

УДК 616-018.2:576.31

МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ КОЛЛАГЕНА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Поливанова Т.В., Манчук В.Т.

*ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН,
г.Красноярск, Россия*

В обзоре представлены результаты научных исследований по изучению морфо-функциональной динамики коллагена при течении как физиологических, так и патологических процессов в организме. Показано активное участие коллагена в течении заболеваний весьма отличных по патогенетическим механизмам формирования. Следует отметить, что в последние годы наблюдается повышенный интерес к изучению биохимических параметров обмена коллагена при различных заболеваниях и, как свидетельствуют результаты исследований, их динамика в большинстве своем является отражением тяжести патологического процесса в различных физиологических системах.

Соединительная ткань является системосвязующей тканью организма. Она широко представлена во всех тканях организма и составляет более 50% массы тела. Главная функция соединительной ткани - поддержание гомеостатических параметров в живом организме. [19,20, 2, 24].

Элементы, формирующие соединительную ткань немногочисленны и с достаточным постоянством определяются во всех ее тканевых разновидностях, что является свидетельством системности этих тканей, объединенных общим мезенхимальным происхождением, общими принципами структуры и функции [19]. С позиции теории функциональных систем П.К.Анохина: функциональные системы - это динамические, саморегулирующиеся организации, деятельность всех составных элементов которых способствует получению жизненно важных для организма приспособительных результатов. Ведущим системообразующим фактором каждой функциональной системы является результат ее деятельности, определяющий в целом для организма оптимальные условия течения метаболических процессов [1].

Одним из основных компонентов соединительной ткани является коллаген. В организмах животных коллагена содержится больше, чем другого белка, на долю которого приходится более 30% общей массы белков организма человека и при-

сутствует почти в каждой ткани [10]. Около 50% его приходится на костную ткань и сухожильно-мышечную систему, более 40% -содержится в коже, остальной коллаген находится во внутренних органах [20, 12]. В тканях основная часть коллагена находится в коллагеновых волокнах. [19, 8].

Основной функцией коллагеновых волокон в организме является структурная, опорная роль. Однако, являясь одной из основных составляющих соединительной ткани, коллаген принимает участие в выполнении и других функций соединительной ткани, в частности, репаративной, трофической и других. Так, коллаген в небольших количествах находится в тканях в растворенном виде, а продукты его распада выступают в роли растворимых медиаторов [19]. Коллагеновые волокна входят в состав сложной системы "фибропроводов", осуществляющих избирательный или преимущественный транспорт веществ на этапах сосуд - ткань -клетка [23].

Коллаген, обновляющийся белок, и скорость его метаболизма зависит от биосинтеза и биodeградации. [12]. Общая гидроксипролинемия и гидроксипролинурия наблюдается при тех заболеваниях, где имеет место явление распада коллагена в тканях. В отличие от других белков организма, для коллагена характерно высокое содержание гидроксипролина (до 10%)

[12,24], уровень содержания которого в биологических жидкостях отражает обмен коллагена.

Накоплены многочисленные научные данные об активном участии коллагена в течение как физиологических, так и патологических процессов, которое может заключаться как в изменении биохимических параметров его метаболизма, так и структурными перестройками.

В частности, в физиологическом состоянии у женщин и, у лиц молодого возраста показатели обмена коллагена находятся на более высоком уровне. [35]. Морфо-функциональное состояние соединительной ткани и ее структур (в частности коллагена) в организме контролируется генами. Послеродовый период у новорожденных сопровождается стадией резкой структурной перестройкой соединительной ткани, которая может рассматриваться адаптивной реакцией, оптимизирующей жизнедеятельность организма в изменившихся условиях внешней среды [52]. Преждевременно рожденные дети имеют более низкие показатели обмена коллагена, при этом метаболизм коллагена имеет отрицательную корреляцию с весом ребенка при рождении [32].

Уровень обмена коллагена увеличивается с возрастом и антропометрическими данными. Однако, авторы полагают, что уровень метаболизма коллагена не отражает только товарообмен кости, а зависит от общего физического развития детей [29]. При этом, индивидуальная оценка о течении ростового процесса по метаболитам коллагенового обмена не точна. Маркеры метаболизма коллагена более информативны, как компоненты мультивариантных моделей предсказания роста среди детского населения [43,18,29,49].

Обмен коллагена регулируется центральной, парасимпатической нервными системами, гормонами [15,36,35,33,50]. Отмечено, что в большинстве большие дозы гормонов повышают скорость реакции катаболизма коллагена [3,46] а малые наоборот, тормозят эти реакции [6]. Имеются данные о повышенной деградации коллагена при ультрафиолетовом воздействии [28].

По мнению ряда авторов [43,48,27], в качестве мощного физиологического стимула коллагенового синтеза необходимо рассматривать гипоксию. При возникновении состояния гипоксии повышается содержание коллагенового белка в тканях, и в большей мере I его тип. Данные изменения сопровождаются выраженным усилением клеточной регенерацией.

Серьезное недоедание и особенно недостаток белков оказывает существенное влияние на снижение синтеза коллагена и способствует его деградации в костной ткани у детей. Восстановление пищевого статуса позволяет полностью или частично восстановить отклонения метаболизма коллагена [22,24].

Представление о соединительной ткани как о функциональной универсальной системе с многообразными функциями определяет многообразие морфо-функциональной динамики ее составляющих, в частности коллагена: при адаптивных процессах организма к неблагоприятным факторам и при развитии разнообразной патологии. Так, обмен метаболизм коллагена изменяется при атеросклерозе [31], гипертонической болезни [12], патологии мочевыводящей системы [41] и т.д. В частности формирование сколиоза происходит на фоне повышенного обмена коллагена и связано с увеличением матричного обмена коллагена в процессе ремоделирования ткани, в большей мере выраженное в течение быстрого увеличения ростовых показателей детей [25]. В литературе есть сведения о повышении уровня БСО в крови при стрессах, инфаркте миокарда и других заболеваниях [17]. Выявлены особенности обмена метаболитов соединительной ткани в зависимости от тяжести болезни, активности процесса и полисистемности поражения у новорожденных и грудных и детей младшего дошкольного возраста с цитомегаловирусной инфекцией и смешанной с ней хламидийной инфекцией [10]. Результаты исследований [19,40,47,43,38,23 и др.] являются свидетельством одного, что в организме практически не существует течения физиологических и патологических процессов без участия коллагена. При этом, интерес к изучению метаболизма коллагена

обусловлен тем, что качественные и количественные нарушения его синтеза, созревания и распада является важным звеном патогенеза многих заболеваний.

Необходимо отметить, что существует широкая группа заболеваний и синдромов, в основе которых лежит генетически детерминированные морфологические и функциональные особенности коллагена [23,50].

В последние годы появились исследования по изучению и оценке состояния соединительной ткани при патологии желудочно-кишечного тракта. Известно, что подслизистый слой стенок внутренних полых органов почти целиком состоит из коллагена - тонкий кишечник человека содержит 95% этого белка. В слизистой оболочке гастродуоденальной системы коллаген также является ее главным опорным элементом. Вместе с гликопротеинами он образует сеть ретикулярных волокон (коллаген 3 типа) [14], пронизывающих собственную пластинку слизистой.

Хронический гастрит и хронический гастродуоденит представляющие собой периодически обостряющиеся патологические процессы в гастродуоденальной зоне, не могут не затрагивать как слизистый, так и подслизистый слои, богатые соединительной тканью [4,5,11]. Доказано, что показатели уровня метаболитов коллагенового обмена отражают характер поражения гастродуоденальной зоны. В связи с чем, предложено использовать их в качестве маркеров тяжести поражения слизистых желудка и двенадцатиперстной кишки [4,5].

Об усилении коллагенового обмена у больных с болями в животе свидетельствуют результаты исследований других ученых [43,39]. Более высокие показатели обмена коллагена, при этом, авторы наблюдали у пациентов с наличием дисфункции печени и поджелудочной железы.

При обследовании пациентов с синдромом диспепсии, было выявлено существенное повышение белковосвязанного оксапролина, наряду с другими биополимерами соединительной ткани (глюкозаминогликаны, эластаза) при язвенноподобном ее варианте относительно диски-

нетического. При этом отсутствовали достоверные морфологические различия между рассматриваемыми вариантами, в связи, с чем авторы высказывают мнение, что динамика биохимических параметров метаболитов соединительной ткани обусловлена воспалительно-пролиферативными процессами в подслизистом слое желудка, недоступным для биопсии [11].

Cioffi U с соавт., (2002) экспериментальными исследованиями также показали увеличение обмена коллагена при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, при этом увеличение метаболизма носит системный характер, что характеризовалось наличием аналогичных интестинальных фиброзных изменений, как в тканях желудочно-кишечного тракта, так и в миокарде. Выраженность морфологических изменений при этом коррелировала с продолжительностью абдоминальной боли.

При коллагеновых заболеваниях, для которых характерна особенно высокая скорость деградации коллагеновых волокон (с иммунологическим механизмом их распада), более чем у половины больных отмечаются клинические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта. При этом, в характеристике клинических проявлений преобладают симптомы желудочной диспепсии [19]. Диагностика заболеваний соединительной ткани представляет собой сложную клиническую проблему вследствие многообразия и сходства симптомокомплекса. Традиционные биохимические методы - определение экскреции ГАГ и оксапролина с мочой отражают усиление распада белков соединительной ткани, окислительному их распаду обычно предшествует нарушения в про- и антиоксидантных системах [8].

Важнейшим открытием морфологии является открытие гетерогенности коллагена. Выделяют четыре генетически, различных типа коллагена, которые различаются комбинацией в трехцепочной молекуле пяти альфа-цепи [30]. Коллаген, помимо макрогетерогенности своей структуры при различных его типах, имеет отличия и по степени гидроксирования пролина и лизина, содержании различных аминокислот и углеводных остатков [42].

Особенности структурной организации коллагена (тип) характеризуются различием функционального уровня процесса коллагенообразования. Установлено, что у детей и особенно детей раннего возраста отмечается фетальное заживление ран, которое характеризуется отсутствием сокращения и формирования шрама. Установлены существенные, функциональные различия между фетальными фибробластами и фибробластами взрослого человека в возможности концентрировать гель коллагена [37].

С возрастом происходят инволюционные морфологические изменения коллагеновых волокон: Так, у лиц пожилого возраста в кишечнике наблюдается изменение соотношения гладкомышечных и соединительнотканых элементов, нарастание дистрофических изменений волокнистых структур, в частности коллагеновых волокон (увеличение диаметра, дезориентация, дезорганизация, увеличение количества старых форм коллагена с увеличенным содержанием ГАГ в основном веществе) [16].

Более быстрые и выраженные структурные перестройки коллагеновых волокон наблюдаются при патологических состояниях. Исследованиями Negri EM, с соавт. (2002) получены данные о перестройке структуры коллагеновых волокон при острой бронхо-легочной патологии, при заживлении ран.

Иммуногистохимическое исследование коллагена 1, 2 и 4 типов в слизистой оболочке бронхов среди пришлых жителей Крайнего Севера выявлена отчетливая связь между длительностью проживания в регионе и интенсивностью метаплазии эпителия и склеротических процессов в собственной пластинке слизистой [13].

В настоящее время установлено, что на становление структуры соединительной ткани, в частности коллагенового матрикса могут оказывать неблагоприятное антенатального периода. Установлено, что дети, рожденные матерями с гестозом (преэклампсией) и эклампсией, имеют нарушения структуры венозного русла, бронхопальмонарной системы [34,45], характеризующиеся в частности уменьшением содержания коллагена. Сформировавшие-

ся структурные нарушения коллагена сохраняются на всю жизнь и затрагивают сосудистую систему и во взрослой жизни [45].

Учитывая вышеизложенное, становится очевидным, что коллаген, как структурная единица системосвязующей системы - соединительной ткани, принимает непосредственное участие, как в течение физиологических, в т.ч. и приспособительных реакциях организма, так и в течение патологических состояний. Характер его участия сопровождается как изменением биохимической скорости обмена коллагена, так и структурными перестройками. Уровень приспособительных реакций коллагена в составе организма во многом определяется первичной организацией его структуры. Необходимо отметить, что в большинстве своем морфофункциональные перестройки коллагена направлены на повышение резистентности организма к воздействию повреждающего фактора.

Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению морфофункциональных параметров коллагена при физиологических и, особенно, патологических процессах, следует констатировать, что существуют определенные трудности в интерпритации показателей их динамики. Имеются лишь единичные исследования изучения морфологической картины и биохимических параметров коллагена при функциональных заболеваниях. Очевидно, интересными могут явиться исследования по изучению морфофункциональных параметров коллагена у жителей высоких широт, где, течение физиологических и патологических процессов характеризуется своеобразием.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1.Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональных систем.М.:Наука, 1980.-196 с.

2.Афанасьев Ю.И. Юрина.В.В., Алешин В.В. и др. Гистология. М., 1989.-с. 598.

3.Бутолин Е.Г., Шараев П.Н., Данилов Г.Е. //Вопросы мед. химии.-1982.-т.28.-вып.5.-С.78-80.

- 4.Килидиярова Р.Р., Шараев П.Н //Педиатрия. -2000.-№2.- С.48-50
- 5.Кильдиярова Р.Р. Хронический гастродуоденит у детей.-Ижевск. Изд. "Экспертиза.- 152с.
- 6.Коммисаренко В.П., Минченко А.Г., Тронько Н.Д. Молекулярные механизмы действия стероидных гормонов.- Киев:Здоровье,1986.-192с.
- 7.Ленинджер А. Биохимия.Мир, 1976.-956с.
- 8.Литвиненко Л.А. //Клинич. лаб. диагностика.- 2001.-№10.-С.45-46.
- 9.Никитин В.Н., Пэрский С.Э., Утевская Л.А. Возрастная и эволюционная биохимия коллагеновых структур .- Киев:Наукова думка, 1977.-279с
- 10.Ю.Ожегов А.М., Мансурова Е.Г., П.Н.Шараев., Мякишева А.С. //Педиатрия. -2001.- №6.-С.33-37.
- 11.Шсадчук М.А., Пахомова А.Л., Кветной И.М. //РЖГТК.-2002.-Ж!.- С.35-39.
- 12.Поливода, А.А Черепок, Р.А. Сычев. //Клин. медицина.-2004.- №8.- С.30-33.
- 13.Савенко И.А., Целуйко С.С. //Морфология.-2002.-Т.121, - №2-3.-0.135.
- 14.Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология).-М.Медицина, 1981.- 312с.
- 15.Слущкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани.-Л.:Медицина, 1969.-376с.
- 16.Сухоруков А.М., Киргизов И.В., Горбунов Н.С.//РЖГТК.-2001.-ЛБЗ.-С.47-52.
- 17.Шараев П.Н, Вольхина И.В. Наумова Н.Г. Биохимические методы анализа показателей обмена биополимеров соединительной ткани:Метод. рекомендации. Ижевск, 1990.-14с.
- 18.Branca F., Valtuena S., Golden M.H., Robins S.// Ann. Nutr. Metab.- 2002.- V.46.-№2.-P.80-87.
19. Catalano D., Crisafulli V., Tandurella A.// Minerva Dietol. Gastroenterol.- 1989 V.35.-№2.-P.111-114.
- 20.Cioffi U, Ciulla M.M., De Simone M., et al.//BMC Public. Health.-2002.-V.2.-№1,-P.19.Cunningham D.F.,
- 21.Collucci R., Carignani D. et al. // Biophys. Acta.- 1997.- Vol.1343.-№2.-P.160-186.
- 22.Cutting WA. // Clin. Endocrinol. (Oxf)- 2002.-V.57.-№3.-P.391-399.
- 23.Demir E., Ferreiro A., Sabatelli P. et al.//Neuropediatrics.-2004.-V.35.-№2.-P.103-112.
- 24.Doherty CP., Crofton P.M., Sarkar M.A., et al.//Clin. Endocrinol. (Oxf)- 2002.- V.57.-3.-P.391-399.
25. Duance V.C., Crean J.K., Sims T.J. et al. // Spine. - 1998. - V.I, №23. - P.2545-2551.
- 26.Engelbert R.H., Uiterwaal C.S., van de Putte E., et al. et al.// Pediatrics.- 2004.- V.113.-№4.-P.714-719.
- 27.Falanga V, Zhou L, Yufit I. J. Cell Physiol.- 2002.- V.191.-№1.-P.42-50.
- 28.Fisher GJ, Choi HC, Bata-Csorgo Z, et al.// J. Invest. Dermatol.- 2001.- V.117.- №2.-P.219-226.
29. Furmaga-Jablonska W, Kozłowska M, Koscięsza A, Spruch-Stepnik A. /, Przegl. Lek.-2002.-V.59 Suppl 1.-P. 107-110.
- 30.Gay S., Miller P., Meigel W., Kuhn K//Hautartz.- 1976.-V.27.-P. 196-205.
31. Gu J.W., Gadonski G., Wang J. et al.// BMC Physiol. -2004.-V.-4.-№1.-P.2.
- 32.Нютинантти Т., Рутанен Е.М., Турпеинен М., et al.// Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.- 2000.-V.83.-№1.-P.17-20.
33. Ireland D.C., Bord S., Beavan S.R., Compston J.E.// J. Cell Biochem. -2004.- V.9L-№3.-P.594-601.
- 34.Kaarteenaho-Wiik R., Paakko P., Herva R. et al.//J. Pathol- 2004.- V.203.-№1.-567-74.
- 35.Lenhardt R., Hopf H.W., Marker E. et al // Arch. Surg.- 2000.- V.135.-№ L-P.71-74.
- 36.Miltyk W., Kama E., Wolczynski S., Palka J.// Mol. Cell Biochem.- 1998.- V.I 89.-№1-2.-P.177-183.
- 37.Moulin V., Plamondon M. //Br. J. Dermatol.- 2002.-V.147.-№5.-P.886-892.
- 38.Negri E.M, Hoelz C, Barbas C.S., et al.//Pathol. Res. Pract.- 2002.-V.198.-№5.-P.355-361.
- 39.Niemela O., Niemela S., Karttunen T.J., Lehtola J.// Hepatogastroenterology.- 2002.-V.49.-№44.-P.404-411.

40. Ogueh O., Wright E.M., Jones J., et al. // BJOG.- 2001.- V.108.-№9.-P.986-992.
41. Oswald J., Brenner E., Schwentner C et al. // J. Urol.-2003.-V.170.-№6, Pt. 1.- P.2423-2427.
42. Prockop D., Berg R., Kivirikko K. // Biochemistry of collagen/New York, 1976.-P.133-273.
43. Rauch F, Georg M, Stabrey A, et al. // Clin. Chem.- 2002.- V.48.-№2.-P.315-322.
44. Romanowicz L., Bankowski E., Jaworski S. // Pathobiology.- 2000.-V.68.-№6.- P.264-269.
45. Romanowicz L., Sobolewski Yi. // J. Perinat. Med.-2000.-V.28.-№2.-P. 140-146.
46. Saarela T., Risteli J., Kauppila A., Koivisto M. // Acta Paediatr.- 2001.-V.90.- №8.-P.921-925.
47. Tamura K., I-Ida T., Fujii T., et al. // J. Nippon. Med. Sch.- 2002.-V.69.-№4.- P.355-364.
48. Tokuda Y., Crane S., Yamaguchi Y. et al. // J. Cell Physiol.- 2000.-V.182.-№3.- P.414-420.
49. Van Coeverden S.C., Netelenbos J.C., de Ridder C.M., et al. // Clin. Endocrinol (Oxf).-2002.-V.57.-№1.-P.107-116.
50. Wang J., Elewaut D., Hoffman I. et al. // Ann. Rheum. Dis.- 2004.-V.63.-№1.- P.61-66.
51. Whyte J., Torres A., Cisneros A.I., et al. // Rev Neural- 2001.- V.33.-№2.-P.111-114.
52. Yates K.E., Glowacki J. // Connect Tissue Res.- 2003.-V.44.-№3-4.-P. 121-127.

Morpho-functional parameters of collagen under norm and in pathology

Polivanova T.V., Manchuk V.T.

State Medical Research Institute for Northern Problems of Siberian

Division of Russian Academy of Medical Sciences,

Krasnoyarsk, Russia

In the present review we offer scientific data on studying collagen morpho-functional dynamics during the course of both physiological and pathological processes. Numerous researches show active participation of collagen in the treatment of the diseases, which are different in terms of pathogenic mechanisms of their formation. It should be mentioned, that during last years there is considerable interest to the study of biochemical parameters of collagen metabolism in different diseases. It is proven by numerous research works, that their dynamics in most cases is the reflection of the state of pathological processes in different physiological systems.

Key words: collagen, morphology, metabolism, physiology, pathology