

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ЖУРАКОВСЬКА ГАЛИНА ВАСИЛІВНА

УДК: 616.742:616.5-003.92]-089.11-092.9:611/612

ДИСЕРТАЦІЯ

**ЗАГОЄННЯ РАН М'ЯКИХ ТКАНИН ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ,
ЗАКРИТИХ РІЗНИМИ МЕТОДАМИ**

**галузі знань 22 «Охорона здоров'я»
за спеціальністю 221 «Стоматологія»**

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

Науковий керівник: Маланчук Владислав Олександрович – член-кореспондент НАМН України, професор, завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Жураковська Г.В. Загоєння ран м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки, закритих різними методами. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 221 Стоматологія. – Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, МОЗ України, Київ, 2023.

Будь-які рани м'яких тканин загоюються із формуванням рубцевої тканини, тому вивчення процесів формування та профілактики утворення рубців і в наш час залишається актуальним. Згідно останніх наукових статистичних даних, неестетичні рубці зустрічаються у 10% від загальної популяції населення земної кулі та характеризуються значним відсотком розвитку післяопераційних рецидивів після їх видалення (Нагайчук В.В., Шкільняк Л.І., 2017).

Механічне пошкодження м'яких тканин – неминучий елемент будь-яких оперативних втручань на живому об'єкті, в тому числі людини. У відповідь на механічну травму починають діяти складні нейро-гуморальні механізми з метою усунення ранового пошкодження, відновлення форми та функції, в результаті чого формується рубцева тканина різного об'єму та з різними властивостями. В останні роки кількість планових оперативних втручань на щелепно-лицевій ділянці має тенденцію до зростання, що, відповідно, призводить до збільшення кількості людей із рубцями на обличчі (Мельничук Ю.М., Огоновський Р.З., 2015).

На основі проведених досліджень у дисертаційній роботі встановлені нові теоретичні та практичні результати щодо формування рубцевої тканини при закритті операційних ран різними методами. Виявлені нові фактори ризику розвитку надмірного об'єму рубцевої тканини, розроблені

діагностичні критерії та особливості тактики лікування та профілактики утворення патологічної рубцевої тканини.

Мета дослідження – підвищити ефективність профілактичних інтраопераційних заходів стосовно ризику виникнення неестетичних післяопераційних рубців шкіри шляхом застосування і порівняння різних методів закриття операційних ран шкіри в експерименті.

Об'єкт дослідження – 96 клаптів шкіри щурів лінії Wistar з післяопераційними ранами на різних стадіях репаративного гістогенезу; 6 інтактних клаптів шкіри щурів лінії Wistar.

Предмет дослідження – процеси формування рубцевої тканини в післяопераційних ранах закритих різними способами.

Згідно поставленої мети та завдань було проаналізовано частоту розповсюженості виникнення рубців шкіри щелепно-лицевої ділянки в результаті оперативних втручань з операційним доступом через шкіру. Проведено розподіл пацієнтів за статтю та віком. В експериментальному дослідженні було проведено порівняльне вивчення характеру місцевих реакцій, змін в шкірі та функціональних особливостей рубцевої тканини, що формується при використанні різних методів закриття операційної рани, а також особливостей формування післяопераційного рубця залежно від виду обраної методики.

Для виконання поставлених завдань використовували: ретроспективний аналіз історій хвороб; функціональне дослідження: дослідження сили, з якою відбувалося руйнування рубцевої тканини за допомогою методу динамометрії; гістологічне дослідження зразків шкіри; гістохімічне виявлення колагену і його кількісна оцінка; гістохімічне виявлення глікозаміногліканів у досліджуваних зразках шкіри; визначення питомої кількості кровоносних судин у рубцевій тканині; лінійну морфометрію (визначення глибини і ширини травматичного дефекту, товщини епітелію у ділянці регенерації).

Статистичне дослідження проведено у програмі Origin ver. 8.0 («Origin Lab», США) та StatPlus ver. 7.0 («AnalystSoft Inc.», США). Нормальність розподілу перевіряли за критерієм Колмогорова-Смірнова, аналізували описову статистику варіаційних рядів. Результати вимірювань фіксували у значеннях середньої величини та похибки, медіани з квартильним розподілом (Q1 та Q3), дисперсії. Використано однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA з поправкою Бонферонні для пошуку різниці між досліджуваними групами. Ранговий кореляційний аналіз Спірмена використано для пошуку залежності між рівнем колагену та даними динамометрії. Різницю вважали статистично значущою при $P < 0,05$.

В дослідженні було проведено ретроспективний аналіз 2713 історії хвороби стаціонарного щелепно-лицевого відділення №2 КМКЛ №12 клініки кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця за період 2015-2019 р.р.

В ході ретроспективного дослідження було встановлено, що більше 70% пацієнтів, яких було госпіталізовано, отримали хірургічне лікування з оперативним доступом через шкіру, в результаті якого утворилися рубці у візуально доступних відділах щелепно-лицевої ділянки. Лікування пацієнтів із запальними захворюваннями щелепно-лицевої ділянки найчастіше призводило до утворення післяопераційного рубця на шкірі (39,41 %). Чоловіки частіше ніж жінки отримували хірургічне лікування з оперативним доступом через шкіру. За гендерним поділом чоловіки переважали в групах пацієнтів, яким встановлено діагнози – травматичні ушкодження кісток лицевого черепа та запальні процеси щелепно-лицевої ділянки. У жінок частіше утворювалися рубці м'яких тканин в результаті хірургічного лікування з приводу доброякісних новоутворень м'яких тканин голови та шиї і новоутворень кісток лицевого скелету.

Розподіл хворих за віком показав, що середній вік усіх пацієнтів, які отримали хірургічне лікування з оперативним доступом через шкіру становив $39,97 \pm 15,27$ років. Найнижчий середній вік був у групі пацієнтів,

які отримували хірургічне лікування з оперативним доступом через шкіру з приводу травматичних ушкоджень кісток лицевого черепа і становив $36,06 \pm 12,86$ років. Найвищим – середній вік пацієнтів, які звернулися з приводу наявності новоутворень м'яких тканин голови та шиї і складав $44,23 \pm 16,02$ роки.

Дослідження *in vivo* проведено на 51 сертифікованому лабораторному щурі лінії Wistar вагою 250-300 г., без зовнішніх ознак будь-якого запалення з віварію Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Експериментальне дослідження полягало у формуванні рани шкіри, закритті рани різними методами та подальшій оцінці гістологічних результатів її загоєння та функціональних характеристик.

Для експериментального дослідження 51 тварина були поділені на п'ять груп: одна контрольна група – 3 тварини, досліджували морфологічні особливості шкіри (в кожній тварини проводили забір двох клаптів шкіри, розміром 1×1 см, на бічних поверхнях шиї), та чотири досліджувані групи в кожній з яких було по 12 тварин. В групі 1 рани закривали ушиванням вузловими швами. В групі 2 рани закривали ушиванням внутрішньошкірним швом. В групі 3 рани закривали склеюванням шкірним клеєм на основі 2-октілціанокрилату. В групі 4 рани закривали шляхом зварювання шкіри електрокоагулятором ПАТОНМЕД ЕКВЗ-300 (Україна).

Знеболення проводили Кетаміном внутрішньоочеревенним введенням. Тварин фіксували на операційному столі, голили бокові поверхні шиї. Операційне поле обробляли двічі 96%-розчином спирту. Усім тваринам, в кожній досліджуваній групі, проводили по два розрізи шкіри та підшкірно-жирової клітковини на бічних поверхнях шиї довжиною 1,5 см. Далі проводили закриття операційних ран відповідно до розподілення тварин по групах.

Тварини були піддані евтаназії на 7-у та 14-у добу, по 6 тварин з кожної досліджуваної групи. В кожній тварини з обох ділянок загоєння ран було проведено забір матеріалу. Забраний матеріал з ділянки однієї

післяопераційної рани використовували для гістологічного дослідження морфофізіологічних змін в зонах, які, на той час, формувалися і дозрівали. Забраний матеріал з ділянки іншої післяопераційної рани використовували для визначення механічної міцності рубцевої тканини методом динамометрії. Усі тварини із контрольної групи були виведені із експерименту на 7 добу.

У експерименті було досліджено силу розтягу шкіри і визначено показник динамометра в момент розриву тканин у 48 зразках. Рани у групі 1, тобто, після з'єднання країв рани вузловим швом мали середню міцність на розрив $17,6 \pm 2,0$ Н/см на 7 добу і $15,6 \pm 2,3$ Н/см на 14 добу. Дисперсію показника динамометрії на 7 та 14 добу було оцінено як незначну: $\sigma=4,0$ і $\sigma=5,3$.

У групі 2 статистичний аналіз розподілу одержаних результатів динамометрії засвідчив значну дисперсію ($\sigma=32,3$) на 7 добу спостереження. При цьому між термінами спостереження виявлено статистично значущу різницю, а саме достовірне збільшення навантаження з $6,4 \pm 5,6$ Н/см до $14,4 \pm 3,7$ Н/см. При цьому відмічено зменшення дисперсії ($\sigma=13,9$) величин у межах групи, тобто біомеханічні особливості рубця на 14 добу мали більшу подібність, ніж на 7 добу експерименту.

У групі 3 на 7 добу міцність з'єднання рани була майже у 6 разів меншою від показника, який було одержано у групі 1. На 14 добу середня міцність шва на розрив досягла $12,5 \pm 1,9$ Н/см, що статистично значуще більше від попереднього терміну спостереження майже у 4,2 рази ($P < 0,001$).

У групі 4 на 7 добу була значна дисперсія $\sigma=31,6$. На 14 добу середня міцність рани на розрив зросла з $5,6 \pm 5,6$ Н/см до $13,6 \pm 1,9$ Н/см, тобто у 4 рази ($P < 0,001$), а дисперсія різко зменшилась до $\sigma=3,7$.

При проведенні гістологічного дослідження отримано результати, що свідчать про подібність морфофункціональних особливостей відновного процесу у шкірі дослідних щурів за різних способів відновлення шкірного дефекту. У динаміці відбувається реепітелізації зони пошкодження і розвиток грануляційної тканини у дермі. Структурні зміни у дермі позначаються на

стані відновлення шарів шкіри. Так, при виконанні внутрішньошкірного шва збільшується обсяг дефекту дерми і додатково можлива запальна реакція з появою клітинного детриту, його інкапсуляцією, що є підґрунтям збільшення рубцевої сполучної тканини і пошкодження субдермальної м'язової тканини. Збереження похідних шкіри у дермі, зокрема волосяних фолікулів, є потенційним джерелом регенерації епідермісу. Застосування електрозварювальної техніки у меншій мірі позначилось на реепітелізації та розвитку грануляційної тканини у зоні дефекту дерми на 7-му добу, сприяючи швидкому відновленню епідермісу, але на 14-ту добу істотної різниці у дермі не виявлено. Кількісна складова розвитку грануляційної тканини характеризувалась значною дисперсією. Найбільш однорідні зміни встановлено при виконанні вузлового шва, потім електрозварювальної техніки, а найбільш неоднорідними виявились результати, одержані у групі з клейовим з'єднанням країв рани. Динаміка змін грануляційної тканини пов'язана з її ремоделюванням та заміщенням рубцевою тканиною. Остання містить велику кількість колагену у позаклітинному матриксі. Рівень колагеногенезу пов'язаний з біомеханічною міцністю ділянки регенерації шкіри.

Результати, отримані при морфометричному вимірюванні позитивно забарвлених регіонів на рівні шва, показали схожу чутливість реакції та відносну щільність виявлення колагенових волокон, який добре відрізнявся від неколагенових структур на всій товщині шкіри. У групі 1 і 2 на 7 добу після пошкодження і накладання шва щільність колагену була меншою на 22,1%, $P=0,05$ і 27,1%, $P=0,04$ від контрольної групи. У групі 3 і 4 статистично значущої різниці з контрольною групою не виявлено. На 14 добу у всіх групах порівняння показник не відрізнявся від контролю.

Денситометричний аналіз показав тенденцію до збільшення синтезу глікозаміногліканів у групі 1 на 14 добу щодо 7 доби (в середньому на 19,2%, $P<0,05$). У групі 2, 3 і 4 рівень глікозаміногліканів був меншим порівняно до групи 1 на 14 добу (в середньому на 15,9% і 29,1% і 13,7% відповідно,

$P < 0,05$). Загалом, результати, вказують на те, що ушкоджена дерма демонструє вищі рівні глікозаміногліканів порівняно з інтактною або перифокальною сполучною тканиною.

При дослідженні щільності судинної сітки встановлено, що у групі 1 та 2 питома щільність судин в ділянках з грануляційною тканиною і рубцюванням достовірно зросла від значень, які були одержані у інтактній дермі контрольної групи щурів майже у 3,1 і 3,5 рази ($P < 0,05$), а на 14 добу була більшою в середньому у 2,6 і 3,1 рази ($P < 0,05$). Не було виявлено статистично значущої різниці щільності судину між групами 1 та 2 (на 7 та 14 добу спостереження). У групі 3 показник був більшим від контрольних значень у 1,7 і 1,9 рази, але різниця не досягала рівня статистично значущої. У групі 4 встановлено подібну картину, а саме тенденцію збільшення щільності судин у 1,8 і 1,7 рази.

Одержані результати вказують на те, що техніки закриття післяопераційних ран шляхом накладання вузлових та внутрішньошкірних швів мали більший вплив на реорганізацію грануляційної тканини, ніж малоінвазивні техніки склеювання ран шкірним клеєм та застосування методу електрозварювання. Відмінність у відновленні судинної сітки дерми слугувала додатковим доказом цього.

У групах з застосуванням технік закриття операційних ран вузловими і внутрішньошкірними швами майже у 3 рази була більша питома щільність мікросудин у рубцевій тканині порівняно з перифокальною. Після застосування шкірного клею та електрозварювання також відмічено тенденцію до надмірної регенерації кровоносних судин, проте вона виявилася значно меншою.

У підсумку, після застосування чотирьох різних методів з'єднання країв рани виявлено, що не було ускладнень загоєння ран шкіри. Використання технік закриття ран, таких як шкірний клей на основі 2-октилціаноакрилату та електрозварювання шкіри, показало меншу реакцію сполучної тканини та кровоносних судин. Застосування технік закриття ран з використанням

шовного матеріалу збільшувало місцеве утворення колагену, що є морфологічним критерієм розвитку надмірних рубцевих змін у травмованій шкірі. Особливості загоєння ран, морфологічні показники та біомеханічні характеристики шкіри були взаємопов'язаними та мали вплив на розвиток надмірних рубцевих змін у травмованій шкірі.

Ключові слова: регенерація шкіри, післяопераційні рани, рубцева тканина, сполучна тканина, закриття ран, морфологія, вузловий шов, внутрішньошкірний шов, шкірний клей на основі 2-октилціаноакрилату, зварювання м'яких тканин, щелепно-лицева ділянка.

ANNOTATION

Zhurakovska G.V. Healing of soft tissue wounds of the maxillofacial area, closed by various methods (retrospective, laboratory, experimental study). – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health Care", specialty 221 "Dentistry". – Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2023.

Any soft tissue wounds heal with the formation of scar tissue, so the study of the processes of formation and prevention of scar formation remains relevant today. According to the latest scientific statistics, unaesthetic scars occur in 10% of the total population of the world and are characterised by a significant percentage of postoperative recurrence after their removal (Nahaychuk V.V., Shkilnyak L.I., 2017).

Mechanical damage to soft tissues is an inevitable element of any surgical intervention on a living object, including humans. In response to mechanical trauma, complex neurohumoral mechanisms are triggered to eliminate wound damage, restore form and function, resulting in the formation of scar tissue of various volumes and with different properties. In recent years, the number of planned surgical interventions in the maxillofacial area has tended to increase, which, accordingly, leads to an increase in the number of people with facial scars (Melnychuk Y.M., Ogonovskyi R.Z., 2015).

Based on the research conducted in the dissertation, new theoretical and practical results have been established regarding the formation of scar tissue during the closure of surgical wounds using various methods. New risk factors for the development of excessive scar tissue volume have been identified, diagnostic criteria and specific tactics for the treatment and prevention of pathological scar tissue formation have been developed.

The aim of the study is to increase the effectiveness of preventive intraoperative measures against the risk of unaesthetic postoperative skin scars by

applying and comparing different methods of closing surgical skin wounds in the experiment.

Object of study - 96 skin flaps of Wistar rats with postoperative wounds at different stages of reparative histogenesis; 6 intact skin flaps of Wistar rats.

The subject of the study is the processes of scar tissue formation in postoperative wounds closed by different methods.

In accordance with the aim and objectives, the frequency of the occurrence of maxillofacial skin scars as a result of surgical interventions with surgical access through the skin was analysed. The patients were divided by gender and age. In the experimental study, a comparative study of the nature of local reactions, changes in the skin and functional features of scar tissue formed using different methods of closing the surgical wound, as well as the features of postoperative scar formation depending on the type of technique chosen, was carried out.

The following methods were used to accomplish the tasks: retrospective analysis of medical records; functional testing: study of the force with which the scar tissue was destroyed using the method of dynamometry; histological examination of skin samples; histochemical detection of collagen and its quantification; histochemical detection of glycosaminoglycans in the skin samples under study; determination of the specific number of blood vessels in the scar tissue; linear morphometry (determination of the depth and width of the traumatic defect, the thickness of the epithelium in the regeneration area).

Statistical analysis was performed using the Origin ver. 8.0 (Origin Lab, USA) and StatPlus ver. 7.0 (AnalystSoft Inc., USA). The normality of the distribution was checked by the Kolmogorov-Smirnov criterion, and descriptive statistics of the variation series were analysed. The measurement results were recorded in terms of mean and error, median with quartile distribution (Q1 and Q3), and variance. A one-factor ANOVA with Bonferroni correction was used to find differences between the study groups. Spearman's rank correlation analysis was used to find the relationship between collagen levels and dynamometry data. The difference was considered statistically significant at $P < 0.05$.

The study involved a retrospective analysis of 2713 medical records of the inpatient maxillofacial department No. 2 of Kyiv City Clinical Hospital No. 12 of the Department of Surgical Dentistry and Oral and Maxillofacial Surgery of Bogomolets National Medical University for the period 2015-2019.

A retrospective study found that more than 70% of the patients who were hospitalised received surgical treatment using a surgical approach through the skin, which resulted in scarring in visually accessible parts of the maxillofacial area. Treatment of patients with inflammatory diseases of the maxillofacial area most often resulted in the formation of a postoperative scar on the skin (39.41%). Men received surgical treatment with surgical access through the skin more often than women. By gender, men prevailed in the groups of patients diagnosed with traumatic injuries of the bones of the facial skull and inflammatory processes of the maxillofacial area. Women more often developed soft tissue scars as a result of surgical treatment for benign soft tissue neoplasms of the head and neck and bone neoplasms of the facial skeleton.

The distribution of patients by age showed that the average age of all patients who received surgical treatment with surgical access through the skin was 39.97 ± 15.27 years. The lowest mean age was in the group of patients who received surgical treatment with surgical access through the skin for traumatic injuries of the bones of the facial skull and was 36.06 ± 12.86 years. The highest age was the average age of patients who were treated for soft tissue neoplasms of the head and neck and was 44.23 ± 16.02 years.

The in vivo study was conducted on 51 certified Wistar laboratory rats weighing 250-300 g, without external signs of any inflammation from the vivarium of the Bogomolets National Medical University. The experimental study consisted of creating a skin wound, closing the wound using various methods and further evaluating the histological results of its healing and functional characteristics.

For the experimental study, 51 animals were divided into five groups: one control group (3 animals), which was used to study the morphological features of the skin (two 1×1 cm skin flaps were collected from each animal on the lateral

surfaces of the neck), and four experimental groups (12 animals each). In group 1, the wounds were closed with knotted sutures. In group 2, the wounds were closed with intradermal suturing. In group 3, the wounds were closed by gluing with 2-octylcyanoacrylate-based skin adhesive. In group 4, the wounds were closed by welding the skin with an electrocoagulator Patonmed EKVZ-300 (Ukraine).

Anesthesia was performed with Ketamine by intraperitoneal injection. The animals were fixed on the operating table and the lateral surfaces of the neck were shaved. The surgical field was treated twice with 96% alcohol solution. All animals in each experimental group underwent two incisions of the skin and subcutaneous fat on the lateral surface of the neck 1.5 cm long (distance between wounds at least 2.0 cm). Then the surgical wounds were closed according to the distribution of animals into groups.

The animals were euthanized on days 7 and 14, 6 animals from each experimental group. Material was taken from both wound healing areas in each animal. The material taken from one postoperative wound was used for histological examination of morphological and physiological changes in the areas that were forming and maturing at that time. The material taken from the other postoperative wound was used to determine the mechanical strength of the scar tissue by dynamometry. All animals in the control group were withdrawn from the experiment on day 7.

In the experiment, the tensile strength of the skin was studied and the dynamometer reading at the time of tissue rupture was determined in 48 samples. The wounds in group 1, i.e., after the wound edges were sutured with a knotted suture, had an average tensile strength of 17.6 ± 2.0 N/cm on day 7 and 15.6 ± 2.3 N/cm on day 14. The dispersion of the dynamometry index on days 7 and 14 was assessed as insignificant: $\sigma=4.0$ and $\sigma=5.3$.

In group 2, a statistical analysis of the distribution of the obtained dynamometry results showed a significant dispersion ($\sigma=32.3$) on day 7 of observation. At the same time, a statistically significant difference was found between the observation periods, namely a significant increase in load from

6.4±5.6 N/cm to 14.4±3.7 N/cm. At the same time, there was a decrease in the variance ($\sigma=13.9$) of the values within the group, i.e., the biomechanical features of the scar on day 14 were more similar than on day 7 of the experiment.

In group 3, on day 7, the strength of the wound connection was almost 6 times less than that obtained in group 1. On the 14th day, the average tensile strength of the suture reached 12.5±1.9 N/cm, which is statistically significantly higher than the previous observation period by almost 4.2 times ($P<0.001$).

In group 4, there was a significant dispersion of $\sigma=31.6$ on day 7. On day 14, the mean tensile strength of the wound increased from 5.6±5.6 N/cm to 13.6±1.9 N/cm, i.e. 4 times ($P<0.001$), and the variance decreased sharply to $\sigma=3.7$.

The histological examination revealed results indicating the similarity of morphological and functional features of the recovery process in the skin of experimental rats with different methods of skin defect repair. In the dynamics, the re-epithelialisation of the damage zone and the development of granulation tissue in the dermis occur. Structural changes in the dermis affect the state of skin layers recovery. Thus, when performing an intradermal suture, the volume of the dermis defect increases and an inflammatory reaction with the appearance of cellular detritus and its encapsulation is additionally possible, which is the basis for an increase in scar tissue and damage to subdermal muscle tissue. The preservation of skin derivatives in the dermis, including hair follicles, is a potential source of epidermal regeneration. The use of electric welding technique to a lesser extent affected the re-epithelialisation and development of granulation tissue in the area of the dermal defect on day 7, contributing to the rapid recovery of the epidermis, but no significant difference was found in the dermis on day 14. The quantitative component of granulation tissue development was characterised by significant dispersion. The most homogeneous changes were found when performing a nodal suture, then electric welding technique, and the most heterogeneous results were obtained in the group with adhesive connection of the wound edges. The dynamics of changes in granulation tissue is associated with its remodelling and replacement by scar tissue. The latter contains a large amount of collagen in the extracellular

matrix. The level of collagenogenesis is obviously related to the biomechanical strength of the skin regeneration area.

The results obtained by morphometric measurement of positively stained regions at the level of the suture showed similar sensitivity of the reaction and relative density of collagen fibres detection, which was well distinguished from non-collagenous structures throughout the skin thickness. In groups 1 and 2, on the 7th day after the injury and suturing, the collagen density was 22.1%, $P=0.05$, and 27.1%, $P=0.04$, lower than in the control group. In groups 3 and 4, there was no statistically significant difference with the control group. On the 14th day in all comparison groups, the index did not differ from the control group.

Densitometric analysis showed a tendency to increase the synthesis of glycosaminoglycans in group 1 on day 14 compared to day 7 (on average by 19.2%, $P<0.05$). In groups 2, 3 and 4, the level of glycosaminoglycans was lower compared to group 1 on day 14 (on average by 15.9% and 29.1% and 13.7%, respectively, $P<0.05$). In general, the results indicate that damaged dermis demonstrates higher levels of glycosaminoglycans compared to intact or perifocal connective tissue.

The study of the vascular network density revealed that in groups 1 and 2, the specific density of vessels in areas with granulation tissue and scarring significantly increased from the values obtained in the intact dermis of the control group of rats by almost 3.1 and 3.5 times ($P<0.05$), and on day 14 it was 2.6 and 3.1 times higher on average ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in vessel density between groups 1 and 2 (on days 7 and 14 of follow-up). In group 3, the index was 1.7 and 1.9 times higher than the control values, but the difference did not reach the level of statistical significance. In group 4, a similar pattern was found, namely a tendency to increase the density of vessels by 1.8 and 1.7 times.

The results indicate that the techniques of closing postoperative wounds by applying nodal and intradermal sutures had a greater impact on the reorganisation of granulation tissue than minimally invasive techniques of gluing wounds with

skin glue and the use of electric welding. The difference in the restoration of the dermal vasculature was further evidence of this. In the groups using the techniques of closing surgical wounds with nodal and intradermal sutures, the specific density of microvessels in the scar tissue was almost 3 times higher than in the perifocal tissue. After the use of skin glue and electric welding, a tendency to excessive regeneration of blood vessels was also noted, but it was much less.

As a result, after applying four different methods of joining the wound edges, it was found that there were no complications of skin wound healing. The use of wound closure techniques such as 2-octyl cyanoacrylate-based skin adhesive and electric skin welding showed less connective tissue and blood vessel reaction. The use of wound closure techniques with suture material increased local collagen formation, which is a morphological criterion for the development of excessive scarring in injured skin. The features of wound healing, morphological parameters and biomechanical characteristics of the skin were interrelated and had an impact on the development of excessive scarring in the injured skin.

Key words: skin regeneration, postoperative wounds, scar tissue, connective tissue, wound closure, morphology, nodal suture, intradermal suture, 2-octyl cyanoacrylate-based skin adhesive, soft tissue welding, maxillofacial area.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Жураковська ГВ, Маланчук ВО. Рубці на обличчі: аналіз 2713 клінічних випадків. Експериментальна і клінічна медицина. 2022;91(2):58-64. <https://doi.org/10.35339/ekm.2022.91.2.zhm> (Здобувачем проведено виконання ретроспективного дослідження, виконано аналіз отриманих результатів, написання статті, висновки сформовано із співавтором).

2. Жураковська ГВ, Савосько СІ. Гістологічні особливості формування рубцевої тканини при різних методах закриття післяопераційної рани. Медицина сьогодні і завтра. 2022;91(2):13-25. <https://doi.org/10.35339/msz.2022.91.2.zhs> (Здобувачем проведено виконання експериментального дослідження, статистична обробка результатів, аналіз даних та написання статті, висновки сформульовано із співавтором).

3. Жураковська ГВ, Маланчук ВО. Результати динамометрії в оцінці механічної міцності рубцевої тканини за різних варіантів закриття операційної рани. Львівський клінічний вісник. 2023;2(42):105-109. <https://doi.org/10.25040/lkv2023.02.105> (Здобувачем проведено виконання експериментального дослідження, статистична обробка результатів, аналіз даних та написання статті, висновки сформульовано із співавтором).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

Тези виступів на конференціях:

4. VI З'їзд асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів (14 травня 2019 р. Київ). Доповідь: «Біологічні засади електрозварювання м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки».

5. Науково-практична конференція «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія» (15 травня 2020 р. Київ). Доповідь: «Порівняльна характеристика використання електрозварювання м'яких тканин, вузлових швів, внутрішньо шкірного шва та шкірного клею в експерименті».

6. VII З'їзд асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів (14 травня 2021. Київ). Доповідь: «Загоєння різаних ран після електрозварювання, вузлових швів та шкірного клею в експерименті».

7. VIII З'їзд асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів (12 травня 2023. Київ). Доповідь: «Частота рубцевих змін шкіри обличчя у пацієнтів клініки кафедри ХС та ЩЛХ НМУ у 2015-2019 рр.».

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	21
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	31
1.1. Етіологія утворення рубцевої тканини в шкірі та інших тканинах.....	31
1.2 Патогенетичні механізми утворення рубцевої тканини.....	41
1.3 Опис характеристик деяких шовних матеріалів.....	46
1.4 Способи фіксації фрагментів країв операційних ран шкіри з метою оптимізації процесів її структурно-функціонального відновлення....	53
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	62
2.1. Ретроспективний аналіз історій хвороб за період 2015- 2019 рр.	62
2.2. Характеристика експериментального матеріалу.....	63
2.3 Дослідження біомеханічних характеристик рубцевої тканини при різних методах закриття операційних ран.....	67
2.4 Патоморфологічне дослідження рубцевої тканини.....	68
2.5 Статистичні дослідження.....	72
РОЗДІЛ 3. РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ІСТОРІЙ ХВОРОБ ПАЦІЄНТІВ КЛІНІКИ КАФЕДРИ ХІРУРГІЧНОЇ СТОМАТОЛОГІЇ ТА ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ХІРУРГІЇ З ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИМИ РАНАМИ М'ЯКИХ ТКАНИН ТА РУБЦЕВИМИ ДЕФОРМАЦІЯМИ ШКІРИ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ ЗА 2015-2019 РОКИ.....	73
РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ ВІДНОВНИХ ПРОЦЕСІВ ШКІРИ ЩУРІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ.....	80
4.1. Результати динамометрії в оцінці механічної міцності рубцевої тканини при різних варіантах закриття операційної рани.....	80
4.2. Результати морфологічних досліджень змін шкіри у ділянках післяопераційного рубця.....	85
4.3. Дослідження процесів розвитку рубцевої тканини у дермі після її пошкодження і закриття рани.....	120

РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	134
Висновки.....	148
Перелік використаних джерел.....	151
Додатки.....	170

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ЩЛД – щелепно-лицева ділянка

СТ – сполучна тканина

РТ – рубцева тканина

АЦС – антиретикулярна цитотоксична сироватка

КВ – колагенові волокна

ВСТУП

Актуальність теми. Будь-які рани м'яких тканин загоюються із формуванням рубцевої тканини (РТ), тому вивчення процесів формування та профілактики утворення рубців і в наш час залишається актуальним. Згідно останніх наукових статистичних даних, неестетичні рубці видимих ділянок тіла зустрічаються у 10% від загальної популяції населення земної кулі та характеризуються значним відсотком розвитку післяопераційних рецидивів після їх видалення (Аветіков Д.С., 2022; Мельничук Ю.М., Огоновський Р.З., 2015).

За даними міжнародного епідеміологічного дослідження яке проводилося у 2022 році 48,5% осіб повідомили про наявність одного патологічного рубця. Найчастішою локалізацією патологічних рубців у жінок були живіт (20,4%) та обличчя (15,9%); у чоловіків—обличчя (18,7%) та живіт (13,2%) (Нагірний Я.П., 2022; Amici J.M., Таїєв С., LeFloc'h С., Demessant Flavigny A.L., 2022).

Рубець (cicatrix) — це вторинний морфологічний елемент м'яких тканин, який являє собою щільне утворення, що містить гіалінізовану, багату на колагенові волокна (КВ) сполучну тканину (СТ) (Петренко О.В., Григораш Н.В., 2012).

Механічне пошкодження м'яких тканин – неминучий елемент будь-яких оперативних втручань на живому об'єкті, в тому числі людини. У відповідь на механічну травму починають діяти складні нейро-гуморальні механізми з метою усунення ранового пошкодження, відновлення форми та функції, в результаті чого формується РТ різного об'єму та з різними властивостями. В останні роки кількість планових оперативних втручань на щелепно-лицевій ділянці (ЩЛД) має тенденцію до зростання, що, відповідно, призводить до збільшення кількості людей із рубцями на обличчі (Мельничук Ю.М., Огоновський Р.З., 2015).

Більшість поверхневих ушкоджень шкіри, в межах сосочкового шару, не залишають значних рубцевих змін, але глибокі пошкодження шкіри іноді викликають серйозні наслідки, такі як гіпертрофічні рубці та келоїди (Ogawa R., 2017). Косметичні дефекти, функціональні проблеми, такі як контрактури м'яких тканин та рубцеві деформації, а також суб'єктивні симптоми пацієнтів (наприклад, свербіж та біль), суттєво впливають на якість життя пацієнтів, їх фізичний стан та психологічне здоров'я (Chiang R.S., Borovikova A.A., King K., 2016).

Нині, не існує єдиної загальноприйнятої класифікації рубців згідно з клінічними проявами. Найбільш поширеним є розподіл рубців на нормотрофічні, атрофічні, гіпотрофічні, які відносяться до поверхневих рубців, а також глибокі – гіпертрофічні, келоїдні та змішані рубці (Аветіков Д.С., Буханченко О.П., Іваницька О.С., 2018).

Регуляція рубцевоутворення залежить від дії багатьох факторів, серед яких ятрогенні фактори відіграють надзвичайно важливе значення. Дія останніх обумовлена не тільки глибиною або площею пошкодження покривів, але і терміном перебігу ранового процесу, видом та активністю впливу травматичного агента або агентів, місцевою гіпоксією. До загальносоматичних чинників відносять зниження імунітету організму, анемії різного генезу, розвиток гіпо- або авітамінозів, порушення, або різні зміни мікробіому, порушення мікроциркуляції та місцевої гемодинаміки шкіри, хоча механізми їх утворення можуть бути різними (Lee H.J., Jang Y.J., 2018).

Загальний процес загоєння ран розділяють на три основні етапи: запалення, проліферацію та ремоделювання.

Першим посттравматичним етапом вважають зупинку кровотечі в перші години після поранення внаслідок звуження та набряку ушкоджених судин і активізації системи згортання крові. Після цього спостерігають запальну реакцію, виразність якої детермінується індивідуальною

реактивністю, ступеня мікробного обсіменіння рани, виду, характером ураження (Larrondo J., McMichael A.J., 2023).

Після завершення фази запалення розвивається наступна фаза проліферації, на 2-3 добу після травми в умовах некрозу та очищення рани починається активне утворення грануляцій з ендотелію капілярів підшкірної клітковини, в результаті активного формування нових кровоносних судин (неоангіогенез). З часом в грануляційній тканині суттєво збільшується вміст фібробластів, а пізніше посилюється формування КВ, синтез мукополісахаридів (гіалуронової, хондроїтинсірчаної кислот, глюкозаміну).

Третім і завершальним етапом загоєння рани є фаза ремоделювання, яка зазвичай починається через 2-3 тижні після пошкодження тканин. Мікроскопічно під час цієї фази спостерігається спустошення судин грануляційної тканини, різко зменшується кількість фібробластів, але натомість збільшується кількість еластичних та, особливо, КВ (Knowles A., Glass D.A., 2023).

На сьогодні, незважаючи на розвиток фармації та клінічної фармакології, підвищення рівня консервативного лікування та медичних технологій, хірургічні методи залишаються пріоритетними засобами допомоги при багатьох захворюваннях, в тому числі, і лікуванні патологічних рубців. Сучасні методики попередження утворення патологічної РТ передбачають використання традиційних і сучасних технік закриття ран шляхом з'єднання тканин: шовний матеріал, хірургічні клеї, атравматичні голки, зварювання тканин, тощо. Використання цих медичних хірургічних технологій забезпечує оптимальне ведення та остаточне лікування ранового процесу. Метою лікування ран є відновлення її фізичної цілісності і, відповідно, функцій пошкодженої тканини (Valtersson E., Husby K.R., 2020).

На процес формування РТ можна впливати за рахунок обрання оптимального методу закриття операційних ран. Разом з тим, кожен із відомих і доступних методів має переваги та недоліки, показання та

протипоказання. На сьогоднішній день не існує єдиного загальноприйнятого методу закриття операційних ран, який би задовольняв усі вимоги. Доказова база для більшості цих методів є недостатньою, а ефективність їх обмежена. В зв'язку з цим це питання залишається не повністю вивченим. На нашу думку, існує необхідність більш детального вивчення механізмів перебігу репаративного гістогенезу м'яких тканин ЩЛД та впливу на них з метою отримання більш естетичних рубців при закритті ран різними методами.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії: «Оптимізація методів хірургічного лікування захворювань щелепно-лицевої ділянки на підставі вивчення важливих біологічних, біофізичних та патогенетичних компонентів» № Держреєстрації 0121U108125.

Мета дослідження – підвищити ефективність профілактичних інтраопераційних заходів стосовно ризику виникнення неестетичних післяопераційних рубців шкіри шляхом застосування і порівняння різних методів закриття операційних ран шкіри в експерименті.

Завдання:

1.Провести ретроспективний аналіз історій хвороб пацієнтів клініки кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з післяопераційними ранами м'яких тканин і рубцевими деформаціями шкіри ЩЛД за 2015-2019 роки, на базі Київської міської клінічної лікарні №12, відділення №2 щелепно-лицевої хірургії.

2.В експерименті вивчити та порівняти патоморфологічну картину рубців залежно від методу закриття операційних ран при планових операціях.

3.Вивчити біомеханічні характеристики РТ при різних методах закриття операційних ран в експерименті.

4.Дослідити в експерименті, процеси розвитку рубця у дермі після пошкодження і накладання шва.

5. На підставі даних експерименту провести аналіз отриманих даних та розробити рекомендації щодо вибору методу закриття операційних ран відповідно до задіяної анатомічної ділянки.

6. Оцінити отримані результати та ефективність запропонованих способів закриття післяопераційних ран при планових операціях в експерименті.

Об'єкт дослідження: 96 клаптів шкіри щурів лінії Wistar з післяопераційними ранами на різних стадіях репаративного гістогенезу; 6 інтактних клаптів шкіри щурів лінії Wistar.

Предмет дослідження: процеси формування РТ в післяопераційних ранах закритих різними способами.

Методи дослідження:

- ретроспективні – аналіз історій хвороб пацієнтів;
- гістологічні – дослідження структурних особливостей загоєння ран; дослідження зразків шкіри; гістохімічне виявлення колагену і його кількісна оцінка; гістохімічне виявлення глікозаміногліканів у досліджуваних зразках шкіри; визначення питомої кількості кровоносних судин у рубцевій тканині; лінійну морфометрію (визначення глибини і ширини травматичного дефекту, товщини епітелію у ділянці регенерації).
- функціональні – динамометрія для встановлення сили порогу розриву рубцевої тканини;
- статистичні – непараметричні методи дослідження, методи варіаційної статистики та кореляційний аналіз для виявлення міжгрупової різниці, основних закономірностей кількісних характеристик загоєння ран.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше проведено ретроспективний аналіз історій хвороб відділення щелепно-лицевої хірургії №2 Київської міської клінічної лікарні №12, клінічної бази кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця за п'ять років з метою одержання даних щодо розповсюженості оперативних втручань з операційним доступом через

шкіру, що призводить до утворення рубців у видимих ділянках шкіри голови та шиї. Проведено розподіл пацієнтів за статтю та віком в групах, яким проводилося хірургічне лікування з оперативним доступом через шкіру.

Вперше проведено закриття операційних ран шкіри методом електрозварювання м'яких тканин.

Вперше проведено порівняльний аналіз патоморфологічних змін в рубцевій тканині, що формується та дозріває при різних методах закриття операційних ран.

Вперше проведено порівняльний аналіз функціональних змін в рубцевій тканині, що формується та дозріває при різних методах закриття операційних ран.

Вперше використано метод динамометрії в оцінці міцності рубцевої тканини.

Дано рекомендації щодо вибору методу закриття операційних ран відповідно до задіяної анатомічної ділянки.

Практичне значення одержаних результатів.

Соціально-медична значущість дослідження для суспільства та медичної науки: за допомогою експериментальної моделі операційної рани, закритої різними методами, вивчено морфологічні, функціональні зміни шкіри при різних типах закриття післяопераційних ран. Вивчені характеристики рубцевої тканини на силу розтягнення та розриву при різних методах закриття операційних ран. Досліджено та розроблено оптимальний метод інтраопераційної профілактики утворення патологічних рубців. Базуючись на результатах морфологічних та функціональних досліджень в експерименті розроблено рекомендації щодо методу закриття різних післяопераційних ран відповідно анатомічній ділянці, що дозволяє досягти формування оптимального функціонального, естетичного результату формування післяопераційного рубця.

Особистий внесок здобувача.

Здобувачем самостійно проведено загальний аналіз архівних стаціонарних карт хворих за останні 5 років (база – Київська міська клінічна лікарня №12, відділення №2 щелепно-лищевої хірургії), проведено статистичний аналіз; проведено патентно-інформаційний пошук і пошук літератури за темою дисертації. Проведено експериментальне дослідження, виконано моделювання рани шкіри у лабораторних тварин, закриття рани різними способами, самостійно проведено динамометрію та одержанно зразки шкіри для гістологічного дослідження, проведено статистичні дослідження. Здобувачем самостійно написано розділи дисертації, разом з науковим керівником проведено аналіз основних матеріалів дослідження та сформульовано висновки та практичні рекомендації; написано наукові публікації та тези доповідей за матеріалами дисертації.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення та результати дисертаційної роботи були висвітлені та обговорені на науково-практичних конференціях:

1. VI З'їзд асоціації черепно-щелепно-лищевих хірургів (14 травня 2019 р. Київ). Доповідь: «Біологічні засади електрозварювання м'яких тканин щелепно-лищевої ділянки».
2. Науково-практична конференція «Сучасна стоматологія та щелепно-лищева хірургія» (15 травня 2020 р. Київ). Доповідь: «Порівняльна характеристика використання електрозварювання м'яких тканин, вузлових швів, внутрішньо шкірного шва та шкірного клею в експерименті».
3. VII З'їзд асоціації черепно-щелепно-лищевих хірургів (14 травня 2021. Київ). Доповідь: «Загоєння різаних ран після електрозварювання, вузлових швів та шкірного клею в експерименті».
4. VIII З'їзд асоціації черепно-щелепно-лищевих хірургів (12 травня 2023. Київ). Доповідь: «Частота рубцевих змін шкіри обличчя у пацієнтів клініки кафедри ХС та ЩЛХ НМУ у 2015-2019 рр.».

Публікації.

За матеріалами дисертації опубліковано наукових праць – 7, в тому числі: 3 – у виданнях, рекомендованих МОН України, 5 публікацій – у наукових збірниках та тезах конференцій.

Основні публікації за темою дисертаційної роботи:

1. Жураковська ГВ, Маланчук ВО. Рубці на обличчі: аналіз 2713 клінічних випадків. Експериментальна і клінічна медицина. 2022; 91(2): 58-64. DOI: <https://doi.org/10.35339/ekm.2022.91.2.zhm>.

2. Жураковська ГВ, Савосько СІ. Гістологічні особливості формування рубцевої тканини при різних методах закриття післяопераційної рани. Медицина сьогодні і завтра. 2022;91(2):13-25. DOI: <https://doi.org/10.35339/msz.2022.91.2.zhs>.

3. Жураковська ГВ, Маланчук ВО. Результати динамометрії в оцінці механічної міцності рубцевої тканини за різних варіантів закриття операційної рани. Львівський клінічний вісник. 2023;2(42):105-109. DOI: <https://doi.org/10.25040/lkv2023.02.105>.

Додаткові публікації:

1. Маланчук ВО, Жураковська ГВ. Біологічні засади електрозварювання м'яких тканин щелепно-лищевої ділянки: [тези, доп.]. VI З'їзд асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів, м. Київ, 14 травня 2019.

2. Маланчук ВО, Жураковська ГВ. Порівняльна характеристика використання електрозварювання м'яких тканин, вузлових швів, внутрішньо шкірного шва та шкірного клею в експерименті: [тези, доп.]. Науково-практична конференція «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія, м. Київ, 15 травня 2020.

3. Маланчук ВО, Жураковська ГВ. Загоєння різаних ран після електрозварювання, вузлових швів та шкірного клею в експерименті: [тези, доп.]. VII З'їзд асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів, м. Київ, 14 травня 2021.

4. Жураковська ГВ, Маланчук ВО. Частота рубцевиз змін шкіри обличчя у пацієнтів клініки кафедри ХС та ЩЛХ НМУ у 2015-2019 рр.: [тези, доп.]. VIII З'їзд асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів, м. Київ, 12 травня 2023.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота написана українською мовою на 175 сторінках машинописного тексту і складається із вступу, чотирьох розділів власних результатів дослідження, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, додатків. Список літератури складається з 168 наукових джерел, з яких кирилицею 35, латиницею 133. Робота містить 7 таблиць та ілюстрована 52 рисунком.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Етіологія утворення рубцевої тканини в шкірі та інших тканинах

Актуальність вивчення процесів формування та профілактики утворення рубців і в наш час залишається значною. Згідно останніх статистичних даних, оприлюднених в наукових дослідженнях, патологічні рубці зустрічаються у 10% від загальної популяції населення земної кулі та характеризуються значним відсотком розвитку післяопераційних рецидивів [19, 22]. Незважаючи на незмінно підвищений інтерес до проблеми морфогенезу післяопераційних рубців, існують істотні розбіжності у тлумаченні авторами даного питання. Саме тому залишаються актуальними різні аспекти вивчення генезу формування рубцевозмінених тканин, розробка різних оперативних і консервативних методів лікування та профілактики утворення патологічних рубців і відповідних змін у тканинах організму. Розгляд цього питання потрібно розпочати з фундаментальних досліджень О.О. Богомольця (1921 р.) у вивченні властивостей СТ при розвитку різних патологічних процесів. Відсутні будь-які захворювання організму, в розвитку та перебігу яких система СТ не брала б безпосередньої участі. Ось чому можливість тримати реактивність фізіологічної системи СТ, її пластичні, трофічні та захисні функції на належній висоті є одним із найістотніших завдань патогенетичної терапії [6, 7, 20].

Висновок О.О. Богомольця про важливу роль СТ в забезпеченні резистентності організму став провідним стимулом для дослідження інноваційних засобів регуляції активності «системи СТ» і, особливо, розробки антиретикулярної цитотоксичної сироватки (АЦС). АЦС являє собою сироватку крові тварин, яким вводився антиген, добутий з органів людини, багатих на активні елементи СТ (селезінка, кістковий мозок, лімфатичні вузли). Після введення сироватки з антитілами проти

сполучнотканинних тканин людини, функції яких ослаблені в результаті хвороби або травми, АЦС посилювала захисні реакції організму, допомагала загоєнню ран, виявилася ефективною при лікуванні деяких порушень СТ, в т.ч. розвитку РТ. Було доведено, що АЦС прискорювала консолідацію кісткових уламків при травматичній хворобі, загоєння ран і виразок, виявилася корисною для лікування септичних інфекцій, перебіг яких багато у чому залежить від реактивності хворих осіб [7, 14, 20]. Відкриття та застосування АЦС не відбулося, якби О.О. Богомолець не зробив суттєвий внесок у вивчення функцій СТ. До початку його досліджень ця тканина вважалася другорядною, яка виконує допоміжні функції. О.О. Богомолець вперше показав, що СТ виконує важливі захисні функції, в її клітинах утворюються захисні протимікробні антитіла, а клітинні елементи СТ приймають участь у фагоцитозі. В СТ реалізується важлива і еволюційно-давня захисна реакція організму – запалення. З метою підвищення реактивності СТ, О.О. Богомольцем і співробітниками була розроблена АЦС [6, 20].

Богомолець О.О. в 1940 р. відзначив, що основна роль у процесах загоєння ран належить СТ, клітини якої мають надзвичайно високу реактивність. Репаративний гістогенез відбувається завдяки розростанню СТ, клітини якої починають рости назустріч одна одній та скріплюють краї рани своїми волокнами (колагеновими, еластиновими, ретикуліновими), які в свою чергу стають більш міцними (склерозуються) та формують щільний рубець. Відновлення СТ відіграє провідну роль у процесі загоєння рани, забезпечуючи ліквідацію патологічних післятравматичних наслідків структурного і функціонального характеру [6, 7].

Також О.О. Богомолець виділив чотири основних типи (конституції) людського організму залежно від мікроскопічного складу та біохімічного характеру СТ:

- 1) ліпоматозний (ожиріння);
- 2) пастозний, або лімфатичний (рихлий) – гіперстенічний тип;

- 3) астеничний (тонка, ніжна СТ);
- 4) фіброзний (щільна, міцна СТ) – нормостеничний тип.

На його думку, приналежність організму до одного або іншого типу в значній мірі впливає на схильність організму до різних захворювань і на перебіг репаративних процесів, в тому числі і на шкірі [6, 9, 20].

Особливості індивідуальної конституції суттєво впливають на реактивність, резистентність, пристосованість як здорового, так і хворого організмів, а також на стан гемостазу при різних змінах зовнішнього та внутрішнього середовищ. У сучасній медицині конституцію розглядають в якості основної характеристики життєдіяльності цілісного організму. Відомо, що за різними варіантами конституції, як правило, приховані різні способи та механізми адаптації організму до впливу на нього багатьох природних (фізіологічних та патологічних) факторів [7, 9].

Рубець (сiсatrix) — це вторинний морфологічний елемент шкіри, який являє собою щільне утворення, що містить гіалінізовану, багату на КВ СТ [30].

Механічне пошкодження м'яких тканин – неминучий наслідок будь-яких оперативних втручань на живому об'єкті, в тому числі людини. У відповідь на травму починають діяти складні нейро-гуморальні механізми з метою усунення ранового пошкодження, відновлення форми та функції, в результаті чого формується РТ [22]. В останні роки кількість планових оперативних втручань на ШЦЛД має тенденцію до зростання, що, відповідно, призводить до збільшення кількості людей із рубцями на обличчі [21].

Більшість поверхневих ушкоджень не залишають значних рубцевих змін, але глибокі пошкодження шкіри іноді викликають серйозні проблеми, такі як гіпертрофічні рубці та келоїди [121]. Косметичні дефекти, функціональні проблеми, такі як контрактури м'яких тканин та рубцеві деформації, а також суб'єктивні симптоми пацієнтів (наприклад, свербіж та біль), можуть різко впливати на якість життя пацієнтів, їх фізичний стан та психологічне здоров'я [59].

Не існує єдиної загальноприйнятої класифікації рубців згідно з клінічними проявами. Найбільш поширеним є розподіл на нормотрофічні, атрофічні, гіпотрофічні, які відносяться до поверхневих рубців, а також глибокі – гіпертрофічні, келоїдні та змішані рубці.

Нормотрофічні рубці характеризуються тим, що вони не зумовлюють деформації шкіри і прилеглих тканин і розташовані на одному рівні зі шкірою. Нормотрофічна РТ відрізняється впорядкованим розташуванням пучків КВ помірної товщини, орієнтованих паралельно поверхні епідермісу. У популяції фібробластів домінують зрілі клітини з помірною або слабкою функціональною активністю. У міру старіння рубця відбувається поступове заміщення колагенобластів фіброцитами, з'являється деяка кількість дистрофічних клітинних форм. Характерна наявність невеликої кількості тонких еластичних волокон [8, 30].

Формування такого типу рубця вважається прийнятним і задовольняє як лікаря, так і пацієнта, адже не створює додаткових змін і порушень в шкірі. Цей вид за деякими характеристиками (еластичність, колір та інші) відповідає параметрам непошкодженої шкіри і у більшості випадків не потребує хірургічної корекції у пацієнтів після проведеного оперативного втручання [30, 35].

При утворенні гіпотрофічних рубців спостерігається достатньо розвинений шар підшкірно-жирової клітковини, але за рахунок її деструкції такі рубці набувають втягнутого вигляду, що створює в рельєфі шкіри западіння та утворюється в результаті глибокого деструктивного запалення або травм, які руйнують мезодермальні або гіподермальні шари шкіри [30].

Атрофічні рубці шкіри — це утворення на шкірі, які візуально мають блідий або блідо-рожевий колір, висоту, нижчу від рівня навколишньої шкіри, знижену механічну стійкість до впливу зовнішнього середовища, а також знижений тургор шкіри, в ряді випадків такий рубець схильний до розширення із віком [35]. Атрофічні рубці утворюються в місцях, де

гіподерма практично відсутня, мають вигляд тонкого, плоского, з судинами, що просвічують, роговий шар стоншений, функціонально неповноцінний [8].

Гіпертрофічний рубець — масивне утворення СТ з вихровим і кільцевим типом розташування волокон, часто з формуванням вузлів тканини, що виступають над поверхнею шкіри. Цей тип рубців зустрічається найбільш часто, що представляє не тільки естетичну, а й функціональну проблему, тому що формуються контрактури, синдактилії і т.д [30, 35].

Основними факторами, що сприяють утворенню гіпертрофічного рубця, є:

1) гіперергічна реакція СТ на травму, яка проявляється різким посиленням реактивності організму, що виражається посиленням та прискоренням загальних та місцевих реакцій на травму;

2) несприятливі умови загоєння рани, які можна поділити на загальні та місцеві. До загальних відносяться: вік хворого, стан харчування та маси тіла, імунний статус організму, хронічні супутні захворювання, гормональний стан, група крові. До місцевих факторів можна віднести: наявність вторинного інфікування рани, стан кровообігу в ділянці ураження, місцева гіпоксія, хронічна травма в ділянці рани;

3) відсутність профілактики освіти у пацієнтів у післятравматичний чи післяопераційний період [17, 30, 35].

Гіпертрофічний рубець являє собою зрілу СТ, що виступає над рівнем навколишньої шкіри, покриту шаром епідермісу та розташовується чітко в ділянці пошкодження. Зростання рубця, червоне або синюшне забарвлення, свербіж, парестезії та гіперкератоз спостерігаються в перші місяці, а починаючи з 5-6-го місяця явища запалення та прогресування рубця припиняються, він блідне, знижується його висота над рівнем навколишніх тканин. Імовірність рецидиву невисока [17, 30].

Келоїдний рубець — це пухлиноподібне щільне розростання СТ, яке поширюється за межі ділянки первинного ушкодження. Для келоїдів

характерне інтенсивне та тривале зростання, при цьому самовільна регресія не відбувається протягом тривалого часу [30].

Келоїдні рубці часто спостерігаються в ранах, які зазнають високих сил розтягування. Крім того, відомо, що схильність до келоїдів передається як аутосомно-домінантна ознака та частіше зустрічається в африканців та азіатів, ніж у європеїдів [52, 140]. У населення африканського походження келоїди трапляються у 4,5–16 відсотків [122, 140].

З точки зору молекулярної біології, келоїд є продуктом безперешкодного відкладення колагену. У рані, що нормально загоюється, проліферація фібробластів поступово припиняється, а клітини зазнають апоптозу на периферичному краї. Це зниження регуляції фібробластів і відкладення колагену також спостерігається в гіпертрофічних рубцях на пізній фазі ремоделювання [39, 95, 140]. Однак у келоїдах фібробласти продовжують проліферувати, незважаючи на те, що дермальний матрикс більш ніж достатньо міцний, щоб компенсувати сили розтягування в рані. Навіть після десятиліть досліджень точна етіологія келоїдів залишається неясною [66, 86, 133, 140].

Етіологічним чинником розвитку та структурними особливостями формування РТ (наприклад, шкіри) вважається порушення цілісності шкірного покриву. Регуляція рубцевоутворення залежить від дії багатьох факторів, серед яких ятрогенні фактори відіграють надзвичайно важливе значення. Дія останніх обумовлена не тільки глибиною або площею пошкодження покривів, але і терміном перебігу ранового процесу, видом та активністю впливу травматичного агента або агентів. До загальносоматичних чинників відносяться зниження імунітету, організму, анемії різного генезу, розвиток гіпо- або авітамінозів, порушення, або різні зміни мікробіому, порушення мікроциркуляції та місцевої гемодинаміки шкіри, хоча механізми їх утворення можуть бути різними [54, 137].

Патологічна рубцевозмінена тканина виникає внаслідок порушення перебігу процесів нормального загоєння рани. При цьому синтез КВ при

гіпертрофічних і келоїдних рубцях після стадії запалення різко активується та триває набагато довше, інтенсивніше, ніж при утворенні нормотрофічного рубця [13, 127, 137]. Автори вважають цей період як нерегульований гіперколагеноз на тлі малої кількості відповідних сполучнотканинних клітин [13, 137].

Фізичні фактори (порізи, колоті рани, рвані ушкодження та рвані рани, забої, хірургічні операційні розрізи), хімічні (отрута, опіки їдкими речовинами), біологічні (висип з руйнуванням глибоких шарів шкіри, що заподіяли різні мікроорганізми, найпростіші, гельмінти, укуси тварин) та інші чинники обумовлюють розвиток РТ, що суттєво впливає на виконання функції шкірним покривом. Останнім часом особливу увагу фахівців привертають комбіновані та вогнепальні (*vulnus sclopetarium*) пошкодження, які виникають внаслідок ураження вогнепальною зброєю або уламками боєприпасів вибухової дії. У ділянці дефекту в післяравматичному періоді виникають і формуються різні типи РТ, що порушують структурно-функціональні особливості органів і тканин організму [5, 15, 111, 127, 152].

СТ виконує головну захисну функцію в організмі людини та складається з клітин та великої кількості міжклітинної речовини, які включають в себе волокнисті структури і аморфну речовину [12, 23, 127].

Виділяють наступні види СТ: власне СТ, хрящова тканина, кісткова тканина і СТ зі спеціальними властивостями.

Власне СТ поділяється на пухку й щільну, а остання на оформлену і неоформлену. Пухка СТ складається з клітин і міжклітинної речовини. Остання, в свою чергу, включає волокнисті структури (колагенові, еластичні та ретикулярні волокна) і основну міжклітинну речовину. В той же час всі вони, незважаючи на значні морфологічні різновиди СТ, відрізняються певними особливостями будови, що зумовлено їх функціями. Всі СТ побудовані за загальним принципом: мала кількість клітинних елементів, які оточені міжклітинною речовиною, високий вміст міжклітинної речовини,

наявність у міжклітинній речовині своєрідних фібрилярних структур: колагенових, еластичних і ретикулярних волокон [12, 23, 32].

На відміну від інтактної СТ, РТ фахівці розглядають як утворення СТ зі спеціальними властивостями. Пухка волокниста СТ виявляється лише навколо новоутворених кровоносних, лімфатичних судин, нервів.

До складу цього типу СТ входять: фібробласти, фіброцити, ретикулярні, іноді перицити, макрофагоцити, базофіли і плазмоцити, кількість яких у РТ суттєво зменшується. Міжклітинну речовину формують переважно колагенові, а також еластичні, ретикулярні волокна і основна речовина. Одне КВ контактує з іншим завдяки тонким мікрофібрилам [32].

Саме така структурна організація волокон характерна для РТ, в той час як вміст еластичної СТ зменшений. Домінують фібробласти, які є основними клітинами СТ. Це головні продуценти колагенових, еластичних і ретикулярних волокон, і компонентів міжклітинної речовини.

Будова фібробласта в РТ та базофільна цитоплазма, зумовлена наявністю великої кількості вільних і прикріплених рибосом до ендоплазматичного ретикулюму і більш виражена в молодих клітинах, мітотична активність у яких суттєво вища. До поверхні цитолемі фіксований колаген 1-го типу і глікопротеїнфібронектин, що утворюють комірчасту сітку. Остання формує клітинну систему, що відповідає за інтенсивні процеси фібриногенезу на етапі формування рубця [32, 157].

Крім того, фібробласти синтезують основні молекули волокон і безструктурної основної речовини (макромолекули полісахаридів і тканинна рідина). Полісахариди представлені глікозаміпогліканами. Деякі з них (сульфітовані глікозаміноглікани) зв'язані з білками та утворюють протеоглікани. Гідратовані ланцюги глікозоаміногліканів утворюють гель, в якому перебувають фібрилярні структури, основним з яких є колаген [23, 32, 157].

Глікозаміноглікани — це негативно заряджені лінійні полісахариди, що складаються із повторюваних дисахаридних одиниць, що відрізняються

основним складом сахариду. Структури глікозаміногліканів дуже різноманітні за складом і довжиною, коливаючись від 1 до 25 000 дисахаридних одиниць. Таким чином, ці полісахариди демонструють найбільшу різноманітність серед біологічних макромолекул [92, 126].

Глікозаміноглікани взаємодіють із широким спектром білків, серед яких можна виділити протеази, фактори росту, цитокіни, хемокіни та молекули адгезії, що дозволяє їм брати участь у фізіологічних процесах, таких як імунні реакції, клітинна адгезія та передача сигналів. Глікозаміноглікани можна розділити на шість груп: гепарансульфат, гепарин, хондроїтинсульфат, дерматансульфат, кератансульфат і гіалуронова кислота [63].

Завдяки своїм фізико-хімічним властивостям, зокрема здатності утворювати протеогліканові агрегати, глікозаміноглікани (ГАГ) здатні забезпечувати численні функції сполучної тканини: трофічну – активний обмін речовин між кров'ю і тканинами; бар'єрну – захист від зовнішніх подразників (модулювання функціонального стану фагоцитів та імунокомпетентних клітин); пластичну – регенерація і заміщення дефектів (взаємодія із рецепторами клітинної поверхні та стимуляція міграції фібробластів і клітинної проліферації) [10].

Колаген - складний білок, належить до групи глікопротеїнів, має четвертинну структуру, його молекулярна маса складає 300 kDa. Частка колагену – 30% від загальної кількості білку в організмі людини й відрізняється великою мікрогетерогенністю. У теперішній час відомо близько 20 відмінних типів колагену (ізоколагени), що різняться за первинною й просторовою структурам, за функціям, локалізацією в організмі та біологічною роллю. Розрізняють два основних типи ланцюгів колагену: $\alpha 1$ і $\alpha 2$, а також чотири різновиди ланцюга $\alpha 1$: $\alpha 1(I)$, $\alpha 1(II)$, $\alpha 1(III)$, $\alpha 1(IV)$ [23, 32].

В здоровій шкірі людини домінує колаген 1-го типу (>85 %), що складається з товстих фібрил, у ньому мало вуглеводів. Він також входить до

мкладу сухожилків, кісток, дентину, фасцій. Характерними особливостями є те, що він мало глікозильований, має широкі фібрили. До його складу входять 1% - гідроксилізіну, 33% - гліцину, 13% - проліну. Він переважає серед інших типів колагенів, серед яких слід виокремити і назвати наступні [23, 32, 97, 157].

Колаген 2-го типу представляє тонкі фібрили, в яких значна кількість вуглеводів і гідроксиліну, має 1% гідроксилізіну, сильно глікозильований, фібрили тонші, ніж у колагену 1-го типу. Цей тип колагену утворює важливу складову РТ, але в хімічному плані суттєво змінений в порівнянні із відповідним колагеном інтактної тканини [15, 23, 152].

Колаген 3-го типу містить багато гідроксипроліну, але його кількість у рубцевій СТ може переважати над колагеном 2-го типу, має мало гідроксилізіну, мало глікозильований, містить S-S-зв'язки на С-кінці. Входить до складу шкіри, матки, кровоносних судин, ясен.

Колагени 4-го типу в РТ практично відсутній. Має дуже багато гідроксилізіну, багато гідроксипроліну, мало аланіну, майже повністю глікозильований [5, 15, 23, 32, 111, 152].

Колагенові волокна складаються з фібрил, які при вивченні в електронному мікроскопі виявляють періодичність чергування темних і світлих смуг. Процеси фібрилогенезу регулюють глікозаміноглікани, протеоглікани та глікопротеїни. Важлива роль належить самому фібробласту, який не тільки утворює компоненти міжклітинної речовини, але формує фібрилоархетектоніку [5, 15, 111, 152, 157].

Тонкі ретикулярні волокна (100 нм-1,5 мкм), контактують між собою, утворюючи петлисті формації, але в РТ їх кількість незначна. Ретикулярні волокна синтезуються фібробластами та ретикулярними клітинами. Хімічний склад ретикулярних волокон аналогічний колагеновим, однак вони вкриті глікопротеїдами та протеогліканами, що забезпечує значний потенціал взаємодії різних типів фібрил у РТ [5, 15, 111, 152].

Серед клітин, що руйнують компоненти міжклітинної речовини слід назвати фіброкласти. Вони подібні до фібробластів за формою, розвитком гранулярної ендоплазматичної сітки та комплексу Гольджі і в той же час характеризуються високою фагоцитарною активністю. Одночасно з цим подібні функції в СТ виконують макрофаги, тобто клітини, які для виконання відповідних функцій або мігрують у СТ, або постійно локалізовані, тобто постійно перебувають як резидентні клітини. Кількість цих клітин у РТ суттєво збільшена [61, 155].

Морфофункціональні особливості макрофагів залежать від мікрооточення. На плазмолемі клітин локалізуються рецептори до антигенів, імуноглобулінів, комплементу, різних клітин, зокрема фібробластів. Ці макрофагальні клітини фагоцитують антигени, і здатні передавати їх імунокомпетентним клітинам [61, 104, 154].

Неоформлена щільна волокниста СТ притаманна рубцевій СТ, вона утворюється волокнами, що спрямовані в різних напрямках. Це одна із характерних рис РТ, що спостерігається на всіх етапах її формування [61, 154].

У неоформленій щільній волокнистій СТ мало клітин (в основному переважають фіброцити), але представлено багато волокон. При цьому велика кількість КВ і їх пучків розташовано в різних напрямках, а еластичних волокон дуже мало [104, 155].

Саме така не щільна та хаотична організація волокон і помірне клітинне забезпечення, відсутність сегментації та поділу на окремі прошарки пучків і КВ окремих порядків, що спостерігається у щільно оформленій волокнистій СТ. Наведені дані свідчать про існування суттєвих структурних і функціональних відмінностей РТ від здорової СТ шкіри, що супроводжується порушеною функціональною здатністю першої [32, 154].

1.2 Патогенетичні механізми утворення рубцевої тканини

Загальну модель загоєння ран можна розділити на три основні етапи: запалення, проліферацію та ремоделювання.

Першим післятравматичним етапом вважається зупинка кровотечі в перші години після пошкодження внаслідок звуження ушкоджених судин та активізації системи згортання крові. Після цього спостерігається запальна реакція, виразність якої детермінується індивідуальною реактивністю, ступенем мікробного обсіменіння рани, видом, характером ураження. Важливого значення набуває локалізація рани та характер додаткового ураження тканин організму [97, 140].

В першу фазу, яка починається відразу після травми тканин і триває приблизно 2-3 дні, тобто в фазу запалення відбуваються демаркативні процеси відмерлих тканин, їх поступова евакуація та очищення рани. При гістологічному дослідженні спостерігаються набряк тканин, процеси ексудації із одночасною міграцією в уражені тканини макрофагів і, так званих, здорових лейкоцитів. Останні не лише накопичуються в тканинах навколо некротизованих тканин, але і формують «лейкоцитарний» вал. Останній ефективно відмежовує рану від оточуючих тканин. Клітини крові фагоцитують не тільки патогенні мікроорганізми, але і некротизовані тканини. Активація протеолітичних ферментів і накопичення в тканинах продуктів протеолізу супроводжується системними реакціями організму – в крові підвищується вміст глобулінів, посилюється продукція антитіл, на продукти розпаду білків травмованих тканин [81, 90, 97, 147].

Після завершення фази запалення розвивається фаза проліферації, на 2-3 добу після травми в умовах некрозу та в очищення рани починається активне утворення грануляцій з ендотелію капілярів підшкірної клітковини, в результаті активного формування нових кровоносних судин (неоангіогенез). Ці новоутворені капіляри ростуть інакше, ніж звичайні – від дна рани до поверхні, а потім загинаються та продовжують рости в зворотному напрямку, тобто вглиб грануляцій, що активно формуються. За цих умов поверхня рани покривається яскраво-червоною зернистою тканиною, яка отримала назву свіжих грануляцій [47, 101]. З часом у грануляційній тканині суттєво збільшується вміст фіброblastів, а пізніше посилюється формування

КВ, синтез також мукополісахаридів (гіалуронової, хондроїтинсірчаної кислот, глюкозаміну). Можливе утворення гнійно-фіброзного ексудату, але домінуючою біологічною реакцією залишається накопичення колагенових і частково еластичних волокон [36, 42].

Грануляційна тканина виконує протягом фази проліферації, тобто 2-4 тижнів, захисну функцію по відношенню до рани, що перешкоджає мікробній контамінації, тобто проникненню в глиб рани патогенних мікробів. У крові пацієнтів підвищується вміст альфа-глобулінів, а пізніше бета- та гамма-глобулінів [36, 147].

Процеси, що відбуваються в рані, призводять до накопичення в крові продуктів розпаду макромолекул тканин (глутатіон, біогенні аміни) які можуть гальмувати процеси регенерації тканин і сповільнювати розвиток післятравматичного відновлення пошкоджених тканин [36, 147]. При загоєнні ран С-реактивний білок у крові свідчить про запальну реакцію в тканинах організму та різке порушення відновних процесів [47, 101]. На пізніх етапах заживлення відбувається посилення мобілізації глюкози із тканинних депо в кров та використанням цього ресурсу в регенераційних процесах.

Іншим важливим аспектом проліферативної фази є внутрішня епітелізація кератиноцитів від краю рани. Звуження рани починається приблизно на 10-12 день, але цей час може змінюватися залежно від тяжкості рани та загального стану пацієнта [140]. Таким чином, фаза проліферації необхідна для завершення певних процесів, що дають початок розвитку заключній, тобто третій фазі ремоделювання [47].

Третім та останнім етапом загоєння рани є фаза ремоделювання, яка зазвичай починається через 2-3 тижні після пошкодження тканин. Мікроскопічно під час цієї фази спостерігається спустошення судин грануляційної тканини, різко зменшується кількість фібробластів, але натомість збільшується кількість еластичних та, особливо, КВ. Безперервний синтез і деградація колагену має ефект ремоделювання зрілої матриці рани

протягом приблизно 6 місяців після травми. На цьому етапі утворення та деградація колагену врівноважують одне одного, та значних змін у його кількості не спостерігається. Фаза ремоделювання є найбільш відповідальною за різні варіації якостей рубця [97, 158, 168].

Фази загоєння ран не є дискретними. Фаза проліферації починається ще до завершення фази запалення та продовжується навіть після початку фази ремоделювання. Сама фаза ремоделювання триває ще довго після зняття швів і зняття асептичної пов'язки. Через це догляд за раною слід розглядати як постійний процес, а мінімізація утворення патологічного рубця має бути довгостроковою метою [93, 146].

Як зазначалося вище, існує певна класифікація рубців відповідно його обсягу та структури: нормотрофічні, гіпотрофічні, атрофічні, гіпертрофічні та келоїдні. Рубець в різні періоди свого формування може трансформуватися з нормотрофічного в гіпертрофічний або келоїдний. Нормотрофічний рубець є тонким, не займає значні ділянки шкіри, зазвичай задовольняє пацієнта в косметичному плані. Для цього необхідно, щоб оперативне втручання і, особливо, рановий процес відбувалися оптимальним чином [43].

В умовах формування вираженого гіпертрофічного рубця затримка його розвитку, поступова інволюція, надлишкова частина забезпечується в результаті реструктуризації та структурної перебудови, коли РТ набуває властивостей, близьких до нормотрофічного рубця. Це можливо за умови наявності в шкірі достатньої кількості фібробластів, судин та інших структур, що забезпечує зазначені якості модифікуючого впливу шарам дерми [101].

З точки зору молекулярної біології, келоїд є продуктом безперешкодного відкладення колагену. У рані, що нормально загоюється, проліферація фібробластів поступово припиняється, а клітини зазнають апоптозу на периферичному краї. Ця регуляція фібробластів і відкладення колагену також спостерігається в гіпертрофічних рубцях на пізній фазі ремоделювання [39, 66, 95, 140]. Однак у келоїдах фібробласти продовжують проліферувати, незважаючи на те, що дермальний матрикс більш ніж

достатньо міцний, щоб компенсувати сили розтягування в рані. Навіть після десятиліть досліджень точна етіологія келоїдів залишається неясною [86, 133, 140].

Розміри РТ, колір та його консистенція залежить не лише від місця ураження, терміну після отримання травми, але і ефективності лікування та індивідуальних особливостей і реактивності організму [140].

Келоїдні рубці характеризуються стійкістю до проведеної терапії та схильністю до рецидивування, мають відмінні особливості росту. Інтенсивний ріст супроводжуються поширенням за межі отриманого ушкодження м'яких тканин [43, 147].

Келоїдні рубці, як і гіпертрофічні, здатні набувати риси інволютивного розвитку. Однак це відбувається в набагато більш пізні терміни, ніж у гіпертрофічної РТ [47, 121]. Автори вважають, що келоїдні рубці зберігають здатність до проліферації та навіть гіперплазії через значні проміжки часу після операції (травми, хронічне завершення захворювання), що пояснюється наявністю в таких рубцях протягом тривалого часу після пошкодження збільшеної кількості активних осередків, до складу яких входять різні клітини [2, 115]. Однією з причин інволюції рубця є зменшення кількості, в першу чергу, міофібробластів, які опинилися в келоїдній РТ під час репарації пошкодження. Ці клітини індукують репаративні процеси та забезпечують збільшення в ділянці ушкодження надлишкового міжклітинного матриксу [47, 121].

В процес регресії рубців, і в першу чергу, деструкцію міжклітинного матриксу волокон (колагену) включаються ферменти – тканинні металопротейнази (матріксини). Ці ензими продукуються різними типами клітин (лейкоцитами, фібробластами, кератиноцитами) завдяки чому здійснюється руйнація міжклітинного матриксу. У пізні терміни (через рік і більше) після утворення рубця зменшення кількості різних типів та активація протеаз стає причиною трансформації рубців у гіпо- або атрофічні, в яких

відсутні нормальні фібробласти, а превалюють так звані «ранові» фібробласти [38, 159].

Аналіз наведених даних наукової літератури свідчить, що формування та процеси дозрівання різних видів РТ залежить від різних варіантів лікування та комплексної терапії ран, але в першу чергу визначаються вибором хірургами оперативної тактики лікування пацієнтів. Це особливо важливо в плані використання різних способів закриття ран шкіри, що дозволяє вплинути на попередження утворення надлишкової рубцевої СТ та, одночасно, покращити процеси структурно-функціонального відновлення шкіри. Розгляду цього питання присвячений наступний розділ нашого огляду літератури.

1.3 Опис характеристик деяких шовних матеріалів

На сьогодні, незважаючи на розвиток фармації та клінічної фармакології, підвищення якості консервативного лікування та медичних технологій, хірургічна медицина залишається пріоритетним засобом допомоги при багатьох захворюваннях, в особливості у випадку надання екстрених дій. Післяопераційні рани, навіть у випадку проведених мінімальних оперативних втручань супроводжуються утворенням рубців, не кажучи про значні операції [16]. Сучасні методи попередження утворення патологічної РТ передбачають використання традиційних і сучасних технік закриття ран шляхом з'єднання тканин: шовний матеріал, хірургічні клеї, атравматичні голки, зварювання тканин тощо. Використання цих медичних хірургічних технологій забезпечує оптимальне ведення та остаточне лікування ранового процесу. При лікуванні рани відновлюється її фізична цілісність і, відповідно, функція розрізаної тканини. Хірургічні рани, як правило, лікуються з використанням первинного шву, а при закритті великих ран, що характеризуються та супроводжуються значною втратою м'яких тканин часто використовуються шкірні трансплантати або трансплантовані шкірні клапти з інших частин тіла. Інфіковані, сильно забруднені, наприклад, вогнепальні, рани залишаються відкритими [16, 48, 76].

Процеси формування РТ настільки складні, що фактори, які лежать в основі процесів надмірного утворення рубців, ще повністю не з'ясовані. На сьогоднішній день стратегії профілактики утворення надмірної РТ в основному зосереджені на зменшенні запалення [97].

Незалежно від схильності пацієнта до появи патологічних рубців, обробка нежиттєздатних або сильно забруднених тканин, адекватний гемостаз для запобігання утворенню гематоми, сероми або абсцесу та швидке первинне закриття за допомогою методів без натягу є основою догляду за ранами та являються дуже важливими для мінімізації утворення неестетичних рубців [59, 121, 134, 141].

Епітелізація рани, яка затримується більше ніж на 10–14 днів, підвищує ризик утворення гіпертрофічних рубців, а швидке первинне закриття рани є одним із факторів, що впливає на пришвидшення епітелізації, необхідне для досягнення утворення естетичного рубця. Неможливо переоцінити важливість техніки закриття операційної рани без натягу. Рани, які піддаються натягу, мають тенденцію продукувати великі патологічні рубці. Точні молекулярні механізми, які керують тим, як наша шкіра реагує на фізичну напругу, залишаються невизначеними, однак, було досліджено та встановлено, що існують механізми, які перетворюють механічні сили на біохімічні реакції. Цей процес називається механотрансдукцією. Було виявлено, що великий натяг у рані провокує фіброзні зміни в тканинах, в зв'язку з чим профілактичний ефект розвантаження натягу рани відіграє значну роль в утворенні естетичного рубця [49, 82, 116, 163].

Вектори натягу на шкірі є специфічними для об'єму та руху підлеглих структур, а висока напруга на шкіру найбільш тісно пов'язана з утворенням рубця. Кількісне вимірювання натягу шкіри не є ані надійним, ані практичним у клінічних умовах. Натомість, лінії шкіри використовують як сурогатні індикатори векторів напруги. Незважаючи на те, що з часом було визначено безліч ліній шкіри, найбільш відомими є лінії Лангера (рис. 1.3.1) та лінії розслабленої шкіри. В 1831 році Лангером вперше були опубліковані

дані присвячені узагальненню даних щодо розрізів на шкірі. Він довів, що пошкодження шкіри нанесені за допомогою круглого шила, формують лінії, які по суті відображають напрямлення КВ. Виключенням є шкіра волосяної частини голови, долонь та ступней. Шкіра на всіх інших анатомічних ділянках тіла має доказову ступінь натягу. Отже, Лангером були виявлені лінії натягу шкіри, а також встановлено факт того, що шкіра має певний початковий натяг [82, 116, 117].

Дані властивості можна пояснити тим, що шкіра в стані спокою має значну кількість ненатягнутих та скручених волокон колагену. Натяг шкіри, який виникає в результаті тиску підлеглих м'яких тканин та рухів суглобів, призводить до розтягування КВ, які піддаються деформації [82, 116, 117].

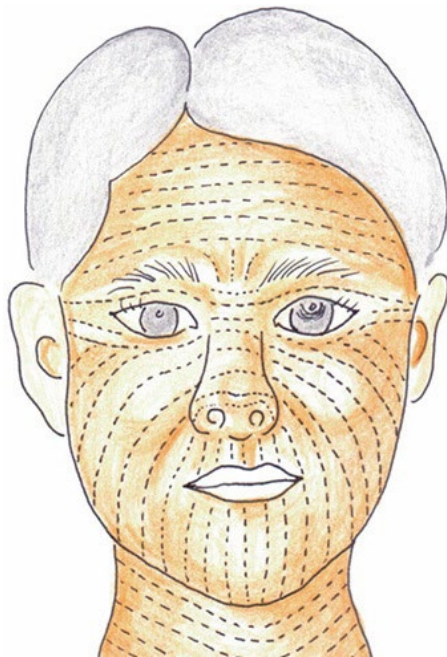


Рис. 1.3.1. Лінії Лангера на обличчі

Лінії Лангера - лінії шкіри, уздовж яких вона максимально розтяжна. Ці лінії проходять паралельно основним пучкам колагену в дермі, але не завжди слідує за лінією зморшок. Міцність шкіри залежить від напряму діючої сили відносно орієнтації КВ (лійній Лангера). Найбільший супротив шкіра

надає при співпадінні напрямку впливу з орієнтацією КВ, максимальна міцність шкіри на розтяг вздовж ліній Лангера потребує навантаження майже в три рази більшого ніж в поперечному напрямі [24, 60, 160].

Лінія розслабленого натягу шкіри – це борозна, яка утворюється, коли шкіру затискають і розслабляють за відсутності локального натягу. Клінічно шкіра максимально розтягується перпендикулярно цим лініям, і це означає, що натяг мінімізується, коли розрізи створюються вздовж ліній розслабленого натягу шкіри. Лінії Лангера та лінії розслабленого натягу шкіри проходять в одному напрямку на багатьох частинах тіла, але вони значно відрізняються в механічно складних областях, таких як кут рота, латеральна кут ока та скронева ділянка [24, 50, 51].

Правильне розуміння векторів натягу шкіри має вирішальне значення для дизайну розрізу. На думку авторів, неправильна конструкція розрізу має визначний вплив на утворення патологічного рубця. Великий натяг у рані загрожує розтягуванням країв шкіри. У відповідь ранева поверхня намагається щільніше триматися разом. Мікроскопічно це виглядає як збільшення відкладення колагену. Макроскопічно рана виглядає гіпертрофованою [42, 140].

У деяких ділянках із сильним натягом шкіри гіпертрофічної реакції не уникнути незалежно від напрямку розрізу (наприклад, плечі). З цієї причини, при традиційних розрізах, хірурги майже завжди намагаються уникати розрізів шкіри безпосередньо над суглобами-розгиначами [42, 140].

Метод закриття рани має на меті хірургічне зіставлення її країв для наступної ліквідації ушкодження. Накладення швів на шкіру є найстарішим і найрозповсюдженішим хірургічним способом. Співставлені та сшиті краї ран утримуються до моменту, коли сила натягу рани не сприяє формуванню сполучнотканинного рубця [85].

Серед різних видів матеріалів і технік, що використовуються для з'єднання країв рани в хірургічній практиці переважають різноманітні матеріали, що отримали назву шовних матеріалів. Основними вимогами до

сучасних матеріалів є біосумісність, резорбтивність, міцність, атравматичність, спроможність утримувати вузол під натягом, гіпоалергенність, асептичність [151]. Розглянемо деякі з матеріалів детальніше в порівняльному аспекті вивчення проблеми.

Під біосумісністю слід розуміти відсутність будь-яких токсичних, алергенних і тератогенних впливів шовного матеріалу на тканини організму.

Резорбтивність або біодеградація шовного матеріалу полягає у здатності розпадатися та виводитися з організму і його окремих частин після утворення рубців. Швидкість біодеградації матеріалу не повинна перевищувати швидкість утворення рубця [48, 53].

Враховується також міцність нитки у вузлі та збереження її властивостей до утворення рубцевої СТ. Втрата міцності деяких шовних матеріалів у вузлі складає 20-50% [48, 53, 65].

Атравматичність шовної нитки залежить від її структури, виду нитки, еластичності та гнучкості. Атравматичність залежить від структури шовного матеріалу: кручені та плетені нитки мають жорстку поверхню. Монофіламентні та поліфіламентні (з полімерним покриттям) покращують ковзний ефект нитки. В останньому випадку зменшується надійність вузла та його міцність. Важливим для різних хірургічних фахів є також різні способи з'єднання нитки з голкою [67, 70].

До маніпуляційних властивостей ниток відносять еластичність і пластичність, і це взаємопов'язані терміни, важливі для опису шовного матеріалу [74, 89]. Еластичність означає здатність нитки розтягуватися при набряку рани та повертатися до своєї початкової форми та довжини після того, як набряк спадає. Пластичність, навпаки, характеризує здатності шва розтягуватися при набряку рани, але залишатися у своїй деформованій довжині, коли набряк спадає. Шовний матеріал, який є пластичним рідше врізається в шкіру під час набряку. Однак високопластичні шви можуть стати занадто вільними, коли набряк зменшиться, і більше не будуть належним чином фіксувати краї рани [78, 85, 89, 103].

Роль швів у хірургії полягає в тому, щоб закрити рану та сприяти оптимальному загоєнню рани з хорошими косметичними результатами. З цією метою розроблено різноманітні шовні матеріали. Нитки використовують протягом тисячоліть. Однак лише нещодавно лікарі отримали широкий вибір шовних матеріалів. Кожен матеріал має переваги і недоліки. Обираючи, який шовний матеріал використовувати, лікар повинен враховувати всі характеристики шовного матеріалу [85].

Як уже обговорювалося, шовні матеріали, в широкому сенсі, характеризуються як ті, які розсмоктуються або не розсмоктуються. Далі їх можна класифікувати як натуральні або синтетичні [108].

Кетгут — це природна розсмоктуюча нитка, яка сьогодні рідше використовується, але раніше була стандартом у хірургії. Його отримують із підслизової оболонки кишечника овець або серозної оболонки кишечника великої рогатої худоби. Кетгут втратив популярність із появою нових шовних матеріалів, тому що він має низьку міцність на розрив і надійність вузлів. Він також має високу реактивність тканин і тому швидко біодеградує [48]. Міцність на розтягування простого кетгуту зберігається протягом 4–5 днів, а надійність вузла – протягом 2 тижнів, після чого шов піддається значній протеолітичній деградації [112].

Також з натуральних волокон виробляють шовкові, бавовняні та льняні матеріали, стійкі до ферментного розщеплення (кислого гідролізу або лізісу), а металеві нитки відповідного призначення виготовляються з нержавіючої сталі. В сучасній хірургії використовують різні синтетичні волокна, отримані із поліамідів (нейлон), поліефірів (дакрон), а також поліетилен, поліпропілен і нитки складних бутилових поліефірів [114, 142].

Розробка синтетичних, біодеградуючих у тканинах організму, шовних матеріалів завершилася отриманням синтетичної полігліколевої кислоти, а пізніше – розробкою шовного матеріалу з сополімеру лактиду та гліколіду і поліглактину 910. Ці шовні матеріали втрачають міцність протягом 4-тижневого періоду після зшивання рани, а повністю резорбуються в термін

від 60 до 120 діб [144]. Ведеться розробка інших сучасних шовних матеріалів, таких як полідіоксанон та тріметіленкарбонат. Хімічна біодеградація цих монофіламентних і плетених шовних ниток відбувається в умовах ферментованого гідролізу складних ефірних зв'язків їх структури [75, 153].

При виборі шовного матеріалу, який не розсмоктується, хірурги найчастіше віддають перевагу поліпропілену та нейлону [48].

Поліпропілен — пластичний монопітковий шовний матеріал, утворений каталітичною полімеризацією пропілену. Це інертний матеріал з надзвичайно гладкою поверхнею. Має високу міцність на розрив. Завдяки своїй гладкій поверхні поліпропілен можна легко імплантувати та видаляти, не стягуючи шкіру. З цієї причини для накладення внутрішньошкірних швів використовують поліпропіленові нитки [45, 48].

Значною перевагою поліпропілену є його висока пластичність. Як обговорювалося раніше, висока пластичність пристосовується до набряку рани шляхом розтягування. Це зменшує ризик розрізання тканини швом, але залишає шви ослабленими, коли набряк спадає [45, 48, 112].

Нейлон – це поліамідне полімерне волокно, яке є хімічно інертним. Нейлон доступний як у моноволоконних, так і в плетених конфігураціях. Перший є більш поширеним, оскільки він менш сприйнятливий до інфекції. Нейлон набув великої популярності завдяки своїй високій міцності на розрив, низькій реактивності тканин, високій еластичності і низькій вартості. Проте, нейлон має значну пам'ять і не дуже пластичний, що ускладнює роботу з ним [45, 48].

Всі шви порушують місцевий захист тканин від інфекції, що пізніше супроводжується розвитком рубцевої СТ. Зшивання рани супроводжується травматизацією шкіри при введенні голки та розвитком запалення. Нитки, що проводяться через шкіру, також є джерелом мікробного забруднення рани. Доведено, що кількість швів і хімічні властивості ниток впливають на сприятливість розвитку інфекції в шкірі та інших тканинах організму.

Вставновлено, що тугий шов, порушуючи тканинний кровообіг, супроводжується розвитком місцевого некрозу [16, 48, 143].

Результати порівняльного аналізу свідчать, що найменшу запальну реакцію викликають полігліколеві нитки, потім простий кетгут, і, нарешті, хромований кетгут. Із біостабільних ниток такою характеристикою володіють нейлон і поліпропілен [125, 148].

Висока частота інфекційних ускладнень в хірургії спостерігається також при використанні монофіламентного або мультифіламентного шовного матеріалу, внаслідок дії не лише хімічних компонентів, але і жорсткості нитки, що знижує стійкість тканин у рані до інфекції [123, 125, 149].

1.4 Способи фіксації фрагментів країв операційних рани шкіри з метою оптимізації процесів її структурно-функціонального відновлення

Серед основних типів закриття ранових поверхонь, операційних ран та фіксації фрагментів тканин можна назвати такі: внутрішньошкірні шви, вузлові шви, використання шкірних клеїв, а в останні роки почали використовувати метод зварювання живих тканин.

До всіх швів незалежно від їхнього призначення пред'являються однакові вимоги:

- 1) точно адаптувати краї рани;
- 2) ліквідувати тканинні порожнини та кишені;
- 3) мінімально травмувати тканини, що зшиваються;
- 4) уникати натягу шкіри;
- 5) забезпечувати гемостатичний ефект;
- 6) досягати косметичного ефекту;
- 7) мати можливість повного видалення чи біодеструкції;
- 8) швидко накладатися та зніматися;
- 9) не перешкоджати природному дренированию рани;
- 10) накладатися мінімальною кількістю шовного матеріалу у порожнини рани [16, 105, 128].

Ідеального шва, що одночасно відповідає відразу всім цим вимогам, немає, оскільки деякі з цих вимог суперечать одна одній. Тому вибір того чи іншого виду шва має бути індивідуальним та залежати від конкретної ситуації. При ушиванні ран на відкритих частинах тіла основна увага приділяється косметичному результату. При порушеній мікроциркуляції в тканинах, що зшиваються, потрібно віддати перевагу швам, що мінімально травмують і не здавлюють шкірні клапті. При ушиванні інфільтрованих тканин, а також глибоких ран з великим діастазом країв користуються швами, що глибоко захоплюють тканини, які підлягають, і виключають їх прорізування [41, 46, 57, 94, 102, 145].

Підвищена кровоточивість тканин, що зшиваються, вимагає застосування гемостатичного шва. У випадку, коли є великий ризик інфікування рани, слід віддати перевагу шву, що знаходиться поза рановою порожниною або швом, що забезпечує добре дронування [41, 46, 57, 94, 102, 145].

Техніка закриття рани є важливою для відновлення шкіри та м'яких тканин після травми та хірургічного втручання, а шов досі є найпоширенішим методом закриття для всіх типів ран [41, 94, 145]. Методи накладання швів можна розділити на вузлові та субкутикулярні. Вузловий шов — це трансдермальний шов, де голка повністю проколює шкіру з обох країв рани, а вузол знаходиться на поверхні шкіри, тоді як субкутикулярний шов — це внутрішньошкірний шов, де шви накладаються під епідерміс [41, 128].

Внутрішньошкірний шов був винайдений наприкінці 19 століття для зменшення раневої інфекції та сприянню загоєння ран [72, 109]. Вільям Холстед вперше запропонував концепцію внутрішньошкірних швів для лікування пахових гриж [165]. Техніка Холстеда для накладення швів на шкіру передбачала накладення тонких шовкових швів, і ці заглиблені шовкові нитки накладалися повністю в нижній шар шкіри без контакту із забрудненою поверхнею шкіри. Під час експерименту Халстед виявив, що

частота інфікування ран помітно зменшилася при накладанні таких швів. До 1895 року субкутикулярний шов залишався незмінним, пізніше з'явилися модифіковані варіанти такого шва. Поступово було доведено, що субкутикулярний шов зменшує ширину рубців завдяки зменшенню натягу на краях рани [32, 162].

Внутрішньошкірний шов має багато переваг у порівнянні з іншими видами швів: відносна швидкість виконання, фіксація нитки необхідна лише на початку та в кінці шва, пацієнт не відчуває болі, так як в рані не затискаються нервові закінчення, сам шов асептичний, а післяопераційний рубець має естетичний вигляд [72, 135].

До недоліків внутрішньошкірного шва відносяться: схильність до гофрування шкіри, при пошкодженні нитки на будь-якій ділянці повністю порушується фіксуюча властивість шва протягом усієї рани, існує ризик порушення кровопостачання країв рани вздовж усієї лінії шва, пролежні від вузлів у кутах рани. До недоліків таких швів також можна віднести той факт, що при зшиванні країв різаної рани цим методом утворюється шов, що перевищує довжину дефекту на одну четверту частину, внаслідок того, що при випрямленні двох півкіл, що утворюють краї рани, їх довжина збільшується на 25%. До недоліків слід віднести і те, що при зшиванні країв безперервним горизонтальним внутрішньошкірним швом Холстеда на рухомих ділянках шкіри, де силові навантаження на рубець найбільші, розходження країв виникає досить часто через слабку міцність шва, що не витримує натягу тканин [72, 135, 165].

Вузлові вертикальні шви найбільш часто використовуються для закриття післяопераційних ран. Простий вузловий шов здатний забезпечити оптимальне з'єднання країв рани без утворення «мертвого простору», що досягається зіставленням шарів дерми та підшкірної жирової клітини. Вузловий шов є найбільш простим у виконанні та зручним. Він дозволяє знімати окремі стібки за бажанням, дає можливість у випадку розвитку інфекції зняти частину швів і створити сприятливі умови для відтоку

ексудату, не побоюючись розходження країв усієї рани. Ослаблення одного шва внаслідок прорізування тканин або розрив одного шва не послаблює всіх інших стібків. Правильно накладений вузловий шов менше порушує кровообіг у тканинах рани й утримує її краї набагато міцніше в порівнянні з іншими швами [3, 16, 31].

Серед недоліків простого вузлового шва можна виділити такі: значна компресія тканин шовним матеріалом, що призводить до порушень мікроциркуляції в операційній ділянці, з тенденцією до подальшого прорізування, ішемії чи некрозу та зниження резистентності тканин до розвитку інфекції, при значному набряку країв рани після накладання шва можливе прорізування нитки через тканини, а при швидкому спаді набряку можливе розходження країв рани та її загоєння вторинним натягом через неможливість зміни параметрів вузлового шва; при затягуванні вузла досить важко досягнути ідеальної адаптації країв рани, тому часто проходить валикоподібне вивертання країв рани назовні, що ще більше погіршує адаптацію тканин. Все це порушує та сповільнює регенерацію та загоєння рани. Після зняття швів від пролежнів часто утворюються странгуляційні смуги, що значно погіршують косметичні характеристики рубця. Зазначені недоліки обмежують застосування вузлового шва, особливо в естетично значимих ділянках [3, 4, 11, 31].

При накладанні швів стежать за співставленням країв рани, навіть при нерівномірній глибині. З метою попередження утворення некосметичного рубця можна використовувати внутрішньошкірні шви в поєднанні з вузловими швами для більш міцної фіксації країв рани. У зв'язку із значним натягом країв рани, такий підхід запобігає розходженню країв рани [73].

В деяких випадках з метою зменшення натягу країв рани використовують їх мобілізацію перед накладанням швів. Однак, цей підхід доречний у випадку, коли рана характеризується статичним і динамічним напруженням і малим бактеріальним забрудненням [79]. Незалежно від використаного матеріалу, застосованого як шовний, дуже туго стягування

ним країв рани збільшує частоту інфекційних ускладнень у післяопераційному періоді та хронізацію ранового процесу. Точне зіставлення країв рани накладеним швом дає кращий результат і частково попереджає розвиток патологічної рубцевої СТ [73].

Шкірні клеї на основі ціаноакрилатів набули популярності в хірургії завдяки здатності фіксувати краї ран, а також кровоспинному та ущільнювальному ефектам. Адгезиви для м'яких тканин є менш інвазивною альтернативою, ніж інші класичні методи фіксації країв рани, і їх можна комбінувати, наприклад, з хірургічними швами [68, 98, 106, 150].

Ціаноакрилатні клеї для тканин — це рідкі мономери, які полімеризуються при контакті з поверхнею тканини в результаті екзотермічної реакції, утворюючи міцну, але гнучку плівку, яка скріплює краї рани. Використання перших ціаноакрилатних тканинних клеїв було обмежене через низькі механічні властивості бутилціаноакрилатів (їх низька міцність на розрив і крихкість), що обмежувало їх використання невеликими розрізами з низьким натягом. Розробка та впровадження більш міцного та гнучкого 8-вуглецевого 2-октилціаноакрилату (Dermabond; Ethicon, Соммервілл, Нью-Джерсі) в 1998 року дала змогу більш широко використовувати методику склеювання м'яких тканин [107, 138].

Використання шкірних клеїв має суттєві переваги в порівнянні з хірургічними швами. Рани закриті за допомогою клею на основі 2-октилціаноакрилату мають кращу опірність до зовнішньої інфекції. Частота інфікування забруднених і бактеріальних ран, ушитих за допомогою шовного матеріалу, суттєво вища, ніж у випадку закриття шкірним клеєм. Лінійні рани шкіри, легко склеюються без розвитку ускладнень, особливості шкіри обличчя і живота полегшує закриття ран цим способом. На відміну від цього, рани на шкірі в ділянці частих динамічних навантажень при русі в ділянці суглобів, вимагають накладення дермальних швів. Крім того, активна секреція шкірних залоз у деяких ділянках тіла або на долонях і підшвах

перешкоджають адгезії клею і його активного використання для лікування ран у цих ділянках [71, 161].

При безшовному закриття ран клеєм, особливо, коли спостерігається значний натяг шкіри, може відбутися подальша деформація на периферії рани. Найбільше скорочення шкіри хірурги спостерігають на краях рани, а в центрі рани ця зміна суттєво зменшується. Комбіноване використання саме хірургічних швів перед використанням клею скорочує поверхню шкіри до початкових розмірів, що сприяє ефективній адгезії шкірного клею. В той же час, рани зі слабким натягом шкіри успішно фіксуються клеєм і без попереднього використання глибоких швів. Така технологія характеризується отриманням відмінного косметичного результату. При цьому немає необхідності у наступному знятті шва. Відсутні також і точкові рубці, що спостерігаються в місцях вкола голки [69, 96, 164].

До переваг використання шкірного клею також можна віднести меншу травматизацію дерми, що покращує її васкуляризацію та трофіку. Саме це і є сприятливим фактором для розвитку нормотрофічного рубця [19, 69].

Незважаючи на широке використання шкірного клею, у літературі повідомлялося про його різні побічні ефекти, включаючи контактний дерматит, інфекцію, розрив рани. Встановлено, що контактний дерматит є найбільш часто задокументованим побічним ефектом, який виникає приблизно в 7,0% пацієнтів. Контактний дерматит може бути діагностичною проблемою, оскільки її може бути важко відрізнити від місцевої інфекції [96, 130].

Розробка та клінічне застосування нової технології високочастотного електрозварювання біологічних тканин дозволили значно розширити діапазон виконання складних і комбінованих хірургічних втручань [33, 34].

Електричне зварювання для з'єднання розрізів живих тканин та органів при хірургічних втручаннях вперше було застосоване колективом дослідників Інституту електрозварювання ім. Є.О. Патона НАН України сумісно із науковцями та спеціалістами експериментального відділу

Інституту хірургії та трансплантології НАМН України за участю Міжнародної асоціації «Зварювання» [33].

Використання фіксації м'яких тканин шляхом їх електрозварювання, тобто з'єднання тканин під час оперативного втручання завдяки цій технології стало одним з найважливіших українських хірургічних досягнень і від його ефективності залежить життя пацієнта, результат його лікування. Розвиток і результати науково-технічного прогресу дозволили розширити кількість варіантів відновлення цілісності тканин організму шляхом впровадження у хірургічну практику не лише нових шовних матеріалів, пристроїв для накладання швів, застосування модифікованих для тканин степлерів, клейових композицій, а також їх з'єднання шляхом використання електрозварювання [28, 33].

Метод електрозварювання живих м'яких тканин виник у відповідь на потребу розробити і попередити рубцевоутворення в цих тканинах у малотравматичних, фізіологічних, безкровних технологіях при виконанні оперативних утручань [28, 33, 34].



Рис. 1.4.1 Прилад для зварювання живих тканин ЕКВ3-300 ПАТОНМЕД

Високочастотне зварювання живих тканин здійснюється на розробленому на Інститут електрозварювання ім. Є.О. Патона НАН України приладі ЕКВЗ-300 ПАТОНМЕД (рис. 1.4.1). Він призначений для виконання хірургічних втручань у медицині і ветеринарії. Завдяки новітнім інженерним рішенням при здійсненні операцій забезпечується:

- 1) режими різання, коагуляції та автоматичного зварювання біологічних тканин;
- 2) зменшення тривалості проведення хірургічних операцій;
- 3) надійність і герметичність з'єднання м'яких тканин;
- 4) надійний гемостаз і зниження втрат крові пацієнтом;
- 5) відсутність некрозу тканин та інфікування рани;
- 6) акуратність і точність як розтину, так і з'єднання м'яких тканин;
- 7) скорочення періоду реабілітації прооперованих у післяопераційному періоді;
- 8) відсутність диму або інших шкідливих чинників під час закриття ран [26, 27, 28].

Метод електрозварювання передбачає стиснення країв рани біполярними інструментами, на які подається електричний струмінь відповідних характеристик. При цьому у ділянках зварювання тканин частково руйнуються клітинні мембрани із виділенням аморфного розплаву, який герметично спаює поверхні, що таким чином з'єднуються. Конструктивні особливості приладу та параметри електроструму забезпечують міцне з'єднання біологічних тканин організму, структура яких у подальшому відновлюється [26, 27, 29].

Метод особливо важливий при операціях у пацієнтів із хворобами згортання крові, у випадках, коли трансфузії препаратів крові обмежені численними біологічними та соціальними причинами, у дитячій хірургії, онкохірургії, тощо. Цей метод має хороші результати, попереджає процеси утворення надлишкової рубцевої СТ. Даний метод з'єднання м'яких тканин став доступною альтернативою іншим відомим методам фіксації [25, 28, 62].

На сьогодні в літературі не зустрічається інформація щодо використання даного методу для фіксації країв ран шкіри.

Таким чином, аналіз деяких доступних джерел літератури свідчить, що процес формування РТ можна оптимізувати за допомогою обрання оптимального методу закриття операційних ран. Разом з тим, кожен із відомих і доступних методів має свої переваги та недоліки, показання та протипоказання. На сьогоднішній день не існує єдиного загальноприйнятого методу закриття операційних ран, який би задовольняв усі вимоги. Доказова база для більшості цих методів є недостатньою, а ефективність їх обмежена. В зв'язку з цим дане питання залишається відкритим і повністю не вивченим. У зв'язку з цим, на нашу думку, існує необхідність більш детального вивчення механізмів оптимізації репаративного гістогенезу м'яких тканин ЩЛД для отримання більш естетичних рубців.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Ретроспективний аналіз історій хвороб за період 2015- 2019 рр

В дослідженні було проведено ретроспективний аналіз 2713 історії хвороби відділення щелепно-лицевої хірургії №2 Київської міської клінічної лікарні №12 клінічної бази кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця за період 2015-2019 р.р.

Було з'ясовано, що залежно від конкретної нозологічної групи захворювання, пацієнтам надавалося оперативне лікування з доступом через шкіру, в результаті чого у них формувалися рубці м'яких тканин. Пацієнти були поділені на чотири груп:

- 1) Пацієнти, які звернулися із запальними захворюваннями ЩЛД (1069 хворих, 39,41 %);
- 2) Пацієнти, які звернулися до клініки з приводу наявності новоутворень м'яких тканин голови та шиї (549 хворих, 20,23 %);
- 3) Пацієнти, яким було встановлено діагноз травматичні ушкодження кісток лицевого черепа (282 хворих, 10,39 %);
- 4) Пацієнти, з встановленими діагнозами – новоутворення кісток лицевого черепа (8 хворих, 0,3 %).

Також були виділені групи пацієнтів, яким проводилося хірургічне лікування внутрішньо ротовим доступом (689 хворих, 25,40 %) та пацієнти, яким надавалося лише консервативне лікування (116 хворих, 4,27 %).

Проведено розподіл пацієнтів за статтю та віком в групах, яким проводилося хірургічне лікування з оперативним доступом через шкіру.

2.2. Характеристика експериментального матеріалу

Метою експериментального дослідження було проведення порівняльного аналізу патоморфологічних характеристик та функціональних змін у РТ при використанні чотирьох методів закриття операційної рани.

Дослідження *in vivo* проводилося на 51 сертифікованому лабораторному щурі лінії Wistar вагою 250-300 гр., без зовнішніх ознак будь-якого запалення з віварію Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Тварини отримували однакове стандартне харчування та утримувалися в однакових умовах.

Під час роботи з лабораторними тваринами керувалися Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006), Методичними рекомендаціями про використання тварин у біомедичних дослідженнях [Стефанов О.В., 2002], із дотриманням етичних норм Директиви № 86/609/ЕС. Дослідження було затверджено Біоетичним комітетом з питань людини або дослідженням тварин у Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (протокол № 173 від 19.06.2023).

Для експериментального дослідження 51 тварина були поділені на п'ять груп: одна контрольна група – 3 тварини (в кожній тварини проводили збір двох клаптів шкіри, розміром 1×1 см, на бічних поверхнях шиї), досліджували морфологічні особливості шкіри, та чотири досліджувані групи в кожній з яких було по 12 тварин.

1) група 1 (12 тварин) рани закривали ушиванням вузловими швами, поліамідом 4,0, голка ½, 17 мм, колюча (рис. 2.2.1);

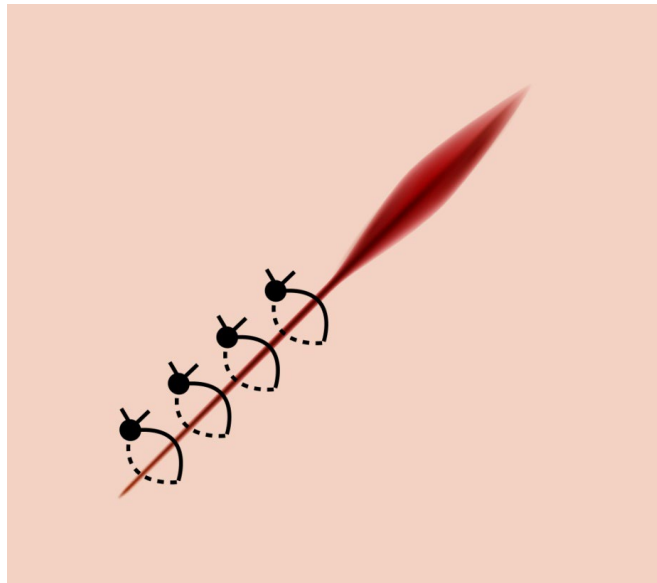


Рис. 2.2.1. Схема закриття операційної рани вузловими швами

2) група 2 (12 тварин) рани закривали ушиванням внутрішньошкірним швом, поліамідом 4,0, голка $\frac{1}{2}$, 17 мм, колюча (рис. 2.2.2);

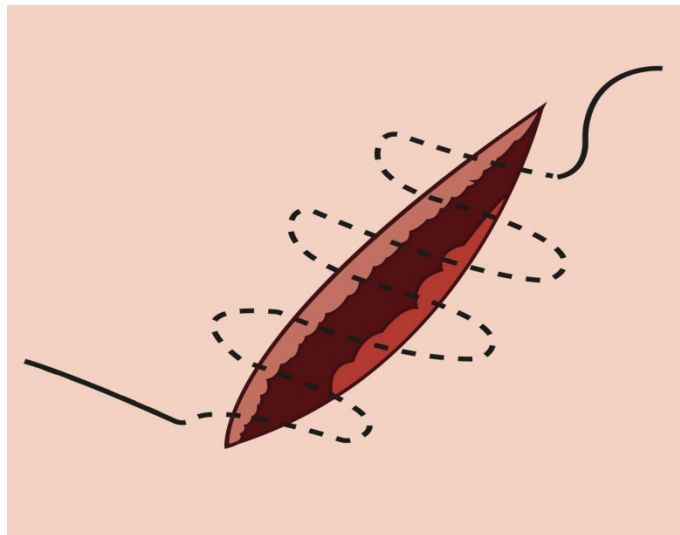


Рис. 2.2.2. Схема закриття операційної рани внутрішньошкірним швом

3) група 3 (12 тварин) рани закривали склеюванням країв рани шкірним клеєм на основі 2-октілціанокрилату («Дермабонд») (рис. 2.2.3);



Рис. 2.2. 3. Схема закриття операційної рани шкірним клеєм на основі 2-октілціанокрилату

4) група 4 (12 тварин) рани закривали шляхом зварювання м'яких тканин електрокоагулятором ПАТОНМЕД ЕКВЗ-300 (рис. 2.2.4);

Детальний розподіл тварин наведено у табл. 2.2.1.

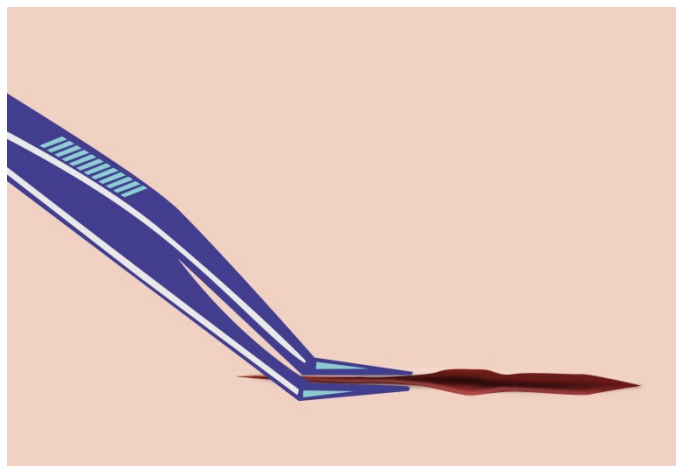


Рис. 2.2.4. Схема закриття операційної рани шляхом зварювання м'яких тканин електрокоагулятором ПАТОНМЕД ЕКВЗ-300

Знеболення проводили Кетаміном внутрішньоочеревенним введенням, 10% до 0,5 мл. Тварин фіксували на операційному столі, голили

бокові поверхні шиї. Операційне поле обробляли двічі 96%-розчином спирту. Усім тваринам, в кожній досліджуваній групі, проводили по два розрізи шкіри та підшкірно-жирової клітковини на бічних поверхнях шиї довжиною 1,5 см. Далі проводили закриття операційних ран відповідно до розподілення тварин по групах.

Тварини були піддані евтаназії на 7-у та 14-у добу, по 6 тварин з кожної досліджуваної групи, шляхом введення летальної дози тіопенталу натрію (200 мг на 1 кг). В кожній тварини з обох ділянок загоєння ран було проведено забір матеріалу. Забраний матеріал з однієї післяопераційної рани використовували для гістологічного дослідження морфологічних змін в зонах, які, на той час, формувалися і дозрівали. Забраний матеріал з іншої післяопераційної рани використовували для визначення механічної міцності рубцевої тканини методом динамометрії. Усі тварини із контрольної групи були виведені із експерименту на 7 добу.

Таблиця 2.2.1

Розподіл експериментальних тварин по групам досліджень і термінам спостереження

№ групи	Термін спостереження		Кількість тварин
	7 діб	14 діб	
контрольна група	3	0	3
група 1 – вузловий шов	6	6	12
група 2 – внутрішньошкірний шов	6	6	12
група 3 – клей на основі 2-октілціанокрилату	6	6	12
група 4 – зварювання м'яких тканин (ПАТОНМЕД ЕКВ3-300)	6	6	12
Всього	27	24	51

2.3 Дослідження біомеханічних характеристик рубцевої тканини при різних методах закриття операційних ран.

Для дослідження сили, з якою відбувалося руйнування РТ, використовували динамометр (виробник «АЛЕ», Україна). Робота пристрою ґрунтується на порівнянні будь-якої сили з силою пружності пружини. Одиниця вимірювання сили – 1 ньютон (1 Н).

Для вивчення біомеханічних характеристик РТ проводили забір матеріалу (шкіра щурів) в ділянці операційної травми, прямокутної форми, розміром 2×1 см. Обов'язковою умовою було те, щоб лінія хірургічної рани проходила через увесь фрагмент взятої шкіри. У подальшому один край шкірного клаптя жорстко фіксували, а до іншого прикріплювали гачок пружини динамометру. Поступово починали відтягувати динамометр і фіксували показники, при яких починалося руйнування РТ (рис. 2.3.1).

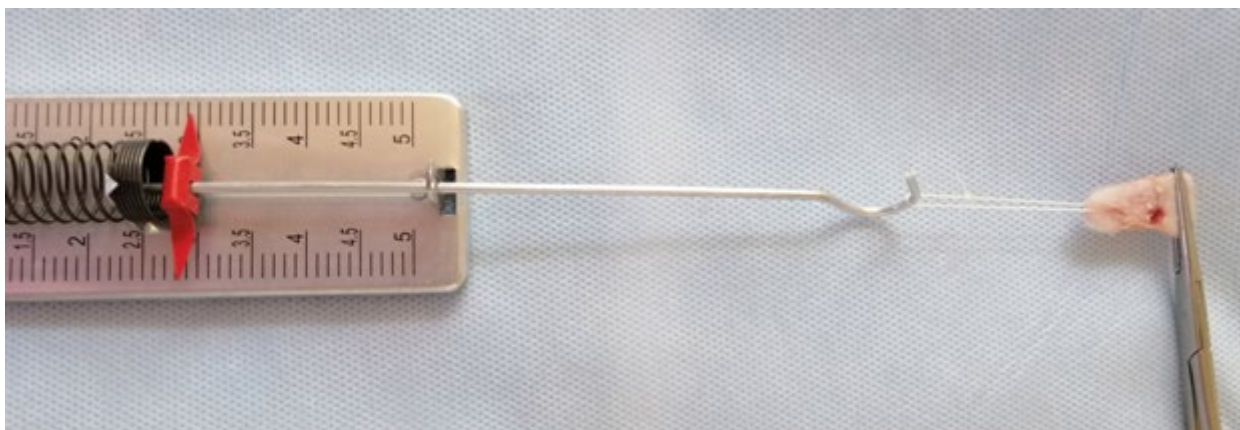


Рис. 2.3.1. Визначення міцності рубцевої тканини за допомогою динамометра

2.4 Патоморфологічне дослідження рубцевої тканини

Метою експериментального дослідження було проведення порівняльного аналізу характеру місцевих реакцій та змін у шкірі при використанні чотирьох методів закриття операційної рани, а також особливостей формування післяопераційного рубця залежно від виду методики.

Гістологічне дослідження проводили базі кафедри гістології та ембріології НМУ імені О.О. Богомольця. Для патоморфологічного дослідження зразки шкіри фіксували у 10%-розчині нейтрального формаліну на фосфатному буфері (рН 7,4), тривалість фіксації 24 год. при 4°C. Після фіксації матеріал промивали у проточній воді 6 год, зневоднювали у ізопропанолі (4 серії 99,8%-розчину ізопропанолу), хлороформі та ущільнювали у парафіні (Leica-Paraplast Regular, 39601006, «Leica Biosystems Inc.», США). Парафінові зрізи товщиною 4 мкм виготовляли на мікротомі Thermo Microm HM 360 («Thermo Fisher Scientific», США) (рис. 2.4.1.). Зрізи депарафінували та забарвлювали гематоксиліном та еозином, сіріусом червоним з пікриновою кислотою (з та без дофарбуванням ядер гематоксиліном Вейгерта), альциановим синім за рН 2.5 («BioGnost Ltd.», Хорватія), проводили ШИК-реакцію («BioGnost Ltd.», Хорватія). З частини зразків виготовляли заморожені зрізи товщиною 40 мкм та імпрегнували азотнокислим сріблом [18]. Мікропрепарати досліджували на мікроскопі Olympus BX51.

Для гістохімічного виявлення колагену та його кількісної оцінки депарафіновані зрізи шкіри на предметних скельцях забарвлювали червоним сіріусом у розчині концентрованої пікринової кислоти 20 хв при 25°C (0,5 г Direct Red 80 («Magnacol Ltd», Великобританія) в 500 мл пікринової кислоти) [77, 156], зневоднювали, заключали у бальзам («Merck», Німеччина). За допомогою мікроскопу, фотокамери Olympus C3040ZOOM та програмного забезпечення Olympus DP-Soft 3.2 software («Olympus», Японія) одержували мікрофотографії (при збільшенні $\times 400$, 2270×1700 пікселів).



Рис. 2.4.1. Виготовлення гістологічних зрізів із парафінових блоків для світлової мікроскопії

Денситометрію проведено за допомогою програмного забезпечення ImageJ 1.46 (ver. 64-bit Java 1.8.0_172, “Wayne Rasband”, США). Для цього на кольорових RGB-зображеннях проведено деконволюцію з одержанням трьох 8-бітних фото шляхом визначення значущого сигналу за кольором близьким до червоного сіріусу (region of interest – ROI). Далі через пошук порогу («threshold») позитивно забарвлених структур у регіонах визначали щільність колагену у ROI, тобто одержували питому щільність колагену у відсотках (%) [87]. На кожне мікрофото отримували 3-5 вимірювань. Враховуючи неоднорідність грануляційної та РТ, їх відмінність за щільністю та товщиною КВ денситометрію проведено у регіонах у місці дефекту та у перифокальній ділянці (200-300 мкм від контуру РТ).

Для гістохімічного виявлення глікозаміногліканів депарафіновані зрізи шкіри на предметних скельцях забарвлювали альціановим синім 20 хв при

25°C (рН 2,5). Методологічний алгоритм роботи з цифровими зображеннями був таким: деконволюція RGB-зображення, одержання 8-бітного зображення з максимально чутливим рівнем відповіді до барвника, визначення значення позитивної реакції (Mean gray value) у виділених ROI (рис. 2.4.2). Математичним шляхом було одержано співвідношення між фокусом рубця та перифокальною ділянкою [83]. Контрольне значення було обрано як 1.

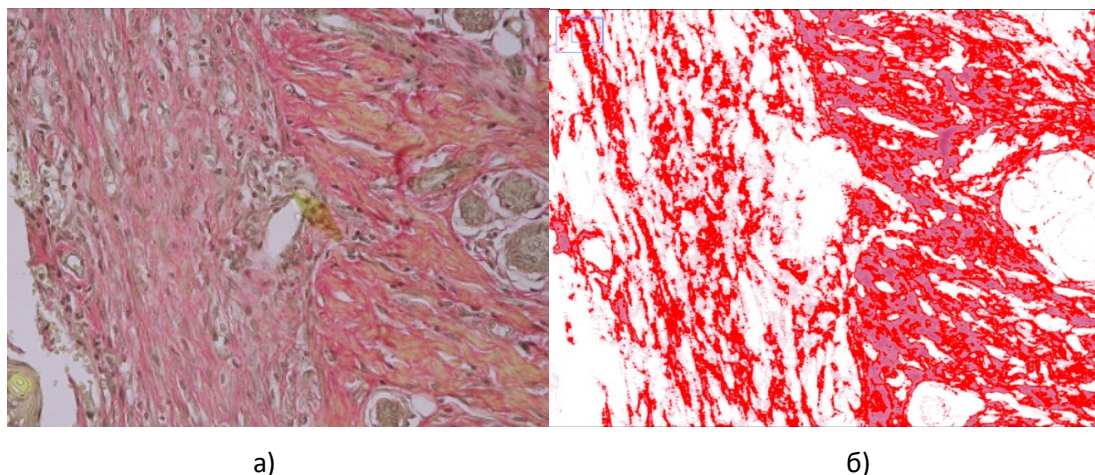


Рис. 2.4.2 Перетворення цифрового зображення з формату RGB у 8-бітне монокольорове з відміченими позитивними регіонами до червоного сіріусу (а – цифрове зображення формату RGB; б – 8-бітне монокольорове зображення)

Питому кількість кровоносних судин у РТ вираховували як кількість судин (у всіх проекціях перерізу) до загальної площі оцінюваного регіону. Для цього у ImageJ 1.46 RGB-зображення перетворено у 8-бітне, через функцію «виділення об'єкту неправильної форми» окреслено усі кровоносні судини, через виділення об'єкту з фото створено маску з позитивно відміченими судинами, через функцію «порог чутливості» (threshold) об'єкти були виділені для кількісної оцінки, результат представлено у вигляді % судини на площу об'єкту (зображення) (рис. 2.4.3).

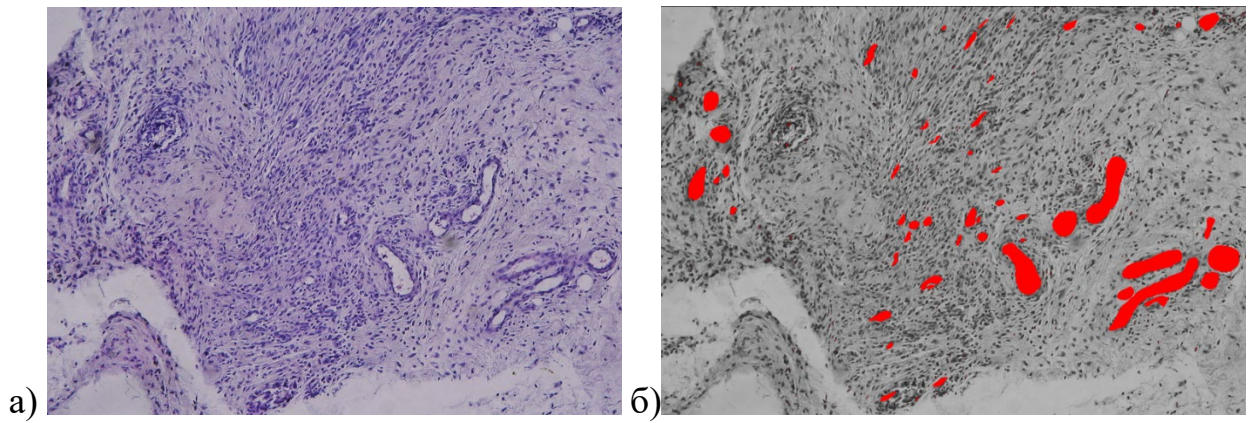


Рис. 2.4.3. Перетворення цифрового зображення з формату RGB у 8-бітне монокольворе з поміченою «маскою» на кровоносні судини (а – цифрове зображення формату RGB, б – 8-бітне монокольворе зображення)

Лінійну морфометрію (глибина, ширина травматичного дефекту, товщина епітелію у ділянці регенерації) також проведено за допомогою ImageJ 1.46.

2.5 Статистичні дослідження

Статистичне дослідження проведено у програмі Origin ver. 8.0 («Origin Lab», США) та StatPlus ver. 7.0 (“AnalystSoft Inc.”, США). Нормальність розподілу перевіряли за критерієм Колмогорова-Смірнова, аналізували описову статистику варіаційних рядів. Результати вимірювань фіксували у значеннях середньої величини та похибки, медіани з квартельним розподілом (Q1 та Q3), дисперсії. Використано однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA з поправкою Бонферонні для пошуку різниці між досліджуваними групами. Ранговий кореляційний аналіз Спірмена використано для пошуку залежності між рівнем колагену та даними динамометрії. Різницю вважали статистично значущою при $P < 0,05$.

Статистичну обробку даних проводили у програмі StatPlus (7.0) (“AnalystSoft Inc.”, США). Для статистичної обробки даних використано однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA з поправкою Бонферонні, кореляційний аналіз (коефіцієнт кореляції рангу Спірмена або рангово бісеріальний коефіцієнт кореляції). Відмінності між групами вважали статистично значущими при $P < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛІЗУ ІСТОРІЙ ХВОРОБ ПАЦІЄНТІВ КЛІНІКИ КАФЕДРИ ХІРУРГІЧНОЇ СТОМАТОЛОГІЇ ТА ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ХІРУРГІЇ З ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИМИ РАНАМИ М'ЯКИХ ТКАНИН І РУБЦЕВИМИ ДЕФОРМАЦІЯМИ ШКІРИ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ ЗА 2015-2019 РОКИ

Кожен рік близько 100 мільйонів людей отримують травми, в результаті яких виникають неестетичні рубці, із них 55% травм являються післяопераційними [21, 22]. За даними деяких авторів, вторинні рубцеві деформації виникають у 85% всіх випадків виконання хірургічних втручань на обличчі. Так, відповідно до даних літератури, від загальної річної кількості пацієнтів дерматокосметологічного профілю рубцеві зміни обличчя та шиї становлять 25 %. Цей показник є нерівномірним за статевим розподілом, віковою структурою, залежить від багатьох факторів. Згідно зі статистичними даними, від гіпертрофічних і келоїдних рубців страждають приблизно 4,5 – 21,5 % населення Землі [7, 22].

Проаналізувавши наукові роботи, в яких вказуються статистичні дані щодо утворення вторинних рубцевих деформацій у пацієнтів після оперативних втручань, можна зробити висновки, що ці дані є застарілими та існує недостатність інформації щодо пацієнтів щелепно-лицевого профілю з цими змінами. В зв'язку з вищезазначеним це питання залишається відкритим і повністю не вивченим.

За п'ять років з 2015 по 2019 роки було госпіталізовано до відділення щелепно-лицевої хірургії №2 клінічної бази кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця 2713 пацієнт, з яких прооперовано 2597 хворих, що становить 95,72%. Пацієнтів, яким проводили хірургічне лікування з використанням зовнішнього доступу через шкіру, було 1908, що склало 70,32% від загальної кількості пацієнтів, які знаходилися на лікуванні у клініці.

Пацієнтів, які звернулися до клініки з приводу наявності новоутворень м'яких тканин голови та шиї, було 549, та відповідно, відсоток таких пацієнтів становить 20,23% від загальної кількості госпіталізованих, 21,14% від усіх прооперованих пацієнтів за п'ять років.

Діагноз травматичні ушкодження кісток лицевого черепа було встановлено 282 хворим, їм проведено хірургічне лікування з оперативним доступом через шкіру. У вісотковому співвідношенні це становило 10,39% від загальної кількості пацієнтів відділення, і 10,85% від усіх проведених оперативних втручань.

Із запальними процесами ЩЛД, які призвели до хірургічних втручань з доступом через шкіру, було госпіталізовано 1069 хворих і це склало 39,41% від загальної кількості пацієнтів та 41,17 % від усіх оперативних втручань за п'ять років.

Найменша кількість пацієнтів була із встановленими діагнозами новоутворення кісток лицевого черепа, операції яким проводили доступом через шкіру. Їх кількість склала 8, це 0,3 % від усіх пацієнтів та 0,31% від загальної кількості операцій.

Пацієнти, яким проводилися оперативні втручання внутрішньоротовим доступом, склали 689, і це 25,4 % від усіх госпіталізованих хворих та 26,53 % від усіх прооперованих пацієнтів.

Невеликою категорією пацієнтів являються хворі, яким проводилося лише консервативне лікування. Їх кількість становила 116 осіб і це число становить 4,27 % від загального числа госпіталізованих (табл. 3.1).

Аналіз даних клінічної бази кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця за період 2015-2019 роки показав, що серед 2713 хворих, які були госпіталізовані, 1908 отримали хірургічне лікування з операційним доступом через шкіру, тобто, у 70,32 % пацієнтів лікування завершилося формуванням рубця м'яких тканин ЩЛД.

Таблиця 3.1

Розподіл оперативних втручань залежно від діагнозу, що призвели до формування рубців шкіри щелепно-лицевої ділянки за 2015-2019 р.

Діагноз	Кількість пацієнтів	% від загальної кількості пацієнтів	% від прооперованих пацієнтів
запальні процеси щлд	1069	39,41%	41,17%
новоутворення м'яких тканин щлд	549	20,23%	21,14%
травматичні ушкодження кісток щлд	282	10,39%	10,85%
новоутворення кісток щлд	8	0,3%	0,31%
операції внутрішньоротовим доступом	689	25,40%	26,53%
консервативне лікування	116	4,27%	---

Основною групою за цим показником була група із запальними процесами ЩЛД (39,4 % від загальної кількості пацієнтів). На другому місці група пацієнтів, які звернулися з приводу новоутворень голови та шиї – 20,23%. Наступна група хворих (10,39%) в яких були травматичні пошкодження кісток та м'яких тканин щлд. Найнижчий відсоток пацієнтів, в результаті лікування яких утворилися рубці шкіри – хворі з новоутвореннями кісток (0,3 %).

Відсоток хворих, яким проводилося хірургічне лікування з доступом через ротову порожнину, склав 25,4 %.

4,27 % пацієнтів отримали консервативне лікування без хірургічного втручання.

Розподіл хворих за статтю показав, що більшість прооперованих пацієнтів з операційним доступом через шкіру становили чоловіки – 1155 хворих, що складає 60,53 %, жінок – 753, що у відсотковому співвідношенні становить 39,47 % (рис. 3.1).

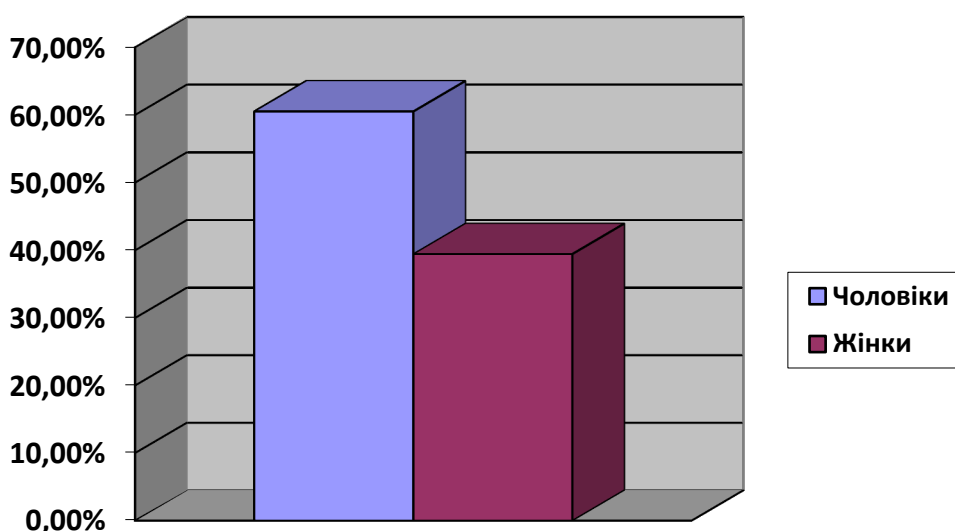


Рис. 3.1. Відсоткове співвідношення пацієнтів за статтю

Відсоткове співвідношення пацієнтів за статтю при оперативних втручаннях з доступом через шкіру при різних нозологіях наведено на рисунку 3.2.

Серед пацієнтів, які звернулися з приводу наявності новоутворень м'яких тканин голови та шиї, жінок було 289, що становить 52,64 %, відповідно, відсоток пацієнтів чоловічої статі складає 47,36 % або 260 чоловік.

З діагнозом травматичні ушкодження кісток лицевого черепа звернулося 225 чоловіків і 57 жінок. У відсотковому співвідношенні це 79,79 % і 20,21 % відповідно.

Із запальними процесами ЩЛД, які призвели до хірургічних втручань з доступом через шкіру, було госпіталізовано 667 чоловіків та 402 жінки, відповідно це 62,40 % та 37,60 %.

З встановленими діагнозами новоутворення кісток лицевого черепа було 5 жінок та 3 чоловіки, що у відсотковому співвідношенні складає 62,50 % та 37,50 % відповідно.

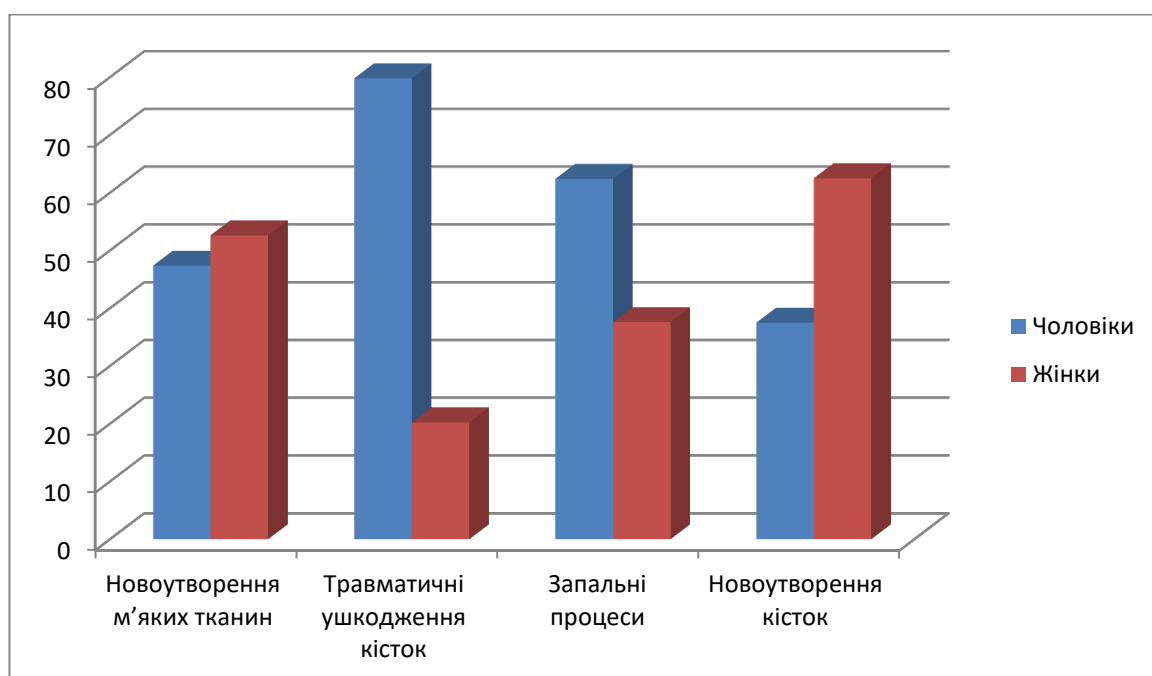


Рис. 3.2. Відсотковий розподіл пацієнтів за статтю при оперативних втручаннях з доступом через шкіру при різних діагнозах

Розподіл хворих за віком показав, що середній вік усіх пацієнтів, які отримали хірургічне лікування з оперативним доступом через шкіру становив $39,97 \pm 15,27$ років.

Найнижчий середній вік був у групі пацієнтів, які отримували хірургічне лікування з оперативним доступом через шкіру з приводу

травматичних ушкоджень кісток лицевого черепа і становив $36,06 \pm 12,86$ років. У цій групі середній вік жінок – $36,53 \pm 13,96$ років, а чоловіків – $35,95 \pm 12,60$ років.

Середній вік пацієнтів, які звернулися з приводу наявності новоутворень м'яких тканин голови та шиї був найвищим, і складав $44,23 \pm 16,02$ роки. Середній вік жінок цієї нозологічної групи – $46,12 \pm 16,58$ років, чоловіків – $42,11 \pm 15,13$ років.

У групі пацієнтів із запальними процесами ЩЛД, які призвели до хірургічних втручань з доступом через шкіру, середній вік складав $38,82 \pm 15,05$ років. У цій категорії пацієнтів середній вік жінок – $40,62 \pm 15,90$ років, чоловіків – $37,72 \pm 14,41$ років.

В групі з встановленими діагнозами новоутворення кісток лицевого черепа середній вік пацієнтів був $39,88 \pm 9,46$ років. У цій групі середній вік жінок – $39,00 \pm 5,20$ років, а чоловіків – $41,33 \pm 15,95$ роки.

Кількісний розподіл пацієнтів по віковим групам представлений у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Кількісний розподіл пацієнтів по віковим групам

Вікові групи Діагноз	18-35 років	36-50 років	≥ 51 роки
запальні процеси щлд	556	288	225
новоутворення м'яких тканин щлд	188	169	192
травматичні ушкодження щлд	155	87	40
новоутворення кісток щлд	3	4	1

Заключення до розділу: таким чином, було встановлено, що більше 70 % госпіталізованих пацієнтів отримали хірургічне лікування з використанням зовнішнього доступу через шкіру, що призвело до утворення рубців у візуально доступних відділах ЩЛД, а середній вік усіх пацієнтів, які отримали хірургічне лікування з оперативним доступом через шкіру становив $39,97 \pm 15,27$ років. Цей високий показник використання оперативних доступів через шкіру та доволі молодий середній вік цих пацієнтів вказують на те, що питання залишається актуальним. На нашу думку, існує необхідність більш детального вивчення механізмів перебігу репаративного гістогенезу м'яких тканин ЩЛД та впливу на них з метою отримання більш естетичних рубців при закритті ран різними методами.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ ВІДНОВНИХ ПРОЦЕСІВ ШКІРИ ЩУРІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

4.1 Результати динамометрії в оцінці механічної міцності рубцевої тканини при різних варіантах закриття операційної рани

У експериментальному розділі роботи проведено оцінку міцності ранового з'єднання різними способами методом динамометрії. Динамометрія дає можливість оцінити вплив фізичного навантаження на досліджуваний об'єкт. У дослідженні регенерації шкіри цей метод дозволив визначити силу, яку слід застосувати для розриву регенерату або шовного з'єднання.

У експерименті було досліджено силу розриву ранового з'єднання і визначено показник динамометром у 48 зразках. Рани у групі 1, тобто, після з'єднання країв рани вузловим швом, мали середню міцність на розрив $17,6 \pm 2,0$ Н/см на 7 добу і $15,6 \pm 2,3$ Н/см на 14 добу. Результати статистичного аналізу не показали достовірної різниці між зразками на два терміни спостереження ($P=0,30$). Дисперсію показника динамометрії на 7 та 14 добу було оцінено як незначну: $\sigma=4,0$ і $\sigma=5,3$ (табл. 4.1.1).

Такі значення дисперсії величин і статистично непомітна відмінність між термінами спостереження дозволила зробити заключення про те, що вузловий шов дозволив досягти з'єднання країв рани зі слабкими біомеханічними відмінностями, як у межах одного терміну спостереження, так і у динаміці експерименту.

У групі 2, тобто після внутрішньошкірного шва, середній показник динамометрії був значно меншим, ніж у випадку з'єднання рани вузловим швом. Досліджувані зразки шкіри витримали значно менші навантаження ($P<0,001$). Статистичний аналіз розподілу одержаних результатів динамометрії засвідчив значну дисперсію ($\sigma=32,3$) на 7 добу спостереження, тобто у межах групи значення міцності шва на розрив мали істотні відмінності. Порівняння між усіма групами досліджуваних способів загоєння рани наведено на рисунку 4.1.1. При цьому між термінами спостереження

виявлено статистично значущу різницю, а саме – достовірне збільшення навантаження з $6,4 \pm 5,6$ Н/см до $14,4 \pm 3,7$ Н/см, тобто, майже у два рази ($P < 0,001$). При цьому було відмічено зменшення дисперсії ($\sigma = 13,9$) величин у межах групи, тобто біомеханічні особливості рубця на 14 добу мали більшу подібність, ніж на 7 добу експерименту.

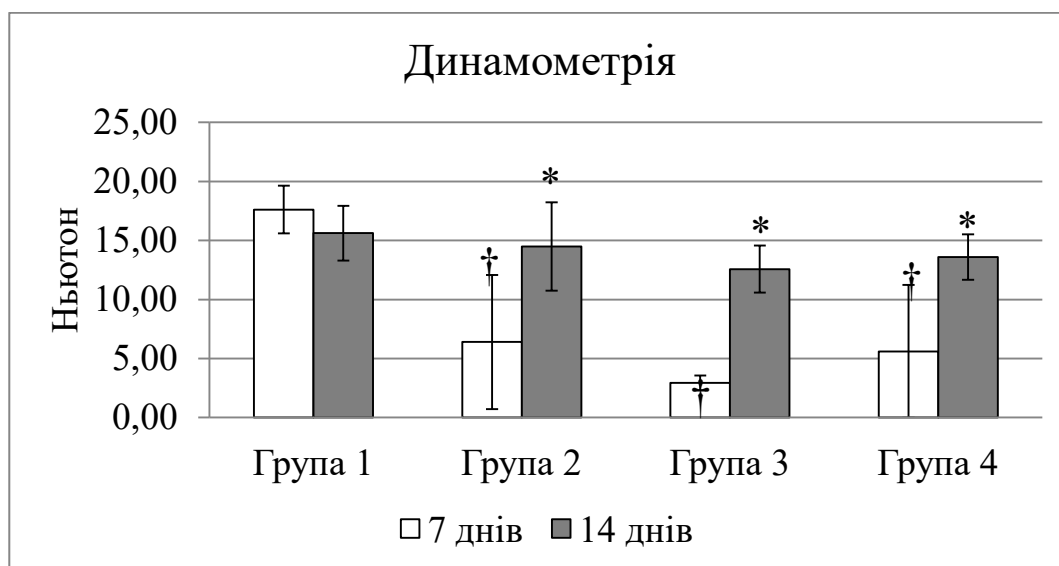


Рис. 4.1.1. Результати динамометрії зразків шкіри з рановим з'єднанням різними способами ($M \pm m$). Позитивна динаміка зростання міцності шва рани на 14 добу експерименту. Примітка: * - $P < 0,05$ щодо 7 доби; † - $P < 0,05$ щодо групи 1 (у межах одного терміну спостереження)

У групі 3, тобто при застосуванні шкірного клею, було виявлено подібну тенденцію, як у групі 2. На 7 добу міцність з'єднання рани була майже у 6 разів меншою від показника, який було одержано у групі 1 ($P < 0,001$). На 14 добу середня міцність на розрив досягла $12,5 \pm 1,9$ Н/см, що статистично значуще більше від попереднього терміну спостереження майже у 4,2 рази ($P < 0,001$).

У групі 4, тобто, після застосування електрозварювання м'яких тканин, результати динамометрії у значній мірі наближалися до групи 3, були у межах статистично значущої похибки. Характерною особливістю РТ на 7

добу, яка відрізняла групу 4 від інших груп порівняння, була значна дисперсія $\sigma=31,6$. Результати аналізу дисперсії наведено у таблиці 4.1.1. Цей статистичний показник вказує на значну гетерогенність шкірних регенеративів на 7 добу після впливу електрозварювання. Тобто результат з'єднання країв рани методом електрозварювання може мати значні відмінності у досягненні необхідного рівня міцності.

Таблиця 4.1.1

Біомеханічні характеристики рани за результатами динамометрії

Показник Група	Середня міцність рани на розрив Me (Q1-Q3)		Дисперсія (σ)	
	7 доба	14 доба	7 доба	14 доба
група 1 вузловий шов	17,6 (15,0-20,1)*	15,6 (12,2-19,5)	4,0	5,3
група 2 внутрішньошкірний шов	6,4 (4,0-18,0)†	14,4 (11,9-21,3)*	32,3	13,9
група 3 шкірний клей	2,9 (2,0-3,7)†	12,5 (9,6-15,3)*	0,4	3,9
група 4 зварювання м'яких тканин	5,6 (2,5-17,0)†	13,6 (10,9-16,2)*	31,6	3,7

Примітка: * - $P<0,05$ щодо 7 доби; † - $P<0,05$ щодо групи 1 (у межах одного терміну спостереження)

На 14 добу середня міцність рани на розрив зросла з $5,6\pm 5,6$ Н/см до $13,6\pm 1,9$ Н/см, тобто у 4 рази ($P<0,001$), а дисперсія різко зменшилась до $\sigma=3,7$. Такий результат статистичної обробки даних вказує на істотну активацію та пришвидшення регенеративних процесів у рані у відповідь на

застосування електрозварювальної техніки, порівняно з використанням шовного матеріалу або клейового з'єднання країв рани шкірним клеєм.

Різниці між групами порівняння з різними способами фіксації країв рани на 14 добу не виявлено: група 1 vs група 2 $P=0,59$, група 1 vs група 3 $P=1,59$, група 1 vs група 4 $P=1,05$, група 2 vs група 3 $P=1,0$, група 2 vs група 4 $P=0,46$, група 3 vs група 4 $P=0,54$. На основі цих статистичних розрахунків результатів динамометрії можна зробити висновок про те, що на 14 добу загоєння рани біомеханічні особливості з'єднання країв шкіри та РТ досягли подібного рівня. Біомеханічні відмінності рани, які були виявлені на 7 добу майже нівелювалися.

Таким чином, необхідна сила натягу для закриття рани є важливим параметром, який може обумовити ефективне загоєння тканин шкіри. Це вважається дуже важливим і потребує адекватного методу оцінки міцності шва на розрив. Як і очікувалося згідно нашої робочої гіпотези, у експерименті доведено, що з'єднання країв рани шовним матеріалом, клейовим з'єднанням і методом електрозварювання може не відрізнитись у віддалений термін. Однак на ранніх термінах регенерації шкіри не всі хірургічні техніки демонстрували однаковий ефект. Так, найбільш однорідними були біомеханічні характеристики шкірного регенерату після накладання вузлового шва.

Аналогічно з цим способом однорідністю біомеханіки характеризувалось з'єднання рани клеєм на основі 2-октілціанокрилату. При цьому після виконання внутрішньошкірного шва та електрозварювання на ранніх етапах регенерації біомеханічні особливості шкірних регенератів характеризувалися значною варіабельністю, хоча у наступний термін дисперсія величин варіаційних рядів звужувалася і це оцінено як показник однорідності у формуванні шкірного рубця.

Можна висунути припущення, що метод електрозварювання м'яких тканин стимулює регенерацію шкіри, а формування рубця у дермі відбувається рівномірно. Метод закриття рани буде визначатись ділянкою

шкіри і, тим, яке навантаження здійснюється на неї. В такому контексті ділянки шкіри, на які припадає більше механічне навантаження потребують надійнішої фіксації, і тому вузлові шви раціонально застосовувати у цих ділянках. В той же час, як внутрішньошкірний шов, клей і електрозварювання можна розглядати як метод вибору у ділянках шкіри з меншим механічним і м'язовим навантаженням.

Але на 14 добу статистично значущої різниці між чотирма дослідними групами за результатами динамометрії вже не виявлено. Це свідчить про те, що загальноморфологічні закономірності регенерації шкіри є універсальними (типовими) без залежності від способу закриття операційної рани, а деякі структурні особливості та тканинні реакції не позначаються на біомеханічних властивостях шкіри. Тому на 14 добу суттєвої різниці функціонального стану ділянки регенерації дерми вже не спостерігалось, що і було підтверджено результатами денситометрії колагену у дермі (див. наступний пункт).

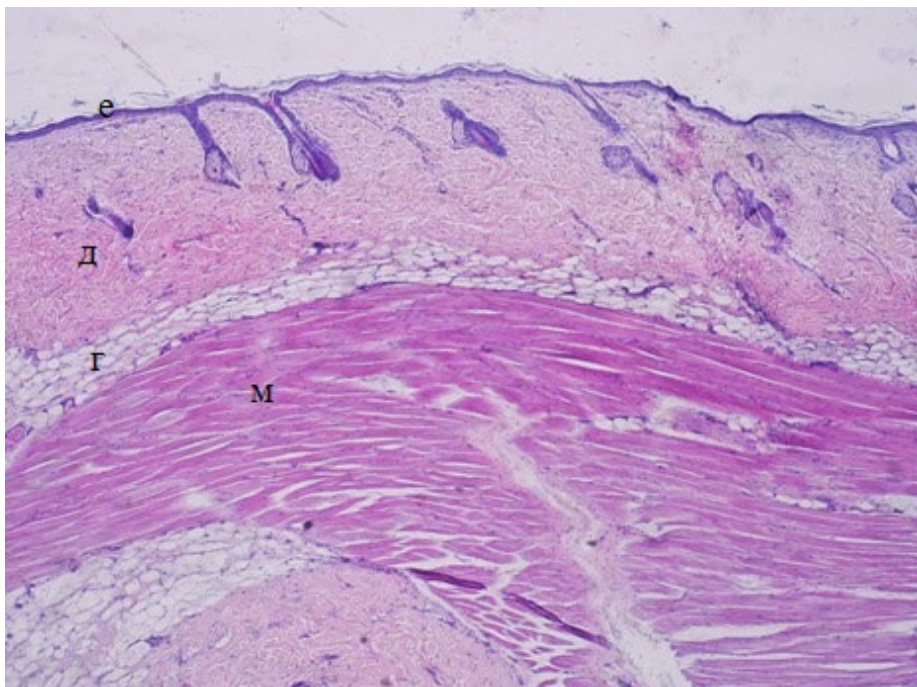
Заключення до розділу: можна припустити, що за рахунок інкапсуляції шовного матеріалу при вузлових швах зростає питома щільність колагену у дермі і це є чинником, який забезпечує більшу міцність з'єднання у перші 7 діб після закриття рани. Також слід зазначити, що застосований у експериментальній роботі метод оцінки біомеханічної характеристики шкірного регенерату виявився досить інформативним і значущим для оцінки загоєння рани.

Цей підхід очевидно має значний потенціал у наукових і клінічних застосуваннях для покращення процедури закриття рани. Це може допомогти хірургам у визначенні персоналізованого підходу до методу закриття ран.

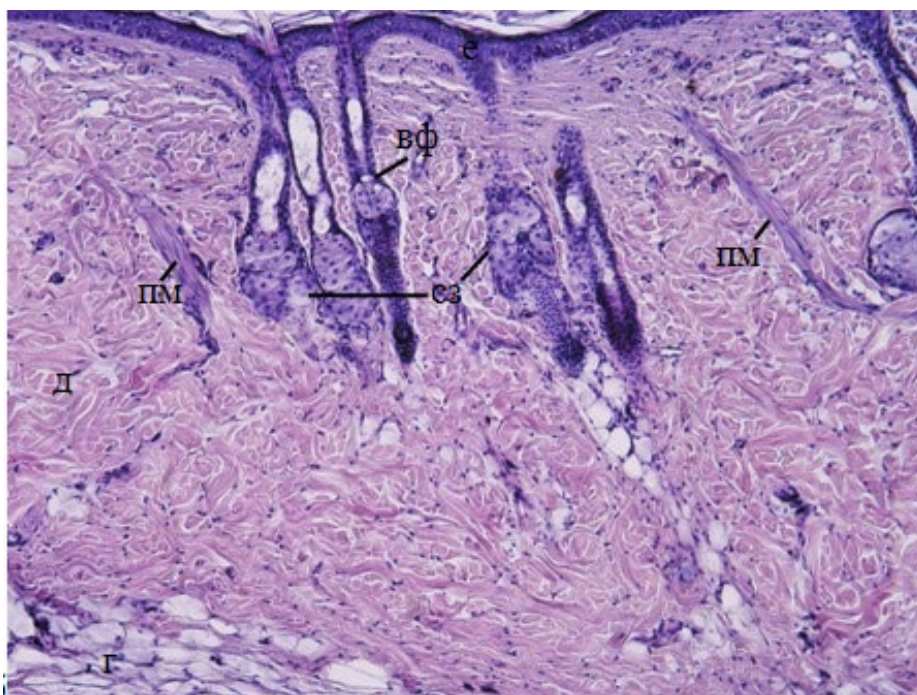
4.2 Результати морфологічних досліджень змін шкіри у ділянках післяопераційного рубця

Дослідження відновних процесів шкіри після нанесення різаної рани шкіри і закриття її в експерименті було почато з аналізу морфологічних особливостей шкіри контрольної групи тварин. Інтактна шкіра щурів складається з епідерміса, дерми та гіподерми і містить деякі похідні шкіри (волосся і сальні залози) (рис. 4.2.1 а, б). Загальноморфологічна будова шкіра щурів є подібною до шкіри людини.

У щурів відбувалася відносно швидка регенерація шкіри. Після нанесення різаної рани процес загоєння шкіри був помітний вже за кілька днів. Також виникали деякі відмінності будови епідермісу. Так, епідерміс був менш стратифікованим, тобто його шари були менше диференційовані та реєструвалися роговий, зернистий і базальний шари. Найбільшу товщину мали базальний і зернистий шари епідермісу.



а



б

Рис. 4.2.1. Інтектна шкіра щурів контрольної групи. Примітка: е – епідерміс; д – дерма; г – гіподерма; м – м’язова тканина; вф – волосяний фолікул; сз – сальна залоза; пм – піломоторний м’яз. Гематоксилін-еозин, а: об. 4, ок. 10; б: об. 10, ок. 10

Дерма шкіри була представлена СТ. Зовнішній її шар формував слабо виражені сосочки та складався з пухкої СТ; інший, сітчастий шар, був представлений неформленою СТ, і мав значно більшу товщину. У дермі досить рясно реєструвалися похідні шкіри – волосяні фолікули та сальні залози – відмічено піломоторні м’язи (рис. 4.2.2). Останні у вигляді гладком’язових тяжів фіксували волосяний фолікул у середній частині шару дерми. Під дермою локалізувалася гіподерма, яка побудована з жирової тканини і в деяких ділянках реєструвалися осередки пухкої СТ.

Під шкірою реєстрували поперечно посмуговану м’язову тканину, яка структурно не належить до шкіри, проте може бути пошкоджена при моделюванні шкірного дефекту. Морфологічні особливості інтектної шкіри щурів і кількісні показники епідерміса, що були одержані методом морфометрії, були обрані як контрольні для дослідних груп порівняння. Для

цього вимірювали товщину шару епідермісу та порівнювали з ділянками регенованого епітелію над РТ. Морфометричні показники післяопераційного рубця порівнювали між дослідними групами. Результати статистичних досліджень наведено далі, при описі результатів аналізу морфологічних особливостей репаративної регенерації шкіри у групах порівняння.

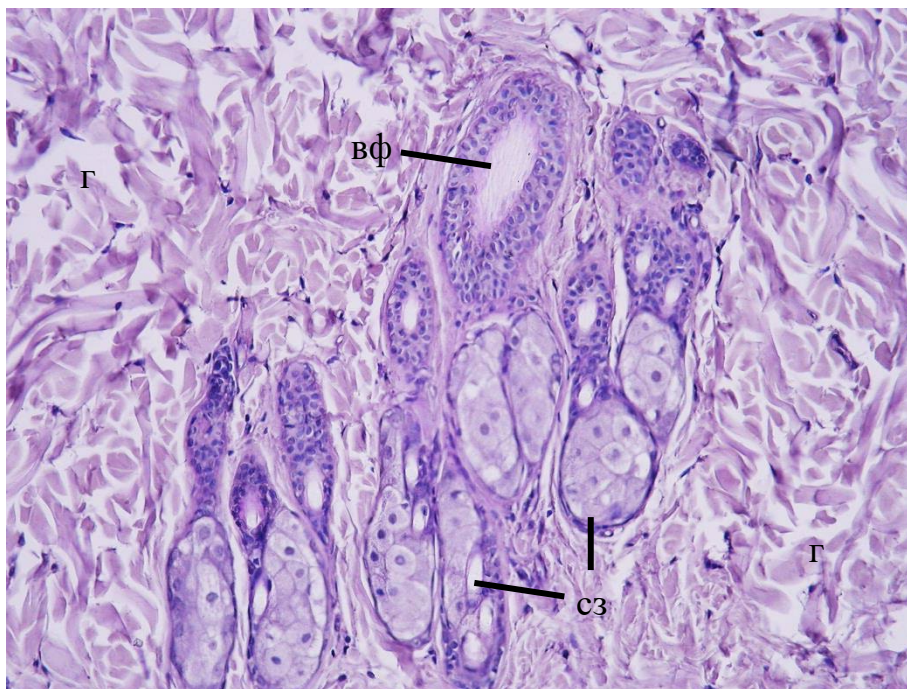


Рис. 4.2.2. Інтактна шкіра щурів контрольної групи. Примітка: д – дерма; вф – волосяний фолікул; сз – сальна залоза. ШИК-реакція, об. 20, ок. 10

Гістологічні методи дослідження дали можливість на мікроскопічному рівні оцінити будову інтактної шкіри та зміни шкіри в процесі регенерації, їх напрям і кількісну характеристику. Взявши за основу головні структурні елементи шкіри, було визначено основні показники, які були визначені при оцінці досліджуваних способів загоєння рани:

1) епітелізація – активність регенерації епітелію, закриття ранового дефекту та диференціація шарів епідермісу;

- 2) стан рубцевої СТ: наявність і щільність фібробластів (клітин, що відповідають за синтез колагену та інші елементи позаклітинного матриксу), утворення та щільність колагену. Регенерація шкіри була пов'язана з активним колагеногенезом, а осередки накопичення новоутвореного колагену відрізнялися за щільністю порівняно з інтактною шкірою та перифокальними ділянками ушкодженої шкіри;
- 3) інтеграція рубця з навколишніми тканинами: наскільки рубець інтегрований з оточуючими тканинами, наявність або відсутність осередків волокнистої тканини, яку за морфологічними особливостями можна розглядати як капсулу;
- 4) ангиогенез: активність процесів регенерації кровоносних судин, їх щільність та напрям регенерації;
- 5) запалення: наявність запальних інфільтратів, їх морфологічні особливості (у РТ, навколо кровоносних судин);
- 6) зв'язок відновлення основних структурних елементів СТ шкіри з підлеглою м'язовою тканиною: чи вплинув спосіб закриття рани на зміни м'язової тканини;
- 7) стан відновлення похідних шкіри: наскільки відбувалося відновлення волосяних фолікулів і сальних залоз;
- 8) стан нервових елементів дерми: наявність регенерації нервових волокон у РТ.

При дослідженні регенератів шкіри щурів у групі 1, тобто після вузлового шва, реєстрували ділянку шкірного дефекту та морфологічні ознаки регенерації шкіри. Встановлено основні прояви відновлення: проліферація епітеліоцитів на межі пошкодження епідермісу, реактивні зміни СТ під епідермісом, збільшення щільності клітин, проростання новоутворених кровоносних судин, дегенеративні зміни похідних шкіри.

Між термінами спостереження 7 і 14 доби після моделювання дефекту шкіри та закриття рани вузловим швом спостерігали відмінності кожного із зазначених морфологічних показників (структурних елементів шкіри). На 7

добу гістологічна картина ділянки регенерації була досить гетерогенною. У 2-х зразках відмічено дефект епідермісу та слабку регенерацію епітелію. Проліферація в епітеліальному шарі відбувалася, але значна кількість залишків пошкоджених і некротизованих елементів, які формували струпу, ймовірно вплинули на активність епітелізації ранового дефекту (рис. 4.2.3). У цих зразках також відмічено запальну інфільтрацію під струпом у СТ дерми.

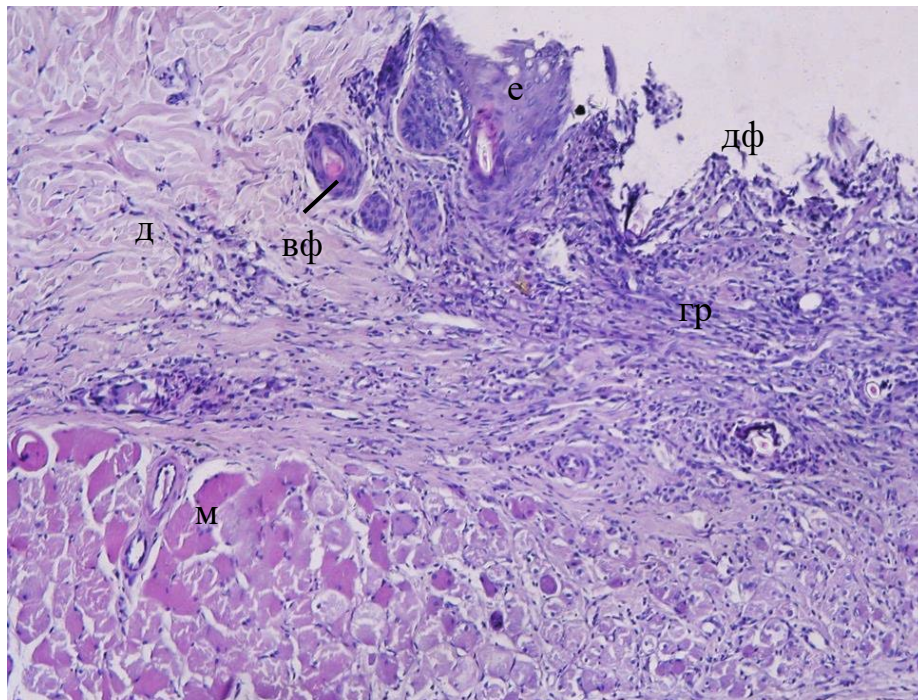


Рис. 4.2.3. Шкіра щурів групи 1. Термін спостереження 7 діб. Примітка: е – епідерміс; д – дерма; дф – дефект шкіри; гр – грануляційна тканина; м – м’язова тканина; вф – волосяний фолікул. Гематоксилін-еозин, об. 10, ок. 10

У інших зразках регенеративні явища епідермісу були активнішими і майже заповнювали травматичний дефект (рис. 4.2.4). Регенеративна активність супроводжувалася збільшенням товщини епідермісу у ділянці епітелізації. В процесі відновлення відбулася активація проліферації епітеліоцитів базального шару епідермісу (рис. 4.2.5). В деяких епітеліоцитах, які утворювали регенеруючий вал, реєстрували гранулярність, що вказує на певну диференціацію епітеліоцитів у цих ділянках.

Пошкоджений епідерміс перифокальної ділянки характеризувався збільшенням товщини рогового шару.

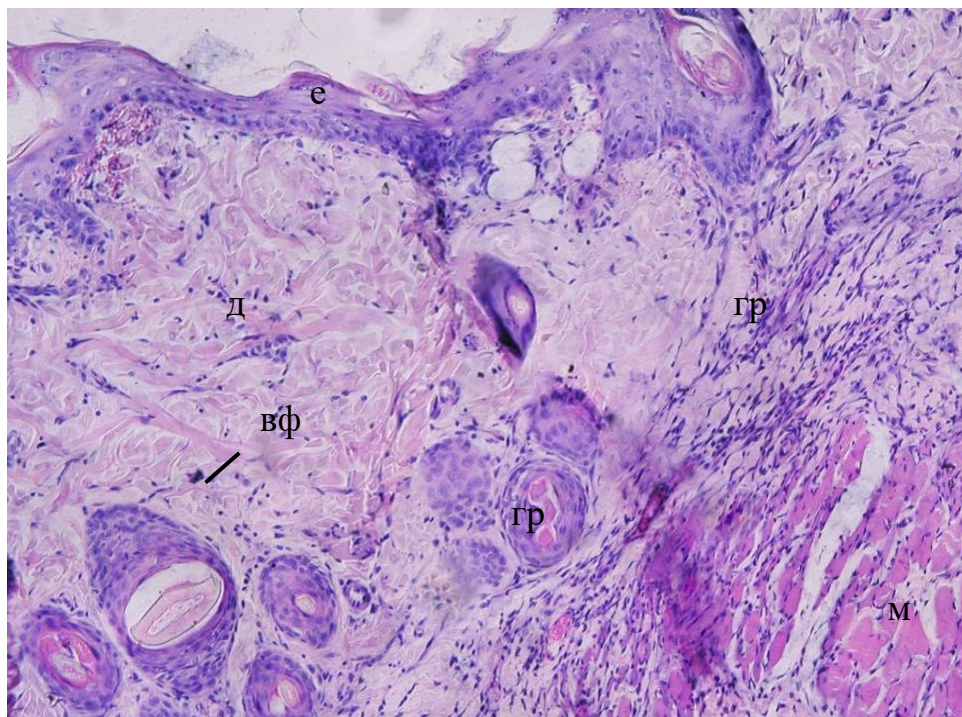


Рис. 4.2.4. Шкіра щурів групи 1. Термін спостереження 7 діб. Примітка: е – епідерміс; д – дерма; дф – дефект шкіри; гр – грануляційна тканина; м – м’язова тканина; вф – волосяний фолікул. Гематоксилін-еозин, об. 10, ок. 10

На рівні дефекту шкіри не було виявлено структурно збережених похідних шкіри. Волосяні фолікули та сальні залози мали ознаки дегенеративних змін. У просвіті пошкоджених залоз відмічено ацидофільний клітинний детрит, а у просвіті волосяного фолікуса пошкоджені волосяні волокна або вони взагалі були відсутні (рис. 4.2.3, 4.2.4).

У дермі реєстрували ділянку травматичного дефекту, яка характеризувалася формуванням грануляційної тканини. Ця ділянка містила велику щільність фібробластів та інфільтрованих макрофагів, регеновані кровоносні судини. Щільність волокнистих структур СТ (головним волокнистим структурним елементом позаклітинного матриксу дерми є КВ)

була зменшена порівняно з контрольною групою. Щільність СТ була неоднорідною, можна було чітко диференціювати новоутворену СТ на рівні шва та перифокальну СТ.

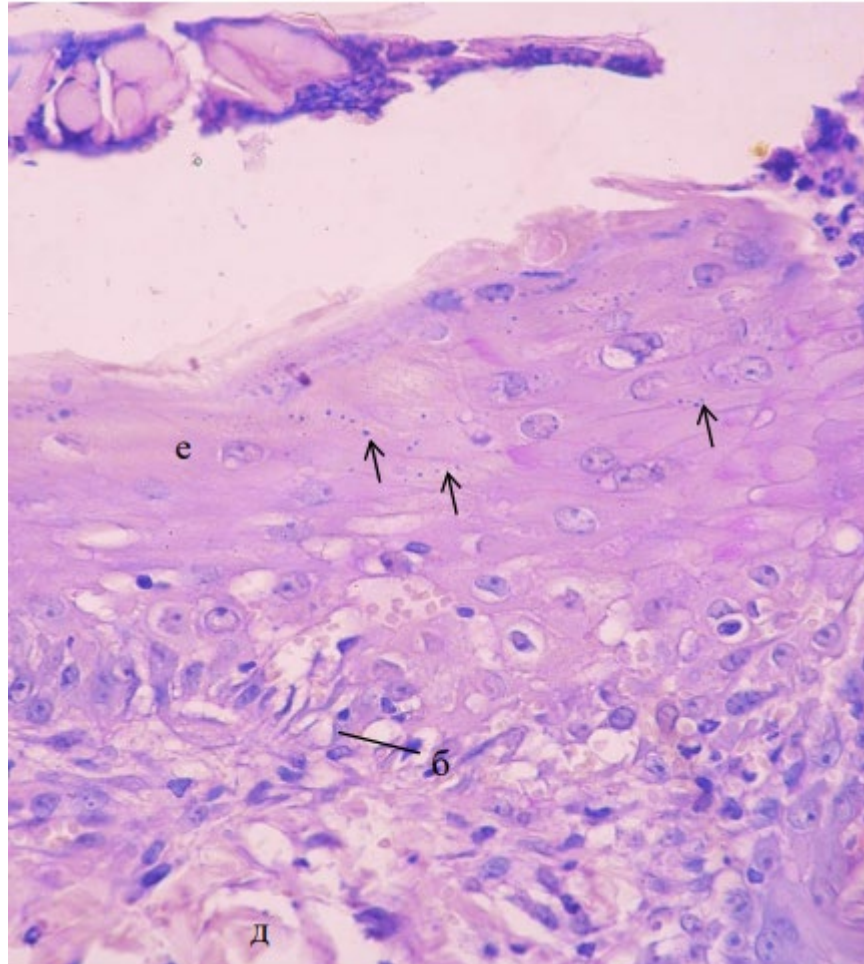


Рис. 4.2.5 Шкіра щурів групи 1. Активна регенерація епітелію, поява гранулярності в епітеліоцитах. Термін спостереження 7 діб. Примітка: е – епідерміс; д – дерма; б – базальний шар епідермісу; ← гранули в кератиноцитах епідермісу. ШИК-реакція, об. 40, ок. 10

Головним морфологічним критерієм відмінності цих ділянок була товщина КВ. В інтактній шкірі та перифокальній ділянці колаген формував товсті пучки (кластери), між яким виявляли поодинокі фібробласти та гемокапіляри. У ділянці регенерації дерми (грануляційній тканині) товщина

колагенових кластерів була значно меншою, а тонкі волокна хаотично утворювали волокнистий матрикс дерми. На 7 добу у регенеруючій СТ дермі не можна було відрізнити або диференціювати шари дерми, грануляційна тканина була досить однорідною. У ній також було виявлено інфільтрацію нейтрофілів і лімфоцитів, зустрічалися макрофаги. Відмічено регенерацію кровоносних судин (поодинокі або сіткою).

Під шкірним дефектом гіподерма була слабо виражена. Вона часто була реорганізована і поєднувалася з грануляційною тканиною (була з нею інтегрована). Жирова тканина під дефектом шкіри була відсутня, спостерігалася у перифокальній ділянці. Підшкірний шар м'язової тканини також був пошкодженим, її м'язові волокна атрофовані, діаметр і щільність їх суттєво зменшені.

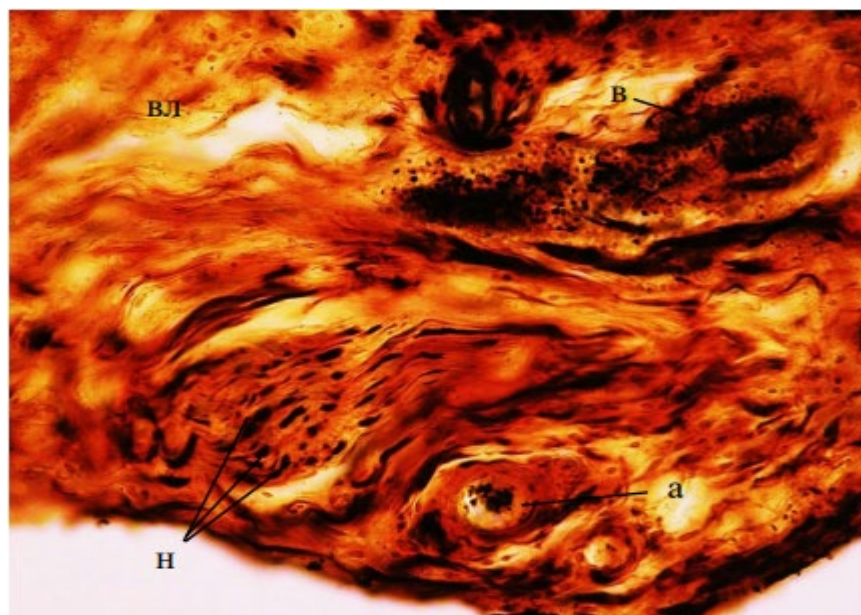


Рис. 4.2.6. Шкіра щурів групи 1. Нервовий стовбур у глибокому сітчастому шарі дерми. Термін спостереження 7 діб. Примітка: н – нервові волокна; а – артерія малого діаметру; в – вена; вл – білкові волокна інтерстиційної речовини дерми. Імпрегнація азотнокислим сріблом, об. 40, ок. 10

На рівні м'язової тканини та сітчастого шару дерми реєстрували поодинокі нервові стовбури, а в них кластери нервових волокон (рис. 4.2.6). При цьому нервових волокон у новоутвореній СТ ділянки регенерації не було виявлено.

Таким чином, на ранньому етапі регенерації шкіри після вузлового шва епітеліальні клітини проліферували та мігрували до ділянки контакту, активно регенерував базальний шар епідермісу, а у новоутвореному епідермальному шарі вже відбувалася диференціація клітин на шари. Під епідермісом утворювалася грануляційна тканина, яка складалася з фібробластів, КВ, у меншій мірі кровоносних судин і макрофагів. За результатами морфометрії товщина регенеруючого епідермісу на 7 добу була статистично значуще більшою за контрольні значення майже на 43,2% ($P < 0,05$), що головним чином було пов'язано з проліферативними процесами і утворенням регенеруючого валу.

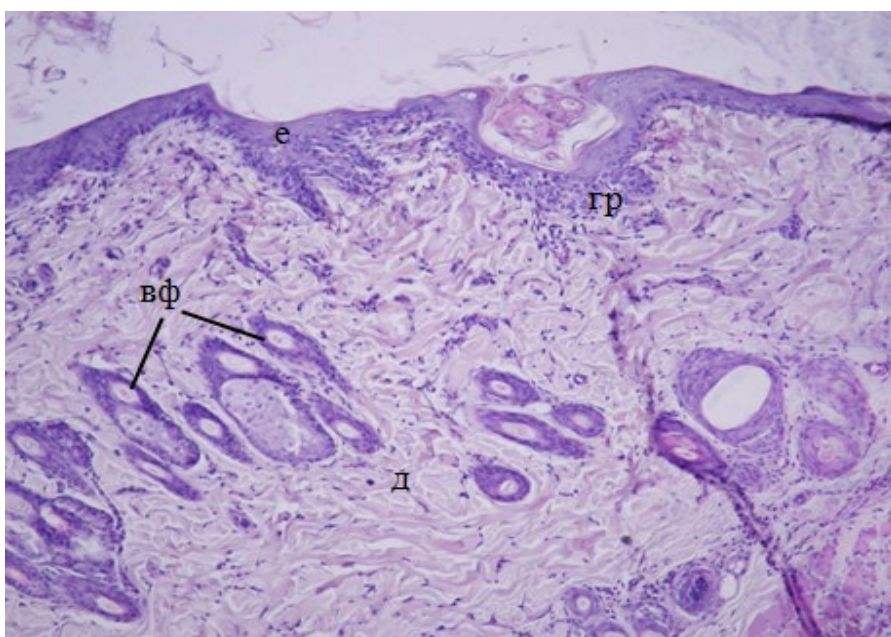


Рис. 4.2.7. Шкіра щурів групи 1. Термін спостереження 14 діб.
Примітка: е – епідерміс; д – дерма; гр – грануляційна тканина; вф – волосяний фолікул. Гематоксилін-еозин, об. 10, ок. 10

На 14 добу після моделювання рани та накладання вузлового шва встановлено активніші процеси регенерації епідермісу порівняно з 7 добою, дефект епітелію візуально суттєво зменшився (рис. 4.2.7). Залишки струпу над регенованим шаром епітелію ще реєстрували. В ділянці епітелізації відмічено проліферацію базального шару епідермісу, тобто активна репараційна регенерація ще продовжувалася.

Товщина епітелію на рівні дефекту була більшою від контрольних значень майже на 27,2% ($P < 0,05$). Результати статистичних порівнянь між термінами дослідження не показали достовірної різниці, тобто, на 14 добу загоєння рани товщина ділянки епітелізації суттєво не змінилася. У межах дослідної групи спостерігалася незначна гетерогенність у регенерації епітелію. Це знайшло відображення у статистичному показнику дисперсія.

Таблиця 4.2.1

Результати морфометрії регенеруючого епідермісу шкіри щурів на рівні шва

Показник	Товщина шару епітелію, мкм					
	7 доба			14 доба		
	M±m	Me (Q1-Q3)	σ	M±m	Me (Q1-Q3)	σ
контроль	73,3±1,3	73,3 (69,6-76,1)	33,5	-		
група 1 вузловий шов	105,6±4,3*	105,6 (100,1-114,8)	280,5	93,3±4,5	93,3 (85,2-98,8)	400,2
група 2 внутрішньошкірний шов	114,3±16,4*	101,7 (81,1-140,5)	3520,9	93,5±4,3	92,6 (84,0-98,6)	478,5
група 3 шкірний клей	164,7±16,5*#†	125,7 (119,3-209,5)	4087,5	107,3±3,8*##	110,4 (105,2-116,2)	323,0
група 4 зварювання м'яких тканин	142,7±7,2*	138,8 (110,8-169,2)	1149,8	134,1±6,3*#†	136,4 (116,2-153,4)	708,4

Примітка: * - достовірно до контролю ($P < 0,05$); † - $P < 0,05$ щодо групи 1 (у межах одного терміну спостереження); # - достовірно до групи 2 ($P < 0,05$)

У таблиці 4.2.1 наведено результати морфометричної оцінки товщини епідермісу на рівні пошкодження з урахуванням дисперсії. Збільшення цього показника на 14 добу порівняно з 7 добою вказує на різницю між окремими спостереженнями. Це не вплинуло на середнє значення та медіану, але такі особливості даних важливо враховувати під час їх аналізу зв'язку з іншими параметрами тканин ділянки регенерації.

Розміри ділянки дефекту у дермі (ширина ділянки формування грануляційної тканини) не мала статистично значущої різниці порівняно до 7 доби спостереження. У таблиці 4.2.2 представлено результати морфометрії з статистичними показниками. Також мало місце збільшення дисперсії, тобто неоднорідність розвитку грануляційної тканини з часом зростала.

Таблиця 4.2.2

**Результати морфометрії ділянки шкіри щурів на рівні шва
(ширина ділянки грануляційної тканини)**

Показник Група	Зона грануляційної тканини, мкм					
	7 доба			14 доба		
	M±m	Me (Q1-Q3)	$\sigma(\times 10^3)$	M±m	Me (Q1-Q3)	$\sigma(\times 10^3)$
контроль	-					
група 1 вузловий шов	800,1±106,1	1023,2 (683,9-1367,6)	4,8	897,3±100,3	890,3 (666,5-1101,9)	8,0
група 2 внутрішньо-шкірний шов	1193,3±101,1	1324,0 (1018,0-1703,7)	132,8	1051,1±76,7	989,4 (809,5-1277,3)	105,9
група 3 шкірний клей	1071,8±105,2	952,9 (583,8-1494,4)	210,5	1155,7±126,3	1107,3 (878,9-1473,6)	95,8
група 4 ПАТОНМЕД	908,5±79,7#	939,4 (515,9-1201,9)	140,0	1045,4±95,1	1013,2 (833,9-1224,9)	72,4

Примітка: # - достовірно до групи 2 ($P < 0,05$)

На 14 добу у групі 1 відмічено деякі зміни похідних шкіри: збільшення щільності клітин у волосяних фолікулах і себоцитів (клітин сальних залоз) (Рис. 4.2.8). Слід зазначити, що проліферація клітин в фолікулах та залозах відбувалася тільки у перифокальній ділянці дерми. На рівні пошкодження, де СТ зазнала значного ремоделювання з формуванням грануляційної тканини, похідні шкіри були відсутні.

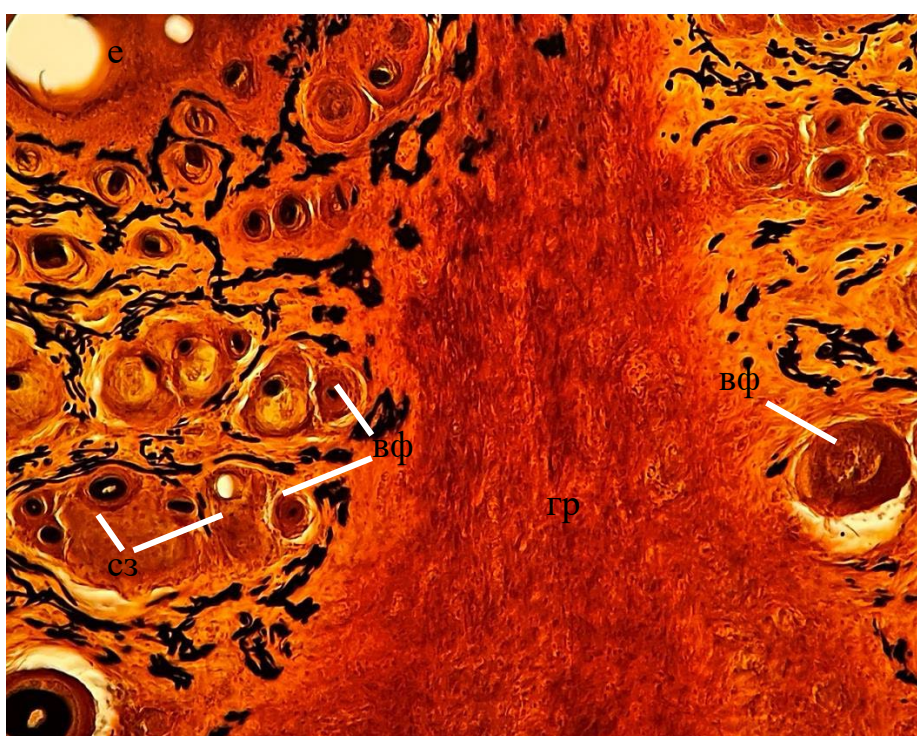


Рис. 4.2.8. Шкіра щурів групи 1. Грануляційна тканина у дермі шкіри. Термін спостереження 14 діб. Примітка: е – епідерміс; гр – грануляційна тканина; вф – волосяний фолікул; сз – сальна залоза. Імпрегнація азотнокислим сріблом, об. 10, ок. 10

Тобто на 14 добу встановлено елімінацію пошкоджених структурних елементів дерми, зокрема похідних шкіри, а навколо ділянки регенерації СТ активувалися проліферативні процеси у структурно збережених похідних.

Така реакція є проявом регенерації шкіри та, зокрема епідермісу, оскільки зазначені утворення морфогенетично пов'язані з епідермісом, містять стовбурові клітини [100], які здатні відтворювати клітинні шари епідермісу.

Накладання вузлового або внутрішньошкірного шва у цьому дослідженні також можна розглядати як травматичний чинник для структурних елементів шкіри. Реакція СТ на шов може вплинути на особливості формування грануляційної тканини, зокрема її об'єм. У такому контексті техніка шва може позначитися не тільки на лінійних розмірах регенеруючої тканини у площині шкіри, але і вплинути на її розвиток у глибину.

Таблиця 4.2.3

**Результати морфометрії дефекту шкіри
(глибина формування грануляційної тканини у пошкодженій дермі)**

Показник Група	Глибина грануляційної тканини, мкм					
	7 доба			14 доба		
	M±m	Me (Q1- Q3)	$\sigma(\times 10^3)$	M±m	Me (Q1- Q3)	$\sigma(\times 10^3)$
контроль	-					
група 1 вузловий шов	621,9±69,3	610,4 (485,0- 731,4)	28,8	640,3±66,4§	622,4 (513,3- 755,5)	26,5
група 2 внутрішньошкірний шов	1073,6±60,1†	1065,9 (985,1- 1146,8)	21,6	1378,4±76,6†‡§*	1404,7 (1330,5- 1486,0)	35,2
група 3 шкірний клей	925,6±48,4†	921,3 (817,5- 1013,4)	14,0	886,7±69,6*	867,6 (830,7- 951,5)	29,0
група 4 зварювання м'яких тканин	697,5±21,3*	681,6 (654,7- 742,8)#	2,7	948,6±40,3†	933,5 (871,5- 1017,0)	9,7

Примітка: * - P<0,05 щодо 7 доби; † - P<0,05 щодо групи 1 (у межах одного терміну спостереження); § - P<0,05 щодо групи 4; * - P<0,05 щодо групи 3; ‡ - щодо 7 доби P<0,07

Морфометричний аналіз глибини ранового дефекту шкіри є одним із показників аналізу динаміки та ефективності регенерації шкіри [113, 136]. У наших дослідженнях відстань від контуру епітелізації до нижньої межі грануляційної тканини, що представляє глибину рани, у терміни спостереження 7 та 14 доби не змінилася. Статистично значущої різниці між оцінюваними значеннями показників пошкодження шкіри не встановлено (табл. 4.2.3). Тобто вузловий шов не позначився на зміні розмірів грануляційної тканини у дермі пошкодженої шкіри щурів.

У групі 2, тобто після накладання внутрішньошкірного шва, гістологічні особливості регенерації шкіри були подібними до тих, що були описані у групі з вузловим швом. Разом з тим було відмічено деякі відмінності. Як і у групі 2, на 7 добу після виконання внутрішньошкірного шва встановлено регенерацію епідермісу під струпом. Дефект шкіри чітко прослідковувався у структурних елементах шкіри. Регенеративні процеси в епідермісі були неоднорідними. Гетерогенність відновних процесів характеризувалася як активним закриттям дефекту проліферуючими кератиноцитами (рис. 4.2.9, 4.2.10), так і затриманою міграцією клітин від контуру травматичного дефекту (у 1-му зразку також відмічено значний дефект епідермісу з недостатньою епітелізацією) (рис. 4.2.11).

У інших зразках регенерація була більш істотною: збільшилась товщина ділянки епітелізації порівняно з перифокальною ділянкою, реєстрували осередки проліферації у базальному шарі епідермісу і епітеліальній стінці волосяного фолікула (корінь волосин пошкоджений з деструкцією шарів). У зразках шкіри з активною регенерацією спостерігалися епітеліальні “тяжі”, які поєднувались з волосяними фолікулами дерми.

Ці зміни є доказом того, що похідні шкіри є джерелом стовбурових клітин для репаративної регенерації епідермісу. За результатами морфометрії, які представлені у таблиці 4.2.1, зроблено заключення, що загальна характеристика формування епітеліального валу за кількісними

характеристиками (на основі вимірювання товщини епітеліального шару) не мала суттєвої різниці від результатів, які були одержані у групі 1.

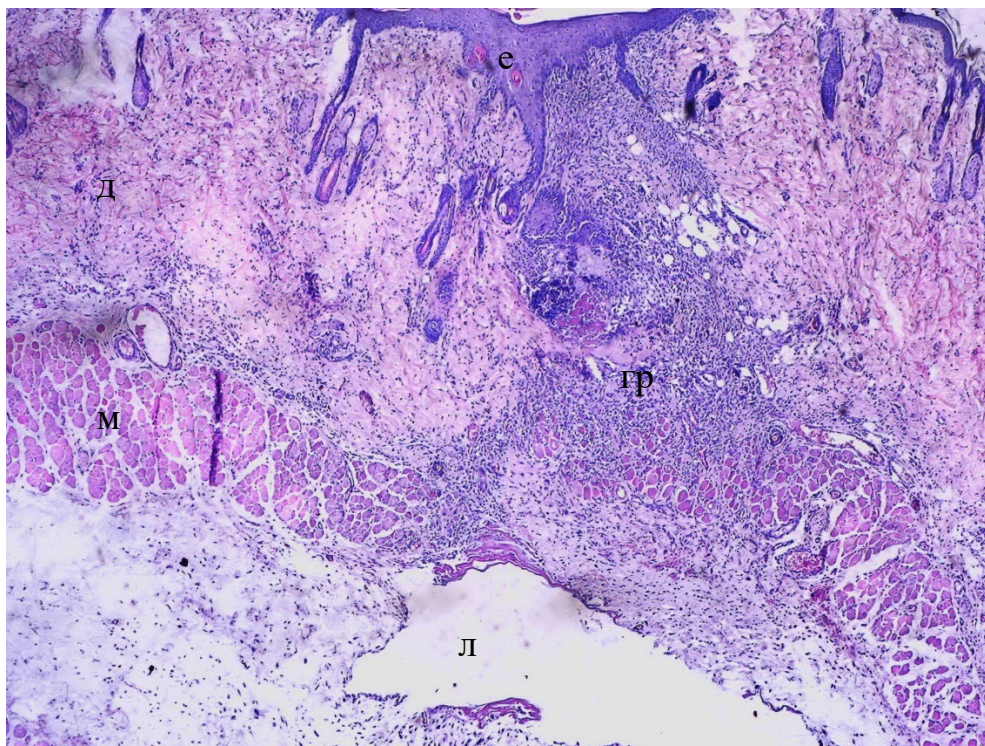


Рис. 4.2.9. Шкіра щурів групи 2. Грануляційна тканина, атрофія м'язової тканини під дермою, формування порожньої лакуни. Термін спостереження 7 діб. Примітка: е – епідерміс; д – дерма; дф – дефект шкіри; л – лакуна; гр – грануляційна тканина; м – м'язова тканина; вф – волосяний фолікул. Гематоксилін-еозин, об. 4, ок. 10

У дермі виявлено ділянку травматичного дефекту з розвитком грануляційної тканини (рис. 4.2.10, 4.2.11). Остання була представлена регенеруючою СТ, щільність волокнистих структур була зменшеною порівняно до перифокальної ділянки, що пов'язано з ремоделюванням позаклітинного матриксу СТ (рис. 4.2.11).

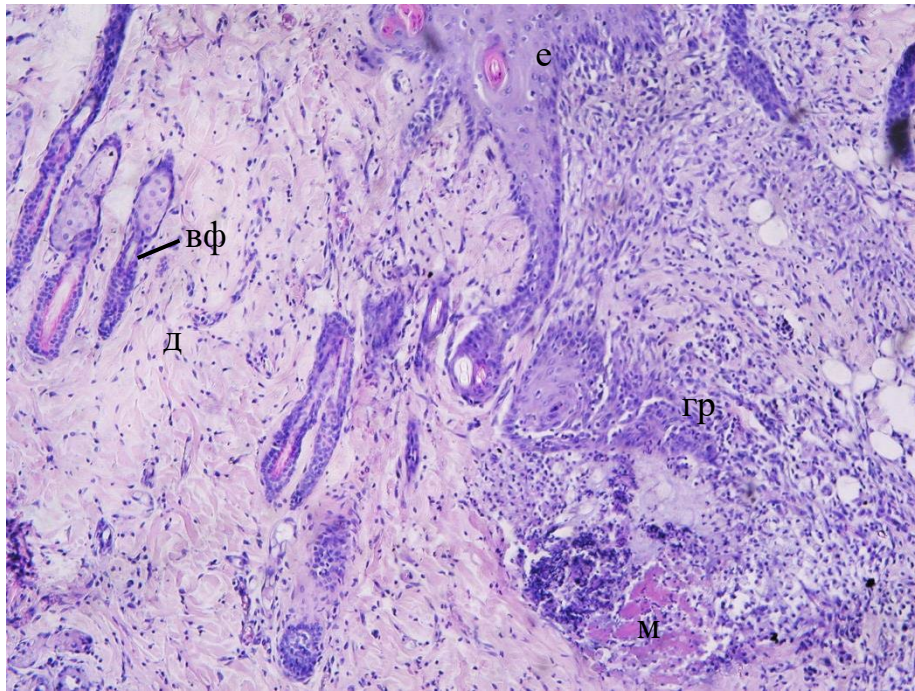


Рис. 4.2.10. Шкіра щурів групи 2. Грануляційна тканина (зразок з рис. 10 на більшому збільшенні). Термін спостереження 7 діб. Примітка: е – епідерміс; д – дерма; гр – грануляційна тканина; м – атрофія м’язової тканини; вф – волосяний фолікул. Гематоксилін-еозин, об. 10, ок. 10

Разом з тим, регенеративні процеси на рівні дерми характеризувалися збільшенням утворення грануляційної тканини. Доказом цього було збільшення клітинної щільності, проникнення (інтеграція) новоутвореної СТ з підлеглою м’язовою тканиною та її сполучнотканинними елементами. Слід зазначити, що під дермою у шкірі щурів реєстрували прошарок поперечнопосмугованої м’язової тканини, яка містить власні стромальні елементи та відмежована від дерми тонкою, майже непомітною волокнистою тканиною.

На 7 добу після виконання внутрішньошкірного шва встановлено пошкодження зазначеної м’язової тканини, “проникнення” грануляційної тканини у ділянку атрофії м’язових волокон (рис. 4.2.9, 4.2.10).

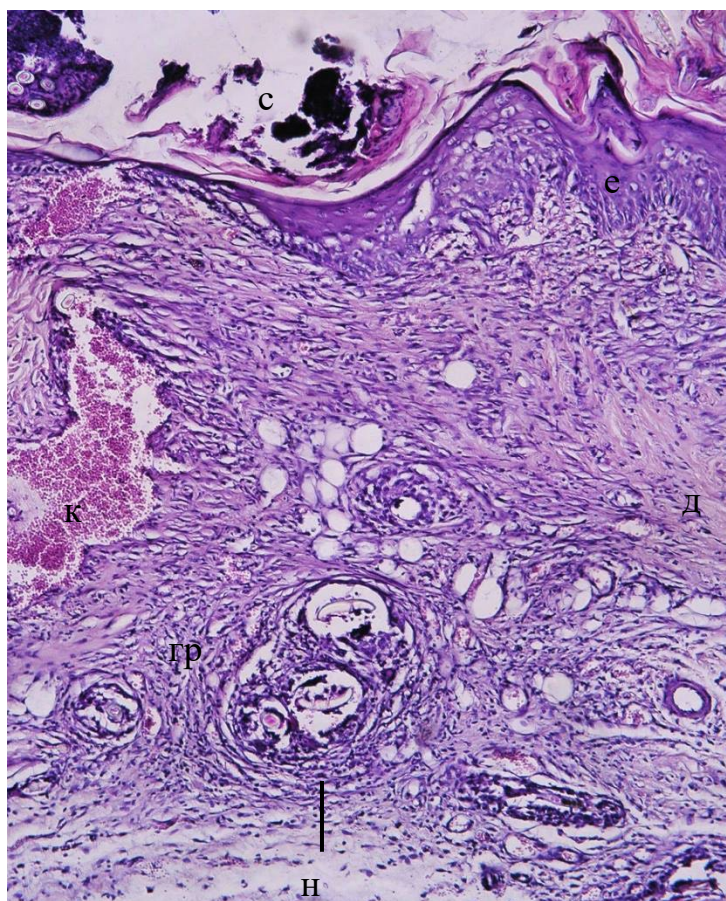


Рис. 4.2.11. Шкіра щурів групи 2. Дефект шкіри, струп, грануляційна тканина. Термін спостереження 7 діб. Примітка: е – епідерміс; с – струп; д – дерма; к – крововилив; гр – грануляційна тканина; н – некроз волосяного фолікула. Гематоксилін-еозин, об. 10, ок. 10

Слід відмітити інфільтрацію макрофагів і наявність клітинного детриту у ділянках розвитку грануляційної тканини, що пояснюється розвитком регіональної запальної реакції. Так, реєстрували залишки некротизованих волосяних фолікулів, рідко поодинокі крововиливи. Це позначилось на зміні підшкірної м'язової тканини, а саме атрофії м'язових волокон під шкірним дефектом і глибшому проростанні грануляційної тканини (гіподерма при внутрішньошкірному шві відсутня). Встановлено інтеграцію цієї тканини з ділянкою атрофії м'язової тканини. Відмічено появу порожньої лакуни у цих місцях. При цьому у порівнянні з групою 1 розміри ділянки грануляційної тканини був дещо більшим. Так, ширина дефекту мала тенденцію до

збільшення, а глибина дефекту була статистично значимо більшою порівняно з результати оцінки у групі 1 майже у 1,7 рази. При цьому дисперсія середніх значень показника була подібною до такої, що встановлено у групі 1.

Ці результати вказують на подібність розвитку регенеративних процесів у двох групах порівняння і дозволяють проводити порівняльний аналіз між ними. Виявлені морфологічні особливості пошкодженої шкіри на 7 добу вказують на те, що виконання внутрішньошкірного шва мало більший травматичний вплив на глибокі шари дерми порівняно до вузлового шва.

На 14 добу після виконання внутрішньошкірного шва ділянка дефекту у епідермісі та дермі зменшилася. Встановлено більший рівень закриття дефекту епідермісу, виявлено ділянка з реепітелізації (рис. 4.2.12).

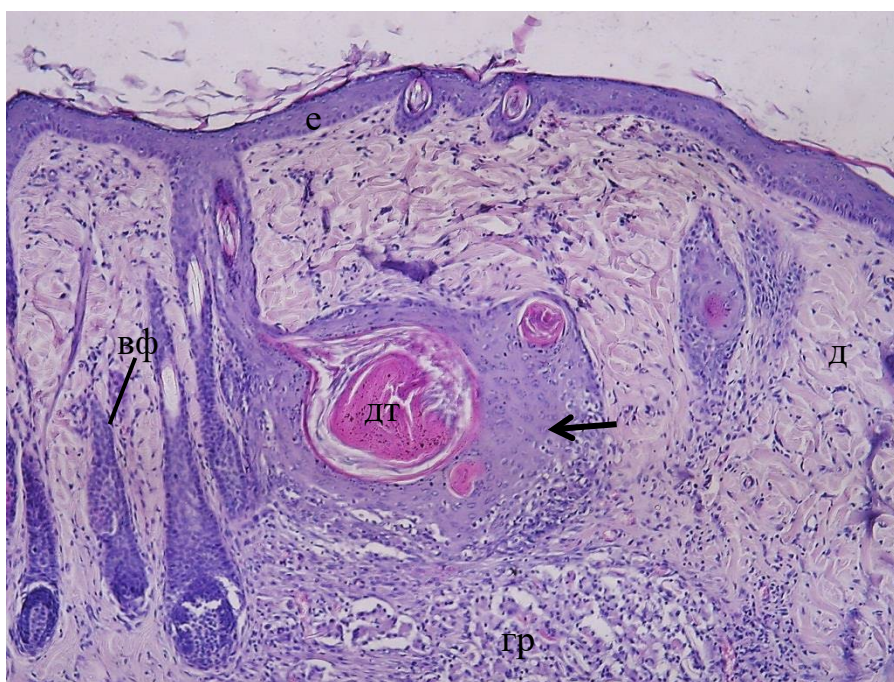


Рис. 4.2.12. Шкіра щурів групи 2. Регенерація епідермісу, дегенерація волосяного фолікула. Термін спостереження 14 діб. Примітка: е – епідерміс; д – дерма; дт – детрит; гр – грануляційна тканина; ← регенерація епітелію у волосяному фолікулі; вф – волосяний фолікул. Гематоксилін-еозин, об. 10, ок. 10

У новоутвореному епідермісі прослідковувалася стратифікація шарів: базальний, остистий і тонкий роговий. Як і на 7 добу, реєстрували регенераційні “тяжі”, що походять від епітеліальних складових похідних шкіри, головним чином від стінки волосяного фолікула (рис. 4.2.13, 4.2.14). Результати морфометрії засвідчили зменшення товщини новоутвореної ділянки епітелізації на рівні пошкодження шкіри.

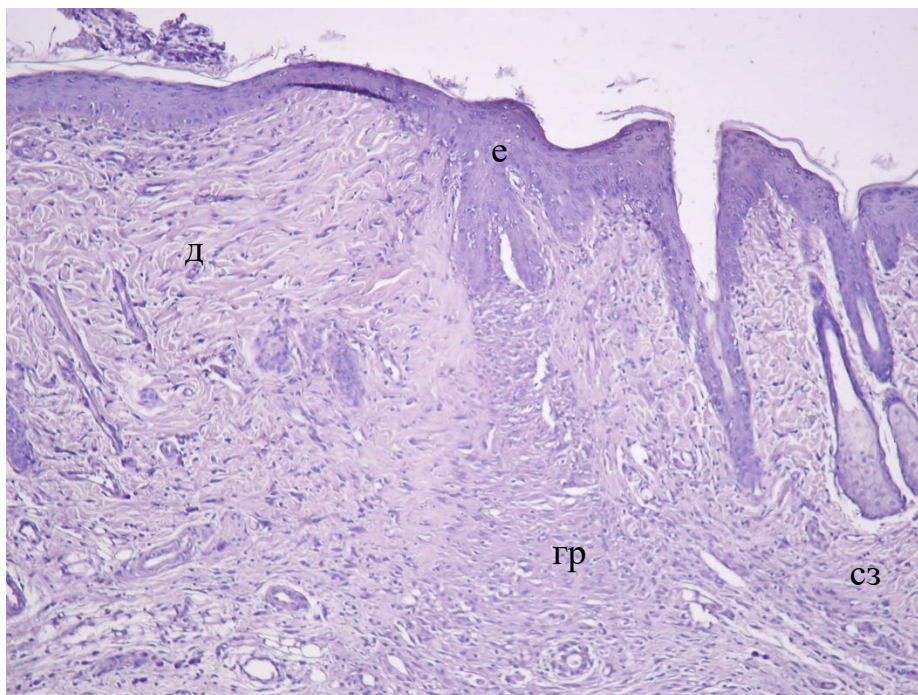


Рис. 4.2.13. Шкіра щурів групи 2. Активна регенерація епідермісу і закриття травматичного дефекту. Грануляційна тканина Термін спостереження 14 діб. Примітка: е – епідерміс; д – дерма; гр – грануляційна тканина; ← регенерація епітелію у волосяному фолікулі; вф – волосяний фолікул. ШИК-реакція, об. 10, ок. 10

Значення товщини на 14 добу були у межах статистичної похибки контрольної групи та групи 1 на той же термін дослідження. Також відмічено суттєве зменшення значень дисперсії порівняно з результатами на 7 добу. На основі результатів морфометрії та статистичних розрахунків зроблено заключення про “оптимізацію” відновних процесів на 14 добу після закриття

рани шкіри. Також регенеративні процеси на рівні волосяних фолікулів були інтенсивнішими щодо 7 доби (збільшення кількості епітеліальних клітин).

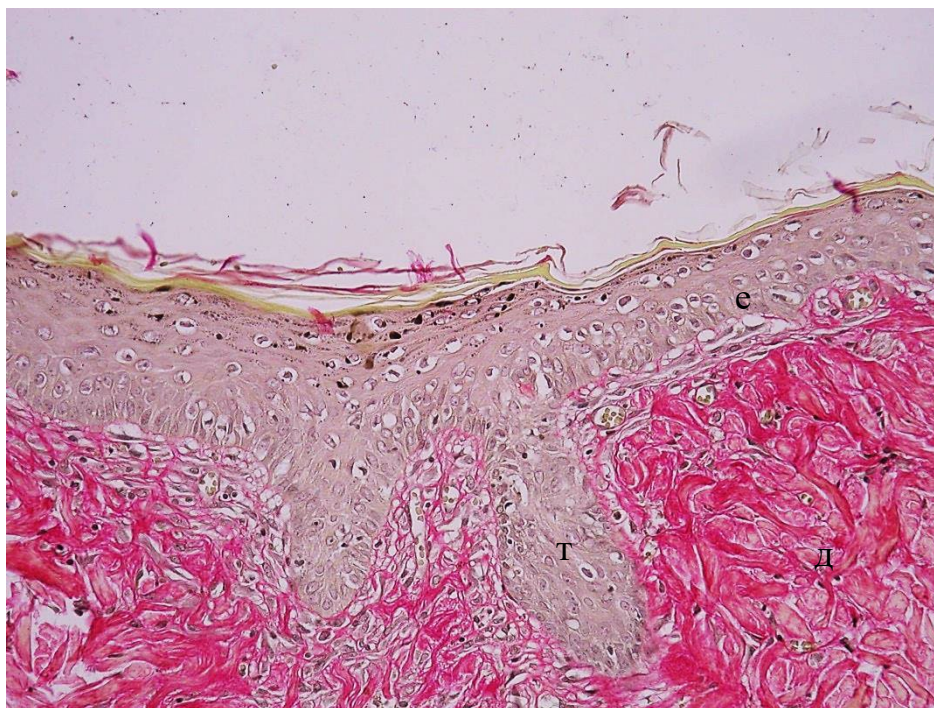


Рис. 4.2.14. Шкіра шурів групи 2. Закриття дефекту шкіри, епідерміс з ознаками відновлення стратифікації. Епітеліальні “тяжі” інтегровані у дерму. Термін спостереження 14 діб. Примітка: е – епідерміс; д – дерма; т – епітеліальні “тяжі”. Червоний сіріус, пікринова кислота, гематоксилін Вейгерта, об. 20, ок. 10

Структурні особливості відновних процесів у дермі характеризувалися інтенсивнішим розвитком грануляційної тканини, яка інтегрувалась з СТ пошкодженої (атрофованої) субдермальної м’язової тканини. Встановлено тенденцію до збільшення глибини її розвитку щодо 7 доби (майже на 28,3%, $P=0,07$), а у порівнянні з групою 1 – майже 2-кратне збільшення глибини пошкодження ($P<0,05$). При цьому ширина розвитку грануляційної тканини у межах дерми статистично не відрізнялася. Встановлено, що наявна запальна реакція у глибоких шарах дерми сприяла збільшенню об’єму грануляційної

тканини та ремоделюванню СТ дерми, негативно позначалась на збереження субдермального м'язового шару (рис. 4.2.15).

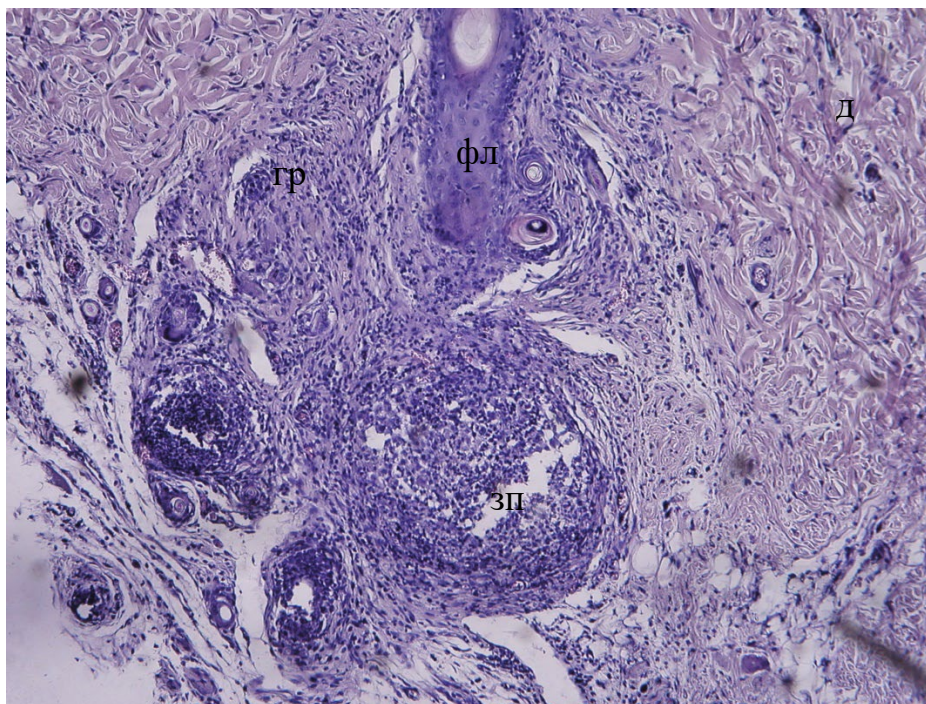


Рис. 4.2.15. Шкіра щурів групи 2. Запальна реакція у глибокому шарі дерми. Термін спостереження 14 діб. Примітка: д – дерма; зп – запалення; гр – грануляційна тканина; вф – волосяний фолікул. Гематоксилін-еозин, об. 10, ок. 10

Таким чином, на основі проведених гістологічних і морфометричних досліджень зроблено заключення про те, що внутрішньошкірний шов має більший вплив на розвиток грануляційної тканини, порівняно з вузловим, через глибше пошкодження дерми. Це негативно позначилось на морфології субдермальної м'язової тканини у шкірі щурів, а саме локальній атрофії м'язових волокон.

У групі 3, тобто після застосування шкірного клею на основі 2-октілціанокрилату, встановлено активне відновлення епідермісу на рівні травматичного пошкодження. Регенований шар епітелію на 7 добу після пошкодження характеризувався частковим закриттям дефекту і мав ознаки

відновлення стратифікації шарів. Відмічено залишки струпу та збільшену порівняно до перифокальної ділянки товщину рогового шару епідермісу майже у 2 рази ($P < 0,05$). Порівнянно з групами 1 та 2 також встановлено достовірно більшу товщину ділянки регенеруючого епідермісу. У базальному шарі виявлено проліферацію кератиноцитів, а межа між епідермісом і дермою мала епітеліальні “тяжі”, які у проекції поперечного зрізу шкіри прослідковувалися до волосяних фолікулів (рис. 4.2.16). Тобто структурно збережені похідні епідермісу також були одним з джерел регенерації епітеліального шару.

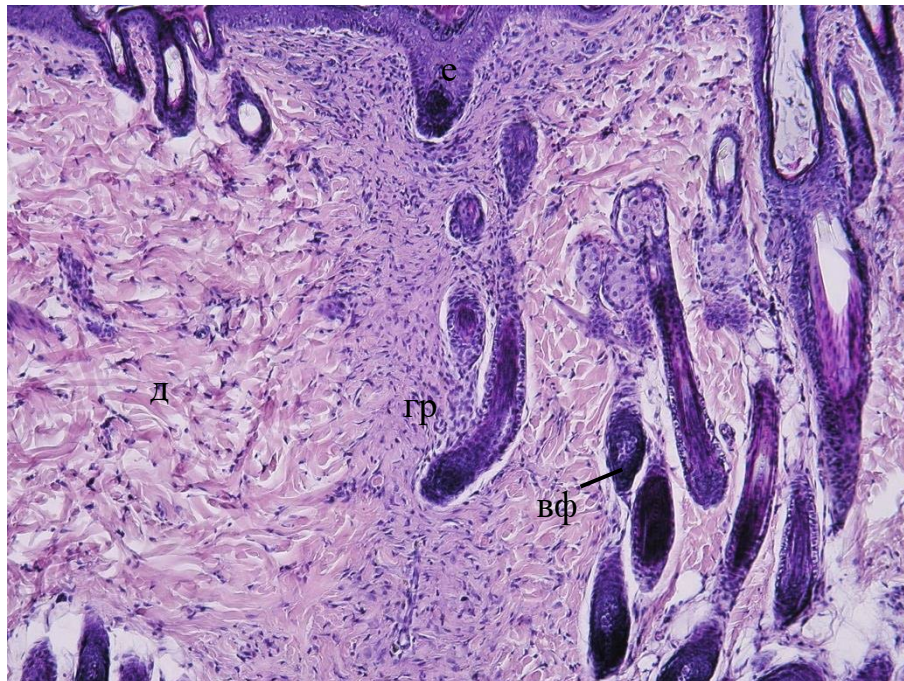


Рис. 4.2.16. Шкіра щурів групи 3. Новоутворена сполучна тканини дерми і структурно збережені волосяні фолікули та сальні залози. Термін спостереження 7 діб. Примітка: е – епідерміс; д – дерма; дф – дефект шкіри; гр – грануляційна тканина; м – м’язова тканина; вф – волосяний фолікул. Гематоксилін-еозин, а: об. 4,ок. 10; б: об. 10,ок. 10

Слід відмітити, що ступінь збереження волосяних фолікулів і сальних залоз на 7 добу був неоднорідним, і в значній мірі залежав від наявності

запальної інфільтрації у дермі. У зразках без запальної реакції та осередків некрозу гістологічна будова волосяних фолікулів характеризувалася наявністю всіх основних її структурних елементів (волосяне волокно, епітеліальна стінка фолікула, сосочок) (рис. 4.2.16). У зразках з запальною реакцією реєстрували значну кількість пошкоджених волосяних фолікулів і ознаки інкапсуляції залишків некротизованих тканин (рис. 4.2.17, 4.2.18). Подібні утворення відмічено у глибокому шарі дерми, що межує з субдермальною м'язовою тканиною. В останній мали місце некроз та атрофія м'язових волокон.

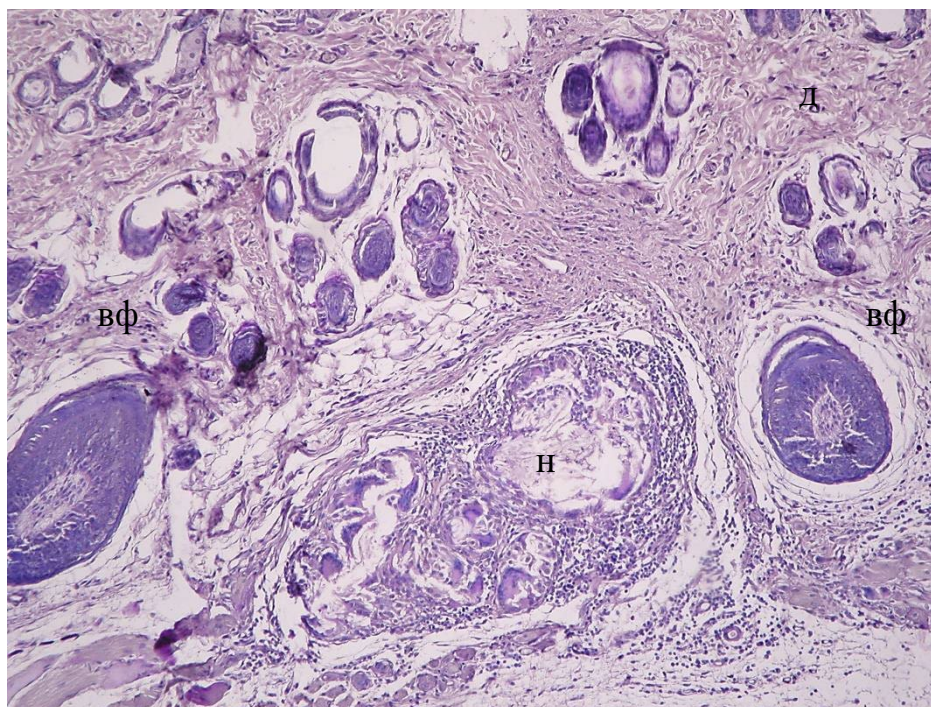


Рис. 4.2.17. Шкіра щурів групи 3. Запальний інфільтрат і некроз у глибокому шарі дерми. Термін спостереження 7 діб. Примітка: н – некротизовані тканини; д – дерма; вф – волосяний фолікул. ШИК-реакція, об. 10, ок. 10

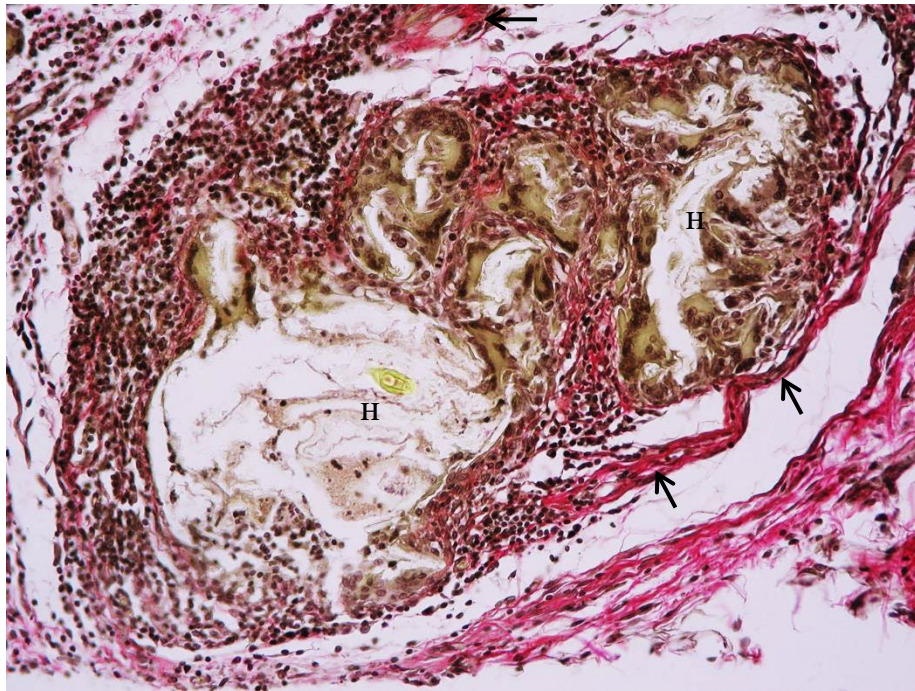


Рис. 4.2.18. Шкіра щурів групи 3. Інкапсуляція некротизованих тканин у дермі. Термін спостереження 7 діб. Примітка: н – некротизовані тканини; ← утворення тонкої капсули. Червоний сіріус, пікринова кислота, гематоксилін Вейгерта, об. 20, ок. 10

Під регенеруючим епітелієм грануляційна тканина характеризувалася дещо меншою щільністю фібробластів, але ширина цієї ділянки на 7 добу статистично не відрізнялася від групи 1 та 2 (табл. 4.2.2). Глибина розвитку грануляційної тканини наближалась до значень у групі 2, але була достовірно більшою щодо групи 1 майже в 1,4 разів ($P < 0,05$) (табл. 4.2.3). Відмічена значна дисперсія в результатах лінійної морфометрії, що пояснюється гетерогенністю розвитку грануляційної та РТ.

На 14 добу після застосування шкірного клею морфологічні особливості відновних процесів у шкірі щурів після пошкодження також були досить гетерогенними. Встановлено ознаки відновлення стратифікації шарів епідермісу, тобто додаткового формування зернистого і рогового шарів над базальним. У дермі відмічено кращий ступінь збереження похідних шкіри, а саме епітелію волосяних фолікулів, сальних залоз і кореня окремих

волосин. Результати морфометрії вказують на зменшення товщини ділянки регенерації епітелію майже на 34,7% порівняно до 7 доби ($P < 0,05$). Виявлено як досить успішні результати епітелізації ранового дефекту, так і незавершену епітелізацію (рис. 4.2.19, 4.2.20).

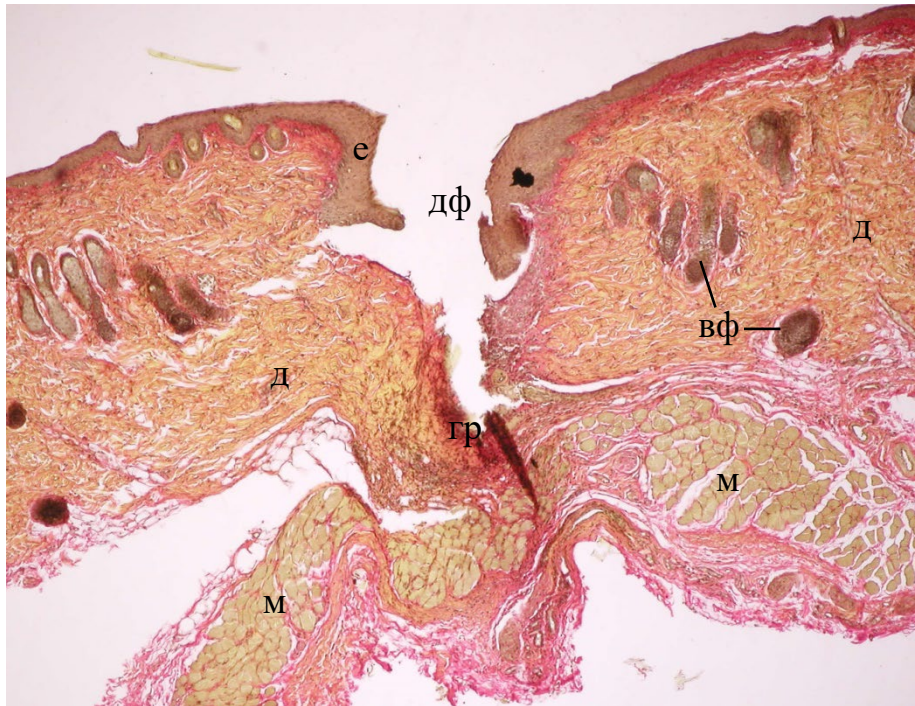


Рис. 4.2.19. Шкіра щурів групи 3. Дефект шкіри і незавершена епітелізація рани. Термін спостереження 14 діб. Примітка: е – епідерміс; д – дерма; дф – дефект шкіри; гр – грануляційна тканина; м – м’язова тканина; вф – волосяний фолікул. Червоний сіріус, пікринова кислота, гематоксилін Вейгерта, об. 4,ок. 10

У випадках незадовільної регенерації залишалися незімкнутими епітеліальні вали країв рани. Такі пошкодження мали глибокий розвиток грануляційної тканини. На 14 добу також встановлено наявність локальних скупчень некротизованої тканини, вони були оточені новоутвореною волокнистою СТ. Товщина також капсули і периметр, який вона мала навколо зазначених утворень, були істотно більшими у порівнянні з 7 добою. Тобто, встановлено динаміку інкапсуляції продуктів некрозу у глибоких

шарах дерми. Статистично значущої різниці між групами порівняння не встановлено (табл. 4.2.1).

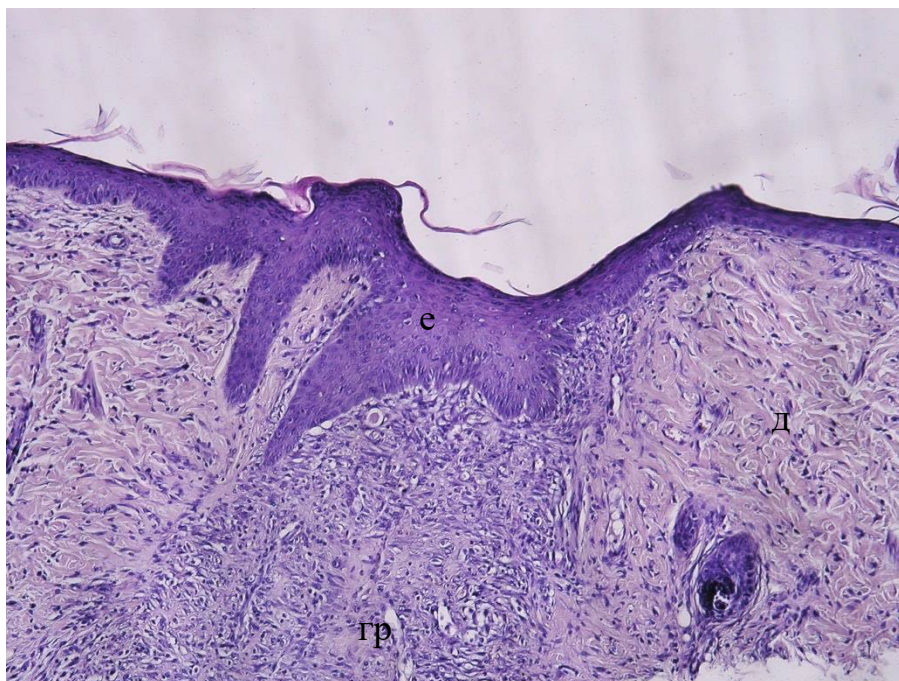


Рис. 4.2.20. Шкіра щурів групи 3. Епітелізація ранового дефекту, відновлення епідермісу. Термін спостереження 14 діб. Примітка: е – епідерміс; д – дерма; гр – грануляційна тканина. Гематоксилін-еозин, об. 10,ок. 10

В деяких зразках також реєстрували клітинний детрит у грануляційній тканині дерми (в таких зразках обсяг зони регенерації СТ збільшувався) (рис. 4.2.21). Особливості СТ вказували на інкапсуляцію осередків некрозу і розвиток РТ.

Результати лінійної морфометрії, які характеризували ширину грануляційної тканини під дефектом шкіри не показали різниці від значень, які були описані у групі 1 та 2. Показник глибини пошкодження та ремоделювання грануляційної тканини був більшим від групи 1 на 7 добу, а на 14 добу різниці вже не було виявлено, що пояснюється зменшенням показника щодо 7 доби на 4,5% ($P < 0,05$). Тобто, встановлено часткове

зменшення об'єму грануляційної тканини та формування більш однорідної за щільністю РТ, про що свідчить значно менша дисперсія значень показника у порівнянні з групою 1 та 2.

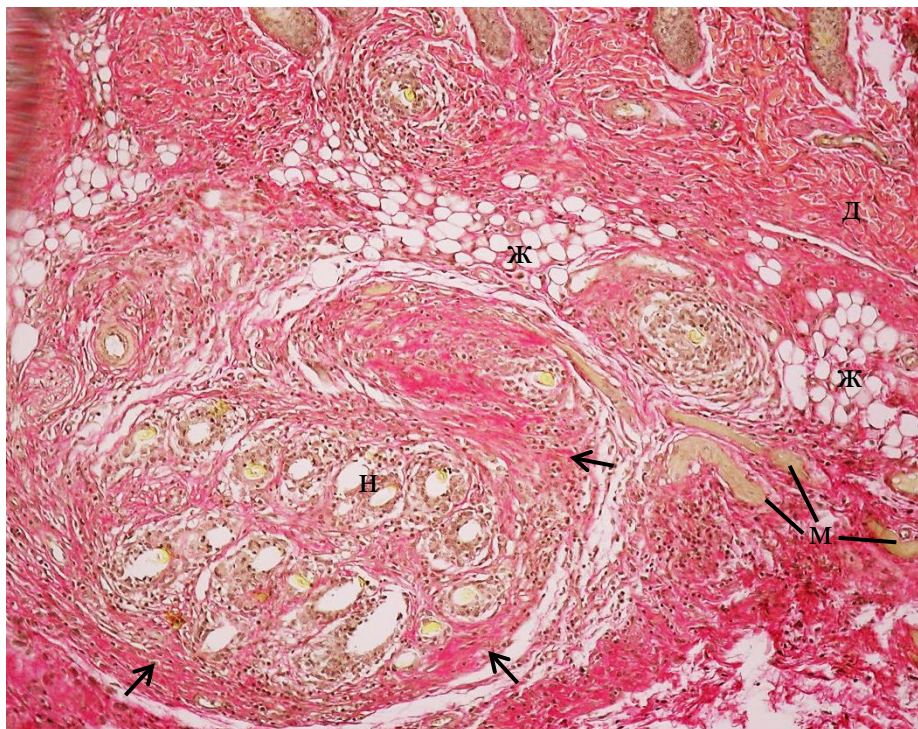


Рис. 4.2.21. Шкіра щурів групи 3. Утворення рубцевої тканини, інкапсуляції некротизованих тканин. Термін спостереження 14 діб. Примітка: ж – жирова тканина; д – дерма; м – м'язові волокна; н – некротизовані тканини; ← утворення капсули. Червоний сіріус, пікринова кислота, гематоксилін Вейгерта, об. 20, ок. 10

Також у глибоких шарах дерми реєстрували поодинокі нервові стовбури (рис. 4.2.22). Разом з тим, переконливих доказів проростання нервових волокон у грануляційну тканину не виявлено. Це можна пояснити такою причиною: модель травми шкіри щурів полягала у відтворенні малих дефектів шкіри і тому значних пошкодження нервових стовбурів у дермі не відбувалося (нервові стовбури головним чином локалізовані на рівня між м'язовою тканиною та дермою).

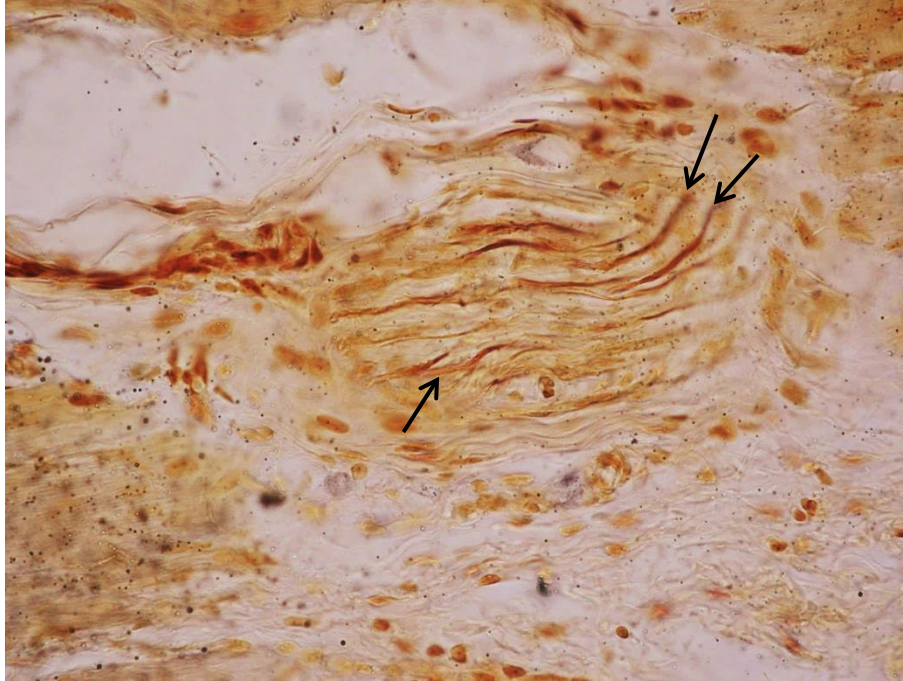


Рис. 4.2.22. Шкіра щурів групи 3. Нервовий стовбур у глибоких шарах дерми. Термін спостереження 14 діб. Примітка: ← нервові волокна. Імпрегнація азотнокислим сріблом, об. 10, ок. 10

Таким чином, результати гістологічних і морфометричних досліджень вказують на неоднозначний результат ефективності відновлення шкіри при застосуванні шкірного клею. Регенерація епітеліального пласту відбувалася неоднорідно та не завжди повноцінно. Пошкодження шкіри супроводжувалося формуванням глибоких осередків грануляційної тканини та інкапсуляцією залишків некротизованих тканин, локальною атрофією субдермального шару м'язової тканини. В порівняльному плані, можна стверджувати про переваги техніки шовного з'єднання країв рани порівняно з клеєм. Доказом цього є менша міцність ранового дефекту на 7 добу при дослідженні його на розрив. Також у процесі виконання модельного експерименту виникли сумніви у спроможності адекватної (міцної) фіксації клейового матеріалу з поверхнею шкірного дефекту у щурів.

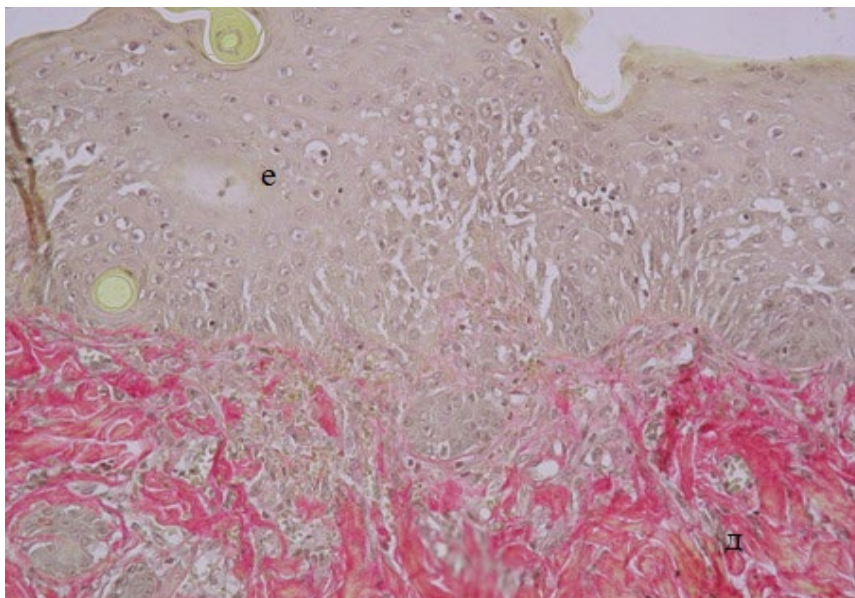
У групі 4, тобто після застосування електрозварювання, структурні зміни у ділянці дефекту були подібними до вищеописаних. Вплив електрозварювальної техніки викликав збільшене формування струпу, який реєстрували на 7-му добу (рис. 4.2.23), проте у наступний термін відбулось його відторгнення. Регенерація епітелію відбувалася досить активно. Встановлено закриття ранового дефекту новоутвореним шаром епідермісу.



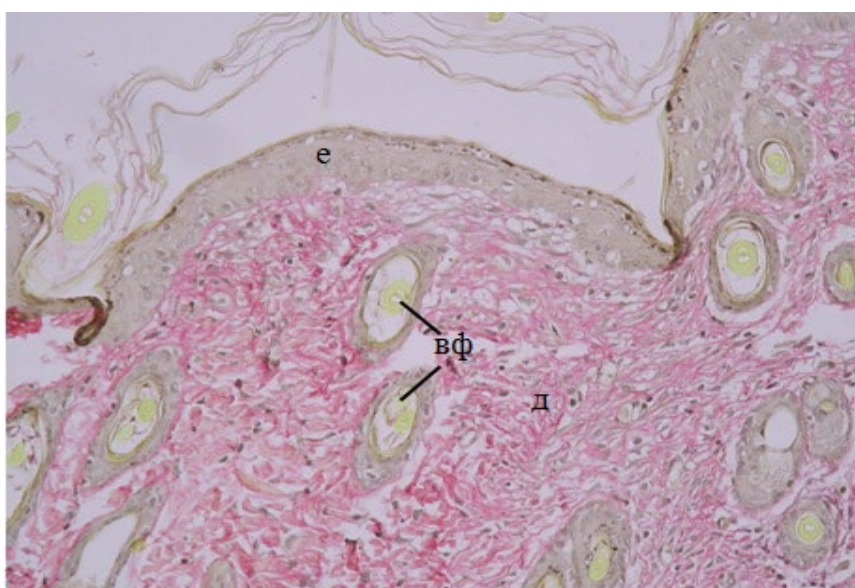
Рис. 4.2.23. Шкіра щурів групи 4. Термін спостереження 7 діб. Примітка: е – епідерміс; д – дерма; с – струп; гр – грануляційна тканина; м – м’язова тканина; вф – волосяний фолікул. Червоний сіріус, пікринова кислота, гематоксилін Вейгерта, об. 10, ок. 10

В епітеліальному пласті відмічено ознаки диференціації на морфофункціональні шари (рис. 4.2.24). Чітко прослідковувався базальний та роговий, а між ними суцільний пласт поліморфних клітин, серед яких зустрічалися клітини з цитоплазматичною гранулярністю. Шар епідермісу у ділянці дефекту мав неоднорідну товщину, епітеліальні “тяжі” інтегрувалися

з деякими похідними шкіри у дермі. Результати морфометрії показали статистично значуще більшу товщину майже в 1,9 рази ($P < 0,05$), а на 14 добу в 1,8 рази ($P < 0,05$).



а



б

Рис. 4.2.24. Шкіра щурів групи 4. Термін спостереження 7 діб.
Примітка: а – ділянка дефекту шкіри і регенерації епідермісу; б – перифокальна ділянка неушкодженого епідермісу; е – епідерміс; д – дерма; вф – волосяний фолікул. Червоний сіріус, пікринова кислота, гематоксилін Вейгерта, об. 20, ок. 10

Цей показник на 14 добу був більшим за значення у 1 і 2 групі ($P < 0,05$). Значення дисперсії величин на 7 добу було істотно меншим від груп порівняння, але на 14 добу дисперсія зростала. Це вказує на те, що на 7 добу динаміка реепітелізації була досить однорідною, а у наступний період неоднорідність відновлення епідермісу може бути пов'язана з іншими факторами, які не мають безпосереднього зв'язку з дією електрозварювання.

Під шаром регенованого епідермісу реєстрували активні відновні процеси у СТ дерми. У дермі реєстрували відносно збереження похідних шкіри, особливо сальних залоз. Також виявлено часткове збереження гіподерми (окремі осередки жирової тканини реєстрували перифокально ділянки дефекту), але м'язова тканина під дефектом також зазнала атрофічних змін (зменшення діаметру та щільності м'язових волокон). Грануляційна тканина досягала рівня субдермальної м'язової тканини (рис. 4.2.25). Вона характеризувалася досить щільною організацією новоутворених КВ і дифузним розташуванням фіброblastів (рис. 4.2.26, 4.2.27).

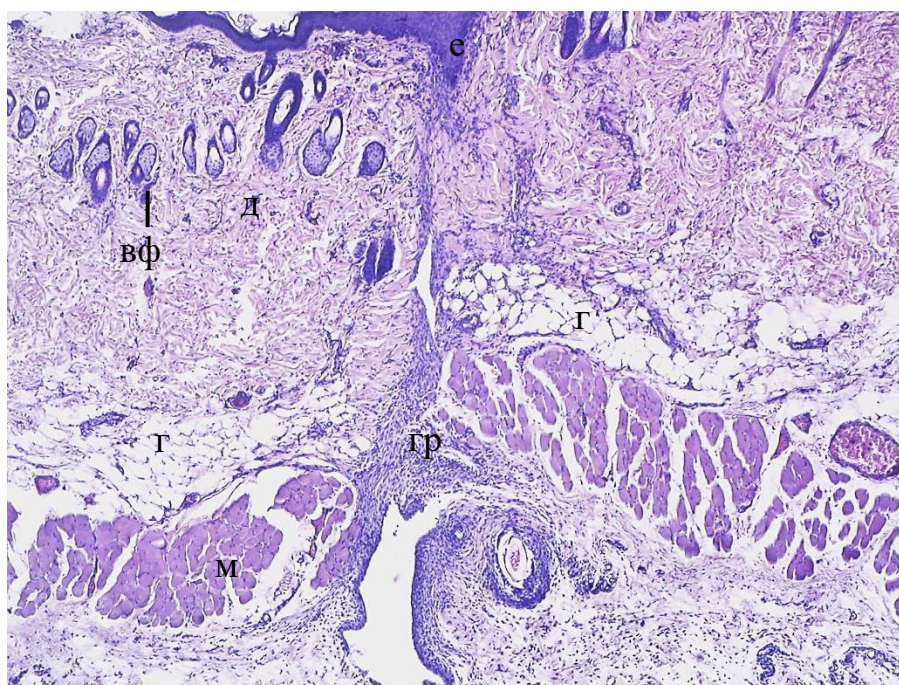


Рис. 4.2.25. Шкіра щурів групи 4. Термін спостереження 7 діб.
Примітка: е – епідерміс; д – дерма; дф – дефект шкіри (струп); гр –

грануляційна тканина; м – м'язова тканина; вф – волосяний фолікул.
Гематоксилін-еозин, об. 4, ок. 10

Результати морфометрії не показали суттєвої різниці ширини цієї ділянки порівняно з іншими дослідними групами (табл. 4.2.2). При цьому глибина грануляційної тканини на 7 добу спостереження була у межах статистичної похибки груп з вузловим та внутрішньошкірним швом, а на 14 добу була більшою від першого способу та меншою від другого ($P < 0,05$) (табл. 4.2.3). Дисперсія значень на 7 добу була найменшою між усіма групами порівняння, а на 14 добу збільшилася та залишалася у межах значень груп порівняння.

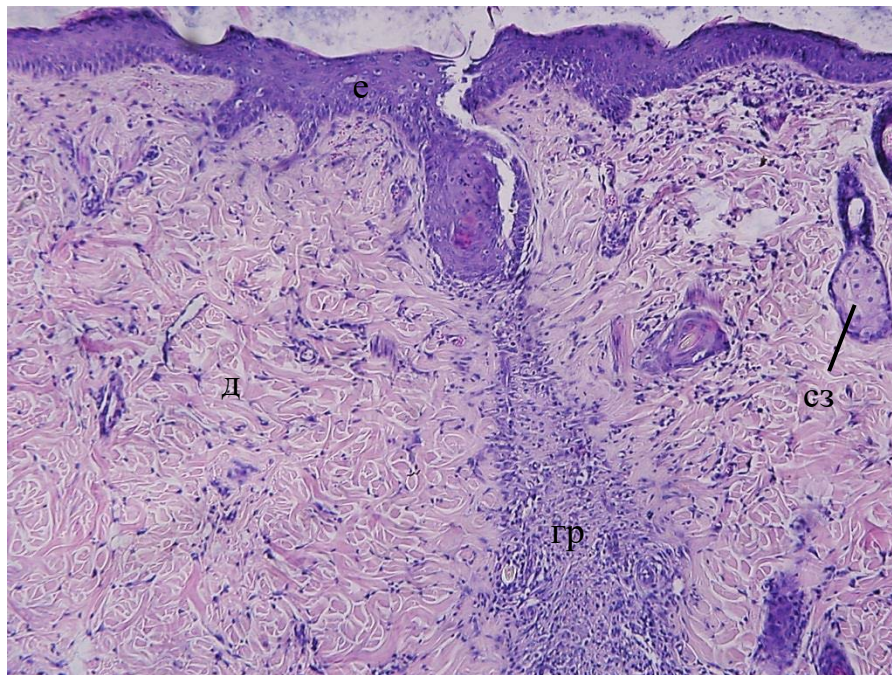


Рис. 4.2.26. Шкіра щурів групи 4. Термін спостереження 14 діб.
Примітка: е – епідерміс; д – дерма; гр – грануляційна тканина; сз – сальна залоза. Гематоксилін-еозин, об. 10, ок. 10

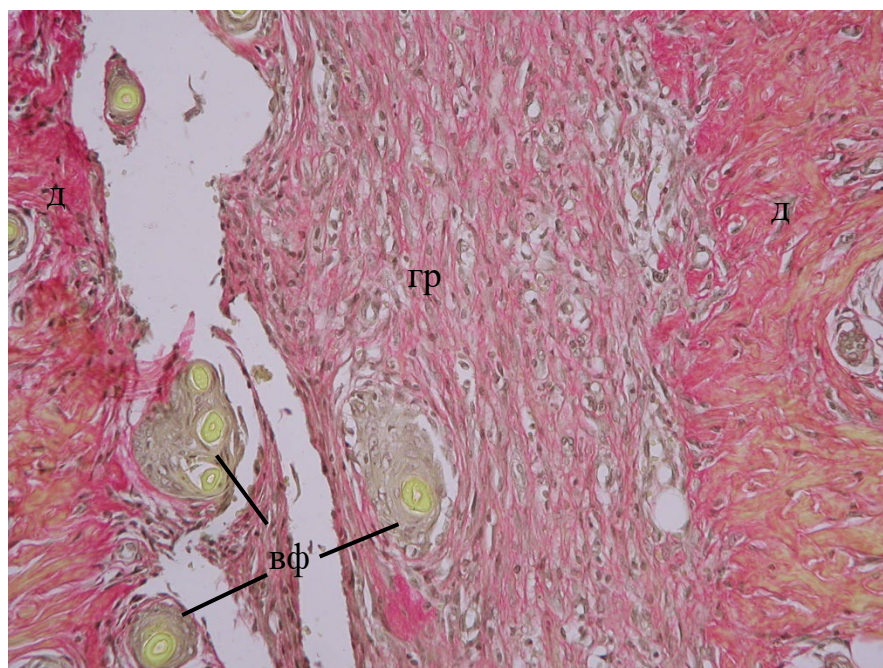


Рис. 4.2.27. Шкіра щурів групи 4. Поява тонких колагенових волокон у грануляційній тканині. Термін спостереження 14 діб. Примітка: д – дерма; гр – грануляційна тканина; вф – волосяний фолікул. Червоний сіріус, пікринова кислота, гематоксилін Вейгерта, 20, ок. 10

Тобто, метод електрозварювання м'яких тканин дозволив досягти такого рівня з'єднання країв рани, що створило у пошкодженій шкірі необхідні умови для забезпечення однорідного відновного процесу. Збільшення морфометричних показників епідермісу на 7 добу пояснюється активною післятравматичною реепітелізацією ділянки дефекту та відновленням (збільшенням) зернистого шару епідермісу. Ступінь розвитку грануляційної тканини та її клітинна щільність на 7-му добу була меншою у порівнянні з іншими дослідними групами (статистично значуща різниця щодо групи 2), а на 14-ту різниці не встановлено.

Проте, як і в інших групах, особливо у групі 2, після застосування електрозварювання також було встановлено пошкодження субдермальної м'язової тканини, її локальну атрофію або некроз із заміщенням СТ.

Таким чином, на основі результатів гістологічного дослідження можна зробити заключення про подібність морфофункціональних особливостей відновного процесу у шкірі дослідних щурів за різних способів закриття операційних ран. У динаміці відбувалася реепітелізація ділянки пошкодження та розвиток грануляційної тканини у дермі. Структурні зміни у дермі позначалися на стані відновлення шарів шкіри. Так, при виконанні внутрішньошкірного шва збільшувався обсяг дефекту дерми та додатково можлива запальна реакція з появою клітинного детриту, його інкапсуляцією, що є підґрунтям збільшення рубцевої СТ та пошкодження субдермальної м'язової тканини.

Найменший негативний вплив на м'язову тканину здійснював вузловий шов. Збереження похідних шкіри у дермі, зокрема волосяних фолікулів, є потенційним джерелом регенерації епідермісу. Про це зазначають інші автори [91].

Застосування електрозварювання у меншій мірі позначилося на реепітелізації та розвитку грануляційної тканини у ділянці дефекту дерми на 7-му добу, сприяючи швидкому відновленню епідермісу, але на 14-ту добу істотної різниці у дермі не виявлено. Кількісна складова розвитку грануляційної тканини характеризувалася значною дисперсією. Ця статистична міра не дає можливості встановити кращий, або гірший результат відновлення структурних утворень шкіри, але дозволила виявити однорідність або гетерогенність цих процесів у межах дослідних груп. У цьому контексті найбільш однорідні зміни встановлено при виконанні вузлового шва, потім метод електрозварювання, а найбільш неоднорідними виявились результати, одержані у групі з клейовим з'єднанням країв рани. Останнє пояснюється тим, що на ефективність застосування шкірного клею могли вплинути ряд інших чинників, наприклад, міцність фіксації на рановому дефекті.

Динаміка змін грануляційної тканини була пов'язана з її ремоделюванням і заміщенням РТ. Остання містить велику кількість

колагену у позаклітинному матриксі. Рівень колагеногенезу очевидно пов'язаний з біомеханічною міцністю ділянки регенерації шкіри. Зважаючи на це, наступним завданням було дослідити щільність колагену у цих ділянках і порівняти одержані дані з результатами міцності з'єднання рани.

4.3. Дослідження процесів розвитку рубцевої тканини у дермі після її пошкодження і закриття рани

У всіх досліджених зразках пошкодженої шкіри у дермі встановлено утворення грануляційної тканини з ознаками формування сполучнотканинного рубця. Мікроскопічно відмічено тенденцію до збільшення щільності КВ між 7 та 14 добою спостереження. Новоутворені КВ структурно відрізнялися від колагену неушкодженої шкіри. У ділянці пошкодження та регенерації відбувалося накопичення тонких волокон колагену, вони були неупорядковано (хаотично) орієнтовані в ділянках рубцювання (рис. 4.3.1, б). З метою диференційного аналізу змін щільності СТ у процесі загоєння ранового дефекту було проведено порівняння якісних і кількісних змін колагену гістохімічних методів, а саме шляхом забарвлення червоним сіріусом і напівавтоматичним вимірюванням оптичної щільності сіріус-позитивного забарвлення регіонів колагену (червоний) у зображеннях. Детекція колагену в гістологічних зрізах та його кількісна оцінка за допомогою морфометричного аналізу зображень і статистичної оцінки є важливими (стандартними) сучасними процедурами для оцінки локалізації колагену та розподілу СТ у зразках тканин [88].

У контрольній групі тварин, тобто інтактній, розподіл КВ у дермі шкіри був рівномірним, дифузним, орієнтація різнонаправлена з наявністю міжклітинного простору (рис. 4.3.1, а).

У дослідних групах з різними способами відтворення шва якісно виявлено колаген у перифокальній ділянці та у меншій мірі у грануляційній тканині (рис. 4.3.2). Щільність колагену у перифокальних регіонах при візуальному аналізі була зменшена, товщина КВ також менша, хоча в деяких ділянках тонкі волокна досить щільно орієнтовані радіально від грануляційної тканини. Гістохімічне забарвлення дозволило чітко візуалізувати КВ у всіх досліджених зразках, які виглядали як чітко окреслені, червонозабарвлені фібрилярні елементи, що виділялися з

неколагенових компонентів, забарвлених жовтим кольором (позитивні регіони щодо пікринової кислоти).

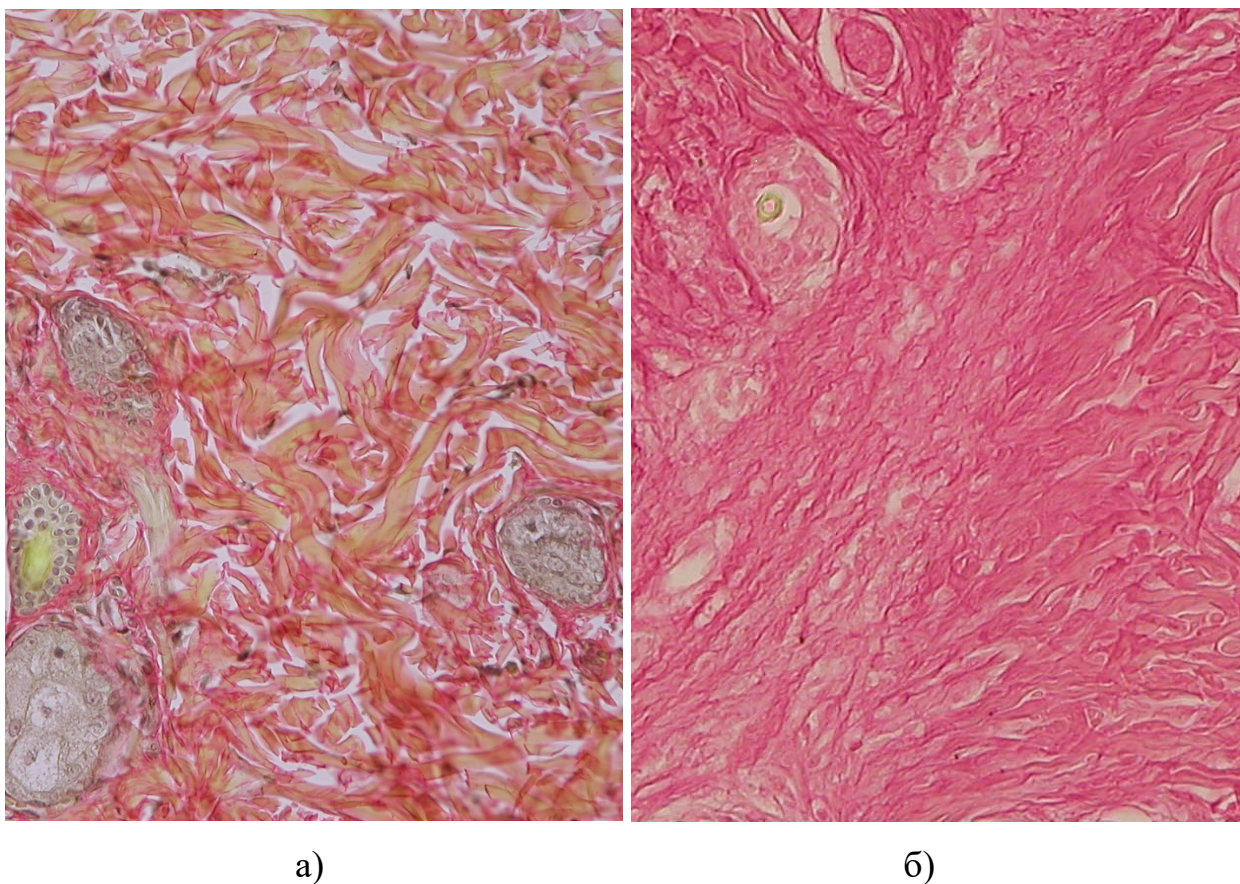


Рис. 4.3.1. Морфологічна організація колагенових волокон у дермі неушкодженої (зліва) та пошкодженої (справа) шкіри. Пошкоджена шкіра характеризується утворенням тонких кластерів колагенових волокон відносно однорідної щільності. Гістохімічне забарвлення колагену: червоний сіріус, пікринова кислота, гематоксилін Вейгерта. Об. 20, ок. 10.

Результати, отримані при морфометричному вимірюванні позитивно забарвлених регіонів на рівні пошкодження та розвитку грануляційної тканини, а також у перифокальній ділянці показали схожу чутливість реакції та відносну щільність виявлення КВ, яка добре відрізнялася від неколагенових структур на всій товщині шкіри (епідерміс, похідні шкіри – волосяні фолікули, сальні залози).

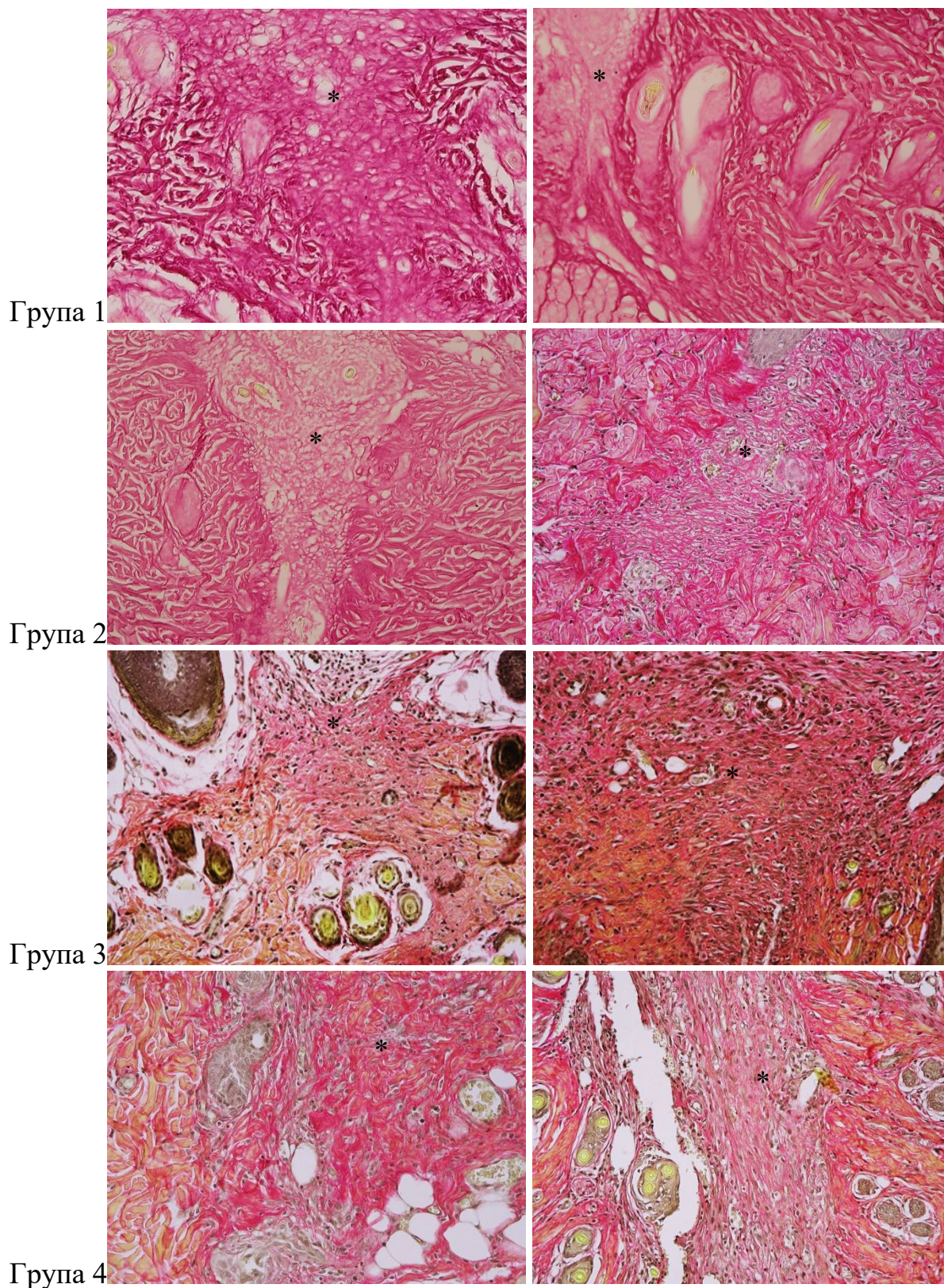


Рис. 4.3.2. Ділянка дерми щурів на рівні рубця (*). Примітка: мікрофото зліва – 7 доба; мікрофото справа – 14 доба. Гістохімічне забарвлення колагену Червоний сіріус, пікринова кислота, гематоксилін Вейгерта. Об. 10, ок. 10

Колагеногенез спостерігався, головним чином, по контуру ділянки грануляційної тканини, яка в свою чергу є похідною проліферуючою клітинною масою епідерміса та частково дерми. На 14 добу у грануляційній тканині спостерігали появу тонких КВ. На основі кількісного вимірювання щільності позитивно забарвлених регіонів, було виявлено результати, які наведено на рис. 4.3.3.

У групі 1 встановлено істотно більшу щільність регіонів з колагеном на 14 добу порівняно з 7 добою. У перифокальній ділянці ці зміни не були статистично значущими (значення щільності колагену у межах статистичної похибки обох термінів порівняння). В регенеруючій тканині дерми відмічено більш виражену тенденцію до збільшення показника ($P=0,09$). Якщо на 7 добу щільність колагену була меншою від контрольних значень (на 22,1%, $P=0,05$), то на 14 добу його щільність досягла рівня, який був характерний для інтактної дерми.

У групі 2 щільність колагену в двох досліджуваних ділянках була досить гетерогенною. Відмінності між термінами спостереження не були статистично достовірними. Як і у групі 1, на 7 добу також встановлено меншу щільність колагену у перифокальній ділянці щодо контрольних значень (на 27,1%, $P=0,04$). Одержані результати можна пояснити розвитком процесів, які пов'язані з ремоделюванням СТ та набряком інтерстиційного простору у дермі після застосування шовного матеріалу.

У групі 3 результати оцінки щільності колагену у перифокальній ділянці статистично значущої різниці відносно контрольної групи не мали, тобто щільність волокнистих елементів у СТ наблизилася до стану інтактної тканини. Разом з тим, морфологічні особливості архітекtonіки КВ у грануляційній тканині полягали у накопиченні тонких волокон порівняно до товстих кластерів в оточуючій дермі.

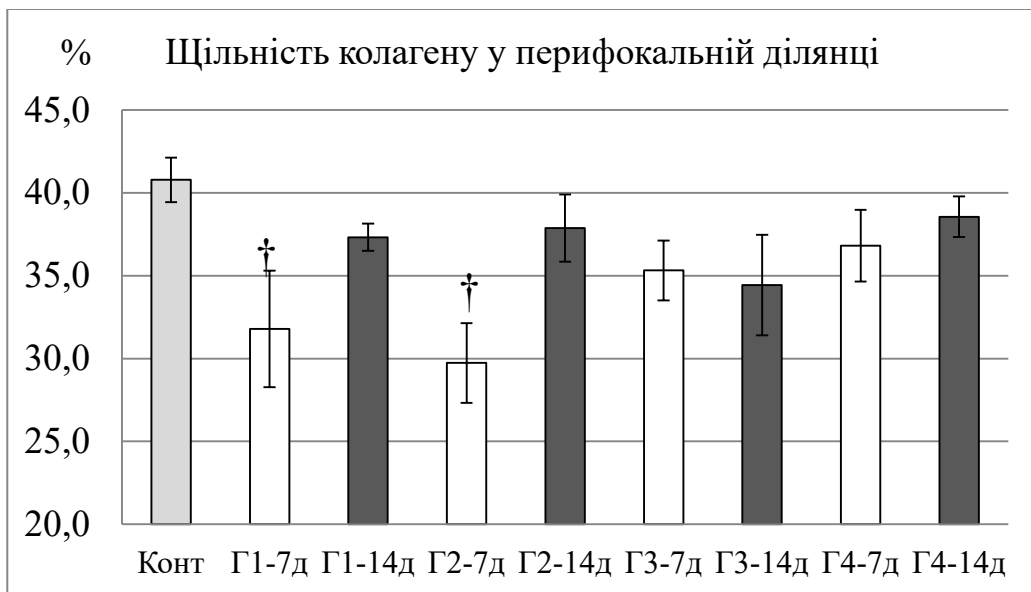


Рис. 4.3.3. Результати кількісного вимірювання щільності колагену у дермі на рівні пошкодження з розвитком РТ та у перифокальній ділянці. Дані презентують % колагену у площі досліджених регіонів ($M \pm m$). Примітка: † - $P < 0,05$ щодо контролю; * - $P < 0,05$ щодо групи 1 (у межах одного терміну спостереження)

У групі 4 результати оцінки щільності колагену були подібними до групи 3. На 7 та 14 добу щільність колагену у перифокальній дермі не відрізнявся від контрольних показників. У РТ, яка формувалася у ділянках

грануляційної тканини значення показник на 7 добу характеризувалися значною дисперсією, але теж не мали статистично значущої різниці щодо контрольного показника.

Таким чином, на основі результатів гістологічних і гістохімічних досліджень можна зробити заключення про те, що закриття ранового дефекту шкіри шовним матеріалом стимулює колагеногенез у грануляційній тканині на 14 добу у більшій мірі, ніж шкірний клей та електрозварювання тканин. Перифокальна ділянка СТ дерми не зазнала значного пошкодження після моделювання ран та впливу досліджуваних способів закриття рани. При цьому найбільш значущу різницю щільності колагену між термінами спостереження встановлено після вузлового та внутрішньошкірного шва. Однорідність СТ дерми навколо відтвореної рани шкіри у групі 3 та 4 може вказувати на тенденцією до швидшого розвитку СТ дерми та обмеження колагеногенезу грануляційною тканиною у цих групах.

Позаклітинний матрикс СТ містить не тільки великі волокнисті білки, такі як колаген, а також аморфний компонент, який включає протеоглікани та глікозаміноглікани. Глікозаміноглікани – це група великих гідрофільних молекул, що складаються з моносахаридних одиниць, що повторюються, таких як глікозамін і глюкуронова кислота. При пошкодженні глікозаміноглікани утворюють гелеподібну субстанцію та відіграють важливу роль у процесах загоєння ран, оскільки вони забезпечують формування грануляційної тканини, яка заповнює дефекти в шкірі, сприяючи її регенерації [64].

Відомо про вікові зміни синтезу глікозаміногліканів у шкірі і те, що фібробласти плода експресують більше рецепторів до гіалуронової кислоти [55]. Недостатня кількість або порушення структури глікозаміногліканів може уповільнити процес загоєння ран, що може призводити до більш тривалого часу відновлення. У цьому контексті було досліджено морфологічні прояви змін синтезу глікозаміногліканів у шкірі після пошкодження. Рис. 4.3.4 демонструє мікрофотографії, на яких зафіксовано

збільшення синтезу глікозаміногліканів у ділянках грануляційної тканини та рубцювання. На рис. 4.3.5 показано результати оцінки індексу вмісту глікозаміногліканів, який був розрахований як співвідношення рівня позитивної гістохімічної реакції у грануляційній тканині до рівня показника перифокальної тканини.

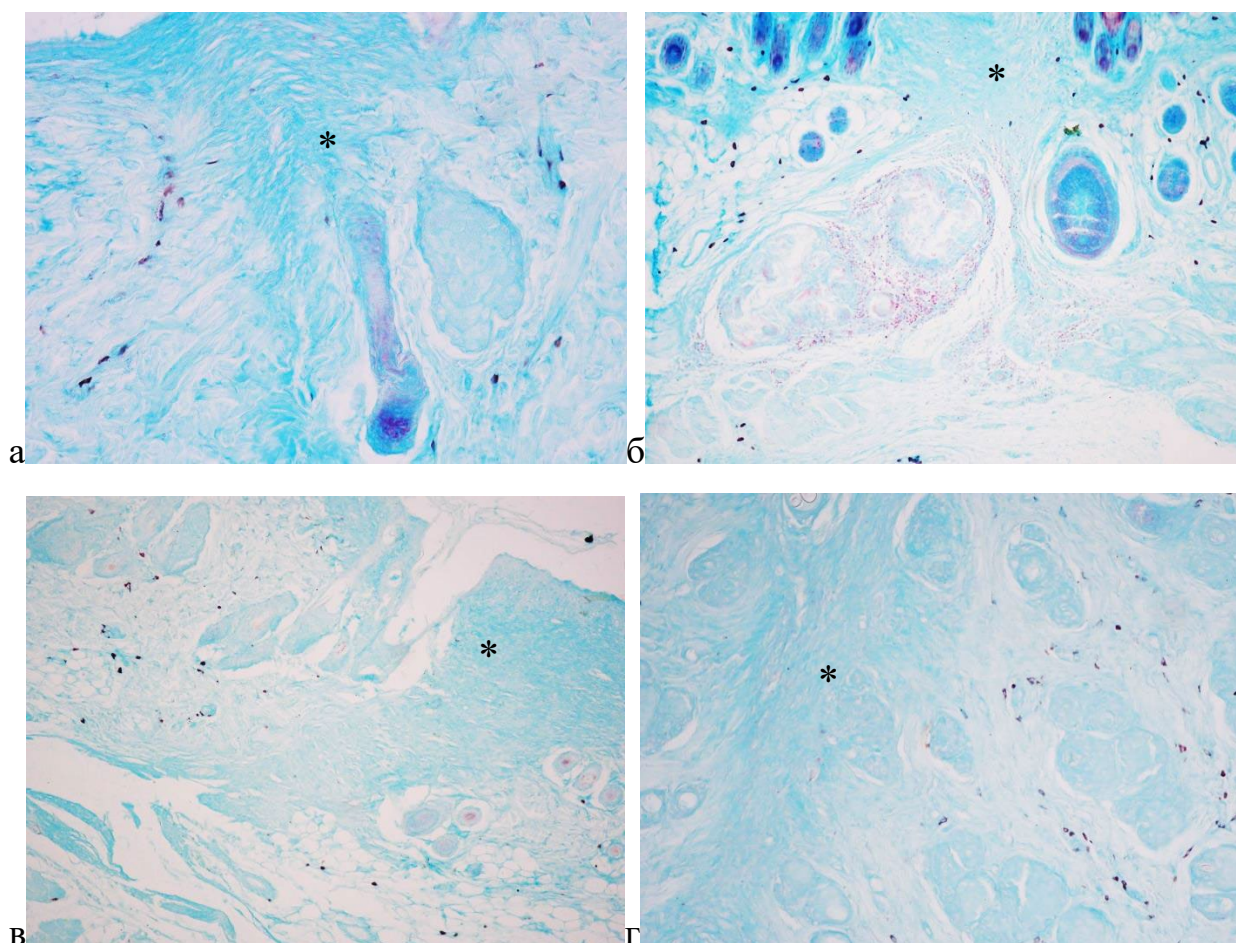


Рис. 4.3.4. Гістохімічне виявлення тотальних глікозаміногліканів у регенеруючій сполучній тканині дерми (*). Після пошкодження збільшився вміст глікозаміногліканів. Примітка: а – група 1, 14 доба; б – група 3, 7 доба; в – група 4, 7 доба; г – група 4, 14 доба. Альціановий синій, рН 2,5

Результати показали, що розподіл глікозаміногліканів у дермі мали пряму залежність від щільності тканини. Встановлено істотне збільшення щільності ділянок з позитивною гістохімічною реакцією щодо

глікозаміногліканів на місці розвитку грануляційної тканини. Крім того, їх кількість (оптична щільність) у тонких і “ніжних” рубцях істотно не зростала. Денситометричний аналіз показав тенденцію до збільшення синтезу цього класу молекул у групі 1 на 14 добу щодо 7 доби (в середньому на 19,2%, $P < 0,05$). У групі 2, 3 і 4 рівень глікозаміногліканів був меншим порівняно до групи 1 на 14 добу (в середньому на 15,9% і 29,1% і 13,7% відповідно, $P < 0,05$). Загалом, результати, описані вище, вказують на те, що ушкоджена дерма демонструє вищі рівні глікозаміногліканів порівняно з інтактною або перифокальною СТ (показник перифокальної ділянки оцінюється як 1,0).

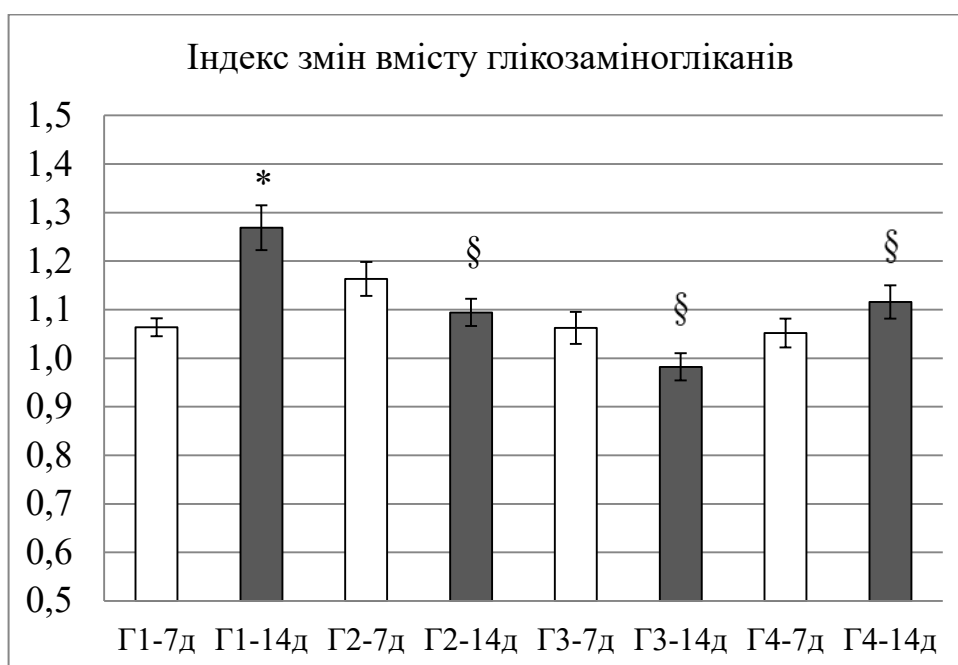


Рис. 4.3.5. Результати кількісного вимірювання співвідношення вмісту тотальних глікозаміногліканів у грануляційній тканині і перифокальній дермі ($M \pm m$). Примітка: * - $P < 0,05$ щодо групи 1 на 7 добу; § - $P < 0,05$ щодо групи 1 на 14 добу

Важливим структурним показником відновлення травматично пошкоджених тканин шкіри є щільність судинної сітки. У шкірі кровоносні судини наявні у дермі та гіподермі, а епідерміс трофічно забезпечується

судинами дерми. Було виявлено, що у інтактній дермі мікросудини формують відносно рідку сітку з судин малого калібру (гемокапіляри, артеріоли та венули) у шарі дерми, який контактує з епідермісом (сосочковий шар), а у більш глибоких шарах дерми діаметр судин більший, реєструються артерії та вени. Тобто судинна архітектоніка характеризувалася зменшенням калібру судин від гіподерми до межі з епідермісом (шар дерми у шкірі щурів, який можна класифікують як сосочковий) [119]. У пошкодженій дермі встановлено ангиогенез у ділянках розвитку грануляційної тканини та рубцювання. До новоутвореної СТ проростали новоутворені мікросудини різного калібру, реєстрували як гемокапіляри, так і дрібні артерії та вени. Відмічено переважання кількості гемокапілярів над іншими типами кровоносних судин. Судинна сітка характеризувалася значною гетерогенністю щільності мікросудин і напрямом проростання судин.

Реєстрували судини, які регенерували вздовж осі розрізу шкіри, тобто від гіподерми або глибоких ділянок дерми до епідермісу. Судини були звивисті, як у інтактній дермі, тому у проекції гістологічного зрізу виявлено судини у різних проекціях перерізу – повздовжній, поперечний, косо-повздовжній. Зважаючи на ці морфологічні особливості мікросудин, було досліджено питому щільність судин замість лінійної морфометрії окремих судин (як частка площі, яку складає судина у площі регіону, який цікавить, ROI).

Результати морфометрії з статистичним аналізом наведено на рис. 4.3.6. Встановлено, що у групі 1 та 2 питома щільність судин у ділянках з грануляційною тканиною і рубцюванням достовірно зросла від значень, які були одержані в інтактній дермі контрольної групи щурів майже у 3,1 і 3,5 рази ($P < 0,05$), а на 14 добу була більшою в середньому у 2,6 і 3,1 рази ($P < 0,05$). Не було виявлено статистично значущої різниці щільності судину між групами 1 та 2 (на 7 та 14 добу спостереження). У групі 3 показник був більшим від контрольних значень у 1,7 і 1,9 рази, але різниця не досягала рівня статистично значущої. У групі 4 встановлено подібну картину, а саме

тенденцію збільшення щільності судин у 1,8 і 1,7 рази. Таким чином, у групі 1 та 2 відбувався значно інтенсивніший ангиогенез, порівняно до змін у групі 3 і 4. Це можна пояснити тим, що виконання вузлового і внутрішньошкірного шва є самостійним і додатковим травмуючим фактором для дерми шкіри, що стимулювало репаративне відновлення СТ та активацію ангиогенезу, як однієї із складових цього типу тканини.



Рис. 4.3.6. Питома щільність кровоносних судин у грануляційній тканині ($M \pm m$). Примітка: † - $P < 0,05$ щодо контролю; * - $P < 0,05$ щодо групи 1; § - $P < 0,05$ щодо групи 2 (у межах одного терміну спостереження)

В заключення до цього, було проведено кореляційний аналіз між результатами динамометрії та морфологічним показником, який можна асоціювати з міцністю дерми. У цьому контексті таким показником було обрано щільність колагену в РТ, оскільки він вираховувався як питома кількість колагену у регіонах, які оцінено як значущі для робочої гіпотези (ROI).

Відомо, що білки позаклітинного матриксу (колаген та еластин) визначають міцність, еластичність та пружність шкіри, особливо з віком [99].

Кореляція між розтягуванням шкіри та щільністю колагену досить сильна та важлива для розуміння біомеханічних характеристик шкіри, зокрема у ділянках шкіри, які постійно піддаються механічному навантаженню. Гіпотетично, чим вище щільність колагену, тим більш пружна і менш схильна до розтягування шкіра. Травматичні фактори можуть вплинути на щільність колагену, що позначиться на втраті пружності шкіри. У нашому дослідженні це важливо з огляду на те, що з'єднання країв рани шовним матеріалом збільшувало розвиток РТ.

Висновки зв'язку між стійкістю шкіри до напруження та розтягу і щільністю грануляційної або РТ коректно робити з поправкою на наявність і інших факторів, таких як розмір рани у дермі (наприклад, глибина) або наявністю запалення, яке як правило стимулює ангиогенез на розвиток СТ для обмеження імунної реакції. Розраховали рангову кореляцію та побудували графіки лінійної залежності між питомою щільністю колагену у ділянках РТ дерми і показником динамометрії, щоб проілюструвати можливу кореляцію між розтягуванням шкіри (спроможності шва) та щільністю колагену.

На рис. 4.3.7 представлені графіки лінійної кореляції за Спірменом. Загальна тенденція виявилася позитивною, тобто висока щільність колагену зазвичай співвідносилися з більшою міцністю рубцевої тканини у динамометричному вимірюванні. У всіх групах на 7 добу спостереження, крім групи 3, відмічено тенденцію, яка не була статистично значущою. На 14 добу у групі 1 та 4 залежність була достовірною та сильною ($Rho=0,89$ і $Rho=0,83$, при $p<0,05$), а у групі 2 виражена тенденція ($Rho=0,78$, $p=0,07$). У групі 3 тенденція була значно слабшою ($Rho=0,49$, $p=0,33$). Слід звернути увагу, що для більшої достовірності такого дослідження раціонально одержати більшу вибірку даних, що дає можливість підтвердити статистичну значущість кореляції між функціональним показником і показником морфологічних перебудов у шкірі.

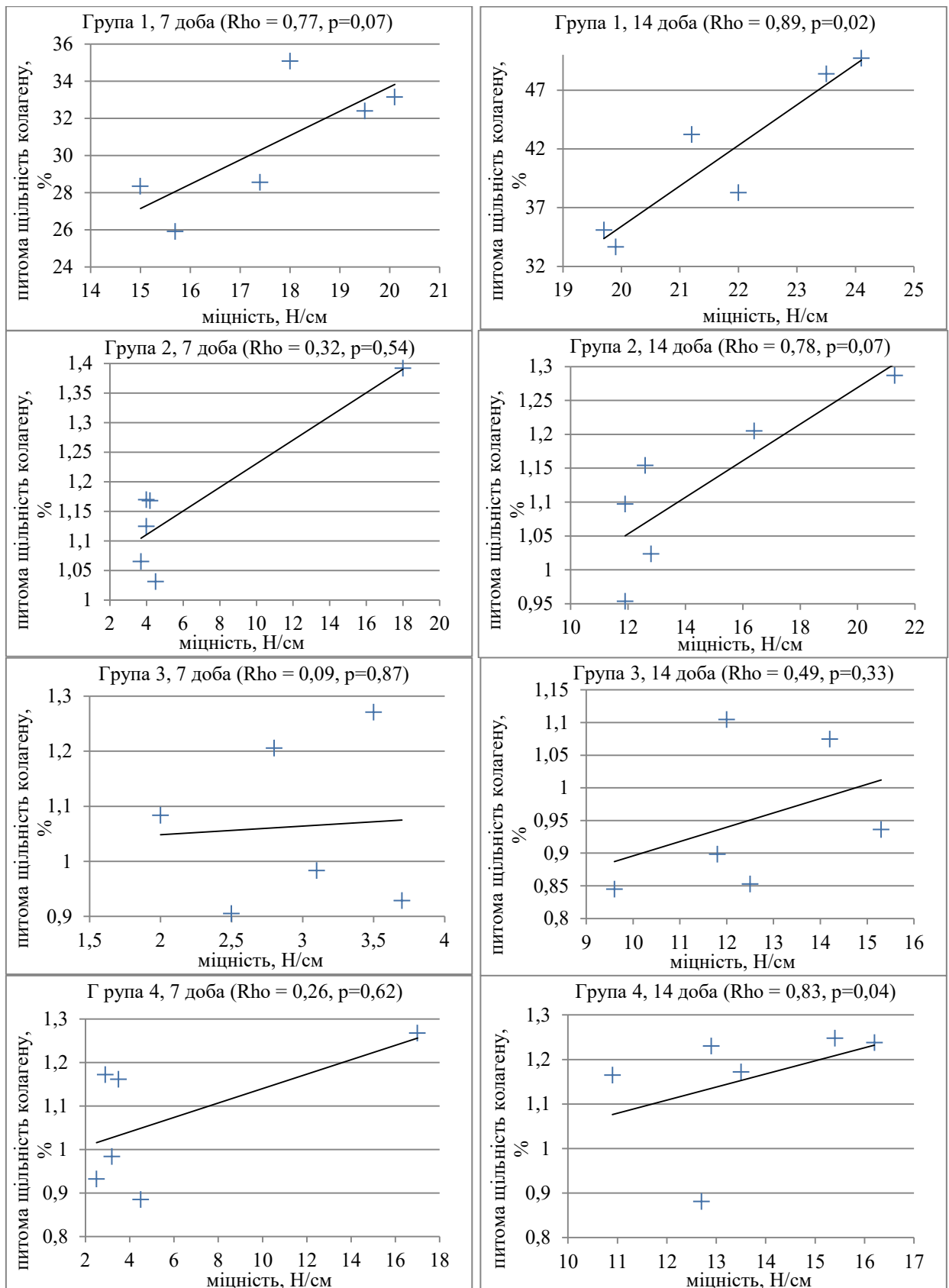


Рис. 4.3.7. Лінійна кореляція між питомою щільністю колагену у рубцевій тканині шкіри і міцністю ранового дефекту

Заключення до розділу: таким чином, розвиток РТ у ділянці різаної рани шкіри у щурів характеризувався утворенням грануляційної тканини і колагеногенезом. Позаклітинний матрикс новоутвореної СТ містив колагенові волокна, які за товщиною та розподілом суттєво відрізнялися морфологічно від інтактної шкіри. Товщина КВ і загальна їх оптична щільність не обов'язково корелювалася. Новоутворені тонкі тяжі колагену можуть повністю заповнювати травматичний дефект і, незважаючи на значно меншу їх товщину, щільність цього регіону дерми може наблизитися до перифокальної тканини або навіть бути у межах статистичної похибки відносно інтактної шкіри.

Виявлено суттєву різницю між групами порівняння відносно синтезу компонентів позаклітинного матриксу в СТ дерми. Так, на 14 добу відбувалося прогресуюче накопичення колагену та глікозаміногліканів у групі 1, тоді як після застосування електрозварювання шкіри щурів, навпаки, збільшилася продукція глікозаміногліканів та не залежала від темпу утворення колагену. У випадках застосування вузлових та внутрішньошкірних швів встановлено істотне та стрімке збільшення щільності колагену у перифокальній СТ дерми порівняно до клейового з'єднання країв шкіри та після електрозварювання. Передбачається, що незначне зменшення щільності колагену навколо шовного матеріалу може бути пов'язано з розвитком набряку або інших факторів, які у цьому дослідженні не аналізували.

У цілому, гістологічні прояви відновного процесу в пошкодженій шкірі щурів були подібними за різних способів загоєння рани. У динаміці відбувалася реепітелізація ділянки пошкодження та розвиток грануляційної тканини у дермі. Інтенсивність її розвитку була більшою у групах з вузловими і внутрішньошкірними швами. Після внутрішньошкірного шва збільшувався обсяг дефекту дерми та додатково можлива запальна реакція з появою клітинного детриту, що збільшує розвиток рубцевої СТ.

Встановлено зв'язок пошкодження субдермальної м'язової тканини з глибиною розвитку грануляційної тканини та рубця. Ці показники мали пряму залежність.

Після застосування методу електрозварювання на 14-му добу відновні процеси у епідермісі характеризувалися збільшенням реепітелізації та розвитку грануляційної тканини у ділянці операційної рани порівняно з вузловим швом і шкірним клеєм. Збереження похідних шкіри у дермі, зокрема волосяних фолікулів, є потенційним джерелом регенерації епідермісу.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчення процесу загоєння ран та ефективність закриття рани шовним матеріалом або іншими методами має велику актуальність і практичну значущість для медицини. Розуміння того, як різні типи закриття рани впливають на загоєння ран, допоможе лікарям вибрати найкращий метод хірургічного лікування для конкретної категорії хворих і типу ран. Це потенційно може скоротити час загоєння, зменшити ризик інфекцій та інших ускладнень.

Шовний матеріал і техніка шва є самостійним питанням у хірургії. Описано значну кількість фактологічних матеріалів, які ґрунтуються на клінічних спостереженнях та експериментальних результатах, про переваги та недоліки різних шовних матеріалів (моно- та поліфіламенти), але тканинні реакції навколо швів досі досліджуються. Порівняння багатьох з них вже дало результати, які впроваджено у клінічну практику. Разом з тим, не зупиняється пошук нових, більш простих, але одночасно менш травматичних матеріалів для хірургії рани. Аналіз особливостей загоєння ран, динаміка та реакції тканин на різні матеріали, які використовують для закриття операційних ран допоможе визначити, які саме способи, засоби та техніки є найбільш ефективними в різних ситуаціях. Наприклад, не всі ділянки шкіри мають один рівень навантаження та механічного натягу, тому при виборі підходу до хірургічного лікування ран слід враховувати топографічні, морфологічні та інші особливості різних ділянок шкіри ЩЛД. Анатомічні ділянки шкіри, які зазнають великих навантажень потенційно мають вищий ризик неспроможності шва і тому потребують використання міцніших матеріалів і технік виконання шва.

Важливим питанням є естетична сторона загоєння. Вибір «правильного» типу шва допоможе мінімізувати надмірне утворення СТ

рубців і зберегти естетику травмованої ділянки. Розвиток нових технологій, створення біодеградуючих матеріалів, які допомагають нетравматично з'єднати краї рани, знизити больові відчуття та дискомфорт і, тим самим, уникнути додаткового травмуючого фактору у загоєнні ран у кінцевому рахунку може покращити результат лікування. Усе це в підсумку може бути основою для вдосконалення медичної практики та підвищення якості життя пацієнтів.

Незважаючи на значні успіхи у розвитку сучасної фармакології та методів хірургічного лікування ран випадкові та післяопераційні рани характеризуються утворенням рубців. Для встановлення залежності між рубцевими змінами та характером хірургічної патології було проведено ретроспективний аналіз історій хвороб пацієнтів клініки кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця за 2015-2019 роки і встановлено, що серед 2713 хворих, які були госпіталізовані, 1908 отримали хірургічне лікування з операційним доступом через шкіру, тобто у 70,32 % пацієнтів лікування завершилося формуванням рубця м'яких тканин ЩЛД. Основною причиною за цим показником є запальні процеси ЩЛД (39,4 % від загальної кількості пацієнтів). На другому місці група пацієнтів з новоутвореннями голови та ший – 20,23 %, наступна група хворих з травматичними пошкодженнями кісток та м'яких тканин ЩЛД – 10,39 %. Найнижчий відсоток пацієнтів у результаті лікування яких утворилися рубці шкіри – хворі з новоутвореннями кісток лицевого черепа (0,3 %).

Відсоток хворих, яким проводилося хірургічне лікування з доступом через ротову порожнину склав 25,4 %, 4,27 % пацієнтів отримали консервативне лікування без хірургічного втручання.

Розподіл хворих за статтю показав, що чоловіки отримували хірургічне лікування з операційним доступом через шкіру в більшій кількості випадків (60,53 %) ніж жінки (39,47 %).

Розподіл хворих за віком показав, що середній вік усіх пацієнтів, які отримали хірургічне лікування з оперативним доступом через шкіру, був доволі молодим та становив $39,97 \pm 15,27$ років. Найнижчий середній вік був у групі пацієнтів, які отримували хірургічне лікування з оперативним доступом через шкіру з приводу травматичних ушкоджень кісток лицевого черепу і становив $36,06 \pm 12,86$ років. Найвищим – середній вік пацієнтів, які звернулися з приводу наявності новоутворень м'яких тканин голови та шиї і складав $44,23 \pm 16,02$ роки.

Ретроспективний аналіз клінічних випадків показав, що відновні процеси шкіри, які викликані травматичним чинником, закономірно розвивалися з формуванням РТ. Динаміка утворення та особливості рубців у значній мірі залежать від способу (техніки) зашивання рани. Важливо відзначити, що тканинні реакції у шкірі та утворення сполучнотканинного рубця є складним процесом, на який можуть впливати різні фактори, в тому числі морфологічні особливості певної ділянки шкіри, наявність інфекції тощо. Передбачається, що спосіб хірургічного лікування може впливати на характеристики розвитку рубців.

У нашій експериментальній частині роботи було досліджено тканинні реакції на чотири техніки з'єднання травматично пошкодженої шкіри, а саме 2-х швів (вузлового і внутрішньошкірного), клейового з'єднання та шляхом електрозварювання. Ці методи мають принципово різні технічні особливості безпосереднього впливу на рановий процес, але залишалися не до кінця оцінені наслідки таких хірургічних маніпуляцій щодо закономірностей загоєння структурних елементів шкіри. Відомо багато про візуальні прояви загоєння ран після різних методів хірургічного лікування ран [44, 167]. Хірургічне лікування ран можливе шляхом закриття ранового дефекту вузловим або внутрішньошкірним швом. Розвиток РТ при накладанні вузлових швів може бути більшим, тоді як внутрішньошкірні шви часто залишають менш виражені рубці, так як шви розташовуються ближче до внутрішніх шарів шкіри.

Вузлові шви можуть утворювати нерівності та подразнення на поверхні шкіри, що може впливати на формування рубців. Внутрішньошкірні шви сприяють більш гладкому та естетичному загоєнню рани, а щільність РТ та рівень колагеногенезу може бути менш вираженими. Інфекційні ризики також нижчі.

Внутрішньошкірні шви знаходяться всередині рани, що може зменшити ризик інфекції та забезпечити більш швидке загоєння. Тоді як при вузлових швах, які розташовуються на поверхні шкіри, можуть виникати помітніші рубці через вплив факторів, таких як тертя, механічна напруга, додаткові місця вколу та виколу голки та інші. Деякі факти, які підтверджують цей погляд на проблему рубцеутворення, знайшли підтвердження у власній клінічній практиці та літературі. Хоча, у дослідженнях, які оцінювали загоєння ран, зашитих внутрішньошкірним швом, було виявлено, що зовнішній вигляд ран може погіршитися після першого післяопераційного місяця, можливо, через подразнення шкіри, спричинене шовним матеріалом [80].

Принципово іншим підходом у закритті ран є застосування клейового з'єднання країв шкіри, наприклад, клеєм на основі 2-октилціаноакрилату. Враховуючи малоінвазивну природу цього методу, рубці можуть бути менш вираженими та більш косметично прийнятними. Використання шкірного клею на основі 2-октилціаноакрилату мінімізує утворення рубців та стимулює відновлення шкіри з більш організованою структурою тканин. Шкірний клей дозволяє швидко закрити не великі рани та порізи, допомагає запобігти кровотечі та захищає рану від інфекцій [56].

Властивість клею запобігати інфікуванню рани може сприяти більш ефективному загоєнню та зменшенню ризику виникнення келоїдних рубців. Зазвичай клей розсмоктується за кілька тижнів, не створюючи додаткових умов для розвитку небажаних тканинних реакцій та формування дефектів. Також клей може пом'якшити механічну напругу на рані, оскільки він створює підтримуючий шар, який зменшує натяг на шкірі. Це може сприяти

більш рівномірному загоєнню та зменшити ризик утворення келоїдів або гіпертрофічних рубців. Косметичні результати загоєння рани кращі, проте важливо відзначити, що на характер утворення рубців впливають різні фактори. З іншого боку, існує ризик розвитку алергічного контактного дерматиту, який належить до реакції гіперчутливості IV типу. Таку реакцію тканин над лінією швів важко відрізнити від гострих запальних процесів, що може призвести до утрудненої диференційної діагностики та, відповідно, до складності визначення методики лікування [37].

Електрозварювання м'яких тканин є одним із сучасних засобів в арсеналі хірургічних методів. У ході цієї процедури електричний струм проходить через тканини та призводить до нагрівання білкових структур, що їх об'єднує та коагулює, утворюючи своєрідний "шов". Це відбувається швидко і може суттєво скоротити час у порівнянні з традиційними хірургічними методами зашивання рани. Електрокоагуляція одночасно коагулює судини, що може сприяти мінімізації кровотечі під час та після операції. Метод створює щільне з'єднання між краями рани, що допомагає запобіганню інфекції та сприяє більш швидкому загоєнню. Так як краї рани поєднуються за допомогою електричного струму, в деяких випадках зникає необхідність накладати зовнішні шви, і це може бути достатнім для забезпечення необхідного рівня біомеханічної міцності та пружності шкіри. Потенційно це зменшує ризик рубцювання і має більш косметично прийнятний результат у порівнянні з іншими методами закриття ран. Однак електрозварювання шкіри має певні обмеження та ризики. Неконтрольоване застосування електричного струму може призвести до опіків тканин. Як і з будь-яким хірургічним втручанням, результати можуть різнитися залежно від багатьох факторів, включаючи техніку та індивідуальні особливості пацієнта.

В заключення до вище зазначеного, кожен з методів хірургічного лікування ран має свої переваги та недоліки, і вибір методу зашивання слід здійснювати залежно від типу рани, локалізації, косметичних переваг і особистісних характеристик пацієнта, наприклад, генетичних факторів, віку

тощо. Наприклад, індивідуальна схильність до утворення рубців може бути обумовлена генетичними чинниками. У деяких випадках відзначається схильність до утворення гіпертрофічних рубців або келоїдів [120]. Зважаючи на вік, діти та молоді люди часто мають більш активні процеси регенерації та загоєння ран. Проте гістофізіологічні особливості регенерації шкіри мають певну загальну закономірність, яка наявна або підтверджується у репаративному відновленні шкіри після різних типів пошкодження [129].

Виділяють такі чинники, які впливають на розвиток рубців і щільність колагену: 1) глибина рани; 2) характер травматичного впливу; 3) наявність інфекції; 4) наявність запалення. При накладенні внутрішньошкірних швів відстань між краєм і центром рани є відносно фіксованою або відносно меншою. Це може зменшити коефіцієнт механічного навантаження на рану через розтягнення тканини, яке може спричинити утворення надмірної РТ [40].

СТ у нормі містить велику кількість КВ. Колаген є основним білком позаклітинного матриксу у дермі, який складає основні волокнисті структури СТ. Залежно від того, як формується та організовується колаген у рубці, щільність РТ може різнитися. Регенерація дерми завжди характеризується утворенням нового колагену у операційній рані. Це супроводжується розвитком грануляційної тканини, яка поступово заміщується на рубцеву. Але колаген є не єдиним молекулярним учасником відновного процесу. В основній речовині позаклітинного матриксу СТ наявні глікопротеїнові комплекси, як глікозаміноглікани, які разом з колагеном та еластином впливають на щільність і пружність дерми [40, 58].

Глікозаміноглікани відіграють важливу роль у процесі загоєння рани, та їх наявність може бути як збільшена, так і зменшена залежно від стадії загоєння та типу травми. Ця група глікопротеїнів бере участь у процесах міграції та проліферації клітин, а також в утворенні нової матриці, яка становить основу РТ. Важливо, що молекулярні та клітинні процеси, пов'язані з глікозаміногліканами в загоєнні рани, складні та залежать від

багатьох факторів. Зазвичай, у початкових стадіях загоєння, коли відбувається активне запалення, міграція та проліферація фібробластів у грануляційній тканині, її васкуляризація рівень глікозаміногліканів зростає [58]. Це пов'язано з їх участю в утворенні екстрацелюлярного матриксу та основної речовини СТ, яка підтримує структуру тканин у процесі загоєння.

З часом, по мірі ремоделювання регенератів, рівень глікозаміногліканів знижується. Рубець поступово зазнає змін у структурі та організації колагену, і це може вплинути на розподіл глікозаміногліканів. Важливо пам'ятати, що їх рівень є лише один із багатьох аспектів, який впливає на формування рубця. Передбачається, що різні методи закриття ран (вузлові шви, внутрішньошкірні шви, шкірний клей, електрозварювання тощо) можуть впливати на місцеві тканинні реакції та організацію КВ і глікозаміногліканів у рубці. Деякі методи можуть сприяти більш щільній організації колагену. Наприклад, збільшення кількості швів закономірно впливає на об'єм утвореного рубця. Запалення також може стимулювати більш інтенсивне утворення колагену, з метою утворення певної розмежувальної лінії між регенеруючою тканиною та вогнищем запалення. В цілому, щільність колагену в рубцях залежить від багатьох факторів, і немає однозначної відповіді, яким саме буде характер загоєння рани. Важливо враховувати, що техніка хірургічного відновлення шкіри може мати безпосередній вплив на ці процеси. Виявити ці впливи було одним із завдань експериментальної частини дисертаційної роботи [40, 58, 166].

З цією метою проведено дослідження на 48 лабораторних щурах, яким моделювали дефект шкіри розміром 1,5 см. Після цього виконували чотири техніки закриття ран – вузловий шов, внутрішньошкірний шов, склеювання ран шкірним клеєм на основі 2-октилціаноакрилату, застосовували електрозварювання шкіри. Фактологічні дані були отримані на основі динамометрії, гістологічних, гістохімічних і статистичних досліджень. В цьому контексті важливим є факт валідності експериментальної моделі, щоб

результати одержані на лабораторних тваринах могли бути вдало екстрапольовані на клінічні випадки.

Вивчення загоєння рани на цих моделях надало цінну інформацію про біологічні процеси, що відбуваються в організмі в процесі загоєння, та допомогло розробляти нові методи лікування, та виявити їх особливості або ускладнення. Так, шкіра гризунів і шкіра людини мають деякі схожі та відмінні характеристики, які можуть впливати на їхню здатність загоєння ран. В обох випадках шкіра має подібну морфологічну організацію: епідерміс, дерму та гіподерму. Проте товщина шкіри щурів значно менша (за власними даними 2,5-3,5 мм).

У шкірі гризунів значно більша щільність таких похідних шкіри як волосся (шерсть) та сальні залози. Це позначалося у більшій інтенсивності регенераційного процесу, так як епітеліальні похідні шкіри є джерелом стовбурових клітин та активно задіяні у реепітелізації шкіри. Але основні закономірності розвитку грануляційної тканини та формування рубця є подібними. Запальна реакція, яка є невід'ємним учасником пошкодження та відновлення шкіри, також має спільні риси, зокрема інфільтрація запальних клітин (нейтрофіли, клітини моноцитарного ряду) в місце ушкодження.

Рубці у дермі гризунів і людини можуть мати певні відмінності, пов'язані з біологічними особливостями кожного виду [110, 118, 166]. У гризунів рубці можуть мати менш організовану матрицю з новоутвореного колагену, що може робити їх менш помітними та менш жорсткими порівняно з рубцями шкіри людини. У людини можуть утворюватися келоїди, тоді як в експериментальних роботах келоїди у інтактних і генетично здорових лабораторних тварин не відзначалися. Вивчення загоєння рани на моделях гризунів та людини може дати можливість дослідити різні аспекти біологічних процесів, пов'язаних із регенерацією тканин.

За результатами експериментальних досліджень ми отримали порівняльні особливості регенерації дефекту шкіри після чотирьох способів закриття рани. Перший етап досліджень полягав у аналізі результатів

динамометрії. Цей метод дав можливість встановити порог сили, яка може бути причиною розриву шва шкіри [124]. Метод успішно застосовують у вивченні біомеханічних характеристик відновлених сухожилків після з'єднання швом [84].

У нашій роботі цей метод дав можливість отримати нові результати та докази можливості загоєння дефекту шкіри після різних методів з'єднання країв рани. Міцність шкіри після загоєння ран має свої особливості, пов'язані із біомеханікою, які залежать від структурних змін у тканинах і процесів ремоделювання новоутвореної дерми. Важливо розуміти, що шкіра після загоєння може мати змінені механічні властивості, і ці характеристики можуть відрізнятися залежно від типу рани, методи хірургічного лікування та індивідуальних особливостей організму [166]. Шкіра після загоєння може мати зменшену еластичність і пластичність у порівнянні з нормальною шкірою. Це пов'язано зі змінами структури колагену та інших компонентів СТ. На початку відновного процесу міцність рубця може бути менш високою порівняно з навколишньою нормальною шкірою. РТ має більш хаотичний розподіл КВ, що може знижувати її стійкість до механічних навантажень.

Рубець може мати меншу здатність до розтягування та більш високу схильність до розшарування у разі повторних травм або навантажень. Залежно від розташування рубця, він може впливати на рухливість (мобільність) і функціональність навколишніх тканин, особливо якщо рубець розташований на суглобах або інших рухомих ділянках, ділянках із значним механічним навантаженням. У таких ділянках рубці можуть бути більш схильними до повторних травм і навіть розшарування, особливо якщо структура РТ ослаблена. Всі зазначені особливості можуть бути використані для оцінки стану рубця та ефективності загоєння ран.

У власних експериментах ми встановили деякі біомеханічні відмінності у результатах загоєння ран. Так, на ранньому періоді відновлення сила натягу, яку слід надати для розриву шва була більшою у випадку застосування вузлового шва порівняно до внутрішньошкірним, шкірного

клею і електрозварюванням. Але вже на 14 добу після хірургічного втручання достовірної різниці між групами не виявлено. Такі результати можна пояснити тим, що у терміни між першим і другим тижнем відбулася інтенсифікація репаративної регенерації шкіри з утворенням РТ, яка не мала суттєвої біомеханічної різниці між групами порівняння. Результати кореляційного аналізу засвідчили зв'язок між міцністю з'єднання країв рани та питомою щільністю колагену у зразках дерми. Це було підтверджено результатами гістологічних досліджень ділянки регенерації шкіри.

У перший термін (на 7 добу) експерименту не спостерігали істотної різниці в зразках шкіри щодо виникнення запалення та інфільтрації запальних клітин. Хоча поліморфноядерні лейкоцити були домінуючими, спостерігали поодинокі мононуклеари. Некрозів не відмічали в жодному зразку, хоча в субдермальних поперечносмугастих м'язах були дегенеративні зміни, що характеризувалися суттєвим зменшенням діаметру м'язових волокон, їх атрофією, редукцією, заміщенням РТ. Фіброз був присутній у всіх зразках.

Як вже зазначалося вище, шкіра щурів має більшу щільність похідних шкіри порівняно з шкірою людини. Такі епітеліальні похідні як волосяний фолікул та сальні залози можуть бути джерелом для відновлення епітеліального шару шкіри після пошкодження. Саме такі закономірності відновлення шкіри було відмічено в отриманих результатах. Вже на 7 добу після пошкодження у ділянці секреторного відділу сальних залоз або у стінці волосяного фолікула істотно збільшилася щільність клітин, а на 14 добу чітко прослідковувався структурний зв'язок між ділянкою реепітелізації та рівнем структурного збереження похідних шкіри. Безпосередньо у рановому дефекті, який містив грануляційну тканину, не виявлено проліферативних процесів, навпаки, зустрічали капсулоподібні утворення з некротизованим вмістом. Гіпотетично ці утворення виникли з фолікулів або сальних залоз, які зазнали післятравматичного некрозу.

Проведено аналіз морфометричних характеристик ділянки операційної рани, яка була заповнена грануляційною тканиною. Виявлено, що у ранні терміни спостереження ці ділянки були дещо більшими у групах з використанням вузлового та внутрішньошкірного швів порівняно до склеювання ран шкірним клеєм та електрозварювання, але у наступний термін жодної різниці вже не виявлено. А найбільша глибина розвитку грануляційної тканини була після виконання внутрішньошкірних швів. Це пояснюється додатковим травмуванням глибоких шарів дерми, тоді як після вузлового шва, шкірного клею та електрозварювання такої тенденції не було виявлено.

В цілому загальноморфологічні особливості загоєння ран у шкірі щурів були схожими, а деякі особливості або відхилення від загальної тенденції відновного процесу були виключенням. Так як міцність травмованої ділянки шкіри та структура дерми представлена СТ, наступним етапом було вивчення змін щільності колагену в грануляційній або РТ та оточуючій шкірі. Для цього було використано метод гістохімічного виявлення колагену і денситометричний аналіз його питомої щільності.

Встановлено, що з'єднання країв рани вузловим швом викликало утворення рубцевої ділянки із більшою щільністю новоутвореного колагену на 14 добу експерименту, а у перифокальній дермі, навпаки, після вузлового та внутрішньошкірного шва мало місце незначне зменшення показника на 7 добу. Це можна пояснити розвитком набряку у дермі у перший термін спостереження та збільшення колагеногенезу між термінами спостереження.

Динаміка загоєння рани не мала суттєвої різниці у відновленні щільності колагену у групі з використанням шкірного клею та електрозварюванням. У цих двох групах не виявлено суттєвої різниці у гістохімічному виявленні глікозаміногліканів між термінами дослідження тоді як у групі з вузловим швом встановлено докази їх накопичення у дермі.

Одержані результати вказують на те, що малоінвазивні методи клейового з'єднання країв рани та електрозварювання мали менший вплив на

реорганізацію грануляційної тканини, ніж накладання швів. Додатковим доказом цього була відмінність у відновленні судинної сітки дерми. Так у групі з вузловим і внутрішньошкірними швами майже у 3 рази була більша питома щільність мікросудин у РТ порівняно з перифокальною. Після застосування шкірного клею та електрозварювання також відмічено тенденцію до надмірної регенерації кровоносних судин, проте вона виявилася значно меншою.

Відновлення судинної архітекtonіки у травмованій дермі має важливий вплив на динаміку та ефективність загоєння рани шкіри. Кровоносні судини дерми забезпечують шкіру достатнім рівнем оксигенації та трофіки. Але разом з тим відомо про певний зв'язок між ангіоегензом і запаленням у шкірі. Тобто наявність запального процесу може стимулювати додатковий ангіогенез у дермі. Це можливо при наявності у шкірі додаткових чинників, які впливають на структуру тканин у шкірі. Наявність у тканинах шовного матеріалу у перші дні могло бути саме цим чинником.

Окремим питанням загоєння ран шкіри є відновлення нервових елементів. Регенерація шкіри включає проростання нервових волокон від травматично пошкоджених нервових стовбурів до грануляційної тканини у ділянки реепітелізації. Особливості цього процесу залежали від багатьох факторів, зокрема розміру та глибини рани.

У перші дні після пошкодження шкіри травмовані нервові волокна дегенерують. Це може призвести до втрати чутливості шкіри. Відновлення нервових волокон починається пізніше, після того, як починається загоєння рани. У наших експериментах ми таких явищ не спостерігали, оскільки через 7 днів після моделювання дефекту шкіри всі дегенеративні процеси вже завершилися і можлива тільки активація регенерації нервових волокон. Ми зустрічали нервові стовбури з неушкодженими нервовими волокнами на рівні гіподерми, між елементами підшкірної м'язової тканини.

Незважаючи на те, що у лабораторних щурів регенерація нервових елементів, як правило, відбувалася відносно швидше, ніж у людини, ми не

знайшли переконливих доказів, зокрема гістологічних, регенерації нервових волокон у грануляційну тканину. Це можна пояснити такими фактами: у дослідженні використано модель операційних ран не великого розміру, внаслідок цього утворення грануляційної тканини та рубців у дермі відбувалося досить швидко, нервові стовбури у гіподермі та м'язовій тканині при цьому залишалися неушкодженими. Гіпотетично явища регенерації нервових елементів шкіри можна було досліджувати на моделі з пошкодженням шкіри більшої площі, ніж у цьому дослідженні.

Таким чином, не виявлено суттєвих ускладнень після виконання чотирьох методів з'єднання країв рани. Шкірний клей на основі 2-октилціаноакрилату та електрозварювання шкіри продемонстрували дещо меншу реакцію СТ та кровоносних судин. Застосування шовного матеріалу збільшує місцеве утворення колагену, що є морфологічним критерієм розвитку надмірних рубцевих змін у травмованій шкірі. Існує прямий зв'язок між особливостями загоєння рани, її морфологічними показниками та біомеханічними характеристиками шкіри.

ЩЛД – це естетично значима ділянка і формування патологічних рубців шкіри обличчя та шиї може призводити як до функціональних так і до психологічних порушень. Взявши до уваги результати отриманих патоморфологічних та функціональних досліджень можемо дати деякі рекомендації з приводу закриття операційних ран:

1. Операційні розрізи шкіри, які зроблені перпендикулярно до силових ліній шкіри (ліній Лангера) або у анатомічних ділянках, на які діє велике м'язове навантаження (періорбітальна, щічна, лобна) мають більший натяг, ніж рани утворені паралельно лініям Лангера та фіксація країв таких ран повинна бути міцнішою. Тому, доцільно закривати їх вузловими швами, так як вони показали найкращий функціональний результат на 7 добу експериментального дослідження, хоча і при використанні таких швів підвищується ризик утворення надлишкової РТ.

2. Операційні рани, які проходять по лініям Лангера, паралельно їм або у анатомічних ділянках, які не піддаються надмірним м'язевим навантаженням (привушно-жувальна, скронева, спинка носу, підборідна) та мають менший натяг, доцільно закривати шкірним клеєм на основі 2-октилціаноакрилату та електрозварюванням шкіри, так як при використанні цих методів РТ формується в меншому об'ємі, при цьому вона має достатні функціональні характеристики.

3. Враховуючі дані літературних джерел щодо частоти виникнення контактних дерматитів у пацієнтів [96, 130], яким закривали операційні рани шкірним клеєм на основі 2-октилціаноакрилату необхідно використовувати дану техніку закриття ран, як метод вибору після ретельного збору алергічного анамнезу.

4. Метод закриття операційних ран шляхом накладання внутрішньошкірних швів мав функціональні характеристики схожі із використанням шкірного клею та електрозварювання при цьому, як і при закритті ран вузловими швами, міг викликати надмірне утворення рубцевої тканини.

ВИСНОВКИ

У дисертації представлено теоретичне та практичне узагальнення та обґрунтовано вирішення актуальної задачі сучасної щелепно-лицевої хірургії – підвищення ефективності профілактичних інтраопераційних заходів стосовно ризику виникнення неестетичних післяопераційних рубців шкіри шляхом застосування і порівняння різних методів закриття операційних ран шкіри в експерименті.

1. Ретроспективний аналіз історій хвороб показав, що до відділення щелепно-лицевої хірургії було госпіталізовано 2713 пацієнтів, із них – 1908 (70,32%) отримали хірургічне лікування, з операційним доступом через шкіру. Лікування пацієнтів на запальні захворювання ЩЛД (39,41 %) найчастіше призводило до утворення післяопераційних рубців шкіри. Особи чоловічої статі переважали в групах пацієнтів з травматичними ушкодженнями кісток лицевого черепа (79,79 %) та запальних процесів ЩЛД (62,40 %). У осіб жіночої статі частіше утворювалися рубці м'яких тканин після видалення доброякісних новоутворень м'яких тканин голови та шиї (52,64 %) і новоутворень кісток лицевого черепа (62,5 %). Середній вік пацієнтів, які отримали хірургічне лікування з оперативним доступом через шкіру становив $39,97 \pm 15,27$ років.

2. Закриття операційних ран склеюванням шкірним клеєм на основі 2-октилціаноакрилату та електрозварюванням шкіри показало меншу інтенсивність післятравматичного розвитку СТ дерми.

3. Вивчено механічну міцність рубцевої тканини, яка на 7 добу після з'єднання країв рани була достовірно вищою у групі з використанням вузлового шва порівняно з внутрішньошкірним у 2,7 рази ($p < 0,01$), клейовим з'єднанням у 6 разів ($p < 0,01$) та електрозварюванням у 3,1 рази ($p < 0,01$). На 14 добу сила розриву ран з'єднаних вузловими швами не змінилася, а у інших трьох групах порівняння – досягла показника вузлового шва. Найбільша динаміка росту міцності ушитої рани встановлено після застосування шкірного клею.

4. Товщина епітеліального валу після з'єднання країв рани клеєм та електрозварюванням мала тенденцію до росту порівняно з ранами, закритими вузловими швами. На 7 добу при накладанні внутрішньошкірного шва глибина розвитку грануляційної тканини порівняно з вузловим швом була більшою в 1,7 рази ($p < 0,01$), на 14 добу більшою в 2,2 рази ($p < 0,01$), порівняно з клейовим з'єднанням більше в 1,1 раз ($p \geq 0,05$) на 7 добу та в 1,6 рази ($p < 0,01$) на 14 добу, у порівнянні з електрозварюванням більше в 1,5 рази ($p = 0,01$) на 7 добу та в 1,5 рази ($p = 0,01$) на 14 добу. Накладання внутрішньошкірного шва обумовлювало збільшення обсягу РТ у дермі та атрофії підшкірної м'язової тканини лабораторних тварин в порівнянні з іншими методами. На 7 добу після операції щільність новоутвореного колагену у РТ не відрізнялася між групами, а на 14 добу зростала після вузлових швів і була достовірно більшою порівняно з внутрішньошкірним швом у 1,2 ($p < 0,01$) рази, клеєм у 1,3 ($p = 0,03$) рази та електрозварюванням у 1,5 ($p < 0,01$) рази.

5. Існує достовірна залежність між міцністю РТ та питомою щільністю колагену у рубцях шкіри тварин після вузлових швів та електрозварювання на 14 добу після операції ($Rho = 0,89$ і $Rho = 0,83$ відповідно, при $p < 0,05$).

6. Розвиток рубця при загоєнні ран в усіх дослідних групах, на обох термінах спостереження, супроводжувався збільшенням глікозаміногліканів та ангиогенезом у регенеруючій дермі в порівнянні з інтактною шкірою. Ангіоархітектоніка РТ характеризувалася більшою питомою щільністю кровоносних судин у групах з вузловими швами та внутрішньошкірним швом порівняно з клейовим з'єднанням та електрозварюванням в середньому на 1,7-2,0 рази ($p < 0,05$) на 7 добу та 1,4-1,9 рази ($p < 0,05$) на 14 добу.

7. При закритті операційних ран шкіри необхідно враховувати розміщення рани по відношенню до ліній Лангера та натяг країв рани. Рани, що проходять перпендикулярно до ліній Лангера або знаходяться в анатомічних ділянках з активною мімікою, раціонально закривати вузловим

швом. Рани, які розміщені паралельно лініям Лангера або розташовані в анатомічних ділянках з мінімальною мімічною активністю доцільно закривати методом електрозварювання або шкірним клеєм.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аветіков ДС, Трапова ХО. Переваги і недоліки існуючих методик профілактики утворення патологічних рубців. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2013;13(3(43)):10-2. URL: https://www.pdmu.edu.ua/old/journal/journal2/pdf/mag2/2013n43_3.pdf
2. Аветіков ДС, Трапова ХО. Порівняльний аналіз методик профілактики утворення патологічних рубців. Український медичний альманах. Матеріали III Всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні можливості стоматології». 2013;16(1):9-11.
3. Ахтемійчук ЮТ, Вовк ЮМ, Дорошенко СВ, та ін. Оперативна хірургія та топографічна анатомія : підручник. 5-е вид. Київ: Медицина; 2020. 504 с.
4. Балан ИГ. Применение внутридермальных швов кожи. Клінічна хірургія. 2011;5:63–66.
5. Белый ВЯ, Заруцкий ЯЛ, Жовтоножка АИ, Асланян СА. Очерки хирургии боевой травмы живота. Киев: МП Леся; 2016. 212 с.
6. Богомолец АА. Основные направления моих работ. Киев: АП. 1947.
7. Богомолец АА. Продление жизни. Киев: АН УССР. 1940. 58с.
8. Буханченко ОП, Аветіков ДС, Іваницька ОС. Сучасні методи діагностики та корекції рубців голови та шиї. Експериментальна та клінічна стоматологія. 2018; 1(2):22-6.
9. Воловар ОС. Фенотипові ознаки дисплазії сполучної тканини у пацієнтів із захворюваннями скронево-нижньощелепного суглоба. Український медичний часопис. 2013;2:188-192.
10. Годована ОІ. Вплив глікозаміногліканів на перебіг процесів репаративного остеогенезу в експерименті. Вісник проблем біології і медицини. 2016; 1. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/vpliv-glikozaminoglikaniv-na-perebig-protsesiv-reparativnogo-osteogenezu>
11. Гривенко СГ, Барановський ЮГ. Прогнозування та шляхи поліпшення естетичних наслідків при реконструктивних оперативних

- втручаннях на передній черевній стінці. Шпитальна хірургія. 2012;1:35-38.
<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/surgery/article/download/1642/1605/0>
12. Губський ЮІ, Ніженковська ІВ, Корда ММ та ін.; за ред. Губського ЮІ, Ніженковської ІВ. Біологічна і біоорганічна хімія: підручник. У 2 кн., кн.2. Київ: Медицина; 2016. с. 497-506.
 13. Даценко БМ. Теория и практика местного лечения гнойных ран: підручник. Київ: Здоров'я; 1995. 384 с.
 14. Ермолова ЮВ. 24 травня – 130-років від дня народження Олександра Олександровича Богомольця. Укр. мед. часопис. 2011. Доступно: www.umj.com.ua/uk/novyna-12149-24-travnnya-130-rokiv-vid-dnya-narodzhennya-oleksandra-oleksandrovicha-bogomolcya
 15. Заруцький ЯЛ, Білий ВЯ, редактори. Военно-польова хірургія. Київ: Фенікс; 2018. 552 с.
 16. Золтан Я. Операционная техника и условия оптимального заживления ран. Угорщина, Будапешт: CicatrixOptima; Издательство академии наук Венгрии; 1974. 219 с.
 17. Ковалёва ЛН. Современный дифференцированный подход к комплексному лечению и профилактике рубцов кожи разной этиологии. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2016;(4):188-98.
 18. Коломийцев АК, Чайковский ЮБ, Терещенко ТЛ. Быстрый метод импрегнации азотнокислым серебром элементов периферической нервной системы, пригодный для целлоидиновых и парафиновых срезов. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии 1981;81.8: 93-6.
 19. Лоза ХО. Інтраопераційна профілактика утворення патологічних рубців шкіри в різних ділянках обличчя та шиї (експериментально-клінічне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія». Полтава, 2016. 22 с.
 20. Мартич ЮМ. Олександр Богомолець. Київ: Академія наук УРСР. 1951. 252 с.

21. Мельничук ЮМ, Огоновський РЗ. Оцінка динаміки локальної температури рубців шкіри обличчя за допомогою контактної термометрії. Буковинський медичний вісник. 2015;19(2):133-7. doi: 10.24061/2413-0737.XIX.2.74.2015.95
22. Нагайчук ВВ, Шкільняк ЛІ. Особливості діагностики, лікування і профілактики патологічних рубців щелепно-лицевої ділянки. Український стоматологічний альманах. 2017;(2):74-7. Доступ за посиланням: <https://dspace.vnmu.edu.ua/bitstream/handle/123456789/2817/%D1%81%D1%821.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
23. Оберихіна НВ, Михайлова АГ, Прадій ТЛ, Санжур ТС. Біохімія сполучної тканини : навч.-метод. посібник для студентів ІІ курсу. Київ: НМУ, 2020.
24. Олійник ГА, Кремень ВО, Грязін ОЄ, Тимченко ОК. Морфологічні особливості шкіри при її форсованому розтягненні в експерименті. Хірургія України. 2018;3:45-50.
25. Пантьо ВВ, Ніколайчук ВІ, Пантьо ВІ, Корунець АВ. Вплив низько інтенсивного лазерного випромінювання на біологічні об'єкти та чутливість мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. Фотобіологія і медицина. 2010;2:80-87.
26. Патент 26112 С2 Україна, МКІ 7А61В17/00. Інструмент для з'єднання м'яких біологічних тканин / Б.Е. Патон та ін. Опубл. 16.10.02, Бюл. № 5.
27. Патент 44805 С2 Україна, МКІ 7А61В17/00. Спосіб з'єднання м'яких біологічних тканин і пристрій на його здійснення / Б.Е. Патон та ін. Опубл. 16.09.02, Бюл. № 9.
28. Патон БЕ, Иванова ОН. Тканесохраняющая высокочастотная электросварочная хирургия. Атлас. Киев: ИЭС; 2009. 193 с.
29. Патон БЕ. Электрическая сварка мягких тканей в хирургии. Автоматическая сварка. 2004;9:7-11.

30. Петренко ОВ, Григораши НВ. Сучасний погляд на діагностику та лікування посттравматичних рубцевих деформацій періорбітальної ділянки. Архів офтальмології України. 2021;9(2):58-63. doi: 10.22141/2309-8147.9.2.2021.241502
31. Півторак ВІ, Проніна ОМ, Вовк ЮМ, та ін. Оперативна хірургія і топографічна анатомія голови та шиї: підручник. Вінниця: Нова книга; 2016. 312 с.
32. Попова ЛД, Жуков ВІ, Горбач ТВ, Щербань МГ, Васильєва ІМ та ін. Функціональна біохімія сполучної тканини : навч.-метод. посібник для студентів ІІ курсу. Харків: ХНМУ; 2011. 93 с.
33. Фомин ПД, Козлов СН, Повч ОА, Иванчов ПВ, Андрусенко АН. Эффективность технологии электросварки в плановой и неотложной абдоминальной хирургии. Клінічна хірургія. 2015;6:71. Доступно: http://nbuv.gov.ua/UJRN/KIKh_2015_6_24
34. Фомин ПД. Технология электросварки в абдоминальной хирургии. Клінічна хірургія. 2010;2:57.
35. Харьков ЛВ, Мочалов ЮО, Клименко ПП, Кисельова НВ. Патоморфологичні особливості післяопераційних атрофічних рубців середньої зони обличчя у дітей. Новини стоматології [Електронний ресурс]. 2011;(3):70-6. Доступ за посиланням: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ns_2011_3_17.
36. Almine JF, Wise SG, Weiss AS. Elastin signaling in wound repair. Birth Defects Res C Embryo Today. 2012 Sep;96(3):248-57. doi: 10.1002/bdrc.21016. PMID: 23109320.
37. Alotaibi NN, Ahmad T, Rabah SM, Sheikh MT. Type IV Hypersensitivity Reaction to Dermabond (2-Octyl Cyanoacrylate) in Plastic Surgical Patients: A Retrospective Study. Plast Surg (Oakv). 2022;30(3):222-6. doi:10.1177/22925503211015448.
38. Alster TS, Handrick C. Laser treatment of hypertrophic scars, keloids, and striae. Semin Cutan Med Surg. 2000 Dec;19(4):287-92. doi: 10.1053/sder.2000.18369. PMID: 11149609.

39. Appleton I, Brown NJ, Willoughby DA. Apoptosis, necrosis, and proliferation: possible implications in the etiology of keloids. *Am J Pathol*. 1996 Nov;149(5):1441-7. PMID: 8909233; PMCID: PMC1865267.
40. Ario D, Wihasyoko HY, Susilo H. Intradermal suture effect using polypropylene materials on post-operative scar tissue in cases of lower extremities closed fracture cases. *Bali Medical Journal (Bali Med J)*. 2019;8(3):553-6. doi: <https://doi.org/10.15562/bmj.v8i3.1556>.
41. Azmat CE, Council M. Wound Closure Techniques. 2023 Jun 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29262163.
42. Bae SH, Bae YC, Nam SB, Choi SJ. A skin fixation method for decreasing the influence of wound contraction on wound healing in a rat model. *Arch Plast Surg*. 2012 Sep;39(5):457-62. doi: 10.5999/aps.2012.39.5.457.
43. Baisch A, Riedel F. Hyperplastische Narben und Keloide. Teil I: Grundlagen und Prävention [Hyperplastic scars and keloids. Part I: basics and prevention]. *HNO*. 2006 Nov;54(11):893-904; quiz 905. German. doi: 10.1007/s00106-006-1462-z.
44. Balomenos DB, Gouletsou PG, Galatos AD. Comparison of Absorbable and Nonabsorbable Sutures for Intradermal Skin Closure in Dogs. *Veterinary Sciences*. 2023;10(2):105. doi:<https://doi.org/10.3390/vetsci10020105>.
45. Bennett RG. Selection of wound closure materials. *J Am Acad Dermatol*. 1988 Apr;18(4 Pt 1):619-37. doi: 10.1016/s0190-9622(88)70083-3. PMID: 3286691.
46. Berghella V, Baxter JK, Mackeen AD. Suture is still the gold standard for closure of the skin incision at caesarean delivery. *BJOG*. 2019 Mar;126(4):511. doi: 10.1111/1471-0528.15552.
47. Berman B, Maderal A, Raphael B. Keloids and hypertrophic scars: pathophysiology, classification, and treatment. *Dermatol Surg*. 2017;43(1):3-18. doi: 10.1097/DSS.0000000000000819.

48. Bloom BS, Goldberg DJ. Suture material in cosmetic cutaneous surgery. *J Cosmet Laser Ther.* 2007 Mar;9(1):41-5. doi: 10.1080/14764170601140062. PMID: 17506139.
49. Bond JS, Duncan JAL, Mason T, Sattar A, Boanas A, O'Kane S, Ferguson MWJ. Scar redness in humans: how long does it persist after incisional and excisional wounding? *Plast Reconstr Surg.* 2008 Feb;121(2):487-96. doi: 10.1097/01.prs.0000299183.88334.37.
50. Borges AF. Relaxed skin tension lines (RSTL) versus other skin lines. *Plast Reconstr Surg.* 1984;73:144–50. doi: 10.1097/00006534-198401000-00036. PMID: 6691065.
51. Borges AF. Relaxed skin tension lines. *Dermatol Clin.* 1989;7:169–177. PMID: 2646046.
52. Bran GM, Goessler UR, Hormann K, Riedel F, Sadick H. Keloids: current concepts of pathogenesis (review). *Int J Mol Med.* 2009 Sep;24(3):283-93. doi: 10.3892/ijmm_00000231. PMID: 19639219.
53. Brissot H. Current Suture Materials in Surgery. *Prat Med Chir del'AniCie.* 2002;37:469-74.
54. Calefft E, Bocchi A, Montacchini G. et al. Les cicatrices hypertrophiques et cheloides dans les brulures: traitement chirurgical. *Burns.* 1993;6(4):255–63.
55. Castillo V, Díaz-Astudillo P, Corrales-Orovio R, San Martín S, Egaña JT. Comprehensive Characterization of Tissues Derived from Animals at Different Regenerative Stages: A Comparative Analysis between Fetal and Adult Mouse Skin. *Cells.* 2023;12(9):1215. doi: <https://doi.org/10.3390/cells12091215>.
56. Chang JW, Cho KS, Heo W, Lee JH. Wound closure using Dermabond after excision of hemangioma on the lip. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(17):15342. doi: 10.1097/MD.00000000000015342.
57. Chen ZS, Zhu SL, Qi LN, Li LQ. A combination of subcuticular suture and enhanced recovery after surgery reduces wound complications in

patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Sci Rep.* 2018 Aug 28;8(1):12942. doi: 10.1038/s41598-018-31287-8. PMID: 30154493

58. Cheng JH. The Strategies of Natural Polysaccharide in Wound Healing [Internet]. *Wound Healing - Current Perspectives*. IntechOpen; 2019. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.80812>

59. Chiang RS, Borovikova AA, King K, Banyard DA, Lalezari S, Toronto JD, Paydar KZ, Wirth GA, Evans GR, Widgerow AD. Current concepts related to hypertrophic scarring in burn injuries. *Wound Repair Regen.* 2016;24(3):466-77. doi: [10.1111/wrr.12432](https://doi.org/10.1111/wrr.12432). PMID: 27027596.

60. Chu HJ, Son DG, Kwon SY, Kim JH, Han KH. Characteristics of wound contraction according to the shape and anatomical regions of the wound in porcine model. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg.* 2011;38:576–84.

61. Chun Q, ZhiYong W, Fei S, XiQiao W. Dynamic biological changes in fibroblasts during hypertrophic scar formation and regression. *Int Wound J.* 2016 Apr;13(2):257-62. doi: 10.1111/iwj.12283.

62. Cotrel Y. *C-D Instrumentation en Chirurgie Rachidienne. Principes, Technique, Erreurs et Pieges*; 2009. 159 p.

63. Crijns H, Vanheule V, Proost P. Targeting Chemokine-Glycosaminoglycan Interactions to Inhibit Inflammation. *Front Immunol.* 2020 Mar 31;11:483. doi: 10.3389/fimmu.2020.00483. PMID: 32296423; PMCID: PMC7138053

64. Del Marmol D, Holtze S, Kichler N, Sahm A, Bihin B, Bourguignon V, Dogné S, Szafranski K, Hildebrandt TB, Flamion B. Abundance and size of hyaluronan in naked mole-rat tissues and plasma. *Sci Rep.* 2021; 11(1):7951. doi: 10.1038/s41598-021-86967-9.

65. Dencker A, Lundgren I, Sporrang T. Suturing after childbirth--a randomised controlled study testing a new monofilament material. *BJOG.* 2006 Jan;113(1):114-6. doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00803.x. PMID: 16398780.

66. DiPietro LA. Angiogenesis and scar formation in healing wounds. *Curr Opin Rheumatol.* 2013 Jan;25(1):87-91. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835b13b6. PMID: 23114588.
67. Drake DB, Rodeheaver PF, Edlich RF, Rodeheaver GT. Experimental studies in swine for measurement of suture extrusion. *J Long Term Eff Med Implants.* 2004;14(3):251-9. doi: 10.1615/jlongtermeffmedimplants.v14.i3.90. PMID: 15301668.
68. Duarte AP, Coelho JF, Bordado JC et al. Surgical adhesives: systematic review of the main types and development forecast. *Prog Polym Sci.* 2012;37:1031-50. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.12.003>.
69. Eaglstein WH, Sullivan T. Cyanoacrylates for skin closure. *Dermatol Clin.* 2005 Apr;23(2):193-8. doi: 10.1016/j.det.2004.09.003. PMID: 15837150.
70. Edlich RF, Becker DG, Thacker JG, Rodeheaver GT. Scientific basis for selecting staple and tape skin closures. *Clin Plast Surg.* 1990 Jul;17(3):571-8. PMID: 2199146.
71. Fenger AQ, Pommergaard HC, Burcharth J, Rosenberg J. Fibrinlæbere og cyanoacrylater til brug i kirurgiske specialer [Fibrin adhesives and cyanoacrylates in surgical specialties]. *Ugeskr Laeger.* 2015 Mar 2;177(10):V09140484. Danish. PMID: 25749116.
72. Fisher GT, Fisher JB, Stark RB. Origin of the use of subcuticular sutures. *Ann Plast Surg.* 1980 Feb;4(2):144-8. doi: 10.1097/00000637-198002000-00012. PMID: 6989313.
73. Flickinger JC. A radiobiological analysis of multicenter data for postoperative keloid radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Mar 15;79(4):1164-70. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.019.
74. Ford HR, Jones P, Gaines B, Reblock K, Simpkins DL. Intraoperative handling and wound healing: controlled clinical trial comparing coated VICRYL plus antibacterial suture (coated polyglactin 910 suture with triclosan) with coated VICRYL suture (coated polyglactin 910 suture). *Surg Infect (Larchmt).* 2005 Fall;6(3):313-21. doi: 10.1089/sur.2005.6.313. PMID: 16201941.

75. Furtado F, Hochman B, Ferrara SF, Dini GM, Nunes JM, Juliano Y, Ferreira LM. What factors affect the quality of life of patients with keloids? *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2009 Nov-Dec;55(6):700-4. doi: 10.1590/s0104-42302009000600014. PMID: 20191224.
76. Gabrielli F, Potenza C, Puddu P, Sera F, Masini C, Abeni D. Suture materials and other factors associated with tissue reactivity, infection, and wound dehiscence among plastic surgery outpatients. *Plast Reconstr Surg*. 2001 Jan;107(1):38-45. doi: 10.1097/00006534-200101000-00007.
77. Gadd VL. Combining immunodetection with histochemical techniques: the effect of heat-induced antigen retrieval on picro-Sirius red staining. *J Histochem Cytochem*. 2014;62(12):902-6. doi: 10.1369/0022155414553667.
78. Gassner R. Wound closure materials. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2002 Feb;14(1):95-104. doi: 10.1016/s1042-3699(02)00009-2. PMID: 18088613.
79. Gold MH, McGuire M, Mustoe TA, Pusic A, Sachdev M, Waibel J, Murcia C; International Advisory Panel on Scar Management. Updated international clinical recommendations on scar management: part 2--algorithms for scar prevention and treatment. *Dermatol Surg*. 2014 Aug;40(8):825-31. doi: 10.1111/dsu.0000000000000050.
80. Gouletsou PG, Prassinou NN, Papazoglou LG, Kostoulas P, Galatos AD. Comparison of continuous intradermal with simple interrupted suture pattern: An experimental study in dogs. *Top. Companion Anim. Med*. 2020;41:100454.
81. Grose R, Werner S. Wound-healing studies in transgenic and knockout mice. *Mol Biotechnol*. 2004 Oct;28(2):147-66. doi: 10.1385/MB:28:2:147. PMID: 15477654.
82. Gurtner GC, Dauskardt RH, Wong VW, Bhatt KA, Wu K, Vial IN, Padois K, Korman JM, Longaker MT. Improving cutaneous scar formation by controlling the mechanical environment: large animal and phase I studies. *Ann Surg*. 2011 Aug;254(2):217-25. doi: 10.1097/SLA.0b013e318220b159. PMID: 21606834.

83. Gutierrez ML, Guevara J, Barrera LA. Semi-automatic grading system in histologic and immunohistochemistry analysis to evaluate in vitro chondrogenesis. *Univ. Sci.* [online]. 2012;17(2):167-178. Available from: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=49924592004>
84. Holmdahl V, Backman O, Gunnarsson U, Strigård K. The Tensile Strength of Full-Thickness Skin: A Laboratory Study Prior to Its Use as Reinforcement in Parastomal Hernia Repair. *Front Surg.* 2019;4(6):69. doi: 10.3389/fsurg.2019.00069.
85. Hoyt RF Jr, Clevenger RR, McGehee JA. Microsurgical instrumentation and suture material. *Lab Anim (NY).* 2001 Oct;30(9):38-45. doi: 10.1038/5000108. PMID: 11687782.
86. Huang C, Akaishi S, Ogawa R. Mechanosignaling pathways in cutaneous scarring. *Arch Dermatol Res.* 2012 Oct;304(8):589-97. doi: 10.1007/s00403-012-1278-5. Epub 2012 Aug 12. PMID: 22886298.
87. Hwang J, San BH, Turner NJ, White LJ, Faulk DM, Badylak SF, Li Y, Yu SM. Molecular assessment of collagen denaturation in decellularized tissues using a collagen hybridizing peptide. *Acta Biomater.* 2017;53:268-278. doi: 10.1016/j.actbio.2017.01.079. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28161576; PMCID: PMC5462463.
88. Ilgenfritz JN, Aydos RD, Silva IS, Ramalho RT, Ilgenfritz J Júnior, Campos GG, Nakamura RK, Guerisoli DM, Cantero WB. The application of cyanoacrylate surgical glue on skin suture in rats. *Acta Cir Bras.* 2017;32(1):56-64. doi: 10.1590/s0102-865020170107. PMID: 28225918.
89. Im JN, Kim JK, Kim HK, Lee KY, Park WH. Effect of trying conditions on the knot security of suture materials. *J.Appl. Polym. Sci.* 2008;109:918–922.
90. Imhof BA, Jemelin S, Ballet R, Vesin C, Schapira M, Karaca M, Emre Y. CCN1/CYR61-mediated meticulous patrolling by Ly6Clow monocytes fuels vascular inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016;113:E4847–E4856. doi: 10.1073/pnas.1607710113.

91. Ito M, Liu Y, Yang Z et al. Stem cells in the hair follicle bulge contribute to wound repair but not to homeostasis of the epidermis. *Nature Medicine* 2005;11:1351-4.
92. Johnson Z, Proudfoot AE, Handel TM. Interaction of chemokines and glycosaminoglycans: a new twist in the regulation of chemokine function with opportunities for therapeutic intervention. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16:625-36. doi: 10.1016/j.cytogfr.2005.04.006
93. Kim HY, Kim JW, Park JH, Kim JH, Han YS. Personal Factors that Affect the Satisfaction of Female Patients Undergoing Esthetic Suture after Typical Thyroidectomy. *Arch Plast Surg.* 2013 Jul;40(4):414-24. doi: 10.5999/aps.2013.40.4.414.
94. Ku D, Koo DH, Bae DS. A Prospective Randomized Control Study Comparing the Effects of Dermal Staples and Intradermal Sutures on Postoperative Scarring After Thyroidectomy. *J Surg Res.* 2020 Dec;256:413-21. doi: 10.1016/j.jss.2020.06.052.
95. Ladin DA, Hou Z, Patel D, McPhail M, Olson JC, Saed GM, Fivenson DP. p53 and apoptosis alterations in keloids and keloid fibroblasts. *Wound Repair Regen.* 1998 Jan-Feb;6(1):28-37. doi: 10.1046/j.1524-475x.1998.60106.x. PMID: 9776848.
96. Lee E, Elzomor A, Zwemer C, Chen A, Thakkar PG. Complications associated with Dermabond® during head and neck surgery: MAUDE and literature review. *Am J Otolaryngol.* 2022 Mar-Apr;43(2):103330
97. Lee HJ, Jang YJ. Recent understandings of biology, prophylaxis and treatment strategies for hypertrophic scars and keloids. *Int J Mol Sci.* 2018, Mar 2;19(3):711. doi: 10.3390/ijms19030711.
98. Lee MG, Jones D. Applications of fibrin sealant in surgery. *Surg Innov.* 2005 Sep;12(3):203-13. doi: 10.1177/155335060501200304. PMID: 16224640.
99. Lee YI, Lee SG, Jung I, Suk J, Lee M-H, Kim D-U, Lee JH. Effect of a Topical Collagen Tripeptide on Antiaging and Inhibition of Glycation of the

Skin: A Pilot Study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(3):1101. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms23031101>.

100. Li KN, Tumber T. Hair follicle stem cells as a skin-organizing signaling center during adult homeostasis. *EMBO J*. 2021;40(11):107-135. doi: 10.15252/embj.2020107135.

101. Lian N, Li T. Growth factor pathways in hypertrophic scars: Molecular pathogenesis and therapeutic implications. *Biomed Pharmacother*. 2016;84:42-50. doi: 10.1016/j.biopha.2016.09.010.

102. Lima RJ, Schnaider TB, Francisco AMC, Francescato Veiga D. Absorbable suture. Best aesthetic outcome in cesarian scar1. *Acta Cir Bras*. 2018 Nov;33(11):1027-36. doi: 10.1590/s0102-865020180110000009.

103. Lin KY, Farinholt HM, Reddy VR, Edlich RF, Rodeheaver GT. The scientific basis for selecting surgical sutures. *J Long Term Eff Med Implants*. 2001;11(1-2):29-40. PMID: 11495103.

104. Liu XJ, Xu MJ, Fan ST, Wu Z, Li J, Yang XM, Wang YH, Xu J, Zhang ZG. Xiamenmycin attenuates hypertrophic scars by suppressing local inflammation and the effects of mechanical stress. *J Invest Dermatol*. 2013 May;133(5):1351-60. doi: 10.1038/jid.2012.486.

105. Liu Z, Tang Z, Hao X, Liu X, He L, Yu X, Wang R, He Y, Guo Y, Shu M. Modified Buried Vertical Mattress Suture Versus Buried Intradermal Suture: A Prospective Split-Scar Study. *Dermatol Surg*. 2021 Mar 1;47(3):e75-e80. doi: 10.1097/DSS.0000000000002642.

106. Lodi D, Iannitti T, Palmieri B. Management of haemostasis in surgery: sealant and glue applications. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012 Sep;23(6):465-72. doi: 10.1097/MBC.0b013e32835496d8

107. Majno G. The healing hand. Man and wound in the ancient world. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1975.

108. Mäkelä P, Pohjonen T, Törmälä P, Waris T, Ashammakhi N. Strength retention properties of self-reinforced poly L-lactide (SR-PLLA) sutures compared with polyglyconate (Maxon) and polydioxanone (PDS) sutures. An in vitro study.

Biomaterials. 2002 Jun;23(12):2587-92. doi: 10.1016/s0142-9612(01)00396-9. PMID: 12033607.

109. Mashhadi SA, Loh CYY. Subcuticular suture—is it a misnomer? *Eur J Plast Surg*. 2010;33:233. doi: <https://doi.org/10.1007/s00238-010-0448-y>

110. Masson-Meyers DS, Andrade TAM, Caetano GF, Guimaraes FR, Leite MN, Leite SN, Frade MAC. Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment. *Int J Exp Pathol*. 2020;101(1-2):21-37. doi: 10.1111/iep.12346.

111. Maynes R. *Structure and function of collagen types: textbook*. Elsevier; 2012. 328 p.

112. Moy RL, Waldman B, Hein DW. A review of sutures and suturing techniques. *J Dermatol Surg Oncol*. 1992;18:785–95. doi: 10.1111/j.1524-4725.1992.tb03036.x. PMID: 1512311.

113. Moysidis M, Stavrou G, Cheva A, Deka IA, Tsetis JK, Birba V, Kapoukranidou D, Ioannidis A, Tsaousi G, Kotzampassi K. The 3-D configuration of excisional skin wound healing after topical probiotic application. *Injury*. 2022;53(4):1385-93. doi:<https://doi.org/10.1016/j.injury.2022.02.006>.

114. Murtha AP, Kaplan AL, Paglia MJ, Mills BB, Feldstein ML, Ruff GL. Evaluation of a novel technique for wound closure using a barbed suture. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(6):1769-80. doi: 10.1097/01.prs.0000209971.08264.b0. PMID: 16651950.

115. Mustoe TA. Evolution of silicone therapy and mechanism of action in scar management. *Aesthetic Plast Surg*. 2008 Jan;32(1):82-92. doi: 10.1007/s00266-007-9030-9.

116. Mutalik S. Treatment of keloids and hypertrophic scars. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005 Jan-Feb;71(1):3-8. doi: 10.4103/0378-6323.13777. PMID: 16394352.

117. Nagle M, Price S, Trotta A, Destrade M, Fop M, Ní Annaidh A. Analysis of In Vivo Skin Anisotropy Using Elastic Wave Measurements and

Bayesian Modelling. *Ann Biomed Eng.* 2023;51(8):1781-94. doi: 10.1007/s10439-023-03185-2.

118. Neves LMG, Wilgus TA, Bayat A. In Vitro, Ex Vivo, and In Vivo Approaches for Investigation of Skin Scarring: Human and Animal Models. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2023;12(2):97-116. doi: 10.1089/wound.2021.0139.

119. Niczyporuk M. Rat skin as an experimental model in medicine. *Progress in Health Sciences; Bialystok*. 2018;8(2):223-228. doi:10.5604/01.3001.0012.8351.

120. Ogawa R. Ideal Wound Closure Methods for Minimizing Scarring After Surgery. 2020 Dec 8. In: Téot L, Mustoe TA, Middelkoop E, Gauglitz GG, editors. *Textbook on Scar Management: State of the Art Management and Emerging Technologies [Internet]*. Cham (CH): Springer; 2020. Ch. 21. PMID: 36351136.

121. Ogawa R. Keloid and hypertrophic scars are the result of chronic inflammation in the reticular dermis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):606. doi: [10.3390/ijms18030606](https://doi.org/10.3390/ijms18030606). PMID: 28287424.

122. Oluwasanmi JO. Keloids in the African. *Clin Plast Surg*. 1974 Jan;1(1):179-95. PMID: 4609662.

123. Omi T, Kawana S, Sato S, Bonan P, Naito Z. Fractional CO₂ laser for the treatment of acne scars. *J Cosmet Dermatol*. 2011 Dec;10(4):294-300. doi: 10.1111/j.1473-2165.2011.00587.x. PMID: 22151938.

124. Polykandriotis E, Daenicke J, Bolat A, Grüner J, Schubert DW, Horch RE. Individualized Wound Closure—Mechanical Properties of Suture Materials. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(7):1041. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm12071041>.

125. Profyris C, Tziotzios C, Do Vale I. Cutaneous scarring: Pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics Part I. The molecular basis of scar formation. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Jan;66(1):1-10; quiz 11-2. doi: 10.1016/j.jaad.2011.05.055. PMID: 22177631.

126. Proudfoot AEI. The biological relevance of chemokine–proteoglycan interactions. *Biochem Soc Trans.* (2006) 34:422–6. doi: 10.1042/BST0340422
127. Puzey G. The use of pressure garments on hypertrophic scars. *J Tissue Viability.* 2002 Jan;12(1):11-5. doi: 10.1016/s0965-206x(02)80004-3.
128. Regula CG, Yag-Howard C. Suture Products and Techniques: What to Use, Where, and Why. *Dermatol Surg.* 2015 Oct;41 Suppl 10:S187-200. doi: 10.1097/DSS.0000000000000492. PMID: 26418685.
129. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiol Rev.* 2019;99(1):665-706. doi:10.1152/physrev.00067.2017.
130. Rushbrook JL, White G, Kidger L, Marsh P, Taggart TF. The antibacterial effect of 2-octyl cyanoacrylate (Dermabond®) skin adhesive. *J Infect Prev.* 2014 Nov;15(6):236-239.
131. Sakallioğlu AE, Başaran O, Ozdemir BH, Arat Z, Yücel M, Haberal M. Local and systemic interactions related to serum transforming growth factor-beta levels in burn wounds of various depths. *Burns.* 2006 Dec;32(8):980-5. doi: 10.1016/j.burns.2006.04.018. Epub 2006 Oct 12. PMID: 17045746.
132. Sanders RJ. Subcuticular skin closure--description of technique. *J Dermatol Surg.* 1975 Dec;1(4):61-4. doi: 10.1111/j.1524-4725.1975.tb00123.x. PMID: 770536.
133. Sarrazy V, Billet F, Micallef L, Coulomb B, Desmoulière A. Mechanisms of pathological scarring: role of myofibroblasts and current developments. *Wound Repair Regen.* 2011 Sep;19 Suppl 1:s10-5. doi: 10.1111/j.1524-475X.2011.00708.x. PMID: 21793960.
134. Scott PG, Dodd CM, Tredget EE, Ghahary A, Rahemtulla F. Chemical characterization and quantification of proteoglycans in human post-burn hypertrophic and mature scars. *Clin Sci (Lond).* 1996 May;90(5):417-25. doi: 10.1042/cs0900417. PMID: 8665780.

135. Shin TM, Bordeaux JS. How suture technique affects the cosmetic outcome of cutaneous repairs. *J Drugs Dermatol*. 2014;13:967–9. PMID: 25116976.
136. Shirai Y, Okano J, Nakagawa T, Katagi M, Nakae Y, Arakawa A, Koshinuma S, Yamamoto G, Kojima H. Bone marrow-derived vasculogenesis leads to scarless regeneration in deep wounds with periosteal defects. *Sci Rep*. 2022;12(1):20589. doi: 10.1038/s41598-022-24957-1.
137. Silfer R, Amir A, Feinmesser M [et al]. Subdermabrasion in the treatment of post-burn facial hypertrophy scars. *Aesthetic Plast Surg*. 2002;26(2):139–41. doi: 10.1007/s00266-001-0035-5.
138. Singer AJ, Thode HC Jr. A review of the literature on octylcyanoacrylate tissue adhesive. *Am J Surg*. 2004 Feb;187(2):238-48. doi: 10.1016/j.amjsurg.2003.11.017. PMID: 14769312.
139. Sobanko JF, Alster TS. Laser treatment for improvement and minimization of facial scars. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2011 Aug;19(3):527-42. doi: 10.1016/j.fsc.2011.06.006
140. Son D, Harijan A. Overview of Surgical Scar Prevention and Management. *J Korean Med Sci*. 2014 Jun;29(6):751-757. doi: [10.3346/jkms.2014.29.6.751](https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.6.751)
141. Sund B, Arrow AK. *New Development in Wound Care*. PJB Publications; London, UK: 2000. pp. 1–255.
142. Szarmach RR, Livingston J, Edlich RF. An expanded surgical and needle evaluation and selection program by a healthcare resource management group purchasing organization. *J Long Term Eff Med Implants*. 2003;13(3):155-70.
143. Tajirian AL, Goldberg DJ. A review of sutures and other skin closure materials. *J Cosmet Laser Ther*. 2010 Dec;12(6):296-302. doi: 10.3109/14764172.2010.538413. PMID: 21142740.

144. Talor B, Bayat A. Basic plastic surgery techniques and principles: choosing the right suture material. *Stud.BMJ.* 2003; 326:140–141. <http://dx.doi.org/10.1136/sbmj.0305140>
145. Tandon S, Smale M, Pacilli M, Nataraja RM. Tissue adhesive and adhesive tape for pediatric wound closure: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg.* 2021 May;56(5):1020-1029. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.07.037
146. Toll EC, Loizou P, Davis CR, Porter GC, Pothier DD. Scars and satisfaction: do smaller scars improve patient-reported outcome? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012 Jan;269(1):309-13. doi: 10.1007/s00405-011-1613-z.
147. Tredget EE, Nedelec B, Scott PG, Ghahary A. Hypertrophic scars, keloids, and contractures. The cellular and molecular basis for therapy. *Surg. Clin. N. Am.* 1997 Jun;77(3):701-30. doi: 10.1016/s0039-6109(05)70576-4
148. Tsao S, Yao M, Tsao H, Henry FP, Zhao Y, Kochevar JJ, Redmond RW, Kochevar IE. Light-activated tissue bonding for excisional wound closure: a split-lesion clinical trial. *Br J Dermatol.* 2012 Mar;166(3):555-63. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10710.x. Epub 2012 Jan 19. PMID: 22032650.
149. Tziotzios C, Profyris C, Sterling J. Cutaneous scarring: Pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics Part II. Strategies to reduce scar formation after dermatologic procedures. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Jan;66(1):13-24; quiz 25-6. doi: 10.1016/j.jaad.2011.08.035. PMID: 22177632.
150. Vakalopoulos KA, Daams F, Wu Z, Timmermans L, Jeekel JJ, Kleinrensink GJ, van der Ham A, Lange JF. Tissue adhesives in gastrointestinal anastomosis: a systematic review. *J Surg Res.* 2013 Apr;180(2):290-300. doi: 10.1016/j.jss.2012.12.043.
151. Valtersson E, Husby KR, Elmelund M, Klarskov N. Evaluation of suture material used in anterior colporrhaphy and the risk of recurrence. *Int Urogynecol J.* 2020 Oct;31(10):2011-2018. doi: 10.1007/s00192-020-04415-0.

152. Van Doren SR. Matrix metalloproteinase interactions with collagen and elastin. *Matrix Biol.* 2015 May-Jul;44-46:224-31. doi: 10.1016/j.matbio.2015.01.005.
153. Vasanthan A, Satheesh K, Hoopes W, Lucaci P, Williams K, Rapley J. Comparing suture strengths for clinical applications: a novel in vitro study. *J Periodontol.* 2009 Apr;80(4):618-24. doi: 10.1902/jop.2009.080490. PMID: 19335082.
154. Vedrenne N, Coulomb B, Danigo A, Bonté F, Desmoulière A. The complex dialogue between (myo)fibroblasts and the extracellular matrix during skin repair processes and ageing. *Pathol Biol (Paris).* 2012 Feb;60(1):20-7. doi: 10.1016/j.
155. Wang J, Hori K, Ding J, Huang Y, Kwan P, Ladak A, Tredget EE. Toll-like receptors expressed by dermal fibroblasts contribute to hypertrophic scarring. *J Cell Physiol.* 2011 May;226(5):1265-73. doi: 10.1002/jcp.22454.
156. Wegner KA, Keikhosravi A, Eliceiri KW, Vezina CM. Fluorescence of picosirius red multiplexed with immunohistochemistry for the quantitative assessment of collagen in tissue sections. *J Histochem Cytochem.* 2017;65(8):479-90. doi: 10.1369/0022155417718541.
157. Welgus HG, Jeffrey JJ, Eisen AZ, Roswit WT, Stricklin GP. Human skin fibroblast collagenase: interaction with substrate and inhibitor. *Coll Relat Res.* 1985 Mar;5(2):167-79. doi: 10.1016/s0174-173x(85)80038-8.
158. Werner S, Krieg T, Smola H. Keratinocyte-fibroblast interactions in wound healing. *J Invest Dermatol.* 2007 May;127(5):998-1008. doi: 10.1038/sj.jid.5700786. PMID: 17435785.
159. Wight TN, Potter-Perigo S. The extracellular matrix: an active or passive player in fibrosis? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011 Dec;301(6):G950-5. doi: 10.1152/ajpgi.00132.2011.
160. Wilhelmi BJ, Blackwell SJ, Phillips LG. Langer's lines: to use or not to use. *Plast Reconstr Surg.* 1999 Jul;104(1):208-14. PMID: 10597698.

161. Wilson AD, Mercer N. Dermabond tissue adhesive versus Steri-Strips in unilateral cleft lip repair: an audit of infection and hypertrophic scar rates. *Cleft Palate Craniofac J*. 2008 Nov;45(6):614-9.
162. Winn HR, Jane JA, Rodeheaver G, Edgerton MT, Edlich RF. Influence of subcuticular sutures on scar formation. *Am J Surg*. 1977 Feb;133(2):257-9. doi: 10.1016/0002-9610(77)90095-2.
163. Wong VW, Akaishi S, Longaker MT, Gurtner GC. Pushing back: Wound mechanotransduction in repair and regeneration. *J. Investig. Dermatol*. 2011; 131(11):2186-96. doi: 10.1038/jid.2011.212.
164. Yamamoto LG. Preventing adverse events and outcomes encountered using dermabond. *Am J Emerg Med*. 2000 Jul;18(4):511-5. doi: 10.1053/ajem.2000.6412. PMID: 10919558.
165. Zhang W, Xie J, Zeng A. The Origin and Development of Interrupted Subcuticular Suture: An Important Technique for Achieving Optimum Wound Closure. *Dermatol Surg*. 2022 Jun 1;48(6):619-24. doi: 10.1097/DSS.0000000000003437
166. Zhou S, Wang W, Zhou S, Zhang G, He J, Li Q. A Novel Model for Cutaneous Wound Healing and Scarring in the Rat. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143(2):468-77. doi: 10.1097/PRS.0000000000005274.
167. Zhou WC, Tan PF, Chen XH, Cen Y, You C, Tan L, Li H, Tian M. Berberine-Incorporated Shape Memory Fiber Applied as a Novel Surgical Suture. *Front Pharmacol*. 2020 Jan 9;10:1506. doi:10.3389/fphar.2019.01506.
168. Zhu Z, Ding J, Tredget EE. The molecular basis of hypertrophic scars. *Burns Trauma*. 2016 Jan 21;4:2. doi: 10.1186/s41038-015-0026-4.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Жураковська ГВ, Маланчук ВО. Рубці на обличчі: аналіз 2713 клінічних випадків. Експериментальна і клінічна медицина. 2022;91(2):58-64. <https://doi.org/10.35339/ekm.2022.91.2.zhm> *(Здобувачем проведено виконання ретроспективного дослідження, виконано аналіз отриманих результатів, написання статті, висновки сформовано із співавтором).*
2. Жураковська ГВ, Савосько СІ. Гістологічні особливості формування рубцевої тканини при різних методах закриття післяопераційної рани. Медицина сьогодні і завтра. 2022;91(2):13-25. <https://doi.org/10.35339/msz.2022.91.2.zhs> *(Здобувачем проведено виконання експериментального дослідження, статистична обробка результатів, аналіз даних та написання статті, висновки сформульовано із співавтором).*
3. Жураковська ГВ, Маланчук ВО. Результати динамометрії в оцінці механічної міцності рубцевої тканини за різних варіантів закриття операційної рани. Львівський клінічний вісник. 2023;2(42):105-109. <https://doi.org/10.25040/lkv2023.02.105> *(Здобувачем проведено виконання експериментального дослідження, статистична обробка результатів, аналіз даних та написання статті, висновки сформульовано із співавтором).*

Додаток Б

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

Тези виступів на конференціях:

1. VI З'їзд асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів (14 травня 2019 р. Київ). Доповідь: «Біологічні засади електрозварювання м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки».
2. Науково-практична конференція «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія» (15 травня 2020 р. Київ). Доповідь: «Порівняльна характеристика використання електрозварювання м'яких тканин, вузлових швів, внутрішньо шкірного шва та шкірного клею в експерименті».
3. VII З'їзд асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів (14 травня 2021. Київ). Доповідь: «Загоєння різаних ран після електрозварювання, вузлових швів та шкірного клею в експерименті».
4. VIII З'їзд асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів (12 травня 2023. Київ). Доповідь: «Частота рубцевих змін шкіри обличчя у пацієнтів клініки кафедри ХС та ЩЛХ НМУ у 2015-2019 рр.».

Додаток В

Таблиця 1

Дані патоморфологічних та функціональних змін ділянки шкіри щурів на
рівні шва

Показник	Група / термін спостереження								
	Контрольна група	Група 1 – вузловий шов		Група 2 – внутрішньошкірний шов		Група 3 – шкірний клей на основі 2-октилціанокрилату		Група 4 – електрозварювання ПАТОНМЕД ЕКВ3-300	
		7 доба	14 доба	7 доба	14 доба	7 доба	14 доба	7 доба	14 доба
Динамометрія, Н	-	17,6±2,0	15,6±2,3	6,4±5,6†	14,5±3,7‡	2,9±0,6†	12,5±1,9‡	5,7±5,6†	13,6±1,9‡
Товщина епідермісу, мкм	73,3±1,3	105,6±4,3*	93,3±4,5	114,3±16,4*	93,5±4,3	164,7±16,5*#†	107,3±3,8*#	142,7±7,2*	134,1±6,3*#†
Ширина ділянки грануляційної тканини, мкм		800,1±106,1	897,3±100,3	1193,3±101,1	1051,1±76,7	1071,8±105,2	1155,7±126,3	908,5±79,7#	1045,4±95,1
Глибина грануляційної тканини, мкм		621,9±69,3	640,3±66,4Δ	1073,6±60,1†	1378,4±76,6†‡Δψ	925,6±48,4†	886,7±69,6‡	697,5±21,3ψ	948,6±40,3†
Щільність колагену у рубцевій тканині, %		30,6±1,8	40,7±1,9	37,1±1,5	34,4±2,0†	27,4±1,3	31,3±1,2†	30,1±3,5	26,4±1,6†
Щільність колагену у перифокальній ділянці, %	40,7±1,3	31,7±3,5	37,3±0,8	29,7±2,4	37,8±2,0	35,3±1,8	34,4±3,0	36,8±2,1	38,5±1,2
Співвідношення вмісту тотальних глікозаміногліканів у грануляційній тканині і перифокальній дермі	-	1,06±0,02	1,27±0,05‡	1,16±0,04	1,09±0,03§	1,06±0,03	0,98±0,03§	1,05±0,03	1,12±0,03§
Питома щільність кровоносних судин у грануляційній тканині, %	2,9±0,27	9,2±0,63*	7,6±0,76*	10,4±1,56*	9,4±1,25*	5,6±0,20**	5,3±0,25**	5,1±0,43**†	4,8±1,03**

Примітка: * - достовірно до контролю (P<0,05); ‡ - P<0,05 щодо 7 доби; † - P<0,05 щодо групи 1 (у межах одного терміну спостереження); ‡ - P<0,05

щодо групи 1 (у межах одного терміну спостереження); # - достовірно до групи 2 ($P < 0,05$); § - $P < 0,05$ щодо групи 1 на 14 добу; ** - $P < 0,05$ щодо групи 2; ψ - $P < 0,05$ щодо групи 3; Δ - $P < 0,05$ щодо групи 4

Додаток Г

Договір оренди обладнання

Договір оренди обладнання №_ЕК-1/4

місто Київ «20» квітня 2019 р.

Ми, що нижче підписалися, Товариство з обмеженою відповідальністю «СВАРМЕД» в особі директора Кункіна Дмитра Дмитровича, що діє на підставі Статуту, надалі іменованій Орендодавець, з однієї сторони, та Жураковською Галиною Василівною, надалі іменованій Орендар, з іншої сторони, разом іменовані Сторони, уклали цей договір про наступне:

Стаття 1. Предмет договору

- 1.1. Орендодавець передає, а Орендар приймає у тимчасове користування обладнання згідно Переліку обладнання, що вказано у Додатку № 1 до цього Договору назване у подальшому - обладнання.
- 1.2. Адреса передачі обладнання в оренду: м. Київ, *вул. Арсенна 40*
- 1.3. Загальний стан обладнання описано у Додатку № 1.
- 1.4. Орендодавець гарантує, належне йому право власності на обладнання та відсутність прав та претензій на нього з боку третіх осіб.

Стаття 2. Мета оренди

- 2.1. Обладнання передається в оренду з метою використання за призначенням та впровадження нових методик виконання операцій в шелепно-ліцевій хірургії із застосуванням технології «Біозварювання» - в хірургічну практику, а також, для:
 - Проведення експериментального дослідження на тваринах.
- 2.2. Обладнання повинно використовуватися із суворим дотриманням умов настанови з експлуатації, техніки безпеки і виключно після проходження Орендарем відповідного навчання у Орендодавця, про що надається документальне підтвердження.
- 2.3. Перелік цільового використання обладнання вказаний у цьому Договорі є вичерпним. Використання обладнання з метою не вказаною в цьому Договорі виключається без письмового дозволу Орендодавця.

Стаття 3. Термін дії договору

- 3.1. Термін договору: початок дії - з моменту підписання акту приймання-передачі в користування, кінець дії до «20» червня 2019 року

Стаття 4. Порядок передачі обладнання

- 4.1. Орендодавець передає, а Орендар приймає в тимчасове користування обладнання з дати підписання акту прийому-передачі.
- 4.2. Передача об'єкту здійснюється Орендодавцем та Орендарем із складанням акту прийому-передачі, який є невід'ємною частиною цього Договору.
- 4.3. У разі закінчення строку дії Договору або його розірвання Орендар передає обладнання протягом 10-ти днів із дня закінчення або розірвання Договору по Акту приймання-передачі з користування.

Орендодавець _____



Орендар _____

Стаття 5. Права та обов'язки сторін

5.1. Права та обов'язки Орендодавця:

- 5.1.1. Орендодавець зобов'язаний передати обладнання Орендарю в порядку, передбаченому даним Договором, в справному стані.
- 5.1.2. Орендодавець має право перевіряти об'єкт, що знаходиться у користуванні, на предмет його цільового використання та додержання Орендарем правил протипожежної безпеки, санітарних норм та інших вимог згідно діючого законодавства.
- 5.1.3. Провести безкоштовне навчання Орендаря щодо використання обладнання, про що видати відповідний сертифікат.

5.2. Права та обов'язки Орендаря:

- 5.2.1. Прийняти обладнання по Акту приймання-передачі протягом терміну встановленого цим Договором.
- 5.2.2. Пройти відповідне безкоштовне навчання у Орендодавця щодо використання обладнання.
- 5.2.3. За бажання Орендаря, останній може пройти поглиблене навчання у Орендодавця на території Орендодавця за рахунок Орендаря, про що також надається відповідний сертифікат. Умови щодо поглибленого навчання обумовлюються Сторонами в окремому договорі.
- 5.2.4. Вчасно, в повному обсязі, внести плату за користування обладнанням.
- 5.2.5. Використовувати обладнання у відповідності до ст. 2 цього Договору.
- 5.2.6. Утримувати обладнання у відповідності до санітарно-технічних норм і вимог, правил протипожежної безпеки та правил експлуатації.
- 5.2.7. Експлуатувати та здійснювати технічне обслуговування обладнання.
- 5.2.8. Негайно повідомляти Орендодавця про факти псування або поломки обладнання.
- 5.2.9. По першій вимозі безперешкодно допускати Орендодавця для обстеження обладнання, щодо його цільового використання і збереження.
- 5.2.10. Передача обладнання третім особам у оренду (суборенду) об'єкту допускається тільки з письмової згоди Орендодавця і за умови проходження суборендарем відповідного навчання у Орендодавця.
- 5.2.11. У разі припинення або розірвання Договору повернути Орендодавцю обладнання у належному стані, не гіршому ніж на момент передачі його в користування з урахуванням нормального зносу.
- 5.2.12. Не передавати інформацію отриману щодо використання обладнання, в тому числі в процесі навчання, третім особам без письмового дозволу Орендодавця.

Стаття 6. Оплата. Порядок розрахунків.

- 6.1. Загальна вартість плати за користування обладнанням складає **1500 (одна тисяча п'ятсот) грн. 00 коп., без ПДВ** шляхом перерахування коштів Орендарем на розрахунковий рахунок Орендодавця вказаний у реквізитах Сторін в цьому Договорі. Вартість обладнання включає в себе вартість безкоштовного навчання та пробної інсталяції і пуску обладнання. Вартість оплати за користування обладнанням **не включає в себе оплату за змінні насадки та сервісне**

Орендодавець _____

Орендар _____



обслуговування обладнання.

- 6.2. Строк оплати за користування здійснюється один раз в рік - протягом тридцяти календарних днів з моменту підписання Акту надання послуг користування обладнанням. Акт надається Орендодавцем протягом 10 робочих днів року, що слідує за звітним.

Стаття 7. Відповідальність сторін

- 7.1. За несвоєчасне повернення Орендарем обладнання Орендодавцю, Орендар сплачує на користь Орендодавця пеню у розмірі 0,1% від вартості обладнання за кожний день прострочення, але не нижче облікової ставки НБУ.
- 7.2. За втрату, псування чи пошкодження (часткового чи повного) обладнання, що виникли під час оренди обладнання Орендар несе відповідальність у розмірі ціни втраченого чи пошкодженого майна без врахування зносу.
- 7.3. Орендар погоджується, що несе повну матеріально-фінансову відповідальність перед Орендодавцем за передане йому обладнання до моменту набуття на нього права власності, та в ніякому разі не може самостійно розпоряджатися цим обладнанням на свій розсуд, в тому числі передавати у користування чи в оренду третім особам, продавати, відчужувати обладнання третій стороні чи здійснювати з цим обладнанням будь-які інші дії, що можуть порушити права Орендодавця як власника цього обладнання, проводити будь-яке навчання, інструктажі, надавати рекомендації щодо користування обладнанням будь-яким третім особам протягом дії цього Договору або після припинення його дії у випадку коли обладнання не буде придбане Орендарем.
- 7.4. У випадку порушення Орендарем п. 7.4. цього Договору, останній зобов'язаний сплатити на користь Орендодавця штраф у розмірі вартості обладнання вказаного у акті прийому-передачі обладнання в оренду.

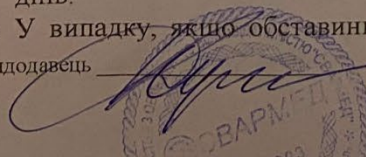
Стаття 8. Умови продовження терміну і дострокового припинення дії договору

- 8.1. Дія договору може бути припинена достроково за згодою Сторін.
- 8.2. Розірвання Договору оформляється Сторонами письмово із складанням відповідного Акту приймання-передачі обладнання з користування.
- 8.3. У випадку припинення дії цього Договору Орендар у 10-денний строк зобов'язаний передати Орендодавцю обладнання. Передача оформлюється Актом приймання-передачі, який підписується Сторонами.

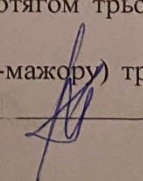
Стаття 9. Форс-мажорні обставини

- 9.1. Під форс-мажорними обставинами розуміють обставини, які виникли після підписання Договору, в т.ч. дії органів державної влади, в результаті непередбачених і незалежних від волі Сторін подій надзвичайного характеру, включаючи пожежі, землетруси, повені, оповзні, інші стихійні лиха, війну або військові дії, які роблять неможливим виконання умов даного Договору.
- 9.2. У випадку виникнення форс-мажорних обставин Сторони повинні повідомити про такі обставини одна одну у письмовій формі протягом трьох банківських днів.
- 9.3. У випадку, якщо обставини непереборної сили (форс-мажору) тривають більш

Орендодавець



Орендар



одного календарного тижня, кожна із Сторін має право вимагати розірвання Договору, повідомивши про це іншу сторону в термін, не менше ніж 5 (п'ять) календарних днів. В такому випадку, Сторони проводять взаєморозрахунки відповідно до кількості днів користування об'єктом.

Стаття 10. Інші умови

- 10.1. Зміни і доповнення до даного Договору будуть рахуватися дійсними, якщо вони здійснені у письмовій формі та підписані уповноваженими представниками Сторін.
- 10.2. Угоди, які підписані уповноваженими представниками Сторін після укладення даного Договору, в залежності від свого змісту, можуть доповнювати або змінювати даний Договір.
- 10.3. При підписанні договору Сторони діють свідомо і добровільно, всі умови угоди зрозумілі і прийнятні.
- 10.4. У випадках, що не передбачені даним Договором, Сторони керуються діючим законодавством України.
- 10.5. Договір укладено у двох оригінальних примірниках українською мовою, що мають однакову юридичну силу, по одному для кожної з Сторін.
- 10.6. У випадку зміни адреси, контактних номерів телефонів, Сторони повинні повідомляти про це одна одну протягом однієї доби.
- 10.7. Сторони беруть на себе зобов'язання не розголошувати умов Договору.

Стаття 11. Юридичні адреси, реквізити і підписи Сторін

Орендодавець:
ТОВ «СВАРМЕД» ЄДРПОУ

Орендар:
Жураковська Галина Василівна

Директор

Д.Д. Кункін

Г.В. Жураковська

Орендодавець

Орендар

Перелік обладнання

№	Катал. №	Опис	Кількість	Одиниця виміру	Вартість, (грн)
1.	ЕК300	Апарат «електрокоагулятор високочастотний зварювальний ЕК-300М» в комплекті (ТУ У 32.5-40167303-001:2016)	1	Шт.	75000.00
ЗАГАЛЬНА ВАРТІСТЬ					75000.00

Стан обладнання – нове.

Орендодавець:
ТОВ «СВАРМЕД» ЄДРПОУ
40167303
Україна, 08200 м. Ірпінь, Київська
обл. вул. Мінеральна, 1,
Р/рахунок 26007052757268 ПАТ КБ
«Приватбанк» м. Київ МФО 300711
*Не є платником ПДВ; діє за
спрощеною системою
оподаткування.*

Директор

Д.Д. Кункін



Орендар:

Адреса _____

ПІН: _____

р/р _____

в _____

тел.: _____

факс: _____

Г.В. Жураковська

Орендодавець

Орендар

Акт приймання-передачі
обладнання у користування

м. Київ

«01» 05 2019р.

Товариство з обмеженою відповідальністю «СВАРМЕД» в особі директора Кункіна Дмитра Дмитровича, що діє на підставі Статуту, надалі іменованій Орендодавець, передав, а

_____ в особі Щураковська Г. В. що діє на підставі Щоговоя, надалі іменованій Орендар, прийняв у строкове платне користування наступне Обладнання:

№	Катал. №	Опис	Кількість	Одиниця виміру	Вартість, (гри)
1.	ЕК300	Апарат «електрокоагулятор височастотний зварювальний ЕК-300М» в комплекті (ТУ У 32.5-40167303-001:2016)	1	Шт.	750000.00
ЗАГАЛЬНА ВАРТІСТЬ					750000.00

Обладнання знаходиться за адресою: г. Тервасового, 4а (схем ліку)
Обладнання має новий стан, придатне до використання.
Сторони претензій одна до одної не мають.

Орендодавець:
ТОВ «СВАРМЕД» ЄДРПОУ
40167303
Україна, 08200 м. Ірпінь, Київська
обл. вул. Мінеральна, 1,
Р/рахунок 26007052757268 ПАТ КБ
«Приватбанк» м. Київ МФО 300711
**Не є платником ПДВ; діє за
спрощеною системою
оподаткування.**

Орендар:

Адреса _____
Код ЄДРПОУ: _____
р/р _____ в _____
тел.: _____ факс: _____

Директор



Орендодавець

Орендар