Обзоры

© А.В. Полевщиков, П.Г. Назаров, 2020

Полевщиков А.В., Назаров П.Г.

Иммунология белков острой фазы воспаления и работы Р.В. Петрова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 197376, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Резюме

В статье приведен обзор литературы и достижений авторов за 25 лет в области изучения белков острой фазы воспаления семейства пентраксинов – С-реактивного белка (CRP) и сывороточного амилоида Р (SAP). Авторы посвящают обзор академику Рэму Викторовичу Петрову, пионеру изучения иммунологии воспаления в России, в честь его 90-летнего юбилея.

Ключевые слова: пентраксины; С-реактивный белок; сывороточный амилоид Р; острая фаза воспаления

Статья поступила 02.02.2020. Принята в печать 20.02.2020.

Для цитирования: Полевщиков А.В., Назаров П.Г. Иммунология белков острой фазы воспаления и работы Р.В. Петрова. Иммунология. 2020; 41 (2): 167–173. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-167-173

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Полевщиков Александр Витальевич –
доктор биологических наук,
профессор,
заведующий отделом иммунологии
ФГБНУ «Институт экспериментальной
медицины» Минобрнауки России,
Санкт-Петербург,
Российская Федерация
E-mail: ALEXPOL512@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3342-178X>

Polevshchikov A.V., Nazarov P.G.

Immunology of acute phase proteins of inflammation and work of R.V. Petrov

Institute of Experimental Medicine, Ministry of High Education and Science of the Russian Federation, 197376, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

A review of the literature and achievements of the authors over 25 years in the study of acute phase inflammation proteins of the pentraxin family – C-reactive protein (CRP) and serum amyloid P component (SAP). The authors dedicate the review to Academician R.V. Petrov, a pioneer of immunology of inflammation research in Russia in honor of his 90th anniversary.

Keywords: pentraxins; C-reactive protein; serum amyloid P component; acute phase of inflammation

Received 02.02.2020. Accepted 20.02.2020.

For citation: Polevshchikov A.V., Nazarov P.G. Immunology of acute phase proteins of inflammation and work of R.V. Petrov. Immunologiya. 2020; 41 (2): 167–73. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-167-173 (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interests.

For correspondence
Alexander V. Polevshchikov –
Dr.Sci. (Biological Sciences),
Professor, Head of the Department
of Immunology,
Institute of Experimental Medicine,
St. Petersburg,
Russian Federation
E-mail: ALEXPOL512@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3342-178X>

Введение

Символично, что год рождения академика Р.В. Петрова совпадает с открытием в 1930 г. В. Тиллетом и Т. Френсисом С-реактивного белка (C-reactive protein, CRP), которое положило начало изучению всех белков острой фазы воспаления и – шире – планомерным исследованиям иммунологии воспаления, механизмов кооперации факторов врожденного и приобретенного

иммунитета, оценке роли иммунологических и биохимических сдвигов в патогенезе широкого круга заболеваний [1].

Масштабные исследования CRP начались в Советском Союзе и во всем мире в середине 1950-х гг. [2, 3] и привели к накоплению массива клинических данных о появлении CRP в сыворотке крови при воспалительных процессах и бактериальных инфекциях различного

генеза [4, 5], что создало возможность использования оценки уровня CRP для характеристики тканевого поражения и дифференциальной диагностики бактериальных и вирусных инфекций [6]. Изучение механизмов острого и хронического воспаления, универсальность CRP как интегративного показателя воспаления, его важное клиническое значение стали, по-видимому, теми причинами, которые привели к появлению превосходного обзора Р.В. Петрова, посвященного анализу клинического значения CRP [7] – фактически первой работы на русском языке, посвященной этому белку и не потерявшей своего значения и актуальности до настоящего времени. Высказанные в обзоре идеи получили свое дальнейшее развитие в более поздних публикациях Р.В. Петрова [8], а также в его совместных трудах с многочисленными учениками, где были сформулированы принципы оценки иммунного статуса человека, в которых оценка уровня CRP стала неотъемлемым компонентом тестов I уровня [9, 10].

Все это заставляет еще раз вернуться к анализу проблем иммунологии белков острой фазы воспаления [на примере CRP и его близкого гомолога – сывороточного амилоидного Р-компонента (serum amyloid P component, SAP)], применительно к фундаментальной науке и современной клинической практике.

Молекулы CRP и SAP

Белки CRP и SAP стали первыми охарактеризованными членами семейства пентраксинов – молекул с циклической пентамерной структурой, кальций-зависимым связыванием лиганда и гомологией аминокислотных последовательностей. Эти белки активируют комплемент по классическому пути и участвуют в опсонизации корпускулярных антигенов и бактерий, взаимодействуют с антигенами ядер клеток, в частности с хроматином и малыми ядерными рибонуклеопротеинами (snRNP), проникая в ядра клеток через пути внутриклеточного транспорта. Маркерным лигандом семейства считается фосфорилхолин, входящий в состав многих фосфолипидов. Структурно сходный с фосфорилхолином нейромедиатор ацетилхолин также связывается и нейтрализуется CRP [11], поэтому при введении экспериментальным животным CRP ведет себя как холинолитик острой фазы, оказывая существенное влияние на развитие анафилактического шока у морских свинок [12]. Пентраксины влияют на клиренс ядерных антигенов *in vivo*. Считается, что одной из основных биологических функций этих белков как раз и является взаимодействие с ядерными антигенами апоптотических и некротизированных клеток. Пентраксины могут препятствовать накоплению и отложению этих антигенов в тканях и индукции аутоиммунных реакций [13]. CRP и SAP регулируются у разных видов по-разному. У человека CRP – мажорный острофазовый реактант, уровень которого в острой фазе ответа повышается в сотни раз (от 5 до 3000 мкг/мл) и выше. У мыши мажорным реактантом является другой пентраксин – SAP, тогда как CRP экспрессируется

на очень низком уровне (< 5 мкг/мл). У лабораторных мышей базальный уровень SAP зависит от генетической линии животных. У человека SAP экспрессирован конститутивно на уровне около 30–50 мкг/мл и возрастает всего в 2–5 раз лишь при хронизации воспаления [14].

Гораздо позднее в дополнение к CRP и SAP, а также белку самок хомячков HFP описаны новые члены семейства, в том числе белок моноцитов и макрофагов человека TSG-14 (он же пентраксин-3, PTX3) [15], нейрональные пентраксины человека NPX1 и NPX2 [16, 17], а также апексин – внутриклеточный белок акросомы сперматозоидов морской свинки [18, 19].

Молекулярно-генетическая характеристика и регуляция синтеза CRP и SAP

Гены *CRP* и *SAP* человека расположены на хромосоме 1 (1q2.1). Под одним промотором лежат (в направлении от центромеры к теломере) ген *CRP*, его псевдоген и ген *SAP* [20]. Концентрация CRP в плазме значительно возрастает во время острофазового ответа на повреждение ткани или воспаление. Изменению уровня реактантов острой фазы предшествует повышение уровня циркулирующих цитокинов. У человека основным индуктором гена *CRP in vitro* является интерлейкин (ИЛ)-6, а ИЛ-1 и стероиды усиливают эффект ИЛ-6 [21]. ИЛ-1 может быть заменен фактором некроза опухолей (ФНО) α , который влияет на ген таким же образом, а ИЛ-6 – другими цитокинами, входящими в одно семейство с ИЛ-6 (ИЛ-11, LIF, онкостатином М) [22].

Регуляция синтеза CRP осуществляется как на уровне трансляции, так и на посттрансляционном уровне. ИЛ-1 β сам по себе незначительно изменял уровень транскрипции гена *CRP*, но в комбинации с ИЛ-6 проявлялся существенный аддитивный эффект [23]. В состав промотора гена *CRP* человека входят два элемента острофазового ответа (*APRE*). *APRE1* содержит сайт связывания гепатоспецифического транскрипционного фактора HNF-1. В пределах *APRE2* лежат сайты связывания как для HNF-1 (β -сайт), так и для NF-IL-6 (C/EBP β , α -сайт) [24]. NF-IL-6 недавно был определен как транскрипционный фактор, индуцируемый ИЛ-6 и активирующий зависимое от протеинкиназы C фосфорилирование в позиции Ser105. В свою очередь в пределах NF-IL-6 (C/EBP β) также был установлен участок STAT3, который связывается со специфическими элементами в промоторных участках генов, отвечающих на ИЛ-6. Эти промоторы обычно содержат палиндромную последовательность нуклеотидов TT(N)5AA и расположены с самого края 5'-фланкирующего участка [25]. Иными словами, ИЛ-6 активирует белок STAT3, который взаимодействует с α -сайтом NF-IL-6 и усиливает связывание HNF-1 с β -сайтом, что приводит к кооперативному эффекту в ходе гепатоспецифической индукции CRP [20].

ИЛ-6 также индуцирует синтез иРНК сывороточного амилоида Р человека. Однако, в отличие от CRP, обработка ИЛ-1 β не только не повышает уровня синтеза

SAP, но и снижает его как в интактных, так и в стимулированных ИЛ-6 клетках [20]. Аналогичную роль в случае CRP играл ФНО α , который отменял синтез CRP, индуцированный ИЛ-6, ИЛ-1 или их комбинацией [26]. В гене *Sap* мыши картированы *cis*-доминантные элементы промотора [27]. Однако для мыши SAP является главным острофазовым белком и результаты вряд ли могут быть полностью перенесены на человека. Во всяком случае на это указывает как неоднозначная роль отвечающих на ИЛ-6 промоторов, *cis*-доминантных последовательностей и ИЛ-1-зависимых ДНК-связывающих белков, так и характер трансляции гена *SAP* человека в трансгенных мышцах [28].

Оценка роли ИЛ-6 в индукции синтеза CRP и SAP внезапно приобрела высокую актуальность в связи с пандемией COVID-19. В ходе вызванного данным вирусом инфекционного процесса именно драматическое повышение уровня ИЛ-6 в крови стало важной характеристикой заболевания, поскольку этим цитокином опосредованы процессы необратимой альтерации тканей [29].

Источники и цитотропные эффекты CRP и SAP

Гепатоциты являются основным местом синтеза как CRP, так и SAP, что было показано еще в 1960-е гг. [30]. Помимо гепатоцитов, способностью к синтезу CRP обладают моноциты/макрофаги [31] и лимфоциты [32, 33]. Некоторые исследователи связывают способность к синтезу CRP только с популяцией НК-клеток [34]. Сведения о возможности внепеченочного синтеза SAP отсутствуют.

Цитотропные эффекты CRP и SAP описаны во множестве работ. В качестве опсонина CRP взаимодействует со всеми фагоцитами, но модуляция активности всех лейкоцитов и клеток рыхлой соединительной ткани описана для обоих пентраксинов [35–37]. Тем не менее, решение некоторых очевидных вопросов до настоящего времени не выглядит однозначным. Так, многолетняя дискуссия о природе рецепторов, через которые развиваются все цитотропные эффекты CRP, указала на роль Fc γ -рецепторов как главного пути связывания CRP с клетками [38]. Связываясь с Fc γ -рецепторами, CRP активирует базофилы и тучные клетки, вызывает их дегрануляцию и выброс вазоактивного медиатора гистамина [39–41]. Активируя тучные клетки, CRP влияет на их взаимодействие с фибробластами, что может указывать на профибротическую активность пентраксина при хронических воспалительных процессах [42]. Через Fc γ -рецепторы CRP влияет также на эндотелиальные клетки, усиливая трансэндотелиальный транспорт апоВ-содержащих липопротеинов низкой плотности, что по-новому освещает проатерогенную роль этого острофазового белка в патогенезе атеросклероза [43]. Однако, принимая во внимание роль CRP и SAP, выступающих как акцепторы (лиганды) патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) и паттернов, ассоциированных с тканевым повреждением (DAMP), не исключается также и возможность связывания этих белков с фагоцитами и через другие мембранные рецепторы [44].

CRP и SAP при различных патологических состояниях

Литературные данные по этому вопросу могут составить предмет самостоятельного обзора, поэтому представляется целесообразным ограничиться кратким анализом основных достижений и направлений исследований, имеющих непосредственное отношение к анализу функций CRP. Именно эту цель преследовал академик Р.В. Петров, публикуя свой обзор [7]. Время показало значение этих ставших классическими данных в настоящее время, когда уровень CRP уже является очень простым и надежным прогностическим критерием в оценке течения COVID-19 [45].

Повышение уровня CRP в сыворотке крови начинается через 3–6 ч после изменения гомеостаза, и его уровень удваивается каждые 8 ч. Факторами, вызывающими синтез CRP, могут быть бактериальные и некоторые вирусные инфекции, паразитарные инвазии и микозы, ушибы, переломы и ожоги, аутоиммунные заболевания, опухолевый рост, отторжения трансплантатов, радиационные поражения, инфаркты органов и тканей, срочные и досрочные роды, а также напряженная мышечная работа и хирургические вмешательства [6, 7, 47]. Уровень CRP достигает максимума на 2–3-й день воспалительной реакции и при неосложненном течении процесса, а в отсутствие хронизации постепенно возвращается к исходному уровню на 12–15-й день после воздействия, вызвавшего острофазовую реакцию [48]. В целом динамика CRP сходна с динамикой другого острофазового белка – сывороточного амилоида А и, что особенно важно в настоящее время, с показателем СОЭ и общим уровнем провоспалительных цитокинов [49, 50].

Частота проявления CRP при различных патологиях представлена в таблице. Востребованность оценки уровня CRP в настоящее время значительно возросла, поскольку его уровень отражает не только уровень провоспалительных цитокинов, но и масштаб альтерации тканей, что позволяет рассматривать оценку уровня CRP как удобный и простой способ дифференцирования традиционных вирусных респираторных инфекций (ОРВИ, грипп) от COVID-19. Кроме того, CRP обнаруживается в ликворе и используется для дифференциальной диагностики бактериальных и вирусных менингитов. Повышенные уровни CRP описаны также при тонзиллитах и средних отитах бактериальной природы, при инфекциях мочевыводящих путей и циститах, аппендицитах и панкреатитах.

Уровень SAP, напротив, остается у человека весьма стабильным в ходе острой фазы воспаления и возрастает в 2–4 раза к ее завершению и при хронизации процесса [51]. Уровень SAP повышен при всех формах амилоидоза, развивающегося в соединительных тканях, стенках сосудов, центральной нервной системе. В последние годы интерес к методам оценки SAP существенно возрос в связи с обнаружением его способности к взаимодействию с адипонектином и важной роли в атеросклеротическом процессе [52, 53].

Частота обнаружения прироста уровня CRP в крови при различных патологиях (по данным [45, 46]).

Выше 50 % случаев	Около 50 % случаев	Менее 25 % случаев
<p>а) Бактериальные сепсисы, ревматизм, ревматоидный эндокардит, туберкулез (поздние стадии), пневмококковые или другие бактериальные пневмонии, тиф, бактериальные менингиты, стрептококковые или стафилококковые инфекции, проказа.</p> <p>б) Микозы: аспергиллез, системная форма кокцидиомикоза.</p> <p>в) Паразитарные инвазии: малярия, сонная болезнь.</p> <p>г) Вирусные инфекции: оспа, грипп А, аденовирусные инфекции, эпидемический паротит, гепатиты А и В, COVID-19.</p> <p>д) Другие патологии: опухоли, инфаркт миокарда, полиартрит, ревматоидный артрит, тиреотоксикоз, васкулиты, обширные хирургические вмешательства или травмы</p>	<p>а) Вирусные инфекции: менингиты, бешенство, полиомиелит, вирус Коксаки В4, В5.</p> <p>б) Другие патологии: СКВ, гиперчувствительность II, III, IV типов, изменения клеточного состава крови</p>	<p>а) Вирусные инфекции: инфекционные мононуклеоз, некоторые менингиты, паротит.</p> <p>б) Другие патологии: эпилепсия, психозы, доброкачественные опухоли, врожденные кардиопатии, дискоидная красная волчанка, гиперчувствительность I типа, небольшие хирургические вмешательства, изменения состава крови</p>

Академик Рэм Викторович Петров – ведущий иммунолог России. С его именем связано развитие фундаментальных и прикладных проблем современной иммунологии, аллергологии и иммуногенетики, таких как радиационная иммунология, генетический контроль иммунного ответа, молекулярно-клеточные механизмы его регуляции и клеточных взаимодействий, создание принципиально новых лекарственных пре-

паратов иммуномодуляторов, разработка концепции и методологии оценки иммунного статуса, принципов конструирования вакцин нового поколения с повышенными иммунизирующими свойствами. И здесь важно отметить, что импульс, который был задан пионерской работой академика Р.В. Петрова в далеком 1959 г., также привел к формированию важного направления исследований роли и механизмов врожденного иммунитета.

■ Литература

1. Tillet W.S., Francis T.J. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J. Exp. Med.* 1930; 52 (4): 561–71. URL: <https://doi.org/10.1084/jem.52.4.561>.
2. Иоффе В.И., Хай Л.М. К изучению серологии воспалительных процессов. Об «острофазовой» реакции. В кн.: Ежегодник ИЭМ АМН СССР. Ленинград, 1959: 238–52.
3. Anderson H.C., McCarty M. The occurrence in the rabbit of an acute phase protein analogous to human C-reactive protein. *J. Exp. Med.* 1951; 93 (1): 25–36. URL: <https://doi.org/10.1084/jem.93.1.25>.
4. Kushner I., Rakita L., Kaplan M.H. Studies on acute phase protein. II. Localization of Cx-reactive protein in heart in induced myocardial infarction in rabbits. *J. Clin. Invest.* 1963; 42 (2): 286–92. URL: <https://doi.org/10.1172/jci104715>.
5. Kushner I., Somerville-Volanakis J. Studies of synovial and serum C-reactive protein in experimental arthritis in rabbits. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1973; 142 (1): 112–14. URL: <https://doi.org/10.3181/00379727-142-36969>.
6. Пашинин П.М. С-реактивный белок. Ленинград: ВМедА, 1967.
7. Петров Р.В., Кабаков Е.Н. С-реактивный протеин. Клиническая медицина. 1959; 37 (5): 28–32.
8. Петров Р.В., Зарещкая Ю.М. Радиационная иммунология и трансплантация. Москва: Атомиздат, 1970.
9. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Манько В.М., Чередеев А.Н., Воробьев А.А., Трунова Л.А. Оценка иммунного статуса, иммунологический мониторинг – современные проблемы клинической иммунологии и аллергологии. *Иммунология.* 1994; 15 (6): 4–6.
10. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии. *Иммунология.* 1994; 15 (6): 6–10.
11. Nazarov P.G., Krylova I.B., Evdokimova N.R., Nezhinskaya G.I., Butyugov A.A. C-reactive protein: a pentraxin with anti-acetylcholine activity. *Life Sci.* 2007; 80 (24–25): 2337–41. URL: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2007.04.031>.
12. Нежинская Г.И., Лосев Н.А., Назаров П.Г., Сапронов Н.С. Влияние ацетилхолина и С-реактивного белка на регуляцию анафилактического шока у морских свинок. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2005; 68 (4): 49–52. eLIBRARY ID: 22569405.
13. DuClos T.W. The interaction of C-reactive protein and serum amyloid P component with nuclear antigens. *Mol. Biol. Rep.* 1996; 23 (3–4): 253–60. URL: <https://doi.org/10.1007/bf00351177>.
14. Young B., Gleeson M., Cripps A.W. C-reactive protein: a critical review. *Pathology.* 1991; 23 (1): 118–24. URL: <https://doi.org/10.3109/00313029109060809>.
15. Introna M., Alles V.V., Castellano M., Picardi G., De Gioia L., Bottazzai B., Peri G., Breviario F., Salmona M., De Gregorio L., Dragani T.A., Srinivasan N., Blundell T.L., Hamilton T.A., Mantovani A. Cloning of mouse PTX3, a new member of the pentraxin gene family expressed at extrahepatic sites. *Blood.* 1996; 87 (5): 1862–72. URL: <https://doi.org/10.1182/blood.v87.5.1862.1862>.
16. Omeis I.A., Hsu Y.C., Perin M.S. Mouse and human neuronal pentraxin 1 (NPTX1): conservation, genomic structure, and chromosomal localization. *Genomics.* 1996; 36 (3): 543–5. URL: <https://doi.org/10.1006/geno.1996.0503>.
17. Hsu Y.C., Perin M.S. Human neuronal pentraxin II (NPTX2): conservation, genomic structure, and chromosomal localization. *Genomics.* 1995; 28 (2): 220–7. URL: <https://doi.org/10.1006/geno.1995.1134>.
18. Noland T.D., Friday B.B., Maulit M.T., Gerton G.L. The sperm acrosomal matrix contains a novel member of the pentaxin family of calcium-dependent binding proteins. *J. Biol. Chem.* 1994; 269 (51): 32 607–14.
19. Reid M.S., Blobel C.P. Apexin, an acrosomal pentaxin. *J. Biol. Chem.* 1994; 269 (51): 32 615–20.
20. Steel D.M., Whitehead A.S. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol. Today.* 1994; 15 (2): 81–8. URL: [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(94\)90138-4](https://doi.org/10.1016/0167-5699(94)90138-4).
21. Szalai A.J., Agrawal A., Greenhough T.J., Volanakis J.E. C-reactive protein: structural biology, gene expression, and host defense function. *Immunol. Res.* 1997; 16 (2): 127–36. URL: <https://doi.org/10.1007/bf02786357>.
22. Ripberger J., Fritz S., Richter K., Dreier B., Schneider K., Lochner K., Marschalek R., Hocke G., Lottspeich F., Fey G.H. Isola-

tion of two interleukin-6 response element binding proteins from acute phase rat liver. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1995; 762 (1): 252–61. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb32330.x>.

23. Ganapathi M.K., May L.T., Schultz P., Brabenec A., Weinstein J., Sehgal P.B., Kushner I. Role of IL-6 in regulating synthesis of C-reactive protein and serum amyloid A in human hepatoma cell lines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988; 157 (1): 271–8. URL: [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(88\)80043-3](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(88)80043-3).

24. Majello B., Arcone R., Toniatti C., Ciliberto G. Constitutive and interleukin-6-induced nuclear factors that interact with the human C-reactive protein promoter. *EMBO J.* 1990; 19 (2): 457–65. URL: <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1990.tb08131.x>.

25. Zhang D., Sun M., Samols D., Kushner I. STAT 3 participates in transcriptional activation of the C-reactive protein gene by interleukin-6. *J. Biol. Chem.* 1996; 271 (16): 9503–9. URL: <https://doi.org/10.1074/jbc.271.16.9503>.

26. Yap S.H., Moshage H.J., Yazenberg B.P.C., Roelofs H.M.J., Bijzet J., Limburg P.C., Aarden L.A., van Rijswijk M.H. Tumor necrosis factor inhibits IL1 and/or IL6 stimulated synthesis of C-reactive protein and serum amyloid A in primary cultures of human hepatocytes. *Biochim. Biophys. Acta.* 1991; 1091 (3): 405–8. URL: [https://doi.org/10.1016/0167-4889\(91\)90207-e](https://doi.org/10.1016/0167-4889(91)90207-e).

27. Ytoh Y., Takeuchi S., Shigemoto K., Kubo S., Handa S., Ishikawa N., Maruyama N. The strain-dependent constitutive expression of murine serum amuloid P component is regulated at the transcriptional level. *Biochim. Biophys. Acta.* 1992; 1131 (2): 261–9. URL: [https://doi.org/10.1016/0167-4781\(92\)90024-t](https://doi.org/10.1016/0167-4781(92)90024-t).

28. Iwanaga T., Wakasugi S., Inomoto T., Uehira M., Ohnishi S., Nishiguchi S., Araki K., Uno M., Miyazaki J.-I., Maeda S., Shimada K., Yamamura K.-I. Liver specific and high-level expression of human serum amyloid P component gene in transgenic mice. *Dev. Genet.* 1989; 10 (5): 365–71. URL: <https://doi.org/10.1002/dvg.1020100504>.

29. Lin L., Lu L., Cao W., Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 727–32. URL: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199>.

30. Hurlimann J., Thorbecke G.J., Hochwald G.M. The liver as the site of C-reactive protein formation. *J. Exp. Med.* 1966; 123 (2): 365–78. URL: <https://doi.org/10.1084/jem.123.2.365>.

31. Egenhofer C., Alsdorff K., Fehsel K., Kolb-Bachofen V. Membrane-associated C-reactive protein on rat liver macrophages is synthesized within the macrophages, expressed as neo-C-reactive protein and bound through a C-reactive protein-specific membrane receptor. *Hepatology.* 1993; 18 (5): 1216–23. URL: <https://doi.org/10.1002/hep.1840180530>.

32. Назаров П.Г., Софронов Б.Н. Синтез С-реактивного белка лимфоидными клетками. В кн.: Медиаторы иммунного ответа в эксперименте и клинике. Москва, 1983: 112–3.

33. Ikuta T., Okubo H., Ishibashi H., Okumura Y., Hayashida K. Human lymphocytes synthesize C-reactive protein. *Inflammation.* 1986; 10 (3): 223–32. URL: <https://doi.org/10.1007/bf00916118>.

34. Murphy T.M., Baum L.L., Beaman K.D. Extrahepatic transcription of human C-reactive protein. *J. Exp. Med.* 1991; 173 (2): 495–8. URL: <https://doi.org/10.1084/jem.173.2.495>.

35. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. Санкт-Петербург: Наука, 2001.

36. Полевщиков А.В., Назаров П.Г. С-реактивный белок и сывороточный амилоид Р: роль в иммунорегуляции. *Иммунология.* 1998; 19 (4): 4–11. eLIBRARY ID: 22974210.

37. Назаров П.Г., Полевщиков А.В., Галкина Е.В., Бутюгов А.А., Исаков Д.В. Пентраксин в процессах неспецифической резистентности и иммунорегуляции. *Медицинская иммунология.* 1999; 1 (1–2): 59–72. eLIBRARY ID: 17850522.

38. Mold C., Baca R., Du Clos T.W. Serum amyloid P component and C-reactive protein opsonize apoptotic cells for phagocytosis through Fcγ receptors. *J. Autoimmun.* 2002; 19 (3): 147–54. URL: <https://doi.org/10.1006/jaut.2002.0615>.

39. Nazarov P.G., Pronina A.P., Trulioff A.S. C-reactive protein: Fc-gamma receptor-mediated effects on human peripheral blood basophils in vitro. In: S. Nagasawa (ed.). *C-Reactive Protein: New Research.* Nova Science Publishers, 2009: 147–69. eLIBRARY ID: 21894896.

40. Nazarov P.G., Pronina A.P., Trulioff A.S. C-reactive protein: Fc-gamma receptor-mediated effects on human peripheral blood basophils in vitro. In: P.K. Vellis (ed.). *Basophil Granulocytes.* Nova Science Publishers, 2011: 95–121. eLIBRARY ID: 21880884.

41. Nazarov P.G., Pronina A.P. The influence of cholinergic agents on histamine release from HMC-1 human mast cell line stimulated with IgG, C-reactive protein and compound 48/80. *Life Sci.* 2012; 91 (21–22): 1053–7. URL: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2012.08.004>.

42. Трулёв А.С., Кудрявцев И.В., Назаров П.Г. Факторы острой фазы воспаления как модуляторы взаимодействия тучных клеток и фибробластов. *Бюллетень Восточно-Сибирского Научного Центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2012; 85 (3–2): 319–22. eLIBRARY ID: 17903365.

43. Назаров П.Г., Мальцева О.Н., Танянский Д.А., Агеева Е.В., Бородин Д.В., Денисенко А.Д. Влияние факторов воспаления на трансэндотелиальный транспорт липопротеинов сыворотки крови in vitro. *Цитокины и воспаление.* 2015; 14 (4): 59–64. eLIBRARY ID: 27196845.

44. Jeannin P., Jaillon S., Delneste Y. Pattern recognition receptors in the immune response against dying cells. *Curr. Opin. Immunol.* 2008; 20 (5): 530–7. URL: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2008.04.013>.

45. Moore B.J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020; 368 (6490): 473–4. URL: <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>.

46. Hokama Y., Nakamura R.M. C-reactive protein: current status and future perspectives. *J. Clin. Lab. Anal.* 1987; 1 (1): 15–27. URL: <https://doi.org/10.1002/jcla.1860010104>.

47. Ларина О.Н., Беккер А.М., Курданов Х.А., Курданова М.Х., Назаров П.Г. Острофазные белки крови у резидентов среднего-р-а с нарушением толерантности к глюкозе. I. С-реактивный белок. *Цитокины и воспаление.* 2014; 13 (1): 78–81. eLIBRARY ID: 21650534.

48. Shields M.J. A hypothesis resolving the apparently disparate activities of native and altered forms of human C-reactive protein. *Immunol. Res.* 1993; 12 (1): 37–47. URL: <https://doi.org/10.1007/bf02918367>.

49. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy.* 2016; 8 (8): 959–70. URL: <https://doi.org/10.2217/imt-2016-0020>.

50. van Leeuwen M.A., van Rijswijk M.H. Acute phase proteins in the monitoring of inflammatory disorders. *Baillier's Clin. Rheumatol.* 1994; 8 (3): 531–54. URL: [https://doi.org/10.1016/s0950-3579\(05\)80114-1](https://doi.org/10.1016/s0950-3579(05)80114-1).

51. Pepys M.B., Baltz M.L. Acute phase protein with special reference to C-reactive protein and related proteins. *Adv. Immunol.* 1983; 34: 141–212. URL: [https://doi.org/10.1016/s0065-2776\(08\)60379-x](https://doi.org/10.1016/s0065-2776(08)60379-x).

52. Танянский Д.А., Диге Э.Б., Шавва В.С., Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Трулёв А.С., Агеева Е.В., Денисенко А.Д. Роль адипонектина в атерогенезе. В кн.: *Метаболический синдром. Фундаментальные и клинические аспекты – от теории к практике.* Санкт-Петербург: ИнформМед, 2018: 27–8. eLIBRARY ID: 36668706.

53. Пигаревский П.В., Яковлева О.Г., Мальцева С.В., Гусева В.А. Роль клеточной пролиферации в атерогенезе и при дестабилизации атеросклеротической бляшки у человека. *Медицинский академический журнал.* 2019; 19 (2): 7–12. URL: <https://doi.org/10.17816/MAJ1927-12>.

References

1. Tillet W.S., Francis T.J. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J. Exp. Med.* 1930; 52 (4): 561–71. URL: <https://doi.org/10.1084/jem.52.4.561>.

2. Ioffe V.I., Khai L.M. To the study of serology of inflammatory processes. On the «acute phase» reaction. In: *Ezhegodnik IEM AMN SSSR.* Leningrad: Nauka, 1959: 238–52. (in Russian)

3. Anderson H.C., McCarty M. The occurrence in the rabbit of an acute phase protein analogous to human C-reactive protein. *J. Exp. Med.* 1951; 93 (1): 25–36. URL: <https://doi.org/10.1084/jem.93.1.25>.

4. Kushner I., Rakita L., Kaplan M.H. Studies on acute phase protein. II. Localization of Cx-reactive protein in heart in induced myocardial infarction in rabbits. *J. Clin. Invest.* 1963; 42 (2): 286–92. URL: <https://doi.org/10.1172/jci104715>.

5. Kushner I., Somerville-Volanakis J. Studies of synovial and serum C-reactive protein in experimental arthritis in rabbits. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1973; 142 (1): 112–14. URL: <https://doi.org/10.3181/00379727-142-36969>.

6. Pashinin P.M. C-reactive Protein. Leningrad: Voenno-Meditsinskaya Akademiya, 1967. (in Russian)
7. Petrov R.V., Kabakov E.N. C-reactive protein. *Klinicheskaya meditsina*. 1959; 37 (5): 28–32. (in Russian)
8. Petrov R.V., Zaretskaya Yu.M. Radiation immunology and transplantation. Moscow: Atomizdat, 1970. (in Russian)
9. Petrov R.V., Khaitov R.M., Man'ko V.M., Cheredeev A.N., Vorobyov A.A., Trunova L.A. Assessment of the immune status, immunological monitoring are the current problems of clinical immunology and allergology. *Immunologiya*. 1994; 15 (6): 4–6. (in Russian)
10. Petrov R.V., Khaitov R.M., Pinegin B.V. Assessment of the human immune status in normal and pathological conditions. *Immunologiya*. 1994; 15 (6): 6–10. (in Russian)
11. Nazarov P.G., Krylova I.B., Evdokimova N.R., Nezhdinskaya G.I., Butyugov A.A. C-reactive protein: a pentraxin with anti-acetylcholine activity. *Life Sci*. 2007; 80 (24–25): 2337–41. URL: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2007.04.031>.
12. Nezhdinskaya G.I., Losev N.A., Nazarov P.G., Sapronov N. Effect of acetylcholine and C-reactive protein on regulation of anaphylactic shock in guinea pigs. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2005; 68 (4): 49–52. eLIBRARY ID: 22569405. (in Russian)
13. Du Clos T.W. The interaction of C-reactive protein and serum amyloid P component with nuclear antigens. *Mol. Biol. Rep.* 1996; 23 (3–4): 253–60. URL: <https://doi.org/10.1007/bf00351177>.
14. Young B., Gleeson M., Cripps A.W. C-reactive protein: a critical review. *Pathology*. 1991; 23 (1): 118–24. URL: <https://doi.org/10.3109/00313029109060809>.
15. Introna M., Alles V.V., Castellano M., Picardi G., De Gioia L., Bottazzai B., Peri G., Breviario F., Salmons M., De Gregorio L., Dragani T.A., Srinivasan N., Blundell T.L., Hamilton T.A., Mantovani A. Cloning of mouse PTX3, a new member of the pentraxin gene family expressed at extrahepatic sites. *Blood*. 1996; 87 (5): 1862–72. URL: <https://doi.org/10.1182/blood.v87.5.1862.1862>.
16. Omeis I.A., Hsu Y.C., Perin M.S. Mouse and human neuronal pentraxin 1 (NPTX1): conservation, genomic structure, and chromosomal localization. *Genomics*. 1996; 36 (3): 543–5. URL: <https://doi.org/10.1006/geno.1996.0503>.
17. Hsu Y.C., Perin M.S. Human neuronal pentraxin II (NPTX2): conservation, genomic structure, and chromosomal localization. *Genomics*. 1995; 28 (2): 220–7. URL: <https://doi.org/10.1006/geno.1995.1134>.
18. Noland T.D., Friday B.B., Maulit M.T., Gerton G.L. The sperm acrosomal matrix contains a novel member of the pentaxin family of calcium-dependent binding proteins. *J. Biol. Chem.* 1994; 269 (51): 32 607–14.
19. Reid M.S., Blobel C.P. Apexin, an acrosomal pentaxin. *J. Biol. Chem.* 1994; 269 (51): 32 615–20.
20. Steel D.M., Whitehead A.S. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol. Today*. 1994; 15 (2): 81–8. URL: [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(94\)90138-4](https://doi.org/10.1016/0167-5699(94)90138-4).
21. Szalai A.J., Agrawal A., Greenhough T.J., Volanakis J.E. C-reactive protein: structural biology, gene expression, and host defense function. *Immunol. Res.* 1997; 16 (2): 127–36. URL: <https://doi.org/10.1007/bf02786357>.
22. Ripberger J., Fritz S., Richter K., Dreier B., Schneider K., Lochner K., Marschalek R., Hocke G., Lottspeich F., Fey G.H. Isolation of two interleukin-6 response element binding proteins from acute phase rat liver. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1995; 762 (1): 252–61. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb32330.x>.
23. Ganapathi M.K., May L.T., Schultz P., Brabenec A., Weinstein J., Sehgal P.B., Kushner I. Role of IL-6 in regulating synthesis of C-reactive protein and serum amyloid A in human hepatoma cell lines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988; 157 (1): 271–8. URL: [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(88\)80043-3](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(88)80043-3).
24. Majello B., Arcone R., Toniatti C., Ciliberto G. Constitutive and interleukin-6-induced nuclear factors that interact with the human C-reactive protein promoter. *EMBO J.* 1990; 9 (2): 457–65. URL: <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1990.tb08131.x>.
25. Zhang D., Sun M., Samols D., Kushner I. STAT 3 participates in transcriptional activation of the C-reactive protein gene by interleukin-6. *J. Biol. Chem.* 1996; 271 (16): 9503–9. URL: <https://doi.org/10.1074/jbc.271.16.9503>.
26. Yap S.H., Moshage H.J., Yazenberg B.P.C., Roelofs H.M.J., Bijzet J., Limburg P.C., Aarden L.A., van Rijswijk M.H. Tumor necrosis factor inhibits IL1 and/or IL6 stimulated synthesis of C-reactive protein and serum amyloid A in primary cultures of human hepatocytes. *Biochim. Biophys. Acta*. 1991; 1091 (3): 405–8. URL: [https://doi.org/10.1016/0167-4889\(91\)90207-e](https://doi.org/10.1016/0167-4889(91)90207-e).
27. Ytoh Y., Takeuchi S., Shigemoto K., Kubo S., Handa S., Ishikawa N., Maruyama N. The strain-dependent constitutive expression of murine serum amyloid P component is regulated at the transcriptional level. *Biochim. Biophys. Acta*. 1992; 1131 (2): 261–9. URL: [https://doi.org/10.1016/0167-4781\(92\)90024-t](https://doi.org/10.1016/0167-4781(92)90024-t).
28. Iwanaga T., Wakasugi S., Inomoto T., Uehira M., Ohnishi S., Nishiguchi S., Araki K., Uno M., Miyazaki J.-I., Maeda S., Shimada K., Yamamura K.-I. Liver specific and high-level expression of human serum amyloid P component gene in transgenic mice. *Dev. Genet.* 1989; 10 (5): 365–71. URL: <https://doi.org/10.1002/dvg.1020100504>.
29. Lin L., Lu L., Cao W., Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 727–32. URL: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199>.
30. Hurlimann J., Thorbecke G.J., Hochwald G.M. The liver as the site of C-reactive protein formation. *J. Exp. Med.* 1966; 123 (2): 365–78. URL: <https://doi.org/10.1084/jem.123.2.365>.
31. Egenhofer C., Alsdorff K., Fehsel K., Kolb-Bachofen V. Membrane-associated C-reactive protein on rat liver macrophages is synthesized within the macrophages, expressed as neo-C-reactive protein and bound through a C-reactive protein-specific membrane receptor. *Hepatology*. 1993; 18 (5): 1216–23. URL: <https://doi.org/10.1002/hep.1840180530>.
32. Nazarov P.G., Sofronov B.N. Synthesis of C-reactive protein by lymphoid cells. In: *Immune Response Mediators in an Experiment and Clinic*. Moscow, 1983: 112–3. (in Russian)
33. Ikuta T., Okubo H., Ishibashi H., Okumura Y., Hayashida K. Human lymphocytes synthesize C-reactive protein. *Inflammation*. 1986; 10 (3): 223–32. URL: <https://doi.org/10.1007/bf00916118>.
34. Murphy T.M., Baum L.L., Beaman K.D. Extrahepatic transcription of human C-reactive protein. *J. Exp. Med.* 1991; 173 (2): 495–8. URL: <https://doi.org/10.1084/jem.173.2.495>.
35. Nazarov P.G. Reactants of the Acute Phase of Inflammation. Saint Petersburg: Nauka, 2001. (in Russian)
36. Polevshchikov A.V., Nazarov P.G. C-reactive protein and serum amyloid P: role in immunoregulation. *Immunologiya*. 1998; 19 (4): 4–11. eLIBRARY ID: 22974210. (in Russian)
37. Nazarov P.G., Polevshchikov A.V., Galkina E.V., Butyugov A.A., Isakov D.V. Pentraxins in the processes of non-specific resistance and immunoregulation. *Meditsinskaya immunologiya*. 1999; 1 (1–2): 59–72. eLIBRARY ID: 17850522. (in Russian)
38. Mold C., Baca R., Du Clos T.W. Serum amyloid P component and C-reactive protein opsonize apoptotic cells for phagocytosis through Fcγ receptors. *J. Autoimmun.* 2002; 19 (3): 147–54. URL: <https://doi.org/10.1006/jaut.2002.0615>.
39. Nazarov P.G., Pronina A.P., Trulioff A.S. C-reactive protein: Fc-gamma receptor-mediated effects on human peripheral blood basophils in vitro. In: S. Nagasawa (ed.). *C-Reactive Protein: New Research*. Nova Science Publishers, 2009: 147–69. eLIBRARY ID: 21894896.
40. Nazarov P.G., Pronina A.P., Trulioff A.S. C-reactive protein: Fc-gamma receptor-mediated effects on human peripheral blood basophils in vitro. In: P.K. Vellis (ed.). *Basophil Granulocytes*. Nova Science Publishers, 2011: 95–121. eLIBRARY ID: 21880884.
41. Nazarov P.G., Pronina A.P. The influence of cholinergic agents on histamine release from HMC-1 human mast cell line stimulated with IgG, C-reactive protein and compound 48/80. *Life Sci.* 2012; 91 (21–22): 1053–7. URL: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2012.08.004>.
42. Trulioff S.A., Kudryavtsev I.V., Nazarov P.G. Factors of the acute phase of inflammation as modulators of the interaction of mast cells and fibroblasts. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2012; 85 (3–2): 319–22. eLIBRARY ID: 17903365 (in Russian)
43. Nazarov P.G., Mal'tseva O.N., Tanyanskiy D.A., Ageeva E.V., Borodina D.V., Denisenko A.D. Influence of inflammation factors on transendothelial transport of blood serum lipoproteins in vitro. *Tsitokiny i vospalenie*. 2015; 14 (4): 59–64. eLIBRARY ID: 27196845. (in Russian)
44. Jeannin P., Jaillon S., Delneste Y. Pattern recognition receptors in the immune response against dying cells. *Curr. Opin. Immunol.* 2008; 20 (5): 530–7. URL: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2008.04.013>.
45. Moore B.J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020; 368 (6490): 473–4. URL: <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>.

46. Hokama Y., Nakamura R.M. C-reactive protein : current status and future perspectives. *J. Clin. Lab. Anal.* 1987; 1 (1): 15–27. URL: <https://doi.org/10.1002/jcla.1860010104>.
47. Larina O.N., Bekker A.M., Kurdanov Kh.A., Kurdanova M.Kh., Nazarov P.G. Acute phase proteins in the blood of midland residents with impaired glucose tolerance. 1. C-reactive protein. *Tsitokiny i vospalenie.* 2014; 13 (1): 78–81. eLIBRARY ID: 21650534. (in Russian)
48. Shields M.J. A hypothesis resolving the apparently disparate activities of native and altered forms of human C-reactive protein. *Immunol. Res.* 1993; 12 (1): 37–47. URL: <https://doi.org/10.1007/bf02918367>.
49. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy.* 2016; 8 (8): 959–70. URL: <https://doi.org/10.2217/imt-2016-0020>.
50. van Leeuwen M.A., van Rijswijk M.H. Acute phase proteins in the monitoring of inflammatory disorders. *Baillier's Clin. Rheumatol.* 1994; 8 (3): 531–54. URL: [https://doi.org/10.1016/s0950-3579\(05\)80114-1](https://doi.org/10.1016/s0950-3579(05)80114-1).
51. Pepys M.B., Baltz M.L. Acute phase protein with special reference to C-reactive protein and related proteins. *Adv. Immunol.* 1983; 34: 141–212. URL: [https://doi.org/10.1016/s0065-2776\(08\)60379-x](https://doi.org/10.1016/s0065-2776(08)60379-x).
52. Tanyanskiy D.A., Diezhe E.B., Shavva V.S., Pigarevskiy P.V., Mal'tseva S.V., Trulyev A.S., Ageeva E.V., Denisenko A.D. The role of adiponectin in atherogenesis. In: *Metabolic syndrome. Fundamental and clinical aspects – from theory to practice.* Saint Petersburg: InformMed, 2018: 27–8. eLIBRARY ID: 36668706. (in Russian)
53. Pigarevskiy P.V., Yakovleva O.G., Mal'tseva S.V., Guseva V.A. The role of cell proliferation in atherogenesis and in the destabilization of atherosclerotic plaque in human. *Meditinskiy akademicheskiy zhurnal.* 2019; 19 (2): 7–12. URL: <https://doi.org/10.17816/MAJ1927-12>. (in Russian)