

# ГОМЕОМЕЗОТЕРАПИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ РУБЦОВ

С.В. Коркунда<sup>1</sup>, Г.А. Олейник<sup>1</sup>, Т.Г. Григорьева<sup>1</sup>, А.С. Шапкин<sup>2</sup>

Харьковская медицинская академия последипломного образования<sup>1</sup>;

Харьковский национальный медицинский университет<sup>2</sup>

**Резюме.** В работе представлены клинические, морфологические и лабораторные результаты лечения патологических рубцов различной этиологии и срока давности с помощью мезотерапии низкодозными препаратами *Made* и *Collagen-Guna* в сравнении с традиционными методами лечения. Результаты исследования свидетельствуют о значительных преимуществах метода гомеомезотерапии, а именно: сокращение сроков лечения рубцов на 93-146 сут.; достижение клинических и морфологических положительных изменений рубцовой ткани; лабораторное подтверждение этиопатогенетического влияния низкодозных препаратов *Made* и *Collagen-Guna* на соединительную ткань рубцов. Все это позволяет сократить сроки реабилитации пациентов с рубцовой патологией, снизить себестоимость лечения и улучшить их качество жизни.

**Ключевые слова:** рубцы, гомеомезотерапия, низкодозные препараты, *Made*, *Collagen-Guna*, коллаген, оксипролин, гликозаминогликаны, витамин С, триптофан, core-белок.

## ВВЕДЕНИЕ

Лечение рубцов представляет собой сложную проблему, так как сам процесс рубцеобразования и возможности лечения различных рубцов достаточно вариабельны [2, 5, 9, 15, 21, 23]. Традиционные методы воздействия на рубцовую ткань в большинстве своем приводят к ее деструкции либо ускорению процессов обратного развития, а, собственно, лечение – т.е. достижение позитивных клинических и морфологических результатов за счет трансформации патологической соединительной ткани в нормотрофическую нигде не представлено [10-14]. Изучение возможностей применения биологически безопасных низкодозных препаратов при лечении рубцов различной этиологии и сроков давности сквозь призму прямого воздействия на соединительную ткань [1, 10-14, 18, 22] представлены в данной работе.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение показаний и эффективности при использовании методики мезотерапевтического воздействия на рубцы различного происхождения и срока давности препаратами *Made* и *Collagen-Guna* в сравнении с традиционными методами.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом клинических наблюдений были пациенты с патологическими рубцами – келоидными, гипертрофическими и атрофическими (КР, ГР, АР), проходившие лечение в Харьковском Ожоговом Центре с ноября 2009 по июль 2011 г. Первая группа (основная) – пациенты с патологическими рубцами различного срока давности и различной площади получали только мезотерапевтическое лечение антигомотоксическими

препаратами Made и Collagen-Guna, вторая группа – контрольная, аналогичные пациенты получали стандартную схему лечения. Эффективность лечения оценивалась по клиническим характеристикам рубцовой ткани, субъективной оценке пациентов, лабораторному исследованию крови и гистологическому исследованию рубцовой ткани до начала лечения и по его окончании. Для проведения морфологического исследования весь материал фиксировался в 10% растворе нейтрального формалина, подвергался стандартной проводке через спирты увеличивающейся концентрации, жидкость Никифорова (96% спирт и диэтиловый эфир в соотношении 1:1), хлороформ, после чего был залит парафином. Из приготовленных таким образом блоков делались серийные срезы толщиной 5 – 7 x 10<sup>-6</sup>м. Фрагменты рубцовой ткани во всех случаях подвергались рутинным методам окраски: гематоксилином и эозином, резорцин-фуксином по Вейгерту с докрашиванием пикрофуксином по методу ван Гизон. Комплекс гистологических исследований проводился на микроскопе Olympus BX-41 с использованием программ Olympus DP-Soft (Version 3:1). Лабораторные исследования фракций оксипролина проведены по методике П. Н. Шараева [19], использовали реактивы квалификации х. ч. и ч. д. а., для приготовления калибровочного раствора оксипролина использовали реактивы Pierce (Голландия), уровень РЭА определяли в сыворотке крови методом ИФА с использованием реактивов «Hoffmann-La Roche» (Швейцария). Суммарное содержание гликозаминогликанов произведено по С.А. Кляцкину и Р.И. Лифшиц [8]. Определение витамина С в сыворотке крови осуществляли общепринятой методикой, основанной на титровании аскорбиновой кислоты в щелочной среде 2,6-дихлорфенолиндофенолом, титр которого устанавливали по аскорбиновой кислоте методом С.М.Прокошева [17]. Исследование L-триптофана сыворотки крови проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC). Метод основан на получении флуоресцирующих производных

первичных и вторичных аминокислот с реагентами ОРА и ФМОС с последующим их разделением на хроматографической колонке с сорбентом Zorbax Eclipse XDB-CP в режиме градиентного элюирования и регистрацией с использованием флуоресцентного детектора жидкостного хроматографа Agilent 1100 фирмы Agilent Technologies (США). В качестве буфера А использован фосфорнокислый буфер (рН=7,80) (40 ммоль Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>), в качестве раствора В - смесь ацетонитрил : метанол : вода (45:45:10 об.%). Core-белок сыворотки крови определяли твердофазным иммуноферментным анализом (ELISA) с использованием тест системы производства Вектор Бест (Россия) [3].

Данные были проанализированы с помощью программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.), Microsoft® Excel 2003 и Sigma Stat 3.5 (Systat Software, Inc.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В *первой группе* (30 пациентов в возрасте от 10 до 62 лет) проводился только курс внутривульварных инъекций низкодозными препаратами Made и Collagen-Guna еженедельно в дозе 0,5 - 4 мл. Ни у кого из пациентов не применялась компрессионная терапия из-за локализации рубцов, не проводилась консервативная терапия десмогенных контрактур суставов и средние сроки лечения составили 115 суток. Препарат Made обладает следующими эффектами: дренирование внеклеточного матрикса (ВКМ), нормализация работы его клеток и ферментов, обеспечение метаболических потребностей клеток ВКМ, антиоксидантное и каталитическое действие на метаболизм коллагена, обеспечение защиты структурной целостности молекул гиалуроновой кислоты [11, 22]. Препарат Collagen-Guna представляет собой гомеопатизированный коллаген животного происхождения и за счет анаболической стимуляции фибробластов обеспечивает неосинтез аутологичного коллагена [11, 22]. Через 2 недели после начала лече-

ния отмечено размягчение и уплощение ГР и КР, уменьшение вегетативной реакции, через 4 недели посветление рубцовой ткани, у пациентов с АР – исчезновение дряблости рубцово-измененных тканей и изменение окраски из депигментированной до телесной. Субъективно все пациенты отмечали выраженное уменьшение зуда и болезненности через 2 недели от начала лечения. По окончании лечения рубцовая ткань мягкая, эластичная, без патологической вегетативной реакции, легко берется в складку, у пациентов с ГР и КР окраска от телесной до интенсивно розовой (при старых КР), с АР - телесной окраски. Наиболее выраженная трансформация рубцовой ткани наступала у пациентов со свежими рубцами (начало лечения не позднее 1-2 месяцев от начала формирования рубцовой ткани) в срок 80 суток, со старыми (первичное обращение через 8-12 месяцев от начала роста рубцовой ткани) - через 125 суток. Осложнений и побочных эффектов за время лечения не выявлено, болезненность процедур умеренная. Клинически рубцовая ткань небольшой площади становится мало заметной, схожей с окружающей кожей. Обширные рубцовые поля по окраске слабо отличаются от неповрежденной кожи, но функционально идентичны ей, что проявляется в первую очередь восстановлением объема движений в суставах с десмогенными контрактурами.

В контрольной группе (15 пациентов 14 - 45 лет) проводилась стандартная противорубцовая терапия – компрессионная терапия (давящие эластические повязки), мазь Контрактубекс, курсы физиотерапии, курс Лонгидазы в/м № 20, ЛФК, внутрирубцовое введение стероидных гормонов, санаторно-курортное лечение [2, 5, 9, 15, 16, 20, 21, 23]. Все пациенты были с рубцами в активной стадии. Средние сроки лечения составляют 218 суток. Клинически по окончании лечения рубцовая ткань мягкая, со слабо выраженной вегетативной реакцией, берется в складку не на всех участках, окраска варьирует от гиперпигментированной до интен-

сивно розовой. Изменения у пациентов с АР – усиление дряблости рубцовой ткани с сохранением стойкой депигментации.

Морфологическое исследование проводилось биоптатов только сформировавшихся рубцов – в основной группе до и после лечения, и в контрольной только после лечения и в сравнении с рубцами после лечения в основной группе. Гистологическая картина в основной группе сформировавшейся рубцовой ткани *до лечения* (окраска гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону): сосочковый слой дермы истончен, выражен не резко; в сетчатом слое отмечается наличие грубоволокнистой соединительной ткани с явлениями гиалиноза; обращает на себя внимание практически полное отсутствие сосудистого компонента - единичные крупные толстостенные сосуды со склерозом и гиалинозом их стенки. Сетчатый слой имеет зональное строение с наличием пучков грубоволокнистых склерозированных волокон с хаотическим переплетением и полным отсутствием клеточных элементов (фибробластов и фиброцитов), данные пучки окружены достаточно плотной и клеточной соединительной тканью с относительно большим количеством фибробластов и небольшим количеством тонкостенных сосудов. *После лечения*: сетчатый слой дермы представлен нежно волокнистой, хорошо васкуляризированной соединительной тканью, с небольшим количеством грубоволокнистого коллагена. В основе хорошо различимых, переплетающихся коллагеновых волокон отмечается большое количество фибробластов и фиброцитов. Несколько большее их количество отмечается вокруг мелких, тонкостенных сосудов. В целом морфология соединительной ткани рубцов после лечения в основной группе приближается к строению кожи.

Морфологическое исследование в контрольной группе проводилось только по окончании лечения, отмечены: гиперкератоз многослойного плоского эпителия, сглаженность дермо-эпидермальной линии, в сетчатом слое разрастание грубых склерозированных волокон, скудная лейкоцитарная

инфильтрация, единичные сосуды и фибробласты. Гистологическая картина биоптатов контрольной группы имеет выраженные отличия от таковых в основной группе.

Целью лабораторного обследования крови пациентов до лечения и по окончании лечения было изучение метаболизма соединительной ткани в процессе проведения противорубцовой терапии и определение возможных диагностических показателей активности процесса патологического рубцеобразования. Проведено исследование свободного и связанного оксипролина, общего коллагена, гликозаминогликанов (ГАГ), витамина С, ФАД/ФАДН, L-триптофана, соге-белка в сыворотке крови у пациентов обеих групп, находившихся на лечении по поводу патологических рубцов. Сравнение проводили с данными лабораторной нормы условно здоровых людей. Одним из основных показателей метаболизма коллагена является содержание в крови оксипролина. Оксипролин (производное пролина) — одна из основных аминокислот коллагена, это позволяет считать его маркером, отражающим катаболизм этого белка [3, 7]. Около 20% оксипролинсодержащих пептидов, высвобождаемых из коллагеновых молекул, экскретируется с мочой. Только 1 % оксипролина мочи находится в свободном виде, остальные 99 % являются компонентами пептидов. При нарушении синтеза коллагена уменьшается количество поперечных связей в фибриллах коллагена, что приводит к возрастанию содержания легкорастворимого коллагена. Поэтому у пациентов с нарушенным метаболизмом соединительной ткани увеличивается экскреция оксипролина с мочой, в крови увеличивается содержание его свободной и уменьшается содержание связанной фракции [3, 7].

ГАГ играют важную роль в транспорте и обмене воды, солей, питательных веществ и метаболитов в тканях [3, 6, 18]. В результате изучения структурно-метаболического состояния соединительной ткани обнаружена высокая активность ГАГ, количество которых было в большой мере повышено

в плазме крови больных 2-й и 1-й группы соответственно ((57,5±2,4) и (49,2±1,3) мкмоль/л) после проведенной нами терапии, что в 1,5 и 1,2 раза превышало, соответственно, значения группы сравнения (условно здоровых пациентов). У пациентов обеих групп уровни ГАГ до лечения повышались, хотя и не были достоверно и статистически различными между собой, но достоверно отличались по сравнению с условно здоровой группой наблюдения.

Коллагенолитическая активность (КЛА) имела сходную динамику и не зависела от выбора метода терапии. Наиболее высокие значения КЛА обнаруживались у пациентов со стандартным методом терапии ((46,8±2,3) мкмоль оксипролина л/ч). Уровни КЛА плазмы крови в этой группе превышали данные условно-здоровых пациентов в 7-8 раз, а в основной группе в 4-5 раз. Таким образом, этот показатель можно расценивать как имеющий важное диагностическое и прогностическое значение при определении предрасположенности к патологическому рубцеобразованию и, соответственно, для выбора метода терапии.

Средний показатель свободного оксипролина в обеих группах до лечения составил (2,17±0,65) ммоль/л, при этом у 12 человек (41,5 %), его концентрация была повышена, у 8 человек (35,6 %) — снижена, а у остальных уровень оксипролина составил (1,55±0,27) ммоль/л, что не выходило за пределы показателей условно здоровых пациентов. Так же в 1-й и 2-й группе наблюдалось достоверное повышение связанного оксипролина в сыворотке крови по сравнению с показателями контрольных лиц (на 27,3 % и 46,6 %) соответственно ( $p < 0,001$ ). Если учесть то, что уровень свободного оксипролина в сыворотке крови отражает интенсивность распада коллагена, а уровень белковосвязанного оксипролина отражает активность пролиферативных процессов в соединительной строме органов [3, 7], то становится ясным значения вышеуказанных маркеров в патогенезе формирования патологических рубцов (табл. 1).

**Динамика биохимических показателей у больных  
патологическими рубцами в зависимости от метода терапии**

Группа и метод лечения	Показатели, М±m							
	Оксипролин свободный, ммоль/л		Оксипролин связанный, ммоль/л		ГАГ, мкмоль/л		КЛА, мкмоль оксипролина/л·ч	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1-я группа основная (n=27)	1,32±0,8	1,57±0,3*,**	7,35±1,4	7,7±1,3*,**	57,5±2,4	52,7±4,3*	31,7±3,5	39,6±4,2*,**
2-я группа контрольная (n=13)	2,21±0,5	2,1±0,2*	9,5±1,0	9,2±1,3*	41,5±1,9	49,2±1,3*,**	46,8±2,3	47,4±2,5*
Условно здоровые (n=18)	1,49±0,12		6,28±0,19		38,2±1,2		Мужчины-7,3±0,56 Женщины-7,6±0,43	

*Примечание: \* различия достоверны P<0,05, \*\* - различия достоверны между группами*

Анализ результатов исследования этих параметров позволяет сделать следующие выводы: образование патологических рубцов сопровождается глубокими нарушениями обмена соединительной ткани и подтверждается существенным повышением коллагенолитической активности сыворотки крови и содержания в ней гликозаминогликанов. Оценка исследования оксипролина показала наиболее выраженные изменения связанного оксипролина после лечения, тогда как показатели свободного оксипролина оказались разнонаправленными. Практически у половины пациентов двух групп отмечалось увеличение данного показателя, что свидетельствует о повышенном уровне ремоделирования соединительной ткани. У других пациентов на фоне основной терапии уровни свободного оксипролина были низкими, что, наоборот, отражает снижение интен-

сивности обмена коллагена, возможно как следствие проводимой нами терапии. Показатель ГАГ может быть прогностическим критерием для выбора лечебных мероприятий. Высокая корреляционная связь между динамикой коллагенолитической активности и уровнем связанного оксипролина плазмы крови, позволяют использовать их в качестве мониторинговых критериев эффективности проводимой терапии.

Катаболизм соединительной ткани осуществляется в межклеточном веществе под действием специфических ферментов - коллагеназы, эластазы, протеаз, гликозидаз. Продуцируют эти ферменты те же клетки соединительной ткани, принимающие участие в синтезе этих полимеров [3, 4, 7, 9].

Пептидные цепи коллагена образуются на полирибосомах, связанных с мембранами эндоплазматического ретикулума (ЭПР).



Одновременно с трансляцией ДНК происходит гидроксилирование пролиновых и лизиновых остатков в пептидных цепях. Аскорбиновая кислота выполняет роль восстановителя, что способствует поддержанию гидроксилированного железа в двухвалентном состоянии [3, 4].

Гидроксилирование пролина необходимо для образования стабильной трехспиральной структуры коллагена. Гидроксилирование лизина необходимо для образования ковалентных связей между молекулами коллагена при образовании коллагеновых структур.

Остатки гидроксилизина являются местами гликозилирования. При недостаточности витамина С синтез коллагена нарушается на стадии гидроксилирования. Образуются менее прочные и менее стабильные коллагеновые волокна [3, 4, 7].

В результате нашего исследования мы установили, что пациенты, которые находились в основной группе лечения, имели достоверно значимое повышение уровня витамина С на фоне лечения, чем 2-я группа, и в обеих группах без дополнительного приема препарата (рис.1).

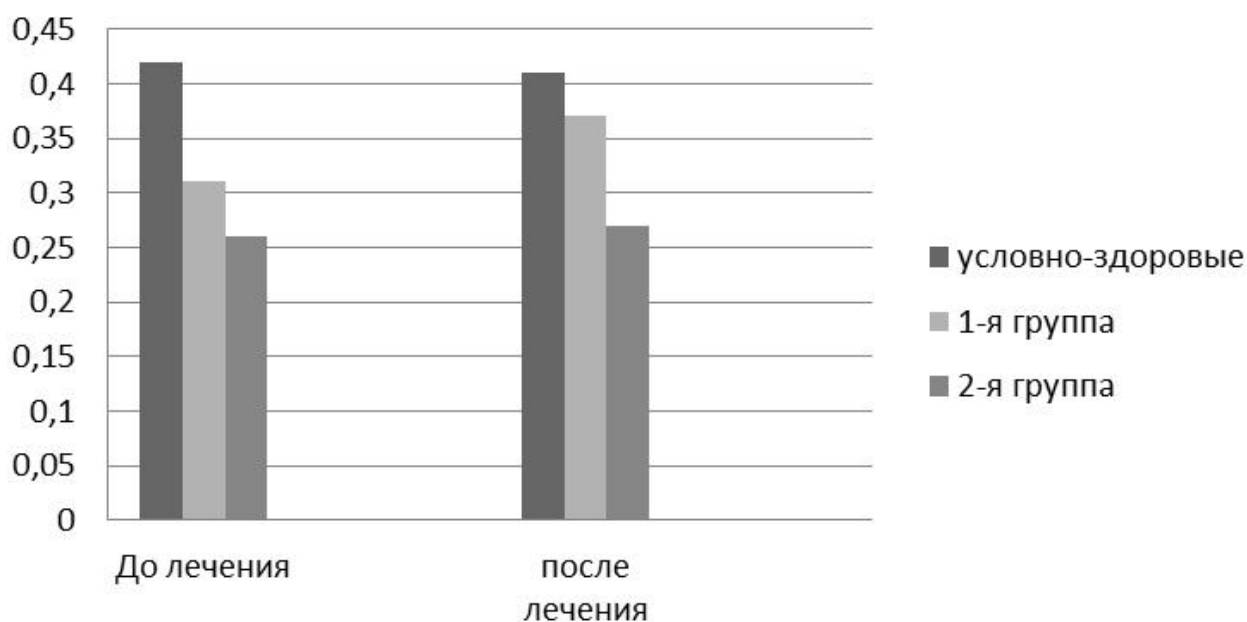


Рисунок. 1. Уровни содержания витамина С у пациентов с патологическими рубцами в зависимости от метода терапии (ммоль/л)

Белки-протеогликианы называют коровыми белками (core — сердцевина, стержень). Белковая часть протеогликанов, как и других секреторных белков, синтезируется на полирибосоме ЭПР. Пептидная цепь пронизывает мембрану и растет в полость ЭПР. Здесь начинается синтез гликозаминогликанов и части протеогликанов [3, 4, 19]. В результате нашего исследования core-белка до начала лечения мы установили, что имеет место качественная положительная реакция в двух изучаемых группах (пол/пол), тогда как в группе условно здоровых пациентов эта реакция была отрицательной (отр./отр).

На фоне проводимой нами терапии в 1-й группе пациентов с основным лечением мы увидели изменение реакции на (отр./пол), во 2-й группе пациентов реакция на core-белок осталась прежней (пол/пол). Полученные нами данные могут свидетельствовать о влиянии проводимой нами терапии на первые реакции образования углеводного компонента протеогликанов, которые происходят в ЭПР. Большинство последующих стадий синтеза гликозаминогликанов и их модификации имеют место в аппарате Гольджи, где намного труднее оказать влияние на биохимические процессы. В синтезе ГАГ

участвуют соответствующие нуклеотидные производные моносахаридов и высоко специфические гликозилтрансферазы. Для изучения их влияния мы определяли уровни ФАД/ФАДН и содержание меди в сыворотке пациентов до начала терапии и после нее. В результате проведенного нами исследования установлено нарушение оксидативной стадии метаболизма соединительной ткани на уровне ФАД/ФАДН, как обязательных участников окислительно-восстановительных реакций и регуляторов тканевого дыхания в пентозофосфатном шунте, который запускается в момент формирования патологических рубцов.

У пациентов обеих групп до лечения наблюдалось увеличение окисленных форм флавинозависимой формы коферментов. При более глубоком исследовании биоэнергетических процессов в клетке, нами проанализировано соотношение ФАД и ФАДН, как регуляторов функции дыхательной цепи митохондрий. Во всех группах наблюдалось уменьшение показателей ФАДН ((0,0294±0,002) мкмоль/л) при контрольных значениях ((0,054±0,001) мкмоль/л). Концентрация ФАД ((0,234±0,13) ммоль/л) в обеих группах была достоверно выше (p<0,05), чем в группе условно здоровых пациентов (табл.2, рис. 2, 3).

Таблица 2

**Концентрация ФАД и ФАДН в сыворотке крови пациентов с патологическими рубцами до лечения (мкмоль/л)**

Показатели	Норма	1-я группа	2-я группа
ФАД <sup>+</sup>	0,243±0,13	0,365±0,08*	0,43±0,2*
ФАДН <sub>2</sub>	0,054±0,005	0,0294±0,001*	0,0267±0,004*
ФАД <sup>+</sup> /ФАДН <sub>2</sub>	0,09±0,02	0,12±0,035	0,15±0,028

Примечание: \* - разница достоверна в сравнении с нормой

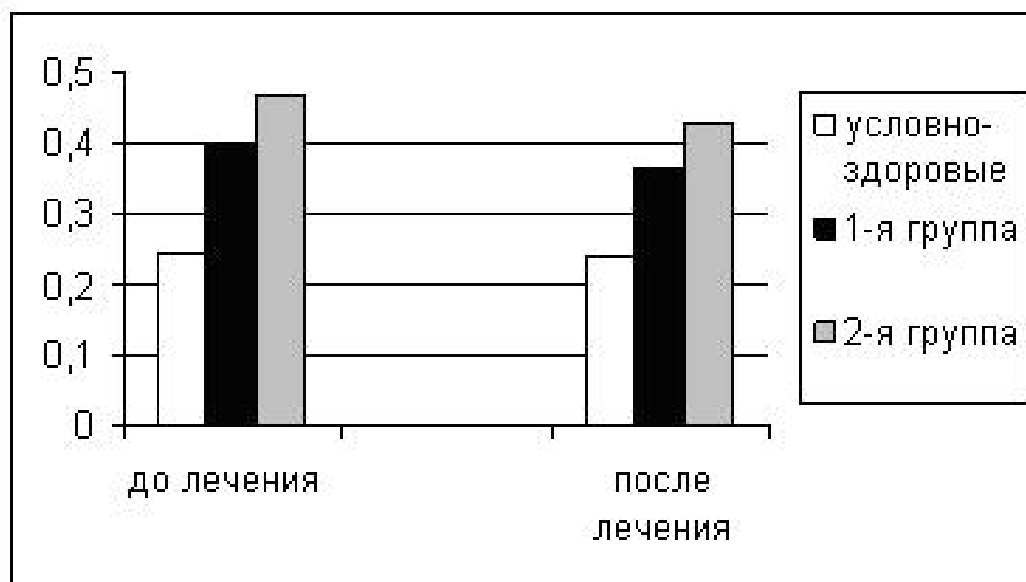


Рисунок 2. Уровни ФАД у пациентов с патологическими рубцами до и после лечения (мкмоль/л)

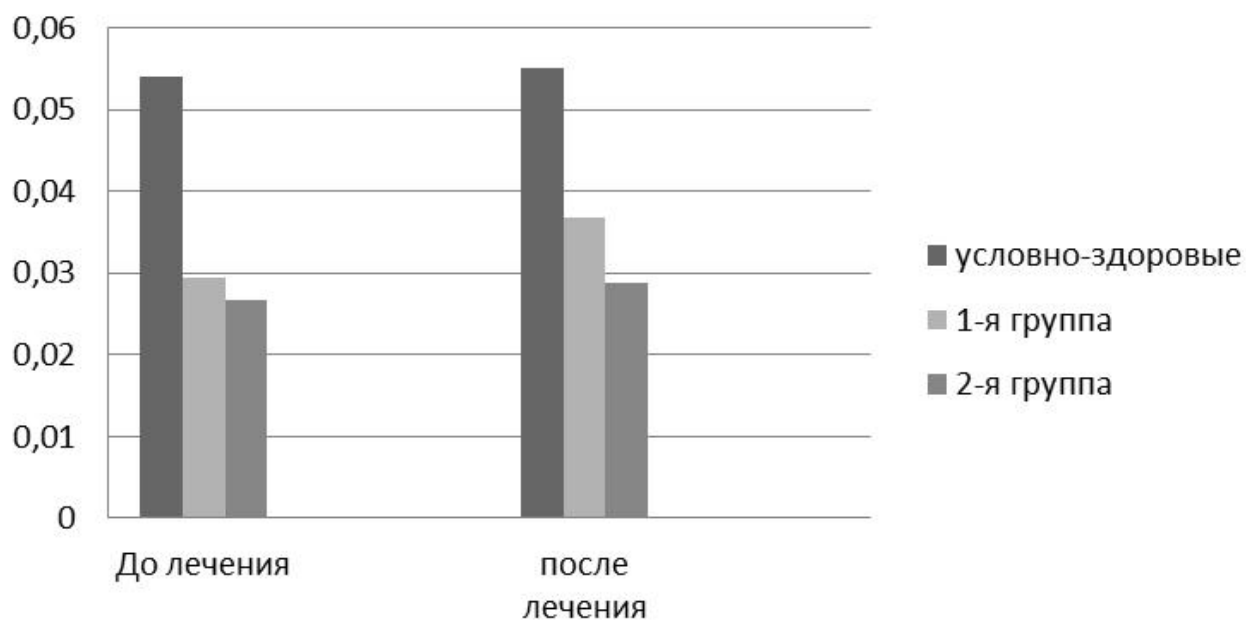


Рисунок. 3. Уровни ФАДН<sub>2</sub> у пациентов с патологическими рубцами до и после лечения (мкмоль/л)

Увеличение соотношения ФАД/ФАДН снижает активность ФАД – зависимых ферментов в цитозоле и митохондриях. При изучении данных показателей до и после проведенной нами терапии было установлено, что в первой группе с основным лечением показатели ФАД и ФАДН имели тенденцию к улучшению, тогда как во второй группе показатели оставались на прежнем уровне.

Все это может свидетельствовать о восстановлении дигидроксиацетонфосфата, промежуточного метаболита гликолиза и глюконеогенеза, что приводит к снижению скорости глюконеогенеза и запуску пентозофосфатного пути, и, как следствие, более активному формированию патологических рубцов во второй группе пациентов. Увеличение концентрации ФАДН в сравнении с ФАД замедляет реакцию окисления в пентозофосфатном шунте, вследствие этого увеличивая соотношение лактат/пируват, в результате чего еще больше снижается скорость глюконеогенеза, а в крови увеличивается концентрация лактата [3, 4, 7]. Окислительное декарбоксилирование пирувата сопровождается образованием ФАДН, а кинурениновый путь и его конечные продукты напрямую зависят от концентрации ФАД, который уча-

ствует в дыхательной цепи митохондрий и обеспечивает клетку АТФ. Известно, что соотношение ФАД/ФАДН в клетке – относительно стабильный показатель и снижение ФАДН снижает скорость декарбоксилирования пирувата. Таким образом, показатель изменения соотношения ФАД/ФАДН является важным фактором, который отображает энергетические потребности клетки, регулируя скорость окисления в митохондриях и отвечая за механизм регуляции пентозофосфатного пути [3, 4].

Триптофан является источником образования никотинамидных коферментных форм (НАД<sup>+</sup> и НАДФ) витамина В<sub>3</sub>, а также метаболизм триптофана связан с образованием биогенного моноамина серотонина, гормона-мелатонина, индуктора клеточной дифференцировки и пролиферации – 5-оксииндолацетата, 5-ОИУК (оксииндолуксусная кислота), которые способны оказывать значительное влияние на обменные процессы различных органов и тканей организма. Анализ научных данных показывает, что изучение обмена триптофана и патогенетическая роль продуктов его метаболизма в механизмах развития патологических рубцов совершенно не нашли должного отражения в



доступной научной литературе. Этот вопрос представляет большой научный интерес для обоснования патогенетических механизмов формирования патологических рубцов, оптимизации диагностики степени тяжести процесса рубцеобразования и разработки адекватного лечения.

Известно, что L-триптофан является стабилизатором фермента ТДО (триптофан-2,3-диоксигеназа). Способствуя образованию устойчивого конформационного состояния, ТДО обладает абсолютной субстратной специфичностью по отношению к L-триптофану и катализирует необратимую ключевую реакцию катаболизма аминокислоты по кинурениновому пути ее обмена с образованием N-формилкинуренина, а в последствии одного из ключевых конечных метаболитов – НАД<sup>+</sup>. Этот фермент ускоряет встраивание молекулярного кислорода непосредственно в молекулу L-триптофана и катализируемая им реакция является скоростьюлимитирующим фактором превращения субстрата [3].

Исследования обнаружили повышение активности ТДО и содержание L-триптофана в сыворотке крови в обеих группах до лечения. В этих метаболических условиях открывается путь повышенного синтеза коферментных форм НАД<sup>+</sup> и НАДФ<sup>+</sup>, необходимых для усиления восстановительных синтезов дифференцировки и пролиферации тканей. Регуляция ТДО осуществляется по типу обратной связи конечными продуктами кинуренинового пути обмена L-триптофана НАД<sup>+</sup> и НАДФ<sup>+</sup>, тогда как активация фермента сопряжена с повышением содержания субстрата окисления – L-триптофана. Положительными активаторами фермента ТДО являются ионы  $Cu^{2+}$ , гематин, ферригем и  $\sigma$ -аминолевуленовая кислота ( $\sigma$ -АЛК). Гемин при этом является коферментом ТДО. Существенное повышение активности ТДО позволяет судить о снижении белоксинтетической функции соединительной ткани у пациентов с патологическими рубцами, и в частности нарушение синтеза гемоглобина, в результате чего гем окисляется кислородом в гемин, являющийся коферментным

активатором данного фермента, а с другой стороны – окисленная форма гема (гемин) тормозит активность митохондриального энзима  $\sigma$ -аминолевуленатсинтазы, катализирующей первую реакцию синтеза гема из сукцинил-КоА и глицина,  $\sigma$ -аминолевуленовой кислоты.

Основными поставщиками восстановленных субстратов являются центральные метаболические пути — окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты и цикл лимонной кислоты. Оба они реализуются в матриксе митохондрий, в ходе этих процессов происходят реакции декарбоксилирования (большая часть всей углекислоты, образующейся в клетках, образуется именно здесь) [3]. Кроме того, как уже говорилось, в ходе этих процессов происходят реакции дегидрирования субстратов, образуются восстановленные коферментные формы НАДН·Н<sup>+</sup> и ФАДН<sub>2</sub>, водород которых поступает в дыхательную цепь внутренней мембраны митохондрий, где происходит его окисление кислородом до воды и синтез АТФ. Увеличение соотношения НАД<sup>+</sup>/НАДН, ФАД/ФАДН<sub>2</sub> указывает на энергодефицит и является сигналом ускорения процессов окисления в цикле Кребса. Основное действие регуляторов направлено на активность трех ключевых ферментов: цитратсинтазы, изоцитратдегидрогеназы и  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназы.

Исследования обмена L-триптофана у больных обеих групп до лечения не обнаружило статистически достоверных изменений со стороны динамики содержания в сыворотке крови L-триптофана и активности фермента ТДО ( $P < 0,05$ ), хотя отмечалась устойчивая динамика повышения L-триптофана и ТДО. Однако на фоне проведенной терапии показатели L-триптофана и активности фермента ТДО достоверно отличались у пациентов 1-й группы: они составляли ( $55,12 \pm 2,3$ ) мкмоль/л и ( $38,5 \pm 2,1$ ) нмоль кинуренина/мгбелка·1 час для L-триптофана и активности фермента ТДО соответственно, а у 2-й группы ( $59,192 \pm 2,5$ ) мкмоль/л и ( $40,1 \pm 2,1$ ) нмоль кинуренина/мгбелка·1 час.

Анализ динамики метаболических показателей обмена аминокислоты L-триптофана свидетельствует о том, что критерияльно значимым диагностическим показателем развития возможного патологического рубца является содержание в сыворотке крови L-триптофана. Эти данные убедительно подтверждают боль-

шую роль нейроэндокринной регуляции в патогенезе формирования патологических рубцов. Вместе с тем, оценка содержания метаболитов обмена L-триптофана позволяет составить прогностическое заключение о степени активности или вероятности патологического рубцеобразования (табл. 3, рис. 4).

Таблица 3

**Показатели обмена L-триптофана у больных обеих групп с патологическими рубцами до начала лечения (M ± m)**

Показатели	Пациенты (мужчины и женщины), n=32	Условно здоровые	
		Мужчины, n=23	Женщины, n=20
L-триптофан (мкмоль/л)	69,18±3,6*	51,8±2,3	50,5±3,0
ТДО (нмоль кинуренина/мг белка · 1 час)	41,6±4,1*	37,5±2,3	35,8±3,4

Примечание: \* различия достоверные  $P < 0,05$

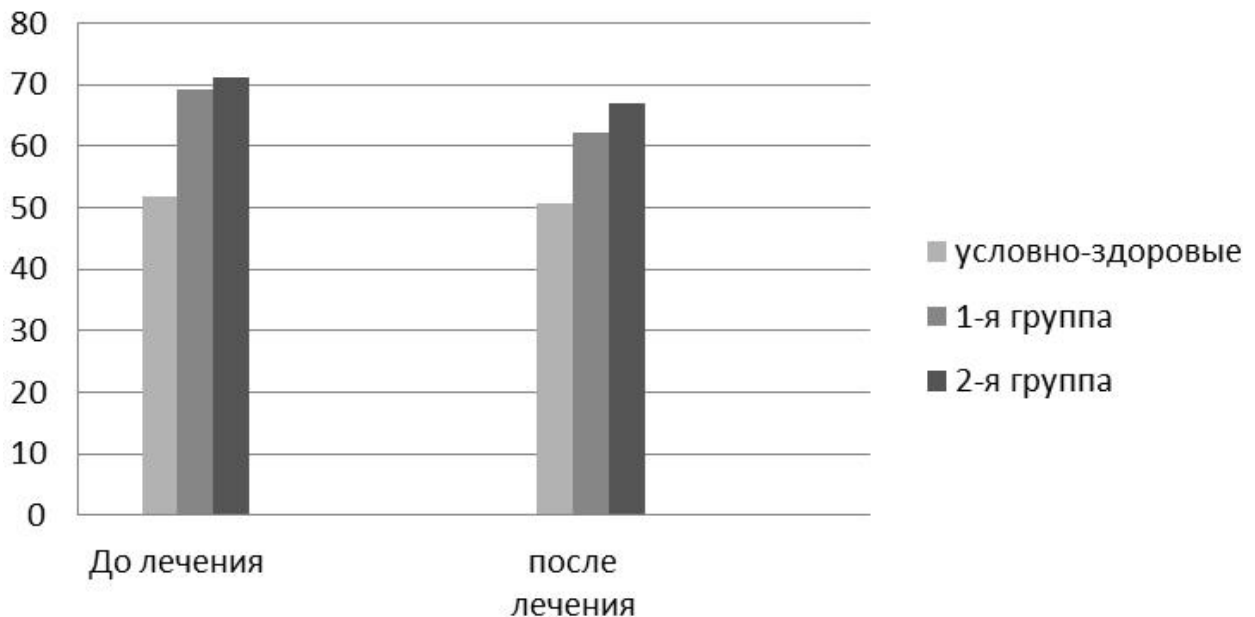


Рисунок 4. Уровни L-триптофана у пациентов с патологическими рубцами до и после лечения по группам лечения (мкмоль/л).

Таким образом, изучение метаболизма аминокислоты L-триптофана позволяет объективно подтвердить стадию развития патологического рубца и осуществлять мониторинг в процессе лечения. Мониторинговыми показателями являются: опре-

деление в сыворотке крови содержания L-триптофана и активности фермента ТДО, которые отражают одно из важных звеньев в структурно-метаболических нарушениях при развитии патологического рубцеобразования.

Проведенное лабораторное изучение показателей обмена соединительной ткани позволяет оптимизировать патогенетическую терапию патологических рубцов, а именно: включить в комплекс лечебные мероприятия, направленные на нормализацию нейроэндокринной регуляции обмена L-триптофана, детоксикацию организма, коррекцию метаболического ацидоза, повышение уровня антиоксидантной защиты и ингибирование оксидативного стресса, повышение иммунологической резистентности в комплексе с местным воздействием. Контроль за эффективностью лечебных мероприятий может быть осуществлен путем изучения динамики метаболитов обмена аминокислоты L-триптофана, что имеет большое прогностическое значение исхода процесса рубцеобразования.

## ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования доказывают высокую клиническую эффективность представленной мезотерапевтической технологии лечения патологических

рубцов с помощью низкодозных препаратов Made и Collagen-Guna по сравнению с традиционными методиками лечения:

1) Сокращение сроков лечения в основной группе на 93-146 суток.

2) Непосредственное воздействие на процесс формирования рубцовой ткани и направление его в нормотрофическое русло.

3) Достижение максимально возможного результата лечения в основной группе при раннем начале терапии.

4) Получение клинически более полноценного результата при работе с биологически безопасными препаратами.

5) Определение лабораторных диагностических показателей, позволяющих контролировать лечение и составлять прогноз.

6) Уменьшение себестоимости реабилитации реконвалесцентов.

7) Определение новых направлений в терапии пациентов с патологическими рубцами.

8) Сокращение показаний для дальнейшей консервативной и хирургической реабилитации реконвалесцентов.

9) Повышение качества жизни пациентов, оптимизация социальной реабилитации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Антигомотоксическая дренажная и дезинтоксикационная терапия: метод. рекомендации – Киев, 2006. – 56 с.

2. Белоусов А.Е. Рубцы и их коррекция / А. Е. Белоусов. - СПб.: Командор SPB. - 2005. -126 с.

3. Биохимия: Учеб. для вузов, Под ред. Е.С. Северина. 2003. 779 с.

4. Васильев Б.В. Генетические основы митохондриальных болезней / Б. В. Васильев. - СПб., 2006. – 146 с.

5. Гришкевич В.М. Лечение рубцовых деформаций лица: выбор метода пластики и его использование / В. М. Гришкевич, В. Ю. Мороз. - СПб., 1995.- 256 с.

6. Деркач Н.Н. О возможности коррекции некоторых биохимических процессов в коже

## REFERENCES

1. Antihomotocsiceskaja drenagnaja I dezintoksikatcionnaja terapija: metod. Rekomendaciji – Kiev, 2006 – 56 s. (in Russian).

2. Belousov A.E. Rubtsi I ih korrektcija / SPb.: – 2005. – 126 s. (in Russian).

3. Biohimija: Ucheb. dlja vuzov, Pod red. E.S.Severina. 2002. – 779 s. (in Russian).

4. Vasiliev B.V. Geneticheskiye osnovi mitohondrialnih boleznei. – SPb., 2006. – 146 s. (in Russian).

5. Grishkevich V.M., Moroz V.J. Lehenie rubchovih deformatcij litca: vibor metoda plastiki I ego ispolzovanie. – SPb., 1995. – 256 s. (in Russian).

6. Derkach N.N., Korghov M.V., Korghov V.I. O vozmozhnosti korrekicii nekotoryh biokhimicheskikh processov v koje pri starenii // Ukr.

- при старенні / Н. Н. Деркач, М. В. Коржов, В. И. Коржов. // Укр. журнал дерматології, венерології, косметології. – 2009. – №3. – С. 45-49.
7. Каминская Г.О. Взаимосвязь метаболизма коллагена с фиброзообразованием у больных с диссеминированными процессами в легких / Г.О. Каминская, Н.Л. Пуряева, И.Э. Степанян // Врачеб. дело. - 1990. - N1. - С. 44-46.
8. Кляцкин С.А. Определение гликозаминогликанов орциновым методом в крови больных / С.А. Кляцкин, Р.И. Лифшиц // Лаб. дело. — 1989. — № 10. — С. 51-53.
9. Козинець Г. П. Післяопікові рубцеві ураження. Патогенез та методи консервативного лікування / Г. П. Козинець, О. А. Жернов, А. О. Жернов // Пластична, реконструктивна і естетична хірургія. – 2014. – № 3/4. – С. 13–22.
10. Патогенетические аспекты медикаментозного обеспечения в пластической хирургии / С. В. Коркунда, Т. Г. Григорьева // Харьков. хирург. школа – 2010. - № 1 (39). – С. 37-41.
11. Коркунда С.В. Попередження патологічного рубцевтворення / С. В. Коркунда, Т. Г. Григорьева // Les Nouvelles Esthetiques Україна. – 2010. - № 3 (61). – С. 28-34.
12. Коркунда С.В. Редермалізація в реконструктивно-пластичній хірургії / С. В. Коркунда, Т. Г. Григорьева // І з'їзд товариства спеціалістів естетичної медицини України: зб. наук. праць. – Одеса, 2010. - С. 34.
13. Коркунда С.В. Мезотерапія в реконструктивно-пластической хірургії / С. В. Коркунда // Мезотерапія. – 2010. - № 2. – С. 18-21.
14. Коркунда С. В. Профилактика патологического рубцевания в реконструктивно-пластической хирургии / С. В. Коркунда, Т. Г. Григорьева // Аллергология и иммунология. – 2012. – Т. 13. № 1. – С. 70.
15. Озерская О.С. Рубцы кожи и их дерматокосметологическая коррекция СПб.: ОАО «Искусство России». – 2007. – 224 С.
16. Олійник Г.А. Опіки і відмороження / Г.А.Олійник, Т.Г.Григор'єва, Б.С.Федак Журнал дерматології, венерології, косметології. – 2009. – № 3. – С. 45-49. (in Russian).
7. Kaminskaja G.O., Purijeva N.L., Stepanjan I.E. Vzaimosvjaz metabolizma kollagena s fibrozoobrazovanіem u bolnih s dessiminirovannimi processami v legkih // Vrachebnoe delo. – 1990. – № 1. – С. 44-46. (in Russian).
8. Kliackin S.A., Lifshic R.I. Opredelenie glikozaminoglikanov orcinovim metodom v krovi bolnih // Labor. delo. – 1989. – N 10. – С. 51-53. (in Russian).
9. Kozinec G.P., Ghernov O.A., Ghernov A.O. Pisljaopikovi uraghennja. Patogenez ta metodi konservativnogo likuvannja // Plasticna, rekonstruktivna I esteticna hirurgija. – 2014. – N 3/4. – С. 13-22. (in Russian).
10. Korkunda S.V., Grigorieva T.G. Patogeneticheskie aspekti medicamentoznogo obespečenija v plasticeskoi hirurgii // Harkov. hirurg. shkola – 2010. – № 1 (39). – С. 37-41. (in Russian).
11. Korkunda S.V., Grigorieva T.G. Poperedghennja patologicnogo rubceutvorenja // Les Nouvelles Esthetiques Ukraina. – 2010. – № 3 (61). – С. 28-34. (in Russian).
12. Korkunda S.V., Grigorieva T.G. Redermalizacija v rekonstruktivno-plasticnij hirurgiji // I zjizd tovarisstva specialistiv esteticnij medicine Ukraini: zb. nauk. prac. – Odessa, 2010. – С. 34. (in Russian).
13. Korkunda S.V. Mezoterapija v rekonstruktivno-plasticeskoj hirurgiji // Mezoterapija. – 2010. – № 2. – С. 18-21. (in Russian).
14. Korkunda S.V., Grigorieva T.G. Profilaktika patologiceskogo rubceobrazovanija v rekonstruktivno-plasticeskoj hirurgiji // Allergologija I immunologija. – 2012. – V. 13. № 1. – С. 70. (in Russian).
15. Ozerskaja O.S. Rubci koji I ih dermatokosmetologiceskaja korrēcija. – SPb.: ОАО «Iskusstvo Rossii», 2007. – 224 S. (in Russian).
16. Olijnik G.A., Grigorieva T.G. ta in. Opiki I vidmoroghennja: Atlas. – Harkiv: IPP «Kontrast», 2009. – 143 s. (in Ukrainian).
17. Prokoshev S.M. Biohimija kartofelja. – Izdatelstvo Akademiji nauk SSSR. – 1947. – 225 s. (in Russian).

[та ін.]: Атлас. – Харків: ИПП «Контраст», 2009. – 143 с. (in Russian).

17. Прокошев С.М. Биохимия картофеля / С. М. Прокошев. – Издательство Академии наук СССР. – 1947. – 225 С.

18. Черноморец П.М. Общие патофизиологические аспекты дегенеративно-дистрофических процессов. Микроциркуляция и трофика на уровне тканей и органов / П. М. Черноморец, Н. Е. Нурищенко // Антигомотоксическая коррекция нарушений периферического кровообращения и микроциркуляции в терапии дегенеративно-дистрофических процессов: Тезисы. – Киев, 2008. – С. 6-22.

19. Шараев П. Н. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови / П. Н. Шараев // Лаб. дело. — 1990. — № 5. — С. 283–285.

20. Bian X. Effects of oxymatrine on expression of pro-collagen and fibronectin of fibroblasts derived from human hyperplastic scars / X. Bian, J.Q.Wu, X.J.Nie // Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. – 2012. - Vol. 32, № 10. – P. 1390–1393.

21. Gauglitz G.G. Excessive scar formation. Prophylactic measures and current treatment methods / G.G.Gauglitz // Chirurgische Praxis. – 2011. – Vol. 74, № 2. – P. 323 – 333.

22. Korkunda S., Grigorieva T. Prophylaxis of pathological scarring in reconstructive plastic surgery // Proc. of the V World Asthma and Cord Forum – New-York (USA). – April 21 – 24. – 2012. – P. 175 – 180.

23. Mutalik S. Treatment of keloid and hypertrophic scars / S.Mutalik // Indian J. Dermatol. Leprol. – 2005. – Vol. 71, № 1. – P. 3–8.

18. Cernomorec P.M., Nurishenko N.E. Obshije patofiziologiceskije aspekti degenerativno-distroficeskih processov. Mikroциркуляция I trofika na urovne tkanej ii orgaanov // Antigomotokssiceskaja korrekcija narushenij perifericeskogo krvoobrashenija I mikroциркулатции v terapiji degenerativno-dirtoficeskih processov: Tezisi. – Kiev, 2008. – S. 6-22. (in Russian).

19. Sharaev P.N. Metod opredelenija svobodnogo I svjazannogo oksiprolina v sivorotke krovi // Lab.delo. – 1990. — № 5. — S. 283-285. (in Russian).

20. Bian X., Wu J.Q., Nie X.J. Effects of oxymatrine on expression of pro-collagen and fibronectin of fibroblasts derived from human hyperplastic scars / X. Bian, // Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. – 2012. – Vol. 32, № 10. – P. 1390-1393.

21. Gauglitz G.G. Excessive scar formation. Prophylactic measures and current treatment methods // Chirurgische Praxis. – 2011. – Vol. 74, № 2. – P. 323-333.

22. Korkunda S., Grigorieva T. Prophylaxis of pathological scarring in reconstructive plastic surgery // Proc. of the V World Asthma and Cord Forum – New-York (USA). – April 21 – 24. – 2012. – P. 175-180.

23. Mutalik S. Treatment of keloid and hypertrophic scars // Indian J. Dermatol. Leprol. – 2005. – Vol. 71, № 1. – P. 3-8.



## ГОМЕОМЕЗОТЕРАПІЯ ПАТОЛОГІЧНИХ РУБЦІВ

**Коркунда С.В.<sup>1</sup>,  
Олійник Г.А.<sup>1</sup>,  
Григор'єва Т.Г.<sup>1</sup>,  
Шапкін А.С.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Харківська медична академія  
післядипломної освіти

<sup>2</sup>Харківський національний  
медичний університет

**Резюме.** В роботі представлено клінічні, морфологічні та лабораторні результати лікування патологічних рубців різної етіології та терміну давнини за допомогою мезотерапії низкодозними препаратами *Made* та *Collagen-Guna* в порівнянні з традиційними методами лікування рубців. Результати дослідження свідчать про значні переваги методу гомеомезотерапії, а саме: скорочення терміну лікування на 93-146 днів; отримання клінічних та морфологічних позитивних змін в тканині рубців; лабораторне підтвердження етіопатогенетичного впливу низкодозних препаратів *Made* та *Collagen-Guna* на сполучну тканину рубців. Усе це дозволяє скоротити термін реабілітації пацієнтів з рубцевою патологією, зменшити собівартість їх лікування та покращити їх якість життя.

**Ключеві слова:** рубці, гомеомезотерапія, низкодозні препарати, *Made*, *Collagen-Guna*, колаген, оксипролін, глікозаміноглікани, вітамін С, триптофан, core-білок.

### Об авторах:

Коркунда Светлана Владимировна – кандидат мед. наук, доцент кафедры комбустиологии, реконструктивной и пластической хирургии ХМАПО, 0573437500, [svkorkunda@gmail.com](mailto:svkorkunda@gmail.com).

Олейник Григорий Анатольевич – доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой комбустиологии, реконструктивной и пластической хирургии ХМАПО, к.т. (057)3437500.

Григорьева Тамара Григорьевна – доктор мед. наук, профессор кафедры комбустиологии, реконструктивной и пластической хирургии ХМАПО, к.т. (057)3437500.

Шапкин Антон Сергеевич – кандидат мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии, Харьковский национальный медицинский университет, к.т. (057)707-73-33.

## HOMEOMESOTHERAPY OF PATHOLOGICAL SCARS

**Korkunda S.V.<sup>1</sup>,  
Oleinik G.A.<sup>1</sup>,  
Grigorieva T.G.<sup>1</sup>,  
Shapkin A.S.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Kharkiv Medical Academy  
of Postgraduate Education

<sup>2</sup>Kharkiv National Medical University

**Abstract.** The research presents the clinical, morphological and laboratory results of treatment of pathological scars of various etiologies and the statute of limitations by using low-dose preparations *Made* and *Collagen-Guna* by mesotherapy compared to conventional tissue treatments. The study showed a significant advantage of the method homeomesotherapy, namely shortening the treatment of scars on 93-146 days; achievement of clinical and morphological positive changes scar tissue; laboratory confirmation of etiopathogenetic effect of low-dose drugs *Made* and *Collagen-Guna* on the scar connective tissue. All this allows to reduce the terms of the rehabilitation of patients with pathology of scar, reduce the cost of treatment and improve their quality of life.

**Key words:** scars homeomesotherapy, low dosage drugs, *Made*, *Collagen-Guna*, collagen, hydroxyproline, glycosaminoglycans, vitamin C, tryptophan, core-proteins.