

УДК 612.398.12

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОКА.В. Наумов¹, Л.Т. Арцименя², Е.Ю. Биндич¹, Н.В. Наумова²

1 - УО «Гродненский государственный медицинский университет»

2 - Гродненская городская больница № 3

Приведен обзор современной литературы о важном клиническом биомаркёре воспаления и представителе белков острой фазы С-реактивном белке. Роли его пентамерной (pCRP) и мономерной (mCRP) форм. Рассмотрены механизмы, лежащие в основе воспалительной реакции и патофизиологические доказательства использования его в качестве маркёра и прогностического фактора различных заболеваний.

Ключевые слова: С-реактивный белок.

We reviewed the recent literature on an important clinical biomarker of inflammation, the acute-phase reactant – C-reactive protein (CRP), and the role of its pentameric (pCRP) and monomeric (mCRP) forms. The mechanisms of the underlying inflammation and pathophysiological evidence of its utilization as a marker and risk predictor of various diseases were reviewed.

Key words: C-reactive protein.

С-реактивный белок (CRP) впервые был найден в сыворотке крови больного, инфицированного *Streptococcus pneumoniae*, в лаборатории Oswald Avery (Институт Рокфеллера, Нью-Йорк) в 20-х годах прошлого века. Статья об этом появилась в печати в 1930 г. (Tillett WS, Goebel WF, Avery OT. *J Exp Med* 1930; 52: 895–900). Исследователи фракционировали белки бактерии *S. pneumoniae* и обнаружили, что одна из фракций, полученных при разделении, обозначенная как фракция «С», осаждает белки, присутствующие в сыворотке крови больных пневмонией. Субстанцию фракции «С» они назвали «С-полисахаридом пневмококка» (PnC), а белок крови – *С-реактивным белком* (CRP), уровень которого при пневмококковой инфекции возрастал на несколько порядков [34]. Как позже было установлено, ответ CRP на инфекцию был связан с увеличением его синтеза гепатоцитами под действием провоспалительных цитокинов [98, 115].

В настоящее время определение уровня CRP в клинических исследованиях служит индикатором процессов воспаления. Его биологическая функция связана с удалением клеток, находящихся в состоянии апоптоза и некроза, и носит название *опсонофагоцитоз* (opsonophagocytosis). В экспериментах на животных CRP оказывал защитный эффект, снижая уровень бактериемии, и повышал выживаемость животных [82].

Обычно CRP появляется в крови намного раньше появления антител. Наряду с ещё 40 белками он относится к так называемой группе белков «острой фазы». Они включают в себя белки свёртывающей системы крови, факторы комплемента, антипротеазы, транспортные белки и являются важными компонентами первой неспецифической линии защиты организма [25, 73, 75].

CRP – один из наиболее широко изучаемых системных маркёров воспаления. Однако, несмотря на длительную историю изучения, до сих пор до конца не выяснена его физиологическая роль. Нет также данных о нарушениях в организме при недостатке либо полиморфизме этого белка [82]. Более того, в последнее время получены экспериментальные и клинические подтверждения существования *in vivo* по крайней мере двух конформационно различных изоформ белка – пентамерной (pCRP) и мономерной (mCRP), несущих, как оказалось, различную функциональную нагрузку [29]. К сожалению, все полученные ранее данные относились к общему понятию – «С-реактивный белок», и подразумевали, в основном, существование лишь pCRP изоформы. Следовательно, по мере получения новых данных о свойствах и действии mCRP и pCRP придётся пересмотреть многие

аспекты клинко-диагностического значения не совсем корректного собирательного понятия *С-реактивный белок*.

Первая эпидемиологическая работа, изучавшая взаимосвязь концентрации CRP у людей и частоту возникновения у них сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) появилась лишь в 1996 году [57]. В настоящее время установлено, что вероятность ССЗ в 2-5 раз выше у людей, относящихся к верхней трети по уровню CRP в крови, по сравнению с представителями нижней трети. Это вполне сопоставимо по предиктивной значимости с другими известными факторами риска: уровнем холестерина, триацилглицеролов, интерлейкина-6 (IL-6), фибриногена, систолического давления крови [19, 40]. Показана зависимость концентрации CRP в крови и формирования многих патологий, включая диабет II типа, ишемический инсульт, острые воспалительные заболевания (острый аппендицит, пневмония), хронические заболевания лёгких, некоторые виды опухолей [20, 129, 131]. Высокий уровень CRP может служить прогностическим биохимическим маркёром развития хронической обструкционной болезни лёгких (ХОБЛ), преэклампсии [9, 17, 117]. В то же время эпидемиологические работы, проведенные на больших выборках (128 000 наблюдений), показали отсутствие взаимосвязи между генотипом CRP и риском появления ССЗ [11, 132].

Что сейчас известно об этом белке? *С-реактивный белок* синтезируется в основном в печени, хотя установлено, что белок могут синтезировать нейроны, клетки почек, моноциты, лимфоциты и макрофаги альвеол. Одно время считали, что CRP может синтезироваться атеросклеротическими бляшками, так как уровень CRP в них на порядок выше, чем в окружающих тканях, однако было установлено: CRP синтезируют находящиеся в бляшках макрофаги и гладкомышечные клетки. Показано, что эндотелиоциты аорты человека не только содержат мРНК CRP, но синтезируют и секретируют CRP. мРНК CRP найдена также и в адипоцитах человека [8, 26, 45, 77, 120].

Белок pCRP (118 kDa) (**CRP пентраксин**) состоит из пяти идентичных полипептидных цепей (206 аминокислотных остатков каждая, ~ 23 kDa), которые в присутствии Ca²⁺ нековалентно связываются и симметрично располагаются вокруг центральной поры. Семейство подобных белков, получившее название «пентраксины» (pentraxin), имеет весьма консервативную структуру, которая прослеживается у многих видов животных. Каждая субъединица имеет две двухслойные антипараллельные β-пластины, напоминая собой структурно и функцио-

нально другие пентраксины сыворотки крови – *сывороточный амилоид P* (SAP, serum amyloid P), *пентаксин-3* (PTX-3) и *лектины* (конканавалин А) [2, 25, 32, 94, 130].

Время полужизни pCRP удивительно стабильно и по сравнению с другими белками плазмы крови очень мало – у человека составляет всего 19-24 часа. У человека ~ 90% [¹²⁵I]-меченого pCRP выводится из организма с мочой в течение 7 дней. Интересно, что клиренс [¹²⁵I]-CRP представляет собой практически моноэкспоненциальную функцию и не отличается ни в одной из групп больных (разными нозологическими формами) от контроля и не зависит от исходного уровня в крови [121]. У здорового взрослого человека его уровень в плазме крови составляет примерно 0,8 мг/л.

Рост концентрации pCRP наблюдается при различных хронических заболеваниях: АГ, метаболическом синдроме, сахарном диабете II типа. Уровень CRP используют как прогностический маркер осложнений при стент-протезировании [22]. Установлено, что на фоне высокого уровня CRP у больных часто наблюдается фибрилляция предсердий [65]. По данным литературы колебания концентрации CRP в крови человека составляют четыре порядка: от 0.05 до 500 мг/л, тогда как у животных, например, мышей, редко превышают 2 мкг/мл даже при воспалении [93, 121]. Считается, что уровень pCRP крови отражает разную степень риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, которую клиницисты условно разделили на три уровня: низкую – при концентрации pCRP < 1 мг/л, среднюю – 1-3 мг/л и высокую – > 3 мг/л [80].

CRP мономер (mCRP). Считалось, что CRP очень стабилен при физиологических условиях и может потерять пентамерную структуру только при денатурации. Однако сейчас накапливается всё больше данных, что *in vitro* и *in vivo* при иммобилизации, нагревании, в присутствии кислот или мочевины пентамер легко диссоциирует на мономеры. При этом структура белка приобретает вид преимущественно α -спиралей. Более того, mCRP в норме найден практически во всех тканях организма [29, 47, 86].

Сейчас обсуждаются два механизма образования mCRP [29]: а) экспрессия и б) диссоциация. Есть работы, в которых показано, что pCRP диссоциирует на мономеры при связывании с клеточными мембранами, в том числе мембранами тромбоцитов. Причём, в этом участвует лизофосфатидилхолин* (LPC), при связывании с которым pCRP превращается в mCRP [29,44]. Некоторые клетки способны непосредственно продуцировать mCRP [15].

Рецепторами mCRP, в отличие от pCRP, являются Fc γ -RIII (CD16)** и рафты*** плазматической мембраны клеток [28, 42, 47]. Разрушение липидных рафт с помощью эфира – метил- β -циклодекстрина или нистатина –

* Лизофосфатидилхолин – образуется на поверхности клеток при апоптозе и при активации тромбоцитов. Взаимодействует с CRP. Образуется из фосфатидилхолина при активации Ca²⁺-независимой фосфолипазы A₂. Установлено, что активность фосфолипазы и образование LPC являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и ишемического инсульта [59, 76].

** Основными рецепторами pCRP, активирующими процесс фагоцитоза лейкоцитов человека, являются рецепторы иммуноглобулина – Fc γ -RIIa (CD32) и Fc γ -RI (CD64). Активируя эти рецепторы, CRP индуцирует активацию IL-8, ингибирует активность eNOS и синтез простаглицлина [24].

*** Рафты (rafts) – специализированные липидные мембранные микродомены (\leq 500 нм), богатые холестерином (до 70%) и сфинголипидами. Играют роль платформ для клеточных рецепторов и каналов, принимают участие в эндоцитозе. Важнейшие элементы клеточной сигнализации.

предупреждает mCRP индуцируемый ответ, включая: наработку свободных радикалов кислорода, экспрессию адгезивных молекул и секрецию цитокинов [42].

Так же как и pCRP, mCRP стимулирует классический путь активации комплекса комплемента*, взаимодействуя с C_{1q} [43] однако, по сравнению с pCRP, обладает более выраженным провоспалительным эффектом. В отличие от pCRP mCRP активирует экспрессию поверхностных адгезивных молекул на нейтрофилах человека – CD11b/CD18, что повышает их связывание с активированными эндотелиоцитами [134]. Индуцирует синтез эндотелиоцитов, нейтрофилами и моноцитами MCP-1** и адгезивного цитокина IL-8, экспрессию эндотелиоцитами коронарных артерий *межклеточных адгезивных молекул-1* (ICAM-1), *E-селектина* и *адгезивных молекул-1 сосудов* (VCAM-1) [23, 48].

Кроме того, найдено, что у мышей, получавших инъекции клеток аденокарциномы (EMT6), введение mCRP замедляет и останавливает рост и метастазирование (особенно в ткани лёгких), а у некоторых животных даже уменьшает размеры опухолей. Прекращение введения mCRP возобновляет процесс карциногенеза [56]. В то же время имеются данные о прямой зависимости уровня CRP (общего CRP, как это определяется в клинике) и неблагоприятным прогнозом течения болезни у онкологических больных [131].

По мере накопления результатов роль и физиологическое значение обеих форм CRP (mCRP и pCRP) будет проясняться и, возможно, это снимет ряд существующих противоречий относительно биологических функций CRP, дифференцировав их для каждой из изоформ белка. Пока же в большинстве своём рассматриваются данные, относящиеся к действию белков под общим термином – *C-реактивный белок* (CRP).

Ген CRP расположен в первой хромосоме. Его индукцию совместно с прочими белками острой фазы в гепатоцитах осуществляет цитокин *интерлейкин-6* (IL-6). Эффект потенцирует *интерлейкин-1 β* (IL-1 β) [58]. Сигнальный внутриклеточный каскад, активирующий синтез CRP, включает в себя такие факторы транскрипции, как STAT3***, C/EBP (CCAAT/enhancer-binding proteins)**** и NF- κ B (nuclear factor-kappa B). Причём ведущую роль играют белки семейства C/EBP (C/EBP β и C/EBP ζ) [1]. Три других фактора транскрипции – *фактор-1 ядра гепатоцитов* (HNF-1), HNF-3 и OCT-1*****

* Существует три пути активации комплемента: классический (1), альтернативный (2) и лектиновый (3). 1 – активируется под действием комплексов антиген-антитело и патоген-лектин, более известный как SIGN-R1 (его экспрессия происходит в макрофагах маргинальной зоны селезёнки). 2 – активируется непосредственно патогеном. 3 – активируется при связывании в крови с *маннозо-связывающим лектином* (MBL, mannose-binding lectin) и с патогенами, имеющими на поверхности маннозу [90].

** MCP-1 (CCL2) (monocyte chemoattractant protein-1) *белок-1 хемоаттрактант моноцитов* человека состоит из 76 аминокислот (13 kDa). Относится к семейству хемокинов, играющих ведущую роль в привлечении моноцитов, нейтрофилов и лимфоцитов. Является ключевым фактором регуляции миграции и инфильтрации моноцитов/макрофагов [23].

*** STAT3 (signal transducer activator of transcription 3) – передатчик сигнала, активирующего транскрипцию – 3.

**** C/EBP участвует в регуляции экспрессии цитокинов и хемокинов, включая IL-6, IL-8 и MCP-1 [66].

***** Oct-1 относится к семейству факторов транскрипции – POU, которые связываются со специфической октамерной последовательностью нуклеотидов – ATGCAAAT, служащей регуляторным элементом многочисленных вспомогательных генов. Играет важную роль при клеточном ответе на оксидантный стресс, воспаление и старение [84, 121].

совместно с NF-κB к тому же поддерживают базовый уровень транскрипции CRP [98, 122].

В зависимости от ситуации CRP проявляет как про-так и противовоспалительные качества. Например, CRP способен индуцировать экспрессию специфического антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL-1Ra), увеличивать выработку противовоспалительного интерлейкина-10 (IL-10), подавлять синтез интерферона гамма (INF-γ), ингибировать хемотаксис и окислительный взрыв нейтрофилов [72, 73, 108, 116]. С другой стороны, CRP *in vivo* индуцирует миелопероксидазную активность макрофагов, синтез провоспалительных цитокинов (IL-1β, TNFα, IL-6, IL-8) и металлопротеазы-9 матрикса (MMP-9, matrix metalloproteinase-9), повышает активность коллагеназы моноцитов человека и активирует индуцибельную NO синтазу (iNOS) [4, 39, 100, 101, 127].

Хроническая инфузия ангиотензина II (Ang II) CRP транскрипционным (tgCRP) мышам потенцирует действие CRP: повышает систолическое давление крови, снижает фракцию выброса левого желудочка, увеличивает уровень маркеров фиброза сердечной мышцы (коллагена I и III, α-гладкомышечного актина) и воспаления (TGF-β, TNF-α, интерлейкина 1β). Повышается уровень CRP и рецепторов I типа Ang II с соответствующей активацией внутриклеточных провоспалительных сигнальных путей, как например, с участием NF-κB. Следует заметить, что в экспериментах *in vitro* с кардиофибробластами CRP давал точно такой эффект, однако внесение Ang II значительно потенцировало его. Авторы считают, что CRP не только биомаркер, но и основной медиатор фиброза и воспаления в сердечной мышце в условиях повышенного уровня Ang II [133].

CRP ингибирует фосфорилирование (активацию) и перенос к мембране клетки двух важнейших белков, формирующих активный комплекс NADPH оксидазы (Nox)* – протеинкиназы C-β2 (PKC-β2) и p47^{phox}. Кроме того, CRP ингибирует активацию малого G-белка – Rac2 – играющего в нейтрофилах роль регулятора сборки компонентов комплекса Nox и цитоскелета. Интересно, что, оказывая ингибирующее действие на нейтрофилы в зоне повреждения, C-реактивный белок в то же время активирует моноциты/макрофаги [73].

В качестве провоспалительного фактора CRP активирует систему комплемента и фагоцитоз, потенцирует экспрессию молекул адгезии эндотелиальными клетками сосудов, ингибирует экспрессию эндотелиальной NO синтазы (eNOS), стимулирует выработку IL-1, IL-6, IL-8, IL-18 и альфа фактора некроза опухолей (TNF-α) [61, 67, 102]. В то же время CRP человека защищает мышей линии C57BL/6 при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите (experimental allergic encephalomyelitis, EAE). При этом у животных, что чрезвычайно важно, отсутствует инфильтрация спинного мозга миелоидными клетками, содержащими мембранные рецепторы CD3 и CD11b** [108].

C-реактивный белок, образовав комплексы с лигандами (фосфолипидами) поврежденной ткани, взаимодействует с иницирующим белком системы комплемента – C_{1q} и активирует компоненты C₃ и C₄ классического пути системы комплемента. Как известно, активация C₅-C₉ – второй части классического пути – приводит к формированию комплекса, атакующего мембрану, и ведёт к лизису бактерий или клеток, к которым он присоединяется. Однако связывание CRP и C_{1q} приводит только к образованию C₃ конвертазы, но практически не оказывает влияния на вторую часть каскада комплемента – белки C₅-C₉ и образование атакующего мембраны комплекса

(MAC, membrane attack complex или C_{5b-9}). На этом заканчивается инициация системы комплемента с участием CRP, в отличие от классической схемы с участием комплекса антиген/антитело [70, 123, 124]. Недавно было установлено, что этот эффект CRP возникает благодаря его связыванию с фактором H*** и блокированием образования C₅ конвертазы.

Помимо того, CRP активирует экспрессию эндотелиальными клетками факторов, ингибирующих систему комплемента: CD55 или DAF-фактора (decay-accelerating factor, в литературе можно встретить также другое название – комплемент-зависимый стимулятор гемолитизации), мембранных кофакторов CD46/MCP (связываются и разрушают C_{3b} и C_{4b}) и CD59 (ингибитор C_{5b-9}) [63]. Наличие этих данных, кстати, говорит в пользу работ о защитной роли C-реактивного белка при атерогенезе.

Ключевым в молекуле CRP для связывания с компонентом C_{1q} системы комплемента является Tyr¹⁷⁵ [2]. Замена Tyr¹⁷⁵ на Ala не лишает белок способности связывать C-полисахарид пневмококка, но при этом не происходит активации системы комплемента [5], [41]. Возможно, это связано с функцией специального сайта, который связывает белок системы комплемента C_{1q} или фактор H. Важным для взаимодействия CRP и белков комплемента является также Asp¹¹² [37, 118].

Ингибирование Ca²⁺-зависимого связывания фосфохолина также препятствует активации белков комплемента. В настоящее время ведётся интенсивный поиск медикаментозных средств, обладающих подобным ингибирующим эффектом, которые можно было бы использовать в качестве кардиопротекторов при лечении последствий инфаркта миокарда [82].

Есть сведения, что мутантный CRP, у которого Phe⁶⁶ и Glu⁸¹ заменены на Ala, также оказывает защитный эффект при инфицировании *S. Pneumoniae* и снижает уровень бактериемии, но этот защитный механизм белка пока не расшифрован [105].

Фосфохолин входит в состав мембран многих бактерий и является важным компонентом сфингомиелина и фосфатидилхолина мембран эукариот. Однако в нормальных условиях в составе функционирующей мембраны клетки триметильная группировка фосфохолина недоступна для CRP. Связывание происходит лишь при повреждении мембран либо при апоптозе [12, 33]. Помимо фосфохолина, CRP может связываться также с фосфотаноламином, окисленными липопротеинами низкой плотности (oxLDL), хроматином, гистонами, фибронектином, малыми рибонуклеопротеидами ядра U1, белком мембраны ядра ламинином и различными полика-

* Активированный (фосфорилированный за счёт PKC) Nox представляет из себя комплекс белков, состоящий из мембраносвязанных субъединиц gp91^{phox} (каталитическая) и p22^{phox} (регуляторная), примкнувших к ним цитоплазматических – p40^{phox}, p47^{phox}, p67^{phox} и малой ГТФ-азы Rac. Является основным источником свободных радикалов кислорода (ROS) в эндотелиоцитах, особенно при многих патологических состояниях: дисфункции эндотелия, атеросклерозе, гипертонии, диабете и остром респираторном дистресс-синдроме. Активируется факторами роста (VEGF, инсулин), гипоксией, агонистами G-белков (ангиотензином II (Ang II) и тромбином) [30].

** Эти мембранные рецепторы – отличительная особенность миелоидных супрессорных клеток (MDSC, myeloid-derived suppressor cells), подавляющих активность Т лимфоцитов. MDSC чрезвычайно активны при раке, туберкулезе, хронических инфекционных процессах [111].

*** Фактор H – сывороточный одноцепочечный гликопротеин (150 kDa), активирующий систему комплемента.

тионами [5, 12, 107]. Это качество, общее для всех пептидов, например, лежит в основе подавления поглощения макрофагами и роста в них *Mycobacterium tuberculosis* [97].

Установлено, что именно аминокислоты Phe⁶⁶, Glu⁸¹ и Thr⁷⁶ играют ключевую роль в связывании белка с фосфатидилхолином (PCh), фосфатидилэтаноламином, гистонами, модифицированными липопротеинами низкой плотности (LDL), липопротеинами очень низкой плотности (VLDL) и поликатионами [5, 83, 94]. Фенилаланин (Phe⁶⁶) обеспечивает гидрофобное взаимодействие с метильными группировками холина, тогда как Glu⁸¹ обеспечивает связь с положительно заряженным атомом азота [115]. В связывании обязательно участвуют два координированных иона кальция (Ca²⁺), которые, во-первых, взаимодействуют с фосфатной группой фосфолипидов, а во-вторых, защищают сам белок CRP от протеолиза [51]. Данные кристаллографии комплекса CRP-Ca²⁺-PCh продемонстрировали, что положение двух атомов Ca²⁺ в белке, помимо того, координируется аминокислотными остатками Asp⁶⁰, Asp⁶¹, Glu¹³⁸, Gln¹³⁹, Asp¹⁴⁰, Glu¹⁴⁷ и Gln¹⁵⁰, расположенными в виде петли [89].

Эти важные аминокислоты постоянно присутствуют в структуре CRP различных видов животных и человека. Мутации, приводящие к их замене, лишают белок его функции. Например, у трансгенных мышей, в структуре CRP которых Phe⁶⁶ и Glu⁸¹ были заменены, белок теряет способность связывать PCh и активировать классический путь системы комплемента. Однако при этом резко возросла способность прочно связывать гистоны и полимеры лизина [5].

Как известно, *S. pneumoniae* относится к грамположительным бактериям, населяющим верхние отделы дыхательных путей и является наиболее частой причиной тяжёлых пневмоний, септицемий и менингитов. Причём летальность от пневмонии, вызванной *S. pneumoniae*, составляет до 20% даже в случае применения адекватных антибиотиков [27, 64]. Основную роль в защите организма при данной инфекции играет система врождённого иммунитета, включающая активацию белка C₃ системы комплемента. В основе инициирующего этого этапа защитного механизма лежит распознавание и связывание остатков фосфоэтаноламина, фосфохолина, присутствующего в пентасахаридных повторах С-полисахаридов (PnC) бактериальной стенки, иммуноглобулином M (IgM), С-реактивным белком или сывороточным амилоидом Р с последующей активацией системы комплемента [6, 7, 41, 46, 130].

CRP также связывается с липополисахаридами, не имеющими в своём составе PCh, но содержащими галактозу или N-ацетилглюкозамин [41]. Он способен взаимодействовать с иммуноглобулинами IgA, IgM, IgG, связываться с фибриногеном, фибринонектином, асиало-β2-гликопротеином I и проч. [54, 60, 104]. Стоит отметить, что процесс является рН-зависимым, оптимум которого лежит в узком диапазоне 5-6, и при физиологических значениях рН практически не идёт. Интересно, что дополнительным условием взаимодействия является обязательная иммобилизация белка [54].

CRP имеет высокое сродство к фибронектину* – основному белковому компоненту внеклеточного матрикса. Однако в норме при физиологическом рН С-реактивный белок в кровяном русле циркулирует в связанном с Ca²⁺ состоянии и это препятствует его взаимодействию с фибронектином. Проведенные исследования, представленные в работе Suresh и соавторов [104], показали, что основным регулятором в этом случае может

выступать рН среды. Снижение рН, что имеет место при воспалении или канцерогенезе, потенцирует связывание комплекса CRP-Ca²⁺ с фибронектином. Установлен даже оптимум рН – 6,3 – при котором в этом случае происходит конформационная перестройка белка и активация системы комплемента (компонентов C₁ и C₄), причём, даже при отсутствии лигандов – фосфохолина и поликатионов. При этом, правда, должно присутствовать одно условие – поверхность в системе *in vitro* должна быть с отрицательным зарядом, например, частицы каолина [69]. Кроме провоспалительных эффектов, связывание CRP с фибронектином сказывается на архитектуре внеклеточного матрикса, что, по мнению авторов, может потенцировать процесс канцерогенеза [104].

Помимо активации системы комплемента, CRP может действовать опосредованно через рецепторы иммуноглобулинов – FcγRI и FcγRII – и активировать фагоциты [24, 73]. Показано, что этот механизм расширяет зону инфаркта ткани мозга или миокарда в эксперименте при наложении лигатур на соответствующие сосуды у животных. Дополнительное введение животным в этих условиях CRP человека, благодаря активации системы комплемента, расширяет зону поражения и значительно повышает смертность испытуемых животных [35, 36].

Изучение CRP в качестве проатерогенного фактора позволило установить ряд важных механизмов влияния белка на эндотелий сосудов. Показано, что CRP индуцирует экспрессию основных молекул адгезии – межклеточной молекулы адгезии 1 (ICAM-1, intercellular adhesion molecule 1), молекулы 1 адгезии клеток сосудов (VCAM-1, vascular cell adhesion molecule 1), белка хемоаттрактанта моноцитов-1 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1) и Е-селектина [78, 79]. Действуя на рецепторы Fcγ (CD32 и CD64), CRP влияет на сигнальный каскад фосфорилирования и способствует разобщению eNOS, снижает выработку NO и стимулирует синтез свободных радикалов кислорода. Кроме того, значительно подавляет в эндотелиоцитах синтез мРНК и белка eNOS, снижает уровень его ключевого кофермента – тетрагидриобиптерина (BH₄) и активирует NADPH оксидазу (Nox) [25, 74, 88, 92, 102]. В физиологическом плане CRP способствует формированию дисфункции эндотелия сосудов и нарушает процесс восстановления повреждённого эндотелия, что было обнаружено у CRP-трансгенных животных [92, 114].

Кроме того, CRP индуцирует синтез лектиноподобного рецептора-1 окисленного липопротеина низкой плотности (LOX-1) эндотелиальными клетками сосудов и способствует росту адгезии моноцитов/макрофагов и поглощению ими oxLDL [62]. Благодаря активации индукции провоспалительных цитокинов, CRP способствует синтезу индуцибельной NO-синтазы (iNOS), повышенной выработке пероксинитрита (ONOO⁻) и нитрозилированию белков, в частности, синтазы простагландина I (PGIS, prostaglandin I synthase), подавление активности которой снижает выработку вазоактивного соединения простагландина F-1α (PGF-1α) [25, 119].

Установлено, что, как и гомоцистеин*, уровень CRP имеет обратную корреляцию с количеством циркули-

* Фибронектин – многофункциональный гликопротеин, присутствующий в растворённой форме в микромолярной концентрации в плазме крови и входящий в состав внеклеточного матрикса определённых участков мембраны. Особенно много фибронектина в клеточных мембранах эмбриональных, регенерирующих и повреждённых тканей. Играет важную роль в механизмах клеточной адгезии и миграции [68].

рующих в крови клеток предшественников эндотелиоцитов (EPCs, endothelial progenitor cells), способных пролиферировать и дифференцироваться в зрелые эндотелиальные клетки сосудов (EC) [3, 13, 85]. Считается, что CRP подавляет антиоксидантную защиту клеток, активность *теломеразы* и выработку NO (за счёт подавления активности eNOS) – это способствует росту уровня апоптозов EPCs и подавлению ангиогенеза [25, 31]. Низкий уровень EPCs служит маркером сердечно-сосудистых заболеваний [126]. В эксперименте показано, что при концентрации CRP ≥ 15 мг/л значительно снижается уровень EPCs и подавляется экспрессия белков-маркёров эндотелиоцитов: *киназы-2 внутреннего слоя эндотелиоцитов* (Tie-2, tunica internal endothelial cell kinase-2), *лектина EC* и *кадхерина* эндотелия сосудов.

Высокоочищенные препараты CRP повышали продукцию NO эндотелиоцитами *in vitro* в отличие от экспериментов с коммерческими препаратами. Причём, эффект CRP дозозависимо повторялся в экспериментах *in vitro* с сосудами человека и крысы, но не проявлялся при удалении эндотелия и в присутствии ингибиторов *NO-синтазы* (NOS). Как оказалось, эффект связан с активацией экспрессии скорость-лимитирующего фермента синтеза кофермента NOS – тетрагидробиоптерина (BH₄) – *ГТФ циклогидролазы-1* (GTPCH-1). Следует отметить, что повышение синтеза кофермента и активацию eNOS потенцируют также провоспалительные цитокины и эстрогены. Интересно, что во многих эпидемиологических исследованиях отмечается корреляция между уровнем CRP и активностью GTPCH-1 [16].

При участии *НАДФ-оксидазы* (Nox) и ключевого цитоплазматического фактора пролиферации (NF- κ B) *С-реактивный белок* способствует дозозависимому синтезу и секреции моноцитами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов *тканевого фактора* (TF) (протромбозный эффект), и активации пролиферации гладкомышечных клеток сосудов. Эффект носит рецепторный характер, так как ингибирование поверхностных рецепторов Fc γ – CD32 и CD64 – препятствует выработке TF [14, 25].

Введение крысам CRP повышает захват окисленных липопротеинов низкой плотности (oxLDL) и накопление эфиров холестерина макрофагами, т.е. потенцирует образование тучных клеток. Причём большинство этих эффектов также ингибируется антителами и ингибиторами Fc γ (CD32, CD36, CD64) рецепторов, а в некоторых случаях – антиоксидантами, например селено-L-метионином [12, 99].

Долгое время белок относили исключительно к провоспалительным агентам, что подтверждается примерами активации иммунной защиты. Однако эксперименты на клеточных культурах *in vitro* показали, что зачастую эффект более связан с наличием в коммерческих препаратах CRP эндотоксинов и сопутствующих бактериальных факторов (LPS), а также примесей азида натрия, чем непосредственно действием самого CRP [112]. Неопределённости добавили результаты работ, в которых высокоочищенный CRP, введенный здоровым животным, не оказывал никакого действия. Более того, трансгенный CRP человека не оказывал ни проатерогенного, ни протромбозного, ни провоспалительного действия у Apo E-/- нокаут-мышей [10, 81, 112, 113, 118]. Наоборот, при моделировании атеросклероза у мышей, лишённых LDL рецепторов, трансгенный CRP выполнял атеропротекторную

роль [55]. Инъекции животным очень высоких доз очищенного CRP человека не вызывали у подопытных мышей и крыс ни воспалительных реакций, ни проявлений заболеваний [16, 81].

В классическом варианте CRP оказывает защитное действие при инфицировании животных различными бактериальными инфекциями, вызванными *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseriae lactamica* имеющими в составе бактериальных мембран участки с высоким содержанием фосфохолина или фосфоэтаноламина, например, как у *Salmonella enterica* [110]. Высокий уровень CRP и TNF- α находили в крови беременных женщин с преэклампсией серопозитивных к *Helicobacter pylori* [117].

Между тем, имеются данные многочисленных экспериментов, что высокоочищенный CRP *in vitro* не реагировал со многими патогенами: *Escherichia coli*, *Salmonella enterica* (включая *S. Enterica* серотип группы D и *Typhimurium* (прежнее название – *Salmonella typhimurium*), *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Campylobacter fetus jejuni*, *Neisseria meningitidis* и *Neisseria gonorrhoeae* [71, 75, 95, 109].

Одним из экспериментальных недостатков, последствия которого мешают выяснению физиологической роли CRP, являются результаты экспериментов, выполненных на мышах. Как оказалось: а) у мышей основным плазматическим белком острой фазы является вовсе не CRP, а *сывороточный амилоид P*; и б) CRP человека не активировал классический путь активации комплемента у мышей, инфицированных *S. pneumoniae* [75, 106]. Возможно, именно поэтому результаты, полученные *in vivo* и *in vitro*, часто противоречат друг другу. Например, в одной лаборатории было показано, что CRP при активации Fc γ RI рецепторов приводит к гиперплазии неоинтимы в повреждённых сосудах, что, по мнению авторов работы, связано с трансформацией моноцитов/макрофагов в эндотелиоциты, миофибробласты и гладкие мышечные клетки [128]. В другой – у трансгенных мышей с высоким уровнем CRP человека – пролиферация интимы после повреждения подавлялась, хотя сохранялся высокий протромбозный эффект [18].

У CRP трансгенных (tgCRP) мышей с высоким уровнем человеческого CRP (hCRP) показано снижение и выработку NO, и уровня фосфорилированной формы eNOS по сравнению с контролем. У них также отмечены рост периваскулярного фиброза, увеличение выработки эндотелием факторов адгезии VCAM-1 и MCP-1 и инфльтрация макрофагов. Наблюдалась дисфункция эндотелия, что, по мнению авторов, связано именно с нарушением биодоступности NO [114].

Для уточнения полученных результатов многие исследования, видимо, следует повторить на кроликах ввиду значительного сходства метаболизма липопротеидов, механизма развития сердечно-сосудистой патологии, характера воспалительного ответа, структуры и функции CRP у этих животных и человека по сравнению с мышами [53].

Различие эффектов *in vitro* и *in vivo* позволило выдвинуть гипотезу, что, возможно, определённую роль в активации защитного механизма CRP играет также присутствие *in vivo* дополнительных факторов, участвующих в регуляции действия CRP. В результате были найдены: *белок, связывающий галактозу* (GBP, galactose-binding protein), *белки, связывающие маннозу* (MBP, mannose-binding proteins), C-концевой домен фибриногена – *карцинолектин-5* (CL5, carcinolectin-5) и *фиколин L, M- и H-изоформы* (гомолог CL5 у человека), относя-

* Уровень гомоцистеина в высокой степени коррелирует с уровнем CRP крови человека [91].

щиеся к семейству *рецепторов, распознающих конфигурацию* (PRRs, pattern recognition receptors), которые «активируют» CRP путём создания с ним патоген-распознающих комплексов. Например, комплекс CRP и *фиколина* стабилизирует связывание CRP практически со всеми бактериями и активирует лектиновый путь системы комплемента [75, 125]. В ткани лёгких белок *М-фиколин* найден в секреторных гранулах нейтрофилов, моноцитов и в альвеолярных клетках эпителия II типа. Ввиду очень высокой аффинности этих двух белков ($kD = 4 \cdot 10^{-8}$ М) [75], по всей вероятности, CRP может связываться с *М-фиколином* в сурфактанте лёгких при бактериальной инфекции и потенцировать защитную реакцию.

Работ, изучающих фармакологические факторы регуляции выработки CRP, достаточно мало. Например, недавно было установлено, что статины – препараты, подавляющие активность *3-гидрокси-3-метилглутарил КоА* (HMG-КоА) *редуктазы* и понижающие уровень холестерина в крови – снижают уровень CRP в плазме крови человека. Причём этот эффект *in vivo* независим от влияния данных препаратов на синтез холестерина, а указывает на их непосредственное противовоспалительное действие на уровне сигнального фактора транскрипции – NF-κB [52].

Эксперименты на животных, находившихся на диете с низким содержанием магния, показали рост концентрации воспалительных цитокинов в сыворотке крови. В эпидемиологических исследованиях, в которых приняло участие более 12 000 человек, была показана обратно пропорциональная зависимость между концентрацией CRP в крови и уровнем потребления Mg^{2+} [50]. У людей, потреблявших Mg^{2+} ниже рекомендуемых норм (< 310-420 мг/сутки) при концентрации в крови < 1,8 мг/л – уровень CRP был равен и выше 3 мг/л, у этих пациентов чаще возникали резистентность к инсулину, метаболический синдром, диабет II типа, дисфункция эндотелия, артериальная гипертензия, ожирение и сердечно-сосудистые заболевания [49]. И хотя детальный механизм взаимоотношений CRP/ Mg^{2+} пока неизвестен, считается, что определённую роль в нём играет влияние Mg^{2+} на синтез инсулина и внутриклеточный гликолиз, нарушения которых при недостатке Mg^{2+} , в конечном итоге, могут провоцировать провоспалительную реакцию организма [96, 103]. Тем более что в экспериментах с моделированием аллоксанового диабета введение крысам хлорида магния значительно снижало у них в крови уровни глюкозы, маркёров оксидантного стресса и повышало активность ферментов антиоксидантной защиты [38].

Новым направлением исследований является также изучение роли адипоцитокинов. Например, недавно установлено, что *адипонектин* значительно снижает уровень С-реактивного белка и его мРНК, тогда как гормон жировой ткани – *лептин* – повышает синтез CRP эндотелиальными клетками, инкубируемыми совместно с провоспалительными цитокинами – IL-1 и IL-6 [25].

Литература

1. Agrawal, A. Transcription factor c-Rel enhances C-reactive protein expression by facilitating the binding of C/EBPβ to the promoter / A. Agrawal, D. Samols, I. Kushner // Mol. Immunol. – 2003. – Vol. 40. – № 6. – P. 373-380.
2. Agrawal, A. Pattern recognition by pentraxins / A. Agrawal [et. al.] // Adv Exp. Med. Biol. – 2009. – Vol. 653. – P. 98-116.
3. Balbarini, A. Circulating endothelial progenitor cells characterization, function and relationship with cardiovascular risk factors / A. Balbarini [et. al.] // Curr. Pharm Des. – 2007. – Vol. 13. – № 16. – P. 1699-1713.

4. Ballou, S.P. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein / S.P. Ballou, G. Lozanski // Cytokine. – 1992. – Vol. 4. – № 5. – P. 361-368.
5. Black, S. The phosphocholine and the polyclonal-binding sites on rabbit C-reactive protein are structurally and functionally distinct / S. Blak, A. Agrawal, D. Samols // Mol. Immunol. – 2003. – Vol. 39. – № 16. – P. 1045-1054.
6. Briles, D.E. Antipneumococcal effects of C-reactive protein and monoclonal antibodies to pneumococcal cell wall and capsular antigens / D.E. Briles [et. al.] // Infect. Immun. – 1989. – Vol. 57. – № 5. – P. 1457-1464.
7. Brown, J.S. The classical pathway is the dominant complement pathway required for innate immunity to *Streptococcus pneumoniae* infection in mice / J.S. Brown [et. al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2002. – Vol. 99. – № 26. – P. 16969-16974.
8. Calabro, P. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells / P. Calabro, J.T. Willerson, E.T. Yeh // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – № 16. – P. 1930-1932.
9. Cals, J.W. Point-of-care C-reactive protein testing and antibiotic prescribing for respiratory tract infections: a randomized controlled trial / J.W. Cals [et. al.] // Ann. Fam. Med. – 2010. – Vol. 8. – № 2. – P. 124-133.
10. Carlucci, F. Lack of effect of a single injection of human C-reactive protein on murine lupus or nephrotoxic nephritis / F. Carlucci [et. al.] // Arthritis Rheum. – 2010. – Vol. 62. – № 1. – P. 245-249.
11. Casas, J.P. Insight into the nature of the CRP-coronary event association using Mendelian randomization / J.P. Casas [et. al.] // Int. J. Epidemiol. – 2006. – Vol. 35. – № 4. – P. 922-931.
12. Chang, M.K. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: Phosphorylcholine of oxidized phospholipids / M. K. Chang [et. al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2002. – Vol. 99. – № 20. – P. 13043-13048.
13. Chen, J.Z. Effects of homocysteine on number and activity of endothelial progenitor cells from peripheral blood / J. Z. Chen [et. al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2004. – Vol. 36. – № 2. – P. 233-239.
14. Cirillo, P. C-reactive protein induces tissue factor expression and promotes smooth muscle and endothelial cell proliferation / P. Cirillo [et. al.] // Cardiovasc. Res. – 2005. – Vol. 68. – № 1. – P. 47-55.
15. Ciubotaru, I. Production of modified C-reactive protein in U937-derived macrophages / I. Ciubotaru, L. A. Potempa, R.C. Wander // Exp. Biol. Med. (Maywood). – 2005. – Vol. 230. – № 10. – P. 762-770.
16. Clapp, B.R. Inflammation and endothelial function: direct vascular effects of human C-reactive protein on nitric oxide bioavailability / B.R. Clapp [et. al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – № 12. – P. 1530-1536.
17. Dahl, M. Genetic and biochemical markers of obstructive lung disease in the general population / M. Dahl // Clin. Respir. J. – 2009. – Vol. 3. – № 2. – P. 121-122.
18. Danenberg, H.D. Neointimal formation is reduced after arterial injury in human crp transgenic mice / H.D. Danenberg [et. al.] // Atherosclerosis. – 2008. – Vol. 201. – № 1. – P. 85-91.
19. Danesh, J. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review / J. Danesh [et. al.] // PLoS Med. – 2008. – Vol. 5. – № 4. – P. 78.
20. De Luis, D.A. Influence of Ala54Thr polymorphism of fatty acid-binding protein 2 on insulin resistance and adipocytokines in patients with diabetes mellitus type 2 / D.A. De Luis [et. al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2010. – Vol. 14. – № 2. – P. 89-95.
21. Dela Paz, N.G. Regulation of NF-κB-dependent gene expression by the POU domain transcription factor Oct-1 / N. G. Dela Paz [et. al.] // J. Biol. Chem. – 2007. – Vol. 282. – № 11. – P. 8424-8434.
22. Delhaye, C. Long-term prognostic value of preprocedural C-reactive protein after drug-eluting stent implantation / C. Delhaye [et. al.] // Am. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 105. – № 6. – P. 826-832.

23. Deshmane, S.L. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview / S.L. Deshmane [et. al.] // *J. Interferon. Cytokine. Res.* – 2009. – Vol. 29. – № 6. – P. 313-326.
24. Devaraj, S. CRP promotes monocyte-endothelial cell adhesion via Fcγ receptors in human aortic endothelial cells under static and shear flow conditions / S. Devaraj [et. al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 291. – № 3. – P.1170-1176.
25. Devaraj, S. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis / S. Devaraj, U.Singh, I.Jialal // *Clin. Chem.* – 2009. – Vol. 55. – № 2. – P. 229-238.
26. Dong, Q. Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages / Q. Dong, J.R. Wright // *J. Immunol.* – 1996. – Vol. 156. – № 12. – P. 4815-4820.
27. Durand, M.L. Acute bacterial meningitis in adults / M.L. Durand [et. al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 328. – № 1. – P. 21-28.
28. Eisenhardt, S.U. Dissociation of pentameric to monomeric C-reactive protein on activated platelets localizes inflammation to atherosclerotic plaques / S.U. Eisenhardt [et. al.] // *Circ. Res.* – 2009. – Vol. 105. – № 2. – P. 128-137.
29. Eisenhardt, S.U. C-reactive protein: how conformational changes influence inflammatory properties / S.U. Eisenhardt [et. al.] // *Cell Cycle.* – 2009. – Vol. 8. – № 23. – P. 3885-3892.
30. Frey, R.S. NADPH oxidase-dependent signaling in endothelial cells: role in physiology and pathophysiology / R.S. Frey, M. Ushio-Fukai, A.B. Malik // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2009. – Vol. 11. – № 4. – P.791-810.
31. Fujii, H. C-reactive protein alters antioxidant defenses and promotes apoptosis in endothelial progenitor cells / H. Fujii [et. al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26. – № 11. – P. 2476-2482.
32. Garlanda, C. Non-redundant role of the long pentraxin PTX3 in anti-fungal innate immune response / C. Garlanda [et. al.] // *Nature.* – 2002. – Vol. 420. – № 6912. – P. 182-186.
33. Gershov, D. C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity / D. Gershov [et. al.] // *J. Exp. Med.* – 2000. – Vol. 192. – № 9. – P. 1353-1364.
34. Ghose, T. Oswald Avery: the professor, DNA, and the Nobel Prize that eluded him / T. Ghose // *Can. Bull. Med. Hist.* – 2004. – Vol. 21. – № 1. – P. 135-144.
35. Gill, R. Human C-reactive protein increases cerebral infarct size after middle cerebral artery occlusion in adult rats / R. Gill [et. al.] // *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* – 2004. – Vol. 24. – № 11. – P.1214-1218.
36. Griselli, M. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction / M. Griselli [et. al.] // *J. Exp. Med.* – 1999. – Vol. 190. – № 12. – P. 1733-1740.
37. Hakobyan, S. Complement factor H binds to denatured rather than to native pentameric C-reactive protein / S. Hakobyan [et. al.] // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283. – № 45. – P. 30451-30460.
38. Hans, C.P. Effect of magnesium supplementation on oxidative stress in alloxanic diabetic rats / C.P. Hans, D.P. Chaudhary, D.D. Bansal // *Magnes. Res.* – 2003. – Vol. 16. – № 1. – P. 13-19.
39. Hattori, Y. Vascular smooth muscle cell activation by C-reactive protein / Y. Hattori, M. Matsumura, K. Kasai // *Cardiovasc. Res.* – 2003. – Vol. 58. – №1. – P. 186-195.
40. Heslop, C.L. Myeloperoxidase and C-reactive protein have combined utility for long-term prediction of cardiovascular mortality after coronary angiography / C.L. Heslop, J.J. Frohlich, J.S. Hill // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – № 11. – P. 1102-1109.
41. Jennings, H.J. Structure of the complex polysaccharide C-substance from *Streptococcus pneumoniae* type 1 / H.J. Jennings, C. Lugowski, N.M. Young // *Biochemistry.* – 1980. – Vol. 19. – № 20. – P. 4712-4719.
42. Ji, S.R. C-reactive protein activates endothelial cells via interaction with lipid raft microdomains / S.R. Ji [et. al.] // *FASEB J.* – 2009. – Vol. 23. – № 6. – P. 1806-1816.
43. Ji, S.R. Effect of modified C-reactive protein on complement activation: a possible complement regulatory role of modified or monomeric C-reactive protein in atherosclerotic lesions / S.R. Ji [et. al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26. – № 4. – P. 935-941.
44. Ji, S.R. Cell membranes and liposomes dissociate C-reactive protein (CRP) to form a new, biologically active structural intermediate: mCRP(m) / S.R. Ji [et. al.] // *FASEB J.* – 2007. – Vol. 21. – №1. – P.284-294.
45. Jialal, I. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis / I. Jialal, S. Devaraj, S.K. Venugopal // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 44. – № 1. – P. 6-11.
46. Kerr, A.R. Innate immune defense against pneumococcal pneumonia requires pulmonary complement component C3 / A.R. Kerr [et. al.] // *Infect. Immun.* 2005. – Vol. 73. – № 7. – P. 4245-4252.
47. Khreiss, T. Loss of pentameric symmetry of C-reactive protein is associated with delayed apoptosis of human neutrophils / T. Khreiss [et. al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – № 43. – P. 40775-40781.
48. Khreiss, T. Conformational rearrangement in C-reactive protein is required for proinflammatory actions on human endothelial cells / T. Khreiss [et. al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – №16. – P.2016-2022.
49. King, D.E. Magnesium intake and serum C-reactive protein levels in children / D.E. King [et. al.] // *Magnes. Res.* – 2007. – Vol. 20. – №1. – P.32-36.
50. King, D.E. Dietary magnesium and C-reactive protein levels / D.E. King [et. al.] // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2005. – Vol. 24. – P. 166-171.
51. Kinoshita, C.M. Elucidation of a protease-sensitive site involved in the binding of calcium to C-reactive protein / C.M. Kinoshita [et. al.] // *Biochemistry.* – 1989. – Vol. 28. – № 25. – P. 9840-9848.
52. Kleemann, R. Evidence for anti-inflammatory activity of statins and PPARα activators in human C-reactive protein transgenic mice in vivo and in cultured human hepatocytes in vitro / R. Kleemann [et. al.] // *Blood.* – 2004. – Vol. 103. – № 11. – P. 4188-4194.
53. Koike, T. Human C-reactive protein does not promote atherosclerosis in transgenic rabbits / T. Koike [et. al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120. – № 21. – P. 2088-2094.
54. Kottgen, E. Lectin specificity and binding characteristics of human C-reactive protein / E. Kottgen [et. al.] // *J. Immunol.* – 1992. – Vol. 149. – № 2. – P. 445-453.
55. Kovacs, A. Human C-reactive protein slows atherosclerosis development in a mouse model with human-like hypercholesterolemia / A. Kovacs [et. al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2007. – Vol. 104. – № 34. – P.13768-73.
56. Kresl, J.J. Inhibition of mouse mammary adenocarcinoma (EMT6) growth and metastases in mice by a modified form of C-reactive protein / J.J. Kresl [et. al.] // *Tumour Biol.* – 1999. – Vol. 20. – № 2 – P. 72-87.
57. Kuller, L.H. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial / L.H. Kuller [et. al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 1996. – Vol. 144. – № 6. – P.537-47.
58. Kushner, I. Do post-transcriptional mechanisms participate in induction of C-reactive protein and serum amyloid A by IL-6 and IL-1 / I. Kushner [et. al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1995. – Vol. 762. – P. 102-107.
59. Lavi, S. Local production of lipoprotein-associated phospholipase A2 and lysophosphatidylcholine in the coronary circulation: association with early coronary atherosclerosis and endothelial dysfunction in humans / S. Lavi [et. al.] // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – № 21. – P. 2715-2721.
60. Lee, R.T. Carbohydrate ligands of human C-reactive protein: binding of neoglycoproteins containing galactose-6-phosphate and galactose-terminated disaccharide / R.T. Lee, Y.C. Lee // *Glycoconj. J.* – 2006. – Vol. 23. – № 5-6. – P. 317-327.

61. Li, J.J. Simvastatin inhibits interleukin-6 release in human monocytes stimulated by C-reactive protein and lipopolysaccharide / J.J. Li, X.J. Chen // *Coron. Artery. Dis.* – 2003. – Vol. 14. – № 4. – P. 329-334.
62. Li, L. C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells: relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction / L. Li [et. al.] // *Circ Res.* – 2004. – Vol. 95. – № 9. – P. 877-883.
63. Li, S.H. C-reactive protein upregulates complement-inhibitory factors in endothelial cells / S.H. Li [et. al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – № 7. – P. 833-836.
64. Lim, W.S. Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines / W.S. Lim [et. al.] // *Thorax.* – 2001. – Vol. 56. – № 4. – P. 296-301.
65. Lin, Y.J. Prognostic Implications of the High-Sensitive C-Reactive Protein in the Catheter Ablation of Atrial Fibrillation / Y.J. Lin [et. al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 105. – № 4. – P. 495-501.
66. Liu, Y. CCAAT/enhancer-binding proteins and the pathogenesis of retrovirus infection / Y. Liu, M.R. Nonnemacher, B. Wiggdahl // *Future. Microbiol.* – 2009. – № 4. – P. 299-321.
67. Liuzzo, G. Persistent activation of nuclear factor kappa-B signaling pathway in patients with unstable angina and elevated levels of C-reactive protein evidence for a direct proinflammatory effect of azide and lipopolysaccharide-free C-reactive protein on human monocytes via nuclear factor kappa-B activation / G. Liuzzo [et. al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – № 2. – P. 185-194.
68. Magnusson, M.K. Fibronectin: structure, assembly, and cardiovascular implications / M.K. Magnusson, D.F. Mosher // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1998. – Vol. 18. – № 9. – P. 1363-1370.
69. Miyazawa, K. Complement activation induced by human C-reactive protein in mildly acidic conditions / K. Miyazawa, K. Inoue // *J Immunol.* – 1990. – Vol. 145. – № 2. – P. 650-654.
70. Mold, C. Regulation of complement activation by C-reactive protein / C. Mold, H. Gewurz, T.W. Du Clos // *Immunopharmacology.* – 1999. – Vol. 42. – № 1-3. – P. 23-30.
71. Mold, C. Binding of human C-reactive protein to bacteria / C. Mold [et. al.] // *Infect. Immun.* – 1982. – Vol. 38. – № 1. – P. 392-395.
72. Mold, C. C-reactive protein mediates protection from lipopolysaccharide through interactions with Fc gamma R / C. Mold [et. al.] // *J. Immunol.* – 2002. – Vol. 169. – № 12. – P. 7019-7025.
73. Mortensen, R.F. Regulation of phagocytic leukocyte activities by C-reactive protein / R.F. Mortensen, W. Zhong // *J. Leukoc. Biol.* – 2000. – Vol. 67. – № 4. – P. 495-500.
74. Nagaoka, T. C-reactive protein inhibits endothelium-dependent nitric oxide-mediated dilation of retinal arterioles via enhanced superoxide production / T. Nagaoka [et. al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2008. – Vol. 49. – № 5. – P. 2053-2060.
75. Ng, P.M. C-reactive protein collaborates with plasma lectins to boost immune response against bacteria / P.M. Ng [et. al.] // *EMBO J.* – 2007. – Vol. 26. – № 14. – P. 3431-3440.
76. Oei, H.H. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: the Rotterdam Study / H.H. Oei [et. al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – № 5. – P. 570-575.
77. Ouchi, N. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue / N. Ouchi [et. al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – № 5. – P. 671-674.
78. Pasceri, V. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs / V. Pasceri [et. al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – № 21. – P. 2531-2534.
79. Pasceri, V. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells / V. Pasceri, J.T. Willerson, E.T. Yeh // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – № 18. – P. 2165-2168.
80. Pearson, T.A. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association / T.A. Pearson [et. al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – № 3. – P. 499-511.
81. Pepys, M.B. Proinflammatory effects of bacterial recombinant human C-reactive protein are caused by contamination with bacterial products, not by C-reactive protein itself / M.B. Pepys [et. al.] // *Circ. Res.* – 2005. – Vol. 97. – № 11. – P. 97-103.
82. Pepys, M.B. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease / M.B. Pepys [et. al.] // *Nature.* – 2006. – Vol. 440. – № 7088. – P. 1217-1221.
83. Pepys, M.B. C-reactive protein: binding to lipids and lipoproteins / M.B. Pepys, I.F. Rowe, M.L. Baltz // *Int. Rev. Exp. Pathol.* – 1985. – Vol. 27. – P. 83-111.
84. Phillips, K. The virtuoso of versatility: POU proteins that flex to fit / K. Phillips, B. Luisi // *J. Mol. Biol.* – 2000. – Vol. 302. – № 5. – P. 1023-1039.
85. Pompilio, G. Endothelial progenitor cells and cardiovascular homeostasis: clinical implications / G. Pompilio [et. al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 131. – № 2. – P. 156-167.
86. Potempa, L.A. Antigenic, electrophoretic and binding alterations of human C-reactive protein modified selectively in the absence of calcium / L.A. Potempa [et. al.] // *Mol. Immunol.* – 1983. – Vol. 20. – № 11. – P. 1165-1175.
87. Potempa, L.A. Expression, detection and assay of a neoantigen (Neo-CRP) associated with a free, human C-reactive protein subunit / L.A. Potempa [et. al.] // *Mol. Immunol.* – 1987. – Vol. 24. – № 5. – P. 531-541.
88. Qamirani, E. C-reactive protein inhibits endothelium-dependent NO-mediated dilation in coronary arterioles by activating p38 kinase and NAD(P)H oxidase / E. Qamirani [et. al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – № 5. – P. 995-1001.
89. Ramadan, M.A. The three-dimensional structure of calcium-depleted human C-reactive protein from perfectly twinned crystals / M.A. Ramadan [et. al.] // *Acta. Crystallogr. D. Biol. Crystallogr.* – 2002. – Vol. 58. – Pt 6. – Pt 2. – P. 992-1001.
90. Roozendaal, R. Emerging patterns in complement-mediated pathogen recognition / R. Roozendaal, M.C. Carroll // *Cell.* – 2006. – Vol. 125. – № 1. – P. 29-32.
91. Schroecksadel, K. Total homocysteine in patients with angiographic coronary artery disease correlates with inflammation markers / K. Schroecksadel [et. al.] // *Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 103. – № 5.
92. Schwartz, R. C-reactive protein downregulates endothelial NO synthase and attenuates reendothelialization in vivo in mice / R. Schwartz [et. al.] // *Circ. Res.* – 2007. – Vol. 100. – № 10. – P. 1452-1459.
93. Shine, B. Solid phase radioimmunoassays for human C-reactive protein / B. Shine, F.C. de Beer, M.B. Pepys // *Clin. Chim. Acta.* – 1981. – Vol. 117. – № 1. – P. 3-23.
94. Shrive, A.K. Three dimensional structure of human C-reactive protein / A.K. Shrive [et. al.] // *Nat. Struct. Biol.* – 1996. – Vol. 3. – № 4. – P. 346-54.
95. Sierra, R. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome / R. Sierra [et. al.] // *Intensive Care Med.* – 2004. – Vol. 30. – № 11. – P. 2038-2045.
96. Simental-Mendia, L.E. Failure of beta-cell function for compensate variation in insulin sensitivity in hypomagnesemic subjects / L.E. Simental-Mendia, M. Rodriguez-Moran, F. Guerrero-Romero // *Magnes. Res.* – 2009. – Vol. 22. – № 3. – P. 151-156.
97. Singh, P.P. Serum amyloid P-component in murine tuberculosis: induction kinetics and intramacrophage Mycobacterium tuberculosis growth inhibition in vitro / P.P. Singh, S. Kaur // *Microbes. Infect.* – 2006. – Vol. 8. – № 2. – P. 541-551.
98. Singh, P.P. A novel RBP-J kappa-dependent switch from C/EBP beta to C/EBP zeta at the C/EBP binding site on the C-reactive protein promoter / P.P. Singh, B. Voleti, A. Agrawal // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178. – № 11. – P. 7302-7309.
99. Singh, U. Human C-reactive protein promotes oxidized low density lipoprotein uptake and matrix metalloproteinase-9 release in Wistar rats / U. Singh [et. al.] // *J. Lipid. Res.* – 2008. – Vol. 49. – № 5. – P. 1015-1023.

100. Singh, U. C-reactive protein decreases interleukin-10 secretion in activated human monocyte-derived macrophages via inhibition of cyclic AMP production / U. Singh [et. al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol.26. – № 11. – P. 2469-2475.
101. Singh, U. C-reactive protein stimulates myeloperoxidase release from polymorphonuclear cells and monocytes: implications for acute coronary syndromes / U. Singh, S. Devaraj, I. Jialal // *Clin. Chem.* – 2009. – Vol. 55. – № 2. – P. 361-364.
102. Singh, U. C-reactive protein decreases endothelial nitric oxide synthase activity via uncoupling / U. Singh [et. al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2007. – Vol. 43. – № 6. – P. 780-791.
103. Song Y. Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women / Y. Song [et. al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2007. – Vol. 85. – № 4. – P. 1068-1074.
104. Suresh, M.V. Interaction of calcium-bound C-reactive protein with fibronectin is controlled by pH: in vivo implications / M.V. Suresh, S.K. Singh, A. Agrawal // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279. – № 50. – P. 52552-52557.
105. Suresh, M.V. Human C-reactive protein protects mice from *Streptococcus pneumoniae* infection without binding to pneumococcal C-polysaccharide / M.V. Suresh [et. al.] // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178. – № 2. – P. 1158-1163.
106. Suresh, M.V. Role of the property of C-reactive protein to activate the classical pathway of complement in protecting mice from pneumococcal infection / M.V. Suresh [et. al.] // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 176. – № 7. – P. 4369-4343.
107. Szalai, A.J. C-reactive protein: structural biology and host defense function / A.J. Szalai [et. al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 1999. – Vol. 37. – № 3. – P. 265-270.
108. Szalai, A.J. Experimental allergic encephalomyelitis is inhibited in transgenic mice expressing human C-reactive protein / A.J. Szalai [et. al.] // *J. Immunol.* – 2002. – Vol. 168. – № 11. – P. 5792-5797.
109. Szalai, A.J. Human C-reactive protein is protective against fatal *Salmonella enterica* serovar typhimurium infection in transgenic mice / A.J. Szalai [et. al.] // *Infect Immun.* – 2000. – Vol. 68. – № 10. – P. 5652-5656.
110. Szalai, A.J. The antimicrobial activity of C-reactive protein / A.J. Szalai // *Microbes. Infect.* – 2002. – Vol.4. – № 2. – P. 201-205.
111. Talmadge, J.E. Pathways mediating the expansion and immunosuppressive activity of myeloid-derived suppressor cells and their relevance to cancer therapy/ J.E. Talmadge // *Clin Cancer Res.* – 2007. – Vol. 13 – № 18. – Pt 1. – P. 5243-5238.
112. Taylor, K.E. C-reactive protein-induced in vitro endothelial cell activation is an artefact caused by azide and lipopolysaccharide / K.E. Taylor, J.C. Giddings, C.W. van den Berg // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – № 6. – P. 1225-1230.
113. Tennent, G.A. Transgenic human CRP is not pro-atherogenic, pro-atherothrombotic or pro-inflammatory in apoE^{-/-} mice / G.A. Tennent [et. al.] // *Atherosclerosis.* – 2008. – Vol. 196. – № 1. – P. 248-255.
114. Teoh, H. Impaired endothelial function in C-reactive protein overexpressing mice / H. Teoh [et. al.] // *Atherosclerosis.* – 2008. – Vol. 201. – № 2. – P.318-325.
115. Thompson, D. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine / D. Thompson, M.B. Pepys, S.P. Wood // *Structure.* – 1999. – Vol. 7. – № 2. – P. 169-177.
116. Tilg, H. Antiinflammatory properties of hepatic acute phase proteins: preferential induction of interleukin 1 (IL-1) receptor antagonist over IL-1 beta synthesis by human peripheral blood mononuclear cells / H.Tilg [et. al.] // *J. Exp. Med.* – 1993. – Vol. 178. – № 5. – P. 1629-1936.
117. UstUn, Y. Association of *Helicobacter pylori* infection with systemic inflammation in preeclampsia / Y. UstUn [et. al.] // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2010. – Vol. 23. – № 4 – P. 311-314.
118. Van den Berg, C.W. C-reactive protein-induced in vitro vasorelaxation is an artefact caused by the presence of sodium azide in commercial preparations / C.W. van den Berg, K.E. Taylor, D. Lang // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – № 10. – P. 168-171.
119. Venugopal, S.K. C-reactive protein decreases prostacyclin release from human aortic endothelial cells / S.K Venugopal, S. Devaraj, I. Jialal // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – № 141. – P.676-1678.
120. Venugopal, S.K. Macrophage conditioned medium induces the expression of C-reactive protein in human aortic endothelial cells: potential for paracrine/autocrine effects / S.K Venugopal, S. Devaraj, I. Jialal // *Am. J. Pathol.* – 2005. – Vol. 166. – № 4. – P.1265-1271.
121. Vigushin, D.M. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease / D.M. Vigushin, M.B. Pepys, P.N. Hawkins // *J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 91. – № 4. – P. 1351-1357.
122. Voleti, B. Regulation of basal and induced expression of C-reactive protein through an overlapping element for OCT-1 and NF-kappaB on the proximal promoter / B. Voleti, A. Agrawal // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 175. – № 5. – P. 3386-3390.
123. Walport, M.J. Complement. First of two parts / M.J. Walport // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – № 14. – P. 1058-1066.
124. Walport, M.J. Complement. Second of two parts / M.J. Walport // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – №15. – P. 1140-1144.
125. Weis, W.I. Trimeric structure of a C-type mannose-binding protein / W.I. Weis, K. Drickamer // *Structure.* – 1994. – Vol. 2. – № 12. – P. 1227-1240.
126. Werner, N. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes / N. Werner [et. al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – № 10. – P. 999-1007.
127. Williams, T.N. C-reactive protein stimulates MMP-1 expression in U937 histiocytes through Fc[gamma]RII and extracellular signal-regulated kinase pathway: an implication of CRP involvement in plaque destabilization / T.N. Williams [et. al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – № 1. – P. 61-66.
128. Xing, D. Exaggerated neointima formation in human C-reactive protein transgenic mice is IgG Fc receptor type I (Fc gamma RI)-dependent / D. Xing [et. al.] // *Am. J. Pathol.* – 2008. – Vol. 172. – № 1. – P. 22-30.
129. Yilmaz, F.M. Nitric oxide, lipid peroxidation and total thiol levels in acute appendicitis / F.M. Yilmaz [et. al.] // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2010. – Vol. 24. – № 2. – P. 63-66.
130. Yuste, J. Serum amyloid P aids complement-mediated immunity to *Streptococcus pneumoniae* / J. Yuste [et. al.] // *PLoS Pathog.* – 2007. – Vol. 3. – № 9. – P. 1208-1219.
131. Zacharakis, M. Predictors of survival in stage IV metastatic colorectal cancer / M. Zacharakis [et. al.] // *Anticancer Res.* – 2010. – Vol. 30. – № 2. – P. 653-660.
132. Zacho, J. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease / J. Zacho [et. al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – № 18. – P. 1897-1908.
133. Zhang, R. C-reactive protein promotes cardiac fibrosis and inflammation in angiotensin II-induced hypertensive cardiac disease / R. Zhang [et. al.] // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 55. – №4. – P. 953-60.
134. Zouki, C. Loss of pentameric symmetry of C-reactive protein is associated with promotion of neutrophil-endothelial cell adhesion / C. Zouki [et. al.] // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 167. – № 9. – P. 5355-5361.