкого ступеня (понад 19 балів за шкалою Бека).

Було встановлено, що жінки молодшого віку ($24,3 \pm 3,14$ року) частіше характеризуються відсутністю або низьким рівнем особистісної тривожності, а також відсутністю депресивних розладів або їхніми мінімальними проявами порівняно з жінками старшого віку ($31,23 \pm 5,16$ року у групі 2 і $35,42 \pm 4,91$ року у групі 3).

Жінки з високим рівнем особистісної тривожності у поєднанні з помірним або важким ступенем депресії частіше належать до старшої вікової категорії порівняно з жінками, у яких спостерігається середній або високий рівень особистісної тривожності без ознак депресії або з її мінімальними проявами ($p < 0,001$).

Цей факт можна пояснити тим, що з віком жінки досягають певного соціального статусу, який супроводжується більш вираженим впливом стресорних факторів, зумовлених професійною діяльністю, сімейними обов'язками, станом здоров'я чи соціально-економічними труднощами, що загалом формує передумови для розвитку хронічного стресу.

У віці 30–40 років віковій зміні зовнішності жінок, зокрема стан шкіри та тканин молочних залоз, посилюють соціальний тиск, пов'язаний із сучасними

уявленнями суспільства про зовнішній вигляд успішної особистості. Це негативно впливає на самооцінку та може спричиняти тривожно-депресивні розлади.

Окрім вищезазначеного, жінки старшого віку, як зрілі особистості, більш щиро та відкрито спілкуються на теми емоційних і психологічних труднощів, які супроводжують їхнє життя, що сприяє своєчаснішому виявленню психоемоційних проблем у цій віковій категорії.

У групі 2, куди увійшли жінки з високим рівнем тривожності, рівень особистісної тривожності був вищим у 1,21 раза у фолікулярну фазу та в 1,24 раза в лютеїнову фазу порівняно з групою 3, до якої були включені жінки з високим рівнем тривожності та депресії.

Наші дані узгоджуються з результатами попередніх досліджень, які демонструють зростання частоти тривожних і депресивних розладів у жінок віком 30-40 років [191,192]. Вікові зміни зовнішності та посилення соціального тиску щодо відповідності стандартам краси також сприяють підвищенню рівня тривожності та незадоволеності тілом у цій віковій групі [193,194]. Крім того, жінки старшого віку характеризуються більшою емоційною усвідомленістю та частіше відкрито повідомляють про психоемоційні труднощі.

Цей результат пояснюється тим, що у жінок, у яких діагностується ізольовано високий рівень тривожності без депресії, особистісна тривожність є більш вираженою в обох фазах менструального циклу. Це пов'язано з активацією симпатико-адреналової системи та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової вісі, посиленням секреції кортизолу та катехоламінів, які, у свою чергу, відіграють ключову роль у підтримці стресової реакції та підсилюють суб'єктивне сприйняття стресових факторів.

У групі 3, де у пацієнток поєднувалися високий рівень тривожності та виражена депресія, рівень особистісної тривожності був нижчим, що пояснюється наявністю депресивного компонента, який, на відміну від тривожності, характеризується дисрегуляцією нейромедіаторних систем (серотоніну та дофаміну), зниженням загального рівня психофізіологічної

активації та "виснаженням" адаптаційних механізмів нервової системи у відповідь на стрес. Це, у свою чергу, вплинуло на зниження показника вираженості тривожності порівняно з групою 2.

Отримані дані підкреслюють відмінності у психоемоційних реакціях між жінками з ізольованою тривожністю та тими, у яких поєднуються тривожно-депресивні стани. Це має важливе клінічне значення для планування передопераційної підготовки та реабілітаційних заходів.

Відсутність статистичної різниці в показниках рівня ситуативної тривожності між групами 2 і 3 як у фолікулярну ($p = 0,345$), так і в лютеїнову фазу ($p = 0,568$) може бути пов'язана, по-перше, з тим, що ситуативна тривожність, на відміну від особистісної, є відображенням короткочасної реакції на дію конкретних стресових факторів.

У дослідженні обидві групи жінок перебували в схожих умовах передопераційного періоду, таким чином, незалежно від наявності депресії, ситуативна тривожність визначається поточними зовнішніми обставинами, які викликають схожі емоційні реакції.

По-друге, ситуативна тривожність менш тісно пов'язана з глибинними змінами в гормональному фоні та психоемоційному стані, ніж особистісна тривожність. Це може пояснювати її стабільний рівень у жінок в обох групах, незважаючи на різницю в депресивному компоненті.

Крім того, ситуативна тривожність може бути адаптивною реакцією, що однаково виявляється в умовах підвищеного емоційного навантаження. У жінок з високою тривожністю (група 2) та у жінок з поєднанням тривожності та депресії (група 3) цей рівень може досягати свого "плато", де подальший вплив додаткових факторів, таких як депресія, стає менш значущим.

Незважаючи на відсутність статистичних відмінностей у ситуативній тривожності, можна припустити, що психологічне навантаження у двох групах різнитиметься. Пацієнтки з депресією можуть відчувати вищий ступінь внутрішньої нестабільності та складності у подоланні стресу, що підвищує ймовірність розвитку психосоматичних порушень у післяопераційному періоді.

Пацієнтки, які з меншою ймовірністю страждають від депресії, можуть, незважаючи на високий рівень тривожності, мати більше ресурсів для подолання стресу та адаптації до змін, пов'язаних з операцією. Водночас високий рівень особистісної тривожності в обох групах пацієнток робить їх більш уразливими до негативних психоемоційних і фізіологічних наслідків операції, що потребує комплексного підходу до передопераційної підготовки.

Таким чином, з клінічної точки зору важливо враховувати різницю між цими групами для формування персоналізованого підходу до передопераційної підготовки, метою якої є профілактика розвитку патологічних рубців після аугментаційної маммопластики.

Результати дослідження продемонстрували, що в передопераційному періоді доцільно орієнтуватися переважно на рівень особистісної тривожності, яка, на відміну від ситуативної тривожності, є більш інформативною для прогнозування потенційних ризиків та розробки персоналізованих заходів психоемоційної підтримки.

Доопераційне дослідження вихідного рівня вмісту гормонів у різні фази менструального циклу показало, що рівень пролактину в групі 1 знаходився в межах референтних значень (3,34–26,72) у фолікулярну ($20,53 \pm 5,92$) та лютеїнову ($19,06 \pm 4,75$) фази, що відповідає пацієнткам із нормальним психоемоційним станом і відсутністю тривожно-депресивних розладів. Подібні показники описані й у дослідженні Ben-Jonathan et al., де продемонстровано стабільну секрецію пролактину у здорових жінок без психоемоційних порушень [195,196].

У фолікулярну фазу менструального циклу його середні значення перевищували верхню межу референтних значень у групі 2 ($50,54 \pm 7,28$) у 1,89 раза та в групі 3 ($37,21 \pm 6,11$) у 1,9 раза, причому найвищі показники спостерігалися у групі 2 ($p < 0,001$). Підвищення пролактину при тривожності узгоджується з даними Jiang et al. (2021), які показали, що гострий та хронічний стрес стимулює гіпоталамо-гіпофізарну пролактинову відповідь [197]. Також огляд Bachelot & Binart (2023) підтверджує, що пролактин є одним із ключових

гормонів стрес-адаптації і закономірно підвищується при тривожних розладах [58,198].

Подібна динаміка вмісту пролактину була також виявлена у лютеїнову фазу менструального циклу в групі 2 ($47,56 \pm 7,91$) та групі 3 ($33,68 \pm 5,16$), що вказує на сталі відмінності між групами залежно від їхнього психоемоційного стану. Це відповідає даним систематичного огляду Hiller-Sturmhöfel & Bartke (2020), де підкреслено, що підвищений пролактин зберігається у жінок із генералізованою тривожністю незалежно від фази циклу [199].

Результати групи 1 вказують на збалансовану активність гіпоталамо-гіпофізарної системи. Це характерно для жінок із психологічною стабільністю, у яких відсутні значні психоемоційні порушення. У групі 2 результати можуть бути пов'язані з підвищеною активністю гіпоталамо-гіпофізарної системи в умовах хронічного стресу, зумовленого тривожністю. Пролактин підвищується у відповідь на психоемоційні навантаження і є гормоном, який бере активну участь в адаптивних реакціях організму, спрямованих на підтримку гомеостазу під час стресу, що підтверджено у дослідженнях Aguilera et al. та Biondi & Picardi (2020), де пролактин розглядається як гормон стрес-реалізації [200,201].

У групі 3 тривалий стрес, ускладнений депресивним станом, незважаючи на наявність високого рівня тривожності, призводить до виснаження адаптаційних механізмів і супроводжується зниженням активності гіпофізарної системи, дисрегуляцією нейромедіаторних систем та їхньої стресової відповіді. Крім того, зміна чутливості рецепторів до пролактину, яка часто спостерігається при депресії, може додатково впливати на його концентрацію, що підтверджено в роботах Dowlati et al. [202].

Концентрація естрадіолу продемонструвала помітну різницю між досліджуваними групами. У групі 1 рівень естрадіолу був найвищим і знаходився в межах референтних значень як у фолікулярну, так і в лютеїнову фазу. Це вказує на нормальний гормональний профіль, характерний для жінок із психологічною стабільністю та відсутністю виражених тривожно-депресивних порушень.

У групі 2 концентрація естрадіолу у фолікулярну фазу була нижчою, ніж у групі 1, у 2,14 раза, але залишалася в межах норми, що свідчить про його незначні коливання на тлі підвищеного рівня тривожності. У лютеїнову фазу рівень естрадіолу також відповідав нормальним показникам, що вказує на збережену функцію гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної регуляторної системи менструального циклу, незважаючи на психоемоційний стрес [203,204].

У групі 3 спостерігалось зниження концентрації естрадіолу. У фолікулярну фазу середнє значення рівня естрадіолу виявилось у 1,03 раза нижчим за нижню межу референтних значень, що може свідчити про порушення гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної регуляції менструального циклу на тлі хронічного стресу та виражених тривожно-депресивних станів. Подібне зниження рівня естрадіолу описано в жінок із депресією та тривожними розладами, де виявляли зміни функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі [205,206].

У лютеїнову фазу концентрація естрадіолу наближалася до нижньої межі норми, що підтверджує дисрегуляцію гормональної системи у жінок групи 3. Такі зміни можуть бути пов'язані з виснаженням компенсаторних механізмів на тлі тривалого впливу психоемоційного стресу.

Постійний стрес призводить до гіперактивації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, що супроводжується підвищеною секрецією кортизолу, який пригнічує вироблення гонадотропін-рилізінг-гормону у гіпоталамусі. Внаслідок цього знижується продукція гонадотропінів (лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та фолікулостимулюючого гормону (ФСГ)) гіпофізом, що порушує стимуляцію яєчників та синтез естрадіолу.

У фолікулярну фазу зниження ФСГ і ЛГ особливо виражене, що обмежує активність фолікулярного апарату і призводить до того, що рівень естрадіолу виявляється нижчим за референтні значення. У лютеїнову фазу спостерігається незначне підвищення рівня естрадіолу, однак він усе ще наближається до нижньої межі норми, що відображає виснаження компенсаторних механізмів в умовах тривалого стресу та депресії.

Брак естрадіолу має системні наслідки, посилюючи депресивний стан, знижуючи адаптаційний потенціал організму та впливаючи на нейропротекцію, судинний тонус і імунну відповідь.

Таким чином, отримані дані вказують на те, що концентрація естрадіолу є чутливим індикатором стану гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи, схильної до впливу тривожності та депресії. Найбільш значні зміни спостерігаються у пацієнток із тяжкими психоемоційними порушеннями, що підкреслює необхідність комплексної оцінки гормонального профілю в поєднанні з психоемоційним станом у передопераційному періоді [206].

При вивченні вихідного рівня прогестерону отримані результати продемонстрували помірну негативну кореляцію між рівнем особистісної тривожності, депресією та концентрацією прогестерону у групі 3 як у фолікулярну, так і в лютеїнову фази менструального циклу. Це вказує на складну взаємодію між психоемоційним та гормональним станом пацієнток із вираженою тривожністю та депресією.

У фолікулярній фазі рівень прогестерону фізіологічно низький, що пов'язано з його синтезом у жовтому тілі, яке формується лише після овуляції. Однак у пацієнток із вираженою тривожністю та депресією рівень прогестерону може бути додатково знижений через пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі на тлі хронічного стресу. Негативна кореляція між рівнем тривожності та прогестероном вказує на те, що чим вищий рівень тривожності, тим більш виражене зниження концентрації прогестерону. Це пов'язано з активацією гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі, яка перерозподіляє ресурси організму на користь продукції кортизолу, обмежуючи синтез статевих стероїдів, включаючи прогестерон [203,207].

Подібна динаміка спостерігається і при депресії, оскільки депресивні стани супроводжуються порушенням нейроендокринної регуляції, що сприяє подальшому зниженню рівня прогестерону.

У лютеїнову фазу концентрація прогестерону фізіологічно підвищується за рахунок активності жовтого тіла, але у пацієнток із тривожністю та депресією

спостерігається слабший підйом рівня прогестерону, що відображає виснаження резервів гормональної регуляції. Помірна негативна кореляція між тривожністю та прогестероном свідчить про те, що підвищена тривожність перешкоджає нормальному підвищенню концентрації прогестерону в лютеїнову фазу [203,204]. Це пов'язано з тим, що активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі продовжує пригнічувати функцію яєчників.

Подібний негативний зв'язок між депресією та прогестероном вказує на порушення регуляції яєчників при вираженій депресії, що додатково знижує рівень прогестерону в крові [206].

Прогестерон відіграє важливу роль у регуляції центральної нервової системи, чинячи седативну та анксиолітичну дію через модуляцію ГАМК-рецепторів. Зниження його рівня може погіршувати психоемоційний стан пацієнток, посилюючи тривожність та депресивні прояви. Це створює патологічне коло, у якому підвищена тривожність і депресія призводять до зниження рівня прогестерону, а його дефіцит, своєю чергою, посилює психоемоційну нестабільність.

Тривала гіперактивація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі (ГГН-вісь), характерна для хронічного стресу, перерозподіляє ресурси організму на користь вироблення кортизолу, знижуючи синтез гонадотропінів, необхідних для нормальної функції яєчників.

У групі 2, де спостерігалася сильна позитивна кореляція між рівнем особистісної тривожності та концентрацією кортизолу в обох фазах менструального циклу, відображена компенсаційна реакція організму на високий рівень тривожності саме через гіперактивацію ГГН-вісі. Це може підтримувати підвищений рівень кортизолу, що підтверджується сильною кореляцією в обох фазах циклу саме в цій досліджуваній когорті.

У групі 3, де виявлено помірну негативну кореляцію між особистісною тривожністю і кортизолом, а також сильний негативний зв'язок між рівнем депресії та кортизолом, можна говорити про можливе виснаження адаптаційних механізмів.

У жінок із високою тривожністю та депресією хронічний стрес призводить до тривалої гіперактивації ГГН-вісі, що викликає її дисфункцію та характеризується зниженням секреції кортизолу, незважаючи на збереження стресового фону.

Таке зниження рівня кортизолу може бути пов'язане з виснаженням резервів надниркових залоз або адаптивним пригніченням ГГН-вісі для мінімізації шкідливих ефектів хронічного підвищення кортизолу в крові.

Відмінності між групами підкреслюють індивідуальну реакцію на вплив стресових чинників залежно від психоемоційного стану. У жінок із групи 2 ГГН-вісь зберігає здатність до активної регуляції, що сприяє підтримці високого рівня кортизолу. Натомість у пацієток із групи 3 на тлі вираженої депресії та тривожності спостерігається порушення регуляції, що проявляється зниженням рівня кортизолу, незважаючи на високий ступінь емоційної напруги. Цей стан може посилюватися депресивними змінами, які часто супроводжуються дисфункцією ендокринної системи.

Результати аналізу кореляції між концентрацією тестостерону та особистісною тривожністю показують відмінності залежно від групи та фази менструального циклу.

У групі 2 виявлено помірний позитивний кореляційний зв'язок в обох фазах циклу, що вказує на активацію компенсаторних механізмів при підвищеній тривожності. Це може пояснюватися тим, що тестостерон бере участь в адаптації організму до стресу, забезпечуючи більш ефективне реагування на стресові стимули.

Помірний позитивний зв'язок у групі 2 підтверджує, що у пацієток із підвищеною тривожністю, але без вираженої депресії, активізація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі стимулює секрецію тестостерону.

У групі 3 спостерігається зворотна картина: сильна негативна кореляція між рівнем тестостерону та особистісною тривожністю, а також помірний негативний зв'язок із депресією у фолікулярну фазу вказують на виснаження резервів ендокринної системи.

Високий рівень тривожності та депресії в групі 3 може спричиняти хронічну гіперактивацію ГГН-вісі, що в кінцевому підсумку призводить до зниження продукції тестостерону.

У лютеїнову фазу у пацієнток групи 3 відзначається помірна негативна кореляція як із рівнем тривожності, так і з депресією. Цей результат можна пояснити домінуючим впливом прогестерону, який має седативні властивості та частково модулює ефекти тестостерону.

Однак зниження рівня тестостерону в лютеїнову фазу зберігається, що відображає системне виснаження резервів гормональної регуляції в умовах хронічного стресу та виражених психоемоційних порушень.

Таким чином, відмінності у кореляційних зв'язках між тестостероном, тривожністю та депресією в групах 2 і 3 демонструють фазозалежний характер адаптаційних реакцій організму та підкреслюють роль тестостерону в модуляції психоемоційного стану.

Аналіз кореляції між вмістом мелатоніну та особистісною тривожністю у групі 2 виявив помірний негативний зв'язок в обох фазах менструального циклу, що вказує на зниження концентрації мелатоніну зі збільшенням рівня тривожності.

Цей результат можна пояснити тим, що підвищений рівень тривожності, пов'язаний з активацією гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі (ГГН-вісі), може порушувати циркадні ритми, що, у свою чергу, призводить до пригнічення секреції мелатоніну, особливо вночі.

Мелатонін відіграє ключову роль у регуляції сну та відновлювальних процесів, а його зниження може погіршувати психоемоційний стан, створюючи патологічне коло тривожності та порушень сну.

У групі 3 у фолікулярну фазу також спостерігалася помірна негативна кореляція між вмістом мелатоніну та рівнем особистісної тривожності, що вказує на схожі механізми впливу тривожності на пригнічення секреції мелатоніну.

Однак більш виражена негативна кореляція між рівнем депресії та вмістом мелатоніну у цій групі свідчить про те, що депресивні стани мають ще більший

вплив на пригнічення функції епіфіза. Це може бути пов'язано з тим, що депресія супроводжується тривалим порушенням циркадних ритмів і зниженням нейроендокринної регуляції, зокрема пригніченням продукції мелатоніну.

Загалом отримані дані демонструють значний вплив психоемоційного стану, особливо тривожності та депресії, на рівень мелатоніну.

Результати дослідження підкреслюють необхідність регулювання нейроендокринної системи та відновлення циркадних ритмів для оптимізації психоемоційного стану пацієток у доопераційний період.

Після виявлення на доопераційному етапі взаємозв'язку між гормональним та психоемоційним станом II етап дослідження був присвячений вивченню умов формування патологічних рубців і порівняльному аналізу частоти їх виникнення у пацієток, які пройшли доопераційну профілактику патологічного рубцювання, та у тих, хто її не проходив.

Метою було визначити, як передопераційна підготовка, що включала психоемоційну та гормональну корекцію, впливала на ймовірність і характер формування гіпертрофічних і келоїдних рубців у післяопераційний період.

На цьому етапі взяли участь 245 пацієток. До ретроспективної групи 1 увійшли пацієтки, у яких психоемоційний стан не оцінювався та гормональна корекція перед аугментаційною мамопластикою не проводилася ($n = 120$), жінки в цій групі мали різний психоемоційний стан та рівень гормонів.

До групи 2 ($n = 125$) були включені особи, яким проводився доопераційний аналіз психоемоційного стану та персоналізована доопераційна підготовка з метою профілактики формування патологічних рубців після аугментаційної мамопластики. Загальна кількість жінок цієї групи також включала пацієток із I етапу дослідження (група 2 та група 3). За результатами тестування група 2 була поділена на дві підгрупи.

Підгрупа 2А: пацієтки із середнім або високим рівнем особистісної тривожності, $n = 58$.

Підгрупа 2Б: пацієтки з високим рівнем особистісної тривожності та з депресією помірного або важкого ступеня, $n = 67$.

Після проведеної доопераційної профілактики формування патологічних рубців після аугментаційної мамопластики протягом трьох місяців спостерігалось зменшення медіани рівня особистісної тривожності та міжквартильного відхилення (IQD) у підгрупі 2А, що свідчить про позитивний вплив доопераційної профілактики, спрямованої на формування фізіологічних процесів загоєння рубців після аугментаційної мамопластики, шляхом зниження психоемоційного напруження та корекції патологічних зсувів гормонального профілю. Зниження рівня тривожності та варіабельності в цій підгрупі пояснюється відсутністю виразних депресивних симптомів, що дозволило пацієнткам більш ефективно реагувати на психоемоційну корекцію та гармонізацію психоемоційного стану.

У підгрупі 2Б зниження медіани рівня тривожності було менш виразним, що, ймовірно, пов'язано із супутньою депресією, яка ускладнювала ефективність психоемоційної корекції. Зростання варіабельності IQD у цій підгрупі свідчило про індивідуальні особливості реагування на доопераційну підготовку з метою профілактики формування патологічних рубців після аугментаційної мамопластики: у частини пацієнток спостерігалось значне покращення, тоді як у інших ефективність була менш вираженою.

Стабільність варіабельності депресивних проявів IQD у підгрупі 2Б після зниження медіани рівня депресії вказує на те, що доопераційна профілактика патологічного загоєння тканин мала помірний вплив на депресивні симптоми, однак не повністю вирішувала проблему. Це підтверджує необхідність більш інтенсивної або тривалої корекції у пацієнток із вираженою депресією.

Корекція гормонального стану до операції мала різний вплив на гормони у підгрупах. У підгрупі 2А зниження медіани вмісту кортизолу та зменшення міжквартильного розмаху може свідчити про зниження рівня стресу внаслідок застосування комплексної персоналізованої доопераційної профілактики патологічних рубців. Доопераційна профілактика формування гіпертрофічних та келоїдних рубців, яка включала медикаментозну гормонально- психоемоційну корекцію, сприяла стабілізації кортизолової відповіді, що важливо для пацієнтів

з підвищеним рівнем кортизолу. У підгрупі 2Б спостерігається збільшення медіани рівня кортизолу та незначне підвищення варіабельності, що може бути пов'язане з активацією компенсаторних механізмів у пацієнток із базово низьким кортизолом.

Медіана пролактину в підгрупі 2А після застосування доопераційної профілактики патологічного рубцювання значно знизилася, що свідчить про нормалізацію гіпофізарної активності. Однак рівень пролактину залишався вищим за норму, що вказує на необхідність більш тривалої корекції для повного відновлення. У підгрупі 2Б зниження медіани пролактину було менш виразним, а підвищення варіабельності рівня пролактину вказує на індивідуальні особливості реакції пацієнток на проведення комплексної персоналізованої доопераційної профілактики патологічних рубців, особливо в умовах депресії.

Збільшення медіани вмісту прогестерону в підгрупі 2А відображає покращення гормонального профілю, що пов'язано з відновленням гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної регулятивної вісі. Стабільний IQD у підгрупі 2А підкреслює рівномірність змін у підгрупі. Приріст концентрації прогестерону в підгрупі 2Б був менш виразним і залишався на нижній межі норми. Збільшення варіабельності вказує на відмінності реакції пацієнток, що може бути пов'язане з депресивним станом.

Підвищення концентрації естрадіолу в підгрупі 2А свідчить про стабільне поліпшення гормонального профілю, що є важливим для нормалізації психоемоційного стану на тлі проведенної комплексної персоналізованої доопераційної профілактики патологічних рубців. Незначне зниження варіабельності підтверджує рівномірність змін. У підгрупі 2Б зростання естрадіолу було більш вираженим, але медіана залишалася ближче до нижньої межі норми, що говорить про часткову корекцію гормонального фону. Збільшення варіабельності відображає неоднорідність відповіді пацієнток з депресією на медикаментозну профілактику формування гіпертрофічних та келоїдних рубців.

У підгрупі 2А зниження рівня тестостерону вказує на стабілізацію гормонального профілю, що може бути пов'язане із зменшенням тривожності. Стабільний IQD свідчить про рівномірність змін. У підгрупі 2Б збільшення рівня тестостерону до нижньої межі норми наголошує на позитивному впливі доопераційної профілактики формування патологічних рубців у пацієнтів з базово низьким вмістом цього гормону. Стабільність IQD вказує на однорідну відповідь групи.

Збільшення рівня мелатоніну в обох підгрупах вказує на позитивний вплив регуляції циркадних ритмів при доопераційної профілактики формування гіпертрофічних та келоїдних рубців. Більш значне підвищення у підгрупі 2А відбиває кращу реакцію на терапію, що пов'язано з відсутністю вираженої депресії. Помірне зростання медіани мелатоніну в підгрупі 2Б вказує на часткове відновлення нейроендокринної регуляції, проте рівень залишався ближче до нижньої межі норми, що потребує додаткової корекції.

Клінічна характеристика рубців за шкалою POSAS аналізувалась лише на підставі оцінки спостерігача, оскільки в ретроспективній групі збір даних, заснованих на самооцінці рубця пацієнтками, був неможливим. Частота виникнення гіпертрофічних та келоїдних рубців у групі 2 знизилася в 1,5 рази порівняно з групою 1. Це зниження можна пояснити проведеною профілактикою формування патологічних рубців на доопераційному етапі з гормональною корекцією у пацієнток групи 2.

У групі 1 спостерігався високий рівень кортизолу, який посилює катаболічні процеси, пригнічує імунні реакції та може призводити до дисбалансу цитокінів у зоні рани, тим самим уповільнюючи регенерацію тканин. Крім того, підвищений кортизол супроводжується посиленням виробленням глюкози та перерозподілом ресурсів на користь стрес-реакції, що обмежує синтез структурних білків, необхідних для загоєння. У групі 2 застосування курсу комплексної персоніфікованої передопераційної профілактики патологічних рубців знизилася рівень кортизолу до більш фізіологічного, що сприяло

зменшенню запалення та надало організму достатньо ресурсів для відновлення тканин.

Ці зміни впливають на критерії оцінки рубця за шкалою POSAS. На васкуляризацію рубцевої тканини гормони мають різноспрямований вплив. Так естрадіол стимулює ангіогенез, активуючи ендотеліальні клітини судин та сприяючи формуванню нових капілярів у зоні ушкодження. Це покращує кровопостачання тканин, доставку кисню та поживних речовин, що сприяє рівномірному розподілу клітин та знижує ймовірність патологічного рубцювання.

Пролактин впливає на ангіогенез, регулюючи активність ендотеліальних клітин. При підвищеному рівні пролактину спостерігається дисбаланс між факторами ангіогенезу, такими як VEGF (vascular endothelial growth factor), та ангіостатинами, що призводить до надмірного та хаотичного формування судинної мережі. Це може викликати гіперемію та посилювати васкуляризацію рубців, особливо в гіпертрофічних та келоїдних формах.

Високий кортизол може призводити до недостатньої васкуляризації у фазі дозрівання рубця. Прогестерон здатний зменшувати запальну реакцію, знижуючи рівень прозапальних цитокінів та пригнічуючи активність клітин імунної системи. Це сприяє стабілізації ангіогенезу та нормалізації кровопостачання тканин. Однак недостатній рівень прогестерону може уповільнювати процеси відновлення, призводячи до порушення васкуляризації та формування гіпертрофічних або келоїдних рубців. Тестостерон може модулювати ангіогенез через активацію рецепторів андрогенів і вплив на продукцію факторів росту, таких як судинний ендотеліальний фактор росту. При нормальних рівнях тестостерону це сприяє формуванню адекватної судинної мережі, поліпшення кровопостачання та прискорення загоєння. Однак при знижених рівнях цього гормону може порушуватися ангіогенез, що призводить до недостатнього кровопостачання тканин, а при надлишкових рівнях – до гіперемії та надмірної васкуляризації рубця.

Мелатонін має непрямий вплив на васкуляризацію рубцевої тканини через його протизапальні та антиоксидантні властивості. Він пригнічує активність прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин- α (TNF- α) та інтерлейкін-6 (IL-6), які можуть посилювати неоангіогенез та сприяти гіперваскуляризації рубцевої тканини. Мелатонін також сприяє стабілізації ендотеліальних клітин судин, що може знижувати надмірне утворення судин у рубці. Крім того, він регулює рівень реактивних форм кисню, що запобігає пошкодженню тканин та сприяє більш гармонійному процесу васкуляризації. Таким чином, нормальний рівень мелатоніну може сприяти нормалізації васкуляризації рубців, запобігаючи надлишковому кровопостачанню, характерному для гіпертрофічних та келоїдних рубців.

У пацієнток підгрупи 2А, у яких після корекції рівень кортизолу та пролактину знизився, а естрадіол та мелатонін підвищилися, васкуляризація нормотрофічних рубців (2 [1; 2]) виявилася кращою, ніж у групі 1 (2 [1; 3], $p < 0,05$) і порівнянна з показниками підгрупи 2Б (2 [1; 2]), без статистично значущої різниці ($p = 0,05$). У групі 1 відзначалися дещо вищі значення (2 [1; 3]) і більша варіабельність.

Васкуляризація гіпертрофічних рубців була найбільш вираженою в групі 1 (6 [5; 6]) і значно відрізнялася від показників у підгрупі 2А (4 [4; 5]) і підгрупі 2Б (5 [4; 6]) ($p < 0,05$). Найбільш оптимальні показники кровопостачання гіпертрофічних рубців зафіксовані у підгрупі 2А, що підтверджено порівнянням із групою 1 ($p < 0,05$) та підгрупою 2Б ($p < 0,05$). У підгрупі 2Б результати оцінки судинної мережі були кращими, ніж у групі 1 ($p < 0,05$), але гірше, ніж у підгрупі 2А ($p < 0,05$).

Аналогічна тенденція спостерігалася і келоїдних рубців (**додаток 3, табл. 4.3**). Таким чином, запропонована доопераційна профілактика формування гіпертрофічних та келоїдних рубців сприяла покращенню васкуляризації всіх типів рубців у групах, де вона проводилася.

Пігментація рубцевої тканини більшою мірою пов'язана з естрадіолом і прогестероном, оскільки обидва гормони активно впливають на меланоцити,

клітини, що відповідають за синтез меланіну та забарвлення тканин. Естрадіол стимулює активність меланоцитів через естрогенові рецептори, розташовані у шкірі, що може призводити до гіперпигментації рубців, особливо у періоди гормональних змін. Високий рівень естрадіолу посилює синтез меланіну, що пояснює схильність до гіперпигментації у певні періоди, такі як вагітність. Прогестерон, у свою чергу, модулює дію естрогену на меланоцити. У комбінації з естрадіолом прогестерон здатний посилювати гіперпигментацію, яке висока концентрація часто призводить до посилення пігментації в рубцях, особливо в зонах з порушенням епідермального бар'єру.

Кортизол опосередковано впливає на пігментацію рубцевої тканини, стимулюючи запальні процеси, що в ряді випадків може викликати післязапальну гіперпигментацію. Стабільно високий рівень кортизолу погіршує регенерацію тканин, що сприяє порушенням пігментації. Пролактин здатний стимулювати меланоцити, особливо в умовах хронічного стресу, що може призводити до гіперпигментації у рубцях.

Тестостерон має обмежений вплив на меланоцити в рубцевій тканині, але опосередковано може впливати на пігментацію через активацію сальних залоз та запальні процеси. Мелатонін, завдяки своїм антиоксидантним і протизапальним властивостям, може запобігати порушенням пігментації, проте його пряма дія на меланоцити в рубцевій тканині мінімальна.

Для нормотрофічних рубців пігментація була слабо виражена у всіх трьох групах, однак у групі 1 (2 [1; 2]) пігментація патологічних рубців виявилася більш виразною порівняно з підгрупами 2А (1 [1; 1]) та 2Б (1 [1; 2]), $p < 0,001$. Для гіпертрофічних рубців пігментація була найбільш вираженою в групі 1 (6 [5; 6]) порівняно з підгрупою 2А (5 [4; 5]), $p < 0,05$, і підгрупою 2Б (4 [4; 5]), $p < 0,05$. У підгрупі 2Б пігментація була менш вираженою, ніж у підгрупі 2А. Аналогічна тенденція спостерігалася і за келоїдних рубцях. Ми пояснюємо ці відмінності нижчим рівнем естрадіолу та прогестерону у підгрупі 2Б.

Товщина патологічних рубців є багатофакторним показником, на який впливають гормони через регуляцію запалення, проліферації клітин та синтезу колагену.

Кортизол як головний стресовий гормон модулює запальні процеси в тканинах. Його стабільно високий рівень може пригнічувати запалення у початковій фазі загоєння рани, що призводить до порушення балансу між синтезом та деградацією колагену. Це може призвести до надмірного накопичення колагенових волокон та збільшення товщини рубця. У той же час зниження рівня кортизолу після корекції сприяє нормалізації процесів ремоделювання тканин, що обмежує надмірне потовщення рубців.

Естрадіол стимулює синтез колагену та активність фібробластів. Високий рівень естрадіолу може сприяти потовщенню рубців рахунок збільшення продукції колагену. Однак естрадіол також покращує ангіогенез та кровопостачання тканин, що сприяє більш рівномірній організації колагенових волокон. При низькому рівні естрадіолу відзначається ризик погіршення ремоделювання тканин та утворення товстіших патологічних рубців.

Прогестерон модулює запальні процеси та стимулює вироблення факторів росту, таких як TGF- β , які відіграють ключову роль у синтезі та депонуванні колагену. Високий рівень прогестерону може сприяти потовщенню рубців рахунок збільшення активності фібробластів. Низький рівень прогестерону, навпаки, може послаблювати загоєння та порушувати ремоделювання рубцевої тканини, що збільшує ризик гіпертрофії.

Пролактин посилює проліферацію фібробластів та стимулює синтез колагену. Високий рівень пролактину, особливо за умов стресу, може збільшувати товщину рубців. Це з тим, що пролактин також впливає вираженість запалення, що може посилювати гіпертрофію рубця.

Тестостерон надає складну дію на рубцеву тканину. З одного боку, він стимулює синтез білків, включаючи колаген, що може збільшувати товщину рубця. З іншого боку, високий рівень тестостерону може знижувати вираженість запалення та сприяти більш організованій структурі колагенових волокон.

Низький рівень тестостерону може погіршувати процес ремоделювання тканин, збільшуючи товщину патологічних рубців.

Мелатонін має антиоксидантну та протизапальну дію, що може знижувати ризик надмірного накопичення колагену та обмежувати товщину рубців. Мелатонін також сприяє регуляції циркадних ритмів та синхронізації гормональної активності, що важливо для відновлення тканин. Низький рівень мелатоніну може бути асоційований з підвищеним ризиком утворення товстіших рубців за рахунок погіршення контролю запалення та ремоделювання.

У групі 1 медіана товщини нормотрофічних рубців (2 [1; 2]) була вищою, ніж у підгрупах 2А (1 [1; 1]), $p < 0,05$ і 2Б (1 [1; 2]), $p < 0,05$. Значні відмінності між групами в товщині рубцевої тканини були як при гіпертрофічних рубцях, так і при келоїдних. Максимальна товщина рубця була у групі 1 (5 [4; 5] для гіпертрофічного рубця і 9 [8; 10] для келоїдного. Для гіпертрофічних рубців статистичної різниці між підгрупою 2 А (3,5 [3; 4]) та 2Б (3 [3; 4]) не було, $p > 0,05$. Для келоїдної тканини найкращі показники були у підгрупі 2А.

Результати дослідження показали, що зменшення стресу, зниження пролактину, підвищення мелатоніну в підгрупах, зменшення рівня кортизолу в підгрупі 2А та його підвищення в підгрупі 2Б дозволяє формуватися більш контрольованому колагеновому матриксу, що відображається в меншій товщині патологічних рубців у підгрупах 2А та 2 групі 1.

Рельєф рубця - це характеристика поверхні рубцевої тканини, яка відображає її текстуру, включаючи гладкість, нерівності або бугристість. Формування рельєфу залежить від балансу між синтезом та деградацією колагену, активності фібробластів та якістю ремоделювання тканин. Гормони відіграють у цих процесах.

Естрадіол сприяє рівності рельєфу рубця, стимулюючи синтез зрілого колагену І типу, який надає міцності та гладкості тканини. При нестачі естрадіолу можливе накопичення незрілого колагену ІІІ типу, що призводить до нерівностей рубця.

Прогестерон також бере участь у регенерації тканин, знижуючи запалення та сприяючи загоєнню. Однак його надлишок може стимулювати надмірне накопичення колагену, що погіршує рельєф.

Кортизол, будучи стресовим гормоном, у високих концентраціях уповільнює процеси загоєння, посилює запалення та порушує баланс між синтезом та деградацією колагену, що може призводити до грубого рельєфу рубця. При нестачі кортизолу послаблюється контроль за запаленням, що може призводити до тривалого або надмірного запального процесу. Це, своєю чергою, порушує організоване ремоделювання рубцевої тканини і підвищує можливість формування нерівного, грубого рельєфу рубця.

Крім того, низький рівень кортизолу може знижувати активність фібробластів, які відповідають за вироблення колагену та інших компонентів позаклітинного матриксу. Це може призвести до порушення синтезу зрілого колагену I типу, необхідного для гладкого та рівного рельєфу. Натомість переважає менш стабільний колаген III типу, що сприяє утворенню нерівностей. Таким чином, недолік кортизолу порушує баланс між запаленням та загоєнням, що може стати причиною погіршення текстури рубця, роблячи його грубішим і менш гладким. Це підкреслює важливість як надлишку, а й недоліку кортизолу як чинника, що впливає на якість рубцевої тканини.

Пролактин стимулює клітинне зростання, включаючи активність фібробластів, що при високому рівні може призвести до накопичення надлишкового колагену та нерівностей.

Тестостерон впливає на рельєф через регулювання запалення та активність фібробластів: високий рівень може провокувати грубість текстури рубця.

Мелатонін, завдяки своїм антиоксидантним та протизапальним властивостям, сприяє формуванню гладкого рельєфу, запобігаючи надмірному запаленню та стимулюючи організоване ремоделювання тканин.

У групі 1 медіана рельєфу гіпертрофічних рубців (5 [4; 6]) була статистично вищою, ніж у підгрупах 2А (4 [4; 4]) і 2Б (4 [4; 5]). У підгрупі 2А, де вдалося знизити і стабілізувати рівень кортизолу (4 [4; 4]), і в підгрупі 2Б (4 [4; 5]), в якій

низький рівень кортизолу збільшився за рахунок адаптивної реакції після проведення запропонованої доопераційної профілактики, спостерігалось більше рівне формування келоїдних рубців у порівнянні з групою 1. Це свідчить про менш агресивну течію репаративних процесів і меншу схильність до неупорядкованого зростання сполучної тканини в групах, де проводилася розроблена персоніфікована доопераційної профілактика. Цим результатам також могло сприяти зниження рівня пролактину та нормалізація рівня мелатоніну у підгрупі 2А та підгрупі 2Б.

Також стабілізація рівня кортизолу після застосування комплексної персоніфікованої доопераційної профілактика патологічного загоєння тканин у підгрупах може пояснювати більш згладжений та рівний рельєф у нормотрофічних рубців.

Еластичність рубця - це здатність рубцевої тканини відновлюватися у вихідну форму після механічного впливу (наприклад, розтягування або стискування). Вона визначається ступенем гнучкості, рухливості та м'якості рубця щодо навколишньої шкіри. Еластичність рубця відіграє важливу роль у функціональних та естетичних результатах загоєння: чим вища еластичність, тим краще рубець адаптується до рухів тканин, що зменшує ризик дискомфорту, хворобливості та обмеження рухливості.

Втрата еластичності часто спостерігається при патологічних рубцях (гіпертрофічних або келоїдних), коли відбувається надлишковий синтез колагену або його неправильний розподіл, що призводить до ригідності та нерухомості рубцевої тканини. Нормотрофічні рубці мають еластичність, близьку до нормальної шкіри.

У групі 1 у гіпертрофічних рубців медіана еластичності (5 [5; 6]) була вищою (тобто рубець жорсткіший), ніж у підгрупі 2А і підгрупі 2Б (4 [4; 4] і 4 [4; 5]). У келоїдних рубців максимальна жорсткість рубця також була в групі 1 (10 [9; 10]) порівняно з підгрупою 2А (8 [8; 9]), $p < 0,05$ і 2Б (9 [9; 10]), $p < 0,05$. Проведення комплексної персоналізованої доопераційної профілактики патологічних рубців дозволило зробити рубець більш рухливим та еластичним,

оскільки знижується надмірна запальна реакція та уповільнюється процес фіброзу.

Поверхнева площа рубця - це розмір рубцевої тканини, який визначається довжиною і шириною рубця, що вимірюються на поверхні шкіри. Вона відображає загальну площу, яку займає рубець, і може варіювати в залежності від характеру ушкодження, особливостей загоєння та наявності патологічних процесів. Чим більша поверхнева площа рубця, тим більш вираженими можуть бути функціональні та естетичні дефекти.

Патологічні рубці, такі як гіпертрофічні та келоїдні, часто характеризуються збільшеною поверхневою площею за рахунок надмірного розростання сполучної тканини, що виходить за межі вихідної рани. У нормотрофічних рубцях площа зазвичай обмежена вихідними розмірами ушкодження та відповідає фізіологічному загоєнню.

При формуванні площі рубця її розмір залежить від балансу різних гормонів, які регулюють запалення, проліферацію клітин та ремоделювання тканини. Кортизол, особливо при високому вмісті, може збільшувати площу рубця за рахунок подовженої запальної фази, що призводить до більшого пошкодження та порушення меж загоєння. Низький вміст кортизолу, навпаки, може послаблювати захисні механізми та уповільнювати регенерацію, що іноді сприяє розширенню рубцевої тканини.

Пролактин може збільшувати площу рубця за рахунок стимуляції фібробластів і збільшення продукції колагену, особливо у умовах хронічного стресу. Естрадіол має модифікуючу дію на клітини шкіри, покращуючи ангіогенез та стимулюючи загоєння, але при високих концентраціях він може сприяти гіперпластичним змінам, збільшуючи розміри рубця. Прогестерон грає двояку роль: висока концентрація сприяє активації фібробластів та розширенню площі рубця, тоді як низький його вміст може уповільнювати ремоделювання, що також може впливати на збільшення розмірів рубцевої тканини.

Тестостерон, впливаючи на запалення та регенерацію, при високих рівнях може посилювати процес загоєння, тоді як низький рівень тестостерону може

супроводжуватись погіршенням регенерації та підвищенням площі рубця. Мелатонін, володіючи антиоксидантною та протизапальною дією, може обмежувати площу рубця, сприяючи більш точному та ефективному загоєнню тканин, хоча його прямий вплив на розміри рубця мінімально порівняно з іншими гормонами.

У підгрупі 2А (4 [4;4] для гіпертрофічних і 7 [7;8] для келоїдних рубців) та підгрупі 2Б (5 [4;6] і 8,5 [8;9] відповідно) медіанні значення виявилися нижчими, ніж у групі 1 (6 [5;6] для гіпертрофічних та 10 [9;10] для келоїдних рубців, $p < 0,05$ для кожної групи). Це свідчить про те, що корекція гормонального фону та оптимізація психоемоційного стану дають змогу стримувати надмірне розростання рубця, тим самим обмежуючи його площу.

У підгрупі 2А (4[4;4] для гіпертрофічних і 7[7;8] для келоїдних) і підгрупі 2Б (5[4;6] та 8,5[8;9] відповідно) медіанні значення виявилися нижчими, ніж у групі 1 (6[5;6]) для гіпертрофічних групи та 10 [9;10] для келоїдних рубців, $p < 0,05$ для кожної групи). Це свідчить про те, що корекція гормонів та оптимізація психоемоційного фону дозволяють стримувати надмірне поширення рубця, тим самим обмежуючи його площу.

Загальний показник рубця. Нормалізація гормонального фону у пацієток може сприяти збалансованому перебігу фаз запалення, репарації та ремоделювання. У результаті підгрупах 2А і 2Б цей показник для всіх типів рубців виявився значно кращим, ніж у групі 1. Значення загального показника рубця, представлені в **додатку 3 (табл. 4.3)**, підтверджують ефективність проведення комплексної персоналізованої доопераційної профілактики патологічних рубців у пацієток після аугментаційної маммопластики. Ці заходи позитивно впливають на якість рубцювання, покращуючи показники за всіма ключовими критеріями шкали POSAS.

Отримані результати комплексно демонструють важливу роль психоемоційного стану та гормонального профілю у формуванні патологічних рубців у жінок після аугментаційної маммопластики. Проведений аналіз довів, що тривожність і депресія асоційовані з вираженими порушеннями гіпоталамо-

гіпофізарно-гонадної та стрес-реалізуючої систем, що проявляється дисбалансом ключових гормонів (кортизол, пролактин, естрадіол, прогестерон, мелатонін). Ці зміни, у свою чергу, негативно впливають на процеси загоєння тканин, ангіогенез, синтез колагену та ремоделювання позаклітинного матриксу, створюючи передумови для розвитку гіпертрофічних і келоїдних рубців [1,2,208–210].

Підвищення рівня пролактину у пацієток з тривожністю підтверджує дані про його роль як стрес-чутливого гормону, який зростає у відповідь на емоційне навантаження. У нашому дослідженні найвищі значення пролактину виявлені у групі жінок з високою тривожністю, що узгоджується з даними про гіперактивацію гіпофізарної системи під час хронічного стресу [63,211]. У пацієток із поєднанням тривожності та депресії, навпаки, спостерігалось зниження пролактину, що відповідає літературі щодо виснаження адаптаційних систем при депресії.

Наші результати також узгоджуються з роботами, що висвітлюють роль гормонів у регуляції репаративних процесів. Відомо, що естрадіол стимулює ангіогенез, активуючи ендотеліальні клітини, що підтверджено даними Реїна & Мартін [70]. Зниження прогестерону у пацієток із тривожно-депресивними розладами також підтверджує дані про його чутливість до психоемоційних навантажень. Встановлено, що прогестерон має седативну та анксіолітичну дію, а його дефіцит погіршує перебіг тривоги та депресії. У нашому дослідженні виявлені негативні кореляції між рівнем тривожності та прогестерону узгоджуються з даними попередніх експериментальних і клінічних робіт [212,213].

Клінічна ефективність передопераційної корекції, що включала нормалізацію сну, прийом мелатоніну, вітаміну D та фітопрепаратів, узгоджується з даними про позитивний вплив психонейроендокринної модуляції на процеси репарації та зниження ризику патологічного рубцювання [117,213]. Зниження частоти патологічних рубців у групі пацієток із проведеною підготовкою відповідає сучасним концепціям про роль гормональної

стабільності в організації колагенового матриксу та регуляції локального запалення.

Таким чином, отримані дані не лише узгоджуються з більшістю сучасних міжнародних досліджень, але й доповнюють їх, демонструючи практичну клінічну значущість персоналізованої доопераційної підготовки. Виявлені закономірності підкреслюють, що оптимізація психоемоційного та гормонального стану є ефективною стратегією профілактики патологічного рубцювання та повинна бути включена до стандартів передопераційного менеджменту у пластичній хірургії. Узагальнення результатів свідчить, що ефективність запропонованої персоналізованої доопераційної профілактики зумовлена її здатністю впливати одразу на кілька ключових патогенетичних ланок:

- нормалізацію стресової відповіді,
- відновлення секреції статевих і регуляторних гормонів,
- стабілізацію циркадних ритмів,
- зменшення інтенсивності запалення,
- покращення ангіогенезу та організації колагенового матриксу.

Це комплексно забезпечує формування рубцевої тканини з кращими морфологічними та функціональними характеристиками й зменшує ризик формування гіпертрофічних і келоїдних рубців. Відповідно, отримані нами дані повністю узгоджуються з сучасними уявленнями про нейроендокринну регуляцію загоєння ран і підтверджують клінічну доцільність застосування персоналізованого підходу у пацієнток з підвищеним психоемоційним напруженням.

ВИСНОВКИ

1. Дослідження визначило наступні особливості психоемоційного та гормонального стану: у фолікулярну фазу спостерігався більш стабільний психоемоційний стан із кращими показниками гормонального фону, тоді як у лютеїнову фазу відзначено підвищення рівня тривожності та депресії. Рівень особистісної тривожності, на відміну від ситуативної тривожності, є більш інформативним для прогнозування потенційних ризиків і розробки індивідуалізованих заходів психоемоційної підтримки.

2. Встановлено існування взаємозв'язку між психоемоційним станом пацієнток та їх гормональним фоном: прямий кореляційний зв'язок між рівнем особистісної тривожності, депресії та рівнями пролактину, прогестерону і тестостерону, а також негативний кореляційний зв'язок між рівнем естрадіолу і мелатоніну. Для кортизолу виявлено прямий кореляційний зв'язок у групі з початково високим рівнем тривожності без ознак депресії та зворотний зв'язок у пацієнток із вираженим рівнем тривожності й депресії.

3. Проведення комплексної персоналізованої доопераційної підготовки за 3 місяці до оперативного втручання сприяє покращенню психоемоційного стану та нормалізації гормонального фону пацієнток. Результати дослідження демонструють зниження рівня особистісної тривожності у пацієнток із підвищеною тривожністю без ознак депресії в 1,32 раза (підгрупа 2А) та в 1,25 раза при поєднанні вираженої тривожності з депресією (підгрупа 2Б). Зниження рівня пролактину відзначено в 1,46 раза у підгрупі 2А та в 1,2 раза у підгрупі 2Б. Підвищення вихідного низького рівня кортизолу в підгрупі 2Б зафіксовано в 1,1 раза, тоді як у підгрупі 2А рівень цього гормону знизився в 1,8 раза.

4. Медіана рівня прогестерону з нижньої межі наблизилася до середнього показника референтних значень у підгрупі 2А, а в підгрупі 2Б рівень прогестерону зріс у 1,67 раза. Збільшення рівня естрадіолу у підгрупі 2А становило 1,44 раза, тоді як у підгрупі 2Б медіана рівня естрадіолу після доопераційної корекції залишалася ближчою до нижньої межі референтних значень. Рівень тестостерону рівномірно знизився у підгрупі 2А в 1,07 раза і

залишався в межах норми, тоді як у підгрупі 2Б початковий рівень гормону був нижчим за норму, після корекції збільшився в 1,18 раза, проте залишався на нижній межі референтних значень. Початковий рівень мелатоніну був нижчим за норму як у підгрупі 2А, так і в підгрупі 2Б, проте після доопераційної підготовки він зріс у 3,22 та 1,54 раза відповідно.

5. Частота виникнення патологічних рубців у групі пацієток, які проходили комплексну передопераційну підготовку, була в 1,62 раза нижчою, ніж у групі без такої підготовки. У групі з доопераційною підготовкою визначалися кращі клінічні характеристики рубцевої тканини за шкалою POSAS 3.0.

6. Результати дослідження підтверджують доцільність впровадження оптимізованої комплексної доопераційної підготовки. Співвідношення шансів виникнення патологічних рубців склало $OR=1,94$ (95% ДІ [1,04; 3,69]), $p=0,028$, що свідчить про майже двократне підвищення ймовірності патологічного рубцювання у пацієток, яким не проводили корекцію психоемоційного та гормонального станів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано перед проведенням аугментаційної мамопластики проводити тестування жінок на наявність високого рівня особистісної тривожності та депресії.

2. До операції у пацієнток із порушеним психоемоційним станом рекомендується проконтролювати рівень гормонального фону (пролактин, естрадіол, прогестерон, кортизол, тестостерон і мелатонін) для вирішення питання щодо проведення комплексної персоналізованої доопераційної підготовки, яка включає:

- рекомендації щодо зміни способу життя (дотримання режиму праці та відпочинку, уникнення стресових ситуацій, помірні фізичні навантаження);
- прийом мелатоніну в дозі 3 мг перорально за 30 хвилин до сну протягом одного місяця;
- застосування вітаміну D залежно від його рівня в організмі відповідно до рекомендацій Товариства ендокринологів
- у разі відхилення досліджуваних гормонів від референтних значень проводити медикаментозну корекцію із використанням комплексного фітопрепарату, 1 капсула якого містить: екстракт прутняка звичайного (*Vitex agnus-castus*) 100 мг, екстракт солодки голої (*Glycyrrhiza glabra*) 250 мг, екстракт кориці (*Cinnamomum cassia*).

3. Рекомендується проводити оперативне втручання у фолікулярну фазу менструального циклу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Peña OA, Martin P. Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2024;25:599–616. <https://doi.org/10.1038/S41580-024-00715-1>.
2. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol* 2020;10:341–70. <https://doi.org/10.1098/RSOB.200223>.
3. Karamanos NK, Theocharis AD, Piperigkou Z, et al. A guide to the composition and functions of the extracellular matrix. *FEBS J* 2021;288:6850–912. <https://doi.org/10.1111/FEBS.15776>.
4. Ren LL, Li XJ, Duan TT, et al. Transforming growth factor- β signaling: From tissue fibrosis to therapeutic opportunities. *Chem Biol Interact* 2023;369. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110289>.
5. Thulabandu V, Chen D, Atit RP. Dermal fibroblast in cutaneous development and healing. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2018;7. <https://doi.org/10.1002/WDEV.307>.
6. Medzhitov R. The spectrum of inflammatory responses. *Science* 2021;374:1070–5. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ABI5200>.
7. Hom DB, Davis ME. Reducing Risks for Poor Surgical Wound Healing. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2023;31:171–81. <https://doi.org/10.1016/J.FSC.2023.01.002>.
8. Abdulkhaleq LA, Assi MA, Abdullah R, et al. The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Vet World* 2018;11:627–35. <https://doi.org/10.14202/VETWORLD.2018.627-635>.
9. Childs DR, Murthy AS. Overview of Wound Healing and Management. *Surg Clin North Am* 2017;97:189–207. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2016.08.013>.
10. Gupta S, Mujawdiya P, Maheshwari G, et al. Dynamic Role of Oxygen in Wound Healing: A Microbial, Immunological, and Biochemical Perspective. *Arch Razi Inst* 2022;77:513–23. <https://doi.org/10.22092/ARI.2022.357230.2003>.
11. Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S, et al. Skin Wound Healing: An Update on the

- Current Knowledge and Concepts. *Eur Surg Res* 2017;58:81–94. <https://doi.org/10.1159/000454919>.
12. Eming SA, Murray PJ, Pearce EJ. Metabolic orchestration of the wound healing response. *Cell Metab* 2021;33:1726–43. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.07.017>.
 13. Willenborg S, Injarabian L, Eming SA. Role of Macrophages in Wound Healing. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2022;14. <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A041216>.
 14. Shah P, Holmes K, Chibane F, et al. Cutaneous Wound Healing and the Effects of Cannabidiol. *Int J Mol Sci* 2024;25. <https://doi.org/10.3390/IJMS25137137>.
 15. Rousselle P, Braye F, Dayan G. Re-epithelialization of adult skin wounds: Cellular mechanisms and therapeutic strategies. *Adv Drug Deliv Rev* 2019;146:344–65. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.06.019>.
 16. Xiao T, Yan Z, Xiao S, et al. Proinflammatory cytokines regulate epidermal stem cells in wound epithelialization. *Stem Cell Res Ther* 2020 111 2020;11:232–. <https://doi.org/10.1186/S13287-020-01755-Y>.
 17. Baron JM, Glatz M, Proksch E. Optimal Support of Wound Healing: New Insights. *Dermatology* 2020;236:593–600. <https://doi.org/10.1159/000505291>.
 18. Bao Y, Xu S, Pan Z, et al. Comparative Efficacy and Safety of Common Therapies in Keloids and Hypertrophic Scars: A Systematic Review and Meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg* 2020;44:207–18. <https://doi.org/10.1007/S00266-019-01518-Y>.
 19. Jafarzadeh A, PourMohammad A, Goodarzi A. A systematic review of the efficacy, safety and satisfaction of regenerative medicine treatments, including platelet-rich plasma, stromal vascular fraction and stem cell-conditioned medium for hypertrophic scars and keloids. *Int Wound J* 2024;21. <https://doi.org/10.1111/IWJ.14557>.
 20. Spielman AF, Griffin MF, Parker J, et al. Beyond the Scar: A Basic Science Review of Wound Remodeling. *Adv Wound Care* 2023;12:57–67. <https://doi.org/10.1089/WOUND.2022.0049>.

21. Zhang Y, Hollis D, Ross R, et al. Investigating the Fibrillar Ultrastructure and Mechanics in Keloid Scars Using In Situ Synchrotron X-ray Nanomechanical Imaging. *Materials* (Basel) 2022;15:1836. <https://doi.org/10.3390/MA15051836/S1>.
22. Wolfram D, Tzankov A, Püzl P, et al. Hypertrophic scars and keloids--a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. *Dermatol Surg* 2009;35:171–81. <https://doi.org/10.1111/J.1524-4725.2008.34406.X>.
23. Yang CC, Lin SD, Yu HS. Effect of growth factors on dermal fibroblast contraction in normal skin and hypertrophic scar. *J Dermatol Sci* 1997;14:162–9. [https://doi.org/10.1016/S0923-1811\(96\)00571-3](https://doi.org/10.1016/S0923-1811(96)00571-3).
24. Wang X, Gao Z, Wu X, et al. Inhibitory effect of TGF- β peptide antagonist on the fibrotic phenotype of human hypertrophic scar fibroblasts. *Pharm Biol* 2016;54:1189–97. <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1059862>.
25. Penn JW, Grobbelaar AO, Rolfe KJ. The role of the TGF- β family in wound healing, burns and scarring: a review. *Int J Burns Trauma* 2012;2:18.
26. Hinz B. Myofibroblasts. *Exp Eye Res* 2015;142:56–70. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.07.009>.
27. Wang MY, Liu WJ, Wu LY, et al. The Research Progress in Transforming Growth Factor- β 2. *Cells* 2023;12. <https://doi.org/10.3390/CELLS12232739>.
28. Role of TGF- β 3 in the regulation of immune responses - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26457612/> (accessed November 24, 2025).
29. Lee JS, Cho HG, Lee JW, et al. Influence of Transforming Growth Factors beta 1 and beta 3 in the Scar Formation Process. *J Craniofac Surg* 2023;34:904–9. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000009087>.
30. Bock O, Yu H, Zitron S, et al. Studies of transforming growth factors beta 1-3 and their receptors I and II in fibroblast of keloids and hypertrophic scars. *Acta Derm Venereol* 2005;85:216–20. <https://doi.org/10.1080/00015550410025453>.
31. Martins VL, Caley M, O'Toole EA. Matrix metalloproteinases and epidermal wound repair. *Cell Tissue Res* 2013;351:255–68. <https://doi.org/10.1007/S00441-012-1410-Z>.

32. Ulrich D, Ulrich F, Unglaub F, et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in patients with different types of scars and keloids. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2010;63:1015–21. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2009.04.021>.
33. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res* 2012;49:35–43. <https://doi.org/10.1159/000339613>.
34. Li C yu, Xie R xin, Zhang S wei, et al. Metabolism, fibrosis, and apoptosis: The effect of lipids and their derivatives on keloid formation. *Int Wound J* 2024;21. <https://doi.org/10.1111/IWJ.14733>.
35. Petrou IG, Nikou S, Madduri S, et al. The Role of Hippo Signaling Pathway and ILK in the Pathophysiology of Human Hypertrophic Scars and Keloids: An Immunohistochemical Investigation. *Cells* 2022;11. <https://doi.org/10.3390/CELLS11213426>.
36. Pavelecini M, Zettler CG, Fernandes MC, et al. Immunohistochemical Expression of Cyclooxygenases in Hypertrophic Scars and Keloids. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2019;7:e2030. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000002030>.
37. Ogawa R. Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis. *Int J Mol Sci* 2017;18. <https://doi.org/10.3390/IJMS18030606>.
38. Li Z, Liu Q, Wang X, et al. The Characteristics of Blood Supply and Tissue Hypoxia in Pathological Scars. *Chinese Med Sci J = Chung-Kuo i Hsueh k'o Hsueh Tsa Chih* 2017;32:113–8. <https://doi.org/10.24920/J1001-9294.2017.014>.
39. Qiu Z kai, Zhang M zi, Zhang W chao, et al. Role of HIF-1 α in pathogenic mechanisms of keloids. *J Cosmet Dermatol* 2023;22:1436–48. <https://doi.org/10.1111/JOCD.15601>.
40. Kang Y, Roh MR, Rajadurai S, et al. Hypoxia and HIF-1 α Regulate Collagen Production in Keloids. *J Invest Dermatol* 2020;140:2157–65. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.01.036>.
41. Darby IA, Hewitson TD. Hypoxia in tissue repair and fibrosis. *Cell Tissue Res*

- 2016;365:553–62. <https://doi.org/10.1007/S00441-016-2461-3>.
42. Huang W, Zhang Z, Li X, et al. CD9 promotes T β R2-T β R1 association driving the transition of human dermal fibroblasts to myofibroblast under hypoxia. *Mol Med* 2024;30. <https://doi.org/10.1186/S10020-024-00925-5>.
 43. Bai Q, Gao Q, Hu F, et al. Reoxygenation Modulates the Adverse Effects of Hypoxia on Wound Repair. *Int J Mol Sci* 2022;23. <https://doi.org/10.3390/IJMS232415832>.
 44. Lu Y, Yang Y, Xiao L, et al. Autocrine and Paracrine Effects of Vascular Endothelial Cells Promote Cutaneous Wound Healing. *Biomed Res Int* 2021;2021. <https://doi.org/10.1155/2021/6695663>.
 45. Chung HS, Choi KM. Organokines in disease. *Adv Clin Chem* 2020;94:261–321. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2019.07.012>.
 46. Lin X, Lai Y. Scarring Skin: Mechanisms and Therapies. *Int J Mol Sci* 2024;25. <https://doi.org/10.3390/IJMS25031458>.
 47. Ghazawi FM, Zargham R, Gilardino MS, et al. Insights into the Pathophysiology of Hypertrophic Scars and Keloids: How Do They Differ? *Adv Skin Wound Care* 2018;31:582–95. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000527576.27489.0F>.
 48. Summer M, Ali S, Fiaz U, et al. Revealing the molecular mechanisms in wound healing and the effects of different physiological factors including diabetes, age, and stress. *J Mol Histol* 2024;55:637–54. <https://doi.org/10.1007/S10735-024-10223-3>.
 49. Brown J. The impact of stress on acute wound healing. *Br J Community Nurs* 2016;21:S16–22. <https://doi.org/10.12968/BJCN.2016.21.SUP12.S16>.
 50. Charalambous C, Vassilopoulos A, Koulouri A, et al. The Impact of Stress on Pressure Ulcer Wound Healing Process and on the Psychophysiological Environment of the Individual Suffering from them. *Med Arch (Sarajevo, Bosnia Herzegovina)* 2018;72:362–6. <https://doi.org/10.5455/MEDARH.2018.72.362-366>.
 51. House SL. Psychological distress and its impact on wound healing: an integrative review. *J Wound, Ostomy, Cont Nurs Off Publ Wound, Ostomy Cont*

- Nurses Soc 2015;42:38–41. <https://doi.org/10.1097/WON.0000000000000080>.
52. Adamová Z, Adam Z. Psychological influences on wound healing. *Rozhl Chir* 2019;98:312–4. <https://doi.org/10.33699/PIS.2019.98.8.312-314>.
 53. Wang Q, Wang P, Qin Z, et al. Altered glucose metabolism and cell function in keloid fibroblasts under hypoxia. *Redox Biol* 2021;38. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101815>.
 54. van der Veer WM, Bloemen MCT, Ulrich MMW, et al. Potential cellular and molecular causes of hypertrophic scar formation. *Burns* 2009;35:15–29. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2008.06.020>.
 55. Gilliver SC, Ashworth JJ, Ashcroft GS. The hormonal regulation of cutaneous wound healing. *Clin Dermatol* 2007;25:56–62. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.09.012>.
 56. Langan EA. Prolactin: A Mammalian Stress Hormone and Its Role in Cutaneous Pathophysiology. *Int J Mol Sci* 2024, Vol 25, Page 7100 2024;25:7100. <https://doi.org/10.3390/IJMS25137100>.
 57. Bernard V, Young J, Binart N. Prolactin - a pleiotropic factor in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15:356–65. <https://doi.org/10.1038/S41574-019-0194-6>.
 58. Chasseloup F, Bernard V, Chanson P. Prolactin: structure, receptors, and functions. *Rev Endocr Metab Disord* 2024;25:953–66. <https://doi.org/10.1007/S11154-024-09915-8>.
 59. Kirsch P, Kunadia J, Shah S, et al. Metabolic effects of prolactin and the role of dopamine agonists: A review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2022.1002320>.
 60. Al-Chalabi M, Bass AN, Alsalman I. Physiology, Prolactin. *StatPearls* 2023.
 61. Imbesi R, Ventimiglia PC, Castrogiovanni P. Prolactin and its role in wound healing. *Ital J Anat Embryol* 2011;116:93–93.
 62. Borba VV, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Prolactin and autoimmunity: The hormone as an inflammatory cytokine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019;33:101324. <https://doi.org/10.1016/J.BEEM.2019.101324>.

63. Levine S, Muneyyirci-Delale O. Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach. *Obstet Gynecol Int* 2018;2018. <https://doi.org/10.1155/2018/9253083>.
64. Merkle CJ, Schuler LA, Schaeffer RC, et al. Structural and functional effects of high prolactin levels on injured endothelial cells: evidence for an endothelial prolactin receptor. *Endocrine* 2000;13:37–46. <https://doi.org/10.1385/ENDO:13:1:37>.
65. Wilkinson HN, Hardman MJ. A role for estrogen in skin ageing and dermal biomechanics. *Mech Ageing Dev* 2021;197. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111513>.
66. Horng HC, Chang WH, Yeh CC, et al. Estrogen Effects on Wound Healing. *Int J Mol Sci* 2017;18. <https://doi.org/10.3390/IJMS18112325>.
67. Leblanc DR, Schneider M, Angele P, et al. The effect of estrogen on tendon and ligament metabolism and function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;172:106–16. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.06.008>.
68. Mukai K, Urai T, Asano K, et al. Evaluation of Effects of Topical Estradiol Benzoate Application on Cutaneous Wound Healing in Ovariectomized Female Mice. *PLoS One* 2016;11. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0163560>.
69. Wilkinson HN, Hardman MJ. The role of estrogen in cutaneous ageing and repair. *Maturitas* 2017;103:60–4. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.06.026>.
70. Brufani M, Rizzi N, Meda C, et al. Novel Locally Active Estrogens Accelerate Cutaneous Wound Healing-Part 2. *Sci Reports* 2017 71 2017;7:2510-. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02820-y>.
71. Hardman MJ, Ashcroft GS. Estrogen, not intrinsic aging, is the major regulator of delayed human wound healing in the elderly. *Genome Biol* 2008;9. <https://doi.org/10.1186/GB-2008-9-5-R80>.
72. Alourfi Z, Ray DW, Donn R. Macrophage migration inhibitory factor (MIF). Cytokine Gene Polymorphisms Multifactorial Cond 2006;167:191–205. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb03220.x>.

73. Margolis DJ, Knauss J, Bilker W. Hormone replacement therapy and prevention of pressure ulcers and venous leg ulcers. *Lancet* 2002;359:675–7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07806-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07806-6).
74. Billon R, Bosc R, Belkacemi Y, et al. Impact of adjuvant anti-estrogen therapies (tamoxifen and aromatase inhibitors) on perioperative outcomes of breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2017;70:1495–504. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2017.05.046>.
75. Wang F, Shan H, Song G, et al. 17 β -Estradiol attenuates inflammation and tendon degeneration in a rat model of Achilles tendinitis. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2022;44:556–64. <https://doi.org/10.1080/08923973.2022.2065639>.
76. Son HJ, Kim N, Song CH, et al. 17 β -Estradiol reduces inflammation and modulates antioxidant enzymes in colonic epithelial cells. *Korean J Intern Med* 2020;35:310–9. <https://doi.org/10.3904/KJIM.2018.098>.
77. Dworatzek E, Mahmoodzadeh S, Schriever C, et al. Sex-specific regulation of collagen I and III expression by 17 β -Estradiol in cardiac fibroblasts: role of estrogen receptors. *Cardiovasc Res* 2019;115:315–27. <https://doi.org/10.1093/CVR/ CVY185>.
78. Rittié L, Kang S, Voorhees JJ, et al. Induction of collagen by estradiol: difference between sun-protected and photodamaged human skin in vivo. *Arch Dermatol* 2008;144:1129–40. <https://doi.org/10.1001/ARCHDERM.144.9.1129>.
79. Willoughby DS, Florez C, Davis J, et al. Decreased Neuromuscular Function and Muscle Quality along with Increased Systemic Inflammation and Muscle Proteolysis Occurring in the Presence of Decreased Estradiol and Protein Intake in Early to Intermediate Post-Menopausal Women. *Nutrients* 2024;16. <https://doi.org/10.3390/NU16020197>.
80. Das RK, Al Kassis S, Thayer WP. Hypertrophic scarring and scar revision in gender-affirming mastectomy: a systematic review. *Arch Dermatol Res* 2024;316. <https://doi.org/10.1007/S00403-024-03239-Y>.
81. Schuster CR, Reiche E, Keller PR, et al. Testosterone Promotes Nerve Tethering

and Acellular Biomaterial Perineural Fibrosis in a Rat Wound Repair Model. *Adv Wound Care* 2024;13:615–24. <https://doi.org/10.1089/WOUND.2024.0043>.

82. Reiche E, Keller PR, Soares V, et al. Androgenic steroids induce pathologic scarring in a preclinical porcine model via dysfunctional extracellular matrix deposition. *FASEB J* 2024;38. <https://doi.org/10.1096/FJ.202302144RRR>.
83. de Paiva Gonçalves V, Steffens JP, Junior CR, et al. Supraphysiological testosterone supplementation improves granulation tissue maturation through angiogenesis in the early phase of a cutaneous wound healing model in rats. *Inflamm Res* 2022;71:473–83. <https://doi.org/10.1007/S00011-022-01553-7>.
84. Schierle HP, Scholz D, Lemperle G. Elevated levels of testosterone receptors in keloid tissue: an experimental investigation. *Plast Reconstr Surg* 1997;100:390–6. <https://doi.org/10.1097/00006534-199708000-00017>.
85. Reiche E, Tan Y, Keller PR, et al. Wound Healing Impairment by Testosterone Involves Disruption of Epithelial-Granulation Equilibrium in Murine and Porcine Models. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2023;11:1–2. <https://doi.org/10.1097/01.GOX.0000937604.83962.E9>.
86. Wolf Y, Skorochood R, Elias S. Effect of testosterone replacement therapy on scar quality in gender-affirming mastectomies. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2024;91:360–2. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2024.01.017>.
87. Rysin R, Skorochood R, Wolf Y. Implications of testosterone therapy on wound healing and operative outcomes of gender-affirming chest masculinization surgery. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2023;81:34–41. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2022.11.057>.
88. Bupp MRG, Jorgensen TN. Androgen-Induced Immunosuppression. *Front Immunol* 2018;9. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2018.00794>.
89. Buendía-González FO, Legorreta-Herrera M. The Similarities and Differences between the Effects of Testosterone and DHEA on the Innate and Adaptive Immune Response. *Biomolecules* 2022;12. <https://doi.org/10.3390/BIOM12121768>.

90. Zhang Y, Fan A, Li Y, et al. Single-cell RNA sequencing reveals that HSD17B2 in cancer-associated fibroblasts promotes the development and progression of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Lett* 2023;566. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2023.216244>.
91. Aslan R, Taken K, Erbin A, et al. The synergistic effects of testosterone and phosphodiesterase-5 inhibitor combination on oxidative stress markers, matrix metalloproteinases and oxidative DNA damage: A randomized controlled experimental study. *Rev Int Androl* 2022;20:73–9. <https://doi.org/10.1016/j.androl.2020.10.011>.
92. Hong F, Ze X, Li L, et al. Nano-TiO₂ Reduces Testosterone Production in Primary Cultured Leydig Cells from Rat Testis Through the Cyclic Adenosine Phosphate/Cyclic Guanosine Phosphate/Epidermal Growth Factor Receptor/Matrix Metalloproteinase Signaling Pathway. *J Biomed Nanotechnol* 2021;17:477–86. <https://doi.org/10.1166/JBN.2021.3047>.
93. Taraborrelli S. Physiology, production and action of progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94 Suppl 161:8–16. <https://doi.org/10.1111/AOGS.12771>.
94. Raghunath RS, Venables ZC, Millington GWM. The menstrual cycle and the skin. *Clin Exp Dermatol* 2015;40:111–5. <https://doi.org/10.1111/CED.12588>.
95. Routley CE, Ashcroft GS. Effect of estrogen and progesterone on macrophage activation during wound healing. *Wound Repair Regen* 2009;17:42–50. <https://doi.org/10.1111/J.1524-475X.2008.00440.X>.
96. Philips N, Devaney J. Beneficial regulation of type I collagen and matrixmetalloproteinase-1 expression by estrogen, progesterone, and its combination in skin fibroblasts. *J Am Aging Assoc* 2003;26:59–62. <https://doi.org/10.1007/S11357-003-0006-7>.
97. Kanda N, Watanabe S. Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology. *J Dermatol Sci* 2005;38:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2004.10.011>.
98. Analysis of the effect of topical oestradiol and progesterone in wound healing in rats n.d.

https://www.researchgate.net/publication/286216130_Analysis_of_the_effect_of_topical_oestradiol_and_progesterone_in_wound_healing_in_rats (accessed November 25, 2025).

99. Salmasi S, Sharifi M, Rashidi B. Ovarian stimulation and exogenous progesterone affect the endometrial miR-16-5p, VEGF protein expression, and angiogenesis. *Microvasc Res* 2021;133. <https://doi.org/10.1016/J.MVR.2020.104074>.
100. Murakami K, Sawada A, Mori T, et al. Effect of estrogen/progesterone ratio on the differentiation and the barrier function of epidermal keratinocyte and three-dimensional cultured human epidermis. *Life Sci* 2022;293. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120356>.
101. Saberi A, Javadpoor M, Farahmand N, et al. The Serum Level of Estrogen and Progesterone and Their Ratio in Patients with Ischemic Stroke: A Comparative Study. *Casp J Neurol Sci* 2015;1:35–42. <https://doi.org/10.18869/ACADPUB.CJNS.1.1.35>.
102. Jia M, Jiang P, Huang Z, et al. The combined ratio of estrogen, progesterone, Ki-67, and P53 to predict the recurrence of endometrial cancer. *J Surg Oncol* 2020;122:1808–14. <https://doi.org/10.1002/JSO.26212>.
103. Raghav KPS, Hernandez-Aya LF, Lei X, et al. Impact of low estrogen/progesterone receptor expression on survival outcomes in breast cancers previously classified as triple negative breast cancers. *Cancer* 2012;118:1498–506. <https://doi.org/10.1002/CNCR.26431>.
104. Bridge F, Butzkueven H, Van der Walt A, et al. The impact of menopause on multiple sclerosis. *Autoimmun Rev* 2023;22. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103363>.
105. Zouboulis CC, Makrantonaki E. Hormonal therapy of intrinsic aging. *Rejuvenation Res* 2012;15:302–12. <https://doi.org/10.1089/REJ.2011.1249>.
106. Balasamy S, Atchudan R, Arya S, et al. Cortisol: Biosensing and detection strategies. *Clin Chim Acta* 2024;562. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2024.119888>.
107. Gerding T, Wang J. Stressed at Work: Investigating the Relationship between

- Occupational Stress and Salivary Cortisol Fluctuations. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19. <https://doi.org/10.3390/IJERPH191912311>.
108. Sanabria-Mazo JP, Colomer-Carbonell A, Carmona-Cervelló M, et al. Immune-inflammatory and hypothalamic-pituitary-adrenal axis biomarkers are altered in patients with non-specific low back pain: A systematic review. *Front Immunol* 2022;13. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.945513>.
 109. Ricci E, Roselletti E, Gentili M, et al. Glucocorticoid-Induced Leucine Zipper-Mediated TLR2 Downregulation Accounts for Reduced Neutrophil Activity Following Acute DEX Treatment. *Cells* 2021;10. <https://doi.org/10.3390/CELLS10092228>.
 110. Hall L, Hart R. Role of corticosteroids in skin physiology and therapeutic potential of an 11 β -HSD1 inhibitor: A review. *Int J Dermatol* 2024;63:443–54. <https://doi.org/10.1111/IJD.16967>.
 111. Dong J, Li J, Li J, et al. The proliferative effect of cortisol on bovine endometrial epithelial cells. *Reprod Biol Endocrinol* 2019 171 2019;17:97-. <https://doi.org/10.1186/S12958-019-0544-1>.
 112. Boyne P, Meyrose C, Westover J, et al. Effects of Exercise Intensity on Acute Circulating Molecular Responses Poststroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2020;34:222–34. <https://doi.org/10.1177/1545968319899915>.
 113. Aschbacher K, Derakhshandeh R, Flores AJ, et al. Circulating angiogenic cell function is inhibited by cortisol in vitro and associated with psychological stress and cortisol in vivo. *Psychoneuroendocrinology* 2016;67:216–23. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.02.019>.
 114. Stojadinovic O, Gordon KA, Lebrun E, et al. Stress-Induced Hormones Cortisol and Epinephrine Impair Wound Epithelization. *Adv Wound Care* 2012;1:29–35. <https://doi.org/10.1089/WOUND.2011.0320>.
 115. Terao M, Katayama I. Local cortisol/corticosterone activation in skin physiology and pathology. *J Dermatol Sci* 2016;84:11–6. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2016.06.014>.
 116. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans.

- Neurochirurgie 2015;61:77–84. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2015.03.002>.
117. Sohn EH, Kim SN, Lee SR. Melatonin's Impact on Wound Healing. *Antioxidants* 2024, Vol 13, Page 1197 2024;13:1197. <https://doi.org/10.3390/ANTIOX13101197>.
 118. Finnerty CC, Jeschke MG, Branski LK, et al. Hypertrophic scarring: the greatest unmet challenge after burn injury. *Lancet* 2016;388:1427–36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31406-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31406-4).
 119. Liu SZ, Yao SJ, Yang H, et al. Autophagy: Regulator of cell death. *Cell Death Dis* 2023;14. <https://doi.org/10.1038/S41419-023-06154-8>.
 120. Ren H, Zhao F, Zhang Q, et al. Autophagy and skin wound healing. *Burn Trauma* 2022;10. <https://doi.org/10.1093/BURNST/TKAC003>.
 121. Expressions and effects of autophagy-related genes in bleomycin-induced skin fibrosis of mice n.d. https://www.researchgate.net/publication/341710187_Expressions_and_effects_of_autophagy-related_genes_in_bleomycin-induced_skin_fibrosis_of_mice (accessed November 25, 2025).
 122. Shi W, Wu Y, Bian D. p75NTR silencing inhibits proliferation, migration, and extracellular matrix deposition of hypertrophic scar fibroblasts by activating autophagy through inhibiting the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Can J Physiol Pharmacol* 2021;99:349–59. <https://doi.org/10.1139/CJPP-2020-0219>.
 123. Öztürk G, Akbulut KG, Güney Ş. Melatonin, aging, and COVID-19: Could melatonin be beneficial for COVID-19 treatment in the elderly? *Turkish J Med Sci* 2020;50:1504–12. <https://doi.org/10.3906/sag-2005-356>.
 124. Stauch B, Johansson LC, McCorvy JD, et al. Structural basis of ligand recognition at the human MT1 melatonin receptor. *Nature* 2019;569:284–8. <https://doi.org/10.1038/S41586-019-1141-3>.
 125. Johansson LC, Stauch B, McCorvy JD, et al. XFEL structures of the human MT2 melatonin receptor reveal the basis of subtype selectivity. *Nature* 2019;569:289–92. <https://doi.org/10.1038/S41586-019-1144-0>.
 126. Huang S, Deng W, Dong Y, et al. Melatonin influences the biological

- characteristics of keloid fibroblasts through the Erk and Smad signalling pathways. *Burn Trauma* 2023;11. <https://doi.org/10.1093/BURNST/TKAD005>.
127. Gao J, Feng Y, Xu S, et al. Appearance anxiety and social anxiety: A mediated model of self-compassion. *Front Public Heal* 2023;11. <https://doi.org/10.3389/FPUBH.2023.1105428>.
 128. Papapanou TK, Darviri C, Kanaka-Gantenbein C, et al. Strong Correlations between Social Appearance Anxiety, Use of Social Media, and Feelings of Loneliness in Adolescents and Young Adults. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20. <https://doi.org/10.3390/IJERPH20054296>.
 129. Montemurro P, Porcnik A, Hedén P, et al. The influence of social media and easily accessible online information on the aesthetic plastic surgery practice: literature review and our own experience. *Aesthetic Plast Surg* 2015;39:270–7. <https://doi.org/10.1007/S00266-015-0454-3>.
 130. Hameed M, O’Doherty L, Gilchrist G, et al. Psychological therapies for women who experience intimate partner violence. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;7. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013017.PUB2>.
 131. Standeven LR, Miller KN, Mallow A, et al. Reduction of anxiety symptoms among women within a collaborative care model and women’s health settings. *Prim Health Care Res Dev* 2023;24. <https://doi.org/10.1017/S1463423623000440>.
 132. KG S, MM B. Awareness for Anxiety in Women: A Great Start. *Ann Intern Med* 2020;173:67–8. <https://doi.org/10.7326/M20-3116>.
 133. Flynn HA, Spino C, Guille C, et al. A Collaborative, Network-Based Approach to Advance Women’s Depression Research in the United States: Preliminary Findings. *J Womens Health (Larchmt)* 2018;27:51–7. <https://doi.org/10.1089/JWH.2016.6261>.
 134. Kim SY, Park JH, Lee MY, et al. Physical activity and the prevention of depression: A cohort study. *Gen Hosp Psychiatry* 2019;60:90–7. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2019.07.010>.
 135. Moradi S, Falsafinejad MR, Delavar A, et al. Network modeling of major

- depressive disorder symptoms in adult women. *Psychol Med* 2023;53:5449–58. <https://doi.org/10.1017/S0033291722002604>.
136. Krystal AD. Insomnia in women. *Clin Cornerstone* 2003;5:41–50. [https://doi.org/10.1016/S1098-3597\(03\)90034-2](https://doi.org/10.1016/S1098-3597(03)90034-2).
 137. Riemann D, Dressle RJ, Benz F, et al. Chronic insomnia, REM sleep instability and emotional dysregulation: A pathway to anxiety and depression? *J Sleep Res* 2025;34. <https://doi.org/10.1111/JSR.14252>.
 138. The Psycho-Immunological Model As a Psychosomatic Entity: a Literature Review of Interactions between Depression and Immunity n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28953772/> (accessed November 25, 2025).
 139. Löwe B, Toussaint A, Rosmalen JGM, et al. Persistent physical symptoms: definition, genesis, and management. *Lancet* (London, England) 2024;403:2649–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00623-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00623-8).
 140. Chellappa SL. Neurodiversity, psychological inertia and mental health. *Neurosci Biobehav Rev* 2023;150. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105203>.
 141. Denis F, Mahalli R, Delpierre A, et al. Psychobiological Factors in Global Health and Public Health. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19. <https://doi.org/10.3390/IJERPH19116728>.
 142. Efremov A. Psychosomatics: Communication of the Central Nervous System through Connection to Tissues, Organs, and Cells. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2024;22:565–77. <https://doi.org/10.9758/CPN.24.1197>.
 143. Basu S, Goswami AG, David LE, et al. Psychological Stress on Wound Healing: A Silent Player in a Complex Background. *Int J Low Extrem Wounds* 2022;23:365–71. <https://doi.org/10.1177/15347346221077571>.
 144. Walburn J, Vedhara K, Hankins M, et al. Psychological stress and wound healing in humans: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res* 2009;67:253–71. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.04.002>.
 145. Gawronska-Kozak B, Kopcewicz M, Machcinska-Zielinska S, et al. Gender Differences in Post-Operative Human Skin. *Biomedicines* 2023;11. <https://doi.org/10.3390/BIMEDICINES11102653>.

146. Faravelli C, Alessandra Scarpato M, Castellini G, et al. Gender differences in depression and anxiety: the role of age. *Psychiatry Res* 2013;210:1301–3. <https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRES.2013.09.027>.
147. Parker G, Brotchie H. Gender differences in depression. *Int Rev Psychiatry* 2010;22:429–36. <https://doi.org/10.3109/09540261.2010.492391>.
148. Zehravi M, Maqbool M, Ara I. Depression and anxiety in women with polycystic ovarian syndrome: a literature survey. *Int J Adolesc Med Health* 2021;33:367–73. <https://doi.org/10.1515/IJAMH-2021-0092>.
149. Jiménez-Barragan M, Falguera-Puig G, Curto-Garcia JJ, et al. Prevalence of anxiety and depression and their associated risk factors throughout pregnancy and postpartum: a prospective cross-sectional descriptive multicentred study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2024;24. <https://doi.org/10.1186/S12884-024-06695-6>.
150. Hickey M, Bryant C, Judd F. Evaluation and management of depressive and anxiety symptoms in midlife. *Climacteric* 2012;15:3–9. <https://doi.org/10.3109/13697137.2011.620188>.
151. Hantsoo L, Jagodnik KM, Novick AM, et al. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in depression across the female reproductive lifecycle: current knowledge and future directions. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2023.1295261>.
152. Padda J, Khalid K, Hitawala G, et al. Depression and Its Effect on the Menstrual Cycle. *Cureus* 2021;13. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.16532>.
153. 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;83:46–53. <https://doi.org/10.1272/JNMS.83.46>.
154. Ogawa R, Dohi T, Tosa M, et al. The Latest Strategy for Keloid and Hypertrophic Scar Prevention and Treatment: The Nippon Medical School (NMS) Protocol. *J Nippon Med Sch* 2021;88:2–9. https://doi.org/10.1272/JNMS.JNMS.2021_88-

155. Waibel JS, Waibel H, Sedaghat E. Scar Therapy of Skin. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2023;31:453–62. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2023.06.005>.
- [156. Sheng M, Chen Y, Li H, et al. The application of corticosteroids for pathological scar prevention and treatment: current review and update. *Burn Trauma* 2023;11. <https://doi.org/10.1093/BURNST/TKAD009>.
157. Update on the Treatment of Scars n.d. https://www.researchgate.net/publication/334122825_Update_on_the_Treatment_of_Scars (accessed November 25, 2025).
158. Ekstein SF, Wyles SP, Moran SL, et al. Keloids: a review of therapeutic management. *Int J Dermatol* 2021;60:661–71. <https://doi.org/10.1111/IJD.15159>.
159. Nourian Dehkordi A, Mirahmadi Babaheydari F, Chehelgerdi M, et al. Skin tissue engineering: wound healing based on stem-cell-based therapeutic strategies. *Stem Cell Res Ther* 2019;10. <https://doi.org/10.1186/S13287-019-1212-2>.
160. Sun J, Shi CS, Wang DL. Research advances on the roles of exosomes derived from mesenchymal stem cells in wound healing and prevention and treatment of hypertrophic scars. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2021;37:495–500. <https://doi.org/10.3760/CMA.J.CN501120-20200410-00220>.
161. Tran B, Wu JJ, Ratner D, et al. Topical Scar Treatment Products for Wounds: A Systematic Review. *Dermatol Surg* 2020;46:1564–71. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000002712>.
162. Jin J, Tang T, Zhou H, et al. Synergistic Effects of Quercetin-Modified Silicone Gel Sheet in Scar Treatment. *J Burn Care Res* 2022;43:445–52. <https://doi.org/10.1093/JBCR/IRAB100>.
163. Fernández-Guarino M, Bacci S, Pérez González LA, et al. The Role of Physical Therapies in Wound Healing and Assisted Scarring. *Int J Mol Sci* 2023;24. <https://doi.org/10.3390/IJMS24087487>.
164. Chen SX, Cheng J, Watchmaker J, et al. Review of Lasers and Energy-Based

- Devices for Skin Rejuvenation and Scar Treatment With Histologic Correlations.
Dermatol Surg 2022;48:441–8.
<https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000003397>.
165. Leszczynski R, da Silva CAP, Pinto ACPN, et al. Laser therapy for treating hypertrophic and keloid scars. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;9.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011642.PUB2>.
 166. Zouboulis CC. Kryochirurgie in der Dermatologie. *Hautarzt* 2015;66:834–48.
<https://doi.org/10.1007/s00105-015-3703-0>.
 167. Lee JW, Seol KH. Adjuvant Radiotherapy after Surgical Excision in Keloids. *Medicina (Kaunas)* 2021;57. <https://doi.org/10.3390/MEDICINA57070730>.
 168. Ward RE, Sklar LR, Eisen DB. Surgical and Noninvasive Modalities for Scar Revision. *Dermatol Clin* 2019;37:375–86.
<https://doi.org/10.1016/j.det.2019.03.007>.
 169. Jiang Y, Zhou S, Tian J, et al. Surgical excision and skin grafting combined with intralesional injection of triamcinolone for the treatment of keloids after syndactyly release. *J Hand Surg Eur Vol* 2023;48:346–52.
<https://doi.org/10.1177/17531934221127887>.
 170. Lubczyńska A, Garnarczyk A, Wcisło-Dziadecka D. Effectiveness of various methods of manual scar therapy. *Skin Res Technol* 2023;29.
<https://doi.org/10.1111/SRT.13272>.
 171. Lin TR, Chou FH, Wang HH, et al. Effects of scar massage on burn scars: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs* 2023;32:3144–54.
<https://doi.org/10.1111/JOCN.16420>.
 172. Barone N, Safran T, Vorstenbosch J, et al. Current Advances in Hypertrophic Scar and Keloid Management. *Semin Plast Surg* 2021;35:145–52.
<https://doi.org/10.1055/S-0041-1731461>.
 173. Murakami T, Shigeki S. Pharmacotherapy for Keloids and Hypertrophic Scars. *Int J Mol Sci* 2024;25. <https://doi.org/10.3390/IJMS25094674>.
 174. Ogawa R. The Most Current Algorithms for the Treatment and Prevention of Hypertrophic Scars and Keloids: A 2020 Update of the Algorithms Published 10

Years Ago. Plast Reconstr Surg 2022;149:79E-94E.
<https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000008667>.

175. Lee HJ, Jang YJ. Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids. *Int J Mol Sci* 2018;19. <https://doi.org/10.3390/IJMS19030711>.
176. Rosenthal A, Kolli H, Israilevich R, et al. Lasers for the prevention and treatment of hypertrophic scars: a review of the literature. *J Cosmet Laser Ther* 2020;22:115–25. <https://doi.org/10.1080/14764172.2020.1783451>.
177. Zhang P, Wu Q, Ding H, et al. Efficacy and Safety of Pressure Therapy Alone and in Combination with Silicone in Prevention of Hypertrophic Scars: A Systematic Review with Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Aesthetic Plast Surg* 2023;47:2159–74. <https://doi.org/10.1007/S00266-023-03591-W>.
178. Kakinuma T, Kagimoto M, Kaneko A, et al. Prevention and management of hypertrophic scars after laparoscopic surgery using silicone gel sheets: a pilot study. *J Int Med Res* 2022;50. <https://doi.org/10.1177/03000605221107597>.
179. Mutalik S. Treatment of keloids and hypertrophic scars. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005;71:3–8. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.13777>.
180. Amici JM, Taieb C, Le Floc'h C, et al. The impact of visible scars on well-being and quality of life: An international epidemiological survey in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023;37 Suppl 3:3–6. <https://doi.org/10.1111/JDV.18856>.
181. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2024;109:1907–47. <https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGAE290>.
182. Сучасне лікування гіперандрогенних станів у жінок репродуктивного віку - medexpert n.d. <https://med-expert.com.ua/journals/ua/suchasne-likuvannja-giperandrogennih-staniv-u-zhinok-reproduktivnogo-viku/> (accessed November 25, 2025).
183. Інноваційний підхід до лікування порушень менструального циклу у жінок репродуктивного віку | Health-ua n.d. <https://health-ua.com/>

ua.com/akusherstvoginekologiya/reproduktivna-endokrinologiya/68890-nnovatecjniy-pdhd-dolkuvannya-porushen-menstrualnogo-tciklu-uzhnok-reprodukt (accessed November 25, 2025).

184. Voultsios A, Kennaway DJ, Dawson D. Salivary melatonin as a circadian phase marker: validation and comparison to plasma melatonin. *J Biol Rhythms* 1997;12:457–66. <https://doi.org/10.1177/074873049701200507>.
185. Mironica A, Popescu CA, George D, et al. Social Media Influence on Body Image and Cosmetic Surgery Considerations: A Systematic Review. *Cureus* 2024;16. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.65626>.
186. Abdoli M, Scotto Rosato M, Desousa A, et al. Cultural Differences in Body Image: A Systematic Review. *Soc Sci* 2024;13. <https://doi.org/10.3390/SOCSCI13060305>.
187. Reproductive K, Porpora G, Wiczorek K, et al. Reproductive Hormones and Female Mental Wellbeing. *Women* 2023, Vol 3, Pages 432-444 2023;3:432–44. <https://doi.org/10.3390/WOMEN3030033>.
188. Alblooshi S, Taylor M, Gill N. Does menopause elevate the risk for developing depression and anxiety? Results from a systematic review. *Australas Psychiatry* 2023;31:165–73. <https://doi.org/10.1177/10398562231165439>.
189. Shokri-Mashhadi N, Darand M, Rouhani MH, et al. Effects of melatonin supplementation on BDNF concentrations and depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Behav Brain Res* 2023;436. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.114083>.
190. Demirhan Kayacik A, İlcioglu K. Effects of melatonin intake on depression and anxiety in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Womens Ment Health* 2024;27:265–73. <https://doi.org/10.1007/S00737-023-01395-0>.
191. Мальцева К. Здоров’я, культура та суспільство : навчально-методична розробка з навчальної дисципліни. Національний університет “Києво-Могилянська академія”; 2025.
192. Kuehner C. Why is depression more common among women than among men?

- The Lancet Psychiatry 2017;4:146–58. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30263-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30263-2).
193. Kilpela LS, Becker CB, Wesley N, et al. Body Image in Adult Women: Moving Beyond the Younger Years. *Adv Eat Disord* (Abingdon, Engl) 2015;3:144. <https://doi.org/10.1080/21662630.2015.1012728>.
 194. Cash TF. *Encyclopedia of body image and human appearance* 2012:808.
 195. Ben-Jonathan N, LaPensee CR, LaPensee EW. What can we learn from rodents about prolactin in humans? *Endocr Rev* 2008;29:1–41. <https://doi.org/10.1210/ER.2007-0017>.
 196. Ben-Jonathan N, Hugo E. Prolactin (prl) in adipose tissue: Regulation and functions. *Adv Exp Med Biol* 2015;846:1–35. https://doi.org/10.1007/978-3-319-12114-7_1.
 197. Höllt V, Przewłocki R, Haarmann I, et al. Stress-induced alterations in the levels of messenger RNA coding for proopiomelanocortin and prolactin in rat pituitary. *Neuroendocrinology* 1986;43:277–82. <https://doi.org/10.1159/000124541>.
 198. Bachelot A, Binart N. Reproductive role of prolactin. *Reproduction* 2007;133:361–9. <https://doi.org/10.1530/REP-06-0299>.
 199. The endocrine system: an overview n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15706790/> (accessed November 25, 2025).
 200. Aguilera G, Rabadan-Diehl C. Vasopressinergic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: Implications for stress adaptation. *Regul Pept* 2000;96:23–9. [https://doi.org/10.1016/S0167-0115\(00\)00196-8](https://doi.org/10.1016/S0167-0115(00)00196-8).
 201. Biondi M, Picardi A. Psychological Stress and Neuroendocrine Function in Humans: The Last Two Decades of Research. *Psychother Psychosom* 1999;68:114–50. <https://doi.org/10.1159/000012323>.
 202. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:446–57. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2009.09.033>.
 203. Young EA, Midgley AR, Carlson NE, et al. Alteration in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in depressed women. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:1157–

62. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.57.12.1157>.
204. Vigil P, Meléndez J, Soto H, et al. Chronic Stress and Ovulatory Dysfunction: Implications in Times of COVID-19. *Front Glob Women's Heal* 2022;3. <https://doi.org/10.3389/FGWH.2022.866104>.
205. EFFECT OF STRESS ON OVULATORY FUNCTION n.d. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27\(3\)-28](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27(3)-28).
206. Amiel Castro RT, Ehler U, Fischer S. Variation in genes and hormones of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in female mood disorders – A systematic review and meta-analysis. *Front Neuroendocrinol* 2021;62. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2021.100929>.
207. Yu HU, Wang W, Wenqing MA, et al. Impact of psychological stress on ovarian function: Insights, mechanisms and intervention strategies (Review). *Int J Mol Med* 2025;55. <https://doi.org/10.3892/IJMM.2024.5475>.
208. Wei SM, Schiller CE, Schmidt PJ, et al. The role of ovarian steroids in affective disorders. *Curr Opin Behav Sci* 2018;23:103–12. <https://doi.org/10.1016/J.COBEGA.2018.04.013>.
209. Peters JR, Eisenlohr-Moul TA. Ovarian Hormones as a Source of Fluctuating Biological Vulnerability in Borderline Personality Disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21. <https://doi.org/10.1007/S11920-019-1096-Y>.
210. Boku S, Nakagawa S, Toda H, et al. Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci* 2018;72:3–12. <https://doi.org/10.1111/PCN.12604>.
211. Torner L. Actions of Prolactin in the Brain: From Physiological Adaptations to Stress and Neurogenesis to Psychopathology. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016;7. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2016.00025>.
212. Frye CA, Cleveland DM, Sadarangani A, et al. Progesterone Promotes Anti-Anxiety/Depressant-like Behavior and Trophic Actions of BDNF in the Hippocampus of Female Nuclear Progesterone Receptor, but Not 5 α -Reductase, Knockout Mice. *Int J Mol Sci* 2025;26:1173. <https://doi.org/10.3390/IJMS26031173>.

213. Bitzer-Quintero OK, Ortiz GG, Jaramillo-Bueno S, et al. Psycho-Neuro-Endocrine-Immunology: A Role for Melatonin in This New Paradigm. *Molecules* 2022;27:4888. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES27154888>.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Бебих ОР, Іванько ОВ. Аугментаційна мамопластика: вплив комплексної доопераційної підготовки на властивості рубцевої тканини. Вісник морської медицини. 2025;3(108):147–156. [doi:10.5281/zenodo.17313078](https://doi.org/10.5281/zenodo.17313078). *(Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано статтю до друку).*

2. Бебих ОР, Іванько ОВ. Взаємозв'язок психоемоційного стану та гормонального профілю у жінок, яким планується протезування молочних залоз. Харківська хірургічна школа. 2025;5(134):56–63. [doi:10.37699/2308-7005.5.2025.09](https://doi.org/10.37699/2308-7005.5.2025.09). *(Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано статтю до друку).*

3. Бебих ОР, Іванько ОВ. Доопераційна підготовка жінок: роль емоційно-психологічної та гормональної корекції у профілактиці формування післяопераційних рубців. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2025;3(81). [doi:10.5281/zenodo.15648750](https://doi.org/10.5281/zenodo.15648750). *(Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано статтю до друку).*

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

1. Бебих О.Р. «Ліпосакція та ліпоскульптура: комбінована методика». XII Щорічна міжнародна науково-практична конференція. «Новітні технології в пластичній та реконструктивній хірургії», 2021.

2. Бебих О.Р. «Оптимізація способів естетичної корекції молочних залоз як методу контролю психосексуального стану пацієнтки». XVI Науково-практична конференція з міжнародною участю. «Актуальні питання сучасної пластичної та реконструктивної хірургії», 25–26 жовтня 2024 р., онлайн-формат.

3. Бебих О.Р. «Оптимізація профілактики формування патологічних рубців після аугментаційної мамопластики». XIX Науково-практична конференція з міжнародною участю «Складні випадки в пластичній та реконструктивній хірургії: нове рішення старих проблем».

ДОДАТОК 3

Таблиця 4.2.

**Гормональний профіль жінок у фолікулярній фазі менструального
циклу в рамках програми доопераційної підготовки**

Показники	Підгрупа 2А (n=58)		Підгрупа 2Б (n=67)		р
	Вихідний рівень	Після передопе- раційної підготовки	Вихідний рівень	Після передопе- раційної підготовки	
Кортизол, мкг/дл (4,30 - 22,40) *	Me [QI;QIII]				p ₁ =0,023 p ₂ =0,04 p ₃ <0,001
	25,73 [22,57; 28,13]	23,74 [21,52; 26,23]	4,27 [3,25; 5,32]	4,68 [3,63;5,82]	
Пролактин, нг/мл (3,34 - 26,72) *	47,77 [39,99; 54,56]	32,76 [30,72; 38,68]	34,25 [30,65; 39,71]	28,52 [22,2;32,2]	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Прогестерон, нг/мл (час з 7.00 до 10.00 0,31-1,52) *	0,51 [0,34; 0,67]	0,78 [0,63;0,96]	0,31 [0,23; 0,41]	0,44 [0,32;0,62]	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Естрадіол, пг/мл (25,0-115,0) *	34,58 [26,71; 42,37]	49,90 [42,84; 58,24]	24,41 [19,85; 30,06]	36,89 [29,53; 46,78]	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Тестостерон загальний, нмоль/мл (0,42 – 2,06) *	1,43 [0,96; 1,58]	1,34 [0,90;1,52]	0,39 [0,31; 0,52]	0,46 [0,38;0,59]	p ₁ =0,270 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001

Мелатонін, пг/мл	8,19	26,41	7,55	11,59	$p_1 < 0,001$
(час з 21.00 до 04.00:	[6,52;	[20,35;	[5,62;	[10,22;	$p_2 < 0,001$
10-58) *	12,11]	32,22]	11,19]	21,15]	$p_3 < 0,001$
Примітка:	* – референтні значення; p_1 – рівень значущості між початковими показниками та показниками після доопераційної підготовки у підгрупі 2А; p_2 – рівень значущості між початковими показниками та показниками після доопераційної підготовки у підгрупі 2Б; p_3 – рівень значущості між підгрупою 2А та підгрупою 2Б після доопераційної підготовки.				

Таблиця 4.3

Клінічна оцінка рубцевої тканини за шкалою POSAS 3.0

Критерій (у балах)	Вид рубцевих тканини	Група 1	Підгрупа	Підгрупа	р
		(n=120)	2А (n=58)	2Б (n=67)	
		Me [QI ; QIII]			
Оцінка спостерігача (Observer Scale)					
Васкуляризація	Нормотрофічний рубець	2 [1;3]	2 [1;2]	2 [1;2]	0,02
	Гіпертрофічний рубець	6 [5;6] ^{2,3}	4 [4;5] ¹	5 [4;6] ¹	<0,001
	Келоїдний рубець	10 [8;10] ^{2,3}	7 [7;8] ¹	8,5 [8;9] ¹	0,041
Пігментація	Нормотрофічний рубець	2 [1;2] ^{2,3}	1 [1;1] ¹	1 [1;2] ¹	<0,001
	Гіпертрофічний рубець	6 [5;6] ^{2,3}	5 [4;5] ^{1,3}	4 [4;5] ^{1,2}	0,0038
	Келоїдний рубець	10 [9;10] ^{2,3}	9 [8;9] ^{1,3}	8 [7;8] ^{1,2}	0,0029
Товщина	Нормотрофічний рубець	2 [1;2] ^{2,3}	1 [1;1] ¹	1 [1;2] ¹	<0,001
	Гіпертрофічний рубець	5 [4;5] ^{2,3}	3,5 [3;4] ¹	3 [3;4] ¹	<0,001
	Келоїдний рубець	9 [8;10] ^{2,3}	7 [6;7] ^{1,3}	8 [7;8] ^{1,2}	0,0013
Рельєф	Нормотрофічний рубець	2 [1;2] ^{2,3}	1 [1;1] ¹	1 [1;1] ¹	<0,001
	Гіпертрофічний рубець	5 [4;6] ^{2,3}	4 [4;4] ¹	4 [4;5] ¹	0,027
	Келоїдний рубець	10 [9;10] ^{2,3}	8 [7;8] ¹	9 [8;9] ¹	0,012
Еластичність	Нормотрофічний	2 [2;2] ^{2,3}	1 [1;2] ¹	1 [1;2] ¹	<0,001

	рубець				
	Гіпертрофічний рубець	5 [5;6] ^{2,3}	4 [4;4] ¹	4 [4;5] ¹	0,002
	Келоїдний рубець	10 [9;10] ^{2,3}	8 [8;9] ¹	9 [9;10] ¹	0,042
Поверхнева площа рубця	Нормотрофічний рубець	2 [1;2] ^{2,3}	1 [1;1] ¹	1 [1;1] ¹	<0,001
	Гіпертрофічний рубець	6 [5;6] ^{2,3}	4 [4;4] ¹	5 [4;6] ¹	<0,001
	Келоїдний рубець	10 [9;10] ^{2,3}	7 [7;8] ¹	8,5 [8;9] ¹	0,003
Загальний показник рубця	Нормотрофічний рубець	12 [7;13] ^{2,3}	7 [6;8] ¹	7 [6;10] ¹	<0,001
	Гіпертрофічний рубець	33 [28;35] 2,3	23,5 [23;26] ¹	26 [23;31] ¹	<0,001
	Келоїдний рубець	59 [52;60] ^{2,3}	45 [42;48] ^{1,3}	52 [48;54] ^{1,2}	<0,001
Примітка:	¹ – статистично значуща різниця з Gr 1 на рівні p<0,05, ² – статистично значуща різниця з Gr 2 на рівні p<0,05, ³ – статистично значуща різниця з Gr 3 на рівні p<0,05; * – чим вищий бал, тим гірша еластичність рубця.				

Шкала самооцінки ситуативної тривожності (Спілбергера- Ханіна)

	Ні, не зовсім так	Мабуть так	Вірно	Цілком вірно
1. Я спокійний.	1	2	3	4
2. Мені нічого не загрожує.	1	2	3	4
3. Я напружений.	1	2	3	4
4. Я відчуваю співчуття.	1	2	3	4
5. Я відчуваю себе вільно.	1	2	3	4
6. Я прикро вражений.	1	2	3	4
7. Мене хвилюють можливі негаразди.	1	2	3	4
8. Я відчуваю себе відпочившим.	1	2	3	4
9. Я насторожений.	1	2	3	4
10. Я відчуваю внутрішнє задоволення.	1	2	3	4
11. Я впевнений у собі.	1	2	3	4
12. Я нервую.	1	2	3	4
13. Я не знаходжу собі місця.	1	2	3	4
14. Я напружений (накручений в собі).	1	2	3	4
15. Я не відчуваю напруги і скованості.	1	2	3	4
16. Я задоволений.	1	2	3	4
17. Я заклопотаний.	1	2	3	4
18. Я занадто збуджений і мені ніяково.	1	2	3	4
19. Мені радісно.	1	2	3	4
20. Мені приємно.	1	2	3	4

Шкала самооцінки особистісної тривожності (Спілбергера- Ханіна)

	Майже ніколи	Інколи	Часто	Майже завжди
21. Я відчуваю задоволення.	1	2	3	4
22. Я швидко втомлююсь.	1	2	3	4
23. Я легко можу заплакати.	1	2	3	4
24. Я хотів би бути таким же щасливим, як і інші.	1	2	3	4
25. Буває, що я програю через те, що недостатньо швидко приймаю рішення.	1	2	3	4
26. Я почуваю себе бадьорим.	1	2	3	4
27. Я спокійний, холонокровний і зібраний.	1	2	3	4
28. Очікувані труднощі дуже непокоять мене.	1	2	3	4
29. Я занадто переживаю через дрібниці.	1	2	3	4
30. Я буваю повністю щасливий.	1	2	3	4
31. Я приймаю все занадто близько до серця.	1	2	3	4
32. Мені не дістає впевненості у собі.	1	2	3	4
33. Я почуваю себе в безпеці.	1	2	3	4
34. Я стараюсь обходити критичні ситуації і труднощі.	1	2	3	4
35. У мене буває хандра.	1	2	3	4
36. Я задоволений.	1	2	3	4
37. Всякі дрібниці відволікають та хвилюють мене.	1	2	3	4
38. Я так сильно переживаю свої розчарування, що потім довго не можу про них забути.	1	2	3	4
39. Я врівноважена людина.	1	2	3	4
40. Мене охоплює сильне занепокоєння, коли я думаю про свої справи та турботи.	1	2	3	4

Опитувальник депресії Бека

№		Бали
1.	0. Мені не сумно. 1. Мені сумно, я чуюсь пригніченим. 2. Я увесь час чуюсь сумним, пригніченим і не можу відволіктись від цього стану. 3. Я відчуваю нестерпний сум та тугу	
2.	0. Я спокійно думаю про майбутнє. 1. Думки про майбутнє викликають в мені страх та тривогу. 2. Мені нема чого чекати від майбутнього і на що надіятися. 3. Я відчуваю, що в моєму майбутньому нема нічого доброго і я нічого не можу змінити.	
3.	0. Я не відчуваю себе невдахою. 1. Я відчуваю, що в мене більше невдач, ніж у інших людей. 2. Моє життя - це суцільна низка невдач та помилок. 3. Я абсолютний невдаха в усьому (навчанні, праці, сімейному житті і т.д.)	
4.	0. Я отримую задоволення від улюблених занять і речей. 1. Я не отримую такого задоволення, як раніше од улюблених занять та речей. 2. Я ні від чого не отримую задоволення. 3. Будь-яке заняття викликає в мені нудьгу та тугу	
5.	0. Я не відчуваю відчуття провини. 1. Я доволі часто відчуваю провину. 2. Я дуже часто чуюсь поганою людиною і мене мучить відчуття провини. 3. Мене мучить постійне відчуття провини	
6.	1. Я не вважаю, що заслуговую покарання. 2. Я допускаю, що заслуговую покарання. 3. Я вважаю, що маю бути покараний. 4. Я відчуваю, що доля карає мене.	
7.	0. Я в основному задоволений тим, ким я є. 1. Я незадоволений собою. 2. Я гидкий собі. 3. Я ненавиджу себе.	
8.	0. Я не думаю, що я гірший, ніж інші люди. 1. Я критикую себе за слабкості та помилки. 2. Я постійно докоряю собі за різні помилки. 3. Я докоряю собі за усе погане, що діється навколо	
9.	0. У мене не виникає думок про самогубство. 1. У мене бувають думки про самогубство, але я знаю, що не зроблю цього.	

	2. Я хочу вмерти і планую самогубство. 3. Якщо б була нагода, я б зробив самогубство.	
10.	0. Я не плачу більш часто, ніж звичайно. 1. Я плачу частіше, ніж звичайно. 2. Я увесь час плачу. 3. Раніше я часто плакав, але тепер не можу заплакати навіть тоді, коли мені цього хочеться	
11.	0. Я не дратуюсь частіше, ніж звичайно. 1. Я дратуюся легше, ніж звичайно. 2. Я постійно відчуваю роздратування та почуття внутрішнього незадоволення. 3. Те, що раніше дратувало мене, тепер мені стало байдуже.	
12.	0. Я не втратив цікавості до людей. 1. Люди цікавлять мене менше, ніж раніше. 2. Я майже повністю втратив інтерес до людей. 3. Люди мені глибоко байдужі.	
13.	0. Мені не є важче, ніж звичайно приймати рішення. 1. Тепер частіше, ніж раніше я зволікаю з прийняттям рішень. 2. Мені дуже важко прийняти будь-яке рішення. 3. Я не в стані приймати жодних рішень	
14.	0. Я не вважаю, що виглядаю гірше, ніж звичайно. 1. Мене турбує, що я виглядаю дещо гірше ніж звичайно і старшим, ніж на свій вік. 2. Я відчуваю, що з кожним днем виглядаю усе гірше. 3. Я переконаний, що виглядаю жахливо.	
15.	0. Мені працюється так, як і раніше. 1. Тепер мені часто доводиться змушувати себе братися до праці. 2. Я з великою трудностю змушую себе взятися до праці. 3. Я не в стані працювати.	
16.	0. Я сплю не менше і не гірше, ніж раніше. 1. Я сплю гірше, ніж раніше. 2. Я буджуся на 1-2 години раніше, ніж звичайно і мені важко знову заснути. 3. Я буджуся на декілька годин раніше, ніж звичайно і вже не можу заснути.	
17.	0. Я не втомлююся більше, ніж звичайно. 1. Я втомлююся значно легше, ніж раніше. 2. Я втомлююся від будь-якого заняття. 3. Я чуюся настільки втомленим, що не в стані будь-чим займатися.	
18.	0. У мене нормальний апетит. 1. У мене погіршився апетит. 2. У мене майже відсутній апетит. 3. У мене зовсім нема апетиту	

19.	1. Моя вага залишається незмінною. 2. За останній час я схуд більше ніж на 3 кг. 3. За останній час я схуд більше ніж на 5 кг. 4. За останній час я схуд більше ніж на 7 кг	
20.	0. Моє тілесне здоров'я є добре. 1. Мене турбують наявні у мене фізичні симптоми (наприклад, болі в животі, запори та ін.). 2. Я дуже занепокоєний наявними в мене фізичними симптомами. 3. Я настільки занепокоєний станом свого тілесного здоров'я, що практично не можу думати ні про що інше	
21.	0. Мій інтерес до статевого життя за останній час не зменшився. 1. Статеве життя мене цікавить зараз менше, ніж звичайно. 2. Мій інтерес до статевого життя значно зменшився. 3. Я повністю втратив інтерес до статевого життя.	

Загальна кількість балів _____