МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

«СОГЛАСОВАНО»	**«УТВЕРЖДАЮ»**
Начальник отдела развития науки д.м.н., доцент	**Начальник управления науки и образования д.м.н., доцент**
____________ Б.О. Худанов	**____________ А.Т. Махмудов**
«_____»___________2021 г.	**«____»_________2021 г.**

Абдуллаев Ш.Ю., Юсупова Д.З., Кубаев А.С.

ОЦЕНКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ РУБЦОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА РЕДЕРМАЛИЗАЦИИ СУКЦИНАТ СОДЕРЖАЩИМ ПРЕПАРАТОМ

(методические рекомендации)

«Тасдикланди»
УзР Соғлиқни сақлаш вазирлиги илмий фаолиятини мувофиқлаштириш бўлими
24. 06 2021 й.
8И-р/529

Ташкент - 2021

Оценка морфологических параметров патологических послеоперационных рубцов в зависимости от характера редермализации сукцинатсодержащим препаратом / Юсупова Дилдора Зухридиновна– 2021, 23 стр.

Методические рекомендации посвящены анализу морфологических параметров патологических послеоперационных рубцов в зависимости от характера редермализации сукцинатсодержащим препаратом Приведены результаты исследований по эффективности биоревитализирующей терапии при использовании оригинального комбинированного препарата Гиалуаль при лечении постоперационных рубцов лица.

Методические рекомендации ориентированы на широкий круг врачей-стоматологов-хирургов, а также челюстно-лицевых хирургов, клинических ординаторов, резидентов магистратуры, докторантов и студентов медицинских вузов.

Сфера деятельности: стоматология, морфология.

Assessment of morphological parameters of pathological postoperative scars depending on the nature of redermalization with a succinate-containing preparation/ Yusupova Dildora Zukhridinovna - 2021, 23 pages.

Methodical recommendations are devoted to the analysis of morphological parameters of pathological postoperative scars depending on the nature of redermalization with a succinate-containing preparation. The results of studies on the effectiveness of biorevitalizing therapy when using the original combined drug Gialual in the treatment of postoperative facial scars are presented.

Methodological recommendations are aimed at a wide range of dentists-surgeons, as well as maxillofacial surgeons, clinical residents, graduate students, doctoral students and medical students.

Field of activity: dentistry, morphology.

Обоснование актуальности и востребованности

Рубцовая патология считается одним из самых распространённых в мире [1]. По данным ВОЗ, только после травм и хирургических вмешательств более чем у 100 млн. пациентов остаются рубцы разной площади и локализации. [2]

Анализ распределения ранговых значений в структуре заболеваемости пациентов дермато-косметологического профиля свидетельствует, что в общей структуре обращаемости за помощью рубцовые поражения лица и щек составляют более 25% [3].

Эффективное лечение рубцов лица и реабилитация таких больных является предметом обсуждения во многих странах. Однако, сегодня главенствующим в этом вопросе является успешная профилактика рубцовых патологии, особенно, тяжелых келоидных и гипертрофических рубцов лица. Последние годы появились очень оригинальные способы коррекции и профилактические рекомендации, направленные для предупреждения тяжёлых рубцов челюстно-лицевой области и кожи.

Однако, несмотря на многочисленные акцентированные исследования по рубцовой патологии кожи лица до сих пор не выработаны кардинальные меры для профилактики рубцов кожи в пределах эстетически благополучных параметрах, без существенных признаков деформации , таких хотелось бы иметь патентом. Исходя из вышеизложенных аргументов, можно полагать, что поиск новых путей и способов коррекции и профилактики рубцовых патологий лица является злободневной проблемой и актуальной для изучения.

Рубцы кожи развиваются после повреждений кожи различного генеза - ожоги, ранения, оперативные вмешательства, различные травмирующие факторы (механические, химические, температурные, ионизирующее излучение, глубокое деструктивное воспаление и т. д.), а также при некоторых хронических заболеваниях кожи и подкожной жировой клетчатки [Владимирова О. В. 2015].

При рассмотрении причин образования рубцов выделяют следующие: генетическая и этническая предрасположенности, эндокринопатии, иммунопатии, нарушение адаптационных способностей организма, хронический стресс, присоединение вторичной инфекции, хроническое воспаление, гипоксия, нарушение микроциркуляции и т. д. [Филиппова О. В. 2013; Гуйтер О. С., Митин Н. Е., Устюгова А. Е. 2017]

Часто хирургам стоматологам приходится сталкиваться с последствиями реабилитации больных с дефектами и деформациями лица и

челюстей при онкологических заболеваниях. Значимость этой проблемы возрастает в связи с увеличением количества больных, перенесших оперативные вмешательства по поводу удаления новообразований. Термические поражения занимают третье место среди других повреждений тела человека. В мирное время ожоги лица и головы составляют 24,5% всех ожоговых повреждений человека [Светицкий А.П. 2013]. Химические ожоги составляют 29,7% по отношению к общему числу ожогов и 3,4% по отношению ко всем травматическим повреждениям. Кислоты и щелочи нарушают микроциркуляцию и трофику в здоровых тканях, окружающих зону ожога. Ожоги кислотами и солями тяжелых металлов обусловливают распад белков и резкое обезвоживание тканей, что приводит к возникновению на слизистой оболочке коагуляционного некроза [Чайковская Е.А., Парсагашвили Е.З., 2011].

Ожог щелочами проявляется колликвационным некрозом слизистой оболочки без образования плотной пленки, некротизированные ткани имеют студенистую консистенцию. Поражение более глубокое, чем при ожоге кислотами. Некроз может захватить все слои мягких тканей, особенно на деснах и твердом небе. Для ожогов IIа, IIб и IV степени характерно омертвение тканей с образованием струпа, гнойного воспаления, келоидных рубцов.

Анализ доступных работ [Стенько А.Г., Талыбова А.М., Коваленко А.А., Стрекозова А.Е.,2019] показывает, что отсутствие рандомизированных многоцентровых исследований рубцовой патологии кожи делает невозможным на основании объективных критериев определить четкий алгоритм действий практического врача, в частности дерматовенеролога. Было создано международное общество по проблемам рубцов (Scar management), которое пыталось привести в соответствие с научными данными последних лет рекомендации по трактовке, лечению и профилактике патологических рубцовых образований кожи. Однако разработки новых подходов к решению различных аспектов в лечении и профилактике рубцов кожи остаются неоднозначными. Для повышения качества жизни пациентов требуется дальнейшее более глубокое изучение механизмов развития рубцовой патологии кожи, что позволит оптимизировать адекватные методы коррекции рубцов кожи [Anthonissen M, Daly D, Janssens T, Van den Kerckhove E. 2016; Artzi O, Koren A, Niv R, Mehrabi JN, Friedman O.2019].

Необходимость предотвращения избыточного рубцеобразования после ожогов, хирургических вмешательств и травм является актуальной научно-практической задачей. Несмотря на постоянное совершенствование методов лечения ран различного генеза и тактики послеоперационного ведения

больных, образование грубых деформирующих рубцов составляет одну из серьезных проблем современной медицины. Возникающие косметические и функциональные дефекты доставляют психологический дискомфорт пациенту, нарушая социальную адаптацию человека, отрицательно влияют на качество его жизни. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения патологического рубцевания после операций и травм широко обсуждаются на страницах отечественной и зарубежной печати, однако мнения специалистов и ученых остаются крайне противоречивыми.

Для лечения гипертрофических рубцов, особенно на начальных стадиях развития, используют консервативные методы: введение в ткань рубца гормонсодержащих препаратов, криотерапию, физиотерапию, санаторно-курортное лечение. Иссечение гипертрофического рубца и пластическое закрытие раны с последующим курсом противорецидивных мероприятий – радикальный способ лечения.

Несмотря на известных во всем мире усовершенствованных методик излечения рубцовых поражений кожи лица, до сих пор остаётся актуальной психоэмоциональные аспекты этих патологий и влияние их на социальный статус и на социальную адаптацию больных.

Цель настоящего исследования – оценка морфологических параметров послеоперационных рубцов и выявлении возможных SUCNR1-опосредованных механизмов активности сукцинатсодержащего препарата Hyalual в коже.

Основная часть

Материалы и методы исследования

Для максимального приближения опытов к топическому расположению в теле, мы решили вводить внутрикожно в область спинки крыс. Комбинированый сукцинатсодержащий препарат вводился тонкой иглой внутрикожно.

В исследовании использован экспериментальный, биопсийный материал. Экспериментальный материал получен от белых беспородных крыс.

Перед проведением воздействий животные получали премедикацию (атропин (подкожно) 0,1 мл и реланиум (в/брюшинно) 0,2 мл) и наркоз (кеталар (в/брюшинно) 0,6-0,8 мл). В исследовании использовано 2 группы крыс.

Сроки эксперимента и количество животных приведены в табл. 1.

Табл. 1 Характеристика материала и сроки проведения эксперимента на животных в экспериментальном исследовании регенерации кожи

ГРУППА	ВОЗДЕЙСТВИЕ	СРОКИ ЭКСПЕРИМЕНТА. КОЛЛИЧЕСТВО ЖИВОТНЫХ				
		7 дн	30 дн	90 дн	180 дн	1 год
1	Гиалуаль 1.1%	5	5	5	5	5
2	Физиологический раствор 09%	3	3	3	3	3

Воздействие осуществляли на кожу спинки после депиляции. (рис.1)

Рис.1 подготовка тканей крысы

Животным 1-й группы, проводили инъекцию препарата Гиалуаль 1.1%, в количестве 1 мл (рис.2)

Животным 2 группы производили разрез кожи с накладыванием швов аналогично, как и в 1 группе. На 30 сутки в формирующийся рубец, вводили 09% физиологический раствор, 1 мл.

Подопытным 5 крысам вводили Гиалуаль трехкратно, с интервалом по 14 дней. Контрольным 3 крысам в эти же сроки вводился физиологический раствор 09%. Спустя 30 дней от начала опытов у всех крыс, путем инзиционной биопсии, строго соблюдая принципы биоэтики к лабораторным животным, забирали кусочки ткани кожи и подкожной клетчатки, из тех же областей, куда вводился препарат. Полученные биоптаты фиксировали в 10% растворе формалина. После достижения фиксации проводилась тщательная промывка кусочков в проточной воде и затем процедура обезвоживания в спиртовой батареи нарастающей крепости. После чего, их заливали в парафин и приготовленные из них срезы окрашивались в гематоксилин-эозином и пикрофукоином по методу Ван-Гизон. Готовые препараты из кожи описывались под микроскопом «Leicd» на разных оптических уровнях.

Методы идентификации и визуализации данных:

Морфогистологическая обработка кожи- позволяет визуализировать искомые объекты в тканях после обработки антителами и окрашивания.

Метод идентификации в клетке различных белков, основанный на реакции антиген-антитело. Метод был использован для определения

содержания белков SUCNR1 в поперечных срезах кожи передней брюшной поверхности.

Препарат Hyalual содержит высокомолекулярную гиалуроновую кислоту в концентрации 1,1–1,8–2,2% и сукцинат натрия 1,6%. Терапия кожи путем внутридермальных инъекций этого препарата получила название редермализации. Сукцинат натрия — это естественный корректор энергетического обмена. Способствует активизации анаболических процессов в коже, в том числе синтеза структурных белков кожи (коллагена и эластина) и АТФ. Нормализует микроциркуляцию. Вводимый извне сукцинат оказывает умеренное антигипоксическое действие, улучшая акцепцию циркулирующего кислорода и повышая устойчивость к гипоксии [Березовский В.А., Богомолец О.В., Деркач Н.Н., Литовка И.Г 2011].

В процессе катаболизма сукцината происходит утилизация других органических кислот, что способствует восстановлению кислотно-щелочного равновесия и обеспечивает профилактику развития воспалительного ацидоза, например, после избыточной инсоляции [Чайковская Е.А. и др.2011].

Использованные препараты (субстанции). Сукцинатсодержащий препарат Hyalual® (препарат для курсовой процедуры редермализации, инъекционная форма; концентрация гиалуроновой кислоты 1,1%, 1,8%, 2,2%; содержание сукцината 1,6%), мексидол (инъекционная форма, 50 мг/мл), физ. раствор (инъекционная форма), 1,6% раствор сукцината натрия, чистая высокомолекулярная гиалуроновая кислота концентрацией 1%, 1.8%, 2%.

Схема эксперимента. Внутрикожное введение препарата Hyalual и препаратов сравнения проводилось трехкратно с двухнедельными перерывами.

Исследуемые группы. Клинико- морфологическим исследованием с участием 60 больных в возрасте 18 - 40 лет, основную часть которых составляли пациенты женского пола - 54 человека. Для анализа эффективности гиалуаль в разных этапах регенерации в сравнительном аспекте, с данными контрольных наблюдений, мы решили использовать данный препарат до и после оперативного вмешательства. Были разделены следующее три группы.

Первой группе двадцати патентам в течение 3 месяцев интрадермально в область рубца водилась терапевтическая доза гиалуаль 1 мл, содержащий гиалуроновую кислоту в концентрации 1,1 % и сукцината натрия 1.6 процент. 10 больным из общего числа пациентов препарат вводился 30 дней до операции то есть, один, 14 и 28 дней. Затем проводилось удаление рубцов и материал подвергали морфологическому исследованию. К остальным 10

больным с первого дня удаляли рубцы и затем проводилось введение гиалуаль по указанной схеме.

Во второй группе - 20 больным проводилась коррекция 10 процедур с перерывом 1 недели и на 30 сутки 10 больных были прооперированны и девятый биопсийный у 10 больных рубцы убраны до применения коррекции с Дипроспаном.Материал был подвергнут морфологическому исследованию.

В третьей группе - 20 больным с различными рубцами лица проводилось общеизвестное консервативное лечение и на 30 сутки у 10 из этих больных были удалены рубцы, которые также изучались морфологическими методами. В данном сообщении отражены результаты морфологического исследования и биопсийных материалов этих 60 больных. Гистологические препараты украшены гематоксилин- эозином пикрофуксин по методу Ван гизон.

Результаты исследования

Микроскопические отличия в слоях кожи и дермы у контрольных и подопытных крыс не оказались резко выраженными по степени развития и по распространенности. Прежде всего, ни в одном материале биопсии не были отмечены классические признаки воспаления на 3-х кратно введенный Гиалуаль и физ.раствор. Более того, слоистость эпидермиса кожи не было нарушено ни у одного животного, получившего инъекции Гиалуаль. Хотя и наблюдались накопления пролиферирующих фибробластов у подопытных крыс в слоях дермы, но тенденция к склерозу не отмечена ни у одного из них. Это подтверждалось в срезах с окраской пикрофуксином.

Ни в одном препарате кожи у подопытных животных не были обнаружены какие-либо воспалительные инфильтраты местного гистиогенеза. У все животных был обнаружен в той или иной степени выраженный неоангиогенез. У них же были обнаружены более насыщенно и гиперхромно окрашенные фибробласты и эндотелиоциты.

В гистологическом исследовании биопсийного материала взятого у больных с различным характером и размером гипертрофическими келоидними рубцами. Были обнаружены существенные различия, отличающимися во всех группах наблюдаемых больных, достоверно зависящее от времени и сроков применяемые методы коррекции рубцов, а также сугубо адекватным использованным лекарственным препаратам.

У больных первой группы наблюдения, которые получали трехкратно терапевтические дозы Гиалуаль в область рубца кожи за 30 суток до операции обнаружено заметно выраженное разрыхление рубцовой ткани,

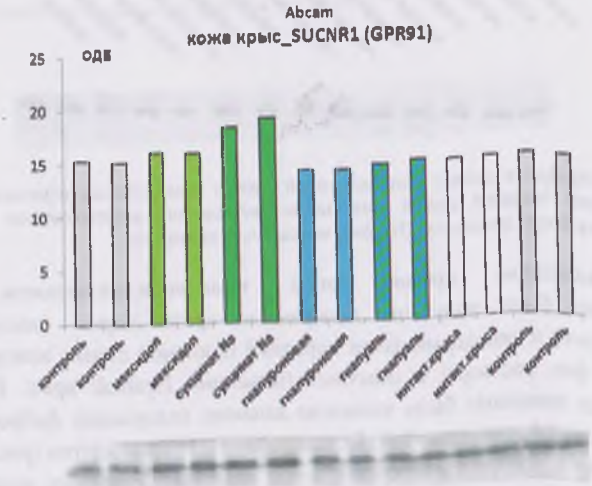
истончение коллагеновых волокон, миксоидный отек стромы и накопление аморфных без клеточных масс в строме рубца , обнаружено также появление лимфоидных клеточных инфильтратов и сочных гиперхромно сокращённых фибробластов. Сравнительное изучение рубцовой ткани у больных получивших гиалуаль до и после операции показали достаточно отличительную разницу в структуре коррупции у них. В Рубцовой ткани бальных, подвергнутых д операционному лечению с препаратом гиалуаль ни в одном случае не были отмечены гиалинизированные участки в составе коллагеновых волокон к тому же у этих больных гораздо меньше наблюдались фибробласты, преобладали плотные волокнистые структуры. Были обнаружены единичные толстостенные сосуды с узкими завуалированними просветками. В время у больных получивших, я получивших до операции гиалуаль, в составе рубца были обнаружены явные свежие очаги неоангиогенеза.

Гистологическое исследование больных второй группы, которые подвергались коррекционному воздействию с применением электрофореза гормональным препаратом Дипроспан также показали заметную разницу в структурном строение жировой ткани. Прежде всего эта разница констатировала между больными подвернутыми коррекционной терапии не просьба нам до и после операции у больных подвергнутых электрофорезу с препаратом Дипроспан в течение месяца до операции с последующим удалением рубцовой ткани, было отмечено умеренно выраженное разрыхление и интерстициальный миксоматозный отек, лимфоидно-клеточных элементов ни в одном случае не было обнаружено. Однако, при сравнении с больными первой группы степень инволютивной динамики рубцовой ткани в значительной степени запаздывало. Признаков неоангиогенеза этих пациентов не было обнаружено.

Микроскопические исследования рубцовой ткани 3 группы больных, которые были подвергнуты обычной традиционной консервативной терапии не показали существенной разницы по срокам оперативного удаления рубцов. У всех этих больных были обнаружены плотно-волокнистые коллагеновые структуры с различной степенью, выраженными участками гиалиноза и редкими толстостенными сосудами.

Метод Вестерн-блот анализа позволил выявить SUCNR1 в образцах кожи передней брюшной стенки крыс всех экспериментальных групп: интактной (без воздействий), контрольной (инъекции физ. раствора), опытной (инъекции препарата Hyalual), группы сравнения I (инъекции гиалуроновой кислоты), группы сравнения II (инъекции мексидола), группы

сравнения III (инъекции раствора сукцината Na).Трехкратное введение препаратов с двухнедельными интервалами согласно стандартной схеме не влияло на уровень рецептора, который не отличался от базового (в коже интактных крыс) (рис. 1). Факт отсутствия снижения уровня SUCNR1 после применения Hyalual может свидетельствовать о выборе адекватной дозы, при отмене которой риск развития зависимости от препарата и синдрома отмены минимален.



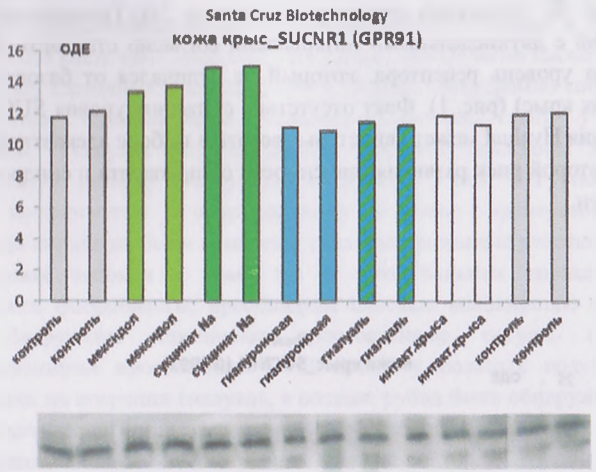


Рис. 1. Фотографии и данные количественной оценки иммуноблотов образцов лизатов кожи передней брюшной стенки крыс после трехкратного внутрикожного введения сукцинатсодержащих препаратов (Hyalual, мексидол, сукцинат Na).

Окрашивание срезов кожи гематоксилин-эозином. Для окрашивания были получены поперечные срезы дермы (сосочковый, сетчатый слои) и гиподермы кожи передней брюшной стенки контрольных (инъекции физ. раствора) и опытных (инъекции Hyalual) крыс. В дерме контрольных животных было выявлено высокое содержание фибробластов веретеновидной формы (рис. 2 А, Б), макрофаги и тучные клетки (рис. 2 Б,В). В сравнении с контролем в срезах кожи опытных животных количество фибробластов возросло (рис. 2 Г), а морфология этих клеток изменилась (увеличение размеров и количества отростков), что свидетельствует об их активации. Следует отметить, что стимуляция пролиферации фибробластов сукцинатом в сочетании с гиалуроновой кислотой, отмечается и в других исследованиях (Borumand M., 2015). Также на срезах кожи опытных крыс выявлялись признаки вазодилатации и увеличения плотности сосудистой сети (рис. 2 Д).

Окрашивание срезов кожи контрольных и опытных крыс с применением антител к SUCNR1 показало, что клеточные элементы кожи (кератиноциты, фибробласты, макрофаги, тучные клетки, гладкомышечные клетки, эндотелиоциты) в разной степени экспрессируют рецептор (рис. 3), а наиболее высокие уровни SUCNR1 были выявлены в тучных клетках,

нейтрофилах и макрофагах (рис. 3 Д, Е). Интенсивность экспрессии SUCNR1 не менялась после завершения курса введения Hyalual (рис. 4).

Данные морфологического и иммуногистохимического исследований свидетельствуют о реализации SUCNR1-зависимых механизмов активности сукцинатсодержащего препарата Hyalual. В связи с тем, что рецептор в больших количествах экспрессируется в макрофагах, тучных клетках, нейтрофилах можно предположить не только прямое влияние Hyalual на фибробласты и кератиноциты кожи (активация, пролиферация, миграция), например через продукцию PGE2 (Konger R.L. et al., 1998; Toma I. et al., 2008), но и опосредованное иммунными клетками, как более чувствительными сенсорами уровня сукцината.

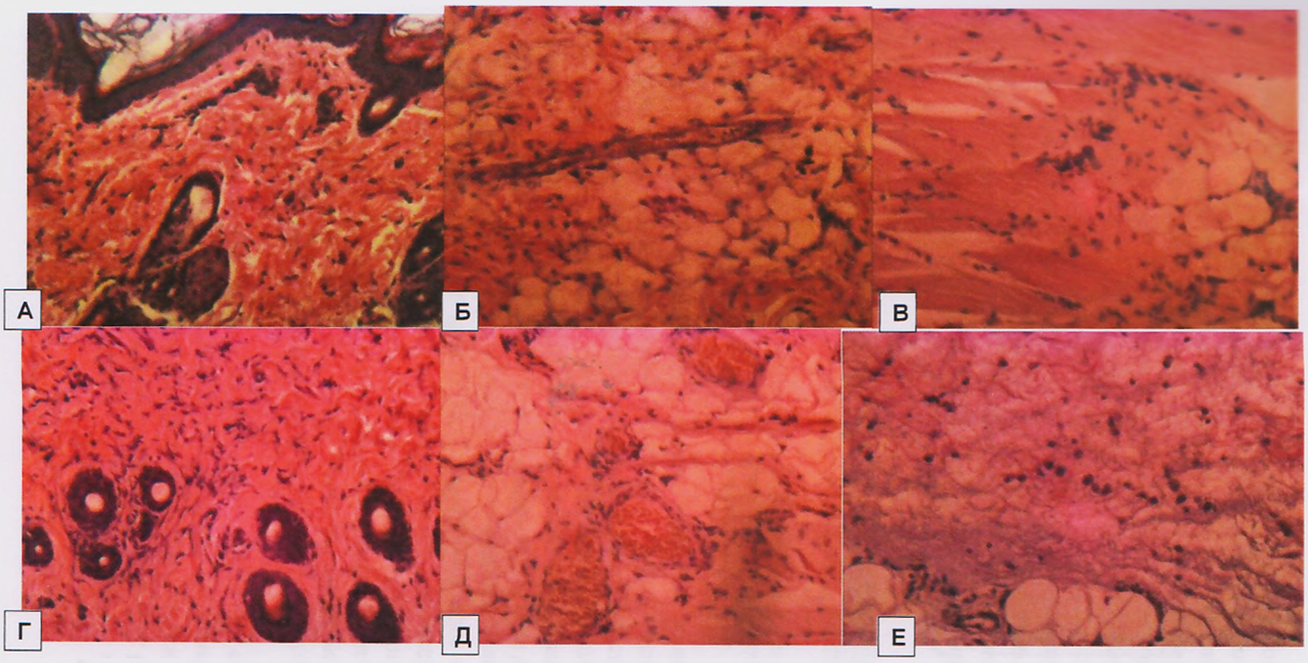


Рис. 2. Микрофографии поперечных срезов кожи передней брюшной стенки крыс, инъецированных физиологическим раствором (А, Б, В) и препаратом Hyalual (Г, Д, Е). Окрашивание гематоксилин-эозином. Увеличение 200.

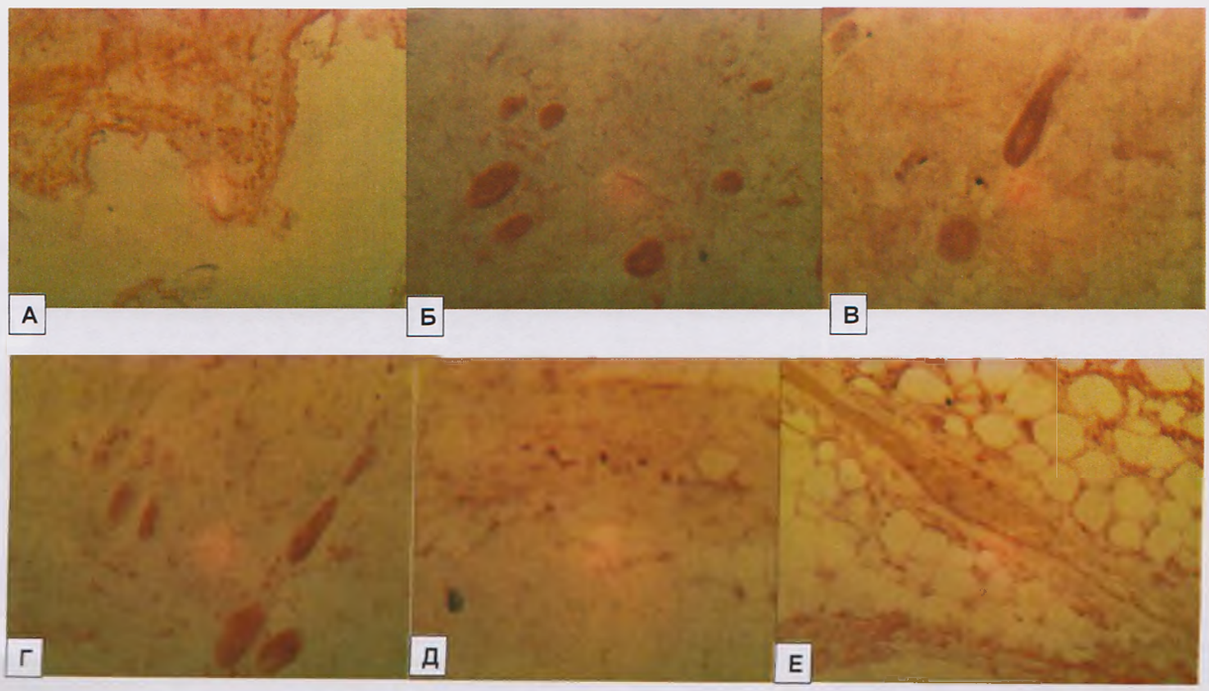


Рис. 3. Микрофотографии поперечных срезов кожи передней брюшной стенки крыс, инъецированных физиологическим раствором (контроль). Окрашивание с использованием антител к SUCNR1. Увеличение 200

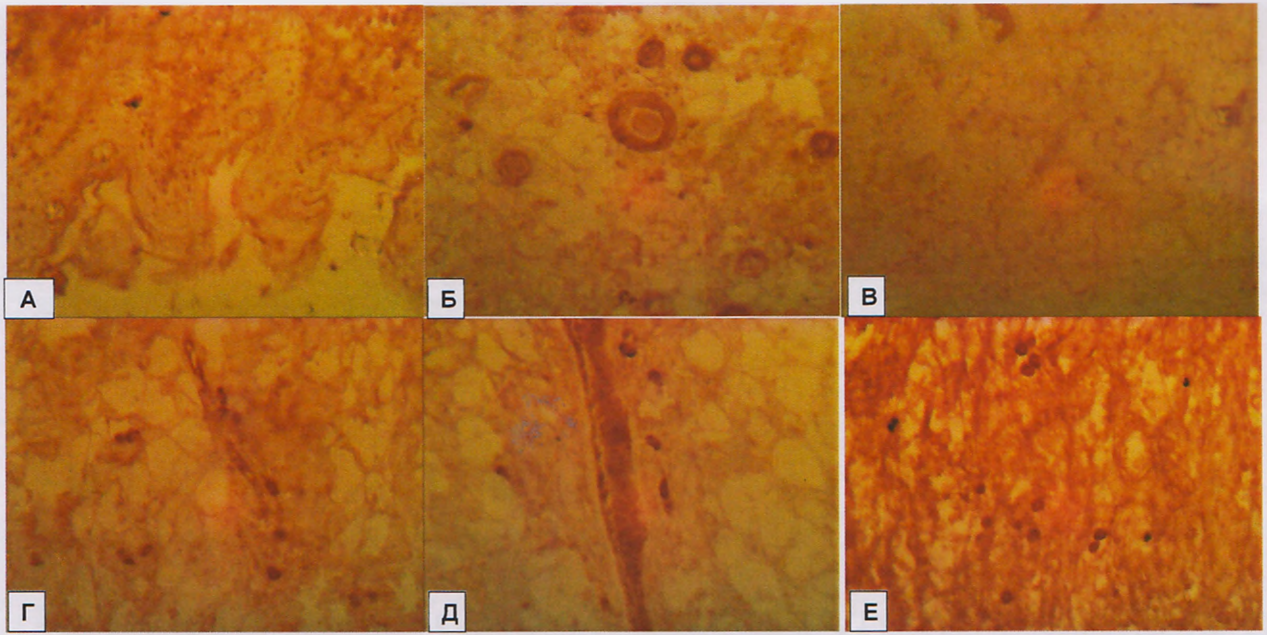


Рис. 4. Микрофотографии поперечных срезов кожи передней брюшной стенки крыс, инъецированных препаратом Hyalual (опыт). Химическое Окрашивание с использованием антител к SUCNR1. Увеличение 200.

В морфогистологическом исследовании биопсийного материала взятого у больных с различным характером и размером гипертрофическими келоидними рубцами. Были обнаружены существенные различия, отличающимися во всех группах наблюдаемых больных, достоверно зависящее от времени и сроков применяемые методы коррекции рубцов, а также сугубо адекватным использованным лекарственным препаратам.

У больных первой группы наблюдения, которые получали трехкратно терапевтические дозы гиалуаль в область рубца кожи за 30 суток до операции обнаружено заметно выраженное разрыхление рубцовой ткани, истончение коллагеновых волокон, миксоидный отек стромы и накопление аморфных без клеточных масс в строме рубца ,обнаружено также появление лимфоидныхклеточных инфильтратов и сочных гиперхромно сокращённых фибробластов. Сравнительное изучение рубцовой ткани у больных получивших гиалуаль до и после операции показали достаточно отличительную разницу в структуре коррупции у них. В Рубцовой ткани бальных, подвергнутых д операционному лечению с препаратом гиалуаль ни в одном случае не были отмечены гиалинизированные участки в составе коллагеновых волокон к тому же у этих больных гораздо меньше наблюдались фибробласты, преобладали плотные волокнистые структуры. Были обнаружены единичные толстостенные сосуды с узкими завуалированниими просветками. В время у больных получивших, я получивших до операции гиалуаль, в составе рубца были обнаружены явные свежие очаги неоангиогенеза .

Морфогистологическое исследование больных второй группы, которые подвергались коррекционному воздействию с применением электрофореза гормональным препаратом Дипроспан также показали заметную разницу в структурном строение жировой ткани. Прежде всего эта разница констатировала между больными подвернутыми коррекционной терапии не просьба нам до и после операции у больных подвергнутых электрофорезу с препаратом Дипроспан в течение месяца до операции с последующим удалением рубцовой ткани, было отмечено умеренно выраженное разрыхление и интерстициальный миксоматозный отек. Лимфоидно-клеточных элементов ни в одном случае не было обнаружено. Однако, при сравнении с больными первой группы степень инволютивной динамики рубцовой ткани в значительной степени запаздывало. Признаков неоангиогенеза этих пациентов не было обнаружено.

Микроскопические исследования рубцовой ткани 3 группы больных, которые были подвергнуты обычной традиционной консервативной терапии не показали существенной разницы по срокам оперативного удаления рубцов. У всех этих больных были обнаружены плотно-волокнистые коллагеновые структуры с различной степенью, выраженными участками гиалиноза и редкими толстостенными сосудами.

Медицинская эффективность

Таким образом, полученные данные говорят о больших возможностях препарата Hyalual для решения многочисленных задач в репаративной медицине, косметологии и пластической хирургии, трихологии. Наличие рецептора к сукцинату (SUCNR1) на поверхности практически всех дермальных компонентов (фибробластов, тучных клеток, макрофагов, эндотелиоцитов, свидетельствует о вовлеченности сукцинатсодержащего препарата (Hyalual) в функциональную активацию клеток кожи, пролиферацию, миграцию, секрецию ростовых факторов, цитокинов, хемокинов, т.е. причастности Hyalual к механизмам регенерации, обновления и репарации кожи. Сопряжение метаболизма и сигнальной функции сукцината с иммунной и репаративной функцией резидентных макрофагов в коже, поскольку они пролиферируют, мигрируют в области повышения концентрации сукцината(Hyalual), где стимулируют пролиферацию фибробластов, ангиогенез, подавление механизмов воспаления.

Социальная эффективность

Применение сукцинатсодержащего препарата (Hyalual) рассматривается как эффективный подход в коррекции возрастных изменений кожи, связанных с активацией механизмов воспаления, снижением репаративного и пролиферативного потенциала кожи и подлежащих тканей.

Применение процедуры редермализации позволяет повысить качественные характеристики кожи в зоне оперативного вмешательства, блокировать развитие воспалительных осложнений и патологического рубцевания, значительно уменьшить болевой синдром (пациенты не нуждаются в дополнительном назначении анальгетиков), сократить срок социальной адаптации и пребывания в стационаре, а также улучшить психоэмоциональное состояние пациентов.

Экономическая эффективность

Экономическая эффективность рассчитывалась исходя из применения в клинической практике предлагаемой методической рекомендации.

При проведении анализа эффективности затрат сравниваемые варианты, в отличие от анализа минимизации затрат, характеризуется большей или меньшей, но не эквивалентной эффективностью.

В связи с этим важно оценить степень целесообразности проведения анализа в зависимости от уровня достоверности приведенных данных.

В результате анализа эффективности затрат получали соотношение «стоимость/эффективность». Данные соотношение вычисляли по следующей формуле (Fillips S., Thompson G., 1999).

С / Э = (С2 – С1): (Э2 – Э1) х 100, где

С / Э – «стоимость/эффективность»,

С1 и С2 – общая стоимость соответственно первого и второго вмешательства,

Э1 и Э2 – эффективность соответственно первого и второго вмешательства, выраженная в отношении шансов желательных и не желательных исходов,

100 – коэффициент расчета.

Анализ эффективности затрат при использовании в практике изучения морфометрических параметров и измерений лица в предлагаемой методической рекомендации показал, что стоимость использования с желательным исходом составит:

С / Э=(С2–С1): Э2–Э1) х100 = (146450–116500):90–80) х100 =
32550:10х100 = 325500 сум.

Таким образом, предложенные методические рекомендации по оценке морфологических параметров послеоперационных рубцов в зависимости от применения сукцинатсодержащего препарата приводит к образованию нормотрофических, эстетически приемлемых рубцов..

Заключение

Резюмируя проведенный анализ полученных данных по морфологическому исследованию материалов различных размеров гипертрофированных и келоидных рубцов кожи лица 60 пациентов, основную часть, которых представляла женская популяция больных, можно отличить следующие детализированные установленные факты. Злободневно актуальной проблемой в настоящее время челюстно-лицевых гипертрофических рубцов и ранняя диагностика патологического рубца, несомненным является профилактика рубцового образования и возникновение их кожи лица у людей любой популяции и любого пола. Среди них сегодня наибольший интерес представляет препарат Hyalulal (гиалуаль) как естественный маркер натурального ингредиента состава кожи. Данный препарат как естественный корректор энергетического обмена, способствующей активации анаболических процессов в коже рекомендован ведущими специалистами мира как биоревитализирующий лекарственный препарат для профилактики образования патологических

послеоперационных рубцов лица человека.

Нами была проведены опыты на крысах по установлению редермализируюших свойств гиалуаль, и было установлено ускорение запуска репаративной реакции местной ткани, которые связаны с ускорением неоангиогенеза и улучшением тканевого гомеостаза в зоне гистиона.

Проведённые нами анализы по результатам использования гиалуаль у больных с гипертрофическими и келоидными рубцами показали достаточно показательный улучшающий эффект в до и послеоперационном периоде удаление тяжелых рубцов кожи лица.

Полученные в ходе исследований данные по использованию препарата гиалуаль, позволяют сделать заключение, что данный лекарственный препарат может быть использован как лечебный биоревитализирующий , так и профилактический препарат для предупреждения образования тяжёлых рубцов кожи лица.

Предложения по внедрению

Методические рекомендации внедрены в практическую деятельность отделения Взрослой челюстно-лицевой хирургии ТГСИ, Самаркандского государственного медицинского института в отделение Челюстно-лицевой хирургии.

Список использованной литературы

1. Aguiar C.J., Andrade V.L., Gomes E.R., Alves M.N., Ladeira M.S., Pinheiro A.C., Gomes D.A., Almeida A.P., Goes A.M., Resende R.R., Guatimosim S., Leite M.F. Succinate modulates Ca(2+) transient and cardiomyocyte viability through PKA-dependent pathway // *Cell Calcium*. – 2010. – V. 47, N 1. – P. 37–46.
2. Ariza A.C., Deen P.M.T., Robben J.H. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions // *Frontiers in Endocrinology*. Molecular and Structural Endocrinology. – 2012. – V. 3. – P. 1-8.
3. Behm B., Babilas P., Landthaler M., Schreml S. Cytokines, chemokines and growth factors in wound healing. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 26, 812–820 (2012).

4. Borumand M. Combination treatment with hyaluronic acid, succinate, and collagen: a novel approach to skin rejuvenation. *J Clin Exp Dermatol Res* 2015, 6:3.
5. Boyle J., Burton J.L., Faergemann J. Use of topical lithium succinate for seborrhoeic dermatitis *British Medical Journal* 292, 28 (1986).
6. Correa P.R., Kruglov E.A., Thompson M., Leite M.F., Dranoff J.A., Nathanson M.H. Succinate is a paracrine signal for liver damage // *J Hepatol.* – 2007. – V. 47, N 2. – P. 262–269.
7. Denton CR, Lerner AB, Fitzpatrick TB. Inhibition of Melanin Formation by Chemical Agents. *The Journal of Investigative Dermatology* 1952; 18: 119–135
8. Domingoa J.L., Gómeza M., Llobeta J.M., Corbellab J. Citric, malic and succinic acids as possible alternatives to deferoxamine in aluminum toxicity. Journal of Toxicology: *Clinical Toxicology* 1988; 26(1-2).
9. Freundlich B., Bomalaski J.S., Neilson E., Jimenez S.A. Regulation of fibroblast proliferation and collagen synthesis by cytokines. *Immunol Today* 7(10):303-7 (1986).
10. Hakak Y., Lehmann-Bruinsma K., Phillips S., Le T., Liaw C., Connolly D.T., Behan D.P. The role of the GPR91 ligand succinate in hematopoiesis // *J. Leukoc. Biol.* - 2009. – V. 85, N 5. – P. 837–843.
11. Hakak Y., Lehmann-Bruinsma K., Phillips S., Le T., Liaw C., Connolly D.T., Behan D.P. The role of the GPR91 ligand succinate in hematopoiesis // *J. Leukoc. Biol.* - 2009. – V. 85, N 5. – P. 837–843.
12. Hamel D., Sanchez M., Duhamel F., Roy O., Honore J.-C., Noueihed B., Zhou T., Nadeau-Vallee M., Hou X., Lavoie J.C., Mitchell G., Mammer O.A., Chentob S. G-protein–coupled receptor 91 and succinate are key contributors in neonatal postcerebral hypoxia-ischemia recovery // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2014. – V. 34, N 2. – P. 285-293.
13. Hamel, D. *et al.* G-protein-coupled receptor 91 and succinate are key contributors in neonatal postcerebral hypoxia-ischemia recovery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34, 285–293 (2014).
14. He W., Miao F.J.P., Lin D.C.H., Schwandner R.T., Wang Z., Gao J., Chen J.L., Tian H., Ling L. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G- protein-coupled receptors // *Nature.* - 2004. – V. 429, N 6988. – P. 188–193.
15. Juranova J., Frankova J., Ulrichova J. The role of keratinocytes in inflammation. *Journal of Applied Biomedicine* 15, 169–179 (2017).
16. Ko S.H., Choi G.E., Oh J.Y., Lee H.J., Kim J.S., Chae C.W., Choi D., Han H.J. Succinate promotes stem cell migration through the GPR91-dependent

regulation of DRP1-mediated mitochondrial fission. *Scientific reports* 7:12582, 1-4 (2017).

17. Konger R.L., Malaviya R., Pentland A.P. Growth regulation of primary human keratinocytes by prostaglandin E receptor EP2 and EP3 subtypes. *Biochim. Biophys. Acta.* 1401, 221–234 (1998).
18. Leon A., Buriani A., Dal-Toso R. et al. Mast cells synthesize, store and release nerve growth factor. Proc Natl Acad Sci USA 91, 3739 (1994).
19. Li, Y. H., Woo, S. H., Choi, D. H. & Cho, E.-H. Succinate causes α-SMA production through GPR91 activation in hepatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun* 463, 853–858 (2015).
20. Lynch S.E., Nixon J.C. Role of platelet-growth factor in wound healing: synergistic affects with growth factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:7696 (1987).
21. Mills E., O'Neill L.A.J. Succinate: a metabolic signal in inflammation. *Trends Cell Biol* 24 (2014).
22. Nimni M.E. Polypeptide growth factors: targeted delivery systems. *Biomaterials* 18:1201 (1997).
23. Palazzo E., Marconi A., Truzzi F., Dallaqlio K., Petrachi T., Humbert P., Schnebert S., Perrier E., Dumas M., Pincelli C. Role of neurotrophins on dermal fibroblast survival and differentiation. *J Cell Physiol* 227(3):1017-1025 (2012).
24. Pierce G.F. et al. Stimulation of all epithelial elements during skin regeneration by keratinocyte growth factor. *J Exp Med* 179:831 (1994).
25. Pincelli C., Sevignani C., Manfredini R. et al. Expression and function of nerve growth factor and nerve growth factor receptor on cultured keratinocytes. *J Invest Dermatol* 103, 13. (1994).
26. Rubic T., Lametschwandtner G., Jost S., Hinteregger S., Kund J., Carballido-Perrig N., Schwarzler C., Junt T., Voshol H., Meingassner J.G. et al. Triggering the succinate receptor GPR91 on dendritic cells enhances immunity // *Nat.Immunol.* - 2008. – V. 9, N 11. – P. 1261–1269.
27. Santambrogio L., Benedetti M., Chao M.V. et al. Nerve growth factor production by lymphocytes. *J Immunol* 153, 4488 (1994).
28. Sapicha P. Eyeing central neurons in vascular growth and reparative angiogenesis // *Blood.* – 2012. – V 120, N 11. – P. 2182-2194.
29. Zarubina I.V., Lukk M.V., Shabanov P.D. Antihypoxic and antioxidant effects of exogenous succinic acid and aminothiol succinate-containing antihypoxants. *Bull Exp Biol Med* 2012; 153(3): 336–9.

«УТВЕРЖДАЮ»
Медицинское обьединение
города Самарканда
Главный врач доц.Бабажанов А.С.
2021 г.

ПРОТОКОЛ

внедрения результатов научно-исследовательской работы в практику лечебно-профилактического учреждения

ОЦЕНКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ РУБЦОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА РЕДЕРМАЛИЗАЦИИ СУКЦИНАТ СОДЕРЖАЩИМ ПРЕПАРАТОМ

Отделение Челюстно-лицевой хирургии

АБДУЛЛАЕВ ШАРИФ ЮЛДАШЕВИЧ
ЮСУПОВА ДИЛДОРА ЗУХРИДДИНОВНА
КУБАЕВ АЗИЗ САИДОЛИМОВИЧ

Самарканд - 2021г.

«УТВЕРЖДАЮ»
Медецинское обьединение
города Самарканда
Главный врач доц.Бабажанов А.С.

«__»__________ 2021 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

1. **Наименование предложения для внедрения** (метод профилактики, диагностики, лечения, устройство, форма организационной работы и др.) ОЦЕНКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ РУБЦОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА РЕДЕРМАЛИЗАЦИИ СУКЦИНАТ СОДЕРЖАЩИМ ПРЕПАРАТОМ

2. **Кем и когда предложен**:
Ташкентский государственный стоматологический институт, г.Ташкент, Яшнабадский район,ул.Махтумкули.103.

3. Авторы: АБДУЛЛАЕВ ШАРИФ ЮЛДАШЕВИЧ
ЮСУПОВА ДИЛДОРА ЗУХРИДИНОВНА
КУБАЕВ АЗИЗ САИДОЛИМОВИЧ

4. Источник информации (методические рекомендации, информационное письмо, отчет о НИР, диссертации, монографии, съезды, конференции, семинары и др.) Методические рекомендации.

5. Где и когда внедрено: лечебно-профилактического учреждение ООО DOCTOR KHASANOV STOMA SERVICE в 2021 году.

Общее количество наблюдений: __30________________

6. Результаты применения метода за период с начала февраля 2020 г. по конец марта 2021 г.

Положительные (количество наблюдений): ______28__________________

Неопределенные (количество наблюдений): ______2____________________

Отрицательные (количество наблюдений): _____-____________________

7. **Эффективность внедрения** (сокращение продолжительности пребывания в стационарах, срока амбулаторного лечения, временной нетрудоспособности, снижение инвалидности, летальности, экономический эффект и др.) состоит в клиническом эффекте, укорочении сроков лечения, повышения эффективности комплексного и косметического лечения, восстановлении анатомической и функциональной целостности лица у пациентов. Улучшение качества жизни, реабилитации к социальной жизни, способ позволяет сэкономить бюджетные средства в связи уменьшением повторных посещений на 5-7 суток. Предложенные способы лечения необходимо использовать в практике для эффективного лечебного результата и профилактики обезображивания и вторичных деформаций лица

Замечания и предложения____________________

Дата ________________ **Подпись**____________ **отв. за внедрение**

Вся документация была конфиденциальной, все данные исследуемых пациентов вносились в индивидуальные регистрационные формы (фишки). С целью проведения статистической обработки вся документация велась в электронном виде.

16. Публикации.

Возможность публикации данных, полученных при проведении испытания, согласованы с исполнителем.

17. Хранение документации.

Документация будет храниться в архиве Стоматологической клиники Ташкентского государственного стоматологического института в течении 15 лет. Копии электронных баз данных переданы заказчику.

18. Подписи составителей протокола

Зам. Главного врача **Махмудова Д.М.**

Зам. Отделением
Челюстно-лицевой хирургии, доцент **Юсупов А.Б**

Зав. кафедрой Заболеваний
челюстно-лицевой хирургии и травматологии
Ташкентского государственного
стоматологического института **Абдуллаев Ш.Ю.**

Соискатель кафедры Заболеваний
челюстно-лицевой хирургии и травматологии
Ташкентского государственного
стоматологического института **Юсупова Д.З.**

Доцент кафедры челюстно-лицевой
Хирургии **Кубаев А.С.**

«УТВЕРЖДАЮ»
Главный врач многопрофильной
клиники Ташкентской
Медицинской Академии
Рустамов Д.А.
«____» _____ 2021 г.

ПРОТОКОЛ

внедрения результатов научно-исследовательской работы в практику лечебно-профилактического учреждения

ОЦЕНКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ РУБЦОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА РЕДЕРМАЛИЗАЦИИ СУКЦИНАТ СОДЕРЖАЩИМ ПРЕПАРАТОМ

лечебно-профилактического учреждение

АБДУЛЛАЕВ ШАРИФ ЮЛДАШЕВИЧ
ЮСУПОВА ДИЛДОРА ЗУХРИДИНОВНА
КУБАЕВ АЗИЗ САИДОЛИМОВИЧ

ТАШКЕНТ- 2021г.

14. Обязанности ответственного исполнителя.

Ответственный исполнитель выполнил работу в соответствии с настоящей инструкцией и протоколом.

15. Ведение документации.

Вся документация была конфиденциальной, все данные исследуемых пациентов вносились в индивидуальные регистрационные формы (фишки). С целью проведения статистической обработки вся документация велась в электронном виде.

16. Публикации.

Возможность публикации данных, полученных при проведении испытания, согласованы с исполнителем.

17. Хранение документации.

Документация будет храниться в архиве лечебно-профилактического учреждение многопрофильной клиники ТМА в течении 15 лет. Копии электронных баз данных переданы заказчику.

18. Подписи составителей протокола

Зам. главного врача Абдашимов З.Б.

Зав. отделением Общей хирургии Абдуллаев У.Р.

Зав. кафедрой Заболеваний

челюстно-лицевой хирургии и травматологии Ташкентского государственного стоматологического института Абдуллаев Ш.Ю.

Соискатель кафедры Заболеваний челюстно-лицевой хирургии и травматологии Ташкентского государственного стоматологического института Юсупова Д.З.

Доцент кафедры челюстно-лицевой Хирургии Кубаев А.С.

АБДУЛЛАЕВ ШАРИФ ЮЛДАШЕВИЧ
ЮСУПОВА ДИЛДОРА ЗУХРИДИНОВНА
КУБАЕВ АЗИЗ САИДОЛИМОВИЧ

ОЦЕНКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ РУБЦОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА РЕДЕРМАЛИЗАЦИИ СУКЦИНАТ СОДЕРЖАЩИМ ПРЕПАРАТОМ

методические рекомендации

Заказ № 363
Формат 60x84. 1/16. Объем 1,75 п.л. Тираж 100 экз.
Отпечатано в 2021г.

Типография Ташкентской Медицинской Академии
Минздрава РУз.
100047, Ташкент, ул. Махтумкули 103.