

УДК 616.315-007.254-089.844-06:616-003.9-053.2

МУЗЫЧИНА А.А., ХРИПАЧЕНКО Н.И.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Кафедра стоматологии детского возраста ФИПО

РОЛЬ ФОРМИРОВАНИЯ РУБЦА ПОСЛЕ УРАНОСТАФИЛОПЛАСТИКИ В РАЗВИТИИ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У ДЕТЕЙ

Резюме. Нарушение роста средней зоны лица после первичного хирургического лечения расщелин неба, помимо функциональных деформаций, присущих пороку, характеризуется участием в этом факторов, обусловленных раневым процессом. В настоящем обзоре представлены данные литературы, описывающие специфические особенности заживления ран неба с акцентом на контракцию и формирование рубца и с позиции возможности улучшить результаты хирургического лечения.

В экспериментальных моделях у животных показано, что контракция и последующее сращение рубцовой ткани с небной костью и периодонтальной связкой ингибируют рост верхней челюсти и нормальное прорезывание зубов. В исследованиях, посвященных предупреждению этих расстройств, можно выделить три подхода. Первый посвящен исследованию эффективности модификаций хирургических операций (например, методика расщепленного лоскута), которые позволяют избежать оголения небной кости. Другим подходом в исследованиях, направленных на достижение снижения контракции и последующего рубцевания неба, является конструирование суррогатов слизистой оболочки полости рта для закрытия зон обнаженной кости. Является ли такой подход более перспективным для улучшения параметров роста, следует еще выяснить. Третьим подходом является поиск путей фармакологической коррекции контракции и рубцевания ран после операций на небе. В исследованиях *in vitro* показано, что некоторые цитокины имеют способность ингибировать специфические факторы формирования рубца, такие как дифференцировка миофибробластов и синтез коллагена. Перспективно исследование их эффективной доставки в рану и достижения специфических клеток.

Ключевые слова: нарушение роста верхней челюсти, раневой процесс, контракция, рубцевание.

У большинства больных с врожденным несращением неба после первичного хирургического лечения нарушается рост средней зоны лица. Считается, что среди факторов, влияющих на развитие верхней челюсти, помимо самого дефекта, присущего пороку, и функциональных деформаций, которые вовлечены в процесс изначально, основным является заживление послеоперационной раны неба [1]. Убедительным подтверждением участия в этом процессе ятрогенных факторов является по большому счету «нетронутый» рост верхней челюсти у больных, которым хирургическое лечение не проводилось [2, 3]. В настоящем обзоре представлены данные литературы, описывающие заживление раны с акцентом на формирование рубца, поскольку в нашем рассмотрении этот процесс является ключевым с позиций возможности улучшить результаты хирургического лечения.

Общей функцией заживления раны является восстановление целостности и функциональной активности тканей. В коже и слизистой полости рта заживление раны представлено закономерно меняющимися, частично перекрывающимися последовательными

фазами: воспаления, формирования новой ткани и ее реконструкции. Во время фазы воспаления в ране восстанавливается гемостаз, а бактерии и остатки органических веществ удаляются из раны. Затем путем раневой контракции и формирования новой ткани раневой дефект закрывается. В конечном счете во время созревания вновь сформированной ткани происходит ее реконструкция, что в целом ведет к формированию рубца. Процесс заживления ран в полости рта протекает, как правило, быстрее, чем в коже, при этом генерируется меньше рубцовой ткани, поэтому раны в полости рта иногда рассматриваются по аналогии с «эмбриональными ранами» [4]. Такой характер заживления некоторые авторы связывают с наличием в ранах слизистых оболочек низкого уровня провоспалительных и профибротических цитокинов [5]. На процесс заживления ран слизистой полости рта также влияет наличие слюны и большого количества бакте-

© Музыкалина А.А., Хрипаченко Н.И., 2013

© «Медико-социальные проблемы семьи», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

рий [6]. Слюна содержит множество факторов роста, таких как, например, эпидермальный фактор роста. Кроме того, более быстрый процесс заживления ран слизистых оболочек может быть обусловлен фенотипическими отличиями фибробластов кожи от таковых слизистой оболочки [7]. Эти соображения, однако, в большей степени относятся к слизистой щек, которая морфологически отличается от слизистой неба.

В отличие от буккальной слизистой слизистая неба плотно сращена с надкостницей, более жесткая, чем слизистая щек, и содержит меньше эластических волокон. Более того, поскольку эпителий слизистой твердого неба, как правило, толще, чем в буккальной области, происходит его ороговение. Таким образом, физиологические и механические характеристики данной ткани полностью отличаются от характеристик слизистой оболочки щеки, процесс заживления ран в которой существенно иной. Тем не менее общие черты заживления ран слизистой оболочки неба и щеки сходны с раневым процессом в коже. Очень важно, что описанные фазы раневого процесса не являются отдельными эпизодами, а частично перекрывают друг друга во времени. Поскольку скорость заживления у краев раны выше, чем в центре, то в соседних участках одной и той же раны могут быть разные фазы заживления. Это касается только открытых ран, заживающих вторичным натяжением.

Разрушение кровеносных сосудов и кровотечение во время тканевого повреждения запускают коагуляционный каскад, ведущий к формированию фибринового сгустка, содержащего большое количество тромбоцитов. Эти тромбоциты являются резервуаром цитокинов и факторов роста, таких как трансформирующий фактор, фактор роста тромбоцитов. Факторы роста стимулируют миграцию клеток воспаления — нейтрофилов и макрофагов. Кровяной сгусток формирует временную матрицу для миграции этих клеток. Такие белки, как фибронектин, фибриноген и витронектин, позволяют клеткам соединиться и мигрировать путем взаимодействия с интегринами, трансмембранными рецепторами поверхности клеток [8–10]. Впоследствии нейтрофилы и макрофаги «вычищают» ложе раны от остатков органических веществ и бактерий. Относительный объем крови в месте повреждения увеличивается благодаря дилатации капилляров окружающей ткани, а также благодаря увеличению их проницаемости, что ведет к гиперемии и отеку. Продолжительность этой воспалительной фазы обычно составляет несколько дней после операции. В следующей фазе — формирование новой ткани, в краях раны начинается пролиферация кератиноцитов, фибробластов и эндотелиальных клеток. Они мигрируют в ложе раны и начинают формировать неэпителий и подлежащую грануляционную ткань [11]. Эта фаза начинается уже через несколько дней после операции, до того, как заканчивается фаза воспаления. Кератиноциты активизируются путем частичной утраты межклеточных контактов по краю раны и путем местной продукции факторов роста, таких как эпидермальный и фактор роста фибробластов. Миграция в

ложе раны фибробластов, эндотелиальных клеток и большинства макрофагов регулируется комплексными взаимоотношениями с факторами роста и компонентами внеклеточного матрикса [8–10]. Важную роль во взаимодействии между клетками и внеклеточным матриксом играют интегрины — специфические рецепторы, которые, связываясь с матричными белками, обеспечивают не только соединение и миграцию клеток, но и получение ими дополнительных регуляторных сигналов [12]. Клеточная миграция, кроме того, требует активности матричных металлопротеиназ — ферментов, которые «вымывают» путь для клеток путем расщепления белков внеклеточного матрикса [13]. Во время миграции в рану фибробласты постепенно превращаются в более синтетический фенотип. Это превращение включает действие трансформирующего фактора роста. Фибробласты начинают продуцировать большое количество коллагена, в основном коллагена 3-го типа, при этом эластин в ране не синтезируется. Для питания вновь сформированной ткани в пределах матрикса эндотелиальные клетки продуцируют большое количество капилляров. Этот процесс называется неоангиогенезом, и, как показано в исследованиях *in vitro*, он регулируется фактором роста фибробластов, фактором роста сосудистого эндотелия и многими другими факторами роста [11]. Как только рана заполнится грануляционной тканью и сформируется новый эпидермис, коллагеновая продукция снижается, что требует участия интерферона γ . Синтез коллагена может уменьшаться и по механизму отрицательной обратной связи, в результате накопления коллагена. Это явление отмечает начало третьей и последней фазы, фазы реконструкции. Фаза реконструкции начинается в течение недели после нанесения ранения и, в конечном счете, ведет к формированию рубцовой ткани. Реконструкция внеклеточного матрикса осуществляется в основном фибробластами и включает в себя деградацию коллагена 3-го типа металлопротеиназами матрикса [14], с одновременным отложением фибробластами коллагена 1-го типа. На второй неделе после нанесения раны фибробласты начинают продуцировать протеогликаны. Последние могут связывать большое количество воды. Поэтому механические свойства тканей определяются не только коллагенами, но и, в большей степени, этими протеогликанами. Кроме того, показано, что большинство протеогликанов регулируют клеточную функцию либо прямой модуляцией клеточной адгезии и пролиферации, либо опосредованно — через связывание или высвобождение факторов роста [15]. В начале фазы реконструкции часть фибробластов в пределах грануляционной ткани дифференцируется в миофибробласты, которые обладают контрактивными свойствами. Эти специализированные клетки прочно вовлекаются в процесс раневой контракции. Их дифференциация управляется в основном механическим напряжением в пределах матрикса, а также трансформирующим фактором роста β и специфическими вариантами фибронектина [16]. Раневая контракция вызывает быстрое уменьшение

площади поверхности раны и сопутствующую перестройку коллагеновых волокон. Через некоторое время неопидермис созревает в полностью дифференцированный многослойный эпителий. По истечении одной-двух недель дальнейшей контракции не происходит, поскольку миофибробласты в ране исчезают, вероятнее всего за счет апоптоза [17]. Индукция апоптоза до конца не понятна, но известно, что этот процесс управляется несколькими генами, экспрессия которых регулируется факторами роста, также как и изменения во взаимодействии между клетками и их межклеточным матриксом. В течение следующих нескольких месяцев большинство фибробластов, а также эндотелиальных клеток исчезают путем апоптоза, что постепенно приводит к уменьшению количества клеток в ткани и ее васкуляризации. Медленная перестройка коллагеновых волокон оставшимися фибробластами, часть из которых перемещается в рубцовую ткань, может происходить длительный период времени.

В экспериментальной модели расщелины мягких тканей среднего отдела твердого неба (без костного дефекта) у собак показано, что оголение боковых участков твердого неба при выполнении операции по von Langenbeck's влияет на последующий рост верхней челюсти, причем это влияние более выражено, когда операция проводится перед сменой молочных зубов [18]. Более того, эти исследования так же, как и исследования у крыс [19], показали, что отклонения размеров свода верхней челюсти вызваны не только снижением роста в зоне рубца, но и небным отклонением зубов в боковых участках. У собак это искривление более выражено, когда операция проводится в более молодом возрасте, и становится видимым только после смены молочных зубов. Объяснение этих эффектов может быть найдено в характере заживления ран мягких тканей, особенно в контракции раны и формировании рубцовой ткани. Контракция раны в слизистой и надкостнице собак более выражена в первую неделю после операции. В этот период в небных ранах у крыс количество миофибробластов существенно увеличивается [20]. После этого происходит созревание грануляционной ткани, которое характеризуется постепенным снижением количества фибробластов и воспалительных клеток и увеличением количества и толщины волокон коллагена 1-го типа [21]. Как и в рубцовой ткани, эластические волокна в грануляционной ткани не выражены. Большинство коллагеновых волокон рубца ориентированы в поперечном направлении, но много волокон имеют также и вертикальную ориентацию. Эти вертикальные волокна встраиваются в губчатую кость неба как волокна Шарпея, генерируя тесное соединение рубцовой ткани с подлежащей небной костью. Поперечные волокна прорастают пришеечную периодонтальную связку, таким образом формируется механическая связь между зубами и слизисто-надкостничной рубцовой тканью [18, 19]. В конце периода роста происходит искривление неба, вероятнее всего за счет тракции рубцовой ткани при прорезывании постоянных зубов. Эти данные обосновывают гипотезу о

том, что ятрогенные эффекты хирургического лечения дефектов неба изначально обусловлены контракцией раны, но наиболее важной характерной особенностью этого процесса является формирование рубцовой ткани и сращение ее с небной костью и зубами. Это ведет к ограничению роста верхней челюсти и искривлению неба во время прорезывания постоянных зубов.

В настоящее время не существует методики, которая давала бы результаты лучшие, чем какая-либо другая. Учитывая, что рубцовая ткань является первичным этиологическим фактором в нарушении роста верхней челюсти, современные методики восстановления преследуют цель минимизировать рубцевание. Так, был предложен способ уранопластики с использованием частично расщепленного лоскута, при котором латеральные участки небной кости оставались под остеогенным слоем слизистой и надкостницы без повреждения основных сосудисто-нервных пучков [22, 23]. У собак эта методика была многообещающей, поскольку приводила к меньшему сращению слизистой и надкостницы с подлежащей костью и улучшала поперечный рост и прорезывание зубов [22, 24]. Также многообещающими были и результаты клинических испытаний [24]. Но, видимо, в результате большого процента вторичных дефектов этот способ не получил широкого распространения.

Для сдерживания сращения рубцовой ткани с небной костью предпринималась попытка использования биосовместимых синтетических мембран [25]. Эти мембраны, как полагалось, покрывая небную кость, ингибируют процессы остеогенеза и таким образом предупреждают формирование волокон Шарпея. Биоразрушимые мембраны на основе poly-(L-)-молочной кислоты и нерастворимые полимерные мембраны показали неудовлетворительные результаты, которые обусловлены неконтролируемой деградацией молочнокислых мембран и эксфолиацией или неполным покрытием кости нерастворимыми мембранами [26]. При операциях в полости рта использовали мембраны на основе коллагена. Аналогичные мембраны использовали позже в модели восстановления расщелин неба у молодых кроликов [27]. В дизайне «расщепленного рта» мембраны имплантировались на обнаженную небную кость на экспериментальной стороне, в то время как контрольная сторона оставалась открытой. Авторы установили, что имплантация снижает контракцию и способствует более благоприятному росту небной кости и нормальному прорезыванию зубов.

Для заполнения тканевых дефектов используют кератиноциты ротовой полости, получаемые при биопсии слизистой, которые культивируются для формирования эпителиальной пластины. Имплантаты, культивируемые из аутологических кератиноцитов, представляют собой постоянный заменитель эпителия после трансплантации [28]. Если же используются аллогенные кератиноциты, имплантат выступает в роли временного закрытия раны, в этом случае он только ускоряет реэпителизацию [29]. Аналогичные результаты получены после трансплантации кожи с использованием культу-

ры эпидермальных кератиноцитов. Различные исследования показывают, что контракция раны и формирование рубца могут все еще происходить после аппликации культуры эпидермального трансплантата [30]. Кроме того, эпителиальные пластины очень хрупкие, что затрудняет их выращивание и хранение.

Подход, который в настоящее время используется более широко, был разработан для трансплантации кожи. В этом подходе для производства дермального трансплантата эпителий культивируется на дермальной подстилке [31]. Предполагается, что наличие дермальной пластинки уменьшает контракцию и последующее формирование рубца. Она может быть приготовлена из человеческой кожи или из очищенного коллагена с добавлением компонентов очищенного межклеточного матрикса. Для улучшения васкуляризации и эпителиальной дифференциации в дермальную подстилку могут быть включены фибробласты и факторы роста. Кератиноциты неба собак, культивируемые на подстилке, полученной из кожи, формировали эпителий, аналогичный таковому *in vivo* [32]. Интраоральные трансплантации композитов, содержащих человеческие кератиноциты, показали хорошие клинические результаты. По сравнению с подстилкой без клеток использование композитных трансплантатов сопровождалось лучшей эпителизацией и созреванием подслизистого слоя [33]. Имплантация трансплантатов, состоящих из коллагеновой подстилки и человеческих кератиноцитов внутри матрикса, в кожные раны у иммунодефицитных мышей приводила к снижению контракции раны и стимуляции эпителиального созревания [34]. Сконструированы также композитные трансплантаты, содержащие как кератиноциты, так и фибробласты. Фибробласты в пределах дермальной пластинки улучшали дифференциацию вышележащего эпителия. Трансплантация такого трансплантата в кожные раны у иммунодефицитных мышей также снижает контракцию раны [35]. Оценка эффективности использования интраоральных композитных трансплантатов до настоящего времени должным образом не проводилась. Однако предполагаемая способность снижать контракцию раны и последующее рубцевание делает перспективным их применение в хирургии неба.

Экспериментальные исследования операций по закрытию дефектов неба сфокусированы в основном на биологических процессах во время заживления ран ротовой полости и оценке возможности снижения контракции и последующего рубцевания. Обсервационные исследования в основном посвящены более детальному описанию цитокинов и факторов роста, вовлекаемых в процесс заживления ран ротовой полости. Большинство этих исследований проведено на крысах. Установлено, что в процесс заживления ран неба вовлечены интерлейкины. Например, оказалось, что интерлейкин-1 является неотъемлемой частью заживления ран в полости рта, чего не наблюдается при заживлении ран кожи. Его эффекты, вероятно, изменяются при увеличении антибактериальной активности полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов

[36]. Раны в полости рта содержат меньше интерлейкина-6, чем кожные раны, в то время как экспрессия интерлейкина-10 в обоих типах ран одинакова [37]. Трансформирующий фактор роста β и фактор роста фибробластов также важны в ранней фазе заживления ран, поскольку они регулируют дифференциацию миофибробластов. Трансформирующий фактор роста β регулирует рецептор-1, а фактор роста фибробластов — рецептор-2 на фибробластах неба, таким образом, увеличивается чувствительность этих клеток к фактору роста фибробластов. Эти факторы в основном продуцируются макрофагоподобными клетками и вызывают увеличение количества миофибробластов [38–40]. С другой стороны, интерферон β ингибирует дифференцировку миофибробластов из фибробластов неба крыс как *in vitro* [40], так и *in vivo* [41]. Фактор роста фибробластов 2 также вовлечен в реэпителизацию неба, поскольку однократная местная его аппликация ускоряет этот процесс [42]. После завершения контракции раны и реэпителизации миофибробласты исчезают, вероятнее всего за счет апоптоза, что, в свою очередь, происходит под влиянием трансформирующего фактора роста β 1 и фактора роста фибробластов 2 [38]. В поздних фазах заживления ран неба количество клеток и коллагена выше, чем в нормальной слизистой и надкостнице. Антифибротические и антиконтракционные свойства интерферона изучались в экспериментальных исследованиях. Установлено, что в кожных ранах интерферон α ингибирует контракцию раны [43], интерферон β подавляет синтез коллагена дермальными фибробластами *in vitro* [44], а интерферон γ подавляет синтез коллагена [45]. Четкие доказательства о вовлечении факторов роста в регуляцию раневой контракции и формирование рубца получены в исследованиях заживления фетальных ран. Внутриматочное заживление ран у плодов млекопитающих происходит без контракции и формирования рубца вплоть до определенного гестационного возраста [46]. В эту раннюю фазу гестации миофибробласты в ране не определяются, а регенерированная ткань не отличается от нормальной. Это «безрубцовое» заживление, по-видимому, зависит от специфического профиля факторов роста в ране. Для исследования некоторых аспектов биологии фибробластов и кератиноцитов, которые важны для процессов заживления ран полости рта, используются модели культур клеток. Эти исследования преследуют цель объяснить различия между заживлением ран в полости рта и на коже или найти фармакологическое средство для коррекции процессов заживления ран в ротовой полости. Для исследования экспрессии определенных белков или пролиферации и миграции клеток используют двумерные монослойные культуры, а для исследования взаимоотношений клеток с внеклеточным матриксом — трехмерную культуральную модель. Преимуществом трехмерных культуральных моделей является то, что физиология их клеток более похожа на физиологию таковых *in vivo* [47]. В двухмерных монослойных культурах человеческие кератиноциты полости рта экспрессируют более высокие уровни фактора

роста гепатоцитов и кератиноцитов, чем кожные кератиноциты [4]. Кроме того, они экспрессируют более высокие уровни интерлейкина-6 после стимуляции другими цитокинами [48]. Эти отличия могут иметь значение в преимуществах заживления слизистых ран по сравнению с кожными ранами. Для фибробластов небной раны крыс показано, что интерфероны могут снижать синтез коллагена, что представляется благоприятным в отношении рубцевания [49]. Фибробласты полости рта обладают меньшей способностью к миграции *in vitro* по сравнению с фибробластами кожи [50]. Фибробласты, взятые из последовательных фаз заживления раны неба у крыс, показали различные паттерны экспрессии интегринов (рецепторов, которые являются посредниками соединения клеток между собой и с внеклеточным матриксом) и белков клеточного скелета [51]. Это означает, что определенные субпопуляции фибробластов могут быть ответственны за раневую контракцию и рубцевание. Культивация фибробластов в трехмерной коллагеновой решетке приводит к ее время-зависимой контракции [52], которая вызывается путем присоединения клеток к коллагену и их миграцией через решетку. Эти модели *in vitro* вносят свой вклад в понимание клеточных процессов и определение факторов, влияющих на заживление ран в полости рта, что в конечном счете может привести к разработке новых методов снижения контракции и рубцевания ран в полости рта и улучшению роста лицевого черепа.

Таким образом, анализ литературных данных позволяет заключить, что хирургические вмешательства, направленные на коррекцию врожденного дефекта неба, безусловно, влияют на рост верхней челюсти и нормальное прорезывание зубов. Субстрат этого влияния — специфическое сращение рубцовой ткани с небной костью и периодонтальной связкой. Наиболее перспективными направлениями в исследованиях, посвященных разработке мероприятий по предупреждению нарушения роста верхней челюсти, следует считать модификации хирургических операций, позволяющие избежать оголения небной кости, конструирование суррогатов слизистой оболочки полости рта для закрытия зон обнаженной кости с целью снижения контракции и последующего рубцевания неба. Следующее направление, которое также представляется перспективным, — фармакологическая коррекция контракции и рубцевания, оценка способности цитокинов ингибировать специфические факторы формирования рубца, такие как дифференцировка миофибробластов и синтез коллагена, разработка методов эффективной доставки этих факторов в рану и достижения ими специфических клеток — реальная проблема, которая требует разрешения. Является ли такой подход более перспективным, покажут будущие исследования.

Список литературы

1. Da Silva Filho O.G. Influence of isolated cleft palate and palatoplasty on the face / O.G. da Silva Filho, L.A. Rosa, R.C. Lauris // *J. Appl. Oral Sci.* — 2007. — Vol. 15, № 3. — P. 199-208.

2. Heliövaara A. Craniofacial and pharyngeal cephalometric morphology in seven-year-old boys with unoperated submucous cleft palate and without a cleft / A. Heliövaara, J. Rautio // *Cleft Palate Craniofac. J.* — 2009. — Vol. 46, № 3. — P. 314-318.

3. Heliövaara A. Dental arches in submucous cleft palate: comparison of six-year-old boys with unoperated submucous cleft palate, with operated cleft of the soft palate, and without a cleft / A. Heliövaara, J. Rautio, M. Nyström // *Acta Odontol. Scand.* — 2007. — Vol. 65, № 4. — P. 231-235.

4. Elevated expression of hepatocyte and keratinocyte growth factor in cultured buccal-mucosa-derived fibroblasts compared with normal-skin-derived fibroblasts / M. Okazaki, K. Yoshimura, G. Uchida et al. // *J. Dermatol. Sci.* — 2002. — Vol. 30, № 2. — P. 108-115.

5. Positional differences in the wound transcriptome of skin and oral mucosa / L. Chen, Z.H. Arbieva, S. Guo et al. // *BMC. Genomics.* — 2010. — № 11. — P. 471.

6. Nagy G. Role of saliva, salivary glands and epidermal growth factor (EGF) on oral wound healing / G. Nagy // *Fogorv. Sz.* — 2003. — Vol. 96, № 1. — P. 17-20.

7. Phenotypic differences between oral and skin fibroblasts in wound contraction and growth factor expression / D.B. Shannon, S.T. McKeown, F.T. Lundy et al. // *Wound Repair Regen.* — 2006. — Vol. 14, № 2. — P. 172-178.

8. Yamada K.M. Fibronectin peptides in cell migration and wound repair / K.M. Yamada // *J. Clin. Invest.* — 2000. — Vol. 105, № 11. — P. 1507-1509.

9. Forsyth C.B. Integrin alpha(M)beta(2)-mediated cell migration to fibrinogen and its recognition peptides / C.B. Forsyth, D.A. Solovjov, T.P. Ugarova, E.F. Plow // *The Journal of experimental medicine.* — 2001. — Vol. 193, № 10. — P. 1123-1133.

10. Naik M.U. Junctional adhesion molecule-A-induced endothelial cell migration on vitronectin is integrin alpha v beta 3 specific / M.U. Naik, U.P. Naik // *Journal of cell science.* — 2006. — Vol. 119, № 3. — P. 490-499.

11. Clark R.A. Biology of dermal wound repair / R.A. Clark // *Dermatol. Clin.* — 1993. — Vol. 11, № 4. — P. 647-666.

12. Yamada K.M. Integrin signaling / K.M. Yamada // *Matrix Biol.* — 1997. — Vol. 16, № 4. — P. 137-141.

13. Quaranta V. Cell migration through extracellular matrix: membrane-type metalloproteinases make the way / V. Quaranta // *J. Cell Biol.* — 2000. — Vol. 149, № 6. — P. 1167-1170.

14. Matrix metalloproteinase dependent and independent collagen degradation / F. Song, K. Wisithiphrom, J. Zhou et al. // *Front Biosci.* — 2006. — № 11. — P. 3100-3120.

15. Cattaruzza S. Proteoglycan control of cell movement during wound healing and cancer spreading / S. Cattaruzza, R. Perris // *Matrix Biol.* — 2005. — Vol. 24, № 6. — P. 400-417.

16. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling / J.J. Tomasek, G. Gabbiani, B. Hinz et al. // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* — 2002. — Vol. 3, № 5. — P. 349-363.

17. Apoptosis: a basic physiologic process in wound healing / N.K. Rai, K. Tripathi, D. Sharma et al. // *Int. J. Low Extrem. Wounds.* — 2005. — Vol. 4, № 3. — P. 138-144.

18. A histological study of tissue response to simulated cleft palate surgery at different ages in beagle dogs / M.G. Wijdeveld, J.C. Maltha, E.M. Gruppings et al. // *Arch. Oral Biol.* — 1991. — Vol. 36, № 11. — P. 837-843.

19. Constriction of the maxillary dental arch by mucoperiosteal denudation of the palate / T. Kim, H. Ishikawa, S. Chu et al. // *Cleft Palate Craniofac. J.* — 2002. — Vol. 39, № 4. — P. 425-431.

20. Myofibroblasts and matrix components in healing palatal wounds in the rat / A.M. Cornelissen, R. Stoop, H.W. Von den Hoff et al. // *J. Oral Pathol. Med.* — 2000. — Vol. 29, № 1. — P. 1-7.
21. Searls J.C. Quantitative characterization of changes in cellularity and collagen fiber size in contracting palatal wounds / J.C. Searls, C.R. Kremenak, B.R. Rittman // *Cleft Palate J.* — 1979. — Vol. 16, № 4. — P. 373-380.
22. Palatal surgery without denudation of bone favours dentoalveolar development in dogs / T.S. Leenstra, A.M. Kuijpers-Jagtman, J.C. Maltha et al. // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* — 1995. — Vol. 24, № 6. — P. 440-444.
23. Supraperiosteal flap technique versus mucoperiosteal flap technique in cleft palate surgery / T.S. Leenstra, G. Kohama, A.M. Kuijpers-Jagtman et al. // *Cleft Palate Craniofac. J.* — 1996. — Vol. 33, № 6. — P. 501-506.
24. Wound healing in beagle dogs after palatal repair without denudation of bone / T.S. Leenstra, J.C. Maltha, A.M. Kuijpers-Jagtman et al. // *Cleft Palate Craniofac. J.* — 1995. — Vol. 32, № 5. — P. 363-369.
25. In de Braekt M.M. Poly-(L-lactic) acid membranes in palatal surgery in beagle dogs: clinical and histologic evaluation / M.M. In de Braekt, J.C. Maltha, A.M. Kuijpers-Jagtman // *Cleft Palate Craniofac. J.* — 1995. — Vol. 32, № 4. — P. 290-298.
26. Leenstra T.S. The healing process of palatal tissues after palatal surgery with and without implantation of membranes: an experimental study in dogs / T.S. Leenstra, A.M. Kuijpers-Jagtman, J.C. Maltha // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* — 1998. — Vol. 9, № 5. — P. 249-255.
27. Fujioka M. Maxillary growth following atelocollagen implantation on mucoperiosteal denudation of the palatal process in young rabbits: implications for clinical cleft palate repair / M. Fujioka, T. Fujii // *Cleft Palate Craniofac. J.* — 1997. — Vol. 34, № 4. — P. 297-308.
28. Bodner L. Autologous cultured mucosal graft to cover large intraoral mucosal defects: a clinical study / L. Bodner, N. Grossman // *J. Oral Maxillofac. Surg.* — 2003. — Vol. 61, № 2. — P. 169-173.
29. Clinical application of cultured oral epithelium for palatal wounds after palatoplasty: a preliminary report / Y. Sumi, K.I. Hata, Y. Sawaki et al. // *Oral Dis.* — 1999. — Vol. 5, № 4. — P. 307-312.
30. Direct comparison of a cultured composite skin substitute containing human keratinocytes and fibroblasts to an epidermal sheet graft containing human keratinocytes on athymic mice / M.L. Cooper, C. Andree, J.F. Hansbrough et al. // *J. Invest Dermatol.* — 1993. — Vol. 101, № 6. — P. 811-819.
31. Tissue engineering of skin / B. Pomahac, T. Svensjo, F. Yao et al. // *Crit Rev. Oral Biol. Med.* — 1998. — Vol. 9, № 3. — P. 333-344.
32. Oral keratinocytes cultured on dermal matrices form a mucosa-like tissue / R. Ophof, R.E. van Rheden, H.J. Von den et al. // *Biomaterials.* — 2002. — Vol. 23, № 17. — P. 3741-3748.
33. Intraoral grafting of an ex vivo produced oral mucosa equivalent: a preliminary report / K. Izumi, S.E. Feinberg, A. Iida et al. // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* — 2003. — Vol. 32, № 2. — P. 188-197.
34. Regeneration of neomucosa using cell-seeded collagen-GAG matrices in athymic mice / C.E. Butler, F.A. Navarro, C.S. Park et al. // *Ann. Plast. Surg.* — 2002. — Vol. 48, № 3. — P. 298-304.
35. Development of composite cultured oral mucosa utilizing collagen sponge matrix and contracted collagen gel: a preliminary study for clinical applications / T. Moriyama, I. Asahina, M. Ishii et al. // *Tissue Eng.* — 2001. — Vol. 7, № 4. — P. 415-427.
36. IL-1 plays a critical role in oral, but not dermal, wound healing / D.T. Graves, N. Nooh, T. Gillen et al. // *J. Immunol.* — 2001. — Vol. 167, № 9. — P. 5316-5320.
37. Szpaderska A.M. Differential injury responses in oral mucosal and cutaneous wounds / A.M. Szpaderska, J.D. Zuckerman, L.A. DiPietro // *J. Dent. Res.* — 2003. — Vol. 82, № 8. — P. 621-626.
38. Evidence for apoptosis induction in myofibroblasts during palatal mucoperiosteal repair / N. Funato, K. Moriyama, Y. Baba et al. // *J. Dent. Res.* — 1999. — Vol. 78, № 9. — P. 1511-1517.
39. Evidence for fibroblast growth factor receptors in myofibroblasts during palatal mucoperiosteal repair / T. Kanda, N. Funato, Y. Baba et al. // *Arch. Oral Biol.* — 2003. — Vol. 48, № 3. — P. 213-221.
40. Transforming growth factor-beta 1 modulates myofibroblastic phenotype of rat palatal fibroblasts in vitro / M. Yokozeki, K. Moriyama, H. Shimokawa et al. // *Exp. Cell Res.* — 1997. — Vol. 231, № 2. — P. 328-336.
41. Local injection of IFN-gamma reduces the number of myofibroblasts and the collagen content in palatal wounds / A.M. Cornelissen, J.C. Maltha, J.W. Von den Hoff et al. // *J. Dent. Res.* — 2000. — Vol. 79, № 10. — P. 1782-1788.
42. Oda Y. Accelerating effects of basic fibroblast growth factor on wound healing of rat palatal mucosa / Y. Oda, H. Kagami, M. Ueda // *J. Oral Maxillofac. Surg.* — 2004. — Vol. 62, № 1. — P. 73-80.
43. Effect of interferon-alpha2b on guinea pig wound closure and the expression of cytoskeletal proteins in vivo / B. Nedelec, C.M. Dodd, P.G. Scott et al. // *Wound Repair Regen.* — 1998. — Vol. 6, № 3. — P. 202-212.
44. Duncan M.R. Pentoxifylline, pentifylline, and interferons decrease type I and III procollagen mRNA levels in dermal fibroblasts: evidence for mediation by nuclear factor I down-regulation / M.R. Duncan, A. Hasan, B. Berman // *J. Invest Dermatol.* — 1995. — Vol. 104, № 2. — P. 282-286.
45. Miles R.H. Systemic administration of interferon-gamma impairs wound healing / R.H. Miles, T.P. Paxton, D. Zacheis, D.J. Dries, R.L. Gamelli // *The Journal of surgical research.* — 1994. — Vol. 56, № 3. — P. 288-294.
46. Longaker M.T. The biology of fetal wound healing: a review / M.T. Longaker, N.S. Adzick // *Plast. Reconstr. Surg.* — 1991. — Vol. 87, № 4. — P. 788-798.
47. Regulation of fibroblast proliferation in three-dimensional collagen gel matrix / T. Mio, Y. Adachi, D.J. Romberger et al. // *In Vitro Cell Dev. Biol. Anim.* — 1996. — Vol. 32, № 7. — P. 427-433.
48. IL-1 alpha and IL-6 production by oral and skin keratinocytes: similarities and differences in response to cytokine treatment in vitro / J. Li, P.M. Farthing, G.W. Ireland et al. // *J. Oral Pathol. Med.* — 1996. — Vol. 25, № 4. — P. 157-162.
49. Palatal mucoperiosteal wound healing in the rat / A.M. Cornelissen, J.C. Maltha, H.W. Von den Hoff et al. // *Eur. J. Oral Sci.* — 1999. — Vol. 107, № 5. — P. 344-351.
50. Differences in motility pattern between human buccal fibroblasts and periodontal and skin fibroblasts / E. Lepekhin, B. Gron, V. Berezin et al. // *Eur. J. Oral Sci.* — 2002. — Vol. 110, № 1. — P. 13-20.
51. Fibroblast subpopulations in intra-oral wound healing / H.E. van Beurden, P.A. Snoek, J.W. Von den Hoff et al. // *Wound Repair Regen.* — 2003. — Vol. 11, № 1. — P. 55-63.
52. Grinnell F. Fibroblasts, myofibroblasts, and wound contraction / F. Grinnell // *J. Cell Biol.* — 1994. — Vol. 124, № 4. — P. 401-404.

Получено 03.04.13 □

Музичина Г.А., Хрипаченко М.І.
Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького
Кафедра стоматології дитячого віку ФІПО

РОЛЬ ФОРМУВАННЯ РУБЦЯ ПІСЛЯ УРАНОСТАФІЛОПЛАСТИКИ В РОЗВИТКУ ВЕРХНЬОЇ ЩЕЛЕПИ В ДІТЕЙ

Резюме. Порушення росту середньої зони обличчя після первинного хірургічного лікування незрощення піднебіння, окрім функціональних деформацій, що властиві ваді, характеризуються участю у цьому факторів, що зумовлені рановим процесом. У цьому огляді наведені дані літератури, що описують специфічні особливості загоєння ран піднебіння з акцентом на контракцію та формування рубця та з позиції можливості покращити результати хірургічного лікування.

В експериментальних моделях у тварин показано, що контракція й наступне зрощення рубцевої тканини з кісткою піднебіння та періодонтальною зв'язкою пригнічують розвиток верхньої щелепи та нормальне прорізування зубів. У дослідженнях, що присвячені попередженню цих розладів, можна виділити три підходи. Перший присвячений дослідженню ефективності модифікацій хірургічних операцій (наприклад, методика розщепленого клаптя), що дозволяють уникнути оголення кістки піднебіння. Другим підходом в дослідженнях, що спрямовані на досягнення зниження контракції та наступного рубцювання піднебіння, є конструювання сурогатів слизової оболонки ротової порожнини для закриття зон оголеної кістки. Чи є такий підхід більш перспективним для поліпшення параметрів росту, слід ще встановити. Третім підходом є пошук шляхів фармакологічної корекції контракції та рубцювання ран після операцій на піднебінні. У дослідженнях *in vitro* показано, що деякі цитокіни мають властивість пригнічувати специфічні фактори формування рубця, такі як диференціація міофібробластів та синтез колагену. Перспективне дослідження їх ефективної доставки в рану та досягнення специфічних клітин.

Ключові слова: порушення росту верхньої щелепи, рановий процес, контракція, рубцювання.

Muzychina A.A., Khripachenko N.I.
Donetsk National Medical University named
after M. Gorky
Department of pediatric dentistry FIPE, Ukraine

INFLUENCE OF POSTOPERATIVE PALATAL SCARRING ON MAXILLARY GROWTH AND DEVELOPMENT IN CHILDREN

Summary. The midfacial growth disorders after cleft palate initial surgical treatment apart from defect inherent functional deformation characterized by factors of wound process. The literature findings in this review described the specific features of palatal wound healing with emphasize on the contraction, scarring and possibility to improve the outcomes of the surgical treatment.

Experimental studies in animal models have shown that the contraction and subsequent scarring adhesions to the palatine bone and periodontal ligament inhibits the maxillary growth and the normal teething. There are three approaches in the studies which concern of this disorders prevention. First approach aimed modifying of surgical procedures, such as split-flap technique which avoids denudation of palatine bone. Another development that aims to reduce the contraction and subsequent scarring of the palate was the construction of surrogates of the oral mucosa, for covering the denuded areas of the bone. Whether this approach is more promising to improve the parameters of growth, it is necessary to find out. A third approach would be a pharmacological correction of the contraction and scarring after palatoplasty. Studies *in vitro* showed that some cytokines have the ability to inhibit specific aspects of scar formation, such as the differentiation of myofibroblasts and the synthesis of collagen. The study of effective delivery to the wound and reaching it's to specific cells is perspective.

Key words: cleft palate, maxillary growth disturbances, wound process, contraction, scarring.