

ОСОБЕННОСТИ ЭНДОКРИННОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКИХ И КЕЛОИДНЫХ РУБЦАХ КОЖИ

Кобец М.В.

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Учитывая роль гормонов в регуляции процессов формирования и ремоделирования рубцов, целесообразно исследовать особенности гормонального профиля при патологических рубцах, что даст возможность повысить эффективность диагностики типа рубца и сформировать патогенетическую основу лечения гипертрофических и келоидных рубцов.

Цель работы. Выявление особенностей гормонального профиля при гипертрофических и келоидных рубцах.

Материалы и методы. Выполнена оценка клинического состояния рубцов и исследован гормональный профиль (10 гормонов) у 90 женщин с гипертрофическими, келоидными и нормотрофическими рубцами (контроль). Кровь брали до лечения, на 5–7-е сутки менструального цикла. Результаты обработаны методами непараметрической статистики (U-критерий при $p < 0,05$) и представлены в виде Me (Q25–Q75). Корреляционные связи между гормонами определялись методом множественной регрессии при коэффициенте детерминации $R^2 > 0,7$.

Результаты. У всех пациенток с патологическими рубцами выявлено снижение уровня кортизола. Для гипертрофических рубцов характерно повышение концентрации фолликулостимулирующего гормона, снижение концентрации эстрадиола и тестостерона. У пациенток с келоидами повышена концентрация гормона роста, снижен уровень пролактина, лютеинизирующего гормона. Регрессионный анализ показал, что при нормотрофических рубцах взаимозависимость гормонов выражена максимально, тогда как при патологических рубцах показатели гормонального профиля имеют 1–2 корреляции. При этом изменяются качественный состав и направленность взаимосвязей.

Заключение. Для патологического рубцевания характерно снижение уровня кортизола в крови, которое при келоидных рубцах более выражено в сочетании со сниженным пролактином. При гипертрофических рубцах выявлены ослабление гормональных взаимодействий и дисбаланс в системе половых гормонов, а при келоидных рубцах – высокая концентрация гормона роста и устойчивое взаимодействие стероидогенеза с ослабленной способностью к адаптации.

Ключевые слова: гипертрофические рубцы, келоидные рубцы, патологическое рубцевание

Для цитирования: Кобец М.В. Особенности эндокринного профиля при гипертрофических и келоидных рубцах кожи. *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(1): 25–33. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-1-25-33

FEATURES OF ENDOCRINE PROFILE IN HYPERTROPHIC AND KELOID SCARS

Kobets M.V.

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia.

ABSTRACT

Background. Given the role of hormones in the regulation of scar formation and remodeling processes, it is advisable to study the features of the hormonal profile in pathological scars. This can improve the efficiency of diagnosing the type of scar and can form a pathogenetic basis for the treatment of hypertrophic and keloid scars.

The aim. To identify the features of the hormonal profile in hypertrophic and keloid scars.

Materials and methods. The clinical state of the scars and the hormonal profile (10 hormones) were studied in 90 women with hypertrophic, keloid and normotrophic scars (control group). Blood was taken before treatment, on the 5th–7th day of the menstrual cycle. The results were processed by non-parametric statistics (U-test at $p < 0.05$) and presented as Me (Q25–Q75). Correlations between hormones were determined by the method of multiple regression at the determination coefficient $R^2 > 0.7$.

Results. A decrease in cortisol levels was registered in all patients with pathological scars. Patients with hypertrophic scars had an increase in the concentration of follicle-stimulating hormone, a decrease in the concentration of estradiol and testosterone. Patients with keloid scars had an increase in the concentration of growth hormone and a decrease in the levels of prolactin and luteinizing hormone. Regression analysis showed that in normotrophic scars, the interdependence of hormones is extremely intense, while in pathological scars, the hormonal profile indicators have 1–2 correlations. At the same time, we registered the change in the qualitative composition and the direction of interrelations.

Conclusion. Pathological scarring is characterized by a decrease in the blood cortisol level, which is more pronounced in keloid scars in combination with decreased level of prolactin. In hypertrophic scars, we revealed a weakening of hormonal interactions and an imbalance in the sex hormone system, and in keloid scars – a high concentration of growth hormone and a stable interaction of steroidogenesis with a weakened ability to adapt.

Key words: *hypertrophic scars, keloid scars, pathological scarring*

For citation: Kobets M.V. Features of endocrine profile in hypertrophic and keloid scars. *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(1): 25-33. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-1-25-33

ВВЕДЕНИЕ

Дифференциальная диагностика гипертрофических и келоидных рубцов в настоящее время проводится на основании анамнеза, клинических параметров рубца и гистологического исследования. Тем не менее, до сих пор не исключены диагностические ошибки, что дезорганизует врачей при выборе метода лечения и сохраняет актуальность разработки дополнительных методов диагностики. Одним из подходов к решению этой проблемы может быть исследование системных факторов, участвующих в процессе рубцевания. Формирование кожного рубца представляет собой сложный процесс, состоящий из ряда перекрывающихся фаз, в котором аутокринная и паракринная регуляция реакций соединительной ткани управляется нейроиммунноэндокринной системой. Описаны различные состояния и расстройства эндокринной системы (стресс, подростковый период, приём анаболических гормонов спортсменами, беременность, гипертиреоз, нарушение ренин-ангиотензиновой системы при гипертонической болезни и др.), сопровождающие формирование гипертрофических и келоидных рубцов [1, 2]. Развитие этого направления исследований может дать новую информацию по ряду вопросов этиологии и патогенеза патологических рубцов, а также открывает возможность для выявления биомаркеров при диагностике типа рубца и создаёт основу для разработки профилактических мер рецидива рубца после лечения.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявление особенностей гормонального профиля при гипертрофических и келоидных рубцах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 90 женщин в возрасте 18–37 лет с рубцами кожи различной этиологии и локализации в области туловища и конечностей, из них 30 добровольцев с нормотрофическими рубцами (контрольная группа), 30 женщин с гипертрофическими рубцами и 30 – с келоидными. Давность образования рубцов составила 2–5 лет. Критериями исключения из исследования являлись наличие сахарного диабета, патологии эндокринных органов, инфекционных и онкологических заболеваний, отсутствие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Тип рубца диагностировался по данным анамнеза, клинических показателей Ванкуверской шкалы и гистологического исследования рубцовой ткани. По Ванкуверской шкале оценивались 5 показателей: васкуляризация, пигментация, плотность, высота и зуд [3]. Выраженность каждого призна-

ка описывалась с помощью баллов. Интегральная оценка клинических показателей рубца проводилась по общему показателю рубца (ОПР), который представляет собой сумму баллов показателей шкалы.

Для проведения сравнительного анализа гормонального профиля всем обследуемым назначалось исследование крови, взятой на 5–7-е сутки менструального цикла (фолликулярная фаза). Исследование включало определение концентрации свободного тироксина ($T4_{св.}$) тиреотропного гормона (ТТГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина (Прл), соматотропного гормона (СТГ), кортизола (Крт), тестостерона (Тс), прогестерона (Пгс), эстрадиола (Эс) методом твёрдофазного иммуноферментного анализа (тест-наборы «Алькорбио», Санкт-Петербург).

Статистическая обработка результатов сравнительного анализа осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде медианы с интерквартильным размахом ($Me (Q25–Q75)$). Различия показателей в группах определялись с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни и считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляция признаков выявлялась с помощью регрессионного анализа и оценивалась как высокая при коэффициенте детерминации $R^2 > 0,7$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ показателей гормонального фона проводился относительно показателей пациенток с нормотрофическими рубцами. У пациенток с патологическими рубцами выявлены статистически значимые отличия в содержании ряда гормонов, хотя они оставались в пределах референсных значений (кроме СТГ) (табл. 1). Для всех пациенток с патологическими рубцами отмечен сниженный уровень кортизола: при гипертрофических рубцах он снижен в 1,5 раза, при келоидных рубцах – в 1,8 раза. У пациенток с гипертрофическими рубцами повышена в 1,3 раза концентрация ФСГ, снижен в 1,5 раза уровень тестостерона и уменьшена концентрация эстрадиола. У пациенток с келоидами снижен уровень Прл в 1,3 раза, ЛГ – в 1,6 раза, а концентрация СТГ повышена в 1,9 раза и выходит за пределы референсных значений.

Методом многофакторного регрессионного анализа выявлена взаимосвязь статистически значимо изменённых гормонов друг с другом в каждой группе пациентов. Из представленных в таблице 2 данных видно, что у пациенток с нормотрофическими рубцами взаимозависимость гормонов выражена максимально, тогда как при патологических рубцах исследуемые гормоны имеют 1–2 корреляции. При этом изменяются качественный состав и направленность взаимосвязей, а у СТГ все отсутствуют корреляционные связи.

ТАБЛИЦА 1

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ И НОРМОТРОФИЧЕСКИХ РУБЦАХ КОЖИ У ЖЕНЩИН

Показатели крови, Ме (Q25–Q75)	Группы				
	Референсные значения	Группа 1: нормотрофические рубцы (n = 30)	Группа 2: гипертрофические рубцы (n = 30)	Группа 3: келоидные рубцы (n = 30)	p (U-критерий)
T ₄ _{св.} (пмоль/л)	7,8–14,4	14,6 (13,9–15,3)	14,2 (12,5–15,9)	14,9 (14,1–15,9)	$p_{1-2} = 0,2$ $p_{1-3} = 0,1$ $p_{2-3} = 0,07$
ТТГ (мкМе/мл)	0,4–4	1,5 (0,9–1,7)	1,5 (1,1–1,8)	1,5 (1,1–1,9)	$p_{1-2} = 0,5$ $p_{1-3} = 0,3$ $p_{2-3} = 0,8$
Пролактин (мкМе/мл)	70,8–566	392,4 (260,6–476,0)	328,1 (239,8–429,1)	304,9 (250–391,4)	$p_{1-2} = 0,4$ $p_{1-3} = 0,04$ $p_{2-3} = 0,4$
ЛГ (мМе/мл)	2,4–12,6	4,7 (3,1–6,0)	4,6 (3,3–5,2)	2,9 (2,2–3,8)	$p_{1-2} = 0,3$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,005$
СТГ (нг/мл)	0–8	0,84 (0,4–1,4)	0,9 (0,8–2,6)	1,6 (0,7–7,6)	$p_{1-2} = 0,06$ $p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,09$
ФСГ (мМе/мл)	3,5–12,5	5,1 (3,8–5,8)	6,4 (5,3–6,6)	5,4 (5,1–6,1)	$p_{1-2} = 0,004$ $p_{1-3} = 0,05$ $p_{2-3} = 0,08$
Эстрадиол (мМе/мл)	0,01–0,6	0,3 (0,3–0,47)	0,3 (0,2–0,3)	0,3 (0,2–0,4)	$p_{1-2} = 0,01$ $p_{1-3} = 0,2$ $p_{2-3} = 0,4$
Прогестерон (нмоль/л)	1,07–5,27	4,2 (2,6–5,2)	5 (3,2–5,9)	3,9 (3,1–4,8)	$p_{1-2} = 0,2$ $p_{1-3} = 0,3$ $p_{2-3} = 0,1$
Тестостерон (нмоль/л)	0,35–2,6	2,2 (1,6–2,8)	1,5 (1,0–1,7)	1,9 (1,7–2,6)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,7$ $p_{2-3} < 0,001$
Кортизол (нмоль/л)	185–624	543,8 (433–661,1)	358,0 (288,6–453)	303,5 (238,3–386,1)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,03$

Примечание. Данные представлены в виде медианы с квартилями – Ме (Q25–Q75); сравнение данных проведено по U-критерию Манна – Уитни.

Полученные результаты демонстрируют отличительные особенности гормонального профиля при патологических рубцах в зависимости от типа рубца.

ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с полученными данными общим для обеих групп с патологическими рубцами является снижение уровня кортизола, особенно при келоидных рубцах. Аналогичные данные получены и другими авторами [2]. Известно, что эффекты кортизола имеют дозозависимый характер. В низких концентрациях этот гормон необходим для обеспечения функциональной активности клеток, а в высоких концентрациях способен оказывать противовоспалительное и иммуносупрессивное действие, а также тормозящее влияние на функции

фибробластов [4]. Исходя из этого, сниженный уровень кортизола может приводить к растормаживанию метаболической и синтетической активности фибробластов, создавая условия для формирования патологических рубцов. Это предположение убедительно подтверждается эффективностью лечения патологических рубцов с помощью внутриочаговых инъекций глюкокортикоидов [5].

Другие особенности гормонального фона, выявленные нами в каждой группе пациенток с патологическими рубцами, также могут иметь патогенетическое значение.

В группе с гипертрофическими рубцами четко прослеживается согласованность изменений в системе синтеза половых гормонов. Так, снижение уровня тестостерона закономерно ведёт к снижению уровня эстрадиола, что в свою очередь вызывает повышение уровня ФСГ. При этом кон-

ТАБЛИЦА 2

УРАВНЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ РЕГРЕССИИ ДЛЯ КАЖДОГО ГОРМОНА (ЗАВИСИМАЯ ПЕРЕМЕННАЯ) В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ

Зависимые переменные	Независимые переменные		
	Нормотрофические рубцы	Гипертрофические рубцы	Келоидные рубцы
Кортизол	$+124,2 \times \text{Тс} + 0,4 \times \text{Прл} - 180,1 \times \text{СТГ} + 770,3 \times \text{Эс}$ ($R^2 = 0,96; p < 0,001$)	$+40,5 \times \text{ФСГ} + 87,6 \times \text{Тс}$ ($R^2 = 0,95; p < 0,001$)	$79,2 \times \text{Тс} + 24,4 \times \text{ФСГ}$ ($R^2 = 0,88; p < 0,001$)
Пролактин	$+40,4 \times \text{ЛГ} + 89,4 \times \text{СТГ} + 0,23 \times \text{Крт}$ ($R^2 = 0,95; p < 0,001$)	$+0,63 \times \text{Крт} + 351,7 \times \text{Эс}$ ($R^2 = 0,84; p < 0,001$)	$+43,9 \times \text{ФСГ} + 33,2 \times \text{Тс}$ ($R^2 = 0,94; p < 0,001$)
ЛГ	$+0,009 \times \text{Прл} - 2,1 \times \text{СТГ} + 9 \times \text{Эс}$ ($R^2 = 0,98; p < 0,001$)	$+0,7 \times \text{ФСГ}$ ($R^2 = 0,83; p < 0,001$)	$+0,2 \times \text{ФСГ} + 0,004 \times \text{Крт}$ ($R^2 = 0,81; p < 0,001$)
Тестостерон	$+0,004 \times \text{Крт}$ ($R^2 = 0,89; p < 0,001$)	$+0,003 \times \text{Крт} + 0,1 \times \text{Эс}$ ($R^2 = 0,89; p < 0,001$)	$+0,004 \times \text{Крт} + 2,5 \times \text{Эс}$ ($R^2 = 0,87; p < 0,001$)
ФСГ	$14,3 \times \text{Эс}$ ($R^2 = 0,87; p < 0,001$)	$+0,01 \times \text{Крт} + 0,3 \times \text{ЛГ}$ ($R^2 = 0,94; p < 0,001$)	$+0,002 \times \text{Прл} + 0,3 \times \text{ЛГ}$ ($R^2 = 0,93; p < 0,001$)
Эстрадиол	$+0,02 \times \text{ФСГ} + 0,2 \times \text{СТГ} + 0,02 \times \text{ЛГ}$ ($R^2 = 0,96; p < 0,001$)	$+0,05 \times \text{СТГ} + 0,0005 \times \text{Прл}$ ($R^2 = 0,82; p < 0,001$)	$+0,07 \times \text{Тс} + 0,02 \times \text{ФСГ}$ ($R^2 = 0,82; p < 0,001$)
СТГ	$+3,6 \times \text{Эс} - 0,1 \times \text{ЛГ} + 0,002 \times \text{Прл} - 0,001 \times \text{Крт} + 0,16 \times \text{Тс}$ ($R^2 = 0,92; p < 0,001$)	–	–

Примечание. Жирным шрифтом выделены уравнения множественной регрессии, в которых зависимые переменные изменены статистически значимо.

центрации указанных гормонов не соответствуют их уровню в контрольной группе в фолликулярную фазу овариально-менструального цикла. Из этого следует, что нарушена продукция половых стероидов при сохранении регуляторных взаимодействий. Можно ожидать, что выявленные изменения препятствуют сдерживающему влиянию тестостерона на пролиферативную активность фибробластов [6], которая поддерживается эстрогенами [7] и способствует гипертрофии рубцовой ткани. Статистически значимых отличий в содержании других гормонов при гипертрофических рубцах не выявлено.

У пациенток с келоидными рубцами наиболее значительно изменён уровень СТГ, концентрация которого превышает верхнюю границу референсного значения. По общему признанию, этот анаболический гормон играет важную роль в процессе заживления ран и формирования рубца, действуя прямо и опосредованно через инсулиноподобный фактор роста (IGF-1, insulin like growth factor 1), который вырабатывается в печени и паракринно, клетками, участвующими в процессе заживления (тромбоцитами, макрофагами и фибробластами) [8]. СТГ стимулирует образование грануляционной ткани, увеличивает выработку коллагена и способствует эпителизации раны [9, 10], а IGF-1 участвует в регуляции пролиферации фибробластов [11] и в патологических рубцах может стимулировать выработку TGF- β 1 (transforming growth factor β 1), усиливающего синтез внеклеточного матрикса [12]. Эти данные литературы дают основание считать повышение концентрации СТГ одним из факторов келоидогенеза.

Кроме указанных изменений, пациентки с келоидными рубцами имели сниженный уровень пролактина и ЛГ, что также может способствовать формированию келоидного рубца. Пролактин участвует в реакциях адаптации, активно противодействует катаболическим и иммуносупрессивным эффектам TGF- β , TNF- α и глюкокортикоидов [13]. Сочетание низкой концентрации пролактина и кортизола указывает на более выраженное ослабление адаптивных возможностей у пациенток с келоидами. Низкая концентрация ЛГ в крови может ослаблять основные эффекты этого гормона, которые не ограничиваются регуляцией секреции половых гормонов. Известно, что ЛГ стимулирует продукцию эйкозаноидов, матриксных металлопротеаз [14], которые, в свою очередь, повышают проницаемость сосудов, активность протеолиза и способствуют разрыхлению соединительной ткани. Соответственно, ослабление этих эффектов при низкой концентрации ЛГ в крови может привести к обезвоживанию и уплотнению рубцовой ткани, что характерно для келоидов.

Для обобщения полученных результатов для каждой группы пациенток составлены корреляционные схемы (рис. 1), которые объединяют полученные данные о статистически значимых изменениях показателей гормонального фона для каждого типа патологических рубцов и результаты регрессионного анализа.

В схеме при нормотрофических рубцах между показателями гормонального фона выявляется 20 корреляционных связей, из них 16 (80 %) прямых и 4 (20 %) обратных. Выявленные корреля-

ции являются преимущественно (90 %) двухсторонними, и лишь 2 (10 %) связи — односторонние. СТГ имеет наибольшее количество корреляционных связей (9), которые отражают его влияние на уровень кортизола, ЛГ, эстрадиола и пролактина и, одновременно, зависимость СТГ от этих же гормонов и тестостерона. Учитывая роль перечисленных гормонов в процессе рубцевания, эти взаимосвязи понятны и ожидаемы. Наиболее известны механизмы влияния кортизола и эстрадиола на уровень СТГ. В частности, ряд авторов отмечают подавление секреции СТГ хронически повышенным уровнем глюкокортикоидных гормонов [15], и наоборот, система СТГ — IGF-1 снижает повышенную концентрацию кортизола [16]. В свою очередь, эстрогены стимулируют секрецию СТГ путём уменьшения секреции IGF-1 в печени (по механизму обратной связи) [17], но при этом повышают экспрессию рецепторов к IGF-1 [18].

По 7 корреляционных связей имеют кортизол и эстрадиол, по 6 связей — у ЛГ и пролактина. Тестостерон и ФСГ взаимодействуют с другими гормонами менее тесно (2 и 3 связи соответственно). Все гормоны, кроме ФСГ, образуют 8 замкнутых

цепей взаимосвязей, что указывает на стабильность и сбалансированность гормональной системы у пациенток с нормотрофическими рубцами.

Гормональный профиль у пациенток с гипертрофическими рубцами характеризуется только 11 прямыми корреляционными связями, из них 8 (83 %) связей формируют 4 двусторонних, а остальные 3 (17%) представлены в виде односторонних связей. При этом сохраняются лишь 4 взаимосвязи (Крт — Тс, Прл — Крт, Тс — Крт, СТГ — Эс), характерные для контрольной группы. Уменьшение числа взаимосвязей с 20 (в контрольной группе) до 11 свидетельствует о том, что все гормоны у пациенток с гипертрофическими рубцами в меньшей степени взаимодействуют друг с другом. В частности СТГ, который при нормотрофических рубцах играет ведущую роль в эндокринном балансе, при гипертрофических рубцах теряет своё значение, утрачивая 8 корреляционных связей из 9 и сохраняя связь только с эстрадиолом. Ведущую позицию по количеству взаимосвязей при гипертрофических рубцах занимает кортизол (5 связей), но его взаимодействия перестраиваются: сохраняются только взаимозависимость кор-

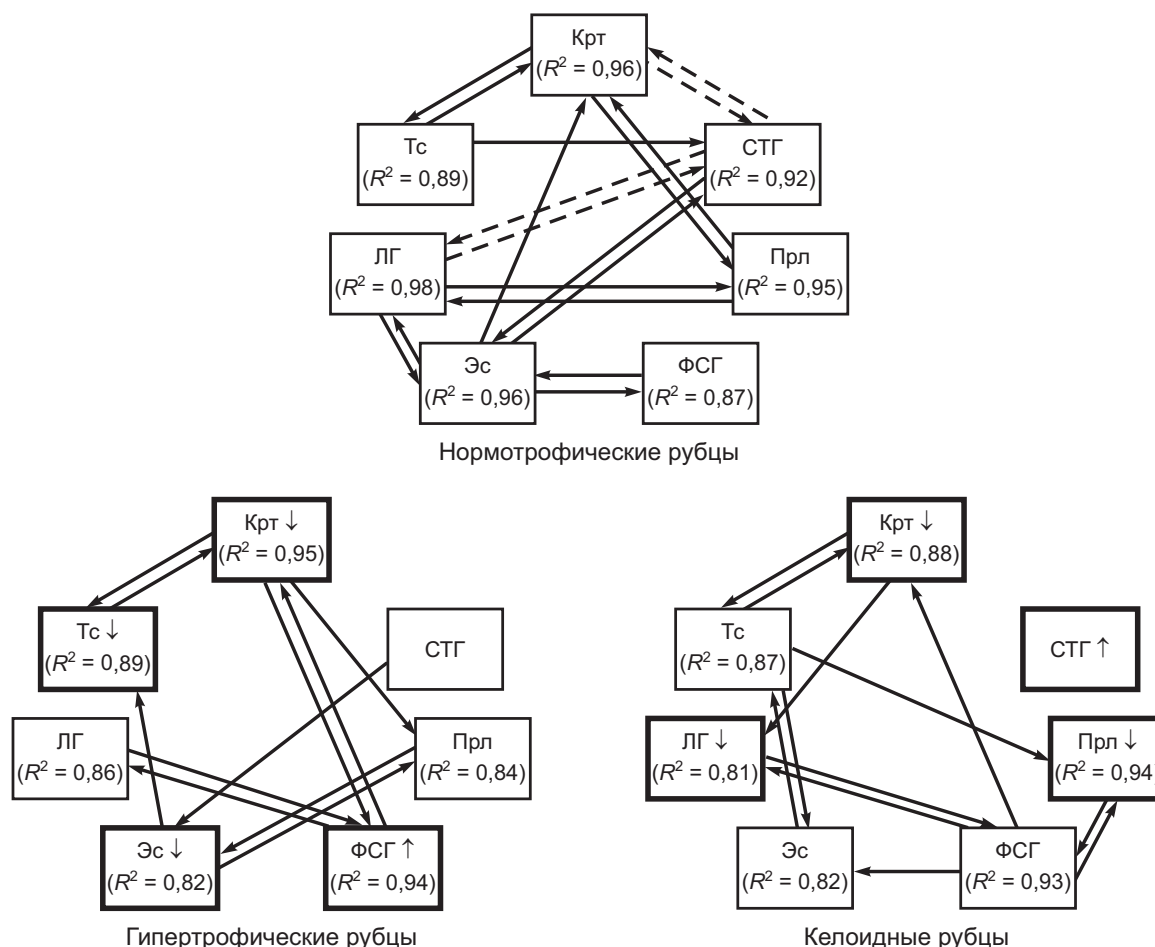


РИС. 1. Интегративные схемы корреляционных связей элементов гормонального профиля в группах пациенток с нормотрофическими, гипертрофическими и келоидными рубцами: сплошная стрелка — прямая связь; пунктирная стрелка — обратная связь; в утолщённую рамку заключены показатели, изменённые статистически значимо, с обозначением их повышения (↑) или понижения (↓) и коэффициентом детерминации R^2

тизол — тестостерон и влияние кортизола на пролактин. Появилась взаимозависимость кортизола и ФСГ, а также эстрадиола и пролактина. Заслуживает внимания возникновение взаимозависимостей кортизол — ФСГ и ФСГ — ЛГ, которые сформировались на фоне сниженного уровня кортизола и отражают известную обратную связь гормонов стресса с секрецией гонадотропинов [19]. При этом отсутствует взаимосвязь между гонадотропинами и половыми стероидами, которые заключены в замкнутую цепь взаимосвязей с кортизолом и пролактином. Эти факты указывают на дисбаланс в системе стероидогенеза, при котором ведущая регуляторная роль смещается в сторону кортизола.

Проведённый анализ констатирует уменьшение количества взаимосвязей и их замкнутых цепей, изменение коррелирующих пар, утрату ведущей роли СТГ в объединении гормональных взаимодействий, переключение регуляторных влияний в системе половых стероидов с гонадотропинов на кортизол. Эти изменения демонстрируют ослабление устойчивости и сбалансированности эндокринной системы при гипертрофических рубцах.

В группе с келоидными рубцами имеется 12 прямых взаимосвязей. Из них только 3 (23 %) корреляционных связи аналогичны связям при нормотрофических рубцах (Крт — Тс, Тс — Крт, Эс — ФСГ), 4 (31 %) взаимосвязи совпадают с корреляциями при гипертрофических рубцах (Крт — ФСГ, ЛГ — ФСГ, Тс — Эс, ФСГ — ЛГ), а остальные корреляционные пары (46 %) изменились. По сравнению с нормотрофическими рубцами, количество двухсторонних связей сократилось с 8 до 4, а количество односторонних связей увеличилось с 2 до 5. Все показатели взаимодействуют друг с другом в меньшей степени, как и в группе с гипертрофическими рубцами. Так, например, пролактин, ЛГ и эстрадиол имеют по 3 связи.

Особого внимания заслуживает СТГ, который при нормотрофических рубцах имеет наибольшее количество взаимосвязей, а при келоидных рубцах, несмотря на высокую концентрацию СТГ, утрачивает все связи с другими гормонами. Возможно, именно это обстоятельство способствует росту уровня СТГ в крови при келоидных рубцах.

Кроме того, во взаимодействии гормонов при келоидных рубцах привлекает внимание существенное повышение роли ФСГ, который взаимодействует с 4 гормонами (из 7), а в контроле — только с эстрадиолом. Более того, этот гормон является общим звеном для двух замкнутых цепей и цепи взаимодействий стероидных гормонов. В замкнутой цепи взаимосвязей «ЛГ = ФСГ — Крт — ЛГ» корреляционные связи ФСГ направлены на сниженные уровни кортизола и ЛГ. Во второй замкнутой цепи «Прл = ФСГ — Эс = Тс — Прл» корреляция ФСГ с эстрогенами сохраняется (как в контроле), но без обратной связи, и возникает взаимодействие с низким уровнем пролактина. Следует

отметить, что не выявлена корреляционная связь (ни причинная, ни ассоциативная) между низким уровнем кортизола и пролактина, поэтому можно предположить, что причины уменьшения их уровня в исследуемой группе имеют разную природу. Вместе с тем при анализе взаимодействий гормонов в указанных замкнутых цепях и цепи взаимодействий «Крт — Тс — Эс — ФСГ — Крт — Тс — Эс» можно видеть, что ФСГ объединяет систему половых гормонов с ослабленной адаптационной системой (низкие уровни Крт и Прл).

Таким образом, при келоидных рубцах уменьшается количество корреляционных взаимодействий между гормонами, в том числе число замкнутых цепей взаимосвязей (с 8 до 2), отмечается отсутствие регуляторных и ассоциативных связей СТГ и переключение их на ФСГ и кортизол, регистрируется более значительное ослабление адаптационной системы и тесное взаимодействие с ней гонадотропинов. В целом схема корреляционных связей при келоидных рубцах указывает на разбалансированность эндокринной системы, которая, тем не менее, более устойчива, чем при гипертрофических рубцах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты дают основание считать, что для патологических рубцов характерно ослабление адаптационных реакций из-за низкого уровня кортизола, которое при келоидных рубцах усиливается низким уровнем пролактина. На этом фоне при гипертрофических рубцах выявлен дисбаланс в системе половых гормонов, ослабление гормональных взаимодействий и функциональной устойчивости эндокринной системы. При келоидных рубцах эндокринная система характеризуется высокой концентрацией гормона роста, обладающего анаболическим действием, а также устойчивым взаимодействием стероидогенеза с ослабленной способностью к адаптации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Huang C, Ogawa R. Systemic factors that shape cutaneous pathological scarring. *FASEB J.* 2020; 34(10): 13171-13184. doi: 10.1096/fj.202001157R
2. Шафранов В.В., Борхунова Е.Н., Таганов А.В. *Келоидные рубцы: этиология, клиническая, морфологическая, физикальная диагностика и лечение СВЧ-криогенным методом.* М.; 2003. [Shafranov VV, Borkhunova EN, Taganov AV. *Keloid scars: Etiology, clinical, morphological, physical diagnostics and treatment with microwave cryogenic method.* Moscow; 2003. (In Russ.)].
3. Baryza MJ, Baryza GA. The Vancouver Scar Scale: An administration tool and its interrater reliability. *J Burn Care Rehabil.* 1995; 16(5): 535-538. doi: 10.1097/00004630-199509000-00013

4. Комисаренко В.П., Минченко А.Г., Тронько Н.Д. *Молекулярные механизмы действия стероидных гормонов*. Киев: Здоровье; 1986. [Komisarenko VP, Minchenko AG, Tron'ko ND. *Molecular mechanisms of steroid hormone effects*. Kiev: Zdorovye; 1986. (In Russ.)].

5. Reish RG, Eriksson E. Scar treatments: Preclinical and clinical studies. *J Am Coll Surg*. 2008; 206(4): 719-730. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.11.022

6. Gilliver SC, Ashworth JJ, Mills SJ, Hardman MJ, Ashcroft GS. Androgens modulate the inflammatory response during acute wound healing. *J Cell Sci*. 2006; 119(Pt 4): 722-732. doi: 10.1242/jcs.02786

7. Horng HC, Chang WH, Yeh CC, Huang BS, Chang CP, Chen YJ, et al. Estrogen effects on wound healing. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(11): 2325. doi: 10.3390/ijms18112325

8. Scacchi M, Valassi E, Pincelli AI, Fatti LM, Pecori Giraldi F, Ascoli P, et al. Increased lipid peroxidation in adult GH-deficient patients: Effects of short-term GH administration. *J Endocrinol Invest*. 2006; 29(10): 899-904. doi: 10.1007/BF03349194

9. Messias de Lima CF, de Araújo Vieira LF, de Carvalho Wanderley LA, de Souza Ferro JN, Smaniotto S. Topical growth hormone accelerates wound healing in mice. *Wounds*. 2017; 29(12): 387-392.

10. Thorey IS, Hinz B, Hoeflich A, Kaesler S, Bugnon P, Elmlinger M, et al. Transgenic mice reveal novel activities of growth hormone in wound repair, angiogenesis, and myofibroblast differentiation. *J Biol Chem*. 2004; 279(25): 26674-26684. doi: 10.1074/jbc.M311467200

11. Lee YR, Oshita Y, Tsuboi R, Ogawa H. Combination of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding pro-

tein-1 promotes fibroblast-embedded collagen gel contraction. *Endocrinology*. 1996; 137(12): 5278-5283. doi: 10.1210/endo.137.12.8940346

12. Hu ZC, Tang B, Guo D, Zhang J, Liang YY, Ma D, et al. Expression of insulin-like growth factor-1 receptor in keloid and hypertrophic scar. *Clin Exp Dermatol*. 2014; 39(7): 822-828. doi: 10.1111/ced.12407

13. Levine S, Muneyyirci-Delale O. Stress-induced hyperprolactinemia: Pathophysiology and clinical approach. *Obstet Gynecol Int*. 2018; 2018: 9253083. doi: 10.1155/2018/9253083

14. Duffy DM, Ko C, Jo M, Brannstrom M, Curry TE. Ovulation: Parallels with inflammatory processes. *Endocr Rev*. 2019; 40(2): 369-416. doi: 10.1210/er.2018-00075

15. Mazziotti G, Giustina A. Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion. *Nat Rev Endocrinol*. 2013; 9(5): 265-276. doi: 10.1038/nrendo.2013.5

16. Agha A, Monson JP. Modulation of glucocorticoid metabolism by the growth hormone – IGF-1 axis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 66(4): 459-465. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02763.x

17. Cook DM. Growth hormone and estrogen: A clinician's approach. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004; 17(Suppl 4): 1273-1276.

18. Sun L, Gao Z, Luo L, Tan H, Zhang G. Estrogen affects cell growth and IGF-1 receptor expression in renal cell carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2018; 11: 5873-5878. doi: 10.2147/OTT.S172149

19. Brownlee KK, Moore AW, Hackney AC. Relationship between circulating cortisol and testosterone: Influence of physical exercise. *J Sports Sci Med*. 2005; 4(1): 76-83.

Информированное согласие на публикацию

Авторы получили письменное согласие пациентов на участие в исследовании, анализ и публикацию медицинских данных.

Соответствие принципам этики

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 2 от 20.06.2019).

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация об авторе

Кобец Максим Владимирович – аспирант кафедры патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-7759-1078

Для переписки

Кобец Максим Владимирович, kobetsmv@gmail.com

Informed consent for publication

Written consent was obtained from the patient for participation in the study, publication of relevant medical information within the manuscript.

Ethics approval

The study was approved by the Ethics Committee of Irkutsk State Medical University (protocol No. 2 d.d. 20.06.2019).

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Information about the author

Maksim V. Kobets – Postgraduate at the Department of Pathological Physiology, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-7759-1078

Corresponding author

Maksim V. Kobets, kobetsmv@gmail.com

Получена 05.12.2022

Принята 12.01.2023

Опубликована 27.03.2023

Received 05.12.2022

Accepted 12.01.2023

Published 27.03.2023