

Влияние полиморфизма гена фибронектина на эффективность лечения впервые выявленного туберкулеза

К.Ю. Самсонов¹, А.В. Мордык¹, А.Р. Ароян², Т.Л. Батищева², А.М. Боброва¹

¹ Омский государственный медицинский университет

² Клинический противотуберкулезный диспансер, г. Омск

The effect of fibronectin gene polymorphism on the effectiveness of treatment of newly diagnosed tuberculosis

K. Samsonov¹, A. Mordyk¹, A. Haroyan², T. Batishcheva², A. Bobrova¹

¹ Omsk State Medical University

² Clinical tuberculosis dispensary, Omsk

© Коллектив авторов, 2019 г.

Резюме

Введение. Проблема различного ответа на проводимую химиотерапию туберкулеза остается одной из ведущих и не до конца изученных. Так как внеклеточный матрикс является важным морфофункциональным элементом в реализации воспалительного ответа, в том числе и специфического, изучение нарушения гомеостаза в нем может пролить свет на проблему неэффективности терапии. **Целью исследования** являлась оценка влияния полиморфизма rs6707530 гена фибронектина на эффективность лечения впервые выявленного туберкулеза легких. **Материалы и методы.** В исследование вошло 127 человек с впервые выявленным туберкулезом легких. На 2, 4 и 6-й месяцы исследования проводилась оценка бактериологических и рентгенологических данных. Больные были разделены на две группы в зависимости от эффективности интенсивной фазы химиотерапии. **Результаты.** Группы сравнивались по клиническим формам, наличию и виду лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя, наличию сопутствующей патологии, наличию бактериовыделения и распада легочной ткани, а также распределению аллелей и генотипов изучаемого нами гена. **Заключение.** Мы пришли к выводу о возможном влиянии на исход терапии наличия широкой

лекарственной устойчивости возбудителя, бактериовыделения и распада легочной ткани на момент поступления, а также мутации в локусе rs6707530 гена *FN1*. В частности, носительство аллели G и генотипа G/G ассоциировано с более высокой способностью к репарации легочной ткани.

Ключевые слова: туберкулез легких, полиморфизм генов, фибронектин, эффективность лечения

Summary

Introduction. The problem of different responses to chemotherapy for tuberculosis remains one of the leading and not fully studied. Since the extracellular matrix is an important morphofunctional element in the implementation of the inflammatory response, including the specific one, the study of impaired homeostasis in it can shed light on the problem of ineffective therapy. The aim of the study was to evaluate the influence of the rs6707530 polymorphism of the fibronectin gene on the effectiveness of treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis. **Materials and methods.** The study included 127 people with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. At 2, 4 and 6 months of the study, bacteriological and radiological data were evaluated.

Patients were divided into 2 groups depending on the effectiveness of the intensive phase of chemotherapy.

Results. The groups were compared according to the clinical forms, the presence and type of drug resistance (DR) of the pathogen, the presence of comorbidities, the presence of bacteria and lung tissue, and the distribution of alleles and genotypes of the gene under study.

Conclusion. We came to the conclusion about the possible influence on the outcome of the treatment of the

presence of wide drug resistance of the pathogen, bacterial secretion and lung tissue breakdown at the time of admission, as well as mutations in the rs6707530 locus of the *FN1* gene. In particular, the carriage of the G allele and the G/G genotype is associated with a higher capacity for repairing lung tissue.

Keywords: pulmonary tuberculosis, gene polymorphism, fibronectin, treatment efficacy

Введение

Несмотря на большие достижения в борьбе с туберкулезом (ТБ) в РФ, проблема различного ответа на проводимую терапию и ее исход остается одной из ведущих [1]. В данном направлении было изучено и доказано влияние сопутствующих заболеваний (таких как ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, ХОБЛ и др.), возраста и социальной сохранности пациента, своевременности обращения и характеристики возбудителя [2–6].

Многое поменялось с введением в рутинную практику молекулярно-генетических методов диагностики, в частности полимеразной цепной реакции. С помощью данного метода расшифровано множество мутаций системы цитокинов, их рецепторов (таких как IL, TNF- α , TLR, IFN- γ и др.) и доказан их несомненный вклад в развитие, течение и исход ТБ [7–11].

Имеются данные о влиянии дисплазии соединительной ткани (ДСТ) на туберкулезный процесс, которые основываются на клинической картине ДСТ и некоторых лабораторных показателях (таких как оксипролин, оксизин и др.), и связи их с течением ТБ [12]. Работа в этом направлении является одной из самых перспективных на сегодняшний день, ведь именно посредством компонентов межклеточного матрикса осуществляется иммунный ответ при специфическом хроническом воспалении.

Внеклеточный матрикс является узкоспециализированным и динамическим трехмерным пространством, в котором находятся клетки. Он состоит из множества фибриллярных компонентов, таких как коллагены, фибронектин и эластин, и нефибриллярных молекул, таких как протеогликаны, гиалуронат, гликопротеины и проч. Эти макромолекулярные компоненты взаимосвязаны, образуя сложные сети, они активно связываются с клетками посредством взаимодействия с рецепторами клеточной поверхности. Экстрацеллюлярный матрикс играет различные роли, обеспечивая структурную целостность и механические свойства, необходимые для функционирования тканей, регуляции фенотипа клеток, а также поддержания гомеостаза. Молекулярный состав и структура матрикса варьируют в зависимости от типа ткани и могут заметно изменяться во время ре-

парации либо при различных заболеваниях [13]. Такой процесс, как ремоделирование внеклеточного матрикса, происходящее при множестве патологических состояний, приводит к прогрессированию заболевания путем изменения регуляции клеточно-матричных взаимодействий. Помимо ремоделирования, на функции матрикса также влияют мутации в матричных генах, которые порождают белки с различными клиническими фенотипами либо ответственны за количество экспрессируемого вещества [13–15].

Фибронектин — адгезивный гликопротеин межклеточного матрикса, формирующий фибриллярные структуры соединительной ткани. Это эволюционно наиболее древний белок, являющийся полифункциональным регулятором практически всех клеток животных и человека. Фибронектин содержится в цереброспинальной и синовиальной жидкостях, а также на поверхности фибробластов, в базальной мембране, межклеточном матриксе. Существуют две основные формы гликопротеина: растворимый (плазменный) и нерастворимый (тканевой). Плазменная форма выполняет преимущественно опсонизирующую функцию и является достоверным лабораторным маркером септических состояний. Тканевая форма представляет собой морфофункциональный элемент соединительной ткани. Имеются публикации об участии последнего в процессах воспаления, регенерации, фагоцитоза, синтеза коллагена, свертываемости крови и регуляции межклеточных взаимодействий [13, 16]. Также в последние годы была открыта группа фибронектин-связывающих белков (FnBP), которые описаны у ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий. Посредством этих белков бактерии фиксируются на эпителиальной поверхности [17–19].

На примере колоректального рака было доказано, что локус rs6707530 и генотип G/G гена *FN1* ассоциированы с повышенной экспрессией фибронектина в ответ на альтерацию в сравнении с генотипами G/T и T/T [20]. Исходя из особенностей патогенеза ТБ инфекции и функций фибронектина, есть основания полагать, что ответ на проводимую химиотерапию может зависеть от количества фибронектина в зоне специфического воспаления. Данные факты создали предпосыл-

ки для исследования нами мутации в локусе rs6707530 гена фибронектина у впервые выявленных больных ТБ и оценки ее вклада в эффективность лечения.

Цель исследования

Целью исследования была оценка влияния полиморфизма rs6707530 гена фибронектина на эффективность лечения впервые выявленного ТБ легких.

Материалы и методы исследования

В исследование вошли 127 пациентов с впервые выявленным ТБ легких старше 18 лет, поступивших на лечение в БУЗОО КПТД в 2018 году. Диагноз ТБ устанавливался на основании клинической картины заболевания, рентгенологического исследования легких, данных микроскопического и бактериологического исследования мокроты.

Критериями исключения являлись: наличие иммунодефицита (в том числе ВИЧ-инфекции), внелегочного ТБ, микобактериоз, самовольный отрыв от лечения и/или летальный исход до завершения интенсивной фазы химиотерапии, отказ от участия в исследовании. Все пациенты получали курс химиотерапии в соответствии с установленной чувствительностью *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) по данным ПЦР, посева на жидкие и плотные питательные среды.

Оценка эффективности лечения проводилась на 2, 4 и 6-й месяцы и основывалась на бактериологических и рентгенологических данных.

В зависимости от исхода основного курса химиотерапии по истечении 6 мес все больные были разделены на основную и контрольную группы. Основную группу составили 67 человек с неэффективным курсом химиотерапии (57 мужчин и 10 женщин, средний возраст $45 \pm 12,5$ лет). Критериями неэффективности интенсивной фазы химиотерапии являлись сохранение и/или появление полости распада, сохранение или появление бактериовыделения по данным микроскопии, отсутствие или отрицательная рентгенологическая динамика. Клинические формы в данной группе распределились следующим образом: 82% составил инфильтративный ТБ, по 6% пришлось на диссеминированный ТБ, казеозную пневмонию и фиброзно-кавернозный туберкулез (ФКТ). Бактериовыделение методом люминесцентной микроскопии на момент поступления регистрировалось у 68,7% больных, полость распада легочной ткани была диагностирована в 86,6% случаев. Группу контроля составили 60 человек с эффективным курсом химиотерапии (42 мужчины и 18 женщин, средний возраст $46,5 \pm 14,8$ года). Критериями эффективности были закрытие полостей распада, прекращение бактериовыделения по данным микроскопии, положительная рентгенологиче-

ская динамика в виде уплотнения и/или рассасывания очагов и инфильтрата. Клинические формы в данной группе распределились следующим образом: в 90% случаев диагностирован инфильтративный ТБ, у 6,7% больных выявлен диссеминированный ТБ, очаговый ТБ составил 3,3%, казеозная пневмония и ФКТ не регистрировались. Бактериовыделение методом люминесцентной микроскопии на момент поступления имело место у 33,3% больных, полость распада легочной ткани диагностирована в 40% случаев.

Материалом исследования являлись ДНК и супернатанты культуральных суспензий мононуклеарных лейкоцитов, выделенных из периферической крови, взятой утром натощак из локтевой вены в количестве 10 мл.

В работе использовались реактивы: Tween 20 ("Serva", USA), SDS, Tris-base (ICN, USA), акриламид (ICN, USA), N,N-метилден бисакриламид (ICN, USA), ПСА (Sigma), ТЭМЕД (Reanal); ферменты: Taq-полимераза (ИХБФМ), лизоцим (Serva), протеиназа К (Serva). Все остальные реактивы: KCl, MgCl₂, (NH₄)₂SO₄, ЭДТА, NaCl, NaAc, NaOH, HCl — были отечественного производства и имели категорию не ниже осч (**особо чистые** вещества). Дезоксинуклеотидтрифосфаты (dNTP) и олигонуклеотидные праймеры были синтезированы в ИХБФМ СОРАН.

Выделение ДНК проводили с помощью фенол-хлороформной экстракции [21]. Типирование полиморфного локуса rs6707530 гена FN1 проводили методом Fluorescent melt curve analysis (FMCA) с использованием флуоресцентно-меченого олигонуклеотидного зонда с последующим плавлением амплификационных продуктов и анализом кривых плавления.

Амплификация проводилась с помощью амплификатора iCycler iQ5 (Bio-Rad, США) в следующих условиях: начальная денатурация 3' при 96 °C; затем 55 циклов, включающих денатурацию при 96 °C — 8 с, отжиг праймеров и последующую элонгацию при 58 °C — 20 с (каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флуоресценции используемых флуорофоров), затем проводилась денатурация полученных амплификационных продуктов при 96 °C — 20 с, гибридизация с зондом при 40 °C — 20 с и сьем кривой плавления полученных гибридных молекул в диапазоне 40–80 °C с шагом 0,5 °C в течение 10 с.

Статистическая обработка производилась с применением стандартного пакета программ для персональных компьютеров Statistica 6. Использовались методы описательной и сравнительной статистики (с помощью непараметрических методов статистики: χ^2 Пирсона и точный тест Фишера; расчета критерия отношения рисков, RR, с определением для него 95% доверительного интервала).

Результаты и их обсуждение

Краеугольным камнем в прогнозировании эффективности химиотерапии ТБ на сегодня является все большая распространенность лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ, в частности множественной (МЛУ) и широкой (ШЛУ). Данные виды устойчивости могут быть следствием не только инфицированности первично устойчивыми штаммами МБТ, но и низкой приверженности больного к лечению. Немаловажным является и наличие бактериовыделения при ЛУ ТБ, так как невозможность определения чувствительности МБТ на этапе выбора режима химиотерапии ввиду отсутствия бактериовыделения может стать причиной неэффективности лечения.

При сравнении групп по наличию и виду ЛУ статистически значимым явилось наличие ШЛУ МБТ. Распределение пациентов в сравниваемых группах в зависимости от вида ЛУ возбудителя представлено в табл. 1.

Как известно, сопутствующая патология вносит существенный вклад в течение ТБ процесса и может влиять на эффективность лечения, поэтому мы постарались максимально емко описать ее в нашем исследовании. Характеристика сопутствующей патологии представлена в табл. 2.

У пациентов с впервые выявленным ТБ выставился сопутствующий диагноз и назначалась соответствующая терапия смежными специалистами (терапевтом, кардиологом, гастроэнтерологом, пульмонологом и онкологом соответственно нозологии) на основании данных федеральных клинических рекомендаций. Как видно из данных таблицы, статистически значимых различий не получено, что говорит о незначительном влиянии этой патологии на исход химиотерапии в выборке.

Рентгенологическая и бактериологическая картина в заявленные нами сроки наблюдения в целом была закономерной, но имела некоторые особенности.

Таблица 1

Распределение пациентов в сравниваемых группах в зависимости от вида лекарственной устойчивости возбудителя, абс. (%)

| Вид лекарственной устойчивости | Неэффективный курс, n=67 (100%) | Эффективный курс, n=60 (100%) | χ^2 | p |
|--------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|----------|------|
| Без лекарственной устойчивости | 18 (26,9) | 26 (43,3) | 3,79 | 0,05 |
| Монорезистентность | 3 (4,5) | 3 (5) | 0,02 | 0,9 |
| Полирезистентность | 3 (4,5) | 3 (5) | 0,02 | 0,9 |
| МЛУ | 23 (34,3) | 21 (35) | 0,006 | 0,9 |
| ПредШЛУ | 9 (13,4) | 4 (6,7) | 1,6 | 0,2 |
| ШЛУ | 11 (16,4) | 3 (5) | 0,05 | 0,04 |

Примечание. χ^2 — стандартный критерий Пирсона для сравнения пациентов с ЛУ возбудителя, для пациентов с монорезистентностью, полирезистентностью, ПредШЛУ, ШЛУ — точный критерий Фишера; p — уровень статистической значимости.

Таблица 2

Характеристика сопутствующей патологии в сравниваемых группах, абс. (%)

| Сопутствующие заболевания | Неэффективный курс, n=67 (100%) | Эффективный курс, n=60 (100%) | χ^2 | p |
|--|---------------------------------|-------------------------------|----------|-----|
| Нет | 40 (59,7) | 34 (56,7) | 0,1 | 0,7 |
| Бронхиальная астма | 0 | 1 (1,7) | 0,47 | 0,9 |
| Хроническая обструктивная болезнь легких | 14 (20,9) | 14 (23,3) | 0,02 | 0,8 |
| Заболевания ЖКТ | 6 (9) | 9 (15) | 0,6 | 0,4 |
| Сахарный диабет | 4 (6) | 0 | 0,12 | 0,1 |
| Новообразования | 1 (1,5) | 3 (5) | 0,3 | 0,5 |
| Сердечно-сосудистые заболевания | 10 (14,9) | 13 (21,7) | 0,9 | 0,3 |
| Гепатит В и/или С | 5 (7,5) | 1 (1,7) | 0,2 | 0,3 |

Примечание. % лиц, имеющих конкретную нозологию, указывался от общего количества больных в группе. Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — совокупность нозологий, имеющих рубрику по МКБ-10, выставленных на основании клинико-anamnestических, эндоскопических и лабораторных данных. χ^2 — стандартный критерий Пирсона для сравнения пациентов с сопутствующей патологией, для пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом, новообразованиями, вирусными гепатитами — точный критерий Фишера, для заболеваний ЖКТ — с поправкой Йейтса; p — уровень статистической значимости.

В табл. 3 отражены доля закрытий полостей распада легочной ткани, процент негативации мазка мокроты и рентгенологическая динамика на 2, 4 и 6-й месяцы наблюдения.

Как видно из приведенных данных, в основной группе закрытия полостей распада не наблюдалось на протяжении всего срока наблюдения, хотя процент негативации мазка мокроты стабильно возрастал и на 6-й месяц наблюдения составил 45,6% от числа бактериовыделителей на момент поступления в стационар,

что можно объяснить хорошим ответом на антибактериальную терапию. Репарация легочной ткани по сути является процессом, за который ответственны силы самого организма, в частности компоненты соединительной ткани. Учитывая, что все пациенты, находясь на стационарном лечении, получали питание с достаточным количеством белков, жиров и углеводов для репаративных процессов, можно предположить, что различие в скорости закрытия полостей и способности к этому вообще является генетически детерминированным.

Таблица 3

Динамика закрытия полостей распада легочной ткани, негативации мазка мокроты и рентгенологическая динамика в целом, абс. (%)

| Динамика полости, 2-й месяц | Неэффективный курс, n=67 (100%) | Эффективный курс, n=60 (100%) | χ^2 | p |
|---|---------------------------------|-------------------------------|----------|---------|
| Закрылась | 0 | 7 (29,2) | 18,5 | p<0,001 |
| Динамика бактериовыделения, 2-й месяц | | | | |
| Прекратилось | 2 (4,3) | 5 (25) | 6,3 | 0,01 |
| Рентгенологическая динамика, 2-й месяц | | | | |
| Положительная | 33 (49,2) | 41 (68,3) | 4,7 | 0,03 |
| Отрицательная | 17 (25,4) | 3 (5) | 9,9 | 0,002 |
| Без динамики | 17 (25,4) | 16 (26,7) | 0,03 | 0,8 |
| Динамика полости, 4-й месяц | | | | |
| Закрылась | 0 | 4 (16,7) | 10 | 0,002 |
| Динамика бактериовыделения, 4-й месяц | | | | |
| Прекратилось | 7 (15,2) | 5 (25) | 0,8 | 0,3 |
| Рентгенологическая динамика, 4-й месяц | | | | |
| Положительная | 31 (46,2) | 34 (56,7) | 1,37 | 0,2 |
| Отрицательная | 29 (43,3) | 0 | 33,6 | p<0,001 |
| Без динамики | 7 (10,5) | 26 (43,3) | 17,8 | p<0,001 |
| Динамика полости, 6-й месяц | | | | |
| Закрылась | 0 | 14 (58,3) | 40,8 | p<0,001 |
| Динамика бактериовыделения, 6-й месяц | | | | |
| Прекратилось | 12 (26) | 11 (55) | 5,1 | 0,02 |
| Рентгенологическая динамика, 6-й месяц | | | | |
| Положительная | 27 (40,3) | 36 (60) | 4,9 | 0,02 |
| Отрицательная | 9 (13,4) | 0 | 8,67 | 0,004 |
| Без динамики | 31 (46,3) | 24 (40) | 0,5 | 0,4 |

Примечание. % закрытия полостей распада и прекращения бактериовыделения на 2-й месяц контроля взяты от числа больных, имевших полости распада и бактериовыделение на момент начала химиотерапии, % закрытия полостей распада и прекращения бактериовыделения на 4-й и 6-й месяцы контроля взяты от числа больных, имевших полости распада и бактериовыделение на 2-й и 4-й месяцы соответственно. Рентгенологическая динамика оценивалась одним врачом-рентгенологом (который не был осведомлен о ходе научного исследования), и основывалась на данных рентгенограмм, томограмм и МСКТ либо их совокупности. χ^2 — стандартный критерий Пирсона для сравнения рентгенологической и бактериологической динамики, для оценки закрытия полостей распада, негативации мазка мокроты и отрицательной рентгенологической динамики — точный критерий Фишера; p — уровень статистической значимости.

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма rs6707530 гена *FN1* в сравниваемых группах, абс. (%)

| Регистрируемый показатель | Неэффективный курс, n=67 (100%) | Эффективный курс, n=60 (100%) | χ^2 | RR (95% CI) |
|---------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-----------------|---------------------|
| Генотип T/T | 47 (70,1) | 21 (35) | 15,722; p<0,001 | 2,039 (1,38–3,012) |
| Генотип T/G | 18 (26,9) | 27 (45) | 4,55; p=0,03 | 0,669 (0,449–0,998) |
| Генотип G/G | 2 (3) | 12 (20) | 9,343; p=0,003 | 0,248 (0,068–0,905) |
| Аллель G | 22 (16,4) | 51 (42,5) | 21,028; p<0,001 | 0,487 (0,337–0,703) |
| Аллель T | 112 (83,6) | 69 (57,5) | 21,028; p<0,001 | 2,053 (1,422–2,965) |

Примечание. χ^2 — стандартный критерий Пирсона для сравнения частот генотипов и аллелей генов, для генотипа G/G — точный критерий Фишера; RR — критерий отношения рисков, отражающий относительный риск неблагоприятного исхода заболевания при определенном генотипе по сравнению с эффективно лечеными донорами с 95% доверительным интервалом.

Результаты исследования по распределению генотипов и аллелей полиморфизма гена фибронектина в сравниваемых группах представлены в табл. 4. При анализе распределения частот аллелей и генотипов изучаемого нами полиморфизма гена *FN1* в сравниваемых группах получены статистически значимые различия. Так, аллель G встречалась в 42,5% случаев у лиц с эффективным курсом химиотерапии, в отличие от группы с неэффективным курсом, где частота составила 16,4% (p<0,001). Аллель T преобладала в 1-й группе, обнаружена в 83,6% случаев, во 2-й группе — в 57,5% случаев (p<0,001).

Генотипы распределились таким образом, что в группе с эффективным курсом статистически значимо доминировали гомозиготы по аллели G (20%) (p=0,003) и гетерозиготы (45%) (p=0,03), что, вероятно, связано с повышенной экспрессией фибронектина в очагах специфического воспаления. Среди пациентов с неэффективным курсом химиотерапии статистически значимо преобладал генотип T/T, составивший 70,1% (p<0,001).

На сегодняшний день прогнозировать исход химиотерапии у впервые выявленных больных ТБ при незначительных клинических различиях в начале терапии не всегда возможно. Полученные нами данные косвенно подтверждают выдвинутое нами предположение о влиянии морфофункциональных компонентов соединительной ткани на терапию ТБ, в частности, генетически детерминированная продукция фибронектина может регулировать клеточную кооперацию в участке специфического воспаления и сдвигать тка-

невую реакцию в продуктивную сторону, тем самым способствуя уплотнению очагов и уменьшению либо закрытию полостей распада.

Заключение

Исходя из представленных нами данных, можно сделать вывод о возможном влиянии на исход терапии наличия широкой лекарственной устойчивости возбудителя, бактериовыделения и распада легочной ткани на момент поступления, а также мутации в локусе rs6707530 гена *FN1*. В частности, носительство аллели G и генотипа G/G ассоциировано с более высокой способностью к репарации легочной ткани.

Конечно, хотя фибронектин и является одним из наиболее ярких представителей гликопротеинов межклеточного матрикса, он далеко не единственный из веществ, способных повлиять на течение воспалительного процесса. То же можно сказать и о генетическом полиморфизме: точечные мутации по отдельности не всегда играют большую роль, важно их сочетание у конкретного индивидуума.

В нашем исследовании мы изучали влияние мутации, контролирующей экспрессию кодируемого геном вещества, но необходимо иметь в виду, что в этом гене скорее всего существуют мутации, которые могут влиять на структуру фибронектина и соответственно на его функции. Такие мутации также вносят несомненный вклад в иммунный ответ, и их предстоит расшифровать и исследовать.

Список литературы

1. Поркулевич Н.И. и др. Анализ причин формирования фибронокавернозного туберкулеза легких. Туберкулез и болезни легких 2015; (5): 154–155. [Porkulevich N.I. et al. Analysis of the causes of the formation of fibro-cavernous pulmonary tuberculosis. Tuberkulez i bolezni legkih 2015; (5): 154–155 (In Russ.).]
2. Ситникова С.В. и др. Влияние ВИЧ-инфекции на результаты стационарного курса лечения больных с ассоциированной патологией туберкулез ВИЧ-инфекция. Туберкулез и болезни легких 2015; (7): 128–129. [Sitnikova S.V. et al. The effect of HIV infection on the results of inpatient treatment of patients with associated pathology of tuberculosis. HIV infection. Tuberkulez i bolezni legkih 2015; (7): 128–129 (In Russ.).]

3. Скорняков С.Н. и др. Клинические рекомендации по этиологической диагностике туберкулеза. Медицинский альянс 2014; (3): 39–58. [Skornjakov S.N. et al. Clinical guidelines for the etiological diagnosis of tuberculosis. Medicinskij al'jans 2014; (3): 39–58 (In Russ.).]
4. Бекмухамбетова Н.В. и др. Некоторые особенности клинического течения туберкулеза органов дыхания и сопутствующей соматической патологии. Омский научный вестник 2014; 2 (134): 8–10. [Bekmuhambetova N.V. et al. Some features of the clinical course of respiratory tuberculosis and concomitant somatic pathology. Omskij nauchnyj vestnik 2014; 2 (134): 8–10 (In Russ.).]
5. Багешева Н.В. и др. Сравнительные аспекты впервые выявленного туберкулеза, изолированного и при его сочетании с ХОБЛ, у пациентов старше 50 лет. Забайкальский медицинский вестник 2015; (3): 73–77. [Bagisheva N.V. et al. Comparative aspects of newly diagnosed tuberculosis, isolated and when combined with COPD in patients over 50 years of age. Zabajkalskij medicinskij vestnik 2015; (3): 73–77 (In Russ.).]
6. Мордык А.В. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующая инфекционная патология. Лечащий врач 2014; (10): 14. [Mordyk A.V. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and concomitant infectious pathology. Lechashhij vrach 2014; (10): 14 (In Russ.).]
7. Воронкова О.В., Уразова О.И., Новицкий В.В., Стрелис А.К. Иммунопатология туберкулеза легких. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2007; 194. [Voronkova O.V., Urazova O.I., Novickij V.V., Strelis A.K. Immunopathology of pulmonary tuberculosis. Tomsk: Izd-vo Tom. un-ta, 2007; 194 (In Russ.).]
8. Кюфиади И.А., Ребриков Д.В. Методы детекции однонуклеотидных полиморфизмов: аллель-специфическая ПЦР и гибридизация с олигонуклеотидной пробой. Генетика 2006; 42 (1): 22–32. [Kofidi I.A., Rebrikov D.V. Methods for the detection of single nucleotide polymorphisms: allele-specific PCR and hybridization with oligonucleotide assay. Genetika 2006; 42 (1): 22–32 (In Russ.).]
9. Абрамов Д.Д. и др. Полиморфизм одиночных нуклеотидов в генах цитокинов и их рецепторов: биологический эффект и методы идентификации. Иммунология 2011; (5): 275–280. [Abramov D.D. et al. Polymorphism of single nucleotides in the genes of cytokines and their receptors: biological effect and methods of identification. Immunologija 2011; (5): 275–280 (In Russ.).]
10. Гунтупова Л.Д. и др. Цитокиновый профиль при гранулематозных болезнях легких. Проблемы туберкулеза и болезней легких 2006; (6): 10–13. [Guntupova L.D. et al. Cytokine profile in pulmonary granulomatous diseases. Problemy tuberkuleza i boleznej legkih 2006; (6): 10–13 (In Russ.).]
11. Шкарин А.В., Белоусов С.С., Аникина О.А. Уровень цитокинов в плазме крови у больных активным инфильтративным туберкулезом легких. Проблемы туберкулеза и болезней легких 2008; (8): 34–38. [Shkarin A.V., Belousov S.S., Anikina O.A. Plasma cytokine levels in patients with active pulmonary infiltrative tuberculosis. Problemy tuberkuleza i boleznej legkih 2008; (8): 34–38 (In Russ.).]
12. Суханова Л.А. Характеристика туберкулеза органов дыхания в сочетании с дисплазией соединительной ткани. Туберкулез и болезни легких 2015; (11): 32–35. [Suhanova L.A. Characteristics of respiratory tuberculosis in combination with connective tissue dysplasia. Tuberculosis and lung disease 2015; (11): 32–35 (In Russ.).]
13. Theocharis A.D., Manou D., Karamanos N.K. The extracellular matrix as a multitasking player in disease. The FEBS journal 2019. doi:10.1111/febs.14818.
14. Hymes J.P., Klaenhammer T.R. Stuck in the Middle: Fibronectin-Binding Proteins in Gram-Positive Bacteria. Frontiers in Microbiology 2016; (7): 1504–1513. doi: 10.3389/fmicb.2016.01504.
15. Paulsson M., Riesbeck K. bacteria hack the matrix and dodge the bullets of immunity. Eur. Respiratory Review 2018; (27): 148. doi: 10.1183/16000617.0018-2018.
16. Мишутина О.Л. Морфогенетическая роль фибронектина в структурных основах гомеостаза. Вестник Смоленской государственной медицинской академии 2005; (1): 119–121. [Mishutina O.L. The morphogenetic role of fibronectin in the structural bases of homeostasis. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii 2005; (1): 119–121 (In Russ.).]
17. Xin Li et al. Effect of Mycobacterium tuberculosis Rv3717 on cell division and cell adhesion. Microbial pathogenesis 2018; (117): 184–190. doi: 10.1016/j.micpath.2018.02.034.
18. Pietrocchi G. et al. Fibronectin-binding protein B (FnBPB) from *Staphylococcus aureus* protects against the antimicrobial activity of histones. Journal of biological chemistry 2019; (294): 3588–3602. doi: 10.1074/jbc.RA118.005707.
19. Musyoki A.M. et al. Structural and functional analysis of an anchorless fibronectin-binding protein FBPS from Gram-positive bacterium *Streptococcus suis*. PNAS 2016; (113): 13869–13874. doi: 10.1073/pnas.1608406113.
20. Kida H. et al. A single nucleotide polymorphism in fibronectin 1 determines tumor shape in colorectal cancer. Oncology reports 2014; (32): 548–552. doi: 10.3892/or.2014.3251.
21. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. Молекулярное клонирование: пер. с англ. М.: Мир 1984; 480 [Maniatis T., Fritch E., Sambrook J. Molecular cloning: translation from English. Moscow: Mir 1984; 480 (In Russ.).]

Поступила в редакцию 22.04.2019 г.

Сведения об авторах:

Самсонов Кирилл Юрьевич — очный аспирант кафедры фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней Омского государственного медицинского университета; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: pablo-1911@mail.ru; ORCID 0000-0001-7029-812X;

Мордык Анна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней Омского государственного медицинского университета; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: amordik@mail.ru; ORCID 0000-0001-6196-7256;

Ароян Анна Робертовна — заведующая отделением легочного туберкулеза № 1 БУЗОО Клинического противотуберкулезного диспансера; 644058, Омск, Целинная ул., д. 2; e-mail: anna.arojan@yandex.ru; ORCID 0000-0002-3719-2240;

Батищева Татьяна Леонидовна — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части БУЗОО Клинического противотуберкулезного диспансера; 644058 Омск, Целинная ул., д. 2; e-mail: tbatishcheva@mail.ru; ORCID 0000-0002-2002-9172;

Боброва Анна Михайловна — студентка VI курса Омского государственного медицинского университета Минздрава России; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: Ahka_55@bk.ru; ORCID 0000-0002-7693-4470.