

Долгих А.В., Нетронина О.В., Маслак А.С., Абраимова О.Е.
Днепропетровская медицинская академия, Днепр, Украина

Dolhikh H., Netronina O., Maslak H., Abraimova O.
Dnipropetrovsk Medical Academy, Dnipro, Ukraine

Генетически детерминированные особенности влияния молекулярной структуры отдельных изоформ фибронектина на патогенетически значимые процессы метаболизма в организме (обзор литературы)

Genetically determined features of influence of molecular structure of separate isoforms of fibronectin on pathogenetically significant metabolic processes in the body (literature review)

Резюме

Фибронектин – высокомолекулярный гликопротеин, широко распространенный в органах и тканях человека, участвующий в широком спектре биохимических процессов, а также вовлеченный в механизмы регулирования клеточного поведения, особенно в поврежденной ткани. В статье рассмотрены особенности строения фибронектина, связанные с характером модульной структуры и возможностью альтернативного сплайсинга мРНК; проанализированы его функциональные свойства, зависящие от существования различных центров узнавания макромолекул и клеток. Описаны формы зрелого фибронектина, проанализированы изоформы клеточного фибронектина, связанные с присутствием доменов EIIIA и EIIIB. Рассмотрена роль этих доменов при воспалительных процессах, заживлении ран, в процессах реконструкции сосудов, при онкогенезе. Описаны особенности N- и O-гликозилирования плазменной и клеточной форм фибронектина, возможность расщепления с появлением низкомолекулярных фрагментов со специфическими свойствами. Проанализирована роль фибронектина в процессе эпителиально-мезенхимальной трансформации клеток.

Ключевые слова: фибронектин, структурные особенности фибронектина, функциональные свойства фибронектина, гликозилирование фибронектина, фибронектин-матриксные взаимодействия, фрагменты фибронектина.

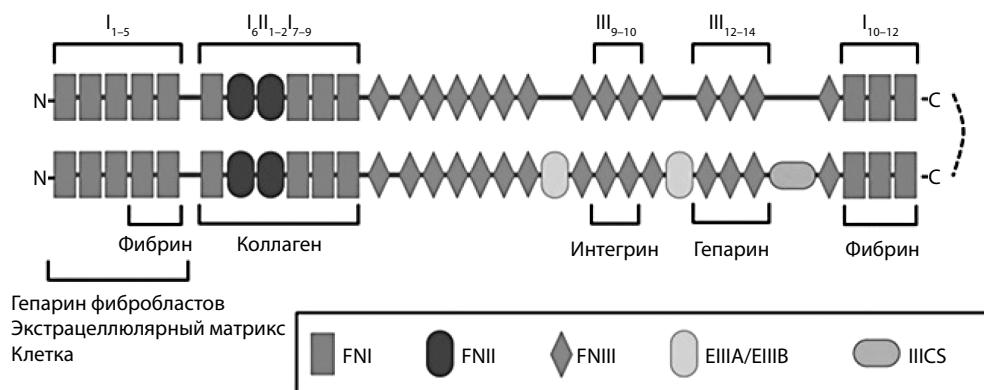
Abstract

Fibronectin is a high molecular weight glycoprotein, which is widely distributed in various tissues and organs of the body. It participates in a wide range of biochemical processes; it is involved in the

regulation of cellular behavior, especially in the damaged tissue and pathological conditions. In the article, there are discussed the features of the structure of fibronectin associated with the presence of the modular structure and the possibility of alternative splicing of mRNA of this high molecular glycoprotein. Functional properties of fibronectin are analyzed because of existence of different recognition centers for various macromolecules, proteins and cells. The forms of mature fibronectin are described, the isoforms of cellular fibronectin associated with the presence of EIIIA and EIIB domains are analyzed. The role and content of these domains in inflammatory processes, wound healing, the processes of vascular reconstruction, ontogenesis, and development of fibrous disease are examined. The features of N- and O-glycosylation of plasma and cellular forms of fibronectin are described, as well as the possibility of splitting with appearance of low-molecular fragments with specific properties. The role of fibronectin in the process of epithelial-mesenchymal transformation of cells was analyzed.

Keywords: fibronectin, structural features of fibronectin, functional properties of fibronectin, glycosylation of fibronectin, fibronectin-matrix interaction, fragments of fibronectin.

Фибронектин (ФН) – высокомолекулярный гликопротеин, полипептидная цепь которого включает около 2500 аминокислот. Возникновение ФН в процессе эволюционного развития соотносится с возникновением организмов с эндотелиальной клеточной сосудистой системой [1]. Молекула состоит из двух субъединиц размером 220–250 кДа, которые стабилизированы двумя дисульфидными связями возле их карбоксильных концов, образуя димер (рисунок), или мультимер.



Схематическое изображение многодоменной архитектуры клеточного фибронектина

Примечание: гетеродимер фибронектина состоит из повторов ФН: тип I (FN-I), тип II (FN-II) и тип III (FN-III). Нижняя цепь содержит варианты сплайсинга, которые могут включать два альтернативно сплайсированных домена FN-III (EIIIA/EIIB) и сменный соединительный сегмент IIICS или V-регион [2].

Структурные особенности фибронектина

Субъединицы ФН состоят из комбинированных гомологически повторяемых модулей трех разных типов – I, II и III, которые являются составными частями как одной аминокислотной цепи, так и отдельных «гибких» последовательностей аминокислот. Доказано, что в гене фибронектина можно выделить три общих типа гомологических единиц или модулей, которые определенным образом повторяются: тип I, II и III. Каждый модуль гомологичного типа I и II кодируется отдельным экзонном, тогда как тип III требует участия двух экзонов и имеет возможность альтернативного сплайсинга, что приводит к экспрессии разных типов ФН [3]. Известно несколько разновидностей модулей типа III, что является результатом альтернативного сплайсинга мРНК и включает дополнительные домены: А между 11FN-III и 12FN-III, В между 7FN-III и 8FN-III. Кроме этого, альтернативный сплайсинг приводит к 5 различным последовательностям в диапазоне от 0 до 120 аминокислот, которые включают в себя соединительные сегменты III^{CS} или V-регион и находятся между 14FN-III и 15FN-III. Таким образом, общее количество разнообразных изоформ ФН у людей достигает 20. К настоящему времени функциональные особенности всех изоформ этого гликопротеина остаются до конца не установленными. Известно, что мутации в конститутивных экзонах или нарушение регулирования альтернативно сплайсированных доменов гена ФН могут иметь не летальные патологические последствия [4].

Общее количество модулей каждой субъединицы ФН от 29 до 31, из них: 12 типа I, 2 типа II и 15–17 типа III (15 конститутивно выраженных, два альтернативно сплайсированных EIIIA и EIIB и область V), причем модули III типа вместе составляют приблизительно 90% последовательностей ФН. Типы I, II и III состоят соответственно из 40–45, 60–65 и около 90 аминокислотных остатков. Все типы модулей имеют хорошо организованную, свойственную каждому из них вторичную и третичную структуры, что показано по результатам исследований методами ядерного магнитного резонанса и кристаллографии. Для плазменного ФН определено несколько конкретных межмодульных взаимодействий, что, вероятно, поддерживает компактную четвертичную структуру, которая нарушается в ответ на связывание фибронектина с поверхностью клеток [5]. В каждом модуле FN-I и FN-II стабилизации сложенной структуры способствуют внутримолекулярные дисульфидные связи. Причем модули FN-I находятся как в аминоконцевой, так и в карбоксиконцевой областях белка; а тип FN-II представлен только двумя модулями в аминоконцевом сегменте. В средней части молекулы находится белок модулей FN-III, которые составляют значительную часть фибронектина. Каждый повтор типа III состоит из 7 бета-цепей, которые перекрываются так: верхний лист содержит 4 антипараллельные бета-цепи, а нижний лист – трехцепочечный. Стабилизация FN-III структур, в отличие от FN-I и FN-II, происходит исключительно через гидрофобные взаимодействия в середине модуля. Поскольку считается, что дисульфидные связи обеспечивают жесткость структуры, их отсутствие в структурных областях FN-III определяет пластичность во время деформации, что является важным для определения механических свойств фибриллярной матрицы [6]. Плотную упаковку с помощью водородных

связей структуру домена FN-III размером в 4 нм незначительным усилием можно «выпрямить», обеспечив растяжение домена до 29 нм. Однако после прекращения внешнего воздействия происходит спонтанное возвращение в исходную компактную форму. Способность FN-III к этим обратным изменениям делает молекулу ФН подобной эластину. К группе повторных последовательностей типа III относятся также пары EIIIB и EIIIA (EDB и EDA) [7].

Функциональные свойства фибронектина

ФН обладает чрезвычайно широким спектром функциональной активности. Распространенность фибронектина в различных тканях и жидкостях организма делает его вовлеченным во многие фундаментальные биологические процессы. Одним из важнейших свойств фибронектина является разнообразие центров узнавания других макромолекул, а анализ фрагментов фибронектина, полученных путем протеолиза, свидетельствует о существовании различных взаимодействующих сайтов вдоль всей молекулы ФН. Фибронектин связывается с белками экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), включая коллаген I типа, тенасцин, фибрин, тромбоспондин, и играет центральную роль в организации структуры ЭЦМ [8].

Большой вклад в формирование ЭЦМ вносят модули FN-I, они имеют значительное количество остатков цистеина, которые способствуют образованию дисульфидных связей. Часть из них соединяет достаточно отдаленные друг от друга радикалы цистеина, заставляя укладку между ними участка полипептидной цепи сгибаться в виде петли, где находятся детерминанты, которые обладают высоким сродством к некоторым структурам. Благодаря этому 5 N-концевых доменов FN-I образуют центр электростатического связывания гепаринсульфата, место сорбции фибрина и ряда других белков. Удаление любого из этих модулей предотвращает включение фибронектина в ЭЦМ.

ФН содержит два основных сайта связывания фибрина: основной находится в N-концевом домене, дополнительный – в C-домене. Оба сайта формируются типом FN-I. Взаимодействие ФН с фибрином считается очень важным для адгезии и миграции клеток в сгустки фибрина и имеет место при условии макрофагального клиренса циркулирующего фибрина после травмы или при воспалении. В аминоконцевом домене фибронектина есть также сайт связывания с тромбоспондином, который присутствует в тканевых матрицах и принимает участие в агрегации тромбоцитов. Известно, что полимеризация фибронектина может влиять на антиангиогенные свойства тромбоспондина-1 путем регулирования количества и локализации его во внеклеточной матрице [9].

ФН содержит также два основных домена, которые связывают гепарин, протеогликаны, гепаринсульфаты и сфинголипиды. Самый главный сайт связывания гепарина находится на C-концевой части (гепарин II), менее значимый – на N-концевом участке белка (гепарин I). Именно домен высокой аффинности к гепарину II может также связываться с широко распространенным гликозаминогликаном – хондроитин сульфатом, в то время как другой домен связывания содержит сайт, который связывает *Staphylococcus aureus*, и опосредует взаимодействие

фибронектина с бактериями. Еще один новый сайт, который связывает гликозаминогликаны, был идентифицирован в пределах V-зоны ФН. На сегодняшний день известно, что гепаринсвязывающие домены фибронектина потенцируют адгезию некоторых клеток [10].

Рядом с аминоконцевым доменом находится высокогликозилированный сайт связывания молекулы фибронектина с коллагеном. Эту связь обеспечивают два модуля FN-II. Фибронектин демонстрирует сродство к разным типам коллагенов, в частности к коллагену I типа, который находится в значительных концентрациях в матрицах поврежденной ткани. Известно, что коллагенсвязывающий домен эффективнее связывается с денатурированным коллагеном или желатином. Таким образом, взаимодействие фибронектина осуществляется с развернутой областью тройной спирали коллагена. Leikina E. и соавторы высказали предположение, что физиологическая функция домена ФН, который связывает коллаген/желатин проявляется в клиренсе денатурированных коллагеновых материалов крови и тканей [11]. Доказано, что для осаждения коллагеновых белков необходимо присутствие только полимеризованных фибрилл фибронектина, а сборка матрицы увеличивает прочность к разрыву тканевых конструкций на основании коллагена [12].

Тот же домен, который удерживает коллаген, может связываться с C1q-компонентом системы комплемента, что способствует привлечению фибронектина в процесс формирования иммунных комплексов и защитных реакций организма. На молекуле фибронектина также есть центр связывания фермента трансклутаминазы, которая катализирует реакцию соединения остатков глутамина полипептидной цепи одной белковой молекулы с остатками лизина другой, что позволяет сшивать поперечными ковалентными связями несколько молекул фибронектина [13].

В центральном районе FNIII-10 найдена петля с триаминокислотной последовательностью Arg-Gly-Asp (RGD), которая считается основным сайтом взаимодействия клетки с фибронектином, при этом в 9-м модуле типа III определена последовательность Pro-His-Ser-Arg-Asn (PHSRN), синергически усиливающая сродство клеток к RGD. Обе последовательности локализованы в области между двумя альтернативно сплайсированными доменами EIIIA и EIIIB. Показано, что включение или исключение этих дополнительных доменов может повлиять на конформацию молекулы фибронектина в целом и на регион, который определяет взаимодействие RGD и PHSRN с интегриновыми рецепторами, в частности [7].

Структурно-функциональные зависимости хорошо определены для концевых доменов фибронектина. Поскольку его центральные области более вариабельные, они включают альтернативно сплайсированные последовательности EIIIA, EIIIB и V-регион, имеют увеличенную чувствительность к действию протеаз, что усложняет возможность проведения их анализа.

Плазменный и клеточный фибронектин

Различают две формы зрелого фибронектина: нерастворимую и растворимую. Нерастворимый или клеточный ФН существует в виде

фибриллярных сеток на клеточных поверхностях и во внеклеточных зонах и служит в качестве линкера в ЭЦМ. Растворимый или плазменный ФН является дисульфидно-связанным димером. Плазменный и клеточный фибронектины имеют общую структурную организацию и иммунологическую идентичность. Молекулярная масса плазменного фибронектина ниже, чем у клеточного; он синтезируется главным образом гепатоцитами печени и в пространстве ретикуло-эндотелиальной системы, выделяется в кровь, где циркулирует в концентрации 300–400 мг/лв в растворимой, компактной, неактивной форме. Уровень плазменного ФН увеличивается после травм, которые приводят к нарушению сосудистой ткани; после воспаления и при таких заболеваниях, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и инсульт [14]. Клеточная форма ФН синтезируется клетками многих их типов, включая фибробласты, эндотелиоциты, лейкоциты, хондроциты, синовиальные клетки и миоциты.

Хотя обе формы фибронектина кодируются одним геном, они содержат разные домены за счет альтернативного сплайсинга EIIIB и EIIIA и еще более сложного сплайсинга V или IIICS доменов.

Таким образом, количество изоформ клеточного ФН значительно. У плазменного ФН отсутствуют домены EIIIA и EIIIB и только одна его субъединица содержит V-регион, что приводит к его меньшему разнообразию. EIIIA и EIIIB домены фибронектина отвечают за процессы адгезии, миграции, дифференцировки, клеточный цикл и сигнальную трансдукцию, определяющие распространение и развитие клеток и тканей [15]. Изоформы EIIIA и EIIIB появляются в избытке во время процессов восстановления ран и регенерации тканей, присутствуют в условиях фиброза и опухолегенеза [16].

Гликозилированность фибронектина

ФН – гликопротеин, который содержит 4–9% углеводов в зависимости от источника синтеза. N- или O-гликозилированные участки находятся преимущественно в повторах типа III и коллагеносвязывающих доменах. Гликозилированность придает молекуле фибронектина дополнительный уровень структурной сложности. В каждом типе ФН определено 7 потенциальных сайтов N-гликозилирования (N430, N528, N542, N877, N1007, N1244 и N2108) и один или два O-связанных гликана, присутствующих у всех изоформ. N-гликаны N430, N528, N542, N1007 и N1244 плазменного фибронектина находятся в пределах области прикрепления к клеткам, их удаление подавляет адгезию. Считается, что N-гликаны плазменного ФН взаимодействуют с гликоконъюгатами или лектинами клеточной мембраны, что минимизирует расстояние между областью RGD и интегриновыми рецепторами на поверхности клеток, что позволяет осуществить клеточную адгезию, которая потом приводит к миграции клеток. Известно, что фибронектин без N-гликанов способен значительно угнетать миграцию клеток при заживлении ран [17].

Как и для большинства гликопротеинов, гликозилированность синтезируемого фибронектина определяется типом клетки и стадией ее развития. Основным N-гликаном клеточного и плазменного ФН является биантенный тип комплексной структуры. В клеточном ФН,

полученном из тканей плода, амниотической жидкости трансформированных клеток определяются полиантенные структуры, содержащие полилактозамины. Известно, что плазменная и клеточная формы фибронектина отличаются по наличию фукозы в их составе: этот моносахарид, прикрепленный к остатку N-ацетилглюкозамина $\alpha 1 \rightarrow 6$ -гликозидной связью, обнаружен в составе клеточного ФН, но почти отсутствует в плазменном.

В плазменном и клеточном фибронектинах наиболее распространенной формой сиаловой кислоты является N-ацетилнейраминовая кислота. Содержание сиаловой кислоты в плазменном фибронектине составляет 3,88%, в то время как клеточная форма менее сиалированная – 2,81%. Кроме этого, хорошо известно, что концевая сиаловая кислота плазменного фибронектина связана с галактозой $\alpha 2 \rightarrow 6$ связью, в то время как сиаловая кислота клеточного фибронектина $\alpha 2 \rightarrow 3$ с той же галактозой [18].

Известно, что важной функцией углеводных фрагментов является защита белка от протеолиза, а также обеспечение родства фибронектина к некоторым субстратам. Jones и соавторы при сравнении гликозилированной и негликозилированной формы фибронектина фибробластов кожи человека определили, что дегликозилированная форма имеет увеличенную афинность к желатину, улучшает клеточно-связывающую активность, но не влияет на связывание гепарина, а увеличение сродства к желатину происходит при условии отсутствия комплексных N-гликанов. Афинность фибронектина к коллагеновым структурам также может сильно отличаться в зависимости от степени и природы их гликозилированности [18].

Известно, что O-гликаны содержат сиаловые кислоты, фукозу, N-ацетилглюкозамин, галактозу и другие фрагменты. Недавние исследования показали ключевую роль O-гликозилирования в области III CS фибронектина в процессе формирования экстрацеллюлярного матрикса. Регионы V или III CS, которые находятся между доменами FN-I и FN-III, могут генерировать 5 разных вариантов: V0, V64, V89, V95 и V120. Все варианты, за исключением V0, могут быть O-гликозилированными (GalNAc $\alpha 1$ -O-Ser/Thr или Gal $\beta 1$ -3GalNAc $\alpha 1$ -O-Ser/Thr) к остатку треонина пептидной последовательности -Val-Thr-His-Pro-Gly-Tyr-, которая находится в домене, образуя онкофетальный тип фибронектина (оФН) [19].

Повышение уровня онкофетального фибронектина ведет к уменьшению количества остеобластов и замедлению образования костной ткани *in vivo*, снижению минерализации остеобластов *in vitro*. Эти эффекты не наблюдаются под воздействием плазменного фибронектина. Показано, что оФН подавляет активность остеобластов благодаря специфическому O-гликозилированию варибельной области, что приводит к снижению взаимодействия с интегриновыми рецепторами и передаче сигналов в клетку. Увеличенный уровень циркулирующего онкофетального фибронектина определен при холестатической болезни печени, а пациенты с таким диагнозом имеют увеличенный риск переломов [20].

Ассоциированный с раком онкофетальный фибронектин имеет специфическое гликозилирование треонинового остатка в C-концевом регионе молекулы. Есть данные, что увеличение экспрессии галактозаминов в этом регионе усиливает трансформационные потенциалы

эпителиальных клеток молочной железы, что может способствовать инвазивной клеточной пролиферации *in vivo* [21]. Экспрессия оФН тесно связана с развитием карциномы, поскольку при предраковых состояниях или здоровом эпителии эта изоформа отсутствует. Можно предположить, что специфическое гликозилирование ФН модифицирует сигнальные пути, связанные с контактом эпителиальных клеток с ЭЦМ и так влияет на опухолегенез [22].

Фрагменты фибронектина

Как уже отмечалось, фибронектин – классический пример белка с модульной структурой. Модули ФН имеют высокую стойкость к протеолизу, но сгруппированные в компактные функциональные домены, которые связаны между собой гибкими связями, могут быть легко отделены друг от друга в участках сцепления с образованием разных фрагментов. Недеградированный ФН обладает разными свойствами адгезии, такими как способность связывать коллаген, гепарин, протеогликаны, фибрин, иммуноглобулины, ДНК, бактерии, большинство клеток, принимает участие во многих биологических процессах клеточного распространения, заживления ран, фагоцитоза и др. Ограниченный протеолиз ФН приводит к появлению фрагментов, которые владеют одной или несколькими из этих биологических функций. Однако эти фрагменты часто имеют дополнительные биологические свойства, которые не свойственны недеградированному фибронектину [28].

Установлено, что в деградации фибронектина принимают участие разные протеиназы. Например, важная роль при многих физиологических и патологических процессах принадлежит Zn^{2+} -зависимым протеиназам, так называемым матричным металлопротеиназам (ММП). При использовании в качестве ММП термолизина определено 5 сайтов расщепления ФН. С наибольшей скоростью расщепляется фрагмент, который содержит область связывания коллагена. С меньшей и приблизительно одинаковой скоростью выделяются гепаринсвязывающие домены и фибринсвязывающий домен и, наконец, совсем незначительное расщепление происходит в домене связывания клеток в области V-региона. Причем идентичность большинства полученных фрагментов сохраняется независимо от того, из какой формы они были получены: растворимой или клеточной. Только один 43 кДа фрагмент определен при протеолизе клеточного фибронектина [29].

Установлено, что некоторые низкомолекулярные фрагменты, в отличие от нативного ФН, являются избирательно хемотоксичными для моноцитов человека. Специфические фрагменты фибронектина могут регулировать разные аспекты поведения лейкоцитов, что способствует накоплению моноцитов в местах воспаления и травм, улучшая клиренс. Данные показывают, что аминоконцевой фрагмент ФН 72 кДа и его субфрагмент 29 кДа, которые опосредуют селективный хемотаксис моноцитов, продуцируются протеиназами, присутствующими на воспалительных участках. Причем фрагмент 72 кДа активнее, чем 29 кДа, что свидетельствует о том, что и последовательность вблизи аминоконца более активна [30].

Фрагменты фибронектина могут принимать участие в регуляции роста сосудов. Например, два гепаринсвязывающих протеолитических

фрагмента фибронектина, а именно, аминоконцевой 29 кДа и карбоксиконцевой 35 кДа являются специфически мощными ингибиторами пролиферации эндотелиальных клеток сосудов *in vitro*. Причем это ингибирование обратное и зависит от концентрации. Сам нативный ФН такими свойствами не владеет [31].

Несколько фрагментов ФН были идентифицированы исследователями при артритах. ФН и фрагменты от 30 кДа до 200 кДа присутствуют в увеличенных концентрациях в воспалительных тканях и проявляют снижение аффинности к фибронектину и коллагену. Фрагменты могут индуцировать экспрессию генов металлопротеиназы или могут выступать в роли самих протеиназ. 90 кДа является плазминсвязывающим фрагментом, который гомологичен стрептокиназе. Известно, что фрагменты опосредуют хемотаксис и усиливают пролиферацию CD4⁺-лимфоцитов, а также связываются с компонентом C1q комплемента и влияют на поведение иммунных комплексов [32].

Взаимодействие фибронектина с экстрацеллюлярным матриксом

Как плазменный, так и клеточный ФН секретируются клетками в растворимой форме, которая затем полимеризуется. Растворимая или компактная форма ФН поддерживает внутримолекулярное электростатическое взаимодействие между доменами FN11-5, FNIII1-2, FNIII2-3 и FNIII12-14. Наличие плазменного ФН в компактной конформации – необходимый фактор предотвращения аномальных взаимодействий с другими макромолекулами. Известно, что ФН не полимеризуется и не образует трехмерную матрицу при отсутствии клеток.

Образование и осаждение нерастворимых фибрилл фибронектина в ЭЦМ (фибриллогенез) – жестко регулируемый клетками процесс. Он требует использования механических сил, которые генерируются клетками. Критическим моментом в этом процессе является самоассоциация ФН в агрегаты и фибриллы, которая опосредована его сайтами множественного связывания. Некоторые из этих сайтов выставлены и доступны для связывания, другие становятся доступными только после конформационных изменений [23].

Инициация сборки включает взаимодействие ФН с рецепторами клеточной поверхности – трансмембранными белками семейства интегринов, которые участвуют в связывании актинового цитоскелета с ЭЦМ. Связывание с интегринными и другими рецепторами клеточной поверхности стимулирует конформационные изменения ФН с развертыванием компактной и формированием расширенной открытой структуры [24]. Известно, что в генерации клеточного натяжения и образования временной силы тяги, которая индуцирует эти конформационные изменения, важную роль играет актиновый цитоскелет. Фибриллы ФН образуются благодаря непрерывному разворачиванию молекул ФН и образованию межмолекулярных ассоциаций с помощью сложного механизма адгезии. Считается, что при связывании ФН с интегринными рецепторами сами клетки изменяют свою форму, молекулы фибронектина растягиваются, связываются с другими вытянутыми димерами, образуя плотную сеть, которая под микроскопом имеет вид волокнистых структур, ориентированных вдоль актиновых волокон [24].

Матрица ФН влияет на организацию тканей, способствуя сборке других белков ЭЦМ. В свою очередь состав ЭЦМ и его структура значительно влияют на процесс фибрилlogenеза. Так, например, низкий уровень витронектина усиливает ФН-матриксную сборку, а потеря коллагена VI типа, наоборот, ухудшает этот процесс [25]. Известно, что отдельные 70 кДа домены ФН могут подавлять сборку фибронектиновых матриц.

Матрица фибронектина обеспечивает миграцию клеток во время раннего эмбриогенеза. Правильная матричная сборка ФН определяет организацию цитоскелета и тем самым может регулировать пролиферацию клеток. Известно, что геометрия цитоскелета играет центральную роль в активации внутриклеточных путей сигналинга, которые влияют на клеточный цикл [26].

Ремоделирование внеклеточных матриц происходит во время развития организма, заживления ран и при патологических процессах, включая атеросклероз, ишемическую травму и ангиогенез. Способность полимеризованного фибронектина действовать как «переключатель», который руководит организацией и составом адгезионных участков внеклеточной матрицы и клеток, обеспечивает клетки способами контроля событий, которые регулируют много аспектов их поведения, включая пролиферацию, миграцию и дифференциацию [27].

Роль фибронектина в заживлении ран

Известно, что во время заживления раны, фибронектин плазмы накапливается в значительном количестве и служит субстратом для ускорения репарации раны *in vivo*. Этот процесс определяет функциональную активность тромбоцитов, фибробластов и эндотелиальных клеток, по отношению к их адгезии, миграции и агрегации [33]. В остром периоде фибронектин сначала осаждается во время свертывания крови в качестве основного компонента, а потом выделяется нейтрофилами и макрофагами, собирается фибробластами и эндотелиальными клетками для образования грануляционной ткани. Накопление фибриллярных фибронектиновых структур стимулирует дальнейшее осаждение матрикса, где ФН опосредует взаимодействие между клетками и другими белками ЭЦМ и составляет основу для образования коллагеновых матриц. Клеточный ФН полимеризуется в фибриллы, размеры которых варьируют от 5 до 25 нм в диаметре. Фибриллы ФН могут растягиваться в 4 раза и проскальзывать вдоль друг друга. Подобный механизм включает взаимодействие актинового цитоскелета, рецепторов ФН и регулируется внутриклеточными сигналами [34].

Важным шагом при эффективном заживлении ран является миграция клеток к месту воспаления, которое требует динамического контроля при формировании клеточно-внеклеточных матричных взаимодействий. Действие ФН при заживлении ран облегчает миграцию макрофагов, моноцитов и иммунных клеток в поврежденную область и приводит к адгезии тромбоцитов. Фибронектин взаимодействует с интегриновыми рецепторами на поверхности клетки и активирует их, они в свою очередь мобилизуют ряд клеточных белков, которые принимают участие в соединении с актиновым цитоскелетом в середине клетки. Это инициирует образование специализированных адгезивных

органелл на основе интегринов, так называемых фокальных спаек. Зрелые фокальные спайки передают сокращение от актинового цитоскелета до фибронектина ЭЦМ, тем самым продвигая тело клетки вперед. В свою очередь разборка фокальных спаек сопровождается миоциновыми сокращениями, которые вызывают сдвиг клеток с фибронектином [35].

Есть данные, что локальное использование раствора фибронектина увеличивает скорость заживления при родовых повреждениях у лабораторных кроликов, в ранах кожи крыс. Местное использование ФН усиливает заживление ран в двенадцатиперстной кишке у крыс, стимулируя появление фибробластов в месте раны и развитие грануляционной ткани [36]. Ускорение процесса восстановления имеет место и при лечении пациентов с тяжелым периодонтитом.

Необходимо отметить важность механизмов контроля уровня синтеза фибронектина и активности его клеточных рецепторов для восстановления поврежденной ткани. Чрезмерное осаждение ЭЦМ или повышенная активность интегринов могут задерживать заживление раны и стимулировать переход клеток в середину раневого слоя в фибропролиферативное состояние. Контроль и ограничение дальнейшей сборки матрицы – основная проблема при заживлении ран.

Роль фибронектина в реконструкции сосудов

Фибронектин играет важную роль в регуляции реакции реконструкции сосудов. В исследованиях *in vitro* с использованием матрицы, обогащенной фибронектином, выделенным из клеток, было определено, что ФН является важным компонентом процессов сосудистого морфогенеза, а процесс организации сосудов реализуется только при наличии полимеризованной матрицы фибронектина. Известно, что зрелая стенка сосудов ЭЦМ – это сложный набор волокнистых белков, связанных с гликопротеинами, встроенными в гидратированное основное вещество гликозаминогликанов и протеогликанов. Большие артерии содержат коллаген, эластин, фибронектин и небольшие количества остеопонтина, тромбоспондина и тенасцина. Ремоделирование стенки сосуда происходит как адаптация к давлению и механическим травмам. В физиологическом состоянии сосуды содержат низкий уровень фибронектина, а его интегрин $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ и $\alpha\text{5}\beta\text{1}$ в гладкомышечных клетках неактивны [37]. Однако в ангиогенных сосудах ФН становится преимущественной составной эндотелиальной мембраны.

Ангиогенные сосуды в отличие от сосудов, которые покоятся, содержат альтернативно сплайсированные варианты фибронектина с дополнительными доменами EIIIA и EIIIB и V-региона. Сегмент IIIIC5 содержит как минимум 4 разных варианта: с сайтами связывания CS-1 и/или CS-5 или без них. В *in vitro* экспериментах доказано, что фибронектин, содержащий CS-1, действует как васкулярная молекула клеточной адгезии (Vascular cell adhesion protein 1) путем связывания α4 -интегринов на лейкоцитах, опосредования адгезии лейкоцитов и хемотаксиса, что косвенно влияет на ремоделирование сосудистой стенки. Известно, что при развитии сосудистой сетки во время эмбриогенеза экспрессия EIIIA и EIIIB изоформ фибронектина также значительно повышена.

ФН является также лигандом поверхностных рецепторов тромбоцитов и ковалентно сшитых с фибрином факторов коагуляции XIII. Патологическое увеличение плазменного уровня изоформы фибронектина E111A может быть важным фактором риска развития тромбоза сосудов из-за увеличенной экспозиции сайтов связывания и, соответственно, повышенного связывания с клеточными рецепторами [4].

При исследовании реконструкции сосудов *in vivo* с использованием ингибитора полимеризации фибронектина PUR4 у мышей наблюдалось уменьшение каротидной интимы сосудов и значительное снижение темпов их постепенного утолщения, выявлено резкое уменьшение инфильтрации лейкоцитов в стенку сосудов, угнетение клеточной пролиферации и уменьшение накопления фибронектина и коллагена в стенках сосудов [38].

Фибронектин при воспалительных процессах

Плазменный ФН известный как универсальный опсонин, регулирующий фагоцитарную активность в норме, стимулирует этот процесс при воспалении. Известно, что плазменный ФН способен связывать и элиминировать из организма антигены различного происхождения. Этот белок участвует в подготовке к фагоцитозу и удалению из кровяного русла продуктов фагоцитоза и иммунных комплексов.

Существенное снижение уровня фибронектина зафиксировано у пациентов с бактериальной ангиной в острый период заболевания с восстановлением контрольных значений в период реконвалесценции. Более выраженное угнетение синтеза ФН наблюдается у пациентов с сопутствующими заболеваниями.

При исследованиях содержания плазменного ФН у больных гриппом установлено снижение этого показателя. При легком течении гриппа наблюдалось незначительное снижение плазменного ФН с быстрой нормализацией в периоде угасания клинических симптомов. При тяжелом течении гриппа, осложненным бактериальной пневмонией и обострением сопутствующих хронических заболеваний, происходило значительное угнетение показателя плазменного фибронектина в острый период болезни [39].

Увеличение концентрации ФН в плазме (сыворотке) крови у детей с пиелонефритом и тубулоинтерстициальным нефритом зависит от активности иммунопатологического процесса. Причем устойчивое увеличение концентрации ФН опосредует прогрессирование этих заболеваний, коррелирует с продолжительностью болезни, функциональным состоянием почек и активностью процесса.

Таким образом, фибронектин действует в качестве белка острой фазы, поскольку его уровень в крови во время воспаления часто повышается. Это говорит о том, что ФН, кроме участия сборки ЭЦМ, имеет ряд других функций. Есть данные, что фибронектин действует как модулятор функции лейкоцитов. Лимфоциты Th1, которые после дифференциации задействованы в ликвидации патогенов, экспрессируют высокие уровни специфической изоформы фибронектина, который способен вызвать активацию макрофагов, и модулируют синтез цитокинов. Th1-клетки часто находятся на участках хронических воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит и множественный склероз [40].

Фибронектин при фиброзе

Фиброз характеризуется избыточным отложением соединительной ткани, что приводит к нарушению структуры и функций организма, и считается хронической воспалительной репаративной реакцией. Причиной возникновения фиброза может быть физическая травма и стресс, иммунологическая травма или метаболические аномалии. Фаза травмы, как правило, характеризуется накоплением макрофагов, моноцитов, эозинофилов и совпадает с высвобождением воспалительных цитокинов, что способствует секреции и накоплению ЭЦМ. При нормальных условиях эта реакция является временной и достаточной для восстановления структурной целостности поврежденных тканей. Однако в фиброзных условиях реакция сохраняется, что приводит к патологическому накоплению ЭЦМ.

Несмотря на то, что основным компонентом ЭЦМ фиброзной ткани является коллаген, ее формирование происходит при чрезмерном осаждении фибронектина. Фиброгенезом управляют фибробласты и миофибробласты, которые активно мигрируют, пролиферируют и синтезируют ЭЦМ в возбужденной ткани. При клубочковом и интерстициальном фиброзе наблюдается экспрессия всех типов ФН, а повышенный уровень изоформ E111A и E111B выявляется на отдельных участках фиброза [41].

Доказано, что изоформа E111A влияет на липоциты, экспрессию миофибробластов и стимулирует преобразование фибробластов в миофибробласты с последующей их активацией. Отсутствие же домена E111A у фибронектина предотвращает фиброз тканей [6]. На мышинной модели показано, что потеря экзона E111A фибронектина улучшает их выживаемость и защищает от сердечной дисфункции при инфаркте [42]. Установлено, что домен E111A ФН имеет непосредственную и важную роль в морфогенезе лимфатического клапана [43].

Фибронектин при онкогенезе. Эпителиально-мезенхимальная трансформация

Исследование опухолегенеза показало, что клетки карциномы погружены в микроокружение с фибробластами и белками внеклеточной матрицы, такими как фибронектин, коллаген, тенасцин, протеогликаны, гликозаминогликаны и ламинин. Сложные взаимодействия между клетками и их внешней стромой могут влиять на поведение опухолевых клеток. Фибронектин входит в состав ЭЦМ опухолевой ткани, а его фрагментация считается ранним признаком злокачественности.

Известно, что фибронектин способствует пролиферации раковых клеток, влияя на проонкогенные сигнальные пути, а также способствует распространению эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) с помощью репрессии маркеров эпителиальных клеток и индукции мезенхимального фенотипа, что приводит к усиленной миграции клеток. Кроме того, показано, что осаждение фибронектина во внеклеточной матрице поддерживает пролиферацию и ангиогенез опухолевых клеток, которые являются решающими этапами завершения метастазов. Как первичные, так и метастазирующие опухоли, выделенные из разных тканей, имеют повышенный уровень фибронектина, причем

экспрессия ФН в метастатических опухолях выше, чем в первичных. Известно, что экспрессия фибронектина в нормальных тканях головного мозга и легких намного ниже, чем в опухолях, за исключением печени, где обычно синтезируется фибронектин плазмы [44].

Результаты многочисленных клинических исследований показали, что повышение уровня экспрессии фибронектина связано с высоким риском развития рака молочной железы и неблагоприятным прогнозом. В нормальной ткани молочной железы ЭЦМ в значительной степени лишен фибронектина, ткань мягкая и эластичная. Однако увеличение уровня фибронектина наблюдается в строме доброкачественных гиперплазий и разных типов опухолей молочной железы, а опухолевая ткань имеет жесткость, которая на порядок выше нормальной ткани. Иммуногистохимические исследования показывают, что опухоли с повышенной экспрессией клеточного фибронектина имеют высокую степень метастазирования и более низкий уровень выживания таких пациентов [45].

В результате эпителиально-мезенхимального перехода клетка теряет способность формировать плотные межклеточные контакты, адгезивные свойства снижаются и появляется способность к инвазии и миграции. Процесс ЭМТ играет ключевую роль в развитии заболеваний, особенно при фиброзе, прогрессировании рака и метастазировании. Во время ЭМТ клетки теряют свою полярность, меняют морфологию, демонстрируют снижение экспрессии маркеров эпителиальных клеток, таких как E-кадгерин, и усиливают экспрессию молекул мезенхимальных клеточных маркеров, таких как фибронектин, N-кадгерин и матриксные металлопротеиназы. В сочетании эти эффекты приводят к увеличению подвижности клеток [46]. Опухолевые клетки также индуцируют изменение в фибробластах, контактирующих с ними, превращая их в миофибробласты, которые в свою очередь активируют программу эпителиально-мезенхимального перехода, в результате чего в последних начинают доминировать мезенхимальные факторы, активация которых формирует высокометастатичный фенотип клеток [47].

В литературе установлены три разных типа ЭМТ:

1. Первый тип ЭМТ регулируется и связан с эмбриональной имплантацией и формированием органов, играет ключевую роль в восстановлении тканей, предотвращает апоптоз, придает определенные свойства стволовым клеткам.
2. Второй тип ассоциирован с воспалением или фиброзом. На сегодня этот тип все чаще диагностируется при патологических состояниях у взрослых, при этом клетки фибробластов накапливаются в тканях, выделяя большую концентрацию компонентов ЭЦМ. Отложение этих компонентов подавляет функцию органа и может привести к органной недостаточности и даже к его разрушению.
3. Третий тип ЭМТ связан с прогрессированием рака и происходит в эпителиальных опухолях.

Недавно выполненные исследования эпителиально-мезенхимального перехода позволили получить новую информацию для понимания механизмов, приводящих к инвазии и метастазированию опухолевых клеток [48].

Исследования показали, что клетки эпителия могут дифференцироваться в направлении мезенхимного состояния, позволяя клеткам мигрировать и формировать новые структуры на отдаленном участке. Этот феномен происходит во время эмбрионального развития, заживления ран и активируется во время болезней. Раковые клетки способны проходить через ЭМТ, чтобы отсоединиться от первичной опухоли, мигрировать в сосудистую сеть, транспортироваться путем кровообращения и закрепиться на отдаленном участке, где могут образовывать метастазы [48].

Доказано также участие оФН в эпителиально-мезенхимальном переходе. Определено, что блокирование экспрессии оФН путем нокдауна GalNAc-Т подавляет TGF- β -индуцированный процесс ЭМТ, что свидетельствует о ключевой роли оФН в индукции ЭМТ, что, вероятно, связано с изменением передачи сигналов в клетку. Поэтому для оценки процесса ЭМТ широко используется выявление оФН, который идентифицируется антителом FDC6, реагирующим со специфичной O-гликозилированной пептидной последовательностью в домене IIICS фибронектина. Установлена связь появления этого сайта O-гликозилирования с особенностями ЭМТ: сменой от эпителиальной морфологии до фибробластичной, увеличением подвижности клеток, снижением экспрессии типичного маркера эпителиальных клеток E-кадгерина и усилением экспрессии мезенхимальных маркеров [50]. Моноклональное антитело FDC-6 взаимодействует с ФН тканей плода и опухолей, но не реагирует с плазмменным ФН, выделенным из нормальных тканей человека [49]. Поскольку структура, определенная антителом FDC-6, экспрессируемая в онкофетальном фибронектине, является полезным маркером онкогенеза, предполагается, что антитела против онкофетального фибронектина, могут быть использованы для диагностики рака человека, а также для мониторинга и лечения опухолевых процессов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Engler AJ, Chan M, Boettiger D, Schwarzbauer JE. (2009) A novel mode of cell detachment from fibrillar fibronectin matrix under shear. *J Cell Sci*, vol. 122, pp. 1647–53.
2. Hymes JP, Klaenhammer TR. (2026) Stuck in the Middle: Fibronectin-Binding Proteins in Gram-Positive Bacteria. *Review Article. Frontiers Microbiology*. Available at: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01504>
3. Lenselink EA. (2015) Role of fibronectin in normal wound healing. *Internationel Waund Journal*, vol. 12, no 3, pp. 313–316.
4. White ES, Muro AF. (2011) Fibronectin splice variants: understanding their multiple roles in health and disease using engineered mouse models. *IUBMB Life*, vol. 63, no 7, pp. 538–546.
5. Adams JC, Chiquet-Ehrismann R, Tucker RP. (2015) The evolution of tenascins and fibronectin. *Cell Adh Migr*, vol. 9, pp. 22–33.
6. Henderson B. (2011) Fibronectin: a multidomain host adhesin targeted by bacterial fibronectin-binding proteins. *FEMS Microbiology Reviews*, vol. 35, no 1, pp. 147–200.

7. Bagrov S.N., Maklakova I.A., Malyugin B.E., Verzin A.A. (2000) *Sposob poluchkeiya biosovmestimogo materiala* [The method of obtaining the biocompatible material]. Available at: ru-patent.info/21/50-54/2150956.html
8. Obberghen-Schilling VE, Tucker RP, Saupe F, Gasser I, Cseh B, Orend G. (2011) Fibronectin and tenascin-C: accomplices in vascular morphogenesis during development and tumor growth. *Int J Dev Biol.*, vol. 55, pp. 511–525.
9. Pankov R, Kenneth M., Yamada KM. (2002) Fibronectin at a glance. *Journal of Cell Science*, vol. 115, pp. 3861–3863.
10. Mostafavi-Pour Z., Askari J.A., Whittard J.D. and Humphries M.J. (2001). Identification of a novel heparin-binding site in the alternatively spliced IIIICS region of fibronectin: roles of integrins and proteoglycans in cell adhesion to fibronectin splice variants. *Matrix Biol.*, vol. 20, pp. 63–73.
11. Leikina E., Merts MV, Kuznetsova N, Leikin S. (2002) Type I collagen is thermally unstable at body temperature. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 99, pp. 1314–1318.
12. Rozario T, Dzamba B, Weber GF, Davidson LA, DeSimone DW. (2009) The physical state of fibronectin matrix differentially regulates morphogenetic movements in vivo. *Dev Biol.*, vol. 15, pp. 386–398.
13. Vavilova T.P. (2008) *Biohimiya tkanei i zhidkosti polostei rta: uchebnoe posobie* [Biochemistry of tissues and fluids of the oral cavity: tutorial]. M.: GEOTAR-Media, 208 p. (in Russian) Available at: vmede.org/sait/?page=4&id=Biohimija_tkanei_vavilova_2008&menu.
14. Mao Y, Schwarzbauer JE. (2005) Fibronectin fibrillogenesis, a cell-mediated matrix assembly process. *Matrix Biol.*, vol. 24, pp. 389–399.
15. Fukuda T, Yoshida N, Kataoka Y, Manabe R, Mizuno-Horikawa Y, Sato M, Kuriyama K, Yasui N, Sekiguchi K. (2002) Mice lacking the EDB segment of fibronectin develop normally but exhibit reduced cell growth and fibronectin matrix assembly in vitro. *Cancer Res*, vol. 62, pp. 5603–5610.
16. Csiszar A, Wiebe C, Larjava H, Häkkinen L. (2007) Distinctive molecular composition of human gingival interdental papilla. *J Periodontol*, vol. 78, pp. 304–314.
17. Hsiao CT, Cheng HW, Huang CM, Li HR, Ou MH, Huang JR, Khoo KH, Yu HW, Chen YQ, Wang YK, Chiou A, Kuo JC. (2017) Fibronectin in cell adhesion and migration via N-glycosylation. *Oncotarget*, vol. 8, pp. 70653–70668.
18. Uysal H. (2016) Role of glycosylation in biological function of fibronectins. *Veterinary medicine, animal studies*, 104 vol. 6, no 5, pp. 104–112
19. Tarp MA, Clausen H. (2008) Mucin-type O-glycosylation and its potential use in drug and vaccine development. *Biochim Biophys Acta*, vol. 1780, pp. 546–563.
20. Sens C, Altmann E, Rau K, Klemis V, Au A, Pettera S, Uebel S, Damm T, Tiwari S, Moser M, Nakchband I. (2017) An O-Glycosylation of Fibronectin Mediates Hepatic Osteodystrophy Through $\alpha 4\beta 1$ Integrin. *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 32, no 1, pp. 70–81.
21. Park JH, Katagiri T, Chung S, Kijima K, Nakamura Y (2011) Polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 6 disrupts mammary acinar morphogenesis through O-glycosylation of fibronectin. *Neoplasia*, vol. 13, pp. 320–326.
22. Slawson C, Hart GW (2011) O-GlcNAc signalling: implications for cancer cell biology. *Nat Rev Cancer*, vol. 11, pp. 678–684.
23. Geiger B., Bershadsky A., Pankov R., Yamada K.M. (2001). Transmembrane extracellular matrix-cytoskeleton crosstalk. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, vol. 2, pp. 793–805.
24. Singh P, Carraher C, Jean E. (2010) Schwarzbauer Assembly of Fibronectin Extracellular Matrix. *Review of Cell and Developmental Biology*, vol. 26, pp. 397–419.
25. Zheng M, Ambesi A, Yu L, McKeown-Longo PJ. (2007) Quantification of fibronectin matrix assembly sites using a novel ELISA assay. *Matrix Biol*, vol. 26, pp. 330–333.
26. Pankov R, Momchilova A. (2009) Fluorescent labeling techniques for investigation of fibronectin fibrillogenesis (labeling fibronectin fibrillogenesis). *MIMB*, vol. 522, pp. 261–264.

27. Sottile J, Hocking DC. (2002) Fibronectin polymerization regulates the composition and stability of extracellular matrix fibrils and cell-matrix adhesions. *Mol Biol Cell*, vol. 13, pp. 3546–3559.
28. Johnson, A., Smith, R., Saxne, T., Hickery, M., Heinegård, D. (2004) Fibronectin fragments cause release and degradation of collagen-binding molecules from equine explant cultures. *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 12, no 2, pp. 85–176.
29. Berry H., Pauthe E., Gallet O., Larreta-Garde V. *Proteolysis of Aggregated Fibronectin. A Model for In Vivo Matrix Degradation*. Annals New York Academy of sciences, pp. 198–201. Available at: www.inrialpes.fr/Berry/Images/ANYAS98.pdf
30. Lohr KM, Kurth CA, Xie DL, Sever JM, Homandberg GA. (2017) *The Amino-Terminal 29- and 72-Kd Fragments of Fibronectin Mediate Selective Monocyte Recruitment*. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/11b6/d35f9a26f5b603c432c68d116e07f4d5be45.pdf>
31. Homandberg GA, Williams JE, Grant D, Schumacher B, Eisenstein R. (1985) Heparin-binding fragments of fibronectin are potent inhibitors of endothelial cell growth. *Am J Pathol*, vol. 120, no 3, pp. 327–332.
32. Barilla ML, Carsons SE. (2000) Fibronectin fragments and their role in inflammatory arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, vol. 29, no 4, pp. 252–265.
33. To WS, Midwood KS. (2011) Plasma and cellular fibronectin: distinct and independent functions during tissue repair. *Fibrogenesis Tissue Repair*. Available at: <https://doi.org/10.1186/1755-1536-4-21>.
34. Sawicka KM, Seeliger M, Musaev T, Macri LK, Richard A.F. (2015) Clark Fibronectin Interaction and Enhancement of Growth Factors: Importance for Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, vol. 4, no 8, pp. 469–478.
35. Zaidel-Bar R, Itzkovitz S, Ma'ayan A, Iyengar R, Geiger B. (2007) Functional atlas of the integrin adhesome. *Nat Cell Biol*, vol. 9, pp. 858–867.
36. Souza Brito TN; Rocha LR; Jatobá CA; Sales MP; Medeiros AC. (2003) Effect of topical application of fibronectin in duodenal wound healing in rats. *Acta Cirurgica Brasileira*, vol. 18, no 2, pp. 97–101.
37. Hielsche A, Ellis K, Qiu C, Porterfield J, Gerecht S. (2016) *Fibronectin Deposition Participates in Extracellular Matrix Assembly and Vascular Morphogenesis*. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147600>
38. Chiang HY, Korshunov VA, Serour A, Shi F, Sottile J. (2009) Fibronectin is an important regulator of flow-induced vascular remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 29, no 7, pp. 1074–1079.
39. Orazhev N.G. (2007) Izmeneniya pokazatelei plazmennogo fibronektina pri grippe [Changes of the indicators of plasma fibronectin in flu]. *Zhurnal Fundamental'nie issledovaniya*, no 9, pp. 89–90.
40. Sandig H, McDonald J, Gilmour J, Arno M, Lee TH, Cousins DJ. (2009) Fibronectin is a TH1-specific molecule in human subjects. *Allergy Clin Immunol*, vol. 124, no 3, pp. 528–535.
41. Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, Galli A, Bochaton-Piallat ML, Gabbiani G. (2007) The myofibroblast: one function, multiple origins. *Am J Pathol*, vol. 170, pp. 1807–1816.
42. Arslan F, Smeets M.B., Riem Vis, P.W., Karper J.C., Quax P.H. et al. (2011) Lack of Fibronectin-EDA Promotes Survival and Prevents Adverse Remodeling and Heart Function Deterioration after Myocardial Infarction. *Circ. Res.*, vol. 108, pp. 582–592.
43. Bazigou E., Xie S., Chen C., Weston A., Miura N. et al. (2009) Integrin- α 9 is required for fibronectin matrix assembly during lymphatic valve morphogenesis. *Dev. Cell*, vol. 17, pp. 175–186.
44. Avraamides CJ, Garmy-Susini B, Varner JA (2008) Integrins in angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nat Rev Cancer*, vol. 8, no 8, pp. 604–617.
45. Fernandez-Garcia B. (2014) Expression and prognostic significance of fibronectin and matrix metalloproteases in breast cancer metastasis. *Histopathology*, vol. 64, pp. 512–522.

46. Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. (2009) Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell*, no 139, pp. 871–890.
47. Bezdenezhnik N.O., Semesyuk N.I., Lihova O.O., Zhil'chuk V.E, Kudryavets' Yu.I. (2013) Modifikatsiya epitelial'no-mezenhimal'nogo perehodu v klitinah raku molochnoi zalozi vnaslidok ih kokul'tivuvannya z fibroblastami ta klitinami kistkovogo mozgu [Modification of epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells by means of their cocultivation with fibroblasts and bone marrow cells]. *Onkologiya*, vol. 15, no 3, pp. 191–196.
48. Tsai JH, Yang J. (2013) Epithelial-mesenchymal plasticity in carcinoma metastasis. *Genes Dev*, vol. 27, no 20, pp. 2192–2206.
49. Freire-de-Lima L. (2014) Sweet and sour: the impact of differential glycosylation in cancer cells undergoing epithelial-mesenchymal transition *Front. Oncol.*, Available at: <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00059>
50. Park JH, Katagiri T, Chung S, Kijima K, Nakamura Y. (2011) Polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 6 Disrupts Mammary Acinar Morphogenesis through O-glycosylation of Fibronectin1, 2. *Neoplasia*, vol. 13, no 4, pp. 320–326.

Поступила/Received: 13.06.2018

Контакты/Contacts: dolgih.nastya@gmail.com, netronina.olga@gmail.com, gannamaslak@gmail.com, abraimovaolga@gmail.com