

диабетический гастропарез, эксенатид, стрептозоточиновый сахарный диабет.

diabetic gastro paresis, exenatide, streptozotocin-induced diabetes mellitus.

Стаття надійшла 10.06.2016 р.

Рецензент Білаш С.Мю

УДК 611.161:611.611:57.012.4:616.441-008.64

Ю. Ю. Кузьменко, Л. О. Стеченко  
 Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ

## ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ НИРКИ ЩУРІВ ПРИ ВРОДЖЕНОМУ І НАБУТОМУ ГІПОТИРЕОЗІ ТА ЗА УМОВ ЗАМІСНОЇ ГОРМОНОТЕРАПІЇ

У статті представлений аналіз імуногістохімічного виявлення локалізації і рівня експресії ядерного антигену проліферативної активності клітин (PCNA) та проапоптичного протеїну Вах у постнатальному онтогенезі нирок на різних етапах розвитку вродженого та набутого гіпотиреозу та при застосуванні L- тироксину і його комбінації з кальцитоніном. За результатами дослідження було встановлено, що при збільшенні терміну дефіциту гормонів щитоподібної залози у щурів з вродженим та набутим гіпотиреозом рівень експресії PCNA в нирках збільшується, особливо на стадії декомпенсації. Це ж стосується і експресії Вах. Представництво продукту експресії PCNA у 100 добових щурів після тиреоїдектомії виражено в значно меншій мірі, ніж у тварин, що отримували корегуючі засоби.

**Ключові слова:** нефрон, імуногістохімія, гіпотиреоз, ядерний антиген проліферативної активності клітин.

*Робота є фрагментом НДР «Морфофункціональний стан органів, найбільш чутливих до дефіциту гормонів щитоподібної залози за умов гіпотиреозу та його корекції», № держреєстрації 0106U004081.*

Проблема попередження розвитку патологічних змін при гіпотиреозі набуває все більшого значення в Україні. Це зумовлено, насамперед, залежністю ураження щитоподібної залози від погіршення екологічного положення. Тиреоїдна дисфункція супроводжує розвиток структурних змін багатьох органів і систем організму. В тому числі призводить до порушення функції нирок [12], які, з одного боку, відіграють важливу роль у регуляції метаболізму та видаленні тиреоїдних гормонів, а з іншого – є одним з органів-мішеней для них [8]. Гіпотиреоз частіше розвивається і прогресує повільно, викликаючи значні зміни функції нирок. Попередні дослідження дозволяють припустити високу частоту субклінічного та маніфестного гіпотиреозу серед хворих з термінальною стадією захворювань нирок [10], Відомості про характер, механізми виникнення, клінічну важливість ниркових дисфункцій при гіпотиреозі малочисельні і суперечливі [16]. Замісна фармакотерапія, яка базується на лікуванні L-тироксином, не забезпечує повноцінної якості життя гіпотиреоїдних хворих. Експериментальними дослідженнями останніх років доведено, що лікування L-тироксином тиреоїдектомованих щурів не попереджує формування морфо-функціональних змін у серці, яєчнику, головному мозку, а зсуває їх у часі [1, 5]. Причиною недостатності монотерапії гіпотиреозу може бути дефіцит іншого гормону щитоподібної залози – кальцитоніну, так як відомо, що у людей з післяопераційним гіпотиреозом його вміст знижується [3]. Структурні зміни у нирці при гіпотиреозі та після його корекції недостатньо вивчені.

**Метою** роботи було вивчення імуногістохімічного виявлення локалізації і рівня експресії ядерного антигену проліферативної активності клітин (PCNA) та антигенів Вах в нирках на різних етапах розвитку вродженого та набутого гіпотиреозу та за умов замісної гормонотерапії.

**Матеріал та методи дослідження.** Матеріалом для досліджень були нирки 18 білих щурів лінії Вістар. Догляд за тваринами та проведення усіх маніпуляцій притримувалися згідно положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1985). Стан набутого гіпотиреозу моделювали хірургічним методом: шляхом проведення тотальної тиреоїдектомії згідно розробленій схемі “Спосіб моделювання гіпотиреозу у щурів” [3] і вивчали через 14, 35, 50 та 100 діб після операції. Вроджений гіпотиреоз у тварин моделювали шляхом пригнічення щитоподібної залози за допомогою тиреостатика – мерказоліла. Стан гіпотиреозу визначали за вмістом рівня вільного тироксину у плазмі крові імуноферментним методом на приборі «Sunrise RC» фірми TEKAN у контрольних щурів, щурів із вродженим та набутим гіпотиреозом, гіпотиреоїдних щурів після лікування при виведенні їх з експерименту. Імуногістохімічно виявляли: 1) рівень експресії ядерного антигену проліферативної активності клітин (PCNA) непрямим стрептавидін-пероксидазним методом за допомогою первинних та вторинних Kit моноклональних антитіл (фірма DAKO, Данія) до антигену PCNA; 2) рівень експресії антигенів Вах непрямим стрептавидін-пероксидазним методом за допомогою первинних та вторинних антитіл до антигену Вах (фірма DAKO, Данія) на депарафінованих зрізах нирки.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Через 14 діб після тиреоїдектомії рівень вільного тироксину у плазмі крові прооперованих щурів дорівнював  $4,01 \pm 0,62$  пмоль/л, що значуще відрізнялося від контрольного показника ( $8,58 \pm 0,72$  пмоль/л). Нирки за виразністю експресії PCNA в ранні терміни експерименту при вродженому та набутому гіпотиреозі суттєво відрізняються між собою. Так, при вродженому гіпотиреозі продукт забарвлення представлений у невеликій кількості, що не відрізняється від вікового контролю, хоча в обох групах (7-ми та 14 добові щури) в нирках процеси проліферації та диференціації ще не завершені. В той же час у дорослих щурів через 14 діб після тиреоїдектомії продукт забарвлення, тобто експресія PCNA в нирках, чітко виражені на відміну від того, що спостерігається у щурів контрольної групи. У деяких клубочках, в основному, за рахунок епітеліальних клітин капсули та каналців відзначається гіперцелюлярність до 20-22 клітин. Це підтверджується і імуногістохімічно, при набутому гіпотиреозі експресія моноклональних антитіл до PCNA виявлялась, в основному, в ядрах епітеліальних клітин каналців та капсули ниркових тілець (рис. А). У тиреоїдектомованих щурів через 35 діб після операції рівень вільного тироксину у плазмі крові дорівнював  $3,15 \pm 0,43$  пмоль/л, що значуще менше, показника у інтактних тварин ( $8,58 \pm 0,72$  пмоль/л). В клубочках виявляється підвищена проліферація клітин мезангіума, що свідчить про їх гіперцелюлярність (більше 24 клітин). Імуногістохімічно експресія до PCNA, яка характерна для клітин, що знаходяться в S - фазі, слабо виражена, як і у щурів на 14 добу після тиреоїдектомії.

Через 100 діб після операції рівень вільного тироксину у плазмі крові тиреоїдектомованих щурів значуще не змінювався у порівнянні з попередніми термінами спостережень. В клубочках спостерігається дифузна гіперцелюлярність (більш 35 клітин) та потовщення стінок капілярів. Імуногістохімічно експресія PCNA виявляється сильнішою, ніж у попередні терміни спостереження (рис. Б). Контроль біохімічних показників плазми крові через 100 діб після операції у тиреоїдектомованих щурів, які отримували монотерапію L-тироксином та комбіноване лікування L-тироксином та кальцитоніном показав, що концентрація вільного тироксину статистично достовірно не відрізнялись від групи інтактних тварин. Так, рівень вільного тироксину після монотерапії дорівнював  $8,18 \pm 0,63$  пмоль/л та  $9,12 \pm 1,28$  пмоль/л після комплексної фармакотерапії при  $8,58 \pm 0,72$  пмоль/л у контролі, що дозволяє стверджувати про досягнення стійкого еутиреоїдного стану. Через 100 діб після тиреоїдектомії у щурів, що отримували замісну монотерапію L-тироксином, експресія моноклональних антитіл.

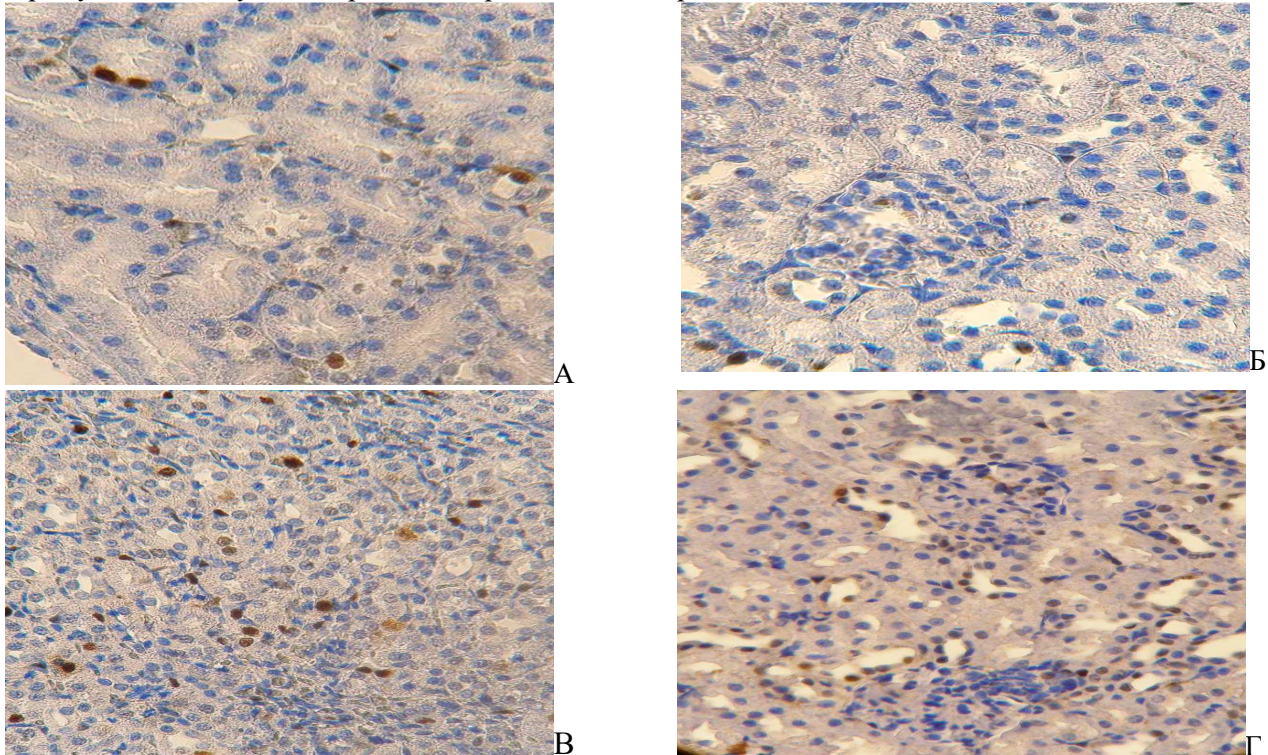


Рис. Експресія проліферативно - клітинного нуклеарного антигену (PCNA). А. Фрагмент нирки щура через 14 діб після тиреоїдектомії. Б. Фрагмент нирки щура через 100 діб після тиреоїдектомії. В. Нирка щурів після монотерапії L-тироксином. Г. Фрагменти нирки тиреоїдектомованих щурів, які отримували L-тироксин та кальцитонін. Ок.10.х Об.20. PCNA була більш виражена саме у каналцевому апараті нефрону (рис. В.).

Як і у контролі, у тварин при замісній комплексній терапії L-тироксином та кальцитоніном, в нирках відсутні дрібні ниркові тільця і переважають крупні, а каналцевий

апарат нефрону зазнає незначних змін, що підтверджується морфологічним та імуногістохімічним дослідженнями. (рис. Г).

При аналізі результатів імуногістохімічного виявлення локалізації і рівня експресії PCNA та антигенів Вах необхідно враховувати, що він експресується проліферуючими клітинами і досягає максимуму синтезу на протязі S-фази клітинного циклу [7]. PCNA – протеїн довготривалої дії, і він може накопичуватися і виявлятися навіть у клітинах, що закінчують ділитися. Тому його виявлення дає високі показники проліферації. Разом з тим, встановлено, що рівень експресії PCNA, притаманний раковим клітинам, у 5-6 раз вище його рівня у клітин у нормі [14]. Це вказує на прямий зв'язок підвищеного рівня PCNA та клітинної трансформації. Роботи останніх років показали, що це підвищення обумовлено не посиленням проліферації, а іншими причинами, скоріше за все метаболізмом, зокрема - активізацією гліколізу [15]. Виявлений зв'язок підвищення рівня експресії PCNA та активації гліколізу в сукупності з тим, що, хоча PCNA в основному є ядерним білком, значна його частина присутня і в цитоплазмі [2], дає підставу розглядати PCNA не тільки як маркер проліферації, а й рівня гліколізу.

Враховуючи вищесказане, а також обмежену здатність подоцитів та каналцевих епітеліоцитів дорослих тварин як високоспеціалізованих клітин розмножуватися, малоімовірно вважати, що високий рівень експресії PCNA відображає трансформаційну клітинну проліферацію. Питання, чи може це бути ознакою підвищеного гліколізу, також дискусійне, тому що субстрат для гліколізу – глікоген, в значній кількості представлений в каналцях, через які він повертається у кров і де саме розташовується продукт забарвлення.

У наших дослідженнях при збільшенні терміну дефіциту гормонів щитоподібної залози до 50 діб, тобто на стадії компенсації, у щурів з набутим гіпотиреозом рівень експресії PCNA в нирках знижується у порівнянні з попереднім терміном, але залишається вищим, ніж у віковому контролі. При вродженому гіпотиреозі цей рівень у порівнянні з попередніми термінами спостережень збільшується і навіть перевищує експресію PCNA у тиреоїдектомованих щурів. Так як підвищення експресії PCNA, ймовірно, відображає негативні зміни в органі – чи то клітинні трансформації, що призводять до канцерогенезу, чи то підвищення гліколізу, внаслідок чого виснажується частина глюкози, яка повинна була повертатися у кров, то більш високий рівень PCNA у щурів з вродженим гіпотиреозом узгоджується з попередніми даними щодо більшої виразності дистрофічних змін при вродженому гіпотиреозі через 50 діб експерименту.

На стадії декомпенсації (100 діб), коли деструктивно-дистрофічні зміни більш виражені у тиреоїдектомованих щурів, поширеність продукту забарвлення у цих тварин також збільшена, у порівнянні з тваринами із вродженим гіпотиреозом.

Про необхідність залучення гліколітичного шляху вироблення АТФ свідчить ультраструктура мітохондрій в каналцевих епітеліоцитах, в яких інтенсивно відбуваються енергозалежні процеси. Хоча мітохондрії мають збережену зовнішню мембрану, електронна ущільненість матриксу та мембран, робить їх неспроможними поставляти необхідну кількість АТФ. Непрямим підтвердженням того, що рівень експресії PCNA відображає зміни рівня гліколізу, є посилення фуксифілії в нирках, яке є проявом ацидозу, тобто зміщенню кислотно-лужного балансу у бік збільшення кислотності, так як відомо, що інтенсивне анаеробне розщеплення глюкози призводить до зниження рН. У м'язових волокнах зниження активності гліколізу відбувається по принципу зворотнього зв'язку завдяки накопиченню молочної кислоти. В органах, де не відбувається її синтезу, наприклад у печінці, такий механізм регуляції відсутній [18]. Це ж відноситься і до нирки. На користь виразності гліколізу в нирках при обох формах довготривалої нестачі гормонів щитоподібної залози свідчить і наявність ультраструктурних ознак гіпоксії через руйнацію частини кровоносних мікросудин.

Щодо виявлення рівня експресії антигенів Вах, то слід відмітити, що білки цього підсімейства, відносячись до промоторів апоптозу, приймають участь, в основному, у мітохондріальному шляху реалізації апоптозу [17]. На сучасному етапі вважають, що вивільнення Вах здійснюється або внаслідок розриву мітохондріальної мембрани, або шляхом відкриття каналів на зовнішній мембрані мітохондрій [9]. Реалізація апоптозу може йти за участю обох основних сигнальних шляхів - рецептор-залежного та мітохондріального [11, 13].

Апоптоз у нирці при гіпотиреозі, хоча і відбувається двома шляхами, все ж таки значний вклад вносить рецепторно-залежний шлях, внаслідок чого результати електронно-мікроскопічної ідентифікації апоптозних клітин можуть не завжди співпадати з даними імуногістохімічного аналізу, який виявляє мітохондріальних шлях.

Так, на ранніх термінах розвитку вродженого гіпотиреозу в нирках відсутні і ультраструктурні, і імуногістохімічні ознаки апоптозу, тоді як у тиреоїдектомованих слабке забарвлення демонстрували незначна кількість клітин, головним чином, в каналцях. Слабке забарвлення, можливо, пов'язано з тим, що в цей період мітохондріальний шлях, якщо і задіяний, то через відкриття каналів на мітохондріальній мембрані, а не її розриву. Про це свідчить ущільнення зовнішніх мембран мітохондрій в епітеліоцитах проксимальних каналців, яке також відмічали інші автори в апоптозно змінених кардіоміоцитах при аноксії [4] та гіпотиреозі [6].

При збільшенні терміну дефіциту гормонів щитоподібної залози до 50 діб, тобто на стадії компенсації, при вродженому гіпотиреозі інтенсивність забарвлення була слабкою, а продукт реакції виявлявся більш, ніж у 10% клітин, переважно в каналцях. На ультраструктурному рівні руйнації мітохондріальних мембран не спостерігається ні в клітинах клубочків, ні в епітеліоцитах проксимальних каналців. Не дивлячись на значну поширеність каналцевих епітеліоцитів, змінених за темним типом апоптозу тільки відсутні. При набутому гіпотиреозі продукт реакції поширювався і на клубочки, і його розповсюдженість була більша, ніж у попередній термін спостережень, але менша, ніж при вродженій формі в цей термін. Слід відмітити, що більш інтенсивно забарвлювалися клітини клубочків, що, можливо, є ознакою посилення реалізації апоптозу в них мітохондріальним шляхом, що підтверджується наявністю деструктивно змінених, збільшених у розмірах мітохондрій. Довготривалий дефіцит гормонів щитоподібної залози призводить до змін інтенсивності та розподілу продуктів реакції в компонентах нирки. Збільшена інтенсивність забарвлення через 100 діб експерименту спостерігається в клубочках не тільки при набутому гіпотиреозі, а й вродженому. Це є ознакою того, що в цей термін спостережень мітохондріальний шлях реалізації апоптозу набуває більшої виразності. Це припущення підтверджується появою мітохондрій із зруйнованими мембранами та матриксом. В каналцях інтенсивність забарвлення не змінюється, що узгоджується із даними електронно-мікроскопічного аналізу, який свідчить про збереженість ущільнення мітохондріальних мембран. В той же час поширеність продукту реакції при набутому гіпотиреозі стає більшою, ніж при вродженому.

#### Висновок

Встановлено, що у 7-добових щурів з вродженим гіпотиреозом продукт забарвлення, який виявляє рівень експресії PCNA в нирках, представлений у невеликій кількості що не відрізняється від вікового контролю, хоча в обох групах (7-ми та 14 добові щури) в нирках процеси проліферації та диференціації ще не завершені. У дорослих щурів через 14 діб після тиреоїдектомії виявлено зниження рівня експресії PCNA та проапоптичного протеїну Вах як в клубочках, так і у цитоплазмі епітеліоцитів каналців. Через 100 діб після тиреоїдектомії експресія до PCNA, яка характерна для клітин, що знаходяться в S-фазі в цей період дослідження, експресія PCNA виявляється сильнішою, ніж у попередні терміни спостережень. Щодо експресії Вах, то її виразність також дещо збільшується. Представництво продукту експресії PCNA виражено в значно меншій мірі, ніж у тварин, що отримували корегуючі засоби, але більше, ніж у контролі. Це ж стосується і експресії Вах.

#### Список літератури

1. Кузян В. Р. Ультраструктурні прояви неповноцінності жовтого тіла при експериментальному гіпотиреозі у невагітних щурів / В. Р. Кузян, Т. П. Куфтирева, Л. О. Стеченко [та ін.] // Морфологічний вісник. – 2007. - №3. – С. 227-232.
2. Нарыжный С.Н. Ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA): координатор клеточных функций в норме и патологии / С.Н. Нарыжный // – Гатчина, - 2010. – 226 с.
3. Патент № 27821, Україна, МПК G09B23/28(2006.01). Спосіб моделювання гіпотиреозу у щурів: Пат. № 27821, Україна, МПК G09B23/28(2006.01) Л.О. Стеченко, В.А. Петренко, П.Л. Бик, В.Р. Кузян, Т.П. Куфтирева; Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця.-у 200708689; Заявл. 30.07. 2007.
4. Сапрунова В.Б. Ультраструктура митохондриального аппарата кардиомиоцитов крыс при апоптозе, индуцированном длительным действием аноксии / В.Б. Сапрунова, Л.Е. Бакеева, Л.С. Ягужинский // Цитология. - 2003. - Т. 45, № 11. - С. 1073 – 1082
5. Стеченко Л. А. Сердце при гипотиреозе (экспериментальное исследование) / Л.А. Стеченко, В. А. Петренко, Т. П. Куфтырева [и др.] // - Киев, -2008. – С.196.
6. Athéa Y. Mitochondrial and energetic cardiac phenotype in hypothyroid rat. Relevance to heart failure / Y. Athéa, A. Garnier, D. Fortin [et al.] // Pflugers Arch. – 2007. - Vol. 455, № 3. – P. 431 - 432.
7. Blomley M. J. Review article: the quantification of renal function with enhanced computed tomograph / M. J. Blomley, P. Dawson // Br. J. Radiol. – 1996. - Vol. 69. – P. 989 - 995.
8. den Hollander J. G. Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function /den Hollander J.G, R.W. Wulkan, M. J. Mantel [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). - 2005. – Vol.62. – P.423 - 427.
9. Kubli D.A. Mitochondria and mitophagy: the yin and yang of cell death control / D.A. Kubli, A.B. Gustafsson // Circ. Res. – 2012. – Vol. 111, № 9. – P. 1208 - 1221.

10. Lo J. C. Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease / J. C. Lo, G. M. Chertow, A. S. Go [et al.] // *Kidney Int.* - 2005. - Vol. 67. - P. 1047-1052.
11. Lacka K. The role of apoptosis in the etiopathogenesis of autoimmune thyroiditis / K. Łacka, A. Maciejewski // *Pol. Merkur. Lekarski.* - 2012. - Vol. 32(188). - P. 87 - 92.
12. Montenegro J. Changes in renal function in primary hypothyroidism / J. Montenegro, O. Gonzalez, R. Saracho [et al.] // *Am. J. Kidney. Dis.* - 1996. - Vol. 27(2). - P. 195-198.
13. Munoz-Pinedo C. Signaling pathways that regulate life and cell death: evolution of apoptosis in the context of self-defense / C. Muñoz-Pinedo // *Adv. Exp. Med. Biol.* - 2012. - Vol. 738. - P. 124 - 143.
14. Naryzhny S. N. Characterization of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) isoforms in normal and cancer cells: there is no cancer-associated form of PCNA / S. N. Naryzhny, H. Lee // *FEBS Lett.* - 2007. - Vol. 581, № 25. - P. 4917 - 4920.
15. Naryzhny S. N. Proteomics of PCNA: cell transformation is accompanied by up-regulation of PCNA without post-translational modifications / S.N. Naryzhny, H. Lee // *Materials of the HUPO 7th Annual World Congress.* - 2008. - 85 p.
16. Roberts C. G. Hypothyroidism / C.G. Roberts, P.W. Ladenson // *Lancet.* -2004. - Vol. 363. - P. 793-803.
17. Westphal D. Molecular biology of Bax and Bak activation and action / D. Westphal, G. Dewson, P.E. Czabotar [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* - 2011. - Vol. 1813, № 4. - P. 521 - 531.
18. Xiong Z. J. Regulation of liver lactate dehydrogenase by reversible phosphorylation in response to anoxia in a freshwater turtle / Z. J. Xiong, K. B. Storey // *Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol.* - 2012. - Vol. 163, № 2. - P. 221 - 228.

### Реферати

#### ИМУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЧКИ КРЫС ПРИ ВРОЖДЕННОМ И ПРИОБРЕТЕННОМ ГИПОТИРЕОЗЕ И ПРИ УСЛОВИИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ

Кузьменко Ю. Ю., Стеченко Л. А.

В статье представлен анализ иммуногистохимического определения локализации и уровня экспрессии ядерного антигена пролиферативной активности клеток (PCNA) и проапоптотического протеина BAX в постнатальном онтогенезе почек на разных этапах развития врожденного и приобретенного гипотиреоза и при применении L- тироксина и его комбинации с кальцитонином. По результатам исследования было установлено, что с увеличением срока дефицита гормонов щитовидной железы у крыс с врожденным и приобретенным гипотиреозом уровень экспрессии PCNA в почках увеличивается, особенно в стадии декомпенсации. Это же касается и экспрессии Bax. Представительство продукта экспрессии PCNA в 100 суточных крыс после тиреоидэктомии выражено в значительно меньшей степени, чем у животных, получавших корректирующие средства.

**Ключевые слова:** нефрон, иммуногистохимия, гипотиреоз, пролиферативная активность клеток.

Стаття надійшла 15.06.2016 р.

#### IMMUNOHISTOCHEMICAL RESEARCH OF KIDNEY OF RATS WITH CONGENITAL AND ACQUIRED HYPOTHYROIDISM AND CONDITIONS HORMONE REPLACEMENT THERAPY

Kuzmenko Y. Y., Stechenko L. A.

The article presents an analysis of immunohistochemical detection and localization of expression of nuclear antigen cell proliferative activity (PCNA) and the proapoptotic protein Bax in kidneys postnatal ontogenesis at different stages of the congenital and acquired hypothyroidism and L- thyroxine in the application and its combination with calcitonin. The study found that increasing the term shortage of thyroid hormones in rats with congenital and acquired hypothyroidism PCNA expression level in the kidney increases, especially at the stage of decompensation. The same applies to the expression Bax. Representative product PCNA expression in 100-days rats after thyroidectomy expressed to a much lesser extent than in animals treated with corrective means.

**Key words:** nephron, immunohistochemistry, hypothyroidism, cell's proliferative activity.

Рецензент Єрошенко Г.А.

### УДК 616

В. І. Куцевляк

Харківський національний медичний університет, м. Харків

#### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ АЛОГЕННОГО КОЛАГЕН-ФАСЦІАЛЬНОГО ТРАНСПЛАНТАТА ДЛЯ ЗБІЛЬШЕННЯ ОБ'ЄМУ М'ЯКИХ ТКАНИН ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЬОВОЇ ДІЛЯНКИ

Контурна пластика обличчя широко поширена в відновлювальному лікуванні після важких травм тканин обличчя, що супроводжуються дефектом, після руйнівних онкологічних операцій, при вроджених аномаліях розвитку, липо- і міодистрофії, інших набутих деформаціях особи. Контурна пластика щелепно-лицьової ділянки алогенних колаген-фасціальним трансплантатом показана при деформаціях великих розмірів з переважно втратою або атрофією значного обсягу м'яких тканин без вираженого ушкодження або зміни з боку шкірних покривів.

**Ключові слова:** контурна пластика, тканини обличчя, колаген, аномалії.

Контурна пластика обличчя широко поширена у відновному лікуванні після важких травм тканин, що супроводжуються дефектом, після руйнівних онкологічних операцій, при вроджених аномаліях розвитку, липо- і міодистрофіях, інших придбаних деформаціях, контурів цієї ділянки, що супроводжуються вираженим порушенням [2, 4, 6]. Особливий інтерес представляє контурна пластика при деформаціях щелепно-лицьової ділянки, викликаних недорозвиненням або ж зменшенням об'єму м'яких тканин обличчя [1, 3]. Незважаючи на