

Коллаген и его применение при лечении ран

© А.П. ОСТРОУШКО, А.А. АНДРЕЕВ, А.Ю. ЛАПТИЁВА, А.А. ГЛУХОВ

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж,
Российская Федерация

Раны занимают одно из основных мест среди хирургических заболеваний, и проблема разработки новых методов их лечения остается актуальной на сегодняшний день. В последние годы широкое применение в лечении ран нашло использование коллагена. Коллаген модулирует поток жидкости из раны, облегчает миграцию фибробластов и образование микрососудов, помогает в синтезе неодермальных коллагеновых матриц, образует комплексы с биологически активными веществами и минимизирует образование рубцов.

В настоящее время коллаген применяется при лечении ран мягких тканей в виде нескольких лекарственных форм. Коллагеновые губки используются при лечении термических и механических ран, для местной доставки медикаментов. Коллагеновые гели могут использоваться для проведения инъекций. Коллаген так же может быть реализован в виде коллагенового щита. Так же существуют гранулы из коллагена, которые были разработаны для различных соединений.

Таким образом, использование коллагена является перспективным при разработке новых лекарственных средств. Однако, для более широкого раскрытия его клинического потенциала необходимо доскональное изучение всех типов коллагена и раскрытие их роли на разных этапах репарации мягких тканей.

Ключевые слова: коллаген; регенерация; раны мягких тканей

Collagen and Use Its in the Treatment of Wounds

© A.P. OSTROUSHKO, A.A. ANDREEV, A.YU. LAPTIYOVA, A.A. GLUKHOV

N.N. Burdenko Voronezh state medical University, Voronezh, Russian Federation

Wounds take the main places of among surgical diseases, and the problem of developing new methods of their treatment remains relevant today. In recent years, the use of collagen has been widely used in the treatment of wounds. Collagen modulates the flow of fluid from the wound, facilitates the migration of fibroblasts and the formation of microvessels, helps in the synthesis of neodermal collagen matrices, forms complexes with biologically active substances and minimizes the formation of scars. Currently, collagen is used in the treatment of soft tissue wounds in the form of several pharmaceutical forms. Collagen sponges are used in the treatment of thermal and mechanical wounds, for local delivery of medicines. Collagen gels can be used for injections. Collagen can also be implemented in the form of a collagen shield. There are also collagen granules that have been developed for various compounds. Thus, the use of collagen is promising in the development of new medicinal preparation. However, for a wider disclosure of its clinical potential, it is necessary to thoroughly study all types of collagen and reveal their role at different stages of soft tissue repair.

Keywords: collagen; regeneration; soft tissue wounds

Раны занимают одно из основных мест среди хирургических заболеваний, а проблема разработки новых методов их лечения остается актуальной [1, 2, 3]. Поиск средств купирования раневого процесса направлен, прежде всего, на ограничение очага травматической деструкции, удаление некротических масс и ликвидацию последствий повреждения [4, 5, 6, 7].

В последние годы широкое применение в лечении ран нашло использование коллагена. Термин «коллаген» употребляется как общее обозначение белков, образующих характерную правозакрученную тройную спираль из трёх α -полипептидных цепей, которая получила название тропоколлаген [6, 7, 8, 9]. Коллаген присутствует во всех организмах – от вирусов до многоклеточных, за исключением растений, составляет основу соединительной ткани и обеспечивает ее прочность [6, 9]. Коллаген мягкий и эластичный, обладает низкой антигенностью, минимальной биодеградацией, нетоксичен, не вызывает воспалительных эффектов, непроницаем для бактериальной миграции, модулирует поток жидкости из раны, облегчает миграцию фибробластов и образование микрососудов,

помогает в синтезе неодермальных коллагеновых матриц, образует комплексы с биологически активными веществами (гепарином, хондроитинсульфатом, антибиотиками) и минимизирует образование рубцов [10, 11, 12]. К настоящему времени описано 28 генетически различающихся типов коллагена [12, 13, 14].

Исходя из структуры и супрамолекулярной организации коллагена, можно выделить следующие его группы: фибриллообразующие (I, II, III, V, XI, XXIV, XXVII), связанные с фибриллами (FACIT: IX, XII, XIV, XVI, XIX, XX, XXI, XXII), образующие сеть (IV, VIII, X), закрепляющие фибриллы и трансмембранные (VI, VII, XIII, XV, XVII, XVIII, XXIII, XXV, XXVI, XXVIII).

Классический фибриллообразующий коллаген включает I, II, III, V и XI типы [15,16], которые характеризуются способностью собираться в высоко ориентированные надмолекулярные агрегаты с характерной супраструктурой [9, 16, 17]. При электронной микроскопии их фибриллы имеют характерный рисунок с периодичностью полос около 70 нм [16, 17].

Коллаген I типа – самый распространенный и изученный тип коллагена, его тройная спираль обычно представлена в виде гетеротримера с двумя одинаковыми $\alpha 1$ (I) и $\alpha 2$ (I)–цепями [16, 18]. Он составляет более 90% органической массы костей и является основным компонентом сухожилий, кожи, связок, роговицы, за исключением таких тканей, как гиалиновый хрящ, мозг и стекловидное тело [8, 18].

Коллаген II типа является преобладающим компонентом гиалинового хряща, но также обнаруживается в стекловидном теле, эпителии роговицы, хорде, пульпозном ядре межпозвоночных дисков и в эмбриональных эпителиально-мезенхимальных структурах [8, 19]. Тройная спираль коллагена II типа состоит из трех $\alpha 1$ (II)–цепей, образующих гомотримерную молекулу [20]. По сравнению с коллагеном I типа, цепи коллагена показывают более высокое содержание гидроксизиновых, а также глюкозильных и галактозильных остатков, которые опосредуют взаимодействие с протеогликанами [21, 22].

Коллаген III типа представляет собой гомотример, состоящий из трех $\alpha 1$ (III)–цепей, широко распространен в тканях, содержащих коллаген I типа, за исключением костной [23]. Является важным компонентом ретикулярных волокон в интерстициальной ткани легких, печени, дермы, селезенки и сосудов [23].

Коллаген V и XI типов образуется в виде гетеротримера из трех разных α -цепей ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$) [8,19] и формирует подсемейство внутри фибриллообразующего коллагена, хотя они имеют сходные биохимические свойства и функции с другими членами этой группы [24].

Коллаген V типа обычно образует гетерофибриллы с коллагенами I и III типов и способствует образованию органического костного матрикса, стромы роговицы и интерстициального матрикса мышц, печени, легких и плаценты [12,13]. Коллаген V типа может функционировать в качестве основной структуры, вокруг которой полимеризуются фибриллы коллагенов I и III типов [25].

Коллаген XI типа в основном располагается в суставном хряще с коллагеном II типа, формируя ядро гетерофибриллы [8, 25]. Примечательно, что $\alpha 3$ –цепь коллагена XI типа кодируется тем же геном, что и $\alpha 1$ –цепь типа II и отличается только степенью гликозилирования и гидроксильирования [8].

У фибрилл ассоциированному коллагену с прерывистыми тройными спиралями (коллаген FACIT) относят IX, XII, XIV, XVI, XIX, XX типы [8]. Их структура характеризуется «коллагеновыми доменами» [8, 13].

Коллаген IX типа, совместно со II типом распределяется в хряще и стекловидном теле [8]. Гетеротримерная молекула состоит из трех различных цепей ($\alpha 1$ (IX), $\alpha 2$ (IX) и $\alpha 3$ (IX)), образующих три тройные спирали [10]. Молекулы коллагена IX типа периодически располагаются вдоль поверхности коллагеновых

фибрилл I типа в антипараллельном направлении [26]. Это взаимодействие стабилизируется ковалентным производным лизина [8, 26].

Коллаген XVI типа обнаруживается в гиалиновом хряще и в коже [27]. Коллаген XII и XIV типов сходен по структуре, обе молекулы связываются или располагаются с коллагеном I типа в коже, надкостнице, сухожилиях, легких, печени, плаценте и стенке сосудов [8]. Функция этих типов, а также коллагена XIX и XX типов в организме до сих пор не изучена [29].

Коллаген VI, VII, XIII, XV, XVII, XVIII, XXIII, XXV, XXVI, XXVIII типов относят к закрепляющим фибриллы и трансмембранным.

Коллаген VI типа представляет собой гетеротример из трех различных α -цепей ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$) с короткой тройной спиралью, домены имеют протяженные глобулярные окончания [29, 30]. Это особенно заметно на третьей $\alpha 3$ -цепи, которая почти вдвое длиннее других цепей, из-за больших N- и C-концевых глобулярных доменов [29, 30, 31]. Широкие домены обеспечивают альтернативный сплайсинг и обширную посттрансляционную обработку как внутри, так и вне клетки [30, 31, 32]. Первичные фибриллы собираются внутри клетки к антипараллельным, перекрывающимся димерам, которые затем выравниваются параллельно, чтобы сформировать тетрамеры. Следующий этап – это секреция во внеклеточный матрикс: VI типа коллаген и тетрамеры объединяются в нити и образуют независимую микрофибрилярную сеть практически во всех соединительных тканях, кроме костной [31, 33, 34]. Коллаген VI типа представлен на ультраструктурном уровне в виде тонких нитей, микрофибрилл или сегментов со слабой перекрестной полосой с периодичностью 110 нм [33, 34]. Но не все тонкие нити представляют собой коллаген VI типа [33, 34, 35].

Коллаген IV, VIII, X типов относят к образующим сеть.

Коллаген типа IV является наиболее важным структурным компонентом базальных мембран, интегрирующих ламинины, нидогены и другие компоненты в видимый двумерный стабильный надмолекулярный агрегат [36, 37]. Структура коллагена IV типа характеризуется тремя доменами: N-терминал 7S домен, C-концевой глобулярный домен (NC1) и центральная тройная спиральная часть с короткими прерываниями Gly-X-Y повторов [36, 37]. Шесть субъединичных цепей были идентифицированы, как $\alpha 1$ (IV) – $\alpha 6$ (IV), объединенные в три гетеротримерные молекулы. Преобладающая форма представлена гетеротримерами $\alpha 1$ (IV), 2 $\alpha 2$ (IV), образующими у большинства эмбрионов и взрослых людей базальные мембраны [36, 37].

Коллаген X и VIII типов структурно связан с короткой цепью [38, 39]. Коллаген типа X является характерным компонентом гипертрофического хряща плода и ювенильной пластинки роста, обнаруживается в ребрах и позвонках [40]. Это гомотримерный коллаген

с большим С-терминальным и коротким N-концевым доменом, эксперименты *in vitro* указывают на его сборку в гексагональные сети [37, 38, 39]. Коллаген X типа участвует в процессе кальцификации в гипертрофической зоне, но многие авторы указывают на не полное изучение его функций в организме [39, 40, 41]. У плода коллаген X типа локализован в виде тонких нитей, а также связан со II типом [40, 42, 43].

Коллаген VIII типа очень гомологичен типу X по структуре, но имеет иное распределение и может выполнять другие функции [44, 45]. Это образующий сеть коллаген, который вырабатывается эндотелиальными клетками и собирается в виде гексагональных решеток, например, мембрана Десцемета в роговице [44, 45].

Влияние коллагена на репарацию ран можно представить следующим образом. После связывания коллагена с раной, в его коллагеновую решетку из здоровой ткани мигрируют фибробласты. Клетки, заселившие коллагеновую матрицу, начинают синтезировать собственный коллаген и другие компоненты межклеточного вещества [46, 47]. Образуется переходный матрикс, который стимулирует иммунную систему организма и активирует гранулоциты, макрофаги и фибробласты, способствует более быстрому переносу факторов роста, высвобождающихся из клеток, а также усиливает пролиферацию эпителиальных клеток [46, 47]. Распространяясь строго по коллагеновой решетке фибробласты формируют кровеносные и лимфатические сосуды, нервные волокна.

В настоящее время коллаген применяется при лечении ран мягких тканей в виде нескольких лекарственных форм.

Коллагеновые губки используются при лечении термических и механических ран, для местной доставки медикаментов (внутриклеточное введение липофильных соединений, включая ретиноевую кислоту), а также в тест-системах *in vitro*. Коллагеновые губки поглощают экссудат с сохранением климата с низкой влажностью, защищают раневую поверхность от механических повреждений и вторичной бактериальной инфекции [46,47]. Губки не травматичны, так как благодаря биодеструкции растворяются, предотвращая травматизацию образованного эпителия при снятии раневого покрытия [47, 48]. На основе коллагена получают биodeградируемые материалы, называемые «искусственной кожей», которая представляет собой, как правило, решетку из коллагена покрытую протеогликаном, которая постепенно распадается, замещаясь фиброзной тканью [11, 47, 48]. Так, применение препарата на основе коллаген-хитозанового комплекса в лечении ран мягких тканей позволяет сократить сроки эпителизации на 30%, уменьшить площадь раневых дефектов при незаживающих ранах, ускорить полное закрытие раны на 27,5% [49]. Применение препарата нативного коллагена в лечении ран мягких тканей

увеличивает скорость заживления в 2 раза, способствует сокращению площади раневой поверхности на 23% [50]. Применение препарата нативного коллагена в лечении хронических ран мягких тканей приводит к уменьшению площади раневой поверхности на 14% на 20 сутки и на 29% на 40 сутки [48, 50].

Коллагеновые гели могут использоваться для проведения инъекций, наиболее легкодоступными формами которых являются: суспензии коллагеновых волокон и нефибриллярные вязкие растворы в водных средах [50, 51, 52]. Гель более длительное время, чем жидкие составы, остается на месте, обеспечивая устойчивую доставку лекарственных средств [50, 51, 52]. Так, использование продуктов распада коллагена на основе кисломолочного комплекса ускоряет отторжение струпа и формирование многослойного плоского эпителия быстрее на 59%, полное заживление ран с восстановлением волосяных фолликулов и сальных желез – на 65%, увеличивает толщину эпидермиса на 56%, количество волосяных фолликулов на 26% [52].

Коллаген так же может быть реализован в виде коллагенового шита, который был разработан для применения при повреждениях роговицы [48, 50, 51, 52]. Коллаген защищает заживляющий эпителий, ускоряет репарацию и служит резервуаром для лекарственных препаратов, увеличивая время их воздействия [47, 52].

Так же существуют гранулы из коллагена, которые были разработаны для различных соединений [50]. Размер гранул достаточно мал, что позволяет осуществлять их инъекционное введение, и достаточно большой, чтобы включить в них препараты со значительным молекулярным весом, такие как интерферон, интерлейкин-2, миноциклин и лизоцим [46, 49, 52]. Однократная подкожная инъекция гранул вызывает длительное удержание интерлейкина-2 и снижает его максимальную концентрацию в сыворотке [51, 52].

Заключение

Использование коллагена является перспективным при разработке новых лекарственных средств, учитывая его низкую антигенность, отсутствие токсических и канцерогенных эффектов, способность стимулировать репарацию, влиять на резорбцию и полупроницаемость мембран, образовывать комплексы с биологически активными веществами и его гемостатические свойства. Однако на данный момент в клинической практике широко используются только I, II и III, из 28 типов коллагена. Для более широкого раскрытия его клинического потенциала необходимо доскональное изучение всех типов коллагена и их роли на разных этапах репарации мягких тканей.

Дополнительная информация

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

1. Даценко Б.М. Теория и практика местного лечения гнойных ран. М.: Здоровье. 2005.
2. Стручков В.И. Хирургическая инфекция. Руководство для врачей. М.: Медицина. 1991; 560.
3. Митин В.А. Пластические и реконструктивные операции в гнойной хирургии. М.: Хирургия. 2000; 300.
4. Бордаков В.Н. Рана. Раневой процесс. Принципы лечения ран. М.: БГМУ. 2014; 31.
5. Белова С.В., Бабушкина И.В., Гладкова Е.В., Мамонова И.А. Возможность репарации мягких тканей в условиях экспериментальной гнойной раны. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2016; 79: 7: 35-38.
6. Обыденко В.И., Баранчугова Л.М. Влияние продуктов растворения коллагена на основе кисломолочного комплекса на активность тучноклеточного компонента в процессе заживления ран. *Морфология*. 2019; 155: 2: 219.
7. Гельфанд Б.Г. Хирургические инфекции. СПб.: Питер. 2003; 864.
8. K von der Mark. Structure, biosynthesis and gene regulation of collagens in cartilage and bone, Dynamics of Bone and Cartilage Metabolism, Academic Press, Orlando. 1999; 3 – 29.
9. Шуккина Е.В. Натуральная фармакология и косметология. М.: Медицина. 2005; 35.
10. Bruckner P, Van der Rest. Structure and function of cartilage collagens. *Microsc. Res. Tech.* 1994; 378 – 384.
11. Иванова Л.А. Коллаген в технологии лекарственных форм. М.: Медицина. 2001; 112.
12. Birk DE, Fitch JM, Babiarz JP, Linsenmayer TF. Collagen type I and type V are present in the same fibril in the avian corneal stroma. *J. Cell Biol.* 1988; 999 – 1008.
13. Myllyharju J, Kivirikko KI. Collagens and collagen-related diseases. *Ann. Med.* 2001; 7 – 21.
14. Sato K, Yomogida K, Wada T. Type XXVI collagen, a new member of the collagen family, is specifically expressed in the testis and ovary. *J. Biol. Chem.* 2002; 37678 – 37684.
15. Bruckner P. Structure and function of cartilage collagens. *Microsc. Res. Tech.* 1994; 378 – 384.
16. Глуткин А.В. Использование нативного коллагена i типа в лечении ожоговых ран у детей. *Хирургия Беларуси*. 2018; 186-189.
17. Fleischmajer R. Dermal collagen fibrils are hybrids of type I and type III collagen molecules. *J. Struct. Biol.* 1990; 162 – 169.
18. Ryan MC, Sandell LJ. Differential expression of a cysteine-rich domain in the amino-terminal propeptide of type II (cartilage) procollagen by alternative splicing of mRNA. *J. Biol. Chem.* 2007; 10334 – 10339.
19. Sandell LJ, Morris NP. Alternatively spliced type II procollagen mRNAs define distinct populations of cells during vertebral development: differential expression of the amino-propeptide. *J. Cell Biol.* 2001; 1307 – 1319.
20. Gelse K. Osteophyte development—molecular characterization of differentiation stages. *Osteoarthritis. Cartil.* 2003; 141 – 148.
21. Jabar NA. Extraction of collagen from fish waste and determination of its physico-chemical characteristics. 2011.
22. Aigner T. Cell differentiation and matrix gene expression in mesenchymal chondrosarcomas. *Am. J. Pathol.* 2000; 1327 – 1335.
23. Rossert J, de Crombrughe B. Type I collagen: structure, synthesis and regulation. Principles in Bone Biology, Academic Press, Orlando. 2002; 189 – 210.
24. Bos KJ, Holmes DF. Axial structure of the heterotypic collagen fibrils of vitreous humour and cartilage. *J. Mol. Biol.* 2001; 1011 – 1022.
25. Fessler LI, Brosh S. Tyrosine sulfation in precursors of collagen V. *J. Biol. Chem.* 2006; 5034 – 5040.
26. Wu JJ, Eyre DR. Structural analysis of cross-linking domains in cartilage type XI collagen. *J. Biol. Chem.* 2015; 18865 – 18870.
27. Обыденко В.И., Баранчугова Л.М., Русаева Н.С. Регенерация экспериментальных полнослойных плоскостных ран кожи крыс при использовании продуктов растворения коллагена. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2015; 5: 5: 649-651.
28. Koch M, Foley JE, Hahn R. Alpha 1(XX) collagen, a new member of the collagen subfamily, fibril-associated collagens with interrupted triple helices. *J. Biol. Chem.* 2001; 23120 – 23126.
29. Aigner T, Hambach L. The C5 domain of Col6A3 is cleaved off from the Col6 fibrils immediately after secretion. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012; 743 – 748.
30. Сакс А.А. Гистохимические особенности регенерации в огнестрельных ранах при последовательном применении раневой абсорбирующей повязки на основе наногрфита и коллагена. В сборнике: технологические инновации в травматологии, ортопедии и нейрохирургии: интеграция науки и практики. 2019; 249-252.
31. Кананыхина Е.Ю., Шмакова Т.В., Большакова Г.Б., Русанов Ф.С., Ельчанинов А.В., Никитина М.П., Лохонина А.В., Макаров А.В., Фатхудинов Т.Х. Экспрессия металлопротеиназ и коллагенов I и IV типов при заживлении кожной раны на животe и спине крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019; 168:12:778-782.

References

1. Datsenko BM. Teoriya i praktika mestnogo lecheniya gnoinykh ran. M.: Zdorov'e. 2005.(in Russ.)
2. Struchkov VI Khirurgicheskaya infektsiya. Rukovodstvo dlya vrachei. M.: Meditsina. 1991; 560. (in Russ.)
3. Mitin VA Plasticheskie i rekonstruktivnye operatsii v gnoinoi khirurgii. M.: Khirurgiya. 2000; 300. (in Russ.)
4. Bordakov VN. Rana. Ranevoi protsess. Printsipy lecheniya ran. M.: BGMU. 2014; 31. (in Russ.)
5. Belova SV, Babushkina IV, Gladkova EV, Mamonova IA. Possibility of soft tissue repair in an experimental purulent wound. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2016; 79: 7: 35-38. (in Russ.)
6. Obydenko VI, Baranchugova LM. Effect of collagen dissolution products based on the fermented milk complex on the activity of the mast cell component in the process of wound healing. *Morfologiya*. 2019; 155: 2: 219. (in Russ.)
7. Gel'fand B.G Khirurgicheskie infektsii. SPB.: Piter. 2003; 864. (in Russ.)
8. K von der Mark. Structure, biosynthesis and gene regulation of collagens in cartilage and bone, Dynamics of Bone and Cartilage Metabolism, Academic Press, Orlando. 1999; 3 – 29.
9. Shchukina EV. Natural'naya farmakologiya i kosmetologiya. M.: Meditsina. 2005; 35.(in Russ.)
10. Bruckner P, Van der Rest. Structure and function of cartilage collagens. *Microsc. Res. Tech.* 1994; 378 – 384.
11. Ivanova LA Kollagen v tekhnologii lekarstvennykh form. M.: Meditsina. 2001; 112. (in Russ.)
12. Birk DE, Fitch JM, Babiarz JP, Linsenmayer TF. Collagen type I and type V are present in the same fibril in the avian corneal stroma. *J. Cell Biol.* 1988; 999 – 1008.
13. Myllyharju J, Kivirikko KI. Collagens and collagen-related diseases. *Ann. Med.* 2001; 7 – 21.
14. Sato K, Yomogida K, Wada T. Type XXVI collagen, a new member of the collagen family, is specifically expressed in the testis and ovary. *J. Biol. Chem.* 2002; 37678 – 37684.
15. Bruckner P. Structure and function of cartilage collagens. *Microsc. Res. Tech.* 1994; 378 – 384.
16. Glutkin AV. Use of native type i collagen in the treatment of burn wounds in children. *Khirurgiya Belarusi*. 2018; 186-189. (in Russ.)
17. Fleischmajer R. Dermal collagen fibrils are hybrids of type I and type III collagen molecules. *J. Struct. Biol.* 1990; 162 – 169.
18. Ryan MC, Sandell LJ. Differential expression of a cysteine-rich domain in the amino-terminal propeptide of type II (cartilage) procollagen by alternative splicing of mRNA. *J. Biol. Chem.* 2007; 10334 – 10339.
19. Sandell LJ, Morris NP. Alternatively spliced type II procollagen mRNAs define distinct populations of cells during vertebral development: differential expression of the amino-propeptide. *J. Cell Biol.* 2001; 1307 – 1319.
20. Gelse K. Osteophyte development—molecular characterization of differentiation stages. *Osteoarthritis. Cartil.* 2003; 141 – 148.
21. Jabar NA. Extraction of collagen from fish waste and determination of its physico-chemical characteristics. 2011.
22. Aigner T. Cell differentiation and matrix gene expression in mesenchymal chondrosarcomas. *Am. J. Pathol.* 2000; 1327 – 1335.
23. Rossert J, de Crombrughe B. Type I collagen: structure, synthesis and regulation. Principles in Bone Biology, Academic Press, Orlando. 2002; 189 – 210.
24. Bos KJ, Holmes DF. Axial structure of the heterotypic collagen fibrils of vitreous humour and cartilage. *J. Mol. Biol.* 2001; 1011 – 1022.
25. Fessler LI, Brosh S. Tyrosine sulfation in precursors of collagen V. *J. Biol. Chem.* 2006; 5034 – 5040.
26. Wu JJ, Eyre DR. Structural analysis of cross-linking domains in cartilage type XI collagen. *J. Biol. Chem.* 2015; 18865 – 18870.
27. Obydenko VI, Baranchugova LM, Rusaeva NS. Regeneration of full-thickness planar experimental skin wounds in rats using the products of dissolution of collagen. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsii*. 2015; 5: 5: 649-651. (in Russ.)
28. Koch M, Foley JE, Hahn R. Alpha 1(XX) collagen, a new member of the collagen subfamily, fibril-associated collagens with interrupted triple helices. *J. Biol. Chem.* 2001; 23120 – 23126.
29. Aigner T, Hambach L. The C5 domain of Col6A3 is cleaved off from the Col6 fibrils immediately after secretion. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012; 743 – 748.
30. Saks AA. Gistokhimicheskie osobennosti regeneratsii v ognestrel'nykh ranakh pri posledovatel'nom primenenii ranевой abсорbiryushehei povyazki na основе nanografita i kollagena. V sbornike: tekhnologicheskie innovatsii v travmatologii, ortopedii i neirokhirurgii: integratsiya nauki i praktiki. 2019; 249-252.
31. Kananykhina EYu, Shmakova TV, Bol'shakova GB, Rusanov FS, El'chaninov AV, Nikitina MP, Lokhonina AV, Makarov AV, Fatkhudinov TKh. Expression of metalloproteinases and collagens of types I and IV during skin wound healing on the stomach and back of rats. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2019; 168:12:778-782.

32. Timpl R. Microfibrillar collagen type VI. Extracellular Matrix Assembly and Structure, Academic Press, Orlando. 2004; 207 – 242.
33. Bruns RR, Press W. Type VI collagen in extracellular, 100-nm periodic filaments and fibrils: identification by immunoelectron microscopy. *J. Cell Biol.* 2006; 393 – 404.
34. Ronzie' re MC, Ricard-blum S. Comparative analysis of collagens solubilized from human foetal, and normal and osteoarthritic adult articular cartilage, with emphasis on type VI collagen. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 222 – 230.
35. Poole CA. Morphology of the pericellular capsule in articular cartilage revealed by hyaluronidase digestion. *J. Ultrastruct. Res.* 2015; 13 – 23.
36. Hudson BG, Reeders ST, Tryggvason K. Type IV collagen: structure, gene organization, and role in human diseases. Molecular basis of Goodpasture and Alport syndromes and diffuse leiomyomatosis. *J. Biol. Chem.* 1993; 26033 – 26036.
37. Borza DB, Bondar O. The NC1 domain of collagen IV encodes a novel network composed of the alpha 1, alpha 2, alpha 5, and alpha 6 chains in smooth muscle basement membranes. *J. Biol. Chem.* 2001; 28532 – 28540.
38. Bruns RR, Press W. Type VI collagen in extracellular, 100-nm periodic filaments and fibrils: identification by immunoelectron microscopy. *J. Cell Biol.* 2006; 393 – 404.
39. Чурсин В.И. Свойства биополимерных композиций на основе продуктов гидролиза коллагена и полисахаридов. *Журнал прикладной химии.* 2008; 81: 5: 821-824.
40. Kuhn K. The collagen family-variations in the molecular and supermolecular structure. *Rheumatology.* 1986; 29 – 69.
41. Alini M, Carey DE. Cellular and matrix changes before and at the time of calcification in the growth plate studied in vitro: arrest of type X collagen synthesis and net loss of collagen when calcification is initiated. *J. Bone Miner. Res.* 1994; 1077 – 1087.
42. Walker GD, Fischer M. Expression of type-X collagen in osteoarthritis. *J. Orthop. Res.* 1995; 4 – 12.
43. Arias JL, Fernandez MS, Dennis JE. Collagens of the chicken eggshell membranes. *Connect. Tissue Res.* 2011; 37 – 45.
44. Петрова Г.П., Петрусевич Ю.М., Бойко А.В., Тен Д.И., Гаркуша Е., Перфильева И.А., Щеславский В.И., Яковлев В.В. Особенности межмолекулярного взаимодействия и динамики молекул коллагена в водных растворах. *Вестник Московского университета.* 2006; 2:41-44.
45. Yamaguchi N. The alpha 1 (VIII) collagen gene is homologous to the alpha 1 (X) collagen gene and contains a large exon encoding the entire triple helical and carboxyl-terminal non-triple helical domains of the alpha 1 (VIII) polypeptide. *J. Biol. Chem.* 2011; 4508 – 4513.
46. Nair R, Sevukarajan M, Mohammed T, Badivaddin CK, Kumar A. Collagen based drug delivery systems: A Review. *J Innov Trends Pharm Sci.* 2010;304.
47. Doillon CJ, Silver FH. Collagen based wound dressing effects of Hyaluronic acid and fibronectin on wound healing. *Biomaterials.* 2016;8.
48. Кривошеков Е.П., Ельшин Е.Б., Романов В.Е., Аляпышев Г.С., Агаджанова К.В. Эффективность патогенетического комплексного подхода к лечению осложненных синдрома диабетической стопы. *Colloquium-journal.* 2020; 10-3 (62): 10-17.
49. Сачков А.В., Боровкова Н.В., Пидченко Н.Е., Миронов А.С., Спиридонова Т.Г., Жиркова Е.А., Светлов К.В., Мигунов М.А., Медведев А.О. Применение повязок на основе лиофилизированного человеческого коллагена I типа для лечения донорских ран в комбустиологии. *Гены и Клетки.* 2019; 14: 207-208.
50. Фрончек Э.В., Григорьян А.Ю., Блатун Л.А. Инновационные биологические активные ранозаживляющие и кровоостанавливающие средства на основе хитозана и коллагена: этапы разработки и медико-технические характеристики. *Раны и раневые инфекции.* 2018; 5: 4: 14-21.
51. Жуйкова А.В. Возможности применения препаратов нативного коллагена в лечении хронических ран. *Медицина и здравоохранение.* 2018; 57.
52. Обыденко В.И. Регенерация экспериментальных послыонных плоскостных ран кожи крыс при использовании продуктов растворения коллагена. *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2015; 5: 5: 649–651.
32. Timpl R. Microfibrillar collagen type VI. Extracellular Matrix Assembly and Structure, Academic Press, Orlando. 2004; 207 – 242.
33. Bruns RR, Press W. Type VI collagen in extracellular, 100-nm periodic filaments and fibrils: identification by immunoelectron microscopy. *J. Cell Biol.* 2006; 393 – 404.
34. Ronzie' re MC, Ricard-blum S. Comparative analysis of collagens solubilized from human foetal, and normal and osteoarthritic adult articular cartilage, with emphasis on type VI collagen. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 222 – 230.
35. Poole CA. Morphology of the pericellular capsule in articular cartilage revealed by hyaluronidase digestion. *J. Ultrastruct. Res.* 2015; 13 – 23.
36. Hudson BG, Reeders ST, Tryggvason K. Type IV collagen: structure, gene organization, and role in human diseases. Molecular basis of Goodpasture and Alport syndromes and diffuse leiomyomatosis. *J. Biol. Chem.* 1993; 26033 – 26036.
37. Borza DB, Bondar O. The NC1 domain of collagen IV encodes a novel network composed of the alpha 1, alpha 2, alpha 5, and alpha 6 chains in smooth muscle basement membranes. *J. Biol. Chem.* 2001; 28532 – 28540.
38. Bruns RR, Press W. Type VI collagen in extracellular, 100-nm periodic filaments and fibrils: identification by immunoelectron microscopy. *J. Cell Biol.* 2006; 393 – 404.
39. Chursin VI. Properties of biopolymer compositions based on products of hydrolysis of collagen and polysaccharides. *Zhurnal prikladnoi khimii.* 2008; 81: 5: 821-824. (in Russ.)
40. Kuhn K. The collagen family-variations in the molecular and supermolecular structure. *Rheumatology.* 1986; 29 – 69.
41. Alini M, Carey DE. Cellular and matrix changes before and at the time of calcification in the growth plate studied in vitro: arrest of type X collagen synthesis and net loss of collagen when calcification is initiated. *J. Bone Miner. Res.* 1994; 1077 – 1087.
42. Walker GD, Fischer M. Expression of type-X collagen in osteoarthritis. *J. Orthop. Res.* 1995; 4 – 12.
43. Arias JL, Fernandez MS, Dennis JE. Collagens of the chicken eggshell membranes. *Connect. Tissue Res.* 2011; 37 – 45.
44. Petrova GP, Petrusevich YuM, Boiko AV, Ten DI, Garkusha E, Perfil'eva IA, Shcheslavskii VI, Yakovlev VV. Features of intermolecular interaction and dynamics of collagen molecules in aqueous solutions. *Vestnik Moskovskogo universiteta.* 2006; 2:41-44.
45. Yamaguchi N. The alpha 1 (VIII) collagen gene is homologous to the alpha 1 (X) collagen gene and contains a large exon encoding the entire triple helical and carboxyl-terminal non-triple helical domains of the alpha 1 (VIII) polypeptide. *J. Biol. Chem.* 2011; 4508 – 4513.
46. Nair R, Sevukarajan M, Mohammed T, Badivaddin CK, Kumar A. Collagen based drug delivery systems: A Review. *J Innov Trends Pharm Sci.* 2010;304.
47. Doillon CJ, Silver FH. Collagen based wound dressing effects of Hyaluronic acid and fibronectin on wound healing. *Biomaterials.* 2016;8.
48. Krivoshechekov EP, El'shin EB, Romanov VE, Alyapyshev GS, Agadzhanova KV. Effectiveness of pathogenetic complex approach to treatment of diabetic foot syndrome complications. *Colloquium-journal.* 2020; 10-3 (62): 10-17. (in Russ.)
49. Sachkov AV, Borovkova NV, Pidchenko NE, Mironov AS, Spiridonova TG, Zhirkova EA, Svetlov KV, Migunov MA, Medvedev AO. Application of bandages based on lyophilized human collagen type I for the treatment of donor wounds in kombustiology. *Geny i Kletki.* 2019; 14: 207-208. (in Russ.)
50. Fronchek EV, Grigor'yan AYU, Blatun LA. Innovative biologically active wound healing and hemostatic agents based on chitosan and collagen: development stages and medical and technical characteristics. *Rany i ranevye infektsii.* 2018; 5: 4: 14-21. (in Russ.)
51. Zhuikova AV. Possibilities of using native collagen preparations in the treatment of chronic wounds. *Meditcina i zdravookhranenie.* 2018; 57. (in Russ.)
52. Obydenko VI. Regeneration of experimental layer-by-layer planar wounds of rat skin when using collagen dissolution products. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsii.* 2015; 5: 5: 649–651. (in Russ.)

Информация об авторах

1. Остроушко Антон Петрович - к.м.н., доцент кафедры общей хирургии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н.Бурденко, e-mail: antonostroushko@yandex.ru
2. Андреев Александр Алексеевич - д.м.н., проф. кафедры общей хирургии, заместитель директора НИИ хирургической инфекции по научной работе Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н.Бурденко, e-mail: sugery@mail.ru
3. Лаптијева Анастасия Юрьевна – аспирант кафедры общей хирургии Воронежского государственного медицинского университета им.

Information about the Authors

1. Anton Petrovich Ostroushko – Ph.D., associate Professor of the Department of General Surgery, N. N. Burdenko Voronezh state medical University, e-mail: antonostroushko@yandex.ru
2. Alexander Alekseevich Andreev - M.D., Professor of the Department of General Surgery, Deputy Director of the Institute of Surgical Infections for Research of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, e-mail: sugery@mail.ru
3. Anastasiya Yurievna Laptiyova - graduate student of the Department of General Surgery, N. N. Burdenko Voronezh state medical University,

- Н.Н.Бурденко, e-mail: laptievaa@mail.ru
4. Глухов Александр Анатольевич - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н.Бурденко, e-mail: glukhov-vrn@yandex.ru
- e-mail: laptievaa@mail.ru
4. Alexander Anatolievich Glukhov - M.D., Professor, head of the Department of General Surgery of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, e-mail: glukhov-vrn@yandex.ru

Цитировать:

Остроушко А.П., Андреев А.А., Лаптиёва А.Ю., Глухов А.А. Коллаген и его применение при лечении ран. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2021; 14: 1: 85-90. DOI: 10.18499/2070-478X-2021-14-1-85-90.

To cite this article:

Ostroushko A.P., Andreev A.A., Laptiyova A.Yu., Glukhov A.A. Collagen and Use its in the Treatment of Wounds. Journal of experimental and clinical surgery 2021; 14: 1: 85-90. DOI: 10.18499/2070-478X-2021-14-1-85-90.