

капилляры. М., Наука, 1975.— 11. Johnson P. C. In: Symp. to the XXVII International Congress of Physiol. Science Wilryk, 1977.— 12. Johnson P. C., Intaglietta M. Am. J. Physiol., 1976, 231, 1686.— 13. Rebeck J. Crowley J. Ann. New-York Acad. Sc., 1955, 59, 757.— 14. Vasil S. Acta chik. Scand. Suppl., 1963, 315, 6.

Поступила 30 июня 1983 г.

ОБЗОРЫ

УДК 576.8.097.4—02:[577.1+616—018

УЧАСТИЕ ФИБРОНЕКТИНА В МОЛЕКУЛЯРНЫХ И КЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯХ

Р. И. Литвинов

Кафедра биохимии (зав. — проф. Д. М. Зубаиров) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова

Среди белков животного организма фибронектин (ФН) занимает особое место ввиду исключительного разнообразия и важности биологических свойств. В 1948 г. Моррисон и соавт. [69] впервые обнаружили его в составе I фракции плазмы крови по Кону, однако интерес к ФН стремительно возрос только в 70-е годы после его идентификации с одним из белков наружной клеточной мембраны. В разное время ФН был описан под многочисленными названиями, которые определяли какое-либо свойство этого белка или его локализацию, например, большой наружный чувствительный к трансформации (LETS) белок, холодонерастворимый глобулин, фактор клеточной адгезии, опсонический α_2 -SB-гликопротеин, антижелатиновый фактор и др. В настоящее время эти названия почти не используются, а термин «фибронектин» (fiba — волокно, пестере — связывать) принят для обозначения всех форм этого белка — клеточных и экстрацеллюлярных, растворимых и ассоциированных с мембраной клеток, которые образуют популяцию иммунологически родственных молекул с некоторыми различиями в физико-химических и биологических свойствах.

Строение и физико-химические свойства ФН, а также его способность связываться с разными макромолекулами, лежащая в основе разнообразия функций, подробно описаны в обзорах [2, 49, 70, 74, 88, 99, 141]. В настоящей работе внимание в основном уделено участию ФН в развитии патологических состояний, поскольку понимание роли ФН в патогенезе открывает перспективу его использования в диагностических и лечебных целях.

ФН представлен практически во всех органах и тканях организма. В растворимой форме он содержится в плазме крови в средней концентрации 0,3 г/л (в сыворотке — на 20—50% меньше), а также во многих других биологических жидкостях (см. табл.). Кроме того, доказано присутствие ФН на наружной поверхности мембраны многих клеток, синтезирующих этот белок. К их числу относятся фибробласты [101], эпителиальные клетки [25], моноциты [10], альвеолярные [96, 135] и перитонеальные [130], макрофаги, нейтрофилы [48], тучные клетки [108], тромбоциты [93] и многие другие. Наиболее вероятным местом синтеза плазменного ФН до последнего времени считались клетки эндотелия [15, 50], однако новые данные свидетельствуют о ведущей роли в этом процессе гепатоцитов — универсального источника большинства белков плазмы крови [11, 86, 128]. Несмотря на большие размеры молекулы (молекулярная масса — $4,4 \cdot 10^5$ дальтон) возможен переход ФН из крови в ткани [84]. Следовательно, существует принципиальная возможность пополнения экстравазкулярного пула ФН за счет плазменного.

Общую роль играет тканевый экстрацеллюлярный ФН, который синтезируется фибробластами и входит в состав межклеточного матрикса соединительной ткани, где он участвует в формировании коллагеновых волокон [63]. Связывание ФН с коллагеном усиливается в присутствии гликозаминогликанов [53] и протеогликанов [100]. Тройной комплекс коллаген — ФН — протеогликан в рыхлой соединительной ткани выполняет важную роль по поддержанию внутренней структуры межклеточного матрикса. ФН обнаруживается также в составе базальных мембран многих типов [88, 107].

Роль посредника в адгезии клеток на фибриллярном субстрате является одной из наиболее очевидных и изученных функций ФН. В качестве субстрата адгезии в организме чаще всего выступает коллаген, который способен аккумулировать ФН в таком состоянии, при котором возможно его связывание с клеточной поверхностью. Очень важно подчеркнуть, что ФН не взаимодействует с мембраной клетки до тех

Нормальное содержание ФН в биологических жидкостях организма человека

Исследуемый материал	Содержание ФН	Метод определения	Ссылка
Плазма крови	0,26 — 0,38 г/л	Ракетный иммуноэлектрофорез	[71]
Сыворотка крови	0,14 — 0,30 г/л	Ракетный иммуноэлектрофорез	[71]
Плазма крови	0,368—0,768 г/л	Иммуноферментный анализ	[87]
Плазма крови	0,325±0,076 г/л	Ракетный иммуноэлектрофорез	[122]
мужчины	0,339±0,070 г/л		
женщины	0,312±0,082 г/л		
Плазма крови		Лазерная иммунонефелометрия	[139]
мужчины	0,229—0,379 г/л		
женщины	0,196—0,360 г/л		
Плазма крови	0,460±0,077 г/л	Иммуноферментный анализ	[129]
Плазма крови	0,262±0,059 г/л	Ракетный иммуноэлектрофорез	[31]
Плазма крови		Лазерная иммунонефелометрия	[109]
мужчины	0,303±0,017 г/л		
женщины	0,290±0,011 г/л		
Амниотическая жидкость	0,010—0,300 г/л	?	[23]
Амниотическая жидкость	≈ 0,016 г/л	Лазерная иммунонефелометрия	[139]
Семенная плазма	0,25 — 1,94 г/л	Иммуноферментный анализ	[136]
Семенная плазма	0,098—0,575 г/л	Лазерная иммунонефелометрия	[139]
Синовиальная жидкость	≈ 0,567 г/л	Радиоиммунологический анализ	[51]
Цереброспинальная жидкость	0—1,05 мг/л	Лазерная иммунонефелометрия	[139]
Грудное молоко	1,7 — 12,2 мг/л	Радиоиммунологический анализ	[144]
Моча	≈ 100 мг/л		[99]

пор, пока он не окажется прикрепленным к коллагеновой подложке [88]. Объясняется это тем, что в результате соединения с субстратом молекулы ФН претерпевают конформационную перестройку, при которой открываются участки связывания с клеточной поверхностью. Сила адгезии и степень расплывания клетки прямо пропорциональны площади контактирующих поверхностей и количеству молекул ФН, вовлеченных во взаимодействие. Способностью прикрепляться к коллагену (и желатину) через ФН обладают многие клетки, за исключением лимфоцитов и некоторых других [99]. Главным условием ФН-зависимой адгезии является наличие на поверхности клеток структурных участков, обладающих сродством к ФН. Следует оговориться, что ФН представляет собой не единственный белковый посредник клеточной адгезии и в ряде случаев не является абсолютно необходимым для прикрепления клеток к нативному коллагену [45, 141].

Наряду с такими хорошо изученными сывороточными опсонинами, как иммуноглобулины G и белки системы комплемента (особенно компонент C3), ФН также способен стимулировать фагоцитоз. Главное отличие ФН от IgG и C3 состоит в разнообразии объектов, которые могут быть фагоцитированы при участии ФН. К ним относятся различные макромолекулярные агрегаты, субклеточные структуры и клетки, в состав которых входит один из физиологических лигандов ФН: коллаген, фибриноген и его производные, актин, ДНК, гликозаминогликаны, компонент комплемента C1q и некоторые другие. Неспецифический, неиммунный характер опсонического действия ФН делает его ответственным за элиминацию из кровотока самых разных микро-частей, поэтому существует тесная функциональная взаимосвязь между ФН и ретикулоэндотелиальной системой (РЭС), осуществляющей удаление из кровотока многих веществ, клеток, фрагментов тканей и других нормальных и патологических компонентов крови.

Одной из важных особенностей ФН является его способность включаться в состав фибринового сгустка под действием фибринстабилизирующего фактора (фактора XIIIa) в присутствии ионов Ca^{2+} [72]. Поэтому концентрация ФН в сыворотке крови в 1,5—2 раза меньше, чем в плазме. ФН, находящийся в соединении с фибрином, стимулирует адгезию и расплывание клеток на фибриновом субстрате, который, как и коллаген, выполняет функции подложки для клеток в месте своего образования [43]. Показано, что ФН является важнейшей составной частью «криофибриногена» [124].

Связывание ФН с фибриногеном возможно также в присутствии гепарина с образованием комплексов, выпадающего в осадок при $+2^{\circ}$ [123]. Описаны способность ФН частично предупреждать полимеризацию и осаждение мономеров фибрина [58], а также влияние ФН на свойства фибринового сгустка [81]. ФН играет важную роль в физиологических реакциях тромбоцитов, в частности их адгезии на субэндотелии [5, 64]. Эти и другие данные указывают на специфическое участие ФН в реакциях свертывания крови и тромбообразования.

Кроме перечисленных, существуют другие, не менее важные стороны физиологического действия ФН. За рамками рассмотрения осталось участие ФН в межклеточных взаимодействиях, пролиферации клеток, их дифференцировке и гистогенезе, регуляция биосинтеза ФН и некоторые другие вопросы. Тем не менее, уже из приведенных данных ясно, что ФН обладает существенными и разнообразными биологическими свойствами и может вовлекаться в патогенез различных заболеваний.

Патогенетическое значение ФН

По современным представлениям, ведущая роль в поддержании устойчивости организма к экстремальным воздействиям и обезвреживании патогенных агентов принадлежит РЭС и, прежде всего, макрофагам печени (клеткам Купфера), селезенки и костного мозга, которые непосредственно соприкасаются с кровью. Дисфункция РЭС, часто наблюдаемая при острой хирургической патологии, частично обусловлена недостаточностью гуморальных факторов фагоцитоза и в том числе ФН. Взаимосвязь РЭС и ФН подтверждена многочисленными исследованиями, на основании которых сложилось представление о ФН как о важном неспецифическом факторе защиты организма, модуляторе и маркере функционального состояния РЭС.

Изменения поглотительной способности РЭС, как правило, коррелируют с колебаниями концентрации ФН в крови. Так, внутривенное введение антисыворотки к ФН, вызывающее падение уровня ФН в крови, приводит к частичной блокаде РЭС [57], а инфузия препаратов, содержащих ФН, напротив, способствует нормализации поглотительной способности РЭС и облегчает клиническое течение травматического шока [113]. Важно отметить, что изменения функции РЭС и сопряженные с ними колебания уровня ФН в крови при травматическом шоке являются фазными и характеризуются ранней депрессией с последующим восстановлением [106].

В наших исследованиях, выполненных совместно с Г. М. Хариным, установлено, что при ожоговом шоке также существует прямая корреляция между фазными изменениями функционального состояния клеток Купфера (по данным электронной микроскопии), поглотительной способностью РЭС и уровнем ФН в крови. Признаки глубокой дисфункции макрофагов сразу после ожоговой травмы, сочетающиеся с резким падением уровня ФН в крови, к исходу вторых суток у выживших животных в основном стабилизируются, а к концу третьих суток сменяются признаками гиперплазии ультраструктур. Концентрация ФН также возвращается к исходному уровню, а затем переходит в гиперфибронектинемию. Гибель животных наступает на высоте клинических проявлений шока, которые совпадают с гипофибронектиемией, морфологическими и функциональными нарушениями РЭС. Такая отчетливая корреляция позволяет говорить о функциональной взаимосвязи плазменного ФН с фиксированными макрофагами печени в условиях экстремальной патологии. Кроме того, эти данные дополняют новым содержанием понятие «блокада РЭС», под которым подразумевается не только насыщение и повреждение клеточных элементов, но и истощение гуморальных факторов, участвующих в фагоцитозе.

Причинами уменьшения концентрации ФН в крови при экстремальных, шоковых состояниях могут быть: 1) связывание белка с поврежденными тканями, стромой гемолизированных эритроцитов, обнаженными коллагеновыми и другими структурами; 2) связывание ФН с волокнами фибрина в процессе внутрисосудистого фибринообразования; 3) разрушение ФН под действием тканевых протеаз, пламина и других ферментов, появляющихся в крови; 4) выход ФН за пределы кровеносного русла в результате повышения капиллярной проницаемости (плазмопотеря); 5) потребление ФН в процессе фагоцитоза патологических микрочастиц, таких как растворимый фибрин и его фрагменты, тканевой детрит и др.; 6) снижение биосинтеза и (или) нарушение выхода ФН из тканевых депо. Независимо от причины, уменьшение концентрации активного ФН в крови является прогностически неблагоприятным признаком: вероятность благополучного исхода заболеваний, сопровождающихся гипофибронектиемией, составляет 37,5% против 90% при нормальном содержании ФН [31].

Одним из существенных компонентов патогенеза экстремальных состояний является активация системы гемостаза вплоть до развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС). ФН принадлежит важная роль в предупреждении тромботических осложнений и поддержании жидкого состояния крови. Основным в механизме антитромботического действия ФН является участие в удалении из кровотока посредством РЭС активных прокоагулянтов. Есть данные о поглощении клетками РЭС тканевого тромбопластина [121], активированных тромбоцитов [56], однако наибольшее значение ФН и РЭС играют в элиминации растворимого фибрина [116, 118], агрегатов фибрина [65] и продуктов его фибринолитической деградации

[36]. ФН и РЭС как защитная противотромботическая система приобретают особое значение при ДВС [56, 119]. При этом опасном состоянии, помимо расходования ФН в процессе фагоцитоза («опсонотия потребления»), происходит вовлечение ФН в состав сгустков, задерживающихся в микроциркуляторном русле, что существенно усугубляет гипофибринемию, достигающую 107 ± 66 мкг/мл против 336 ± 71 мкг/мл в норме [77].

Нами, показано, что наряду с опосредованным антитромботическим действием через РЭС, ФН является прямым ингибитором фибринообразования, замедляющим полимеризацию фибрина. Не последнюю роль в борьбе с внутрисосудистым отложением фибрина может играть и то обстоятельство, что включение ФН в состав фибрина под действием фибринстабилизирующего фактора повышает чувствительность сгустка к действию плазмина [82]. Кроме того, ФН может стимулировать фибринолиз через макрофаги, секретирующие активаторы плазминогена [60].

Широкий спектр опсонической активности ФН наводит на мысль о его участии в защите организма от сепсиса. В пользу этой гипотезы свидетельствует способность различных штаммов *Staphylococcus aureus* хорошо опсонизироваться, наряду с IgG и СЗ, другими сывороточными белками [131]. Тем не менее, прямое участие ФН в противомикробной защите нельзя считать окончательно доказанным.

Установлено, что ФН соединяется со штаммами *St. aureus*, содержащими белок А, при этом чем больше на поверхности клетки белка А, тем прочнее данная связь [32]. Более того, ФН может быть особо прочно соединен с поверхностью *St. aureus* за счет дополнительных ковалентных связей, образующихся под действием фактора XIIIa [75]. Однако, не отрицая способности ФН связываться с поверхностью бактерий, некоторые авторы не обнаруживают сколько-нибудь значительного влияния ФН на фагоцитоз этих бактерий нейтрофилами, моноцитами и альвеолярными макрофагами по сравнению с IgG и СЗ [133, 140]. По-видимому, если ФН в крови и оказывает стимулирующее действие на фагоцитоз микроорганизмов, то оно является опосредованным, например, через кооперацию с IgG и СЗb, которым отводится главная роль в противомикробной защите. Примечательно, что высокомолекулярные фрагменты ФН, которые могут образовываться *in vivo*, по своей опсонической активности намного превосходят целые молекулы [145]. Косвенное профагоцитарное действие ФН проявляется и в том, что этот белок и его фрагменты выступают как хемоаттрактанты фагоцитов [83].

По данным Статакиса и соавт. (1981), уровень ФН мало меняется в крови при изолированной септицемии (284 ± 183 мкг/мл против 332 ± 64 мкг/мл в норме), однако он резко уменьшается при септическом шоке (111 ± 42 против 262 ± 54 мкг/мл) [31], очевидно, вследствие развития ДВС и других сопутствующих шоку патологических явлений. Особенностью опсонического действия ФН является то, что прикрепление и даже эндоцитоз желатинизированных частиц (но не бактерий) под действием ФН не сопровождается респираторным метаболическим «взрывом» внутри клетки [44]. Вероятно, при ФН-зависимом фагоцитозе, ориентированном в основном на небактериальные объекты эндогенного происхождения, активация фагоцитов сопровождается включением других, небактерицидных механизмов обезвреживания, скорее всего, освобождением лизосомальных гидролитических ферментов.

Несмотря на противоречивость некоторых данных об участии ФН в реакциях фагоцитоза, большинство исследователей считают этот белок одним из ведущих модуляторов фагоцитарной функции клетки, хотя механизм ФН-зависимого фагоцитоза не вполне ясен.

ФН играет важную роль в процессе заживления ран благодаря взаимодействию с фибрином, коллагеном, тромбином, фактором XIIIa, фибробластами, макрофагами, нейтрофилами. При изучении методом непрямого иммуофлюоресценции уже через 1 ч после оперативного вмешательства в мазке цитоцентрифугата раневого отделяемого, наряду с клетками крови, определяются островки флюоресценции, свидетельствующие о присутствии ФН [134]. На срезах поврежденных тканей видно, что ФН входит в состав сгустка крови, располагаясь по ходу волокон фибрина [40]. Фибриновый матрикс в ране представляет собой первичную основу всех последующих стадий репаративной регенерации, а ФН, входящий в состав матрикса, обеспечивает ряд необходимых для репарации процессов.

Прежде всего ФН является высокоактивным хемоаттрактантом для фибробластов уже в концентрации 0,4—2,0 мкг/мл, причем хемотаксис вызывается не только целой молекулой, но и ее фрагментами, которые, несомненно, образуются в очаге воспаления под действием протеаз [94]. Если ФН, обнаруживаемый в первые часы после повреждения, попадает в рану с кровью, то нарастание его концентрации в последующие 24—48 ч [134] обусловлено синтезом *in situ* макрофагами [130] и нейтрофилами [48]. Иными словами, ФН выступает как медиатор воспаления, обеспечивающий накопление фибробластов в месте повреждения, где они участвуют в создании структурной основы для образования грануляционной ткани и формирования рубца. Разумеется, все изложенное выше об участии ФН в реакциях фагоцитоза, протекающих с участием макрофагов и нейтрофилов, приобретает особое значение в связи с той ролью, которую фагоциты играют в репаративной регенерации.

Фибробласты после появления в ране прочно прикрепляются к фибрину в тех участках, где имеется ФН. При этом полнота адгезии клеток определяется не только

абсолютной концентрацией ФН, но и специфической пространственной ориентацией его молекул, которая достигается за счет связывания ФН с фибрином под действием фактора XIIIa [43]. Именно этим прежде всего объясняется плохое заживление ран, наблюдаемое при недостатке фактора XIII или при нарушении тромбогенеза, необходимого для активации фактора XIII [34]. Выход плазменного ФН в рану и его включение в сгусток отчасти обуславливают снижение уровня ФН в системном кровотоке после обширных хирургических вмешательств.

Начиная с 3-х суток заживления, когда в ране начинает появляться новообразованный коллаген, содержание ФН в экссудате уменьшается, а еще через сутки достигает исходного уровня [134]. На этих сроках ФН обнаруживается по ходу коллагеновых волокон (особенно типа III) и в стенке кровеносных сосудов ранней грануляционной ткани [40], причем этот ФН образуется клетками эндотелия новообразованных сосудов, а не адсорбируется из плазмы [27].

Сформировавшиеся в исходе развития грануляционной ткани зрелые волокна коллагена также содержат ФН. Он выявляется в составе волокон и на поверхности клеток на 14-й и даже на 18-й день после операционной травмы [40]. Однако из приведенных данных следует, что основную роль ФН выполняет именно на ранних стадиях репаративной регенерации. Повышенное длительное содержание ФН в очаге воспаления (например, при хроническом или рецидивирующем течении воспалительного процесса), по всей видимости, может обусловить избыточное коллагенообразование, проявляющееся формированием контрактур, анкилозов, спаек, келоидного рубца, склерозированием внутренних органов.

ФН претерпевает качественные и количественные изменения при **малигнизации клеток**. Одно из проявлений злокачественного роста заключается в уменьшении или исчезновении ФН с поверхности опухолевых клеток, что наблюдается при трансформации клеточных культур под действием онкогенных вирусов [132], химических канцерогенов, а также при спонтанном перерождении [89]. Уменьшение количества ФН, как и морфологические изменения клеточного фенотипа, могут быть обратимыми при воздействии на культуру опухолевых клеток глюкокортикоидов [33], циклического АМФ [80] или бутирата [46]. Потеря мембраносвязанного ФН объясняется как нарушением его биосинтеза, так и неспособностью клеток фиксировать ФН на своей поверхности. Скорость биосинтеза ФН при трансформации снижается в 3—6 раз, а его внутриклеточный пул — в 4—5 раз [85]. Изменение биосинтеза обусловлено пятикратным уменьшением количества способной к трансляции мРНК, на которой синтезируются полипептидные цепи ФН [8]. Нарушение фиксации ФН связывают с дезорганизацией цитоскелета, исчезновением трансмембранной ассоциации микрофиламентов с наружными белками и перестройкой клеточной мембраны. При добавлении к культуре опухолевых клеток большого количества ФН некоторые признаки малигнизации подвергаются обратному развитию [142]. Экзогенный ФН *in vitro* нормализует адгезивность клеток, восстанавливает структуру микрофиламентов, содействует выравниванию клеточных рядов и возвращает способность к контактному торможению движения опухолевых клеток.

Зная о способности мембраносвязанного ФН опосредовать адгезию многих типов клеток и межклеточные взаимодействия, можно предположить, что исчезновение ФН с клеточной поверхности должно привести к увеличению подвижности клеток, к ослаблению их связи с субстратом адгезии и нарушению межклеточных контактов. И хотя прямая корреляция между злокачественностью опухоли и степенью утраты ФН обнаруживается не всегда [55], можно думать, что потеря ФН способствует метастазированию и нарушению межклеточных взаимодействий, то есть инвазивному росту опухолевых клеток. Данное предположение косвенно подтверждается тем, что клетки первичной опухоли содержат больше ФН, чем полученные из метастатических узлов [24].

Между ФН, синтезированным нормальными и опухолевыми клетками, имеются структурные различия [9, 138]. Возможно, с этим связано резкое уменьшение уровня биологически активного ФН в крови на фоне канцерогенеза при мало измененной концентрации этого белка, определяемого иммунохимически [105]. Наличие в крови патологического неактивного ФН снижает противоопухолевую резистентность организма, в частности макрофагальную реакцию, направленную на уничтожение клеток опухоли [91].

Среди белков плазмы крови ФН лучше других адсорбируется на различных синтетических материалах, применяемых в сердечно-сосудистой хирургии для аллотрансплантации и экстракорпорального кровообращения [17, 41]. Показано, что, прикрепляясь к искусственным полимерным поверхностям, ФН опосредует адгезию клеток, как и в тех случаях, когда он соединяется с коллагеном или фибрином [42]. Адсорбция ФН на аллотрансплантатах кровеносных сосудов, по-видимому, является одним из факторов, определяющих адгезию клеток крови и отложение фибрина по ходу сосудистого протеза сразу после его вживления. Позднее ФН может участвовать в организации тромботических масс и эндотелизации протеза.

Благодаря присутствию в крови и соприкасающихся с ней структурах ФН легко вовлекается в реакции, протекающие на границе крови и тканей, в частности на поверхности сосудистой стенки. С этой точки зрения представляет интерес участие ФН

в развитии атеросклероза. В неизмененных стенках крупных и средних сосудов при иммуногистохимическом исследовании ФН обнаруживается преимущественно в гликокаликсе, субэндотелии и особенно в составе базальной мембраны эндотелиальных клеток [78, 127]. Именно эти структуры вовлекаются в начальную «долипидную» стадию атеросклеротического процесса, которая заключается в накоплении пре- β - и β -липопротеинов в артериальной стенке в свободном состоянии или в комплексе с гликозаминогликанами. Хотя участие ФН в данном процессе специально не изучалось, можно предположить, что фиксация липопротеинов в сосудистой стенке опосредуется ФН благодаря специфическому средству к гликозаминогликанам и апопротеинам. Среди последних наиболее вероятным лигандом ФН является апопротеин Е, поскольку он богат остатками аргинина, с которым ФН образует довольно прочную связь [137]. Не исключено, что связывание плазменного ФН с липопротеиновыми частицами, если оно происходит, способствует их элиминации из кровотока макрофагами и гладкомышечными клетками, которые после насыщения липидами превращаются в пенные клетки [4].

На последующих стадиях атеросклероза ФН появляется в фиброзных бляшках в количестве, прямо пропорциональном содержанию клеточных элементов. Позднее ФН по-прежнему равномерно распределен по фиброзной бляшке, однако его абсолютное количество несколько уменьшается [126]. ФН бляшек может иметь отношение к их склерозированию, васкуляризации, атероматозному распаду и пристеночному тромбообразованию. Способность ФН одновременно «пришиваться» к фибрину и коллагену под действием фактора XIIIa [72, 76] может локализовать сгустки крови в местах изъязвления фиброзных бляшек и обнажения коллагеновых волокон.

Если учесть исключительное разнообразие взаимодействий ФН, то его роль в атеросклеротическом поражении сосудов можно объяснить с точки зрения самых разных суждений о причинах и механизмах развития атеросклероза. С позиции теории повреждения эндотелиального покрова артериальной стенки представляют интерес данные о повышении образования и накопления ФН в месте травматизации сосуда [27]. В аутоиммунной теории атеросклероза ФН может быть отведена функция белка, фиксирующего циркулирующие иммунные комплексы на интиму благодаря взаимодействию с молекулами C1q, входящими в состав комплексов [68, 90]. Участие ФН в патогенезе атеросклероза укладывается в рамки тромболипидной теории, если принять во внимание индуцируемую ФН адгезию и распадывание тромбоцитов [64], включение ФН в состав кровяного сгустка [72] и др. Есть данные о том, что ФН не только способствует развитию атеросклероза, но, напротив, может обладать и антиатеросклеротическим действием, подавляя пролиферацию фибробластов, эндотелиальных и гладкомышечных клеток, вызванную действием тромбина и фактора XIIIa [19]. В целом следует признать, что участие ФН в патогенезе атеросклероза изучено недостаточно. Это в определенной мере отражает сложность самого процесса и отсутствие целостного единого представления о механизмах атеросклеротического поражения сосудов. Пока можно говорить определено лишь о вовлечении ФН в развитие осложнений атеросклероза, таких как локальное тромбообразование и артериолосклероз.

Косвенным признаком участия ФН в развитии атеросклероза служит умеренное уменьшение его концентрации в крови при хронической ишемической болезни сердца [1]. При неосложненном остром инфаркте миокарда концентрация ФН в крови, в отличие от других белков, являющихся «реактантами острой фазы», меняется незначительно [52], хотя часть ФН, по-видимому, расходуется на удаление клетками РЭС из кровотока фрагментов мышечного актина и других цитоплазматических и структурных элементов разрушенных миокардиоцитов. Очевидно, наибольшее значение ФН имеет для местной воспалительной реакции в очаге некроза, включая последующую репаративную регенерацию, которая протекает при непосредственном стимулировании участия ФН.

ФН синтезируется клеточными элементами соединительной ткани, формирует межклеточный матрикс и потому естественным образом вовлекается в патогенез болезни, характеризующихся системным поражением соединительной ткани. Большинство работ по изучению роли ФН в патологии соединительной ткани выполнено при ревматоидном артрите. ФН является нормальной составной частью синовиальной жидкости, в которой его содержание равно в среднем 567 мкг/мл [51]. При ревматоидном артрите его концентрация в синовиальной жидкости увеличивается в среднем до 898 [51], 697 [22] или 750 мкг/мл [112]. Уровень ФН в крови при ревматоидном артрите также несколько возрастает, хотя не столь значительно, как в синовиальной жидкости [22, 35]. ФН синовиальной жидкости в основном синтезируется местно клетками, которые скапливаются в области пораженных участков синовиальной оболочки. Больше всего ФН сосредоточено в ревматическом паннусе, где он образует крупноячеистую сеть, окружающую инфильтраты и сопровождающую ретикулиновые волокна и незрелый коллаген [110]. Максимальное содержание ФН в паннусе обнаружено в участках клеточной пролиферации. В местах соединения паннуса с суставным хрящем ФН содержится в меньшем количестве, а в непораженном хряще он почти не определяется [117]. При ревматоидном артрите ФН синтезируется в нескольких молекулярных вариантах [28], по-видимому, обладающих функциональными различиями.

Изучение белкового состава криопреципитата крови, полученного у больных с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, эссенциальной смешанной криоглобулинемией и макроглобулинемией Вальденстрема, показало, что ФН содержится во всех образцах преципитата, тогда как фибриноген, компоненты комплемента С3 и С1q обнаруживаются не всегда [12]. Важно подчеркнуть, что феномен криопреципитации (криоглобулинемия) при коллагенозах и дисиммуноглобулинемиях принципиально отличается от образования «криофибриногена», хотя в обоих случаях ФН является обязательным компонентом осадка. Если в основе криоглобулинемии лежит осаждение моно- или поликлональных иммуноглобулинов (G, M или A), то «криофибриноген» — это комплекс фибрин-мономера, ФН и фибриногена, образующийся в крови под действием микроколичеств тромбина [124]. Поскольку при ревматических болезнях происходит патологическая внутрисосудистая активация системы свертывания крови [21], можно предположить, что криопреципитация белков плазмы крови при таких состояниях будет иметь смешанный характер. Большую диагностическую ценность в связи с этим приобретает исследование криопреципитата синовиальной жидкости.

При системной склеродермии уровень ФН в крови практически не меняется [120], однако при иммуногистохимическом исследовании кожи обнаруживается скопление ФН на границе дермы и эпидермиса [30]. Следовательно, даже при выраженных местных изменениях в содержании и распределении тканевого ФН изучение его концентрации в плазме крови может не дать информации об истинной патогенетической роли этого белка.

Значение ФН в иммунопатологии исследуется недавно, но уже есть данные о его специфическом влиянии на развитие аутоиммунных состояний и аллергии. В обоих случаях в крови появляются иммунные комплексы, на поверхности которых адсорбируются активированные формы комплемента — молекулы субкомпонентов С1q и С3b.

Между ФН и С1q существует высокое сродство [68], благодаря которому плазменный ФН может включаться в состав циркулирующих иммунных комплексов и способствовать их фиксации на поверхности нечеточных структур, особенно в местах алтерации тканей. Учитывая описанные свойства ФН и наличие рецепторов к ФН на поверхности макрофагов [6, 14], можно предполагать, что поглощение комплексов антиген-антитело и последующее представление антигена на Т-лимфоциты является в какой-то степени зависимым от ФН, что не умаляет известного значения в этом процессе С3b- и Fc-рецепторов. Кстати, функцию белковых рецепторов к ФН также могут выполнять молекулы С1q, которые обнаружены на наружной мембране макрофагов [67].

Данные об участии ФН в патогенезе гиперчувствительности немедленного типа получены нами совместно с О. Д. Зинкевичем, М. С. Куравской и Л. Д. Зубаровой. Было показано, что нейтрофилы и альвеолярные макрофаги, обладающие в норме высоким сродством к покрытым ФН частицам, на высоте анафилактического шока теряют способность взаимодействовать с ФН. Исходя из разрабатываемой нами гипотезы о существовании на поверхности фагоцитов белковых рецепторов к ФН [3, 6], можно сделать вывод о потере чувствительности этих рецепторов или их исчезновении с поверхности клеток при анафилаксии. Потеря сродства клеток к своему лиганду связана, вероятно, с действием медиаторов аллергии, поскольку добавление *in vitro* гистамина к фагоцитам (интактным или полученным от сенсибилизированных животных) вызывает аналогичный эффект — подавление связывания нейтрофилов и альвеолярных макрофагов с покрытой ФН поверхностью. Этот феномен может привести к ингибированию ФН-зависимой адгезии клеток и фагоцитоза, что имеет определенное значение в патогенезе реакции гиперчувствительности немедленного типа, особенно если учесть возможное участие ФН в клиренсе иммунных комплексов.

Нам известна одна работа, посвященная изучению роли ФН в реакциях гиперчувствительности замедленного типа [26]. В ней показано, что ФН аккумулируется в очаге кожной реакции гиперчувствительности замедленного типа как из крови за счет повышения транспиллярной проницаемости, так и благодаря локальному синтезу в микрососудах, связанному с пролиферацией эндотелиальных клеток.

Косвенными признаками вовлечения ФН в иммунопатологию является его повышенное отложение в межкапиллярном пространстве клубочков при гломерулонефрите [20], а также резкое падение уровня плазменного ФН в момент кризов отторжения после трансплантации почки [115], что может использоваться как один из лабораторных тестов для диагностики начинающегося криза.

Анализируя участие ФН в инфекционной патологии, следует подчеркнуть, что описанные свойства ФН, по-видимому, не распространяются на бактерии, хотя факт связывания ФН с микроорганизмами сомнений не вызывает [32]. Более того, ФН может соединяться и с вирусными частицами за счет взаимодействия как с белковой оболочкой [54], так и с ДНК [143]. Несмотря на отсутствие прямых доказательств ФН-зависимого фагоцитоза бактерий и вирусов, уровень ФН в крови при септицемии [79] и вирусемии [73] несколько снижается. Более выраженная гипофибронектинемия имеет место при токсико-инфекционном шоке, причем концентрация ФН находится в обратной зависимости от уровня эндотоксина [125]. Есть и другие данные [66], согласно которым при острой эндотоксинеми, вызванной *Salmonella enteritidis*

(Bovin), наблюдается подавление поглотительной способности РЭС без достоверного уменьшения активности ФН в плазме крови. Более того, спустя 24 ч после однократной инъекции эндотоксина констатируется повышение опсонической активности крови, сочетающееся с ускоренной элиминацией из кровотока желатинизированных коллоидов. Описанное разноречие обусловлено, возможно, тем, что острая однократная эндотоксемия не вызывает эндотоксического шока, который характеризуется массивным повреждением клеток и развитием ДВС, приводящего к снижению уровня ФН в крови.

В гематологической клинике ФН исследовали при острых лейкозах и нарушениях тромбоцитарного гемостаза. Уровень ФН в крови при острых миелоидных и лимфобластических лейкозах существенно не меняется, однако он падает при лечении аспаргиназой [18, 62]. Вопрос о связи ФН с патологией тромбоцитов разработан недостаточно. Известно, что в участке взаимодействия тромбоцитов с базальной мембраной эндотелия концентрируется ФН из трех разных источников: внутриклеточный ФН тромбоцитов, который хранится в α -гранулах и экспрессируется на поверхность клеток при их активации [38]; плазменный ФН и ФН базальной мембраны. Благодаря этому, ФН, наряду с фактором Виллебранда, фибриногеном и тромбоспондином, в норме является важным участником адгезии и агрегации тромбоцитов. При тромбоцитопении Гланцмана взаимодействие ФН с тромбоцитами резко нарушается. Если нормальные тромбоциты после активации тромбоцином активно связывают ФН (120000 молекул на 1 клетку), то тромбоциты больных этим заболеванием по неизвестной причине не взаимодействуют с ФН, несмотря на активацию тромбоцином и длительную инкубацию с данным белком [37]. В отличие от тромбоцитопении Гланцмана, при болезни Виллебранда взаимодействие ФН с тромбоцитами не нарушается [29]. Связь патологии тромбоцитов с ФН описана при синдроме Элерса—Данлоса, который характеризуется системным поражением кожи, суставов и нарушением агрегации тромбоцитов [92]. При одной из форм этого заболевания экзогенный ФН оказался в состоянии корректировать функцию тромбоцитов [13]. Не исключено, что синдром Элерса—Данлоса представляет собой наследственную дисфибронектинемию.

Диагностическое значение ФН и перспектива его лечебного применения

Как видно из приведенных данных, широкий спектр биологического действия ФН обуславливает его участие в патогенезе самых разных заболеваний. В тех случаях, когда изучены молекулярные и клеточные механизмы вовлечения данного белка в патологический процесс, эти знания могут быть применены в диагностических и лечебных целях. Определение концентрации ФН в крови может использоваться при экстремальных состояниях как косвенный показатель функционального состояния РЭС и как прогностический фактор. Снижение концентрации ФН в крови при ДВС позволяет рекомендовать определение уровня ФН в качестве лабораторного метода диагностики указанного синдрома. Для распознавания предтромботических состояний предложено определять в крови комплексы ФН с фибриногеном, которые образуются под действием фактора XIIIa [61]. Уровень ФН в крови и раневом экссудате, наряду с определением активности фактора XIII, может дать информацию о состоянии раны и о течении репаративной регенерации. Местный избыток ФН может быть первым признаком начинающегося фиброза.

Гиперфибронектинемия, особенно в сочетании с повышенным уровнем ФН в синовиальной жидкости, является характерной для ревматоидного артрита и позволяет дифференцировать его от неревматического поражения суставов [111]. ФН, меченый радиоактивными изотопами, можно использовать для диагностики флеботромбоза, локализации тромба и повреждения сосудов (патент США № 4315906). Представляется перспективным исследование диагностического значения ФН, определяемого в амниотической и цереброспинальной жидкостях, моче, мокроте, сперме, грудном молоке, фекалиях и т. д. Однако широкое распространение такого нового диагностического приема, как определение концентрации ФН в биологических жидкостях, упирается в необходимость разработки унифицированных и доступных вариантов иммунохимического, радиоиммунологического, иммунофлуориметрического и других современных методов анализа.

Определение концентрации ФН в крови является важным условием применения препаратов крови, богатых ФН, с целью заместительной терапии. К таким препаратам относится криопреципитат плазмы или сыворотки крови, в котором содержание ФН составляет 1191—3480 мкг/мл [47]. Внутривенное введение криопреципитата больным обеспечивает подъем концентрации ФН в крови до 139% сверх исходного уровня [39].

Лечение криопреципитатом приводит к восстановлению поглотительной способности РЭС и облегчает клиническое течение сепсиса [103, 114], улучшает функцию сердечно-сосудистой системы и вентиляционно-перфузионные характеристики в легких после обширных хирургических вмешательств [102, 104]. Инфузия очищенного ФН в эксперименте повышает выживаемость животных после сублетального травматического шока [106], а также после искусственного тромбоза и ДВС [59].

Применение препаратов ФН в перспективе не ограничивается заместительной терапией. Благодаря способности ФН встраиваться в липосомы [95, 97] возможна це-

ленаправленная доставка нагруженных препаратом липосом к местам повреждения, обладающим высоким сродством к ФН, например, при атеросклерозе [7]. Стимулирующее действие ФН на репаративную регенерацию открывает перспективу местного применения ФН в сочетании с его внутривенным введением при плохом заживлении ран. Существуют и другие — пока гипотетические — возможности применения ФН в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокарев И. Н., Привалова Е. В., Детинкина Г. Н., Рыбаков М. А. В сб.: II Всесоюзная конференция «Поражения сосудистой стенки и гемостаз». Тез. докл., Минск, 1983.—2. Бычков С. М. *Вопр. мед. химии*, 1983, 6.—3. Зинкевич О. Д., Литвинов Р. И., Куравская М. С. *Бюлл. exper. биол.*, 1982, 7.—4. Климов А. Н. В кн.: Биохимические основы патогенеза атеросклероза. Л., 1980.—5. Лейтин В. Л., Свиридов Д. Д. В кн.: Стенка сосудов в атеро- и тромбогенезе. Под ред. Е. И. Чазова, В. Н. Смирнова. М., Медицина, 1983.—6. Литвинов Р. И., Зинкевич О. Д., Зубаирова Л. Д. *Цитология*, 1983, 10.—7. Смирнов В. Н., Бердичевский В. Р., Алексеев А. Б., Свиридов Д. Д., Торчилин В. П. В кн.: Стенка сосудов в атеро- и тромбогенезе. Под ред. Е. И. Чазова и В. Н. Смирнова. М., Медицина, 1983.—8. Adams S. L., Sobel M. E., Howard B. H. e. a. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1977, 74, 3399.—9. Ali I. U., Hunter T. J. *biol. Chem.*, 1981, 256, 7671.—10. Alitalo K., Hovi T., Vaheri A. J. *exp. Med.*, 1980, 151, 602.—11. Amrani D. L., Falk M. J., Mosesson M. W. *Thrombos. Haemostas.*, 1983, 50, 25.—12. Anderson B., Rucker M., Entwistle R. e. a. *Ann. Rheum. Dis.*, 1981, 40, 50.—13. Arneson M. A., Hammerschmidt D. E., Furchi L. T., King R. A. *J.A.M.A.*, 1980, 244, 144.—14. Bevilacqua M. P., Amrani D., Mosesson M. W., Bianco C. J. *exp. Med.*, 1981, 153, 42.—15. Birdwell C. R., Gospodarowicz D., Nicolson G. L., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1978, 75, 3273.—16. Boughton B. J., Simpson A. *Brit. J. Haematol.*, 1982, 51, 487.—17. Brach J. L., Uniyal S. *Thrombos. Haemostas.*, 1981, 46, 317.—18. Brodin B., Liedien G., Malm C., Vikrot O. *Scand. J. Haematol.*, 1983, 30, 247.—19. Bruhn H. D. *Thrombos. Haemostas.*, 1981, 46, 762.—20. Burns J., Dixon A. J., Woods J. C. *Histochemistry*, 1980, 67, 73.—21. Canesi B. A., Banfi F., Rossi A. F., Sinigaglia L. *Scand. J. Rheum.*, 1980, 9, 266.—22. Carsons S., Mosesson M., Diamond H. S. *Arthr. Rheum.*, 1981, 24, 1261.—23. Chen A. B., Mosesson M. W., Solish G. J. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1976, 125, 958.—24. Chen L. B., Burridge K., Murray A. e. a. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1978, 312, 366.—25. Chen L. B., Maitland N., Gallimore P. H., McDougall J. K. *Exp. Cell Res.*, 1977, 106, 39.—26. Clark R. A. F., Dvorak H. F., Colvin R. B. *J. Immunol.*, 1981, 126, 787.—27. Clark R. A., Quinn J. H., Winn H. J. *J. exp. Med.*, 1982, 156, 646.—28. Clemmensen I., Andersen R. B. *Arthr. Rheum.*, 1982, 25, 25.—29. Cohen I., Potter E. V., Glaser T. e. a. *J. Lab. clin. Med.*, 1981, 97, 134.—30. Cooper S. M., Keyser A. J., Beaulieu A. D. e. a. *Arthr. Rheum.*, 1979, 22, 983.—31. Couland J. M., Labrousse J., Salmona J.-P. e. a. *Ric. clin. e lab.*, 1982, 12, 137.—32. Doran J. E., Raynor R. H. *Infect. and Immun.*, 1981, 33, 683.—33. Furcht L. T., Mosher D. F., Wondelschafer-Crabb G. e. a. *Nature*, 1979, 277, 393.—34. Fürstenberg H. S., Schneider B. *Zbl. Chir.*, 1975, 100, 806.—35. Fyrand O., Munthe E., Solum N. O. *Ann. Rheum. Dis.*, 1978, 37, 347.—36. Gans H., Lowman J. T. *Blood*, 1967, 29, 525.—37. Ginsberg M., Chediak J., Lightsey A., Plow E. F. *Thrombos. Haemostas.*, 1981, 46, 84.—38. Ginsberg M. H., Plow E. F. *J. Supramol. Struct. and Cell. Biochem.*, 1981, 17, 91.—39. Gomperts E. D., Izadi P., Berg D. *Thrombos. Haemostas.*, 1981, 46, 55.—40. Grinnel F., Billingham R. E., Burgess L. J. *Invest. Dermatol.*, 1981, 76, 181.—41. Grinnel F., Feld M. K. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1981, 15, 363.—42. Grinnel F., Feld M. K. *J. biol. Chem.*, 1982, 257, 4888.—43. Grinnel F., Feld M., Minter D. *Cell*, 1980, 19, 517.—44. Gudewicz P. W., Beezhold D. H., van Alten P., Molnar J. *RES-J. Reticuloendothel. Soc.*, 1982, 32, 143.—45. Harper P. A., Juliano R. L. *J. Cell. Biol.*, 1981, 91, 1, 647.—46. Hayman E. G., Engval E., Ruoslahti E. *Exp. Cell Res.*, 1980, 127, 478.—47. Hills L. P., Collazo J. T., Steele B. W. e. a. *Clin. Chem.*, 1982, 28, 1634.—48. Hoffstein S. T., Weissmann G., Pearlstein E. J. *Cell Sci.*, 1981, 50, 315.—49. Hynes R. O., Yamada K. M. *J. Cell. Biol.*, 1982, 95, 369.—50. Jaffe E. A., Mosher D. F. *J. Exp. Med.*, 1978, 147, 1779.—51. Jammartino A. J., Anderson B., Donakowski C., Schmid F. R. *Arthr. Rheum.*, 1980, 23, 694.—52. Johansson B. G., Kindmark C.-O., Trell E. Y., Wollheim F. A. *Scand. J. Clin. Labor. Invest.*, 1972, 29, Suppl. 124, 117.—53. Johansson S., Höök M. *Biochem. J.*, 1980, 187, 521.—54. Julkinen I., Hautanen A., Keski-Oja J. *Infect. and Immun.*, 1983, 40, 876.—55. Kahn P., Shin S. I. *J. Cell Biol.*, 1979, 82, 1.—56. Kaplan J. E., Saba T. M. *Am. J. Physiol.*, 1978, 235, 314.—57. Kaplan J. E., Saba T. M., Cho E. *Circ. Shock*, 1976, 2, 203.—58. Kaplan J. E., Snedeker P. W. *J. Lab. clin. Med.*, 1980, 96, 1054.—59. Kaplan J. E.,

- Snedeker P. W., Baum S. H. e. a. *Thrombos. Haemostas.*, 1983, 49, 217.—60. Karnovsky M. L., Lardins J. K. *J. Immunol.*, 1978, 121, 809.—61. Klingemann H.-G., Kosukavak M., Höfeler H. *Thrombos Haemostas.*, 1983, 50, 399.—62. Klingemann H.-G., Kosukavak M., Höfeler H., Havemann K. Hoppe Seyler's *Z. Physiol. Chem.*, 1983, 364, 269.—63. Kleinman H. K., Wilkes C. M., Martin G. R. *Biochemistry*, 1981, 20, 2325.—64. Koteliński V. E., Leytin V. L., Sviridov D. D. e. a. *FEBS Lett.*, 1981, 123, 59.—65. Lee L., McCluskey R. J. *J. exp. Med.*, 1962, 116, 611.—66. Loegering D. J., Schneidkraut M. J. *RES-J. Reticuloendothel. Soc.*, 1979, 26, 197.—67. Loos M. *Mol. Immunol.*, 1982, 19, 1229.—68. Menzel E. J., Smolen J. S., Liotta L., Reid K. B. M. *FEBS Lett.*, 1981, 129, 188.—69. Morrison P. R., Edsall J. T., Miller S. G. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1948, 70, 3103.—70. Mosesson M. W., Amrani D. L. *Blood*, 1980, 56, 145.—71. Mosesson M. W., Umfleet R. A. *J. biol. Chem.*, 1970, 245, 5728.—72. Mosher D. F. *J. biol. Chem.*, 1975, 250, 6614.—73. Mosher D. F. *Thrombos. Res.*, 1976, 9, 37.—74. Mosher D. F. *Progr. Hemost. Thrombos.*, 1980, 5, 111.—75. Mosher D. F., Proctor R. *Science*, 1980, 209, 927.—76. Mosher D. F., Schad P. E., Kleinman H. K. *J. Clin. Invest.*, 1979, 64, 781.—77. Mosher D. F., Williams E. M. *J. Lab. clin. Med.*, 1978, 91, 729.—78. Natali P. G., Galloway D., Nicotra M. R., de Martino C. *Connect. Tissue Res.*, 1981, 8, 199.—79. Niehaus G. O., Schumacker P. T., Saba T. M. *J. appl. Physiol.*, 1980, 49, 693.—80. Nielson S. E., Puck T. T. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1980, 77, 985.—81. Niewiarowska J., Cierniewski C. S. *Thrombos. Res.*, 1982, 27, 611.—82. Niewiarowska J., Cierniewski C. S. *Thrombos. Haemostas.*, 1983, 50, 28.—83. Norris D. A., Clark R. A. F., Swigart L. M., e. a. *J. Immunol.*, 1982, 129, 1612.—84. Oh E., Pierschbacher M., Ruoslahti E. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1981, 78, 3218.—85. Olden K., Yamada K. M. *Cell*, 1977, 11, 957.—86. Owens M. R., Cimino C. D. *Blood*, 1982, 59, 1305.—87. Pearlstein E., Baez L. *Anal. Biochem.*, 1981, 116, 292.—88. Pearlstein E., Gold L. I., Garcia-Pardo A. *Mol. Cell. Biochem.*, 1980, 29, 103.—89. Pearlstein E., Hynes R. O., Franks L., Hemmings V. *Cancer Res.*, 1976, 36, 1475.—90. Pearlstein E., Sorvillo J., Gigli I. J. *Immunol.*, 1982, 128, 2036.—91. Perri R. T., Kay N. E., McCarthy J. e. a. *Blood*, 1982, 60, 430.—92. Pinel S. R. *J. Invest. Dermatol.*, 1982, 79, Suppl. 1, 905.—93. Plow E. F., Birdwell C., Ginsberg M. H. *J. Clin. Invest.*, 1979, 63, 540.—94. Postlethwaite A. E., Keski-Oja J., Balian G., Kang A. H. *J. exp. Med.*, 1981, 153, 494.—95. Rajaraman R., Irvin R. T., Murdock C. A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1982, 108, 1559.—96. Rennard S. I., Hunninghake G. W., Bitterman P. B., Crystal R. G. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1981, 78, 7147.—97. Rossi J. D., Wallace B. A. *J. biol. Chem.*, 1983, 258, 3327.—98. Ruoslahti E., Engvall E. *Biochem. Biophys. Acta*, 1980, 631, 350.—99. Ruoslahti E., Engvall E., Hayman E. G. *Collagen and Related Res.*, 1981, 1, 95.—100. Ruoslahti E., Pierschbacher M., Engvall E. e. a. *J. Invest. Dermatol.*, 1982, 79, Suppl. 1, 65s.—101. Ruoslahti E., Vaheri A., Kuusela P., Linder E. *Biochim. Biophys. Acta*, 1973, 322, 352.—102. Saba T. M. *Ann. Surg.*, 1978, 188, 142.—103. Saba T. M., Blumenstock F. A., Scovill W. A., Bernard H. *Science*, 1978, 201, 622.—104. Saba T. M., Cho E. *RES-Reticuloendothel. Soc.*, 1979, 26, 171.—105. Saba T. M., Gregory T. J., Blumenstock F. A., Brit. *J. Cancer*, 1980, 41, 956.—106. Saba T. M., Jaffe E. *Am. J. Med.*, 1980, 68, 577.—107. Sanes J. R., Cheney J. M. *J. Cell. Biol.*, 1982, 93, 442.—108. Sasaki J., Imanaka M., Watanabe S. e. a. *Experientia*, 1982, 38, 495.—109. Schwarz H. P., Luger A., Craf H. e. a. *Thrombos. Haemostas.*, 1982, 48, 345.—110. Scott D. L., Delamere J. P., Walton K. W. *Brit. J. exp. Pathol.*, 1981, 62, 362.—111. Scott D. L., Farr M., Crockett A. P., Walton K. W. *Clin. Sci.*, 1982, 62, 71.—112. Scott D. L., Wainwright A. C., Walton K. W., Williamson N. *Ann. Rheum. Dis.*, 1981, 40, 142.—113. Scovill W. A., Annett S. J., Saba T. M. e. a. *Surgery*, 1979, 86, 284.—114. Scovill W. A., Saba T. M., Blumenstock F. A. e. a. *Ann. Surg.*, 1978, 188, 521.—115. Seitz R., Lutz H., Michalik R., Klingemann H.-G. *Thrombos. Haemostas.*, 1983, 50, 440.—116. Sherman L. A., Lee J., Jacobson A. *Brit. J. Haematol.*, 1977, 37, 231.—117. Shiozawa S., Ziff M. *Ann. Rheum. Dis.*, 1983, 42, 254.—118. Snedeker P. W., Kaplan J. E., Saba T. M. *Circ. Shock*, 1979, 6, 196.—119. Somfay A., Husztik E., Lázár G., Szabó E. *Acta physiol. Acad. Sci. hung.*, 1980, 56, 77.—120. Soria J., Soria C., Ryckewaert J. J. e. a. *Arthr. Rheum.*, 1980, 23, 1334.—121. Spaet T. H., Horowitz H. T., Zucker-Franklin D. e. a. *Blood*, 1961, 17, 196.—122. Stathakis N. E., Fountas A., Tsianos E. *J. Clin. Pathol.*, 1981, 34, 504.—123. Stathakis N. E., Mosesson M. W. *J. Clin. Invest.*, 1977, 60, 855.—124. Stathakis N. E., Mosesson M. W., Chen A. B., Galanakis D. K. *Blood*, 1978, 51, 1211.—125. Stemberger A., Straßer F., Blümel G. e. a. *Thrombos. Haemostas.*, 1981, 46, 394.—126. Stenman S., Münter K. von, Vaheri A. *Acta med. scand.*, 1980, Suppl. 642, 165.—127. Stenman S., Vaheri A. *J. exp. Med.*, 1978, 147, 1054.—128. Tamkun J. W., Hy-

nes R. O. J. *biol. Chem.*, 1983, 258, 4641.—129. Todd-Kulikowski H. D., Parsons R. G. J. *Immunol. Meth.*, 1981, 44, 333.—130. Tsukamoto Y., Hel-sel W. E., Wahl S. M. J. *Immunol.*, 1981, 127, 673.—131. Tuazon C. U., Sheagren J. N., Quie P. G. J. *Lab. clin. Med.*, 1981, 98, 949.—132. Vaheri A., Ruoslahti E. *Int. J. Cancer*, 1974, 13, 579.—133. Verbrugh H. A., Peterson P. K., Smith D. E. e. a. *Infect. and Immunol.*, 1981, 33, 811.—134. Viljan-to J., Penttinen R., Raekallio J. *Acta chir. scand.*, 1981, 147, 7.—135. Vil-liger B., Kelley D. G., Engelman W. e. a. *J. Cell. Biol.*, 1981, 90, 711.—136. Vuento M., Salonen E., Koskimies A., Stenman U.-H. Hoppe Seyler's Z. *Physiol. Chem.*, 1980, 361, 1453.—137. Vuento M., Vaheri A. *Biochem. J.*, 1979, 183, 331.—138. Wagner D. D., Ivatt R., Destree A. T., Hynes R. O. *J. biol. Chem.*, 1981, 256, 11708.—139. Wallraff P., Gressner A. M. Z. *Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1980, 18, 702.—140. Water L. van de, Destree A. T., Hynes R. O. *Science*, 1983, 220, 201.—141. Yamada K. M. *Ann. Rev. Biochem.*, 1983, 52, 761.—142. Yamada K. M., Yamada S. S., Pastan I. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1976, 73, 1217.—143. Zardi L., Siri A., Carnemolla B. e. a. *Cell*, 1979, 18, 649.—144. Zardi L., Destree A., Balza E., Isliker H. *FEBS Lett.*, 1982, 143, 105.—145. Czop J. K., Kadis J. L., Austen K. F. J. *Immunol.*, 1982, 129, 163.

Поступила 7 марта 1984 г.

УДК 576.8.097.4—02:616—005.1—08

РОЛЬ ФИБРОНЕКТИНА В ГЕМОСТАЗЕ

В. П. Балуда, А. П. Мельников, Т. И. Лукоянова

*Научно-исследовательский институт медицинской радиологии АМН СССР (Обнинск).
Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии*

На протяжении последних 10—15 лет исследователи в области экспериментальной и клинической медицины проявляют повышенный интерес к фибронектину (ФН) — белку плазмы крови, обладающему разнообразным биологическим действием. ФН — гликопротеин, обнаруженный как в крови, так и в других жидкостях организма, а в нерастворимой форме — в соединительной ткани, в частности в составе базальной мембраны [28, 30, 48, 69]. Основным источником ФН плазмы являются эндотелиальные клетки и гепатоциты. ФН обеспечивает сближение и прилипание клеток, способствуя устранению дефекта эндотелия сосудов в нормальном состоянии и после травмы. Его молекулярная масса составляет около $4,4 \cdot 10^5$ дальтон, константа седimentации — 12—14S, изоэлектрическая точка 5,5—6,2; относится к классу подвижных β -глобулинов [44с]. Функция данного белка в человеческом организме разнообразна. Об этом можно судить, в частности, по количеству имеющихся синонимов, каждый из которых отражает определенное биологическое свойство белка: нерастворимый на холоде глобулин, антижелатиновый фактор, микрофибрилярный белок, белок со свойствами опсонина, антиген поверхности фибробластов, галактопротеин а, фактор прикрепления клеток, большой наружный чувствительный к трансформации белок, белок поверхности клетки, фактор распространения клеток [28, 64]. Предпочтительным является термин «фибронектин», что означает «связывающий волокно» (от лат. *fibra* — волокно, *nectere* — связывать) [23, 30, 41]. Плазменный ФН вместе с фибриногеном, фактором XIII, фактором Виллебранда осаждается из плазмы при 0° 25% сульфатом аммония [44а] или 8% этанолом [43]. Его концентрация в криопреципитате увеличивается в 5—10 раз [43], в плазме здоровых мужчин составляет 180—720 мг/л, у женщин — 150—540 мг/л, в сыворотке — на 20—50% меньше, чем в плазме.

Выяснение роли ФН в механизмах гемостаза и взаимодействие его с другими гуморальными факторами и клеточно-структурными элементами представляет большой научный интерес.

Взаимодействие ФН с коллагеном, основным компонентом сосудистой стенки, является характерным биологическим свойством этого белка [4, 15, 18, 44с, 70]. Несмотря на противоречивые данные, существующие в литературе, можно выделить несколько вариантов этого взаимодействия. Первый — при 4 и 20° ФН лучше взаимодействует с денатурированным коллагеном и коллагеновыми фрагментами, чем с нативным коллагеном. Второй — при 37° взаимодействие ФН с нативным коллагеном I-го типа происходит только в местах расщепления коллагена коллагеназой. Третий — интерстициальные коллагены с ФН взаимодействуют лучше, чем коллагены базальной мембраны [44с, 45]. Определены участки молекулы ФН, реагирующие с коллагеном, и типы коллагена, являющиеся рецепторами для ФН [9, 59, 63].

Тромбоциты служат важным звеном системы гемостаза, при их взаимодействии с сосудистой стенкой осуществляется первичный гемостаз. Тромбоциты содержат 0,5% общего содержания ФН ($2,85 \pm 1,24$ мкг/ 10^9 клеток) [49]. Предварительная инкубация коллагена с ФН плазмы блокирует способность коллагена вызывать освобождение серотонина из отмытых тромбоцитов [5, 64]. Однако заблаговременная