

УДК 615.262

© Ю. П. Потехина, 2016

## Структура и функции коллагена

Ю. П. Потехина

Нижегородская государственная медицинская академия, 603005, Нижний Новгород,  
пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, тел.: 8 831 439-09-43, e-mail: newtmed@gmail.ru

### Реферат

На основе анализа литературы дается описание коллагена и его функций в организме. Подчеркивается, что, кроме опорной функции, коллаген выполняет также информационную и регуляторную функции, играет важную роль в морфогенезе и обеспечении кожной чувствительности.

**Ключевые слова:** коллаген, соединительная ткань, функция, регуляция, морфогенез

UDC 615.262

© Y. Potekhina, 2016

## Collagen Structure and Function

Y. Potekhina

Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1, Minin and Pozharsky square,  
Nizhny Novgorod, 603005, phone: +7 831 439-09-43, e-mail: newtmed@gmail.ru

### Abstract

The author makes an analysis of literature dedicated to collagen, and describes collagen and its functions in the body. It is emphasized that besides the supporting function collagen also performs informational and regulatory functions, and plays an important role in morphogenesis and cutaneous sensitivity.

**Keywords:** collagen, connective tissue, function, regulation, morphogenesis

### Введение

У многоклеточных организмов большинство клеток окружено **межклеточным матриксом** — сложным комплексом связанных между собой макромолекул (белков и гетерополисахаридов), которые секретируются самими клетками, а в межклеточном пространстве из них строится упорядоченная сеть. Межклеточный матрикс, окружающий клетки, влияет на их прикрепление, развитие, пролиферацию, организацию и метаболизм [2].

Межклеточный матрикс выполняет в организме самые разнообразные функции:

- образует каркас органов и тканей;
- является универсальным «биологическим» клеем;
- участвует в регуляции водно-солевого обмена;
- образует высокоспециализированные структуры (кости, зубы, хрящи, сухожилия, базальные мембраны).

Внеклеточный матрикс можно представить как сеть, обеспечивающую связь и единство всех прочих анатомических структур. Органоспецифические клетки не имеют непосредственных контактов с нервными проводниками и сосудистой сетью. Все их нервно-гуморальные связи опосредуются через окружающий их матрикс. В основной субстанции начинаются или оканчиваются нервные волокна, кровеносные и лимфатические капилляры. Таким образом, матрикс оказывается непосредственно связанным с центральной нервной системой, а через сосудистую сеть осуществляется его подключение к эндокринной системе. На поверхности клеток компоненты матрикса связываются с липидами и протеинами клеточной мембраны, а также с её рецепторами, являющимися важными компонентами передачи информации внутрь клетки.

Основные компоненты межклеточного матрикса — структурные белки коллаген и эластин, гликозаминогликаны, протеогликианы, а также неколагеновые белки (фибронектин, ламинин, тенасцин,

остеонектин и др.). Именно они определяют механические свойства тканей животных и человека. Во внеклеточной среде коллаген и эластин образуют волокна, а остальные биополимеры — основное вещество соединительной ткани. С биохимической точки зрения, межтканевое вещество состоит из высокополимерных гликопротеиновых комплексов, образующих молекулярную решетку матрикса. Ячейки этой матрицы заполнены коллоидным раствором, консистенция которого может менять своё агрегатное состояние (гель — золь) в зависимости от деятельности нервных и эндокринных медиаторов, а также биологически активных веществ (гистамин, серотонин, кинины), выделяемых лейкоцитами, тучными или плазматическими клетками, от особенностей электролитного состава, электрического заряда окружающих тканей и т. д.

Коллаген — основной структурный белок межклеточного матрикса. Он составляет 25–33% от общего количества белка в организме, то есть ~6% массы тела. У человека 50% всего коллагена содержится в костях, где он составляет 90% органического матрикса. Вторая половина сосредоточена в коже, соединительной ткани, хрящах, стенках сосудов, базальных мембранах и т. д. В разных тканях преобладают разные типы коллагена, а это, в свою очередь, определяется той ролью, которую коллаген играет в конкретном органе или ткани.

### Структура коллагена

Молекула коллагена состоит из трех полипептидных цепей, в каждой из которых примерно 1000 аминокислотных остатков, среди которых доминирует глицин (33%). Кроме глицина, в коллагене много аланина, пролина, оксипролина и оксилизина. Два последних специфичны для коллагена. Вторичная структура —  $\beta$ -спираль с левосторонним направлением вращения. Три таких  $\beta$ -спирали посредством поперечных связей свиваются в тройную спираль — тропоколлаген диаметром 1–1,5 нм и длиной до 270 нм. Тройные спирали тропоколлагена полимеризуются, объединяясь ковалентными связями также в спиралевидные фибриллы диаметром 1–12 мкм и длиной до 10 мкм, а те, в свою очередь, объединяются в коллагеновые волокна разной толщины (20–200 мкм). Четвертичные коллагеновые структуры тоже стабилизируются поперечными связями (рис. 1). Такое завершение строительства коллагеновых волокон осуществляется во внеклеточной среде [2].

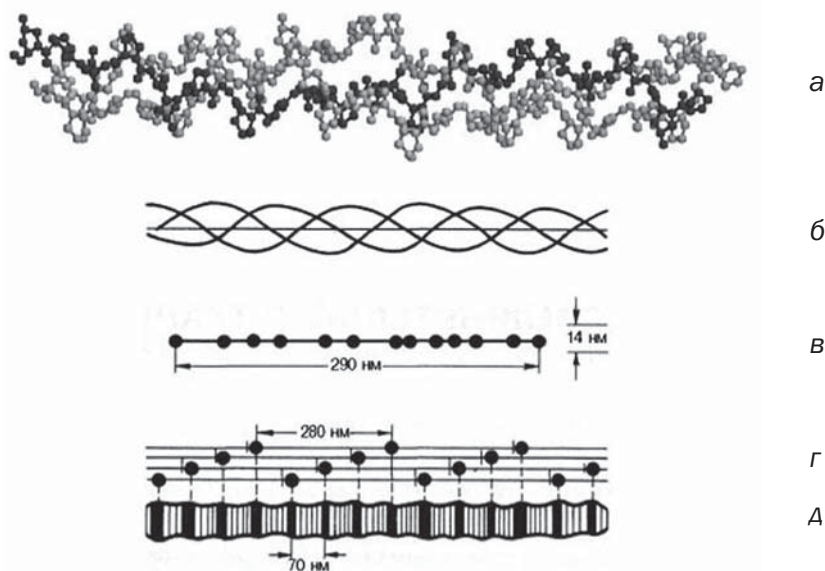


Рис. 1. Структура коллагена: а — тройная спираль молекулы коллагена; б — третичная структура; в — молекула тропоколлагена; г — коллагеновое волокно; д — разные уровни структурной организации коллагена (по Кону) [1]

Нативные фибриллы коллагена имеют поперечную исчерченность, называемую *D*-периодичностью. Исследователи считают, что исчерченность с периодом в 67 нм является характерной для нативных фибрилл, составляющих основу соединительных тканей, фасций и сухожилий [41, 44], а при изменениях гидратной оболочки фибрилл возможно изменение их морфологии. Исследования Ю.Ю. Гущиной и соавт. с использованием метода сканирующей зондовой микроскопии показали, что при обводнении ( $H_2O$ ) изменяется *D*-периодичность фибрилл до 54–57 нм. Было установлено, что pH среды и ее ионный состав не оказывают влияния на морфологию нативных коллагеновых фибрилл. Предполагается, что при обводнении происходит перестройка взаимной ориентации тропоколлагена внутри фибрилл [6]. Также было проведено исследование влияния обводнения на геометрические параметры отдельных фрагментов коллагеновых фибрилл. Для этого одни и те же фрагменты исследовали на воздухе и затем в жидкой среде. Во всех случаях наблюдали уменьшение длины фрагментов на 10–25 %, увеличение высоты и ширины, объемы обводненных фрагментов во всех случаях были больше на 50–60 %. Увеличение высоты и ширины можно объяснить набуханием фибриллы в водной среде.

Коллаген — ярко выраженный полиморфный белок. Он синтезируется разными клетками соединительной ткани (фибробластами, хондробластами, остеобластами), эпителиоцитами и эндотелиоцитами, а потому представлен довольно большой группой очень стабильных трехспиральных белковых молекул. В настоящее время известно 19 типов коллагена, которые отличаются друг от друга первичной структурой пептидных цепей, функциями и локализацией в организме. Вариантов  $\alpha$ -цепей, образующих тройную спираль, около 30 [32, 42].

95 % всего коллагена в организме человека составляют коллагены 1-го, 2-го и 3-го типа, которые образуют очень прочные фибриллы. Они являются основными структурными компонентами органов и тканей, которые испытывают постоянную или периодическую механическую нагрузку (кости, сухожилия, хрящи, межпозвоночные диски, кровеносные сосуды), а также участвуют в образовании стромы паренхиматозных органов. Поэтому коллагены 1-го, 2-го и 3-го типа часто называют интерстициальными.

### **Расположение коллагеновых волокон в разных тканях**

В сухожилиях, связках, стенках кровеносных сосудов коллагеновые волокна не переплетаются и в покое имеют гофрированные очертания, будучи уложены «со слабиной», а не «внатяг». В сухожилиях параллельно расположенные пучки коллагеновых волокон окружены тонкими прослойками рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани (рис. 2).

В работе Y. Lanir [38] коллагеновые волокна представляются в виде первично свитых, спиралевидных волокон, которые выпрямляются вдоль оси нагрузки. При растягивании они вначале распрямляются, а затем могут удлиняться (без разрыва) не более чем на 10–20 %, следовательно, коллагеновые волокна ограничивают растяжение тканей. При таком удлинении предел прочности составляет  $(0,5–1) \cdot 10^9$  Па, а модуль Юнга —  $10^7–10^8$  Па, тогда как при распрямлении он на 3–4 порядка меньше.

В пластинчатой костной ткани, из которой построено большинство плоских и трубчатых костей скелета, коллагеновые волокна имеют строго ориентированное направление: продольное — в центральной части пластинок, поперечное и под углом — в периферической. Это способствует тому, что даже при расслоении пластинок фибриллы одной пластинки могут продолжаться в соседние, создавая, таким образом, единую волокнистую структуру кости. Поперечно ориентированные коллагеновые волокна могут вплетаться в промежуточные слои между костными пластинками, благодаря чему достигается высокая прочность костной ткани [5].

В коже (дерме) коллагеновые волокна организованы в трехмерную сеть фибрилл, особенно хорошо развитую в участках кожи, которые испытывают сильное давление (кожа подошв, локтей, ладоней). Кожа человека может значительно изменять длину без каких-либо повреждений бла-



Рис. 2. Сухожилие (продольный срез), окраска гематоксилином и эозином (ув. 400)  
[<http://do.teleclinica.ru/3110529/>]

годаря характеру переплетения коллагеновых волокон, которые сами мало растяжимы. В работе J. L. Leveque и соавт. [39] расположение коллагеновых пучков моделируется в виде ромбов, что делает возможным растяжение до тех пор, пока пучки не переориентируются параллельно друг другу (рис. 3). Вследствие этого кожа имеет повышенный предел прочности при растяжении: разрыв наступает при относительной деформации 0,5–0,9, в зависимости от возраста.



Рис. 3. Расположение волокон в дерме

Гистологические исследования показывают, что во внутренних слоях кожи волокна коллагена, воспринимающие нагрузку, упорядочены, но имеют волнообразное расположение. В близких к поверхности слоях волокна коллагена расположены хаотично. При деформировании происходит выпрямление волокон коллагена во внутренних слоях и упорядочивание волокон в слоях, которые расположены ближе к поверхности. Эти эффекты обеспечивают «задержку» деформации и вызывают эффект ползучести материала. При дальнейшем нагружении все волокна упорядочиваются и воспринимают нагрузку, что ограничивает ползучесть [25].

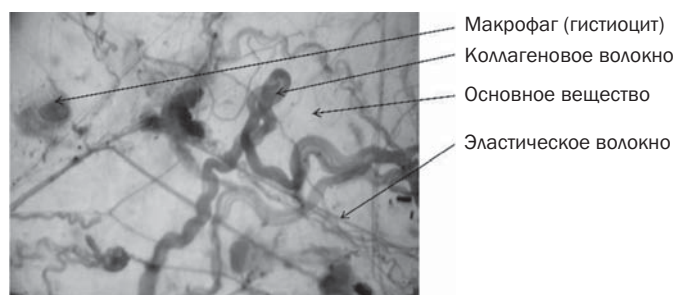


Рис. 4. Рыхлая соединительная ткань, окраска железным гематоксилином (ув. 400)  
[<http://do.teleclinica.ru/3110529/>]

В рыхлой соединительной ткани коллагеновые волокна особенно сильно извиты и образуют неупорядоченную сеть (рис. 4). Такое расположение волокон, а также относительно небольшое содержание коллагена в рыхлой соединительной ткани определяет ее механические свойства (низкую прочность, высокую растяжимость и т. п.).

### Обмен коллагена

В норме коллаген постоянно синтезируется клетками соединительной ткани (фибробластами, остеобластами, хондробластами и др.) и разрушается (ферментативно), но интенсивность его обмена относительно низкая. Период полураспада разных типов коллагена колеблется от нескольких дней до года. Дегградация (разрушение) коллагеновых волокон в норме проходит в несколько этапов [21] (рис. 5). Сначала происходит расщепление молекул коллагена под воздействием неспецифических и специфических протеиназ, а также матриксных металлопротеиназ — ММП-1, -8, -13, -14, -18 [43]. Затем дегградация коллагена продолжается внутри- и внеклеточными путями. Трехцепочечные фрагменты денатурированного коллагена подвергаются протеолизу лизосомальными протеазами до олигопептидов [17, 22].

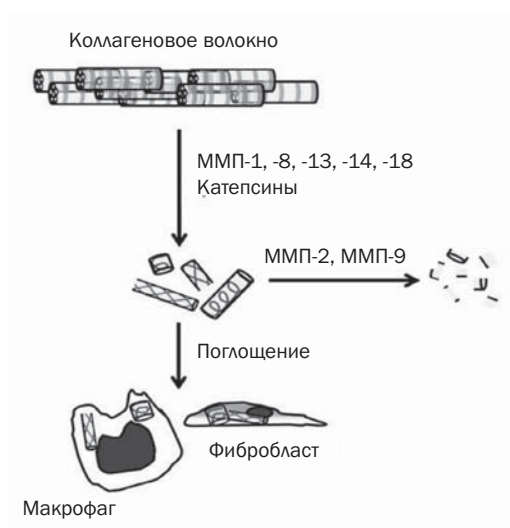


Рис. 5. Поэтапная дегградация коллагеновых волокон [40]

У молодых людей обмен коллагена протекает интенсивно, с возрастом (особенно в старости) заметно снижается, так как у пожилых и старых людей увеличивается количество поперечных сшивок, что затрудняет доступность коллагена для действия коллагеназы. Кроме того, повышается жесткость коллагена вследствие молекулярной перестройки и уменьшается извилистость волокон [4, 20, 22].

В некоторых ситуациях синтез коллагена заметно увеличивается. Избыточный синтез коллагена и накопление коллагеновых волокон происходит в результате нарушений в системе синтеза/деградации коллагена. Такой дисбаланс приводит к **фиброзу** органа — разрастанию волокнистой соединительной ткани, а в некоторых случаях — к замене рыхлой волокнистой соединительной ткани на плотную (например, при хроническом воспалении) [29]. При репаративном (заместительном) фиброзе преобладает пролиферация фибробластов, индуцированная воспалением, а нарастание массы коллагена является следствием увеличения числа коллагенпродуцирующих клеток [21] (рис. 6). Для фиброзной ткани характерно более плотное, но неупорядоченное расположение коллагеновых волокон.

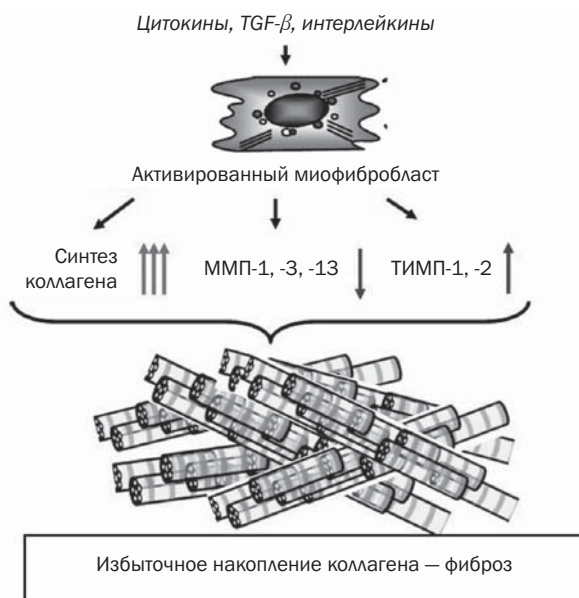


Рис. 6. Механизм развития фиброза соединительной ткани;  
ТИМП – тканевый ингибитор матричных металлопротеиназ (ММП) [47]

В других ситуациях, когда воспаление отсутствует, развитие фиброза и склероза связано, в основном, с усилением коллагенсинтезирующей функции фибробластов, например при венозном застое, когда в качестве индуцирующего фактора выступает гипоксия [21].

При сохранении действия повреждающих факторов (хроническое воздействие токсинов, микробной инвазии, гипоксии и т.д.) фиброз прогрессирует с исходом в склероз и цирроз и становится необратимым. При прекращении действия повреждающих факторов и сохранении регуляторных систем, фиброз может инволюционировать, то есть может быть обратимым.

Из вышеизложенного можно заключить, что дисбаланс между синтезом коллагена и его деградацией может привести, с одной стороны, к усиленной деградации коллагеновых волокон до молекул и олигопептидов, как это происходит при остром воспалении. С другой стороны, постоянный избыточный синтез или быстрое накопление коллагена, как, например, при хроническом воспалительном процессе или при заживлении ран, может привести к разрастанию плотной соединительной ткани, ее фиброзированию и склерозированию либо к образованию рубцовой ткани.

### Информативно-регуляторная роль коллагена

В 80-х гг. XX в. на основании электронно-микроскопических исследований австрийскими учёными А. Пишингером и Х. Хайне была разработана теория *внеклеточного матрикса* [45]. Они пришли к выводу, что разветвлённая в межклеточном пространстве система соединительной ткани выполняет в организме многообразную, в том числе и информационную, роль.

Механизм влияния коллагена на клетки еще не совсем ясен. Возможно, играют роль физические характеристики коллагена, прежде всего его пьезоэлектрические свойства, влияющие на заряд мембран клеток. Тропоколлагеновые молекулы, образующие фибрилу, представляют собой электрически биполярные стержни, имеющие постоянный электрический потенциал в направлении продольной оси [30]. При сжатии соединительной ткани, такой как хрящ, происходит механико-электрическая трансдукция, приводящая к возникновению существенных электрических потенциалов. Пьезоэлектрический механизм рассматривается с точки зрения его возможной роли в росте и ремоделировании соединительных тканей.

Влияние коллагена может реализоваться через рецепторы к нему на поверхности клеток. Такие рецепторы найдены на поверхности тромбоцитов, а в фибробластах рецепторами могут являться мембранный коллаген и фибронектин. Возможность информативной функции коллагена связывается с наличием гетерогенности этого белка в разных органах и даже в одном органе. Смена типов коллагена при развитии органов, по-видимому, связана с его морфогенетической функцией. Информация, таким образом, может быть записана уже на уровне первичной структуры, причем, очевидно, имеют значение не только четыре основных генетически различных типа, но и микрогетерогенность, т. е. наличие многочисленных небольших молекулярных различий внутри типов [21].

Многочисленные данные свидетельствуют о морфогенетической функции коллагена в индукционных взаимодействиях во время эмбриогенеза. На этапе формирования мезенхимы необходимые для органогенеза отношения между ней и дифференцирующимся эпителием во многих случаях реализуются через коллаген, который секретируется как мезенхимальными, так и эпителиальными клетками. Так, при разрушении коллагена коллагеназой нарушалась дифференцировка эпителия слюнных желез, роговицы, почек, кожи, легких. Коллаген участвует в морфогенезе мышечной ткани. При культивировании миобластов коллаген стимулирует слияние миобластов, продукцию в них миофибрилл [35, 37].

Среди белков, вырабатываемых клетками соединительной ткани, коллагену отводится ведущая роль в морфогенезе [18, 19]. В клетках соединительной ткани происходит экспрессия генов, несущих морфогенетическую информацию, которая при трансляции перекодируется в аминокислотную последовательность молекул коллагена. Эти молекулы состоят из связанных между собой трех полипептидных  $\alpha$ -цепей. Первичная структура каждой  $\alpha$ -цепи содержит приблизительно 1000 аминокислотных остатков, которые чередуются в виде трипептидов (триплетов), начинающихся с остатка глицина, что внешне напоминает триплетный код нуклеиновых кислот. Рождается предположение об информационной функции молекул коллагена, носителей своеобразного «штрих-кода», предназначенного для упорядоченного расположения специализированных клеток формирующегося органа, узнающих этот код, а также образования коллагенового информационного каркаса органа. Этот код формирует своего рода «дорожные знаки» для клеток эмбриона, перемещающихся по коллагеновым структурам. Аминокислотная последовательность  $\alpha$ -спиралей коллагена закодирована в молекулах ДНК, в которых таким образом хранится и морфогенетическая информация. Отсюда следует предположение о возможной роли «вездесущего» коллагена как посредника-исполнителя, реализующего морфогенетическую информацию ДНК при построении органов из клеток [18]. Исходя из этого, можно предположить, что сложная первичная структура молекулы коллагена обусловлена ее информационным содержанием, а не требованиями обеспечения опорной функции, которые корректируются дополнительными компонентами межклеточного матрикса, включая его минерализацию, как это имеет место в случае с костной тканью [26].

Многочисленные исследования свидетельствуют об улучшении условий роста различных клеток (фибробластов, эпителия, эндотелия, макрофагов) на коллагеновых субстратах [28]. Наиболее вероятной причиной ускорения коллагеном роста соединительной ткани является стимулирующее влияние продуктов его распада по механизму обратной связи.

В. В. Серов и А. Б. Шехтер предложили *теорию регуляции роста соединительной ткани на основе обратной связи между распадом и синтезом коллагена*. Механизм ауторегуляции имеет двухэтапный характер. На первом этапе раневого процесса продукты разрушения коллагена и клеток фагоцитируются макрофагами, которые выделяют фиброгенетический фактор, усиливающий пролиферацию фибробластов и синтез коллагена. На втором этапе сформированные коллагеновые волокна, воздействуя на мембраны фибробластов, угнетают биосинтез коллагена и усиливают фиброклазию и коллагенолиз, предотвращая, таким образом, дальнейший рост соединительной ткани, приводя к ее перестройке и инволюции. В регуляции этих процессов значительную роль играет гуморальное и контактное межклеточное и коллагенклеточное взаимодействия. В зависи-

мости от выраженности и длительности фаз наблюдают стабилизацию, инволюцию или прогрессирующий рост соединительной ткани [21].

Коллаген способен усиливать адгезию тромбоцитов и индуцировать их агрегацию при повреждении сосуда [18]. Тромбоциты имеют три рецептора к коллагену, а именно непрямой *GP1b* для начального зацепления, гликопротеин VI (*GPVI*) для активации и *a2b1* для полноценной адгезии [43]. Агрегация тромбоцитов под воздействием коллагена приводит к высвобождению ионов кальция, АТФ и АДФ, серотонина и других медиаторов, в том числе усиливающих пролиферацию фибробластов и гладких мышц [46]. Таким образом, через тромбоциты коллаген опосредованно воздействует на другие клетки, сосудистую проницаемость, факторы свертывания крови. Коллаген способен специфически связывать C1 и C3 компоненты комплемента, способствуя хемотаксису лейкоцитов.

Таким образом, структурные компоненты межклеточного матрикса, среди которых особое значение имеет коллаген, играют определенную роль в эпителиально-мезенхимальных взаимоотношениях и в клеточных взаимодействиях соединительной ткани, что позволило В. В. Серову и А. Б. Шехтеру выделить их в особую группу «твердых», или «структурных», медиаторов [21].

### **Влияние механических воздействий на синтез коллагена**

Механическая деформация соединительной ткани может вызвать пьезоэлектрические эффекты, градиенты гидростатического давления, движение жидкости в матриксе и деформацию клеток.

Известно, что деформация клеток соединительной ткани, возникающая под действием механического напряжения в ней, вызывает индукцию синтеза структурных биополимеров и, как следствие, изменение строения межклеточного матрикса [32]. Такая перестройка необходима для сохранения соответствия между вязкоупругими свойствами ткани и изменениями напряжения в ней.

При растяжении соединительной ткани активируется синтез коллагена и эластина, но прирост синтеза коллагена примерно в 3 раза больше, что было установлено на примере стенки аорты [11]. Увеличение отношения концентраций коллаген/эластин приводит к изменению вязкоупругих свойств стенки аорты — росту жёсткости и снижению растяжимости при практически неизменной прочности на разрыв. Это один из механизмов развития склероза артерий, который происходит с возрастом.

Деформация клеток под действием механического напряжения вызывает индукцию синтеза белков — как специфических, так и неспецифических для каждого типа клеток [48, 49]. Один из этапов синтеза белка — процессинг, характер и объем которого определяют окончательную структуру молекулы. Деформация клетки может изменять соотношение между собственно синтезом полипептидной цепи и активностью соответствующих модифицирующих ферментов, что должно приводить, в конечном итоге, к изменению строения синтезируемых в этих условиях молекул. Характерной особенностью синтеза коллагена является большой объем процессинга, который определяет конечную структуру и функциональные свойства молекул, в частности их способность образовывать ковалентные поперечные связи в надмолекулярных образованиях.

В работе Т. В. Жуковой (2005) была исследована степень гидроксирования и гликозилирования в коллагене 1-го типа, а также степень его поперечного связывания в коже крыс под действием механического напряжения [10]. Деформация клеток под действием механического напряжения вызывает индукцию синтеза коллагена. Под действием механической нагрузки степень поперечного связывания коллагена снижается, а степень его растворимости увеличивается [31]. Описанные результаты позволяют говорить о том, что механическое напряжение приводит к нарушению согласованности между процессами собственно синтеза коллагена и ферментативными модификациями его структуры, структурная стабильность которой также претерпевает определенные изменения.



Нагрузка и движения способствуют наиболее функциональному расположению коллагеновых волокон, создавая адекватный тип соединительной ткани и сводя к минимуму разрастание рубцовой ткани [34]. Физическая, или терапевтическая, нагрузка может снижать количество внутримолекулярных поперечных соединений между  $\alpha$ -цепочками молекулы коллагена и молекулярных поперечных соединений между коллагеновыми фибриллами, филаментами и волокнами, увеличивая интенсивность обмена коллагена.

Особенно сложным является вопрос о том, каким образом формируется весьма точная архитектура специализированных тканей, каким образом генетическая программа реализуется на всех уровнях организации. Возможны два взаимодополняющих механизма: 1) кодирование определенной информации об архитектонике высших уровней в первичной молекулярной структуре, например благодаря типовым и внутритиповым различиям коллагенов; 2) постоянная деятельность специализированных фибробластов и гладких мышц не только как «строителей», но и как «архитекторов» своего матриксного микроокружения.

В.В. Серов и А.Б. Шехтер сформулировали концепцию биомеханического контроля морфогенеза, согласно которой фибробласт, используя микрорельеф клеточной поверхности, ориентацию отростков и траекторию движения клетки, определяет микроархитектонику своего окружения, а популяция клеток — архитектонику всей ткани. Контрольным механизмом, по-видимому, является соответствие структуры и биомеханической функции. Волокна, которые не соответствуют линиям механического напряжения, то есть не несут функциональной нагрузки, резорбируются, а другие увеличиваются в объеме до тех пор, пока не достигнут «биомеханического соответствия». Так, путем обратных связей между клетками и матриксом осуществляется конструирование тканей [21].

Уменьшение механической нагрузки на соединительную ткань через коллагеновые волокна рецептируется фибробластами, которые усиливают фиброкластическую функцию, что может приводить к инволюции фиброза [21].

Отсюда следует практический вывод: дозируемое и направляемое напряжение или, наоборот, снятие такового может явиться средством воздействия на образование и архитектонику соединительной ткани.

### **Влияние коллагена на сенсорные рецепторы**

В среднем на 1 см<sup>2</sup> кожи приходится около 170 чувствительных нервных окончаний, однако наибольшая их плотность — в коже губ и подушечках пальцев (около 60 000 на 1 см<sup>2</sup>), наименьшая — на спине, плечах и бедрах. С помощью механорецепторов человек воспринимает прикосновение, давление, растяжения, температуру. Болевые ощущения возникают при действии любого раздражителя большой силы, сигнализируя об опасности для организма. Сенсорные рецепторы делятся на эпидермальные и дермальные. Эпидермальная группа состоит из свободных нервных окончаний (клетки Меркеля), дермальная группа включает свободные нервные окончания, нервные сети волосяных фолликулов и инкапсулированные нервные окончания (тельца Руффини, Мейсснера, Краузе, Фатера—Пачини) [3].

Важно отметить, что свободные нервные окончания являются медленно адаптирующимися рецепторами, а имеющие соединительнотканную капсулу — быстро адаптирующимися. Тельца Пачини чрезвычайно широко распространены у млекопитающих и человека как во внутренних органах (брыжейка, поджелудочная железа и др.), так и в глубоких слоях кожи. Их можно отнести к быстро адаптирующимся рецепторам, то есть вскоре после начала стимуляции тельце перестает генерировать потенциалы действия при условии неизменяющихся характеристик раздражения. Однако, если в эксперименте удалить его соединительнотканную капсулу, тельце Пачини превращается в медленно адаптирующийся рецептор, а точнее — оголенное чувствительное нервное окончание практически не адаптируется к длительно действующему стимулу [27].

Чувствительность и способность рецепторов к адаптации могут меняться при изменении строения и физических свойств капсул и межклеточного матрикса. Это особенно заметно на рубцовой ткани, характерной особенностью которой является большое количество неупорядоченных коллагеновых волокон. Субъективные ощущения в виде боли, жжения, парестезий и зуда могут наблюдаться как у пациентов с келоидными, так и с гипертрофическими рубцами, при этом у первых они носят более интенсивный характер [8, 23].

Важным свойством белка коллагена является его термолабильность, то есть сжатие при охлаждении и расслабление при нагревании. При охлаждении кожа становится менее податливой к механической деформации [13]. Оказалось, что при охлаждении кожа сокращается за счет коллагена, по содержанию которого она уступает только сухожилиям [12]. Пучок коллагена длиной 1 мм при охлаждении на 1 °С сокращается на 0,1 мкм, при этом он скручивается. При нагревании коллаген удлиняется и раскручивается. Вращение может составлять до 70°. Причиной деформации коллагена является вода, молекулы которой при охлаждении встраиваются в промежутки трехспиральной молекулы коллагена, стягивают и сворачивают ее [24].

Гликозаминогликаны и образующиеся с их участием комплексы протеогликанов вступают в характерные взаимодействия с коллагеном и формируют из коллагеновых фибрилл непрерывную сеть между отдельными клетками и органами, заполняя все пространство, окружающее нервное окончание. Эта сеть, вследствие термолабильности коллагена, является механотемпературной возбудимой средой, в которой функцию датчиков выполняют механорецепторы кожи. Коллаген реагирует на изменение температуры изменением длины фибрилл, что вызывает изменение конформации белков-интегринов клеточной мембраны и открытие в ней ионных каналов. Благодаря этому механическая структура околорецепторного пространства преобразуется в структуру афферентной активности в волокнах кожного нерва [14].

*Установлено, что все волокна кожного нерва являются механочувствительными, и механическое состояние кожи существенно влияет на физиологические и субъективные отображения любого сигнала [36, 42, 48].* Единая механорецепторная природа рецепторов кожи обнаружена не только по косвенным признакам, но и прямыми измерениями. В работах Е. М. Цирульникова [7, 9] показано, что в каждой точке кожи можно чистым механическим стимулом (ультразвуком) вызвать ощущения любой модальности в соответствии с продолжительностью ультразвуковых импульсов. Одни и те же нервные волокна возбуждаются при разномодальных воздействиях, и, с другой стороны, мономодальные стимулы изменяют импульсацию во множестве афферентных волокон. Код сенсорной информации находится в пространственно-временной структуре (паттерне) суммарной активности множества афферентных волокон. Каждой модальности соответствует специфическое распределение плотности импульсного потока по волокнам разного типа [16].

Исследованиями А. В. Зевеке доказано, что специфических терморецепторов в коже не существует [12, 15]. Термочувствительным является коллаген, который при изменении температуры деформируется и раздражает механорецепторы [24]. Механорецепторы различных слоев кожи обладают достоверно разными диапазонами чувствительности к температурным и механическим воздействиям [26]. Можно предположить, что для раздражителей разных модальностей формируются специфические распределения деформаций по слоям кожи. Соответственно, если каждый рецептор отражает механическое смещение в ближайшей окрестности, то трехмерный массив механорецепторов, распределенных по слоям кожи, отображает амплитудно-временное распределение деформации по трехмерному пространству кожи.

Природа пошла по «простому» пути — создала один тип рецепторов — механорецепторы с разными свойствами адаптации и порогами чувствительности, расположив их в термочувствительных белках и предоставив немиелинизированные афференты для сверхсильных (болевых) раздражений. Специфическим оказался код, который поступает в центральную нервную систему, рисунок, паттерн афферентного потока, формируемый механорецепторами кожи и их нервными волокнами [13].

Таким образом, в рамках интегративного подхода к кодированию информации, в каждом анализаторе определены все модули информационной системы [50]:

- источник сигнала — трехмерная коллагеновая сеть кожи;
- датчик — распределенная в слоях кожи сеть механорецепторов;
- способ передачи — специфический паттерн активности в А $\beta$ , А $\delta$  и С-волокнах;
- приемник — нейронная сеть в топографически обусловленной зоне соматосенсорной коры.

## Заключение

Анализ данных литературы показывает, что коллаген, являясь основным фибриллярным белком межклеточного матрикса, выполняет в организме ряд очень важных функций. Во-первых, это опорная, — от количества и расположения коллагеновых волокон, а также от их качественного состава зависят механические свойства тканей организма. Во-вторых, коллаген играет важную информативно-регуляторную роль в морфогенезе тканей, в свертывании крови и воспалительном процессе, в регуляции обмена коллагена по принципу обратной связи. Причем, одним из главных факторов, влияющих на синтез и распад коллагена, а также на расположение его волокон, является механический. Ауторегуляция обмена коллагена направлена на поддержание соответствия структуры и биомеханической функции тканей.

Нарушения подвижности при соматических дисфункциях могут приводить как к разрастанию соединительной ткани и фиброзу, так и к недостаточному синтезу коллагена и истончению соединительнотканых структур в различных местах. Дозируемое и направляемое напряжение или, наоборот, снятие такового при остеопатическом лечении может явиться средством воздействия на образование и архитектуру соединительной ткани. Перестройка соединительной ткани возможна, но только при систематических физических нагрузках и/или курсовом остеопатическом лечении. Она может продолжаться после окончания курса лечения, после восстановления подвижности. Изменение обмена коллагена и ремоделирование соединительной ткани приводит не только к нормализации функции различных органов, но и к изменению болевой чувствительности.

## Литература

1. Антонец В.А., Зевеке А.В., Малышева Г.И., Полевая С.А. Исследование пространства сенсорных кодов с точки зрения оценки возможности синтеза дополнительных сенсорных каналов в системе «человек-машина» // Радиопизика. 1994. Т. 6. № 4. С. 100–102.  
[Antonec V.A. Study of space, touch codes from the point of view of assessing the possibility of synthesis of additional sensory channels in the system «man-machine» // Radiophysic. 1994. Vol. 6. №. 4. P. 100–102.] (rus.)
2. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия: Учеб. (3-е изд.). М.: Медицина, 1998.  
[Berezov T.T. Biological chemistry: Textbook. 3rd ed. Moscow: Medicine, 1998.] (rus.)
3. Биохимия. Краткий курс с упражнениями и задачами / Под ред. Е.С. Северина, А.Я. Николаева. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002.  
[Biochemistry. Short course with exercises and tasks / Under the editorship of E.S. Severin, A.Y. Nikolaev. Moscow: GEOTAR-MED, 2002.] (rus.)
4. Гаврилов Л.Р., Гершуни Г.В., Ильинский О.Б. и др. Действие фокусированного ультразвука на поверхностные и глубинные структуры руки человека // В кн.: Тканевая рецепция. Л.: Наука, 1974. С. 33–53.  
[Gavrilov L.R. Action focused of the ultrasound on the surface and deep structures of the human hand // In: Tissue reception. Leningrad: Science, 1974. P. 33–53.] (rus.)
5. Гистология, цитология и эмбриология (6-е изд.) / Под ред. Ю.И. Афанасьева, С.Л. Кузнецова, Н.А. Юриной. М.: Медицина, 2004.  
[Histology, cytology and embryology. 6th ed. / Under the editorship of Y.I. Afanasyev, S.L. Kuznetsov, H.A. Jurina. Moscow: Medicine, 2004.] (rus.)
6. Головченко Ю.И. Нейроморфологические особенности старения нервных стволов // Журн. невропатол. и психиатр. 1975. Т. 75. № 12. С. 1824–1828.  
[Golovchenko Yu.I. Neuromorphological characteristic of the aging nervous trunks // J. neuropathol. psychiat. 1975. Vol. 75. № 12. P. 1824–1828.] (rus.)
7. Гунин А.Г. Гистология в таблицах и схемах. <http://www.histol.chuvashia.com>  
[Gunin A.G. Histology in tables and diagrams. <http://www.histol.chuvashia.com>] (rus.)

8. Гущина Ю. Ю., Плохов Р. А., Зевеке А. В. Исследование влияния обводнения, pH и модуляторов протеогликанов на морфологию фибрилл и субволокон коллагена // Вестн. Нижегород. ун-та им. Н. И. Лобачевского. 2007. № 1. С. 114–118.  
[Gushhina Ju. Ju. Research of influence of irrigation, pH and modulators of proteoglycans on the morphology of the fibrils and collagen subfibrils // Bull. Nizhny Novgorod University. N. I. Lobachevsky. 2007. № 1. P. 114–118.] (rus.)
9. Енин А. Д., Цирульников Е. М., Потехина И. Л. Функциональные характеристики рецепторных структур кожи животных и человека // Журн. эволюц. биохим. 1989. Т. 25. № 4. С. 412–414.  
[Enin A. D. Functional characteristics of the receptor structures of the skin of animals and humans // J. evolut. biochem. 1989. Vol. 25. № 4. P. 412–414.] (rus.)
10. Жукова Т. В., Кот Ю. Г., Перский Е. Э. Возможный механизм участия механического напряжения стенок сосудов в возрастном развитии склероза // Вісн. Харків. нац. ун-ту ім. В. Н. Каразіна. 2006. Вип. 3. № 729. С. 21–24.  
[Zhukova T. V. The Possible mechanism of participation of mechanical stress of the walls of blood vessels in age-related development of multiple sclerosis. // J. Kharkov nat. University n. a. V. N. Karazin. 2006. Vol. 3. № 729. P. 21–24.] (rus.)
11. Жукова Т. В. О некоторых изменениях структуры коллагена под действием механического напряжения // Вісн. Харків. нац. ун-ту ім. В. Н. Каразіна. 2005. Вип. 1–2. № 709. С. 39–43.  
[Zhukova T. V. About some changes of the collagen structure under the effect of mechanical stress // J. Kharkov nat. University n. a. V. N. Karazin. 2005. Vol. 1–2. № 709. P. 39–43.] (rus.)
12. Зевеке А. В. Деформация коллагена кожи при температурном воздействии // Физиол. журн. СССР. 1972. Т. 60. № 11. С. 1740–1746.  
[Zeveke A. V. The deformation of the collagen of the skin when exposed to temperature // Physiol. J. USSR. 1972. Vol. 60. № 11. P. 1740–1746.] (rus.)
13. Зевеке А. В. Механизм формирования кодов при осязании // Нижегород. мед. журн. 2003. № 1.  
[Zeveke A. V. The mechanism of formation of codes for the sense of touch // Nizhny Novgorod med. j. 2003. № 1.] (rus.)
14. Зевеке А. В. О теории кожной чувствительности // Сенсорные системы. 2004. Т. 18. № 1. С. 21–30.  
[Zeveke A. V. About the theory of skin sensitivity // Sensory systems. 2004. Vol. 18. № 1. P. 21–30.] (rus.)
15. Зевеке А. В., Шапошников В. Л. Существуют ли специализированные холодовые рецепторы кожи? // БЭБ и М. 1979. № 9. С. 270–272.  
[Zeveke A. V. Are there specialized skin cold receptors? // BEB and M. 1979. № 9. P. 270–272.] (rus.)
16. Зевеке А. В., Ашутов А. Н., Гущина Ю. Ю. и др. Термомеханические и структурные свойства коллагена и их роль в раздражении механорецепторов кожи // Альманах клин. мед. 2006. № 12.  
[Zeveke A. V. Thermomechanical and structural properties of collagen and their role in irritation of mechanoreceptors of the skin // Almanac clin. med. 2006. № 12.] (rus.)
17. Михайлов А. Н. Коллаген кожного покрова и основы его переработки. М.: Легкая индустрия, 1971.  
[Mikhailov A. N. The collagen of the skin and basics of its processing. Moscow: Light industry, 1971.] (rus.)
18. Никитин В. Н., Перский Е. Э., Утевская Л. А. Возрастная и эволюционная биохимия коллагеновых структур. Киев: Наук. думка, 1977.  
[Nikitin V. N. Age-related and evolutionary biochemistry of collagen structures. Kiev: Nauk. Dumka, 1977.] (rus.)
19. Никитин В. Н., Перский Е. Э., Утевская Л. А. Очерки о тройной спирали. Киев: Наук. думка, 1984.  
[Nikitin V. N. Essays about triple helix. Kiev: Nauk. Dumka, 1984.] (rus.)
20. Перский Е. Э., Утевская Л. А. О возрастных изменениях физико-химических свойств коллагеновых волокон // Онтогенез. 1971. Т. 2. № 2. С. 188–192.  
[Persky E. E. About age-related changes in physicochemical properties of collagen fibers // Ontogenesis. 1971. Vol. 2. № 2. P. 188–192.] (rus.)
21. Серов В. В., Шехтер А. Б. Соединительная ткань. Функциональная морфология и общая патология. М.: Медицина, 1981.  
[Serov V. V. Connective tissue. Functional morphology and General pathology. Moscow: Medicine, 1981.] (rus.)
22. Слуцкий Л. И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. Л.: Медицина, 1969.  
[Slutskij L. I. Biochemistry of normal and pathologically changed connective tissue. Leningrad: Medicine, 1969.] (rus.)
23. Таганов А. В., Шафранов В. В., Борхунова Е. Н. и др. Современные методы лечения в дерматокосметологии. Криогенное и микроволновое воздействие: теоретические и практические аспекты. М.: Контакт РЛ, 2007.  
[Taganov A. V. Modern methods of treatment in dermatology. Cryogenic and microwave effect: theoretical and practical aspects. Moscow: Contact of RL, 2007.] (rus.)
24. Федоров А. Е., Самарцев В. А., Адамов А. А. О моделировании кожи человека // Изв. Саратов. ун-та. 2007. Т. 7. С. 57–61.  
[Fedorov A. E. About the simulation of human skin // Izv. Saratov University. 2007. T. 7. P. 57–61.] (rus.)
25. Фролов Ю. П. Морфогенез биосистем // Вест. Самар. ГУ. 2010. № 6 (80). С. 240–252.  
[Frolov Y. P. Morphogenesis of biological systems // Bull. Samara state University. 2010. № 6 (80). P. 240–252.] (rus.)
26. Черниговский В. Н. Интероцепция. Л.: Наука, 1985.  
[Chernigovskiy V. N. Interoceptive. Leningrad: Nauka, 1985.] (rus.)
27. Шафранов В. В., Таганов А. В., Гладыко В. В. и др. Дифференциальная диагностика келоидных и гипертрофических рубцов, основанная на различиях в кожной чувствительности // Вестн. дерматол. и венерол. 2011. № 4. С. 53–55.

- [Shafraanov V. V. *Differential diagnosis of keloid and hypertrophic scars based on differences in skin sensitivity*// *Vestn. dermatol. venereol.* 2011. № 4. P. 53–55.] (rus.)
28. Шехтер А. В., Николаев А. В., Берченко Г. Н. Заживление ран как ауторегуляторный процесс и механизм стимулирующего действия коллагена// *Арх. пат.* 1977. № 5. С. 25–33.  
[Shekhter A. V., Nikolaev A. V., Berchenko G. N. *Wound healing as the autoregulatory process and the mechanism of the stimulating action of collagen*// *Arch. path.* 1977. № 5. P. 25–33.] (rus.)
  29. Ярыгин Н. Е., Серов В. В. Атлас патологической анатомии (2-е изд.). М.: Медицина, 1977.  
[Yarygin N. E. *Atlas of pathological anatomy (2nd ed.)*. Moscow: Medicine, 1977.] (rus.)
  30. Athenstaedt H. Permanent longitudinal electric polarization and pyroelectric behavior of collagenous structures and nervous tissue in man and other vertebrates// *Nature*. 1970. № 228. P. 830–834.
  31. Berg R. A., Prochop D. J. The thermal transition of a nonhydroxylated form of collagen. Evidence for a role for hydroxyproline in stabilizing the triple helix of collagen// *Biochem. Biophys. Res. Com.* 1973. Vol. 52. № 1. P. 115–120.
  32. Bishop J. E. Increased collagen synthesis and decreased collagen degradation in right ventricular by pressure overload// *Cardiovasc. Res.* 1994. № 28. P. 1501–1505.
  33. *Collagen fibril formation*/ Kadler K. E., Holmes D. F., Trotter J. A., Chapman J. A.// *Biochem. J.* 1996. № 316. P. 1–11.
  34. Cummings G. S., Tillman L. J. Remodeling of dense connective tissue in normal adult tissues// In: *Dynamics of human biologic tissues contemporary perspectives in rehabilitation*/ Eds. F. A. Davis. Philadelphia, 1992. Vol. 8 P. 45–73.
  35. Haba G., Kamali H., Teide D. Mio genes is of avians triated muscle in vitro. Role of collagen in mio fiber formation// *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*. 1975. Vol. 72. P. 2729–2732.
  36. Jarvilehto T., Hamalainen H. Touch and Thermal Sensations: psychophysical observations and unit Activity in Human Skin Nerves// In: *Sensory Functions of the Skin of human*. Proceeding of the Second International Symposium on Skin Sens. Plenum Press, 1979. P. 279.
  37. Ketley J., Orkin R., Martin G. Collagen in developing chick muscle in vivo and in vitro// *Exp. Cell Res.* 1976. Vol. 99. P. 261–268.
  38. Lanir Y. The reological behavior if the skin: experimental results and structural model// *Biorheology*. 1979. Vol. 16. P. 191–192.
  39. Leveque J. L., De Rigal J., Agache P. G. Influence of aging on the in vivo tensibility of human skin at a low stress// *Arch. Derm. Res.* 1980. Vol. 269. P. 127–135.
  40. McKleroy W., Lee T.-H., Atabai K. Always cleave up your mess: targeting collagen degradation to treat tissue fibrosis// *Amer. J. Physiol.* 2013. Vol. 304. P. L709–L721.
  41. Mine-Yine Liu, Ming-Long Yehand Zong-Ping Luo. In vitro regulation of single collagen fibril length by buffer compositions and temperature// *Biomed. Materials Engineering*. 2005. № 15. С. 413–420.
  42. Mouraux A., Plaghki L. Cortical interactions and integration of nociceptive and non-nociceptive somatosensory inputs in humans// *Neurosci.* 2007. Vol. 150. № 1. P. 72–81.
  43. *New Fundamentals in Hemostasis*/ Versteeg H. H., Heemskerk J. W. M., Levi M., Reitsma P. H.// *Physiol. Rev.* 2013. № 93. P. 327–358.
  44. *Observing growth steps of collagen self-assembly by time-lapse high-resolution atomic force microscopy*/ Cisneros D. A., Hung C., Franz C. M., Muller D. J.// *J. Structural Biol.* 2006. № 54. P. 232–245.
  45. Pischinger A. *Das System der Grundregulation*, eighth edition. Heidelberg (Germany): Haug Verlag, 1990. P. 89–139.
  46. Rutherford R., Ross R. Platelet factors stimulate fibroblasts and smooth muscle cells quiescent in plasma serum to proliferate// *J. Cell Biol.* 1976. Vol. 69. P. 116–203.
  47. Wynn T. A. Fibrosis under arrest// *Nature Med.* 2010. Vol. 16. № 5. P. 523–525.
  48. Yasuda T., Kondo, Homma T. Regulation of extracellular matrix by mechanical stress in rat glomerular mesangial cells// *J. clin. Invest.* 1996. Vol. 98. P. 1991–2000.
  49. Yutani Y., Ohashi H., Kubo T. Effects of mechanical stress on expression of differentiated phenotypes of chondrocytes// *Osaka City Med. J.* 2000. Vol. 46. № 1. P. 23–29.
  50. Zeveke A. V., Efes E. D., Poleyeva S. A. Integrative frame work for activation of skin receptors: patterns of activity of mechanoreceptors versus «labeledlines»// *J. integr. Neurosci.* 2013. Mar. № 12 (1). P. 47–56.

Дата поступления 29.01.2016

Потехина Ю. П. Структура и функции коллагена// *Рос. остеопат. журн.* 2016. № 1–2 (32–33). С. 87–99.