



Фибронектин: структура, функции, клиническая значимость (обзор)

С.А. Васильев¹, Л.А. Горгидзе¹, lana380@mail.ru, Е.Е. Ефремов², Г.Ю. Белинин³, Т.Н. Моисеева¹, Л.С. Аль-Ради¹, М.А. Соколова¹, Г.Т. Гурия¹, Н.И. Зозуля¹, А.В. Кохно¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44

² Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а

³ Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 129128, Россия, Москва, ул. Будайская, д. 2

Резюме

Плазменный фибронектин (ФН) является высокомолекулярным адгезивным гликопротеином. Существует два типа ФН: плазменный (растворимый) и клеточный (нерастворимый). Методом электронной микроскопии обнаружено два типа структурной организации ФН: компактная и развернутая. В растворе ФН имеет компактную конформацию, а после связывания с определенными субстратами (коллагеном, фибрином, гепарином) – развернутую. Плазменный ФН является одним из основных опсоинов плазмы крови по отношению к мишеням фагоцитоза преимущественно небактериальной природы, а также к некоторым видам бактерий. Для лечения септических процессов, а также респираторного дистресс-синдрома взрослых, протекающих с выраженным дефицитом ФН, используют плазменный криопреципитат – препарат донорской плазмы, в котором содержится большое количество плазменного ФН (более 2 мг/мл). Было предложено восполнять уровень ФН у пациентов с сепсисом и другими состояниями, вызывающими дефицит плазменного ФН, при помощи донорской свежемороженой плазмы. Переливание пациентам больших объемов свежемороженой плазмы (до 1000–1500 мл) эффективно нивелирует дефицит плазменного ФН. Концентрация плазменного ФН в крови достоверно снижается после присоединения к гематологическим заболеваниям тяжелых инфекционных процессов, а также острого ДВС-синдрома (диссеминированное внутрисосудистое свертывание). Для коррекции иммунокомплексной и фибронектинокомплексной патологии разработаны экстракорпоральные методы очистки крови – селективные плазмаферезы. Было предложено два варианта селективного плазмафереза: метод гепаринокриопреципитации плазменных белков и способ гепаринокриофракционирования. В 1987 г. в качестве источника ФН для лечения больных с трофическими поражениями кожи был предложен препарат плазменного гепаринового преципитата. В 1992 г. предложен новый способ получения – от самих же пациентов препаратов крови с высокой концентрацией плазменного ФН (гепаринокриофракционирование). Полученные таким способом препараты аутофибронекина эффективны при местном лечении трофических язв в 90–93% случаев. Предлагаемые препараты безопасны в отношении заражения больных инфекционными заболеваниями, передающимися через кровь.

Ключевые слова: фибронектин, опсоины, селективный плазмаферез, гепаринокриопреципитация, гепаринокриофракционирование, аутофибронектин

Для цитирования: Васильев С.А., Горгидзе Л.А., Ефремов Е.Е., Белинин Г.Ю., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Соколова М.А., Гурия Г.Т., Зозуля Н.И., Кохно А.В. Фибронектин: структура, функции, клиническая значимость (обзор). *Атеротромбоз*. 2022;12(1):138–158. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-138-158>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Fibronectin: structure, functions, clinical significance (review)

Sergey A. Vasiliev¹, Lana A. Gorgidze¹, lana380@mail.ru, Eugene E. Efremov², Gennady Yu. Belinin³, Tatiana N. Moiseeva¹, Liubov S. Al-Radi¹, Manana A. Sokolova¹, Georgy T. Guria¹, Nadezhda I. Zozulya¹, Alina V. Kokhno¹

¹ National Medical Research Center for Hematology; 44, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 126167, Russia

² National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

³ Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine"; 2, Budayskaya St., Moscow, 129128, Russia

Abstract

Plasma fibronectin is a high molecular weight adhesive glycoprotein. There are two types of fibronectin: plasma (soluble) and cellular derived (insoluble). Electron microscopy revealed two types of structural organization of fibronectin: compact and expanded. In solution, fibronectin has a compact conformation, and after binding to certain substrates (collagen, fibrin, heparin), it is expanded. Plasma fibronectin is one of the main opsonins of blood plasma in relation to the "targets" of phagocytosis of a predominantly non-bacterial nature, as well as to some types of bacteria. For the treatment of septic processes, as well as respiratory distress syndrome of adults with severe fibronectin deficiency, plasma cryoprecipitate is used – a donor plasma preparation containing a large amount of plasma fibronectin (more than 2 mg/ml). It was proposed to replenish the level of fibronectin in patients with sepsis and other conditions

that cause plasma fibronectin deficiency with the help of donor freshly frozen plasma. Transfusion of large volumes of freshly frozen plasma (up to 1000–1500 ml) to patients effectively eliminates the deficiency of plasma fibronectin. The concentration of plasma fibronectin in the blood significantly decreases after the addition of severe infectious processes to hematological diseases, as well as acute DIC syndrome. Extracorporeal methods of blood purification – selective plasmapheresis – have been developed to correct immunocomplex and fibronectin-complex pathology. Two variants of selective plasmapheresis have been proposed: the method of heparinocryoprecipitation of plasma proteins and the method of heparinocryofractionation. In 1987, a plasma heparin precipitate was proposed as a source of fibronectin for the treatment of patients with trophic skin lesions. In 1992, a new method was proposed for obtaining blood preparations with a high concentration of plasma fibronectin from patients themselves (heparin cryofractionation). Autofibronectin preparations obtained by such methods are effective in the local treatment of trophic ulcers in 90–93% of cases. The proposed drugs are safe against infection of patients with infectious diseases transmitted through the blood.

Keywords: fibronectin, opsonins, selective plasmapheresis, heparin cryoprecipitation, heparin cryofractionation, autofibronectin

For citation: Vasiliev S.A., Gorgidze L.A., Efremov E.E., Belinin G.Yu., Moiseeva T.N., Al-Radi L.S., Sokolova M.A., Guria G.T., Zozulya N.I., Kokhno A.V. Fibronectin: structure, functions, clinical significance (review). *Atherothrombosis*. 2022;12(1):138–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-138-158>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

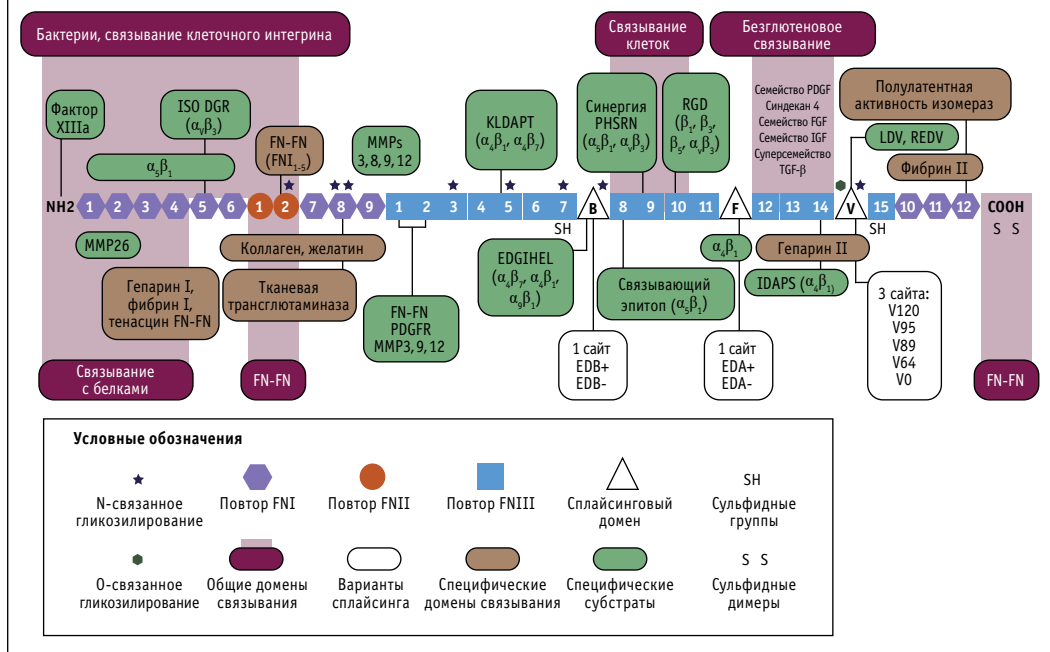
ВВЕДЕНИЕ

Фибронектин (ФН) представляет собой эволюционно сохраненный гликопротеин, который принимает непосредственное участие в клеточных взаимодействиях и играет важную роль в таких процессах, как клеточная адгезия, пролиферация, клеточная подвижность, дифференцировка, опсонизация и апоптоз [1, p. 3862; 2, p. 143; 3, p. 213]. У позвоночных животных присутствует два типа ФН: 1) растворимый ФН плазмы (ранее называемый холодонерастворимым глобулином, или СIg), который является основным белковым компонентом плазмы крови (300 мкг/мл) и вырабатывается в печени гепатоцитами; растворимая форма ФН проходит через кровотоки в неактивной компактной конформации [4, p. 314; 5, p. 355]; и 2) нерастворимый клеточный ФН, который является основным компонентом внеклеточного матрикса. У людей известны 20 идентифицированных изоформ клеточного ФН, которые возникают в результате различного сплайсинга исходной пре-мРНК (предшественника матричной рибонуклеиновой кислоты) [6, p. 2]. Синтезируют клеточный вариант ФН фибробласты, хондроциты, миоциты и синовиальные клетки [1, p. 3862; 7, p. 3; 8, p. 391].

По своей структуре плазменный ФН представляет собой димерный гликопротеин, состоящий из двух субъединиц, общей массой 500 kDa с переменными молекулярными конформациями и вариантами химического связывания [6, p. 2; 9, p. 159]. Каждая из двух субъединиц ФН является результатом повторений трех типов гомологически повторяемых модулей: I тип – 12 модулей, II тип – 2 модуля и III тип – 15–17 модулей. Каждый модуль гомологического типа I и II кодируется отдельным экзоном, тогда как тип III требует участия двух экзонов и имеет возможность альтернативного сплайсинга, что приводит к экспрессии разных типов ФН (*рис.*) [5, p. 355].

Из *рисунка* видно, что ФН связывается с различными рецепторами клеточной поверхности, компонентами матрицы и факторами роста (GF) для регулирования поведения клеток (общие домены связывания, выделенные красным). ФН содержит множество сайтов гликозилирования для обеспечения родства фибронектина с некоторыми субстратами (обозначены звездочками или шестиугольниками). Фибронектин содержит 3 сайта сплайсинга для образования своей функциональной структуры:

РИСУНОК. Схематическое изображение мономерной структуры фибронектина, сайтов гликозилирования и различных вариантов сплайсинга
FIGURE. Schematic illustration of the monomeric structure of fibronectin, glycosylation sites, and various splice variants



дополнительный домен А (EDA), дополнительный домен В (EDB) и область вариантов (V) (обозначены белыми треугольниками). EDA и EDB представляют собой области бинарного сплайсинга либо с полным включением, либо с полным исключением одного и второго домена. Сайт V содержит три отдельных сайта для включения экзона или исключения интрона, что приводит к образованию пяти потенциальных изоформ V фибронектина. Название этих вариантов содержит количество аминокислот в конечном размере экзона. Все типы модулей имеют хорошо организованную, свойственную каждому из них вторичную и третичную структуру молекулы. Модули FN-I и FN-II стабилизированы межмолекулярными дисульфидными связями; стабилизация

FN-III структур, в отличие от FN-I и FN-II, происходит исключительно посредством гидрофобных взаимодействий 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 [9, p. 159; 10, p. 650]. Связываясь с различными макромолекулами, плазменный ФН может образовывать различные соединения, наиболее важными из которых считаются соединения III типа – тип IIIA (EIIIA, расположенный между повторами III11 и III12) и тип IIIB (EIIIB расположен между повторами III7 и III8) [1, p. 3862]. Эти переменные повторяющиеся единицы

являются одной из основных структур клетки и участвуют в различных внутриклеточных или межклеточных функциях, в том числе в восстановлении тканей и заживлении ран [11, р. 314]. В зависимости от структуры молекулы и вариантов ее соединения ФН содержат множество последовательностей для приоритетного связывания клеток с интегринами, другими субъединицами ФН, коллагеном, гепарином, фибрином, матриксом металлопротеаз и ростовыми факторами [1, р. 3862; 6, р. 1; 12, р. 1217; 13, р. 23; 14, р. 4714; 15, р. 358]. Известными вариантами сайтов молекулы для связывания являются EDA, EDB и V домены, экспрессирующие различные варианты соединений ФН в тканях как взрослых, так и плода [16, р. 3; 17, р. 788]. Плазменный (растворимый) ФН содержит только вариант связанного V домена [7, р. 3; 18, р. 14].

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ДОМЕН А (EDA) ФИБРОНЕКТИНА

Домен EDA ФН увеличивает сродство связывания ФН с интегринами, что может являться механизмом регуляции и усиления клеточной подвижности и пролиферации [19]. Известно, что домен EDA, синтезируемый остеобластами, способен связывать интегрин $\alpha 4\beta 1$ и усиливать дифференцировку остеобластов [20, р. 7750]. EDA – это вариант ФН, который усиливает зависимую от фиброза активацию миофибробластов [21, р. 3]. TGF- $\beta 1$ способствует отложению в миофибробластах более жесткого ECM, что способствует фиброзному ответу. Был секвенирован человеческий EDA ФН [22, р. 23]. На модели крупного рогатого скота показано, что EDA экспрессируется в следовых количествах в яйцеклетке, (*in vitro*) 2-клеточном эмбрионе, клетках кумулюса, легких, яичниках, матке, (*in vitro*) в моруле, селезенке, яичниках, вымени и клетках кумулюса [16, р. 3].

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ДОМЕН В (EDB) ФИБРОНЕКТИНА

Было показано, что EDB ФН участвует в процессе ангиогенеза, его количество резко увеличивается при раковых новообразованиях и неоваскуляризации при диабетических патологиях [23, р. 187; 24, р. 1563]. Присутствие последовательности EDB усиливает экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), пролиферацию эндотелиальных клеток и образование новой трубки кровеносного сосуда [23, р. 188]. Иммунные клетки генерируют EDB ФН по неизвестным причинам. Предполагается, что EDB играет определенную роль в опсонизации, в частности, в фагоцитозе, поскольку он повышается в 80 раз в спинномозговой жидкости у подгруппы пациентов, страдающих бактериальным менингитом [25, р. 571]. Кроме того, изоформы EDB ФН притягиваются к воспаленной коже, что может указывать на неизученный в значительной степени механизм ФН при воспалении [26, р. 884]. Известно, что присутствие EDB усиливает предпочтительность связывания ФН с $\beta 3$ -интегринами через домен RGD, что приводит к более высокой дифференцировке и минерализации остеобластов [20, р. 7750]. В случае беременности повышенный уровень EDB наблюдается в плаценте, (*in vitro*) в бластоцисте, матке, (*in vitro*) в выведенной бластоцисте и кумулюсных клетках на модели крупного рогатого скота [16, р. 3].

ДОМЕН V ФИБРОНЕКТИНА

В отличие от доменов EDA и EDB, человеческий ФН производится в виде 5 идентифицированных вариантов: V0, V64, V89, V95 и V120 [27, р. 667]. Вариант V появляется в синовиальных суставах [28, р. 559], межпозвоночных дисках [29, р. 1584], плазменном ФН (где полная изоформа V (V) + и ноль V изоформа (V0) присутствуют

в равных количествах) и некоторых тканях плода [26, р. 884]. На модели крупного рогатого скота было показано, что варианты V ФН в небольшом количестве были обнаружены в селезенке, яйцеклетке, мышцах, почках, моруле, матке, коже; в средних количествах определялись в печени и с высокой интенсивностью присутствовали в плаценте, клетках кумулюса, легких и бластоцистах [26, р. 883].

СВОЙСТВА ФИБРОНЕКТИНА

В многочисленных работах было показано, что плазменный ФН обладает выраженной опсонической и защитной активностью [30, р. 529; 31, р. 2903; 32, р. 134]. Известно, что дефицит ФН резко снижает функциональную активность купферовских клеток печени, а искусственное повышение концентрации ФН вновь восстанавливает фагоцитарную активность макрофагов печеночной ткани [33, р. 2690; 34, р. 680]. Установлено, что при экспериментальном стафилококковом сепсисе, протекающем на фоне искусственно индуцированного дефицита плазменного ФН, погибает существенно больше животных. После нормализации концентрации ФН в крови повышается резистентность животных к септическому процессу [32, р. 140].

Нормальная концентрация плазменного ФН в крови составляет 200–400 мкг/мл [35, с. 30; 36, р. 488].

Установлено, что у людей (в том числе и у новорожденных) уровень ФН в крови резко падает при травмах, включая шок, сепсис и ожоги [37, р. 778; 38, р. 879], что связано с участием ФН в ретикулоэндотелиальном клиренсе коллагеновых остатков, поврежденных тромбоцитов, иммунных комплексов и некоторых бактерий [39, р. 590]. У людей плазменный ФН рассматривается как отрицательный белок острой фазы [40, р. 82; 41, р. 339]. Дефицит ФН в плазме также наблюдается при остром голодании [42, р. 437].

Дефицит ФН в последнее время связывают со старением: количество экспрессии варианта EDA в головном мозге напрямую коррелирует с возрастом [43, р. 690].

Патологические последствия некорректной защиты хозяина от инфекции включают аутоиммунные реакции, воспалительное повреждение тканей, дисфункцию органов и сепсис. В настоящее время используется множество биомаркеров для диагностики сепсиса, но ни один из них не обладает достаточной специфичностью или чувствительностью для использования в клинической практике: С-реактивный белок, прокальцитонин и интерлейкин-6 используются только для дополнительных оценок [44, р. 3]. G. Ruiz Martín et al. предположили, что уровень ФН в плазме ниже 120 мг/л может указывать на диагноз сепсиса на ранних стадиях; более низкий уровень плазменного ФН у пациентов, которые соответствуют критериям диагностики клинического сепсиса, может быть связан с постоянным восстановительным процессом, осуществляемым плазменным ФН [45, р. 242]. Согласно данным M. Reichsoellner et al., самые высокие уровни ФН наблюдаются у пациентов с системной воспалительной реакцией, но без инфекции крови; он ниже у пациентов с грамположительной и грамотрицательной бактериемией, а самые низкие уровни наблюдаются при фунгемии [46, р. 4065]. Пониженный уровень плазменного ФН связан с острым воспалением, хирургическим вмешательством и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС) крови [47, р. 405]. Снижение уровня ФН и повышение уровня С-реактивного белка могут считаться надежными диагностическими маркерами сепсиса [47, р. 406]. Данные последних лет о повышении уровня изоформ EDA и EDB при патологических состояниях могут представлять больший

интерес, чем сам плазменный ФН в отношении сепсиса. На мышинной модели показано, что отсутствие изоформы EDA способствует плохим исходам сепсиса [48, p. 179].

Дополнительным аспектом, на который обращают внимание при обсуждении роли ФН в процессах воспаления и сепсиса, является активация свертывающей системы. Возникающее при сепсисе системное воспаление приводит к активации системы свертывания крови и ингибированию антикоагулянтного механизма и фибринолиза; повышенное образование фибрина и нарушение его распада приводят к отложению микрососудистых сгустков, что может способствовать ишемии тканей и последующей дисфункции органов [49, p. 41]. При ишемической болезни сердца в плазме крови пациентов появляются высокомолекулярные комплексы с ФН весом 1000 kDa и выше, что может иметь потенциальную диагностическую ценность [50, p. 1062; 51, p. 444].

КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФИБРОНЕКТИНА

Для лечения септических процессов, а также респираторного дистресс-синдрома взрослых, протекающих с выраженным дефицитом ФН, Т.М. Saba в 1978 г. предложил использовать плазменный криопреципитат – препарат донорской плазмы, в котором содержится большое количество плазменного ФН (более 2 мг/мл) [52, p. 148]. Необходимо отметить, что пациентам с дефицитом плазменного ФН внутривенно переливалось до 10 доз свежеприготовленного криопреципитата. При этом концентрация плазменного ФН повышалась в крови пациентов до нормы, сохраняясь на протяжении последующих 2–3 суток. Очень важно подчеркнуть, что эффективным является переливание именно свежеприготовленного криопреципитата, так как

повторное замораживание и оттаивание резко снижают опсоническую активность плазменного ФН [34, p. 680; 53, p. 257].

Хорошо известно, что у пациентов с различными гемобластозами часто отмечаются инфекционные осложнения [54, с. 38]. Связь между частотой развития инфекционных процессов при заболеваниях системы крови и закономерностями изменения концентрации плазменного ФН была неясна. Нас интересовали закономерности изменения концентрации плазменного ФН в крови пациентов с заболеваниями системы крови в различные периоды течения основного процесса. Концентрацию плазменного ФН мы исследовали методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием моноспецифических антител против ФН человека [55, с. 121]. Проведенные исследования показали, что сами по себе гематологические заболевания не приводят к существенному изменению нормальной концентрации плазменного ФН в крови [35, с. 31; 56, p. 456].

Концентрация плазменного ФН в крови достоверно снижалась (нередко до очень низких цифр) после присоединения к гематологическим заболеваниям тяжелых инфекционных осложнений, таких как лobarная пневмония, сепсис и септицемия, септический шок, некротическая энтеропатия [35, с. 30]. Развитие выраженного дефицита плазменного ФН выявлено также после присоединения к основному заболеванию острого ДВС-синдрома [57, с. 2; 58, с. 30; 59, с. 41; 60, с. 185]. В перечисленных группах уровень плазменного ФН достоверно снижался примерно у 80% пациентов, однако необходимо отметить, что у 15–20% септических больных нам не удалось зарегистрировать падения концентрации плазменного ФН [55, с. 122]. Падение уровня плазменного ФН в крови при септических осложнениях и ДВС-синдроме обусловлено несколькими

причинами: осаждением этого гликопротеина в местах сосудистых и тканевых повреждений, потреблением его в процессах опсонизации множественных мишеней фагоцитоза, связыванием в местах массивного диссеминированного тромбообразования.

Мы предположили, что дефицит опсонической активности крови может быть не только обусловлен снижением концентрации плазменного ФН, но и вызван нарушением функциональной активности этого адгезивного высокомолекулярного гликопротеина, т. е. за счет возникновения вторичной, обусловленной инфекцией и (или) ДВС-синдромом дизаггезивности плазменного ФН [55, с. 122]. Для определения функциональной активности ФН мы разработали так называемый гепариновый криопреципитационный тест [61, с. 120]: после добавлений гепарина к плазме пациента и инкубации этой плазмы на холоде гепарин связывается с ФН, после чего ФН активируется и образует комплексы со своими специфическими лигандами. Формирующиеся макромолекулярные комплексы ФН (с фибрином, продуктами деградации фибриногена-фибрина, клеточными мембранами, фрагментами тканевого детрита, иммунными комплексами и др.) становятся нестабильными в плазме и на холоде образуют осадок – гепариновый криопреципитат, в который в норме переходит до 80% и более плазменного ФН относительно его исходного уровня в цельной плазме [61, с. 120; 62, с. 8]. Снижение гепаринокриопреципитации ФН коррелирует с нарушением его функциональной активности – адгезивности [61, с. 120]. Крайняя степень дисфункции плазменного ФН – отсутствие осаждения ФН в гепариновый криопреципитат в гепаринокриопреципитационном тесте.

Изучение функциональной активности плазменного ФН при помощи гепаринокриопреципитационного теста показало, что

практически у большинства септических больных с различными лейкозными процессами не только наблюдается дефицит концентрации ФН, но и даже при нормальном уровне этого опсонина обнаруживается резкое нарушение его функциональной активности [61, с. 120].

Следующее положение, которое нас заинтересовало, заключается в том, что в обычных условиях плазменный ФН формирует комплексы с различными лигандами, такими как фибрин; С1q-субкомпонент комплемента; иммунные комплексы, содержащие в своем составе иммуноглобулины класса G или M; и др. [31, р. 2904; 61, с. 120; 62, с. 8; 63, р. 327]. Мы предположили, что при некоторых заболеваниях (например, иммунокомплексная патология, хронические воспалительные заболевания, дегенеративные процессы, острый и хронический ДВС-синдром и др.) в крови накапливается избыточное количество фибриногенных комплексов (ФН-комплексов). Избыток ФН-комплексов может приводить к отложению-депонированию их в микроциркуляторном русле и в различных тканях, что, в свою очередь, способно вызвать и резко индуцировать, учитывая полиадгезивность и участие в репаративных процессах ФН, локальное и распространенное формирование фиброзных структур [64, с. 64]. Проведенные систематические исследования показали, что у больных с иммунокомплексной патологией (геморрагические васкулиты, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондиллоартрит, хронические нефриты, хронический вялотекущий увеит, иммунокомплексные синдромы, системная склеродермия, синдром Шегрена и др.) в плазме крови существенно повышаются уровни комплексов ФН: «ФН – фибрин», «ФН – С1q-субкомпонент комплемента», «ФН – IgG» [64, с. 64; 65, с. 20].

При остром ДВС-синдроме мы обнаружили в плазме крови только повышение уровня комплексов «ФН – фибрин» [57, р. 2; 60, с. 185; 63, р. 328]. Причем надо отметить, что чем выше в крови была концентрация комплексов «ФН – фибрин», тем ниже был уровень плазменного ФН [66, с. 61; 67, с. 36].

Учитывая полученные нами результаты [64, с. 64; 65, с. 20], а также литературные данные, в которых было показано, что плазменный ФН существенно накапливается в местах сосудистых и тканевых повреждений [67, с. 36; 68, с. 17], мы предложили концепцию ФН-комплексной патологии [65, с. 20; 69, с. 31; 70, р. 215].

Нам представляется, что ФН-комплексная патология развивается следующим образом. В результате хронического иммунного воспалительного процесса в крови значительно повышается содержание ФН-комплексов («ФН – фибрин», «ФН – С1q-субкомпонент комплемента», «ФН – IgG» и др.), которые удаляются из организма через моноцитарно-макрофагальную систему. Однако при недостаточности моноцитарно-макрофагальной системы к полной элиминации циркулирующих ФН-комплексов и повышенной способности таких комплексов к адгезии к поврежденным участкам сосудов и тканей (коллагену, ламинину, фибрину, клеточным мембранам, фиксированным иммунным комплексам, фрагментам тканевого детрита) за счет опосредующего участия ФН в базальных мембранах сосудов и поврежденных тканях накапливается избыточное количество ФН-комплексов, которые, концентрируя и активируя клетки соединительнотканного остова (фибробласты, хондроциты), макрофаги и нейтрофилы, в свою очередь, индуцируют процессы фиброобразования и склерозирования [64, с. 64]. У здоровых людей эта реакция является защитной физиологической [63, р. 328; 64, с. 64], а у больных

хроническими иммунокомплексными и (или) воспалительными заболеваниями принимает патологический затяжной характер и приводит к развитию склеротических и цирротических изменений в органах и тканях: в суставах при ревматоидном артрите, в почках при хронических гломерулонефритах, в миокарде при инфарктах, в печени при хронических гепатитах, в легочной ткани при хронических неспецифических заболеваниях легких, в коже при системной красной волчанке, системной склеродермии, ожоговой болезни и т. д. [64, с. 64; 70, р. 214; 71, с. 95].

В комплексной терапии иммунокомплексной и ФН-комплексной патологии можно использовать экстракорпоральный метод очищения крови – плазмаферез [72, с. 37; 73, с. 7].

Перед нами встала задача определить закономерности изменения концентрации плазменного ФН в крови пациентов, которым проводится терапия плазмаферезами [72, с. 37].

Изучение концентрации плазменного ФН на фоне проведения лечебного плазмафереза у 20 больных с гемобластозами и некоторыми негематологическими заболеваниями показало, что содержание этого опсонина непосредственно после массивной эксфузии плазмы в объеме от 1300 до 2000 мл снижается в среднем на 50%, но уже через 24–48 ч полностью восстанавливается до нормального исходного уровня. Такая закономерность сохраняется при проведении многократных плазмаферезов (от 3 до 12 процедур). Инфекционных осложнений, непосредственно связанных с плазмаферезом, у обследованных выявлено не было, несмотря на то что у отдельных пациентов обнаруживалось значительное падение уровня ФН в крови после процедуры (до 50 мкг/мл) [72, с. 37].

Для коррекции иммунокомплексной и ФН-комплексной патологии мы разра-

ботали экстракорпоральные методы очистки крови – так называемые селективные плазмаферезы. Нами было предложено использовать два варианта селективного плазмафереза: метод гепаринокриопреципитации плазменных белков и способ гепаринокриофракционирования [74, с. 2; 75, с. 2].

Метод гепаринокриопреципитации заключается в том, что в полученную методом плазмафереза плазму пациента добавляется нефракционированный гепарин, после чего плазму помещают на холод (4–6 °С) на 18–20 ч. Затем плазму центрифугируют, а полученный супернатант в конечном счете используют для замещения потерь плазмы, возникающих при повторной процедуре плазмафереза [75, с. 2].

Данный способ позволяет эффективно удалять из плазмы крови больных иммунные и ФН-комплексы, свободный плазменный ФН, криоглобулины и криофибриноген [72, с. 37; 75, с. 2]. При этом определенно элиминируются также фактор фон Виллебранда и фибриноген [76, с. 104]. В очищенном супернатанте для возмещения плазмаферезных белковых потерь практически полностью сохраняются альбумин и иммуноглобулины [72, с. 37; 75, с. 2]. Этот метод селективного плазмафереза оказался эффективным в терапии острой и хронической иммунокомплексной патологии и криоглобулинемии [72, с. 37; 75, с. 2; 76, с. 104].

Следующий метод селективного плазмафереза – способ гепаринокриофракционирования плазменных белков – был нами предложен в 1991 г. Принцип метода заключается в том, что в полученную при помощи плазмафереза плазму добавляется нефракционированный гепарин, после чего эта гепаринизированная плазма замораживается. Перед повторной процедурой плазмафереза замерзшая гепаринизированная плазма центрифугируется, а полученный

гепариновый криопреципитат элиминируется. Выделенный супернатант используется для возмещения удаляемых объемов при повторных плазмаферезах [74, с. 2]. Метод гепаринокриофракционирования позволяет эффективно и избирательно удалять из плазмы больного иммунные и ФН-комплексы, ревматоидный фактор, фактор фон Виллебранда, свободный плазменный ФН, фибриноген, криоглобулины и криофибриноген [77, с. 106; 78, с. 26; 79, с. 7; 80, с. 149]. В очищенном супернатанте при этом сохраняются нормальные концентрации альбумина и всех классов иммуноглобулинов. Учитывая тот факт, что плазменный ФН взаимодействует с гомоцистеином [81, с. 307], можно предположить, что селективный плазмаферез также позволяет элиминировать из плазмы пациентов гомоцистеин.

Наружное дренирование грудного лимфатического протока является одним из методов иммуносупрессивной терапии [81, р. 307; 82, с. 88]. Патологические механизмы, лежащие в основе лечебного воздействия наружного дренирования грудного лимфатического протока, обусловлены как удалением из организма больного большого количества Т- и В-лимфоцитов, иммуноглобулинов, иммунных комплексов, криоглобулинов и аутоантител [82, с. 88; 83, с. 114], так и выраженными дезинтоксикационными эффектами этого экстракорпорального метода [84, с. 162].

Нами был разработан способ прерывистого селективного лимфафереза, при помощи которого методом гепаринокриопреципитации из цельной лимфы пациентов избирательно элиминировали клеточные элементы, ФН-комплексы, адгезивные молекулы и криоглобулины [85, с. 2]. Полученный очищенный гепариновый криосупернатант лимфы использовался для возмещения

белковых потерь у того же пациента при проведении очередной последующей процедуры селективного лимфафереза.

Разработанный метод селективного лимфафереза был использован в лечении больных с тяжелыми формами системной склеродермии, резистентными к проводимой традиционной терапии [71, с. 95]. Длительность прерывистого селективного лимфафереза у пациентов колебалась от 14 до 43 суток. За одну процедуру лимфафереза элиминировали от 1500 до 2000 мл лимфы больных; частота процедур составляла 2–3 раза в неделю [71, с. 95; 85, с. 2].

Положительный терапевтический эффект после окончания селективного лимфафереза был получен у всех наблюдавшихся больных с системной склеродермией. Клинически отмечались отчетливое снижение астенического синдрома, значительное уменьшение проявлений синдрома Рейно. По данным бульбарной микроскопии и капилляроскопии у пациентов отмечено существенное улучшение микроциркуляции. Кроме того, были показаны снижение суставного синдрома, заживление периферических некрозов и трофических язв. После лечения кожа становилась более эластичной [71, с. 97; 85, с. 2].

ФИБРОНЕКТИН В ЗАЖИВЛЕНИИ РАН

Как уже указывалось выше, важной функцией плазменного ФН является участие этого адгезивного высокомолекулярного гликопротеина в процессах репарации и заживления поврежденных тканей кожи [18, р. 14], тканей пародонта [86, р. 1012], костей [87, р. 6], сердечных клапанов [88, р. 206], ран роговицы [89, р. 256], языка [90, р. 63], разрастания периферических невритов [91, р. 773]. Ранее были определены четыре фазы заживления ран: фазы гемостаза, воспаления, пролиферации и ремоделирования [92, р. 957]. После травмы у здоровых людей фибриноген

плазмы и плазменный (растворимый) ФН полимеризуются тромбином и фактором XIII (FXIII) с образованием фибринового сгустка для остановки кровотечения (фаза гемостаза) [93, р. 360]. В сгустке ФН ковалентно присоединяются к фибриновым нановолокнам [94, р. 4289]. Воспалительная реакция защищает и очищает раневой участок от чужеродных патогенов и подготавливает его для поступающих в следующую фазу клеточных элементов [95, р. 1630; 96, р. 284]. Нейтрофилы секретируют антимикробные пептиды, протеазы и активные формы кислорода для удаления бактерий и поврежденных тканей [97, р. 386]. Воспалительные макрофаги M1 фагоцитируют бактерии и поврежденные ткани [98, р. 4; 99, р. 2457, 100, р. 894; 101., р. 5]. Оба типа клеток напрямую связываются с фибриновыми нановолокнами посредством их рецепторов к интегринам $\alpha\text{M}\beta 2$. После очистки раневого участка, что занимает примерно 3 дня [102, р. 738], нейтрофилы подвергаются апоптозу, а воспалительные макрофаги M1 переключаются на регенеративный фенотип M2, который выделяет цитокины и ростовые факторы для привлечения и стимулирования заживляющих клеток, таких как эндотелиальные клетки, фибробласты и кератиноциты для заживления раны (фаза пролиферации) [103, р. 864]. Эндотелиальные клетки образуют новые кровеносные сосуды, а фибробласты – депонирование новых белков внеклеточного матрикса с образованием грануляционной ткани (занимает ~7 дней) [103, р. 865; 104, р. 266; 105, р. 43]. Кератиноциты мигрируют в грануляционную ткань, образуя новый эпидермис для заживления раны (фаза реэпителизации) [104, р. 267]. Заживляющие клетки прилипают к фибриновому матриксу, связываясь с ФН посредством их интегриновых рецепторов [11, р. 314; 103 р. 864; 104 р. 267; 105, р. 43]. Таким образом, временная матрица

на основе фибрина является центральным этапом клеточного заживления раны, а ФН необходимы для прикрепления и стимуляции заживляющих клеток.

T. Nishida et al. [106, p. 1047] было предложено использовать ФН в качестве лечебного средства для стимуляции заживления плохо поддающихся лечению трофических язв роговицы. Оказалось, что 6-разовые ежедневные инстилляции аутофибронектина (аутоФН) в пораженный глаз приводят к быстрому заживлению эпителиальных дефектов – в течение 2–3 нед. Имеющиеся на сегодня экспериментальные и клинические данные открывают определенные перспективы для использования ФН в лечении местных поражений (кожи, роговицы и слизистых оболочек) [55, с. 121]. Однако клинические исследования в этом направлении в значительной степени затруднены из-за отсутствия лечебного препарата ФН. В связи с этим поиск содержащих ФН препаратов крови, которые возможно было бы использовать у больных с целью лечения местных трофических поражений, имеет важное клиническое значение.

В 1987 г. в качестве источника ФН для лечения больных с трофическими поражениями кожи нами был предложен препарат плазменного гепаринового преципитата. Конечная концентрация плазменного ФН в готовом препарате составляла в среднем 1,5–2,0 мг/мл [107, с. 129].

Местное лечение препаратом аутоФН у всех больных проводили по единой методике. Вначале эрозивную или язвенную поверхность обрабатывали 3%-м раствором перекиси водорода с целью удаления сгустков фибрина и гнойного отделяемого. Затем всю поверхность трофического дефекта покрывали тонким слоем препарата аутоФН и давали ему подсохнуть в течение 15–25 мин. Таковую обработку повторяли

4–5 раз в течение дня. Продолжительность лечения определялась сроками рубцевания язвенных дефектов [54, с. 39; 108, с. 83].

Местная терапия препаратом аутоФН, полученным методом гепаринокриопреципитации, проведена у 10 больных, страдавших длительно незаживающими (от 2 мес. до 2 лет) трофическими язвами и ранами кожных покровов различной этиологии, резистентными к проводившейся ранее традиционной терапии. В результате местного применения аутоФН у всех пациентов эрозивные, язвенные и раневые дефекты кожи подверглись полному заживлению в сроки от 5 до 45 дней (в среднем 23,4 дня) [54, с. 39; 108, с. 83]. Длительное наблюдение (от 1 года до 4 лет) показало, что у 9 больных рубцевание язвенных и раневых дефектов оказалось стойким – рецидивов местных трофических расстройств в этот период не отмечено. Только у одной больной с гетерозиготной формой β -талассемии первоначально полное рубцевание длительно незаживающей трофической язвы левой голени (около 1,5 лет) на фоне терапии препаратом аутоФН было достигнуто за 14 дней. Однако спустя 4 мес. после окончания местного лечения на том же месте развился рецидив трофической язвы, причем повторное лечение препаратом аутоФН оказалось неэффективным [54, с. 39; 108, с. 83].

В 1992 г. нами предложен новый способ получения от самих же пациентов препаратов крови с высокой концентрацией плазменного ФН – гепаринокриофракционирование. Полученный препарат с высоким содержанием аутоФН (1,9–2,5 мг/мл) наносили тонким слоем на поверхность трофической язвы или раны кожных покровов с частотой до 4 раз в сутки до полного заживления тканевого дефекта [109, с. 2].

Предлагаемый метод лечения применен у 33 больных, имевших резистентные

к традиционной терапии длительно существующие трофические язвы кожных покровов. Пациенты страдали варикозным расширением вен нижних конечностей, геморрагическим васкулитом, сахарным диабетом, болезнью Шегрена, постожоговыми язвами кожных покровов, сублейкемическим миелозом, токсико-аллергическим дерматитом, дизэритропоэтической анемией, острой лучевой болезнью [54, с. 39; 109, с. 2; 110, с. 68; 111, р. 483].

У 31 больного было достигнуто полное заживление трофических язв, при этом у 5 больных заживление язв наступило на 11-й день применения препарата аутоФН, у 12 – на 14-й, у 6 – на 20-й, у 4 – на 26-й, у 2 – на 30-й, у 2 – на 35-й [54, с. 39; 110, с. 69]. Периодичность применения препарата аутоФН зависела от площади и состояния язвы и составляла от 1 до 4 раз в сутки [54, с. 39; 109, с. 2; 110, с. 69]. У двух пожилых женщин в возрасте 65 и 75 лет, страдавших варикозным расширением вен нижних конечностей и сахарным диабетом 2-го типа и имевших обширные трофические язвы на голенях в течение длительного времени (более 7 лет), не удалось получить положительного эффекта [54, с. 39; 110, с. 69].

В период применения препаратов аутоФН у больных не было отмечено местных и общих аллергических реакций. Реакций непереносимости, местного болевого синдрома при лечении также не наблюдалось [54, с. 39; 108, с. 83].

В 2006 г. нами был предложен новый способ получения высокоэффективного препарата для лечения трофических язв, пролежней и других поражений кожи, отличающийся от предыдущих способов тем, что для приготовления целевого продукта используется обогащенная тромбоцитами плазма крови как самого пациента, так и единого группного донора. Полученный препарат

ФН – тромбоциты наносили тонким слоем на поврежденный участок кожи с частотой до 3 раз в день до полного заживления тканевого дефекта [112, с. 2].

Предлагаемый метод лечения применен у больных с трофическими язвами на фоне тяжелого сахарного диабета или варикозной болезни вен нижних конечностей, язвенно-некротическим васкулитом при криоглобулинемии, пролежнями при поражениях центральной нервной системы и др. После применения препарата отмечались полное заживление дефектов кожи на 2–10-й день обработки и полное отсутствие рецидивов в течение 2,5 года наблюдений.

Таким образом, разработаны три способа получения препаратов крови с высоким содержанием аутоФН, в основе которых лежат методы гепаринокриопреципитации и гепаринокриофракционирования белков плазмы крови. Полученные такими способами препараты аутоФН эффективны при местном лечении трофических язв в 90–93% случаев. Предлагаемые препараты безопасны в отношении заражения пациентов инфекционными заболеваниями, передающимися через кровь [54, с. 39; 109, с. 2; 112, с. 2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо подчеркнуть, что сегодня в мире не ослабевает интерес к изучению биохимических, молекулярных и патофизиологических закономерностей функционирования плазменного ФН человека как в норме, так и при различной патологии. В будущем дальнейшие исследования покажут новые возможности использования функциональных молекулярных свойств плазменного ФН как в диагностических, так и в лечебных направлениях клинической медицины.

Поступила / Received 24.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 11.05.2022

Принята в печать / Accepted 12.05.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Pankov R., Yamada K.M. Fibronectin at a glance. *J Cell Sci.* 2002;115(20):3861–3863. <https://doi.org/10.1242/jcs.00059>.
2. Maxson S., Lopez E.A., Yoo D., Danilkovitch-Miagkova A., Leroux M.A. Concise review: role of mesenchymal stem cells in wound repair. *Stem Cells Transl Med.* 2012;1(2):142–149. <https://doi.org/10.5966/sctm.2011-0018>.
3. Natal C., Osés-Prieto J.A., Pelacho B., Iraburu M.J., López-Zabalza M.J. Regulation of apoptosis by peptides of fibronectin in human monocytes. *Apoptosis.* 2006;11(2):209–219. <https://doi.org/10.1007/s10495-006-3761-y>.
4. Kosmehl H., Berndt A., Katenkamp D. Molecular variants of fibronectin and laminin: structure, physiological occurrence and histopathological aspects. *Virchows Arch.* 1996;429(6):311–322. <https://doi.org/10.1007/BF00198435>.
5. Patten J., Wang K. Fibronectin in development and wound healing. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;170:353–368. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.09.005>.
6. To W.S., Midwood K.S. Plasma and cellular fibronectin: distinct and independent functions during tissue repair. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2011;4:21. <https://doi.org/10.1186/1755-1536-4-21>.
7. White E.S., Baralle F.E., Muro A.F. New insights into form and function of fibronectin splice variants. *J Pathol.* 2008;216(1):1–14. <https://doi.org/10.1002/path.2388>.
8. Mao Y., Schwarzbauer J.E. Fibronectin fibrillogenesis, a cell-mediated matrix assembly process. *Matrix Biol.* 2005;24(6):389–399. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2005.06.008>.
9. Leahy D.J., Aukhil I., Erickson H.P. 2.0 Å crystal structure of a four-domain segment of human fibronectin encompassing the RGD loop and synergy region. *Cell.* 1996;84(1):155–164. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81002-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81002-8).
10. Potts J.R., Campbell I.D. Fibronectin structure and assembly. *Curr Opin Cell Biol.* 1994;6(5):648–655. [https://doi.org/10.1016/0955-0674\(94\)90090-6](https://doi.org/10.1016/0955-0674(94)90090-6).
11. Lenselink E.A. Role of fibronectin in normal wound healing. *Int Wound J.* 2015;12(3):313–316. <https://doi.org/10.1111/iwj.12109>.
12. Hynes R.O. The extracellular matrix: not just pretty fibrils. *Science.* 2009;326(5957):1216–1219. <https://doi.org/10.1126/science.1176009>.
13. Geiger B., Spatz J.P., Bershadsky A.D. Environmental sensing through focal adhesions. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009;10(1):21–33. <https://doi.org/10.1038/nrm2593>.
14. Martino M.M., Hubbell J.A. The 12th–14th type III repeats of fibronectin function as a highly promiscuous growth factor-binding domain. *FASEB J.* 2010;24(12):4711–4721. <https://doi.org/10.1096/fj.09-151282>.
15. Vogel V. Unraveling the Mechanobiology of Extracellular Matrix. *Annu Rev Physiol.* 2018;80:353–387. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021317-121312>.
16. Goossens K., Van Soom A., Van Zeveren A., Favoreel H., Peelman L.J. Quantification of fibronectin 1 (FN1) splice variants, including two novel ones, and analysis of integrins as candidate FN1 receptors in bovine preimplantation embryos. *BMC Dev Biol.* 2009;9:1. <https://doi.org/10.1186/1471-213X-9-1>.
17. Schwarzbauer J.E. Fibronectin: from gene to protein. *Curr Opin Cell Biol.* 1991;3(5):786–791. [https://doi.org/10.1016/0955-0674\(91\)90051-y](https://doi.org/10.1016/0955-0674(91)90051-y).
18. Hynes R.O. Introduction and Historical Overview. In: Hynes R.O. (ed.). *Fibronectins. Springer Series in Molecular Biology.* New York, NY: Springer; 1990, pp. 1–6. https://doi.org/10.1007/978-1-4612-3264-3_1.
19. Manabe R., Ohe N., Maeda T., Fukuda T., Sekiguchi K. Modulation of cell-adhesive activity of fibronectin by the alternatively spliced EDA segment. *J Cell Biol.* 1997;139(1):295–307. <https://doi.org/10.1083/jcb.139.1.295>.
20. Sens C., Huck K., Pettera S., Uebel S., Wabnitz G., Moser M., Nakchbandi I.A. Fibronectins containing extradomain A or B enhance osteoblast differentiation via distinct integrins. *J Biol Chem.* 2017;292(19):7745–7760. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.739987>.
21. Klingberg F., Chau G., Walraven M., Boo S., Koehler A., Chow M.L. et al. The fibronectin ED-A domain enhances recruitment of latent TGF- β -binding protein-1 to the fibroblast matrix. *J Cell Sci.* 2018;131(5):jcs201293. <https://doi.org/10.1242/jcs.201293>.
22. Rosnagl S., Altrock E., Sens C., Kraft S., Rau K., Milsom M.D. et al. EDA-Fibronectin Originating from Osteoblasts Inhibits the Immune Response against Cancer. *PLoS Biol.* 2016;14(9):e1002562. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002562>.

23. Khan Z.A., Chan B.M., Uniyal S., Barbin Y.P., Farhangkhoe H., Chen S., Chakrabarti S. EDB fibronectin and angiogenesis – a novel mechanistic pathway. *Angiogenesis*. 2005;8(3):183–196. <https://doi.org/10.1007/s10456-005-9017-6>.
24. Lemańska-Perek A., Adamik B. Fibronectin and its soluble EDA-FN isoform as biomarkers for inflammation and sepsis. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28(11):1561–1567. <https://doi.org/10.17219/acem/104531>.
25. Kraft S., Klemis V., Sens C., Lenhard T., Jacobi C., Samstag Y. et al. Identification and characterization of a unique role for EDB fibronectin in phagocytosis. *J Mol Med (Berl)*. 2016;94(5):567–581. <https://doi.org/10.1007/s00109-015-1373-0>.
26. Trachsel E., Kaspar M., Bootz F., Detmar M., Neri D. A human mAb specific to oncofetal fibronectin selectively targets chronic skin inflammation in vivo. *J Invest Dermatol*. 2007;127(4):881–886. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700653>.
27. Hershberger R.P., Culp L.A. Cell-type-specific expression of alternatively spliced human fibronectin IIICS mRNAs. *Mol Cell Biol*. 1990;10(2):662–671. <https://doi.org/10.1128/mcb.10.2.662-671.1990>.
28. Scanzello C.R., Markova D.Z., Chee A., Xiu Y., Adams S.L., Anderson G. et al. Fibronectin splice variation in human knee cartilage, meniscus and synovial membrane: observations in osteoarthritic knee. *J Orthop Res*. 2015;33(4):556–562. <https://doi.org/10.1002/jor.22787>.
29. Anderson D.G., Markova D., Adams S.L., Pacifici M., An H.S., Zhang Y. Fibronectin splicing variants in human intervertebral disc and association with disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(17):1581–1588. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181c6ef1a>.
30. Sandig H., McDonald J., Gilmour J., Arno M., Lee T.H., Cousins D.J. Fibronectin is a TH1-specific molecule in human subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(3):528–535. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.04.036>.
31. Blystone S.D., Weston L.K., Kaplan J.E. Fibronectin dependent macrophage fibrin binding. *Blood*. 1991;78(11):2900–2907. <https://doi.org/10.1182/blood.V78.11.2900.2900>.
32. Saba T.M. Reversal of plasma fibronectin deficiency in septic-injured patients by cryoprecipitate infusion. *Prog Clin Biol Res*. 1982;108:129–150. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6757957/>.
33. Rostagno A.A., Frangione B., Gold L. Biochemical studies on the interaction of fibronectin with Ig. *J Immunol*. 1991;146(8):2687–2693. Available at: <https://www.jimmunol.org/content/146/8/2687.long>.
34. Rostagno A., Vidal R., Kumar A., Chuba J., Niederman G., Gold L. et al. Fibrillary glomerulonephritis related to serum fibrillar immunoglobulin-fibronectin complexes. *Am J Kidney Dis*. 1996;28(5):676–684. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(96\)90248-6](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(96)90248-6).
35. Савченко В.Г., Васильев С.А., Ермолин Г.А., Котелянский В.Э., Ефремов Е.Е. Уровень плазменного фибронектина у больных с заболеваниями системы крови. *Терапевтический архив*. 1984;56(6):28–33. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29176329>.
Savchenko V.G., Vasiliev S.A., Ermolin G.A., Kotelyansky V.E., Efremov E.E. The level of plasma fibronectin in patients with diseases of the blood system. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1984;56(6):28–33. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29176329>.
36. Boughton B.J., Simpson A. Plasma fibronectin in acute leukaemia. *Br J Haematol*. 1982;51(3):487–491. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1982.tb02806.x>.
37. Yoder M.C., Douglas S.D., Gerdes J., Kline J., Polin R.A. Plasma fibronectin in healthy newborn infants: respiratory distress syndrome and perinatal asphyxia. *J Pediatr*. 1983;102(5):777–780. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(83\)80257-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(83)80257-1).
38. Gerdes J.S., Yoder M.C., Douglas S.D., Polin R.A. Decreased plasma fibronectin in neonatal sepsis. *Pediatrics*. 1983;72(6):877–881. <https://doi.org/10.1542/peds.72.6.877>.
39. Saba T.M., Jaffe E. Plasma fibronectin (opsonic glycoprotein): its synthesis by vascular endothelial cells and role in cardiopulmonary integrity after trauma as related to reticuloendothelial function. *Am J Med*. 1980;68(4):577–594. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(80\)90310-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(80)90310-1).
40. Peters J.H., Trevithick J.E., Johnson P., Hynes R.O. Expression of the alternatively spliced EIIIB segment of fibronectin. *Cell Adhes Commun*. 1995;3(1):67–89. <https://doi.org/10.3109/15419069509081278>.
41. Turek-Jakubowska A., Dębski J., Jakubowski M., Szahidewicz-Krupska E., Gawryś J., Gawryś K. et al. New Candidates for Biomarkers and Drug Targets of Ischemic Stroke-A First Dynamic LC-MS Human Serum Proteomic Study. *J Clin Med*. 2022;11(2):339. <https://doi.org/10.3390/jcm11020339>.
42. Yoder M.C., Gerdes J., Hummeler K., Douglas S.D., Polin R.A. Plasma fibronectin deficiency in Reye syndrome. *J Pediatr*. 1984;105(3):436–438. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(84\)80023-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(84)80023-2).

43. Zerlotin R., Oranger A., Pignataro P., Dicarlo M., Maselli F., Mori G. et al. Irisin and Secondary Osteoporosis in Humans. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):690. <https://doi.org/10.3390/ijms23020690>.
44. Pierrakos C., Vincent J.L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care.* 2010;14(1):R15. <https://doi.org/10.1186/cc8872>.
45. Ruiz Martín G., Prieto Prieto J., Veiga de Cabo J., Gomez Lus L., Barberán J., González Landa J.M., Fernández C. Plasma fibronectin as a marker of sepsis. *Int J Infect Dis.* 2004;8(4):236–243. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2003.10.005>.
46. Reichsoellner M., Raggam R.B., Wagner J., Krause R., Hoenigl M. Clinical evaluation of multiple inflammation biomarkers for diagnosis and prognosis for patients with systemic inflammatory response syndrome. *J Clin Microbiol.* 2014;52(11):4063–4066. <https://doi.org/10.1128/JCM.01954-14>.
47. Mamani M., Hashemi S.H., Hajilooi M., Saedi F., Niayesh A., Fallah M. Evaluation of fibronectin and C-reactive protein levels in patients with sepsis: a case-control study. *Acta Med Iran.* 2012;50(6):404–410. Available at: <https://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/view/3921>.
48. Dhyani A., Pulakazhi Venu V.K., Uboldi P., Muro A.F., Catapano A.L., Noraya D.G. Absence of fibronectin-EDA contributes to sepsis outcomes in a murine model. *Atherosclerosis.* 2016;252:e179. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.839>.
49. Levi M., van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res.* 2017;149:38–44. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.11.007>.
50. Lemańska-Perek A., Krzyżanowska-Gołąb D., Pupek M., Klimeczek P., Witkiewicz W., Kałnik-Prastowska I. Analysis of Soluble Molecular Fibronectin-Fibrin Complexes and EDA-Fibronectin Concentration in Plasma of Patients with Atherosclerosis. *Inflammation.* 2016;39(3):1059–1068. <https://doi.org/10.1007/s10753-016-0336-0>.
51. Lemańska-Perek A., Polańska B., Krzyżanowska-Gołąb D., Kałnik-Prastowska I. Occurrence of soluble supra-molecular FN-fibrin complexes in the plasma of children with recurrent respiratory infection. *Ann Clin Biochem.* 2015;52(4):441–447. <https://doi.org/10.1177/0004563214556650>.
52. Saba T.M. Prevention of liver reticuloendothelial systemic host defense failure after surgery by intravenous opsonic glycoprotein therapy. *Ann Surg.* 1978;188(2):142–152. <https://doi.org/10.1097/0000658-197808000-00003>.
53. Boughton B.J., Simpson A., Wharton C. Conformational changes and loss of opsonic function in frozen or heat-treated plasma fibronectin. *Vox Sang.* 1984;46(5):254–259. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.1984.tb00084.x>.
54. Просолов Н.В., Добродеев А.С., Васильев С.А., Бирюкова Л.С., Орел Е.Б., Городецкий В.М. и др. Полиорганная патология при септическом шоке у больных с гемобластозами. *Анестезиология и реаниматология.* 2000;(2):36–40. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24175252>.
Prosolov N.V., Dobrodeev A.S., Vasiliev S.A., Biryukova L.S., Orel E.B., Gorodetsky V.M. et al. Multiple organ pathology in septic shock in patients with hemoblastoses. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 2000;(2):36–40. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24175252>.
55. Васильев С.А., Савченко В.Г., Маргулис Е.Я., Ефремов Е.Е. Концентрация плазменного фибронектина у больных с депрессиями кроветворения. *Терапевтический архив.* 1985;57(7):119–124. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29252690>.
Vasiliev S.A., Savchenko V.G., Margulis E.Ya., Efremov E.E. Plasma fibronectin concentration in patients with hematopoiesis depressions. *Terapevticheskii Arkhiv.* 1985;57(7):119–124. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29252690>.
56. Cosio F.G., Bakaletz A.P. Binding of human fibronectin to antigen-antibody complexes. *J Lab Clin Med.* 1986;107(5):453–458. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3517202/>.
57. Васильев С.А., Ефремов Е.Е., Савенко Т.А., Ермолин Г.А., Игнашенкова Г.В., Жердева Л.В. Способ диагностики ДВС-синдрома. *Патент RU 2021617 C1, 27.06.1991.* Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2021617C1_19941015.
Vasiliev S.A., Efremov E.E., Savenko T.A., Ermolin G.A., Ignashenkova G.V., Zherdeva L.V. *Method for diagnosing DIC. Patent RU 2021617 C1, 06/27/1991.* (In Russ.) Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2021617C1_19941015.
58. Васильев С.А., Воробьев А.И., Городецкий В.М. Терапия острого синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. *Materia Medica.* 1997;(1):29–38.
Vasiliev S.A., Vorobyov A.I., Gorodetsky V.M. Therapy of acute syndrome of disseminated intravascular coagulation. *Materia Medica.* 1997;(1):29–38. (In Russ.)

59. Васильев С.А., Воробьев А.И., Городецкий В.М. Протокол диагностики и лечения острого ДВС-синдрома. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 1999;44(3):40–43. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25536003>.
Vasiliev S.A., Vorobyov A.I., Gorodetsky V.M. Protocol for the diagnosis and treatment of acute DIC. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 1999;44(3):40–43. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25536003>.
60. Васильев С.А., Ефремов Е.Е., Жердева Л.В., Савенко Т.А., Городецкий В.М. Концентрация фибронектина и фибронектин-фибриновых комплексов в крови при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови. В: *Проблемы физиологии и патологии системы гемостаза: труды проблемной комиссии при Межведомственном научном совете по гематологии и трансфузиологии РАМН*. Барнаул; 2000. С. 183–187.
Vasiliev S.A., Efremov E.E., Zherdeva L.V., Savenko T.A., Gorodetsky V.M. The concentration of fibronectin and fibronectin-fibrin complexes in the blood in disseminated intravascular coagulation. In: *Problems of Physiology and Pathology of the Hemostasis System: Proceedings of the Problem Commission at the Interdepartmental Scientific Council for Hematology and Transfusiology of the Russian Academy of Medical Sciences*. Barnaul; 2000, pp 183–187. (In Russ.)
61. Васильев С.А., Ефремов Е.Е., Ермолин Г.А., Котелянский В.Э., Игнашенкова Г.В. Снижение эффективности холодной гепаринопреципитации плазменного фибронектина при сепсисе. *Терапевтический архив*. 1986;56(10):117–123. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29270635>.
Vasiliev S.A., Efremov E.E., Ermolin G.A., Kotelyansky V.E., Ignashenkova G.V. Reducing the effectiveness of cold heparin precipitation of plasma fibronectin in sepsis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1986;56(10):117–123. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29270635>.
62. Васильев С.А., Ефремов Е.Е., Белинин Г.Ю. Нефракционированный гепарин активирует адгезивность (опсоническую функцию) плазменного фибронектина. В: *Труды Пятой конференции Московского общества гематологов*. М.; 1997. С. 8.
Vasiliev S.A., Efremov E.E., Belinin G.Yu. Unfractionated heparin activates the adhesiveness (opsonic function) of plasma fibronectin. In: *Proceedings of the Fifth Conference of the Moscow Hemapheresis Society*. Moscow; 1997, p. 8. (In Russ.)
63. Bray B.A., Osman M., Turino G.M. Evidence that fibronectin-immunoglobulin complexes occur normally in plasma. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1994;207(3):324–331. <https://doi.org/10.3181/00379727-207-43823>.
64. Васильев С.А., Ефремов Е.Е., Савенко Т.А., Ермолин Г.А., Игнашенкова Г.В., Жердева Л.В. Циркулирующие комплексы плазменного фибронектина – фибронектин-фибрин при некоторых заболеваниях человека. *Терапевтический архив*. 1994;66(2):63–66. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25991378>.
Vasiliev S.A., Efremov E.E., Savenko T.A., Ermolin G.A., Ignashenkova G.V., Zherdeva L.V. Circulating complexes of plasma fibronectin – fibronectin-fibrin in some human diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1994;66(2):63–66. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25991378>.
65. Васильев С.А., Белинин Г.Ю., Ефремов Е.Е. Плазменный фибронектин и фибронектиновые комплексы при иммунокомплексной патологии и ДВС-синдроме. Фибронектинокомплексный синдром. В: *Успехи теоретической и клинической медицины. Материалы сессии Российской медицинской академии последипломного образования, посвященной 850-летию Москвы*. Вып. 2. М.; 1997. С. 19–20.
Vasiliev S.A., Belinin G.Yu., Efremov E.E. Plasma fibronectin and fibronectin complexes in immunocomplex pathology and DIC. Fibronectinocomplex syndrome. In: *Advances in theoretical and clinical medicine. Materials of the session of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education dedicated to the 850th anniversary of Moscow*. Issue 2. Moscow; 1997, pp. 19–20. (In Russ.)
66. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Васильев С.А. Гиперкоагуляционный синдром: патогенез, диагностика, лечение. *Терапевтический архив*. 2002;74(7):73–76. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23402844>.
Vorobiev A.I., Gorodetsky V.M., Vasiliev S.A. Hypercoagulation syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2002;74(7):73–76. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23402844>.
67. Козловская Л.В., Бобкова И.Н., Варшавский В.А., Проскурнева Е.П., Мирошниченко Н.Г., Чеботарева Н.В., Мухин Н.А. Мочевой фибронектин как индикатор почечного фиброза при нефритах. *Терапевтический архив*. 1999;71(6):34–38.
Kozlovskaya L.V., Bobkova I.N., Varshavsky V.A., Proskurneva E.P., Miroshnichenko N.G., Chebotareva N.V., Mukhin N.A. Urinary fibronectin as an indicator of renal fibrosis in nephritis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1999;71(6):34–38. (In Russ.)

68. Чехонин Б.В., Гуриев С.Б., Иргашев Ш.Б., Котелянский В.Э. Фибронектин и фибриноген/фибрин в очаге экспериментального инфаркта миокарда. *Архив патологии*. 1989;51(9):14–20.
Chekhonin B.V., Guriev S.B., Irgashev Sh.B., Kotelyansky V.E. Fibrinectin and fibrinogen/fibrin in the focus of experimental myocardial infarction. *Arkhiv Patologii*. 1989;51(9):14–20. (In Russ.)
69. Васильев С.А., Белинин Г.Ю., Ефремов Е.Е. Фибронектинокомплексный синдром. В: *Труды Третьей конференции Московского общества гематофереза*. М.; 1995. С. 31.
Vasiliev S.A., Belinin G.Yu., Efremov E.E. Fibrinectinocomplex syndrome. In: *Proceedings of the Third Conference of the Moscow Hemapheresis Society*. Moscow; 1995, p. 31. (In Russ.)
70. Toschi V., Renoldi P., Motta A., Cimminiello C., Arpaia G., Fiorini G.F. Plasma fibronectin and microvascular damage in essential mixed cryoglobulinaemia. *Rheumatol Int*. 1987;7(5):213–216. <https://doi.org/10.1007/bf00541379>.
71. Васильев С.А., Арчвадзе В.Г., Алексеев Г.И., Баранович В.Ю., Ефремов Е.Е., Ермолин Г.А. и др. Селективный лимфаферез (метод избирательной элиминации из лимфы клеточных элементов и фибронектиновых комплексов) при системной склеродермии. *Терапевтический архив*. 1992;64(7):93–97. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29272825>.
Vasiliev S.A., Archvadze V.G., Alekseev G.I., Baranovich V.Yu., Efremov E.E., Ermolin G.A. Selectivelymphapheresis (method of selective elimination of cellular elements and fibronectin complexes from lymph) in systemic scleroderma. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1992;64(7):93–97. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29272825>.
72. Васильев С.А., Савченко В.Г., Городецкий В.М., Ермолин Г.А., Котелянский В.Э., Ефремов Е.Е. Изменение концентрации фибронектина в процессе проведения лечебного плазмафереза. Терапевтическая эффективность селективного удаления фибронектина при иммунокомплексной патологии. *Терапевтический архив*. 1984;56(6):35–39. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29170654>.
Vasiliev S.A., Savchenko V.G., Gorodetsky V.M., Ermolin G.A., Kotelyansky V.E., Efremov E.E. Changes in the concentration of fibronectin during therapeutic plasmapheresis. Therapeutic efficacy of selective removal of fibronectin in immunocomplex pathology. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1984;56(6):35–39. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29170654>.
73. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Бриллиант М.Д. Плазмаферез в клинической практике. *Терапевтический архив*. 1984;56(6):3–9. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24344108>.
Vorobiev A.I., Gorodetsky V.M., Brilliant M.D. Plasmapheresis in clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1984;56(6):3–9. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24344108>.
74. Васильев С.А., Ефремов Е.Е., Толкачев А.А., Белинин Г.Ю., Савенко Т.А. *Способ очистки плазмы крови. Авторское свидетельство SU 1786706 A1*. 1992.
Vasiliev S.A., Efremov E.E., Tolkachev A.A., Belinin G.Yu., Savenko T.A. *Method for purification of blood plasma. Copyright certificate SU 1786706 A1*. 1992. (In Russ.)
75. Ермолин Г.А., Савченко В.Г., Васильев С.А., Городецкий В.М., Котелянский В.Э., Ефремов Е.Е. *Способ очистки плазмы крови от патологических белковых комплексов. Авторское свидетельство SU 1181668 A1*. 30.09.1985. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/SU1181668A1_19850930.
Ermolin G.A., Savchenko V.G., Vasiliev S.A., Gorodetsky V.M., Kotelyansky V.E., Efremov E.E. *Method for purification of blood plasma from pathological protein complexes. Copyright certificate SU 1181668 A1*. 09/30/1985. (In Russ.) Available at: https://yandex.ru/patents/doc/SU1181668A1_19850930.
76. Савченко В.Г., Маргулис Е.Я., Васильев С.А., Городецкий В.М., Рыжко В.В. Влияние метода экстракорпоральной гепаринопреципитации плазменных белков (селективного плазмафереза) на концентрацию иммунных комплексов в крови. *Терапевтический архив*. 1985;57(7):102–107. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24598497>.
Savchenko V.G., Margulis E.Ya., Vasiliev S.A., Gorodetsky V.M., Ryzhko V.V. Influence of the method of extra-corporal heparin precipitation of plasma proteins (selective plasmapheresis) on the concentration of immune complexes in the blood. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1985;57(7):102–107. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24598497>.
77. Белинин Г.Ю., Васильев С.А., Ефремов Е.Е. Селективный плазмаферез в терапии ревматоидного артрита. В: *Труды Шестой конференции Московского общества гематофереза*. М.; 1998. С. 106.

- Belinin G.Yu., Vasiliev S.A., Efremov E.E. Selective plasmapheresis in the treatment of rheumatoid arthritis. In: *Proceedings of the Sixth Conference of the Moscow Hemapheresis Society*. Moscow; 1998, p. 106. (In Russ.)
78. Белинин Г.Ю., Васильев С.А. Клиническая эффективность селективного плазмафереза при ревматоидном артрите. В: *Труды Седьмой конференции Московского общества гемафереза*. М.; 1999. С. 26. Belinin G.Yu., Vasiliev S.A. Clinical efficacy of selective plasmapheresis in rheumatoid arthritis. In: *Proceedings of the Seventh Conference of the Moscow Hemapheresis Society*. Moscow; 1999, p. 26. (In Russ.)
79. Белинин Г.Ю., Васильев В.И., Ефремов Е.Е., Васильев С.А. Эффективность селективного плазмафереза при криоглобулинемии. В: *Труды Восьмой конференции Московского общества гемафереза*. М.; 2000. С. 7. Belinin G.Yu., Vasiliev V.I., Efremov E.E., Vasiliev S.A. The effectiveness of selective plasmapheresis in cryoglobulinemia. *Proceedings of the Eighth Conference of the Moscow Society of Hemapheresis*. Moscow; 2000, p. 7. (In Russ.)
80. Белинин Г.Ю., Васильев В.И., Васильев С.А. Селективный плазмаферез в лечении криоглобулинемии. В: *Материалы Первого объединенного конгресса «Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гемафереза», Москва, 29–31 мая 2002*. М.; 2002. С. 149–150. Belinin G.Yu., Vasiliev V.I., Vasiliev S.A. Selective plasmapheresis in the treatment of cryoglobulinemia. In: *Materials of the First United Congress "Actual problems of extracorporeal blood purification, nephrology and hemapheresis"*, Moscow, May 29–31, 2002. Moscow; 2002, pp. 149–150. (In Russ.)
81. Kono I., Sakurai T., Kabashima T., Yamane K., Kashiwagi H. Fibronectin binds to C1q: possible mechanisms for their co-precipitation in cryoglobulins from patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*. 1983;52(2):305–310. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1535854/>.
82. Арчвадзе В.Г., Васильев С.А., Алексеев Г.И., Баранович В.Ю., Баранускайте А.А. Эффективность наружного дренирования грудного протока в лечении различных аутоиммунных заболеваний. В: *Механизмы компенсации и восстановления нарушенных функций: сборник научных трудов*. М.; 1989. С. 87–89. Archvadze V.G., Vasiliev S.A., Alekseev G.I., Baranovich V.Yu., Baranaukaite A.A. The effectiveness of external drainage of the thoracic duct in the treatment of various autoimmune diseases. In: *Mechanisms of compensation and restoration of disturbed functions: a collection of scientific papers*. Moscow; 1989, pp. 87–89. (In Russ.)
83. Реут А.А., Маньков А.В. Дренирование грудного лимфатического протока (обзор литературы). *Хирургия*. 1981;57(2):112–115. Reut A.A., Mankov A.V. Drainage of the thoracic lymphatic duct (literature review). *Khirurgiya*. 1981;57(2):112–115. (In Russ.)
84. Панченков Р.Т., Выренков Ю.Е., Ярема И.В., Уртаев Б.М. *Лимфосорбция*. М.; 1982. 240 с. Panchenkov R.T., Vyrenkov Yu.E., Yarema I.V., Urtaev B.M. *Lymphosorption*. Moscow; 1982. 240 p. (In Russ.)
85. Арчвадзе В.Г., Васильев С.А., Ромашов Ф.Н., Алексеев Г.И., Баранович В.Ю., Ефремов Е.Е., Ермолин Г.А. *Способ экстракорпоральной очистки лимфы. Авторское свидетельство SU 1688879 A1. 07.11.1991*. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/SU1688879A1_19911107. Archvadze V.G., Vasiliev S.A., Romashov F.N., Alekseev G.I., Baranovich V.Yu., Efremov E.E., Ermolin G.A. *The method of extracorporeal purification of lymph. Copyright certificate SU 1688879 A1. 11/07/1991*. (In Russ.) Available at: https://yandex.ru/patents/doc/SU1688879A1_19911107.
86. Kapila Y.L., Lancerio H., Johnson P.W. The response of periodontal ligament cells to fibronectin. *J Periodontol*. 1998;69(9):1008–1019. <https://doi.org/10.1902/jop.1998.69.9.1008>.
87. Martino M.M., Tortelli F., Mochizuki M., Traub S., Ben-David D., Kuhn G.A. et al. Engineering the growth factor microenvironment with fibronectin domains to promote wound and bone tissue healing. *Sci Transl Med*. 2011;3(100):100ra89. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002614>.
88. Fayet C., Bendeck M.P., Gotlieb A.I. Cardiac valve interstitial cells secrete fibronectin and form fibrillar adhesions in response to injury. *Cardiovasc Pathol*. 2007;16(4):203–211. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2007.02.008>.
89. Lai Y.H., Wang H.Z., Lin C.P., Hong S.J., Chang S.J. Endothelin-1 enhances corneal fibronectin deposition and promotes corneal epithelial wound healing after photorefractive keratectomy in rabbits. *Kaohsiung J Med Sci*. 2008;24(5):254–261. [https://doi.org/10.1016/S1607-551X\(08\)70150-5](https://doi.org/10.1016/S1607-551X(08)70150-5).
90. Luomanen M., Virtanen I. Fibronectins in healing incision, excision and laser wounds. *J Oral Pathol Med*. 1991;20(3):133–138. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1991.tb00907.x>.

91. Lefcort F., Venstrom K., McDonald J.A., Reichardt L.F. Regulation of expression of fibronectin and its receptor, alpha 5 beta 1, during development and regeneration of peripheral nerve. *Development*. 1992;116(3):767–782. <https://doi.org/10.1242/dev.116.3.767>.
92. Jara C.P., Wang O., Paulino do Prado T., Ismail A., Fabian F.M., Li H. et al. Novel fibrin-fibronectin matrix accelerates mice skin wound healing. *Bioact Mater*. 2020;5(4):949–962. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.06.015>.
93. Clark R.A. Fibrin and wound healing. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;936:355–367. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03522.x>.
94. Wang Y., Reheman A., Spring C.M., Kalantari J., Marshall A.H., Wolberg A.S. et al. Plasma fibronectin supports hemostasis and regulates thrombosis. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4281–4293. <https://doi.org/10.1172/JCI74630>.
95. Wang P., Gorter R.P., de Jonge J.C., Nazmuddin M., Zhao C., Amor S. et al. MMP7 cleaves remyelination-impairing fibronectin aggregates and its expression is reduced in chronic multiple sclerosis lesions. *Glia*. 2018;66(8):1625–1643. <https://doi.org/10.1002/glia.23328>.
96. Fujiwara N., Kobayashi K. Macrophages in inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4(3):281–286. <https://doi.org/10.2174/1568010054022024>.
97. Wilgus T.A., Roy S., McDaniel J.C. Neutrophils and Wound Repair: Positive Actions and Negative Reactions. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2013;2(7):379–388. <https://doi.org/10.1089/wound.2012.0383>.
98. Krzyszczyk P., Schloss R., Palmer A., Berthiaume F. The Role of Macrophages in Acute and Chronic Wound Healing and Interventions to Promote Pro-wound Healing Phenotypes. *Front Physiol*. 2018;9:419. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00419>.
99. Mirza R., DiPietro L.A., Koh T.J. Selective and specific macrophage ablation is detrimental to wound healing in mice. *Am J Pathol*. 2009;175(6):2454–2462. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.090248>.
100. Fadok V.A., Bratton D.L., Konowal A., Freed P.W., Westcott J.Y., Henson P.M. Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF-beta, PGE2, and PAF. *J Clin Invest*. 1998;101(4):890–898. <https://doi.org/10.1172/JCI1112>.
101. Khanna S., Biswas S., Shang Y., Collard E., Azad A., Kauh C. et al. Macrophage dysfunction impairs resolution of inflammation in the wounds of diabetic mice. *PLoS ONE*. 2010;5(3):e9539. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009539>.
102. Singer A.J., Clark R.A. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med*. 1999;341(10):738–746. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411006>.
103. Greiling D., Clark R.A. Fibronectin provides a conduit for fibroblast transmigration from collagenous stroma into fibrin clot provisional matrix. *J Cell Sci*. 1997;110(7):861–870. <https://doi.org/10.1242/jcs.110.7.861>.
104. Clark R.A., Lanigan J.M., DellaPelle P., Manseau E., Dvorak H.F., Colvin R.B. Fibronectin and fibrin provide a provisional matrix for epidermal cell migration during wound reepithelialization. *J Invest Dermatol*. 1982;79(5):264–269. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12500075>.
105. Tonnesen M.G., Feng X., Clark R.A. Angiogenesis in wound healing. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2000;5(1):40–46. <https://doi.org/10.1046/j.1087-0024.2000.00014.x>.
106. Nishida T., Ohashi Y., Awata T., Manabe R. Fibronectin. A new therapy for corneal trophic ulcer. *Arch Ophthalmol*. 1983;101(7):1046–1048. <https://doi.org/10.1001/archophth.1983.01040020048007>.
107. Васильев С.А., Джумабаева Б.Т., Колесникова А.С., Ермолин Г.А., Ефремов Е.Е., Котелянский В.Э., Рогова Э.М. Плазменный гепариновый преципитат как источник фибронектина для лечения больных с трофическими поражениями кожи. *Терапевтический архив*. 1987;59(6):127–130. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26015425>.
Vasiliev S.A., Dzhumabaeva B.T., Kolesnikova A.S., Ermolin G.A., Efremov E.E., Kotelyansky V.E., Rogova E.M. Plasma heparin precipitate as a source of fibronectin for the treatment of patients with trophic skin lesions. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1987;59(6):127–130. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26015425>.
108. Васильев С.А., Ефремов Е.Е., Рыбаченкова Е.В., Савенко Т.А. Клиническая эффективность аутофибронектина, полученного методом гепаринокриопреципитации, у больных с трофическими поражениями кожи. *Терапевтический архив*. 1991;63(11):82–84. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29270797>.
Vasiliev S.A., Efremov E.E., Rybachenkova E.V., Savenko T.A. Clinical efficacy of autofibronectin obtained by heparinocryoprecipitation in patients with trophic skin lesions. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1991;63(11):82–84. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29270797>.

109. Васильев С.А., Толкачев А.А., Белинин Г.Ю., Ермолин Г.А., Ефремов Е.Е. *Способ лечения трофических язв. Авторское свидетельство SU 1801487 A1. 15.03.1993.* Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/SU1801487A1_19930315.
Vasiliev S.A., Tolkachev A.A., Belinin G.Yu., Ermolin G.A., Efremov E.E. *Method for the treatment of trophic ulcers. Copyright certificate SU 1801487 A1. 03/15/1993.* (In Russ.) Available at: https://yandex.ru/patents/doc/SU1801487A1_19930315.
110. Васильев С.А., Белинин Г.Ю., Ефремов Е.Е. Эффективность аутофибронектина, полученного методом гепаринокриофракционирования, у пациентов с трофическими поражениями кожи. *Терапевтический архив.* 1998;70(2):67–69. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29171692&>.
Vasiliev S.A., Belinin G.Yu., Efremov E.E. Efficacy of autofibronectin obtained by heparinocryofractionation in patients with trophic ulcerative skinlesions. *Terapevticheskii Arkhiv.* 1998;70(2):67–69. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29171692&>.
111. Van Vliet A.I., van Alderwegen I.E., Baelde H.J., de Heer E., Bruijn J.A. Fibronectin accumulation in glomerulosclerotic lesions: self-assembly sites and the heparin II binding domain. *Kidney Int.* 2002;61(2):481–489. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00159.x>.
112. Козлов А.А., Васильев С.А., Белинин Г.Ю., Ефремов Е.Е., Простакова Т. М. *Способ получения препарата для лечения дефектов кожи. Патент RU 2303987 C1. 10.08.2007.* Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2303987C1_20070810.
Kozlov A.A., Vasiliev S.A., Belinin G.Yu., Efremov E.E., Prostakova T.M. *A method of obtaining a drug for the treatment of skin defects. Patent RU 2303987 C1. 08/10/2007.* (In Russ.) Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2303987C1_20070810.

Информация об авторах:

Васильев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, врач-гематолог консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению высокодозной химиотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; <https://orcid.org/0000-0002-5695-3615>; vasiliev.s@blood.ru

Горгидзе Лана Анзоревна, к.б.н., старший научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии с экспресс-лабораторией, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; <https://orcid.org/0000-0001-5235-2356>; лана380@mail.ru

Ефремов Евгений Евгеньевич, к.б.н., руководитель лаборатории иммунохимии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; <https://orcid.org/0000-0002-7756-7027>; efremovevgenie@rambler.ru

Белинин Геннадий Юльевич, врач-трансфузиолог высшей квалификационной категории заведующий отделением гравитационной хирургии крови, Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 129128, Россия, Москва, ул. Будаевская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-44547182>; docgb@yandex.ru

Моисеева Татьяна Николаевна, к.м.н., врач-гематолог, заведующая консультативным гематологическим отделением с дневным стационаром по проведению высокодозной химиотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; <https://orcid.org/0000-0001-9591-8508>; moiseeva.t@blood.ru

Аль-Ради Любовь Саттаровна, к.м.н., врач-гематолог, старший научный сотрудник, заместитель заведующей консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению высокодозной химиотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; <https://orcid.org/0000-0002-6702-9575>; lalradi@gmail.com

Соколова Манана Александровна, к.м.н., врач-гематолог консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению высокодозной химиотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; <https://orcid.org/0000-0003-1682-7005>; s_manana@mail.ru

Гурия Георгий Теодорович, д.ф.-м.н., профессор, заведующий лабораторией математического моделирования биологических процессов, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; <https://orcid.org/0000-0002-5579-9820>; guria@blood.ru

Зозуля Надежда Ивановна, д.м.н., врач-гематолог, заведующая отделом коагулопатий, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>; zozulya.n@blood.ru

Кохно Алина Владимировна, к.м.н., начальник клинко-диагностического отдела Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; <https://orcid.org/0000-0003-0261-5941>; kochno.a@blood.ru

Information about the authors:

Sergey A. Vasiliev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Hematologist of the Consultative Hematology Department with a Day Hospital for High-Dose Chemotherapy, National Medical Research Center for Hematology; 44, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 126167, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5695-3615>; vasiliev.s@blood.ru

Lana A. Gorgidze, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Resuscitation and Intensive Care Unit with Express Laboratory, National Medical Research Center for Hematology; 44, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 126167, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5235-2356>; lane380@mail.ru

Eugene E. Efremov, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Immunochemistry, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7756-7027>; efremoveugene@rambler.ru

Gennady Yu. Belinin, Transfusiologist of the Highest Qualification Category, Head of the Department of Gravitational Blood Surgery, Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine"; 2, Budayskaya St., Moscow, 129128, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4454-7182>; docgb@yandex.ru

Tatiana N. Moiseeva, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Head of the Consultative Hematology Department with a Day Hospital for High-Dose Chemotherapy, National Medical Research Center for Hematology; 44, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 126167, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9591-8508>; moiseeva.t@blood.ru

Liubov S. Al-Radi, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Senior Researcher, Deputy Head of the Consultative Hematology Department with a Day Hospital for High-Dose Chemotherapy, National Medical Research Center for Hematology; 44, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 126167, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6702-9575>; lalradi@gmail.com

Manana A. Sokolova, Cand. Sci. (Med.), Hematologist of the Consultative Hematology Department with a Day Hospital for High-Dose Chemotherapy, National Medical Research Center for Hematology; 44, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 126167, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1682-7005>; s_manana@mail.ru

Georgy T. Guria, Dr. Sci. (Phys.-Math.), Professor, Head of the Laboratory of Mathematical Modeling of Biological Processes, National Medical Research Center for Hematology; 44, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 126167, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5579-9820>; guria@blood.ru

Nadezhda I. Zozulya, Dr. Sci. (Med.), Hematologist, Head of the Department of Coagulopathy, National Medical Research Center for Hematology; 44, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 126167, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>; zozulya.n@blood.ru

Alina V. Kohno, Cand. Sci. (Med.), Head of the Clinical and Diagnostic Department, National Medical Research Center for Hematology; 44, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 126167, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0261-5941>; kohno.a@blood.ru