

ПЕНТРАКСИНЫ В РЕАКЦИЯХ ВРОЖДЕННОГО И ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА, ОРГАНИЗАЦИИ МАТРИКСА, ФЕРТИЛЬНОСТИ

НАЗАРОВ П. Г.

Отдел иммунологии,

ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН»,
Санкт-Петербург

Назаров П. Г. Пентраксины в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета, организации матрикса, фертильности // Мед. акад. журн. 2010. Т. 10. № 4. С. 107–124. ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН», Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова, 12.

Обзор литературы и результатов собственных исследований автора и его сотрудников посвящен суперсемейству пентраксинов. Охарактеризованы основные представители суперсемейства: классические короткие пентраксины – С-реактивный белок и сывороточный Р-компонент амилоида, длинные пентраксины РТХ3 и РТХ4, группа нейрональных пентраксинов. Рассмотрен филогенез, генетическое кодирование, факторы, вызывающие синтез пентраксинов, лиганды, биологические свойства пентраксинов, роль в противoinфекционной защите, реакциях воспаления, организации внеклеточного матрикса, фертильности.

Ключевые слова: С-реактивный белок, сывороточный Р-компонент амилоида, РТХ3, РТХ4, нейрональные пентраксины.

Nazarov P. G. Pentraxins in the reactions of innate and aquired immunity, matrix organization, and female fertility // Med. Acad. Journ. 2010. Vol. 10. № 4. P. 107–124. Institute of Experimental Medicine of the RAMS, St. Petersburg, 197376.

A review of literature data and own investigations of the author and his staff devoted to pentraxin superfamily. The major members of the superfamily are characterized: classic short pentraxins - C-reactive protein and serum amyloid P component, long pentraxins РТХ3 and РТХ4, a group of neuronal pentraxins. We consider the phylogeny of pentraxins, genetic coding, cytokine regulation of synthesis, ligands, biological properties, role in protection against infectious, inflammatory reaction, the organization of the extracellular matrix, fertility.

Key words: C-reactive protein, serum amyloid P component, РТХ3, РТХ4, neuronal pentraxins.

Для корреспонденции: Назаров Петр Григорьевич, проф., д-р мед. наук, руководитель лаборатории Отдела общей иммунологии НИИ ЭМ СЗО РАМН, тел. раб. (812) 234-1669, моб. 8-921-909-55-49, e-mail: peter_nazarov@mail.ru, nazarov@pn4093.spb.edu,

Врожденный иммунитет – первая линия защиты против патогенных микроорганизмов, играет ключевую роль в активации и ориентации адаптивного иммунитета и в поддержании целостности тканей. Распознавание патогенов и компонентов поврежденных тканей осуществляется с помощью так называемых паттерн-распознающих структур, или рецепторов (PRR), среди которых есть как связанные с клетками, так и свободные, растворимые молекулы. Пентраксины относятся к гуморальной ветви врожденного иммунитета. Пентраксины составляют суперсемейство эволюционно древних белков, характеризующихся циклической пентамерной (многомерной) структурой. Они представляют собой прототипичные компоненты гуморальной ветви врожденного иммунитета, уничтожающие микробы, активирующие комплемент, рекрутирующие лимфоциты. С-реактивный белок (CRP) был первым открытым белком из группы паттерн-распознающих рецепторов (PRR), сама группа была очерчена впоследствии. CRP вместе с сывороточным Р-компонентом амилоида (SAP) представляет собой группу коротких пентраксинов суперсемейства. Пентраксин 3 (РТХ3) и другие бел-

ки, идентифицированные впоследствии, представляют собой длинные пентраксины.

Пентраксины сохраняются в эволюции и используются живыми защитными системами от паукообразных и насекомых до человека. Более того, у млекопитающих они активируются и вступают в действие первыми, предшествуя включению более высокоразвитых механизмов иммунной защиты. Их сохранение является свидетельством того, что эти молекулы сохраняют свою роль и значение и для сложных организмов. Структурный анализ и создание генно-модифицированных мышей обеспечили новый уровень понимания роли пентраксинов в иммунитете и гомеостазе.

Пентраксины представляют собой многофункциональные белки, действующие во врожденном и приобретенном иммунитете, реакциях воспаления, построении внеклеточного матрикса и обеспечении фертильности.

1. СУПЕРСЕМЕЙСТВО ПЕНТРАКСИНОВ

Пентраксиновый домен из 200 аминокислот содержит так называемую пентраксиновую сигнату-

ру из 8 аминокислот (HxCxS/TWxS, где x – любая аминокислота). Первым описанным пентраксином был CRP. Его обнаружили в 1930 г. в сыворотке крови больных пневмонией как белок острой фазы воспалительной реакции, который поначалу приняли за антитела к одному из антигенов стрептококка – С-полисахариду [173]. Через 40 с лишним лет был идентифицирован второй пентраксин – SAP человека, обладавший сходством с CRP по аминокислотной последовательности (51% гомологии) и виду молекул при электронной микроскопии (кольцевая дискоидная структура с пентамерной симметрией) [84, 160].

В дальнейшем гомологи CRP и SAP были найдены у беспозвоночных.

Например, у *Limulus polyphemus* эти пентраксины в большом количестве присутствуют в гемолимфе [51, 147, 158], где участвуют в распознавании и уничтожении патогенных микроорганизмов. У разных видов млекопитающих CRP и SAP значительно различаются по базальному уровню в сыворотке крови и изменениям во время острой фазы воспаления: CRP – основной реагент острой фазы у человека, SAP – у мыши.

В начале 1990-х гг. был обнаружен третий секретируемый белок с пентраксиновым доменом, который был описан одними авторами как продукт IL-1-индуцируемого гена в клетках эндотелия (PTX3), другими – как продукт TNF-стимулируемого гена (TSG-14) в фибробластах. Отсюда два его названия – PTX3 и TSG-14 соответственно [64].

После PTX3 было открыто еще несколько длинных пентраксинов сходного строения – апексин сперматозоидов морской свинки [145], нейрональный пентраксин-1 (NP1, или NPTX1 [134]), нейрональный пентраксин-2 (NP2, синонимы – Napr, NPTX2) и рецептор нейронального пентраксина (NPR), являющийся трансмембранной молекулой [91, 175].

Внутри подсемейства длинных пентраксинов между С-концевыми пентраксиновыми доменами наблюдается высокая гомология, в остальных частях молекул гомология ниже, от 28% между PTX3 и NP1 человека до 68% между NP1 и NP2.

В N-концевом домене сходство невелико ($\approx 10\%$ между PTX3 и NP1) [86], но у нейрональных пентраксинов оно выше (28-38%), что свидетельствует о существовании подклассов молекул в группе длинных пентраксинов.

Ортологи PTX3, NP1, NP2 и NPR найдены не только у человека, мыши и крысы, но и у низших позвоночных, таких, как аквариумная рыбка zebrafish и иглобрюх. Длинные пентраксины были выявлены также у *Xenopus laevis* (XL-PXN1) [156].

Пентраксиновый домен был найден и в мультидоменных белках, таких, как внеклеточный белок по-

лидом [85], и в некоторых адгезионных рецепторах, связанных с G-белками, в частности в GPR144 [59]. Мультидоменные белки, содержащие пентраксиновый домен, найдены также у насекомых. Пример – белок швейцарского сыра Y17570 D. melanogaster (длинный пентраксин) [155]; мутация в гене этого белка вызывает у мух возрастную нейродегенерацию [105]. Функции этих белков пока не определены, не определена и роль пентраксиновой области в белках.

2. ФИЛОГЕНЕЗ ПЕНТРАКСИНОВ

Анализ филогенетического дерева позволяет идентифицировать пять основных групп молекул с пентраксиновым доменом.

I. Короткие пентраксины, дивергировавшие от общего предка всех пентраксинов. Представители: CRP и SAP. Процесс дубликации, который привел к появлению CRP и SAP, возможно, произошел очень рано в эволюции как у хордовых, так и у членистоногих [158]. К кластеру коротких пентраксинов относится и XL-PXN1 *Xenopus laevis* – длинный пентраксин, у которого N-терминальный домен имеет низкую гомологию N-терминальным доменам других длинных пентраксинов.

II. Длинные пентраксины: нейрональные пентраксины млекопитающих и низших позвоночных. Группа дивергировала от общего предка нейрональных пентраксинов. По длине цепи старейшим в группе является NPR, затем появился NP2 и, наконец, NP1. К нейрональным пентраксинам примыкает апексин, близкий к NP2.

III. Пентраксин PTX3, обнаруженный у млекопитающих и у птиц (*Gallus gallus*) и у самого древнего позвоночного *Takifugu rubripes*. PTX3 возник на самых ранних этапах эволюции пентраксинов непосредственно от общего предка всего семейства. Гены PTX3 человека и мыши локализованы в одинаковых областях хромосомы 3 (q24–28), высоко консервативны, белки одинаковой длины (381 остаток), имеют 82% одинаковых аминокислот и 92% консервативных.

IV. Пентраксин PTX4 и его ортологи, обнаруженные у млекопитающих и аквариумной рыбки *Danio rerio* (zebrafish). Как и PTX3, PTX4 возник непосредственно от общих предков пентраксинов на самых ранних этапах эволюции пентраксинов, при дивергенции позвоночных.

V. Белок швейцарского сыра *Drosophila melanogaster*, длинный пентраксин. Участвует в глионейрональном взаимодействии [105]. Происходит от общего предка пентраксинов и локализуется в филогенетическом древе вблизи PTX3.

Отсутствие взаимосвязи между пятью группами длинных пентраксинов показывает, что они возникли

независимо друг от друга благодаря слияниям между геном, кодирующим предковый пентраксиновый домен, и другими неродственными последовательностями.

3. КОРОТКИЕ ПЕНТРАКСИНЫ

Короткие пентраксины имеют массу 25 кДа, характеризуются общей структурной организацией из пяти (шести у *Limulus polyphemus*) или десяти идентичных субъединиц, собранных радиально в симметричный пентамер. Человеческие CRP и SAP являются прототипами коротких пентраксинов: их последовательности идентичны на 51% и, как считают, произошли в результате удвоения одного гена.

3.1. С-реактивный белок (CRP), или пентраксин 1 (PTX1)

3.1.1. Ген CRP. У человека ген CRP расположен на хромосоме 1q23 и состоит из двух экзонов, первый экзон кодирует лидерный пептид и первые две аминокислоты зрелого белка, второй кодирует остальные 204 аминокислоты. В промоторе находятся два респонс-элемента, которые реагируют на факторы острой фазы воспаления и содержат по одному сайту связывания для транскрипционного фактора HNF1 [174] и по два сайта для С/ЕВРβ – белка, связывающегося с ССААТ/энхансером. Эти респонс-элементы обеспечивают транскрипцию гена под действием IL-6 [109, 143]. IL-6 влияет на экспрессию CRP и через STAT3 [191]. В промоторе обнаружен также сайт κВ, который частично совпадает с проксимальной частью С/ЕВР-связывающего участка [66]. Связывание Rel P50 с сайтом κВ в ответ на IL-1 усиливает и стабилизирует связывание С/ЕВР с промотором CRP [43] и усиливает экспрессию CRP.

3.1.2. Структура CRP. CRP является членом семейства пентраксинов и состоит из пяти идентичных негликозилированных, нековалентно связанных протомеров (субъединиц). Аминокислотная последовательность включает два цистеина в положении 36 и 97, которые есть у всех членов семейства пентраксинов и образуют внутри цепи дисульфидный мостик [159].

В структуре IgG определены два участка, с помощью которых IgG связывается с FcγRI: в IgG1 человека это – LLGGPS (234-239) (FLGGPS – в IgG4) и ALPAPI (327-333). Между этим участками IgG и последовательностью CRP имеется гомология. Вокруг конформационной впадины молекулы CRP на поверхности А находятся аминокислоты, участвующие в связывании с C1q [46] и Fc-рецепторами [52], что выяснено с помощью сайт-направленного мутагенеза, причем сайты связывания частично совпадают. Путем моделирования предсказано, что каждый гло-

булярный домен C1q должен связываться с одним пентамером CRP в области центральной поры на поверхности А [80].

3.1.3. Укладка полипептидных цепей, конформация молекул CRP. Каждый протомер CRP имеет характерную лектиновую укладку, образуемую двуслойными β-листами с плоской jellyroll-топологией; пять протомеров нековалентно связаны в пентамер с общей молекулярной массой 115135 Да [157].

Определена кристаллическая структура протомера с двумя сайтами связывания ионов кальция и одним сайтом для фосфорилхолина (ФХ) на стороне В и сайты связывания для C1q и Fc-рецепторов, предположительно на стороне А.

3.1.4. Синтез CRP и его содержание в плазме крови. CRP синтезируется, в основном, в печени [93, 137] в ответ на острофазовый цитокин IL-6. Эффект IL-6 осуществляется путем воздействия факторов транскрипции STAT3 и С/ЕВРβ на респонс-элементы промотора в позициях -108, -52 и -219 [45, 108]. IL-1 способствует индуцирующему действию IL-6 [113, 190] через субъединицы p50 и p65 транскрипционного фактора NF-κB [43]. Транскрипция также контролируется с помощью элементов промотора E-box1 (от -407 до -412) и E-Box2 (от -394 до -389) [168]. С E-box1 связывается стимулирующий фактор 1 (USF1). В каждом из E-боксов найден полиморфизм единичных нуклеотидов (SNP), замены влияют на базальный уровень CRP в плазме крови. Например, люди с гаплотипом -409G/-390T имеют самый высокий базальный уровень CRP, а люди с гаплотипом -409A/-390T – самый низкий. Эти SNP, влияющие на базальный уровень CRP, иллюстрируют функциональное значение промотора гена CRP.

У здоровых взрослых людей уровень CRP в плазме крови едва уловим (в среднем ≤ 3 мг/л), но в острой фазе воспаления увеличивается до 1000 раз. С момента своего открытия CRP признан исключительно чувствительным маркером системных заболеваний широкого клинического применения для мониторинга и диагностики.

Базальные уровни CRP иногда используется как предиктор развития воспаления, ведущего к атеросклеротическим сосудистым заболеваниям [146]. На базальный уровень CRP в человеческих популяциях влияют и другие виды полиморфизма, в частности, подверженный полиморфизму динуклеотидный повтор в экзоне 2, имеющий 13 аллелей длиной от 9 до 25 повторов (GT9 – GT25). Люди, гомозиготные по 18 или 20 повторам, имеют более высокие базальные уровни CRP, чем те, у кого имеются наиболее распространенные аллели с 16 или 21 повторами. Ни один из аллелей этого динуклеотида не связан с системной красной волчанкой (СКВ) [152]. Но боль-

ные СКВ с аллелем GT20 имели повышенный риск развития артериальных сосудистых поражений [164]. Редкий T-аллель в SNP rs1205 не только связан с низкими уровнями CRP, но также с СКВ и продукцией анти-ядерных аутоантител в семьях с СКВ [152]. Предполагают, что низкие уровни CRP способствуют выработке анти-ядерных антител, что приводит к развитию СКВ.

Не выявлено ни одного варианта SNP-полиморфизма, который вызывал бы изменение аминокислотной последовательности белка CRP. Это указывает на существование сильного эволюционного давления против изменений.

Показано, что лимфоциты, моноциты и макрофаги также способны синтезировать CRP. Лимфоциты усиливают продукцию CRP при активации фитогемагглютинином *in vitro* [1, 4, 10, 12, 13, 20]. Клеточная продукция CRP, по-видимому, обеспечивает локальные процессы, но вряд ли в обычных условиях оказывает существенное влияние на уровень CRP в плазме.

3.1.5. Лиганды CRP. Физиологической функцией пентраксинов является узнавание и связывание различных лигандов. Физиологические функции, выполняемые CRP и SAP, включают Ca^{2+} -зависимое связывание лигандов.

Первым описанным и наиболее хорошо изученным лигандом CRP является фосфорилхолин (ФХ), обильно представленный в структуре С-полисахарида капсул *Streptococcus pneumoniae* [177]. Взаимодействие CRP с С-полисахаридом (по этому взаимодействию CRP получил свое название: С-реактивный – реагирующий с С-полисахаридом) происходит за счет Ca^{2+} -зависимого связывания CRP с ФХ. Этот вид взаимодействия объясняет связывание CRP и с другими микроорганизмами – фосфорилированным дисахаридом *Leishmania donovani* [61], ЛПС *Haemophilus influenzae* [163]. Эта функция имеет древние корни, так как гомологичный С-реактивному белку белок лимулин, также имеющий сродство к ФХ, можно найти у подковообразного краба *Limulus polyphemus*, существующего уже 70 миллионов лет. У лимулюса гомолог CRP также функционирует как молекула защиты и может защитить его от заражения *Pseudomonas aeruginosa* [131].

Связываясь с ФХ в составе фосфолипидов или мембран клеток, CRP защищает их от разрушительного действия фосфолипаз С (из *Cl. perfringens*) и А2 (из змеиного яда) и лизолецитина [10, 26]. При этом пентраксин действует принципу конкуренции за субстрат.

Не менее важную роль придают тому, что CRP связывается и с ФХ поврежденных мембран. ФХ в норме не экспрессируется на поверхности нормальных клеток млекопитающих, но появляется на

апоптотических и некротических клетках, при повреждении мембран компонентом [110] или фосфолипазами [127].

Кроме того, CRP связывается Ca^{2+} -зависимым образом с ядерными антигенами, являющихся сильными аутоантигенами – с хроматином, гистонами, малым ядерным рибонуклеопротеином U1, D-белком Sm и белком 70 кДа snRNPs [76, 99]. Именно эти антигены являются основными мишенями аутоантител у пациентов с СКВ.

В ряде работ показано взаимодействие CRP с липопротеинами низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности и усиление захвата измененных ЛПНП макрофагами [5, 6, 10, 23, 26], описана способность CRP быть причиной антиидиотипического иммунного ответа с продукцией аутоантител к ЛПНП благодаря идиотипическому сходству его ФХ-связывающего сайта с активным центром ФХ-специфичных антител [15, 27].

CRP способен связывать также структурно близкий фосфорилхолин ацетилхолин (АХ), являющийся важной сигнальной молекулой. Комплексообразование с CRP снижает физиологическую активность АХ: уменьшается его способность вызывать брадикардию и снижение артериального давления у крыс [14, 22, 30, 31].

Связывание CRP с апоптотическими клетками вызывает активацию классического пути компонента за счет увеличения связывания C1q и C3b/bi (но при уменьшении количества мембраноатакующего комплекса, МАК), способствует опсонизации и фагоцитозу апоптотических клеток макрофагами, предупреждает развитие воспаления. Недостаточность клиренса апоптотических клеток считают одной из причин аутоиммунных заболеваний [101]. Способность CRP повышать клиренс апоптотических клеток, а также его способность связываться с ядерными антигенами послужила основанием для теории, согласно которой, CRP предотвращает развитие аутоиммунных заболеваний, закрывая аутоантигены от иммунной системы и способствуя их выведению.

Показана способность CRP отменять гемолитическое действие порообразующих кислородолабильных экзотоксинов грамположительных бактерий – стептолизина О из стрептококков и тетанолизина из *Cl. tetani* [24, 25]; механизм этого антитоксического эффекта CRP не зависит от способности связывать ФХ, так как в состав указанных токсинов ФХ не входит.

В присутствии кальция CRP связывается с гликанами и фосфолипидами [137], а без участия Ca^{2+} – с поликатионами, такими, как поли-L-лизин, поли-L-аргинин, основной белок миелина. Показано, что CRP способен связываться с рекомбинантным хемокином IL-8 *in vitro*, снижая хемотактическую активность IL-8 для нейтрофилов человека [2, 3].

3.2. Сывороточный Р-компонент амилоида (SAP), или пентраксин 2 (PTX2)

SAP – высококонсервативный гликопротеин плазмы, состоящий из 5 или 10 идентичных субъединиц, нековалентно связанных в пентамерные кольца, способные слипаться лицом к лицу [78]. SAP – обычный компонент базальной мембраны [189] и основной белок острой фазы у мышей, в то время как в сыворотке крови человека он конститутивно присутствует в концентрации 30–50 мкг/мл.

У человека ген SAP находится на хромосоме 1, рядом с геном CRP, и, подобно гену CRP, содержит два экзона, из которых первый кодирует сигнальный пептид, а второй – зрелый белок. Зрелый SAP человека состоит из 204 аминокислот и имеет м. м. 25 462 Да; в присутствии физиологического уровня кальция SAP – пентамер с м. м. 127 310 Да, хотя при pH 8,0 в отсутствие кальция состоит из пентамерной и декамерной форм [50, 94, 138]. В отличие от CRP, каждый протомер SAP N-гликозилирован по Asn32 одним двухантенным олигосахаридом [139]. Пять субъединиц располагаются кольцом вокруг отверстия, скрепленные водородными связями и солевыми мостиками. Декамер стабилизируют ионные взаимодействия между двумя пентамерами. Каждая субъединица SAP может связать два иона кальция. Ca²⁺-связывающие остатки имеются в SAP всех изученных видов. Протомеры SAP имеют плоскую топологию типа β-jellyroll с одной длинной спиралью в верхней части β-листка. Третичная укладка молекулы SAP, изученная методом дифракции рентгеновских лучей [78], такая же, как у растительных лектинов, таких, как конканавалин А.

3.2.1. Лиганды SAP. Как Ca²⁺-зависимый лектин SAP первоначально был охарактеризован по способности связываться с агарозой, в частности с ее компонентом 4,6-циклин-пируватацеталем β-D-галактозы [89]. Подобно CRP, SAP связывает различные бактерии, такие, как *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria meningitidis* [88, 133], вирус гриппа [49] и липополисахарид (ЛПС) [68, 133]. Другими лигандами SAP являются такие углеводы, как гепарин, 6-фосфорилированная манноза и 3-сульфатированные сахара [111]; компоненты матрикса, такие, как ламинин, коллаген IV типа, фибронектин, протеогликан, C4b-связывающий белок и все формы амилоидных фибрилл. Кроме того, SAP является основным ДНК- и хроматин-связывающим белком плазмы крови [135, 77].

CRP и SAP, агрегированные или прикрепившиеся к большинству из своих лигандов, могут связывать C1q-распознающий субкомпонент классического пути комплемента [129], взаимодействуя с конкретной областью его коллагеноподобного домена, и активировать классический каскад компонен-

та [100, 187]. Активация комплемента короткими пентраксинами может быть одним из механизмов, приводящих к удалению клеточного детрита. В соответствии с этой гипотезой, CRP и SAP связывают кальций-зависимым образом апоптотические клетки, усиливая их фагоцитоз макрофагами [79, 83]. То, что апоптотические клетки, опсонизированные SAP или CRP, усиленно фагоцитируются и в отсутствие комплемента, указывает на наличие специфических рецепторов для пентраксинов на фагоцитирующих клетках. Специфическое насыщаемое связывание со всеми тремя классами Fcγ-рецепторов (FcγR) было продемонстрировано как для CRP, так и для SAP [55, 56], а взаимодействие с FcγR способно опосредовать фагоцитоз апоптотических клеток, а также зимозана [118, 119]. Тем не менее некоторые авторы ставят под сомнение интерпретацию этих данных, утверждая, что связывание CRP с Fcγ-рецепторами нельзя зарегистрировать, когда используются F(ab')₂-фрагменты антител к CRP (а они использовались в ряде работ), и что на связывание может влиять контаминация CRP следами IgG [92, 153].

4. ДЛИННЫЕ ПЕНТРАКСИНЫ

4.1. Пентраксин 3 (PTX3)

4.1.1. Ген PTX3. У человека ген PTX3 локализован на хромосоме 3q25 и состоит из трех экзонов, разделенных двумя интронами. Первые два экзона кодируют лидерный пептид и N-концевой домен белка, соответственно третий – пентраксиновую область [64].

Промотор гена PTX3 содержит сайты Pu1, AP-1, NF-κB, Sp1 и NFIL-6. У мыши и человека проксимальный сайт NF-κB промотора важен для индукции гена цитокинами IL-1 и TNF [48, 53]. У человека промотор не активируется IL-6 [53], а активируется агонистами Toll-подобных рецепторов (TLR) и цитокинами IL-1 и TNF.

4.1.2. Структура PTX3. PTX3 состоит из 381 аминокислотного остатка, включая сигнальный пептид из 17 аминокислот. Зрелый секретруемый белок имеет расчетную м. м. 40 165 Да и состоит из C-концевого пентраксинового домена в 203 аминокислоты и N-концевой части из 178 аминокислот, не родственной другим известным белкам.

Имеется значительное соответствие между C-терминальным доменом PTX3 и классическими короткими пентраксинами (CRP, SAP): 57% консервативных и 17% идентичных аминокислотных остатков.

PTX3 человека N-гликозилирован в C-концевом домене 2-, 3- и 4-антенными гликанами – в зависимости от типа клеток и воспалительного стимула, вызвавшего продукцию PTX3 [95]. C-терминальный

домен РТХЗ содержит каноническую пентраксиновую «сигнатуру».

По данным гель-электрофореза в нативных условиях, протомеры РТХЗ сгруппированы в мультимеры преимущественно по 440 кДа кажущейся молекулярной массы, соответствующей декамерам. Этот декамерный ансамбль поддерживают дисульфидные связи [96]. При гель-фильтрации элюируются и более крупные формы, соответствующие кажущейся м. м. 900 кДа, т. е. двум декамерам, объединенным в эйкозамеры [62].

В отличие от коротких пентраксинов, которые продуцируются в печени в ответ на IL-6, РТХЗ синтезируется разными типами клеток в ответ на первичные воспалительные сигналы от TLR, TNF α , IL-1 β , и его синтез усиливается IL-10 [74]. Продукентами РТХЗ являются, в основном, миелоидные дендритные клетки (ДК), эндотелиальные клетки, мононуклеарные фагоциты, гладкомышечные клетки, адипоциты, фибробласты, клетки синовия и хондроциты [104]. Небольшие количества РТХЗ образуют эпителиальные клетки почек и альвеол при стимуляции [130]. РТХЗ содержится в лактоферрин-положительных гранулах нейтрофилов человека [98]. Эозинофилы и базофилы не содержат РТХЗ. В гранулах лейкоцитов РТХЗ находится в функционально готовой форме и быстро выбрасывается при узнавании микроба [98]. Глюкокортикоиды по-разному влияют на продукцию РТХЗ в клетках гематопоэтических (ДК и макрофагах) и негематопоэтических (фибробластах, эндотелиальных) [73]: в миелоидных ДК тормозят, в фибробластах и эндотелиальных усиливают. Это отражает многосторонние функции РТХЗ как мультифункциональной молекулы во врожденном иммунитете и в реконструкции внеклеточного матрикса [73].

4.1.3. Синтез и тканевая экспрессия РТХЗ.

РТХЗ могут продуцировать *in vitro* различные типы клеток при воздействии первичных воспалительных сигналов: эндотелиальные клетки, клетки гладкой мускулатуры (SMCS), адипоциты, фибробласты, мононуклеарные фагоциты, дендритные клетки (ДК) [64, 72, 80, 83, 87, 97, 107, 117, 141]. Самым высоким потенциалом к синтезу РТХЗ обладают ДК [72]. Синтез РТХЗ индуцируется IL-1, TNF и микробными веществами (LPS, липоарабиноманнанами, другими лигандами TLR) [64, 178]. IL-6 – слабый индуктор РТХЗ [47]. IFN γ тормозит экспрессию и продукцию РТХЗ в клетках [86, 87, 142]. IL-4 и IL-13 не влияют на синтез РТХЗ, в то время как IL-10 индуцирует экспрессию РТХЗ в ДК и моноцитах и оказывает стимулирующее действие на продукцию РТХЗ вместе с LPS [140]. Таким образом, среди клеток иммунной системы РТХЗ – продукт мононуклеарных фагоцитов и ДК, стимулированных IL-10. ДК являются основными продуцентами РТХЗ (при расчете на одну

клетку) [72]. Учитывая роль РТХЗ в организации матрикса, экспрессия РТХЗ в этих клетках, вероятно, связана с оркестровкой отложения матрикса, восстановления и реконструкции тканей [115].

Продукция РТХЗ ограничивается миелоидными ДК; IFN-продуцирующие плазмоцитоподобные ДК не производят РТХЗ в ответ на соответствующие агонисты, возможно, из-за аутокринной ингибиции со стороны IFN. Продукция РТХЗ ДК и окружающими макрофагами может облегчать распознавание патогена и активацию адаптивного иммунного ответа.

Эндотелиальные клетки сосудов и гладкомышечные клетки (ГМК) продуцируют большое количество РТХЗ в ответ на воспалительные сигналы, в том числе на окисленные ЛПНП [64, 103]. РТХЗ-продуцирующие макрофаги, эндотелиальные клетки и ГМК выявляются в атеросклеротических поражениях у человека [148].

У мышей инъекция ЛПС индуцирует экспрессию РТХЗ и повышение его уровня в крови [97, 106]. РТХЗ экспрессируется во многих тканях, при этом следует учитывать два аспекта. В отличие от CRP и SAP, РТХЗ слабо экспрессируется в печени. В отличие от нейрональных длинных пентраксинов, РТХЗ не обнаруживает конститутивной экспрессии в центральной нервной системе (ЦНС). Но после воздействия воспалительных сигналов (ЛПС, IL-1, TNF) или инфекционных агентов (*Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*), а также под влиянием аутоиммунной реакции (экспериментальный аллергический энцефаломиелит) или после инсульта РТХЗ начинает экспрессироваться и синтезироваться и в ЦНС [42, 141, 144]. РТХЗ экспрессируется в ЦНС при различных воспалительных процессах [141, 144]. РТХЗ индуцируется в глиальных клетках после вызванной судорогами продукции цитокинов (IL-1). Восприимчивость к каинатным судорогам у *rtx3^{-/-}*-мышей такая же, как у мышей дикого типа, но повреждение нейронов более распространенное. РТХЗ придает устойчивость к нейродегенерации, его отсутствие в ткани головного мозга сопровождается увеличением числа дегенерирующих нейронов [149].

РТХЗ ведет себя как белок острой фазы, его количество в крови, обычно низкое (около 25 нг/мл у мышей, <2 нг/мл у человека), быстро и значительно возрастает (до 200–800 нг/мл через 6–8 ч после индукции) при эндотоксическом шоке, сепсисе и других воспалительных и инфекционных заболеваниях, коррелируя с тяжестью заболевания [116, 126, 139]. Быстрое освобождение РТХЗ нейтрофилами и широкий спектр продукции различными клетками и тканями указывают на то, что РТХЗ может служить диагностическим маркером для выявления локальной активации врожденного иммунитета и воспаления.

Роль РТХЗ *in vivo* в условиях воспаления была исследована у РТХЗ-трансгенных мышей, сверхэкспрессирующих мышинный ген, находящийся под контролем собственного промотора [139]. У РТХЗ-трансгенных мышей отмечалась повышенная устойчивость к токсичности ЛПС и к перевязке и проколу слепой кишки [139], был повышен уровень IL-10, а макрофаги продуцировали больше оксида азота при стимуляции IFN γ и TNF [139].

4.1.5. Лиганды РТХЗ. Имеющиеся данные показывают, что РТХЗ представляет собой растворимый паттерн-распознающий рецептор (PPR), играющий важную роль во врожденном иммунитете.

Первым и лучше других изученным лигандом РТХЗ является первый субкомпонент комплемента C1q [62, 128]. В отличие от классических пентраксинов, РТХЗ взаимодействует с C1q Ca²⁺-независимым образом. При связывании РТХЗ с C1q на какой-либо поверхности происходит активация классического пути комплемента. В отличие от этого, при связывании РТХЗ с C1q в жидкой среде происходит ингибция активации комплемента за счет конкурентного блокирования соответствующих сайтов взаимодействия [128]. Как CRP и SAP, РТХЗ связывается с апоптотическими клетками, что препятствует их распознаванию дендритными клетками [149]. Связывание также не зависит от кальция. Инкубация апоптотических клеток с РТХЗ повышает связывание с ними C1q и осаждение C3 на поверхности клеток, что указывает на роль РТХЗ в комплемент-опосредованном удалении апоптотических клеток [128].

РТХЗ также связывается с определенными патогенными микроорганизмами, в том числе конидиями *Aspergillus fumigatus*, синегнойной палочкой, *Salmonella typhimurium*, *Paracoccidioides brasiliensis*, зимозаном, но не связывается с кишечной палочкой, *Burkholderia cepacia*, листериями и *Candida albicans* [70, 81].

Какие именно вещества в микробных клетках является мишенью для РТХЗ, до конца не известно. РТХЗ не связывает ЛПС и лиганды коротких пентраксинов (ФХ, фосфозаноламин, высокопирувиллированную агарозу) [62, 97]. Компоненты матрикса (фибронектин, коллаген IV типа) распознаются SAP, но не РТХЗ. Зато РТХЗ связывается с таким компонентом матрикса, как TNF α -индуцированный белок-6 (TNFAIP6, или TSG-6) [154], – многофункциональным белком, участвующим в воспалении [117, 183]. При связывании с TSG-6 РТХЗ выступает в качестве узловой точки для сборки богатого гиалуроновой кислотой (ГК) внеклеточного матрикса [154]. РТХЗ связывает фактор роста фибробластов 2 (FGF2), но не связывает другие члены этого семейства или цитокины и хемокины. При связывании с РТХЗ блокируется ангиогенная активность FGF2 как *in vitro*, так и *in vivo* [151].

4.2. Другие длинные пентраксины

Несколько длинных пентраксинов были идентифицированы в нервной ткани. Первым был обнаружен NP1 (или NPTXI) как белок, связывающий тайпоксин – нейротоксин яда змеи пресинаптического действия. Другой пентраксин, NP2 (или NPTXII), был клонирован [91] как Nagp – продукт гена, индуцируемого синаптической активностью [175]. В отличие от NP1, NP2/Nagp широко экспрессируется вне нервной ткани, особенно в тестикулах [91]. Нейрональный пентраксин NP2 имеет гомологию с апексином – длинным пентраксином, обнаруженном в акросоме сперматозоидов морской свинки [144, 145], но апексин не является ортологом NP2. NPR представляет собой структурный пентраксин мембран и экспрессируется в мозге вместе с NP1 [71, 102]. Функцией NP1 считают синаптический захват. NP1 индуцируется при апоптозе клеток мозжечка, вызванном низкой концентрацией калия [128], и при гипоксически-ишемическом повреждении мозга у новорожденных [129]. NP1-антисмысловые нуклеотиды защищают нервные клетки от смерти, индуцированной гипоксией или введением АМРА, аналога глутамата [129].

Nagp, имеющий сродство к агару [165], комплексируется в мозге с NP1 через ковалентные связи с участием цистеина в N-концевой, непентраксиновой области. Пентраксиновые домены связываются с глутаматными АМРА-рецепторами. NP1 и Nagp вместе обладают повышенной синаптогенной активностью. Предполагают, что эти два нейрональных пентраксина и, возможно, NPR, могут обеспечивать синаптогенез и синаптическую пластичность [186]. Получены NP1-дефицитные мыши, однако какие-либо фенотипические особенности у них обнаружены не были [186]. В нервных клетках и астроцитах под влиянием инфекционных агентов, воспалительных цитокинов, инсульта, экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита экспрессируется также РТХЗ [42, 141, 144]. Однако не установлено, может ли РТХЗ образовывать гетерокомплексы с нейрональными пентраксинами и регулировать их функции.

5. ФУНКЦИИ ПЕНТРАКСИНОВ

5.1. Функции коротких пентраксинов CRP и SAP

Хотя многое известно о биохимических свойствах коротких пентраксинов и их использовании в качестве маркеров при различных патологических ситуациях, фактические функции этих молекул остаются в некоторой степени неуловимыми. Важный вклад в понимание роли CRP и SAP в естественных условиях дали генетически модифицированные мыши. В литературе есть данные о трансгенных CRP (*crptg*) мышах, но пока нет данных о животных

с нокаутом гена CRP. Показано, что введение мышам CRP человека увеличивает их выживание при инфицировании *Streptococcus pneumoniae*, и что этот эффект, вероятно, зависит от взаимодействия CRP с ФХ-остатками клеточной стенки бактерий. Трансгенные мыши, несущие ген CRP человека (*crptg*), зараженные *Streptococcus pneumoniae*, устойчивы к инфекциям и показывают большее время выживания и снижение смертности, чем не-трансгенные. Введение CRP защищает мышей и от гемофильной инфекции *Haemophilus influenzae*, патогена также экспрессирующего ФХ [112, 181]. В то же время *crptg*-животные устойчивы к инфицированию грамотрицательными патогенными сальмонеллами *Salmonella enterica* [167], хотя CRP не связывается с этими микроорганизмами. *crptg*-мышь защищена также и от индукции экспериментального аллергического энцефаломиелита [166]. Введение человеческого CRP мышам NZB/NZW, подверженным СКВ, дает им отсрочку в развитии заболевания [77]. У *crptg*-мышей NZB/NZW также замедляется развитие болезни и возрастает выживаемость; при этом CRP предотвращает поражение почек, ограничивая отложение иммунных комплексов [169]. В последнем случае защитный эффект может быть объяснен связыванием CRP с ядерными антигенами, имеющими значение для СКВ (хроматином, гистонами, малыми ядерными РНП U1), апоптотическими клетками и их опсонизацией.

Противоречивы данные о защитной роли CRP по отношению к бактериальным ЛПС. Мыши, экспрессирующие ген CRP кролика, устойчивы к летальному действию LPS [185]; аналогичным образом, введение человеческого CRP обеспечивает защиту в ряде других экспериментальных моделей [120, 133], хотя защита мышей от летального действия LPS путем пассивного введения CRP не всегда наблюдается [90]. Причиной противоречивых данных может быть использование CRP различного видового происхождения и разной степени чистоты, различия в чувствительности линий животных и гетерогенность препаратов ЛПС.

Появление мышей с нокаутом гена SAP (*sap^{-/-}*) [63] помогло в понимании биологической роли этого пентраксина. При бактериальных инфекциях SAP играет двойную роль. С одной стороны, SAP защищает от болезнетворных микроорганизмов, с которыми не связывается. С другой стороны, когда SAP способен связываться с бактериями, наблюдается обратное – развивается выраженный антиопсонический эффект, который приводит к повышению вирулентности инфекционного агента [133].

SAP всегда входит в состав отложений амилоида, которые характерны для системного амилоида, болезни Альцгеймера и прионных болезней.

SAP связывается с амилоидными фибриллами [171] и стабилизирует их отложения, участвуя в патогенезе заболевания. Роль SAP в амилоидогенезе исследована *in vivo* у нокаутированных животных: у *sap^{-/-}*-мышей, отложение амилоида замедляется, количество депозитов снижается [63]. В то же время у *sap^{-/-}*-мышей спонтанно развивается аутоиммунный антиядерный процесс и тяжелый гломерулонефрит [58], фенотипически похожий на СКВ человека. Эти результаты убедительно подтверждают роль SAP в защите от хроматин-ассоциированных аутоиммунных заболеваний.

5.1.1. Активация комплемента. Связывание с C1q приводит к активации классического каскада комплемента, причем некоторые из эффектов CRP как раз требуют участия комплемента.

Очень важное свойство CRP – способность связывать C1q и активировать классический каскад комплемента. Активация комплемента необходима для уничтожения микроорганизмов, от нее зависит защитный эффект CRP от патогенных бактерий, таких, как *S. pneumoniae* [123] и *H. influenzae*. Активация комплемента пентраксином CRP отличается от активации антителами тем, что в случае CRP происходит селективная активация ранних компонентов комплемента без образования мембраноатакующего комплекса (МАК). CRP привлекает фактор Н к поверхности клетки, подавляя петлю усиления альтернативного пути комплемента и C5-конвертазы [121]. Конвертаза C5 расщепляет C5, чтобы начались поздние этапы активации комплемента, что ведет к рекрутированию нейтрофилов и образованию МАК. Предполагается, что отложение CRP в местах повреждения тканей может привлекать фактор Н и тем самым уменьшать воспаление. CRP обнаруживали в комплексах с продуктами активации комплемента в сыворотке крови больных после аллотрансплантации почки, но не у здоровых доноров [184]. CRP находят локализованным с C4d у людей в зоне инфаркта миокарда, что указывает на активацию комплемента при этом состоянии и участии CRP в ней [132]. Известно, что CRP депонируется совместно с модифицированными липопротеинами в местах атеросклеротических поражений. Однако, несмотря на то, что CRP локализуется с модифицированными ЛПНП в зонах атеросклероза и активирует комплемент, МАК при этом не образуется [54], что свидетельствует об ограниченной роли CRP в повреждении ткани.

Исследование мышей с экспериментальным дефицитом CRP, вызванным продолжительной супрессией его продукции с помощью введения моноспецифической антисыворотки к CRP с неонатального возраста не выявило нарушений в массе тела, плодовитости самок и самцов. Возможно, единственным отклонением от нормы (от контрольных живот-

ных, получавших с неонатального возраста в таком же режиме гетерологичную нормальную сыворотку того же вида) было достоверное, хотя и не очень глубокое, снижение иммунного ответа на тимус-зависимый антиген [8, 11, 29].

5.1.2. Связывание с рецепторами. Литература о рецепторах CRP на лейкоцитах изобиловала заблуждениями на протяжении многих лет [75]. Было показано специфическое связывание CRP с использованием клеток COS-7, трансфицированных плазмидами, экспрессирующими FcγRI [51]. Это было подтверждено и показано, что на CRP связывается с FcγRI с аффинитетом в 3 раза выше, чем IgG [135]. Это связывание подавлялось IgG1, но не Fx. За счет связывания с FcγRI увеличивался фагоцитоз эритроцитов, опсонизированных CRP, это приводило к активации сигналинга фосфолипазы D [135].

CRP связывается и с клеточными линиями, например, с K562, которые не экспрессируют FcγRI, что указывало на наличие другого рецептора [170]. Показано, что CRP связывается с FcγRIIa, экспрессированным на клетках COS-7 путем трансфекции, и что связывание аллель-специфично, с более сильным связыванием с аллелем, содержащим аргинин-131 (R-131), чем с аллелем, содержащим гистидин-131 (H-131) [161]. Связывание CRP с PMN гомозиготного по R-131 донора вызвало кратковременное повышение внутриклеточного Ca²⁺, но никаких изменений не происходило в PMN гомозиготного по H-131 донора. Разница в аллельном связывании была подтверждена [60]. Показано, что клетки COS-7, трансфицированные FcγRIIa R-131, отличались более активным CRP-зависимым фагоцитозом, чем трансфицированные FcγRIIa H-131. Связывание с FcγRIIa R-131 было также показано путем прямого мечения CRP с помощью Су3 и обнаружения с помощью конфокальной микроскопии [114]. Так как FcγRIIa, b и c имеют похожие внеклеточные домены, CRP, вероятно, связывается со всеми тремя, что позволяет ему связаться с множеством лейкоцитов.

Наши исследования показали, что, воздействуя на рецепторы FcγR, CRP способен активировать базофилы и тучные клетки человека к выбросу гистамина [19, 38, 39].

Предполагается, что связывание CRP с FcγR вызывает такие же последствия, как и связывание IgG. FcγR, содержащие во внутриклеточном домене последовательность ITAM (иммунорецепторный тирозинный активизационный мотив), такие как FcγRI, FcγRIIa/C и FcγRIIIa, активируются путем образования на клеточной поверхности кластера, индуцированного связыванием лиганда. За этим следует фосфорилирование двух тирозинов в мотиве ITAM по Src-тирозинкиназами, такими как Lyn, Fgr и Hck. Это приводит к рекрутированию Src 2-гомологичных

молекул, таких как тирозинкиназа Syc, что приводит к каскаду событий: (1) фосфорилированию фосфатидилинозитол-3-киназы (PI-3K) с образованием фосфатидилинозитола PI(3,4,5)P3, который способствует дистальной передаче сигнальных событий, в том числе фосфорилированию фосфолипазы Cγ2 (PL Cγ2), которая вызывает образование (а) диацилглицерола (ДАГ), который активизирует фосфокиназу C, которая, в свою очередь, активирует транскрипционный фактор p38, (б) мобилизацию кальция через IP3; (2) активации Raf, который связывает Ras, фосфорилирует MEK, которая, в свою очередь, фосфорилирует ERK. ERK стимулирует транскрипцию промоторов, контролируемую c-Myc, Ets, CREB, NF-κappaB и AP-1. ERK также может быть активирована Rac/Cdc42. GTPазы Cdc42 и Rac семейства Rho также активизируются после сшивки FcγR и имеют решающее значение для регуляции фагоцитоза [162].

Связывание CRP с клетками HL-60 вызвало, как и связывание с ними IgG, дозозависимое фосфорилирование тирозина рецептора FcγRIIa и рекрутирование Syc [67]. Кроме того, как и при связывании IgG, в некоторых дистальных событиях участвуют MEK и ERK. Обработка C-реактивным белком эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVEC) вызывало активацию ряда mPHK, в том числе IL-8. Увеличение синтеза IL-8 было подтверждено RT-PCR и блокировалось ингибитором MEK, действующей проксимально от ERK. Обработка CRP стимулировала фосфорилирование ERK-1/2 [179]. В промиелоцитарных клетках HL-60, стимулированных IL-8, также возрастало фосфорилирование после обработки CRP [192]. ERK может стимулировать несколько факторов транскрипции, однако усиление регуляции IL-8 под действием CRP обеспечивает, по-видимому, NF-κB [69]. CRP также стимулировал клетки U937 к секреции матричной металлопротеиназы MMP-1 через ERK-путь, и эту стимуляцию ингибировали антитела анти-CD32, а не анти-CD64; это указывает на то, что передача сигнала шла через рецептор FcγRII [182]. Кроме того, как и при связывании IgG, связывание CRP с PNM увеличивает PI-3-киназную активность [192]. Фагоцитоз CRP-опсонизированных частиц зимозана подавлялось PI-3K-ингибитором вортманнином и ингибитором syk-киназы пайэстаннолом. CRP индуцирует активность фосфолипазы D в клетках U937 [182]. В клетках HL-60 обработка CRP приводит к фосфорилированию тирозина фосфолипазы PLCγ2 с мобилизацией пула кальция [67]. CRP вызвал повышение внутриклеточного кальция в PMN, и этот эффект зависел от рецептора FcγRIIa [161].

Таким образом, после связывания CRP с рецептором FcγR возникают такие же внутриклеточные реакции, как после связывания IgG. CRP обеспечивает защиту от бактериальной инфекции *S. pneumoniae*

in vivo у мышей [123, 188]. Это было подтверждено и опытами с трансгенными животными [165]. Механизм предположительно обеспечивается связыванием CRP с пневмококковым С-полисахаридом и опсонизацией бактерий к фагоцитозу и киллингу. Опсонизации *S. pneumoniae* в присутствии CRP активирует классический путь комплемента, и комплемент необходим для защитного действия CRP [124]. Однако для оказания этого защитного эффекта пентраксину CRP не требуются рецепторы FcγR. Это указывает на то, что защитный эффект CRP не является прямым следствием опсонизации, а обеспечивается активацией комплемента и последующим опсонофагоцитозом [124]. Показано, что CRP и комплемент обеспечивают бактерицидную активность сыворотки в отношении *H. influenzae* [180]. У мышей с трансгенным CRP было показано, что CRP обеспечивает защиту также против грамотрицательных бактерий *Salmonella enterica*. Поэтому, несмотря на то, что CRP связывается с рецепторами FcγR и то, что они нужны для опсонизации зимозана *in vitro* [122], эксперименты *in vivo* показывают, что активация комплемента играет большую роль в клиренсе *S. pneumoniae*.

Было показано, что для CRP-опосредованной защиты от летального действия LPS требуются рецепторы FcγR. Мышей с дефицитом γ-цепи, у которых нет функционально активных IgG-рецепторов (FcγRI и FcγRIII), введение CRP не защищало. Более того, CRP повышал летальность ЛПС для мышей с дефицитом FcγRIIb – тормозных IgG-рецепторов. Взаимодействие CRP с FcγRI индуцирует противовоспалительный цитокин IL-10 [125] и антагонист рецептора IL-1 (IL-1Ra), а взаимодействие CRP с FcγRIIb снижает активацию через FcγRI и продукцию провоспалительного цитокина IL-12 [125]. Таким образом, связывание CRP с активирующими и ингибиторными рецепторами FcγRI и FcγRIIb влияет на равновесие между про- и противовоспалительными цитокинами.

CRP обладает митогенностью в отношении лимфоцитов [16, 17, 28, 33, 34], которая реализуется, возможно, также через взаимодействие с FcγR клеток. Установлено, что митогенный эффект способен оказывать только пентамерный CRP, но его свободные протомеры (субъединицы) [10, 15, 17].

5.2. Функции РТХЗ

5.2.1. Роль РТХЗ в реакциях врожденного иммунитета, защите от инфекций. Исследование *ptx3^{-/-}*-мышей, полученных гомологичной рекомбинацией, имело неосценимое значение для понимания функций РТХЗ *in vivo* [81, 154]. РТХЗ-дефицитные мыши жизнеспособны и имеют нормальную продол-

жительность жизни. Единственной явной аномалией является нарушение плодовитости самок.

После связывания с конидиями *A. fumigatus*, рекомбинантный РТХЗ способствовал поглощению и гибели конидий, а также продукции мононуклеарными фагоцитами моноцитарного хемотактического белка-1 (MCP-1, или CCL-2). Конидии быстро индуцировали выработку РТХЗ мононуклеарными фагоцитами и ДК *in vitro* у мышей и человека. У мышей, зараженных *A. fumigatus*, и у нейтропеничных больных с гематологическими злокачественными новообразованиями и системной инфекцией *A. fumigatus* уровни РТХЗ в плазме увеличены [81].

Мыши *ptx3^{-/-}* оказались высоко чувствительны к заражению легочным аспергиллезом и к легочной инфекции, вызываемой *P. aeruginosa* – патогеном, распознаваемым РТХЗ. Инфекция характеризовалась высокой смертностью, интенсивным обсеменением легких и головного мозга, тяжелой пневмонией. Специфическая роль РТХЗ в защите подтверждалась тем, что введение *ptx3^{-/-}*-мышам рекомбинантного РТХЗ оказывало защитное действие [82]. У *ptx3^{-/-}*-мышей дефект способности фагоцитов и ДК распознавать конидии *A. fumigatus* был связан с недостаточным развитием соответствующих защитных реакций Th1-типа и несбалансированным профилем цитокинов с перекосом в сторону Th2-реакций. Эти данные показывают, что дефицит РТХЗ не вызывает *общего* нарушения резистентности к патогенным микроорганизмам, и что РТХЗ обеспечивает резистентность к определенным микроорганизмам, которые специфически распознает.

У людей повышение уровня РТХЗ обнаруживают при различных инфекционных заболеваниях – сепсисе, инфекции *A. fumigatus*, туберкулезе, лихорадке денге [81, 126]. В некоторых случаях уровни РТХЗ коррелируют с активностью и степенью тяжести заболевания. Уровень РТХЗ повышается при некоторых аутоиммунных заболеваниях [например, в крови – при малых васкулитах, в синовиальной жидкости – при ревматоидном артрите], но не при других (СКВ, болезни Крона) [122, 123]. При васкулитах уровни РТХЗ коррелируют с клинической активностью болезни, так что РТХЗ может считаться маркером для мониторинга заболевания [122]. Воспаление является важнейшим компонентом ишемических нарушений сердца, где ценным диагностическим тестом является CRP. Аналогичные исследования были проведены в отношении РТХЗ при остром инфаркте миокарда [124, 139]. В когорте из 748 таких пациентов РТХЗ показал себя как независимый предиктор смертности [124].

Таким образом, РТХЗ является гуморальной эффекторной молекулой врожденного иммунитета, связывает определенные патогены, активирует ком-

племент, способствует клеточному распознаванию и клиренсу патогенов, является компонентом матрикса. РТХ3 выступает в качестве растворимого PRR (паттерн-распознающего рецептора), играя важную роль в защите от отдельных патогенных микроорганизмов, в частности *A. fumigatus*, *P. aeruginosa*. Регулируемая экспрессия этой молекулы в макрофагах и ДК позволяет предположить, что РТХ3, в отличие от коротких пентраксинов, продуцируемых печенью, представляет собой фактор врожденной антимикробной устойчивости местного действия, оперирующий, в основном, локально, в очаге инфекции и воспаления.

5.2.2. Роль РТХ3 в фертильности. В литературе обсуждается вопрос о роли РТХ3 в поддержании процессов фертильности. мРНК РТХ3 экспрессируется в яичниках мыши в преовуляторном периоде, причем экспрессия совпадает по времени с отложением клеток кумулюса в межклеточном матриксе. мРНК РТХ3 выявляется именно в кумулюсных клетках и в небольшом числе клеток гранулезы, выстилающих полость преовуляторных фолликулов. РТХ3 здесь связан с внеклеточным матриксом кумулюса, играя важную роль в сборке матрикса, обогащенного гиалуроновой кислотой [ГК]. РТХ участвует в доставке и ковалентной пришивке тяжелых цепей сывороточного белка – интер- α -трипсинового ингибитора к гиалуроновой кислоте или гликопротеину TSG-6 [111, 112].

Ptx3^{-/-}-мыши-самки отличаются низкой плодовитостью [81, 176], имеют ненормальное строение *cumulus oophorus*, неустойчивый внеклеточный матрикс, в котором кумулюсные клетки рассеяны, а не располагаются радиально от центрального ооцита [154].

Опыты по связыванию РТХ3 с TSG-6, который синтезируется кумулюсными клетками наряду с РТХ3 [176], показали, что РТХ3 связывается с TSG-6 [154]. Каждая субъединица 10–20-членного РТХ3 связывает по одной молекуле TSG-6. Следовательно, РТХ3 создает мультимолекулярный комплекс, действует как «узел» для перекрестной сшивки цепей ГК в кумулюсном матриксе. Это способствует перекрестным сшивкам в матриксе.

Цитофлуориметрическим и иммунофлуоресцентным методами показано, что растворимый и иммобилизованный РТХ3 связывает сперматозоиды. Это указывает на то, что РТХ3 в кумулюсном матриксе также может захватывать и направлять сперматозоиды, облегчая процесс оплодотворения [154]. РТХ3 экспрессируется как в мышинном, так и в человеческом преовуляторном *cumulus oophorus*. Считают, что РТХ3 может быть важен и для фертильности женщин, и что дефицит РТХ3 может быть причиной необъяснимого бесплодия у женщин с нормальной овуляцией.

Тот факт, что пентраксин РТХ3 участвует в организации ГК во внеклеточном матриксе *cumulus oophorus*, указывает на вероятность того, что аналогичную локализацию и функции РТХ3 имеет в определенных воспалительных тканях, богатых гиалуроновой кислотой, где экспрессируется и TSG-6, например, при ревматоидном артрите [117, 120].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные данные показывают, что эволюционно древние защитные факторы пентраксины обеспечивают иммунной системе репертуар паттерн-распознающих рецепторов различной специфичности.

С точки зрения регулирования продукции пентраксинов, можно выделить индуцибельные (или воспалительные) и конституциональные (или гомеостатические) пентраксины. Перечень тех и других варьирует у разных видов. Короткие пентраксины CRP и SAP продуцируются в печени при распознавании возбудителя и включении цитокинового каскада. В отличие от этого, прототипичный длинный пентраксин РТХ3 экспрессируется вне печени, и это происходит под действием сигналов от TLR и воспалительных цитокинов. Таким образом, короткие пентраксины печени (CRP, SAP), имеющие системную циркуляцию, и длинные пентраксины (РТХ3, РТХ4), продуцируемые клетками иммунной системы локально, дополняют друг друга, действуя на системном и местном уровне, соответственно. Регуляция продукции и эффекторные функции некоторых пентраксинов (например, CRP, РТХ3) напоминают антитела. Индуцируемые пентраксины CRP, SAP и РТХ3 обладают функцией распознавания, узнают микробные структуры или измененное «свое» (апоптотические клетки), активируют комплемент, способствуют поглотительной функции макрофагов и, таким образом, выступают в качестве гуморальных факторов врожденного иммунитета, действуют как прото-антитела [7, 9, 18, 21, 27]. Способствуя клиренсу апоптотических клеток пентраксины ограничивают развитие аутоиммунных заболеваний [26, 58]. Таким образом, подобно другим рецепторным молекулам врожденного иммунитета, пентраксины содействуют ориентации адаптивного иммунитета и ограничивают аутоиммунитет.

Члены семейства пентраксинов участвуют в функционировании нейронов (NP1, NP2, NPR, Narp), регулируют нейродегенеративные процессы (NP1, РТХ3, SAP), участвуют в построении внеклеточного матрикса (РТХ3, SAP), обеспечивают плодовитость самок (РТХ3). Таким образом, растворимые пентраксины являются многофункциональными молекулами, действующими в процессах врожденного и адаптивного иммунитета, воспаления, организации матрикса и обеспечения фертильности.

Литература

1. Васильевых Л.А., Назаров П.Г. Влияние интерлейкина-2 на синтез С-реактивного белка лимфоцитами больных ревматоидным полиартритом // Тез. 1-го Всесоюз. иммунол. съезда. 1989.
2. Галкина Е.В., Назаров П.Г., Полевщиков А.В. и др. (Galkina E.V., Nazarov P.G., Polevshchikov A.V. et al.) Interactions of C-reactive protein and serum amyloid P component with interleukin-8 and their role in regulation of neutrophil functions // Russ. J. Immunol. 2000. Vol. 5. № 4. P. 363–374.
3. Галкина Е.В., Назаров П.Г., Полевщиков А.В., Берестовая Л.К. Моделирование реакций воспаления в матриксе рыхлой соединительной ткани in vitro. Взаимодействия между С-реактивным белком, сывороточным амилоидом Р и фибронектином и их влияние на адгезию и миграцию нейтрофилов человека // Иммунология. 1999. № 1. С. 41–44.
4. Лобзин В.С., Назаров П.Г., Чухловина М.Л., Руденко Д.И. Влияние тимуса на синтез С-реактивного белка и ДНК в лимфоцитах больных миастенией: стимулированных митогенами и ИЛ-2 // Иммунология. 1992. № 2. С. 41–43.
5. Нагорнев В.А., Косицкая Л.С., Рабинович В.С., Назаров П.Г. Структурно-функциональная морфология реакции «острой фазы» печени при экспериментальной гиперхолестеринемии // Бюл. exper. биол. мед. 1998. Т. 125. № 4. С. 460–464.
6. Нагорнев В.А., Назаров П.Г., Полевщиков А.В. и др. Атерогенез и реакция «острой фазы» печени // Арх. патол. 1998. Т. 60. № 6. С. 62–68.
7. Назаров П.Г. (Nazarov P.G.) Complement and reactants of acute phase of inflammation in the processes of functional activity of non-specific resistance and immunoregulation // Russ. J. Immunol. 1999. Vol. 4. № 3. P. 247–250.
8. Назаров П.Г. (Nazarov P.G.) Neonatally induced CRP deficiency leads to impairment of T-dependent immune response // Abstr. 7th Int. Congr. Immunol. Berlin (West), 1989. Stuttgart-New York: Fisher, 1989. P. 194.
9. Назаров П.Г. Врожденный иммунитет и защита от инфекций // Russ. J. Immunol. 2005. Vol. 9. № 2. P. 51–55.
10. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. СПб.: Наука, 2001. 423 с.
11. Назаров П.Г. Экспериментальный дефицит С-реактивного белка у мышей, индуцированный неонатальной супрессией антителами, и связанные с ним изменения в иммунной системе // Иммунодефициты и аллергия. М., 1986. С. 62–63.
12. Назаров П.Г., Васильевых Л.А., Руденко Д.И., Лобзин В.С. (Nazarov P.G., Vasiljeykh L.A., Rudenko D.I., Lobzin V.S.) C-reactive protein (CRP) and DNA synthesis in lymphocytes of patients with myasthenia gravis stimulated with mitogens and IL-2. Effects of thymectomy // Ist Int. Congr. ISNIM, Florence, 1990. P. 448.
13. Назаров П.Г., Васильевых Л.А., Софронов Б.Н. и др. (Nazarov P.G., Vasiljeykh L.A., Sofronov B.N. et al.) Effects of IL-2 on C-reactive protein synthesis in lymphocytes of patients with juvenile rheumatoid arthritis // Allergologie. 1989. Sondernum. P. 159–160.
14. Назаров П.Г., Крылова И.Б., Евдокимова Н.Р. и др. С-реактивный белок: фактор воспаления, связывающий и инактивирующий ацетилхолин // Цитокины и воспаление. 2006. Т. 5. № 4. С. 32–35.
15. Назаров П.Г., Петров И.В., Косицкая Л.С. и др. (Nazarov P.G., Petrov I.V., Kositskaya L.S. et al.) Antibodies to plasma lipoproteins induced by C-reactive protein // Abstr. 62nd EAS Congr. Jerusalem, 1993. P. 90.
16. Назаров П.Г., Полевщиков А.В. Роль рецепторов интерлейкина-2 в реализации митогенного действия С-реактивного белка на лимфоциты // Вестн. РАМН. 1993. № 9. С. 13–17.
17. Назаров П.Г., Полевщиков А.В., Берестовая Л.К. и др. Характеристика антигенных и цитотропных свойств свободных субъединиц С-реактивного белка // Бюл. exper. биол. мед. 1993. Т. 116. № 12. С. 609–611.
18. Назаров П.Г., Полевщиков А.В., Галкина Е.В. и др. Пентраксины в процессах неспецифической резистентности и иммунорегуляции // Мед. иммунол. 1999. Т. 1. № 1–2. С. 59–72.
19. Назаров П.Г., Пронина А.П., Трулев А.С. (Nazarov P.G., Pronina A.P., Trulioff A.S.) C-reactive protein: Fc-gamma receptor-mediated effects on human peripheral blood basophils in vitro // C-Reactive Protein: New Research. Ed. S. Nagasawa. Nova Science Publishers.– 2009. P. 147–169.
20. Назаров П.Г., Софронов Б.Н. Синтез С-реактивного белка лимфоидными клетками // Медиаторы иммунного ответа в эксперименте и клинике. М., 1983. С. 112–113.
21. Назаров П.Г., Софронов Б.Н. С-реактивный белок в системе иммунорегуляции // Иммунология. 1986. № 4. С. 12–18.
22. Назаров П.Г., Крылова И.Б., Евдокимова Н.Р. и др. (Nazarov P.G., Krylova I.B., Evdokimova N.R. et al.) C-reactive protein: a pentraxin with anti-acetylcholine activity // Life Sci. 2007. Vol. 80. № 24–25. P. 2337–2341.
23. Назаров П.Г., Берестовая Л.К., Полевщиков А.В. Значение взаимодействия С-реактивного белка и липопротеидов плазмы для пролиферации лимфоцитов // Иммунология. 1994. № 4. С. 15–17.
24. Назаров П.Г., Берестовая Л.К. Ингибирующее действие С-реактивного белка (СРБ) на гемолитическую активность стрептолизина О. Сравнение конформационных вариантов СРБ // Бюл. exper. биол. мед. 1995. Т. 119. № 5. С. 506–509.
25. Назаров П.Г., Берестовая Л.К. Нейтрализующая активность С-реактивного белка в отношении порообразующих цитотоксинов бактериального происхождения // Докл. РАН. 1995. Т. 343. № 1. С. 123–126.

26. Назаров П.Г., Витащенко Н.В., Киселева Е.П. и др. Влияние С-реактивного белка и его субъединиц на цитотоксический эффект фактора некроза опухолей α в отношении фибробластов линии L929 // *Цитология*. 1996. Т. 38. № 7. С. 742–750.
27. Назаров П.Г., Петров И.В., Косицкая Л.С. и др. Индукция иммунного ответа на липопротеины плазмы С-реактивным белком // *Бюл. exper. биол. мед.* 1998. Т. 126. № 7. С. 76–79.
28. Назаров П.Г. Взаимодействие С-реактивного белка с альфа-цепью рецептора интерлейкина-2 // *Бюл. exper. биол. мед.* 1998. Т. 125. № 6. С. 657–660.
29. Назаров П.Г. Иммунологические нарушения, связанные с дефицитом С-реактивного белка в организме // *Иммунология*. 1996. № 3. С. 33–37.
30. 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 // *Exper. клин. фармакол.* 2005. Т. 68. № 4. С. 49–52.
31. Нежинская Г.И., Назаров П. Г., Евдокимова Н. Р. и др. Холинергическая регуляция анафилактического шока: влияние С-реактивного белка // *Цитокины и воспаление*. 2004. Т. 3. № 1. С. 44–48.
32. Полевщиков А.В., Киселева Е.П., Берестовая Л.К., Назаров П.Г. Физиологические закономерности регуляции кислородного метаболизма лейкоцитов крови человека С-реактивным белком // *Физиол. человека*. 1995. Т. 21. № 2. С. 122–128.
33. Полевщиков А.В., Назаров П.Г. Влияние С-реактивного белка и нейтрофилов на митоген-индуцированную пролиферацию лимфоцитов человека // *Иммунология*. 1992. № 6. С. 37–39.
34. Полевщиков А.В., Назаров П.Г. Тафтсиноподобные пептиды из молекулы С-реактивного белка как модуляторы пролиферации лимфоцитов // *Вопр. мед. химии*. 1994. Т. 40. № 1. С. 4–7.
35. Полевщиков А.В., Назаров П.Г., Берестовая Л.К. С-реактивный белок модулирует адгезивную и биоцидную активность нейтрофилов // *ЖМЭИ*. 1994. № 1. С. 69–72.
36. Полевщиков А.В., Назаров П.Г., Козлов С.В. и др. Регуляция функций нейтрофилов крови С-реактивным белком и сывороточным амилоидом Р // *Физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 1996. Т. 82. № 8–9. С. 67–72.
37. Полевщиков А.В., Назаров П.Г. С-реактивный белок и сывороточный амилоид Р: роль в иммунорегуляции // *Иммунология*. 1998. № 4. С. 4–11.
38. Пронина А.П., Назаров П.Г. Активация базофилов крови человека лигандами Fc γ -рецепторов: холинергический тюнинг // *Цитокины и воспаление*. 2008. Т. 7. № 4. С. 40–46.
39. Пронина А.П., Назаров П.Г. Тучные клетки: роль в воспалении и иммунных процессах // *Вестн. Уральск. мед. акад. науки*. 2006. № 3 (14). С. 193–195.
40. Протасова С.Ф., Щеканова С.М., Назаров П.Г., Барклай-де-Толли М.Н. Влияние интерлейкина-2 на продукцию интерферона лимфоцитами человека и значение этого теста при аутоиммунных заболеваниях // *Вестн. РАМН*. 1996. № 1. С. 54–58.
41. Abderrahim-Ferkoune A., Bezy O., Chiellini C. et al. Characterization of the long pentraxin PTX3 as a TNF α -induced secreted protein of adipose cells // *J. Lipid Res.* 2003. Vol. 44. P. 994–1000.
42. Agnello D., Carvelli L., Muzio V. et al. Increased peripheral benzodiazepine binding sites and pentraxin 3 expression in the spinal cord during EAE: relation to inflammatory cytokines and modulation by dexamethasone and rolipram // *J. Neuroimmunol.* 2000. Vol. 109. P. 105–111.
43. Agrawal A., Cha-Molstad H., Samols D., Kushner I. Transactivation of C-reactive protein by IL-6 requires synergistic interaction of CCAAT/enhancer binding protein β (C/EBP β) and Rel p50 // *J. Immunol.* 2001. Vol. 166. P. 2378–2384.
44. Agrawal A., Cha-Molstad H., Samols D., Kushner I. Overexpressed nuclear factor-kappaB can participate in endogenous C-reactive protein induction, and enhances the effects of C/EBP β and signal transducer and activator of transcription-3 // *Immunology*. 2003. Vol. 108. P. 539–547.
45. Agrawal A., Samols D., Kushner I. Transcription factor c-Rel enhances C-reactive protein expression by facilitating the binding of C/EBP β to the promoter // *Mol. Immunol.* 2003. Vol. 40. P. 373–380.
46. Agrawal A., Shrive A.K., Greenhough T.J., Volanakis J.E. Topology and structure of the C1q-binding site on C-reactive protein // *J. Immunol.* 2001. Vol. 166. P. 3998–4004.
47. Alles V.V., Bottazzi B., Peri G. et al. Inducible expression of PTX3, a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes // *Blood*. 1994. Vol. 84. P. 3483–3493.
48. Altmeyer A., Klampfer L., Goodman A.R., Vilcek J. Promoter structure and transcriptional activation of the murine TSG-14 gene encoding a tumor necrosis factor/interleukin-1-inducible pentraxin protein // *J. Biol. Chem.* 1995. Vol. 270. P. 25584–25590.
49. Andersen O., Vilsgaard Ravn K. Serum amyloid P component binds to influenza A virus haemagglutinin and inhibits the virus infection in vitro // *Scand. J. Immunol.* 1997. Vol. 46. P. 331–337.
50. Aquilina J.A., Robinson C.V. Investigating interactions of the pentraxins serum amyloid P component and C-reactive protein by mass spectrometry // *Biochem. J.* 2003. Vol. 375. P. 323–328.
51. Armstrong P.B., Swarnakar S., Srimal S. et al. A cytolytic function for a sialic acid-binding lectin that is a member of the pentraxin family of proteins // *J. Biol. Chem.* 1996. Vol. 271. P. 14717–14721.
52. Bang R., Marnell L., Mold C. et al. Analysis of binding sites in human C-reactive protein for Fc γ RI, Fc γ RIIa and C1q by site-directed mutagenesis // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280. P. 25095–25102.
53. Basile A., Sica A., d'Aniello E. et al. Characterization of the promoter for the human long pentraxin PTX3.

- Role of NF- κ B in tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β regulation // *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272. P. 8172–8178.
54. Bhakdi S., Torzewski M., Paprotka K. et al. Possible protective role for C-reactive protein in atherogenesis: complement activation by modified lipoproteins halts before detrimental terminal sequence // *Circulation.* 2004. Vol. 109. P. 1870–1876.
 55. Bharadwaj D., Mold C., Markham E., Du Clos T.W. Serum amyloid P component binds to Fc γ receptors and opsonizes particles for phagocytosis // *J. Immunol.* 2001. Vol. 166. P. 6735–6741.
 56. Bharadwaj D., Stein M.P., Volzer M. et al. The major receptor for C-reactive protein on leukocytes is Fc γ receptor II // *J. Exp. Med.* 1999. Vol. 190. P. 585–590.
 57. Bharadwaj D., Stein M.P., Volzer M. et al. The major receptor for C-reactive protein on leukocytes is Fc γ receptor II // *J. Exp. Med.* 1999. Vol. 190. P. 585–590.
 58. Bickerstaff M.C., Botto M., Hutchinson W.L. et al. Serum amyloid P component controls chromatin degradation and prevents antinuclear autoimmunity // *Nat. Med.* 1999. Vol. 5. P. 694–697.
 59. Bjarnadottir T.K., Fredriksson R., Hoglund P.J. et al. B. The human and mouse repertoire of the adhesion family of G-protein-coupled receptors // *Genomics.* 2004. Vol. 84. P. 23–33.
 60. Bodman-Smith K.B., Gregory R.E., Harrison P.T., Raynes J.G. Fc γ RIIa expression with Fc γ RI results in C-reactive protein- and IgG-mediated phagocytosis // *J. Leukocyte Biol.* 2004. Vol. 75. P. 1029–1035.
 61. Bodman-Smith K.B., Mbuchi M., Culley F.J. et al. C-reactive protein-mediated phagocytosis of *Leishmania donovani* promastigotes does not alter parasite survival or macrophage responses // *Parasite Immunol.* 2002. Vol. 24. P. 447–454.
 62. Bottazzi B., Vouret-Craviari V., Bastone A. et al. Multimer formation and ligand recognition by the long pentraxin PTX3. Similarities and differences with the short pentraxins C-reactive protein and serum amyloid P component // *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272. P. 32817–32823.
 63. Botto M., Hawkins P.N., Bickerstaff M.C. et al. Amyloid deposition is delayed in mice with targeted deletion of the serum amyloid P component gene // *Nat. Med.* 1997. Vol. 3. P. 855–859.
 64. Breviario F., d'Aniello E.M., Golay J. et al. 1992. Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 267. P. 22190–22197.
 65. Butler P.J., Tennent G.A., Pepys M.B. Pentraxin-chromatin interactions: serum amyloid P component specifically displaces H1-type histones and solubilizes native long chromatin // *J. Exp. Med.* 1990. Vol. 172. P. 13–18.
 66. Cha-Molstad H., Agrawal A., Zhang D., Samols D., Kushner I. The Rel family member P50 mediates cytokine-induced C-reactive protein expression by a novel mechanism // *J. Immunol.* 2000. Vol. 165. P. 4592–4597.
 67. Chi M., Tridandapani S., Zhong W. et al. C-reactive protein induces signaling through Fc γ RIIa on HL-60 granulocytes // *J. Immunol.* 2002. Vol. 168. P. 1413–1418.
 68. De Haas C.J., Van der Tol M.E., Van Kessel K.P. et al. A synthetic lipopolysaccharide-binding peptide based on amino acids 27–39. of serum amyloid P component inhibits lipopolysaccharide-induced responses in human blood // *J. Immunol.* 1998. Vol. 161. P. 3607–3615.
 69. Devaraj S., Kumaresan P.R., Jialal I. Effect of C-reactive protein on chemokine expression in human aortic endothelial cells // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2004. Vol. 36. P. 405–410.
 70. Diniz S.N., Nomizo R., Cisalpino P.S. et al. PTX3 function as an opsonin for the dectin-1-dependent internalization of zymosan by macrophages // *J. Leukoc. Biol.* 2004. Vol. 75. P. 649–656.
 71. Dodds D.C., Omeis I.A., Cushman S.J. et al. Neuronal pentraxin receptor, a novel putative integral membrane pentraxin that interacts with neuronal pentraxin 1 and 2 and taipoxin-associated calcium-binding protein 49 // *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272. P. 21488–21494.
 72. Doni A., Peri G., Chieppa M. et al. Production of the soluble pattern recognition receptor PTX3 by myeloid, but not plasmacytoid, dendritic cells // *Eur. J. Immunol.* 2003. Vol. 33. P. 2886–2893.
 73. Doni A., Mantovani G., Porta C. et al. Cell-specific regulation of PTX3 by glucocorticoid hormones in hematopoietic and nonhematopoietic cells // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283. P. 29983–29992.
 74. Doni A., Michela M., Bottazzi B. et al. Regulation of PTX3, a key component of humoral innate immunity in human dendritic cells: stimulation by IL-10 and inhibition by IFN- γ // *J. Leukoc. Biol.* 2006. Vol. 79. P. 797–802.
 75. Du Clos T.W., Mold C. C-reactive protein: an activator of innate immunity and a modulator of adaptive immunity // *Immunol. Res.* 2004. Vol. 30. P. 261–278.
 76. Du Clos T.W., Zlock L.T., Rubin R.L. Analysis of the binding of C-reactive protein to histones and chromatin // *J. Immunol.* 1988. Vol. 141. P. 4266–4270.
 77. Du Clos T.W., Zlock L.T., Hicks P.S., Mold C. Decreased autoantibody levels and enhanced survival of NZB Ч NZW. F1 mice treated with C-reactive protein // *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1994. Vol. 70. P. 22–27.
 78. Emsley J., White H.E., O'Hara B.P., Oliva G. et al. Structure of pentameric human serum amyloid P component // *Nature.* 1994. Vol. 367. P. 338–345.
 79. Familian A., Zwart B., Huisman H.G. et al. Chromatin-independent binding of serum amyloid P component to apoptotic cells // *J. Immunol.* 2001. Vol. 167. P. 647–654.
 80. Gaboriaud C., Juanhuix J., Gruez A. et al. The crystal structure of the globular head of complement protein C1q provides a basis for its versatile recognition properties // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. P. 46974–46982.

81. Garlanda C., Hirsch E., Bozza S. et al. Non-redundant role of the long pentraxin PTX3 in antifungal innate immune response // *Nature*. 2002. Vol. 420. P. 182–186.
82. Gaziano R., Bozza S., Bellocchio S. et al. Combination therapy with pentraxin 3 and antifungals in experimental aspergillosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004. Vol. 48. P. 4414–4421.
83. Gershov D., Kim S., Brot N., Elkon K.B. 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 // *J. Exp. Med.* 2000. Vol. 192. P. 1353–1364.
84. Gewurz H., Zhang X.H., Lint T.F. Structure and function of the pentraxins // *Curr. Opin. Immunol.* 1995. Vol. 7. P. 54–64.
85. Gilges D., Vinit M.A., Callebaut I. et al. Polydom: a secreted protein with pentraxin, complement control protein, epidermal growth factor and von Willebrand factor A domains // *Biochem. J.* 2000. Vol. 352. Pt. 1. P. 49–59.
86. Goodman A.R., Cardozo T., Abagyan R. et al. Long pentraxins: an emerging group of proteins with diverse functions // *Cytokine Growth Factor Rev.* 1996. Vol. 7. P. 191–202.
87. Goodman A.R., Levy D.E., Reis L.F., Vilcek J. Differential regulation of TSG-14 expression in murine fibroblasts and peritoneal macrophages // *J. Leukoc. Biol.* 2000. Vol. 67. P. 387–395.
88. Hind C.R., Collins P.M., Baltz M.L., Pepys M.B. Human serum amyloid P component, a circulating lectin with specificity for the cyclic 4,6-pyruvate acetal of galactose. Interactions with various bacteria // *J. Biochem.* 1985. Vol. 225. P. 107–111.
89. Hind C.R., Collins P.M., Renn D. et al. Binding specificity of serum amyloid P component for the pyruvate acetal of galactose // *J. Exp. Med.* 1984. Vol. 159. P. 1058–1069.
90. Hirschfield G.M., Herbert J., Kahan M.C., Pepys M.B. Human C-reactive protein does not protect against acute lipopolysaccharide challenge in mice // *J. Immunol.* 2003. Vol. 171. P. 6046–6051.
91. Hsu Y.C., Perin M.S. Human neuronal pentraxin II. NPTX2. P. conservation, genomic structure, and chromosomal localization // *Genomics.* 1995. Vol. 28. P. 220–227.
92. Hundt M., Zielinska-Skowronek M., Schmidt R.E. Lack of specific receptors for C-reactive protein on white blood cells // *Eur. J. Immunol.* 2001. Vol. 31. P. 3475–3483.
93. Hurlimann J., Thorbecke G.J., Hochwald G.M. The liver as the site of C-reactive protein formation // *J. Exp. Med.* 1966. Vol. 123. P. 365–378.
94. Hutchinson W.L., Hohenester E., Pepys M.B. Human serum amyloid P component is a single uncomplexed pentamer in whole serum // *Mol. Med.* 2000. Vol. 6. P. 482–493.
95. Inforzato A., Peri G., Doni A. et al. Structure and function of the long pentraxin PTX3 glycosidic moiety: fine-tuning of the interaction with C1q and complement activation // *Biochemistry.* 2006. Vol. 45. P. 11540–11551.
96. Inforzato A., Rievieccio V., Morreale A.P. et al. Structural characterization of PTX3 disulfide bond network and its multimeric status in cumulus matrix organization // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283. P. 10147–10161.
97. Introna M., Alles V.V., Castellano M. et al. Cloning of mouse ptx3, a new member of the pentraxin gene family expressed at extrahepatic sites // *Blood.* 1996. Vol. 87. P. 1862–1872.
98. Jaillon S., Peri G., Delneste Y. et al. The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps // *J. Exp. Med.* 2007. Vol. 204. P. 793–804.
99. Jewell W.S., Marnell L.L., Rokeach L.A., T Du Clos W. C-reactive protein. CRP. binding to the Sm-D protein of snRNPS. Identification of a short polypeptide binding region // *Mol. Immunol.* 1993. Vol. 30. P. 701–708.
100. Jiang H., Robey F.A., Gewurz H. Localization of sites through which C-reactive protein binds and activates complement to residues 14–26 and 76–92 of the human C1qA chain // *J. Exp. Med.* 1992. Vol. 175. P. 1373–1379.
101. Kim S.J., Gershov D., Ma X. et al. Opsonization of apoptotic cells and its effect on macrophage and T cell immune responses // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003. Vol. 987. P. 68–78.
102. Kirkpatrick L.L., Matzuk M.M., Dodds D.C., Perin M.S. Biochemical interactions of the neuronal pentraxins. Neuronal pentraxin. NP. receptor binds to taipoxin and taipoxin-associated calcium-binding protein 49 via NP1 and NP2 // *J. Biol. Chem.* 2000. Vol. 275. P. 17786–17792.
103. Klouche M., Peri G., Knabbe C. et al. Modified atherogenic lipoproteins induce expression of pentraxin-3 by human vascular smooth muscle cells // *Atherosclerosis.* 2004. Vol. 175. P. 221–228.
104. Klouche M., Peri G., Knabbe C. et al. Modified atherogenic lipoproteins induce expression of pentraxin-3 by human vascular smooth muscle cells // *Atherosclerosis.* 2004. Vol. 175. P. 221–228.
105. Kretschmar D., Hasan G., Sharma S. et al. The swiss cheese mutant causes glial hyperwrapping and brain degeneration in *Drosophila* // *J. Neurosci.* 1997. Vol. 17. P. 7425–7432.
106. Lee G.W., Goodman A.R., Lee T.H., Vilcek J. Relationship of TSG-14 protein to the pentraxin family of major acute phase proteins // *J. Immunol.* 1994. Vol. 153. P. 3700–3707.
107. Lee G.W., Lee T.H., Vilcek J. TSG-14, a tumor necrosis factor- and IL-1-inducible protein, is a novel member of the pentaxin family of acute phase proteins // *J. Immunol.* 1993. Vol. 150. P. 1804–1812.

108. Li S.-P., Liu T.-Y., Goldman N.D. cis-Acting elements responsible for interleukin-6 inducible C-reactive protein expression // *J. Biol. Chem.* 1990. Vol. 265. P. 4136–4142.
109. Li S.P., Goldman N.D. Regulation of human C-reactive protein gene expression by two synergistic IL-6 responsive elements // *Biochemistry.* 1996. Vol. 35. P. 9060–9068.
110. Li Y.P., Mold C., Du Clos T.W. Sublytic complement attack exposes C-reactive protein binding sites on cell membranes // *J. Immunol.* 1994. Vol. 152. P. 2995–3005.
111. Loveless R.W., Floyd-O'Sullivan G., Raynes J.G. et al. Human serum amyloid P is a multispecific adhesive protein whose ligands include 6-phosphorylated mannose and the 3-sulphated saccharides galactose, N-acetylgalactosamine and glucuronic acid // *EMBO J.* 1992. Vol. 11. P. 813–819.
112. Lysenko E., Richards J.C., Cox A.D. et al. The position of phosphorylcholine on the lipopolysaccharide of *Haemophilus influenzae* affects binding and sensitivity to C-reactive protein-mediated killing // *Mol. Microbiol.* 2000. Vol. 35. P. 234–245.
113. Mackiewicz A., Speroff T., Ganapathi M.K., Kushner I. Effects of cytokine combinations on acute phase protein production in two human hepatoma cell lines // *J. Immunol.* 1991. Vol. 146. P. 3032–3037.
114. Manolov D.E., Rocker C., Hombach V. et al. Ultra-sensitive confocal fluorescence microscopy of C-reactive protein interacting with FcγRIIa // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24. P. 2372–2377.
115. Mantovani A., Sozzani S., Locati M. et al. Macrophage polarization. P. tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes // *Trends Immunol.* 2002. Vol. 23. P. 549–555.
116. Mantovani A., Garlanda C., Doni A., Bottazzi B. Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3 // *J. Clin. Immunol.* 2008. Vol. 28. P. 1–13.
117. Milner C.M., Day A.J. TSG-6. P. a multifunctional protein associated with inflammation // *J. Cell Sci.* 2003. Vol. 116. P. 1863–1873.
118. 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. Autoimmunol.* 2002. Vol. 19. P. 147–154.
119. Mold C., Gresham H.D., Du Clos T.W. Serum amyloid P component and C-reactive protein mediate phagocytosis through murine Fcγ Rs // *J. Immunol.* 2001. Vol. 166. P. 1200–1205.
120. Mold C., Rodriguez W., Rodic-Polic B., Du Clos T.W. C-reactive protein mediates protection from lipopolysaccharide through interactions with Fcγ R // *J. Immunol.* 2002. Vol. 169. P. 7019–7025.
121. Mold C., Gewurz H., Du Clos T.W. Regulation of complement activation by C-reactive protein // *Immunopharmacology.* 1999. Vol. 42. P. 23–30.
122. Mold C., Gresham H.D., Du Clos T.W. Serum amyloid P component and C-reactive protein mediate phagocytosis through murine FcγRs // *J. Immunol.* 2001. Vol. 166. P. 1200–1205.
123. Mold C., Nakayama S., Holzer T.J. et al. C-reactive protein is protective against *Streptococcus pneumoniae* infection in mice // *J. Exp. Med.* 1981. Vol. 154. P. 1703–1708.
124. Mold C., Rodic-Polic B., Du Clos T.W. Protection from *Streptococcus pneumoniae* infection by C-reactive protein and natural antibody requires complement but not Fcγ receptors // *J. Immunol.* 2002. Vol. 168. P. 6375–6381.
125. Mold C., Rodriguez W., Rodic-Polic B., Du Clos T.W. C-reactive protein mediates protection from lipopolysaccharide through interactions with FcγR // *J. Immunol.* 2002. Vol. 169. P. 7019–7025.
126. Muller B., Peri G., Doni A. et al. Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients // *Crit. Care Med.* 2001. Vol. 29. P. 1404–1407.
127. Narkates A.J., Volanakis J.E. C-reactive protein binding specificities: artificial and natural phospholipid bilayers // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1982. Vol. 389. P. 172–181.
128. Nauta A.J., Bottazzi B., Mantovani A. et al. Biochemical and functional characterization of the interaction between pentraxin 3 and C1q // *Eur. J. Immunol.* 2003. Vol. 33. P. 465–473.
129. Nauta A.J., Daha M.R., van Kooten C., Roos A. Recognition and clearance of apoptotic cells. P. a role for complement and pentraxins // *Trends Immunol.* 2003. Vol. 24. P. 148–154.
130. Nauta A.J., de Haij S., Bottazzi B. et al. Human renal epithelial cells produce the long pentraxin PTX3 // *Kidney Int.* 2005. Vol. 67. P. 543–553.
131. Ng P.M., Z Jin., Tan S.S. et al. C-reactive protein: a predominant LPS-binding acute phase protein responsive to *Pseudomonas* infection // *J. Endotoxin Res.* 2004. Vol. 10. P. 163–174.
132. Nijmeijer R., Lagrand W.K., Lubbers Y. et al. C-reactive protein activates complement in infarcted human myocardium // *Am. J. Pathol.* Vol. 163. 2003. P. 269–275.
133. Noursadeghi M., Bickerstaff M.C., Gallimore J.R. et al. Role of serum amyloid P component in bacterial infection: protection of the host or protection of the pathogen // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000. Vol. 97. P. 14584–14589.
134. Omeis I.A., Hsu Y.C., Perin M.S. Mouse and human neuronal pentraxin I. NPTX1: conservation, genomic structure, and chromosomal localization // *Genomics.* 1996. Vol. 36. P. 543–545.
135. Pepys M.B., Butler P.J. Serum amyloid P component is the major calcium-dependent specific DNA binding protein of the serum // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1987. Vol. 148. P. 308–313.
136. Pepys M.B., Herbert J., Hutchinson W.L. et al. Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis // *Nature.* 2002. Vol. 417. P. 254–259.

137. Pepys M.B., Hirschfield G.M. C-reactive protein: a critical update // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 111. P. 1805–1812.
138. Pepys M.B., Rademacher T.W., Amatayakul-Chantler S. et al. Human serum amyloid P component is an invariant constituent of amyloid deposits and has a uniquely homogeneous glycostructure // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. Vol. 91. P. 5602–5606.
139. Peri G., Introna M., Corradi D. et al. PTX3, a prototypic long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in man // *Circulation* 2000. Vol. 102. P. 636–641.
140. Perrier P., Martinez F.O., Locati M. et al. Distinct transcriptional programs activated by interleukin-10 with or without lipopolysaccharide in dendritic cells: induction of the B cell-activating chemokine, CXC chemokine ligand 13 // *J. Immunol.* 2004. Vol. 172. P. 7031–7042.
141. Polentarutti N., Bottazzi B., Di Santo E. et al. Inducible expression of the long pentraxin PTX3 in the central nervous system // *J. Neuroimmunol.* 2000. Vol. 106. P. 87–94.
142. Polentarutti N., Picardi G., Basile A. et al. Interferon- γ inhibits expression of the long pentraxin PTX3 in human monocytes // *Eur. J. Immunol.* 1998. Vol. 28. P. 496–501.
143. Ramji D.P., Vitelli A., Tronche F., Cortese R., Ciliberto G. 1993. The two C/EBP isoforms, IL-6DBP/NF-IL6 and C/EBP δ /NF-IL6 β , are induced by IL-6 to promote acute phase gene transcription via different mechanisms // *Nucleic Acids Res.* Vol. 21. P. 289–294.
144. Ravizza T., Moneta D., Bottazzi B. et al. Dynamic induction of the long pentraxin PTX3 in the CNS after limbic seizures: evidence for a protective role in seizure-induced neurodegeneration // *Neuroscience.* 2001. Vol. 105. P. 43–53.
145. Reid M.S., Blobel C.P. Apexin, an acrosomal pentaxin // *J. Biol. Chem.* 1994. Vol. 269. P. 32615–32620.
146. Ridker P.M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention // *Circulation.* 2003. Vol. 107. P. 363–369.
147. Robey F.A., Liu T.Y. Limulin: a C-reactive protein from *Limulus polyphemus* // *J. Biol. Chem.* 1981. Vol. 256. P. 969–975.
148. Rolph M.S., Zimmer S., Bottazzi B. et al. Production of the long pentraxin PTX3 in advanced atherosclerotic plaques // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002. Vol. 22. P. E10–E18.
149. Rovere P., Peri G., Fazzini F. et al. The long pentraxin PTX3 binds to apoptotic cells and regulates their clearance by antigen-presenting dendritic cells // *Blood.* 2000. Vol. 96. P. 4300–4306.
150. Rubio N., Sharp P.M., Rits M. et al. Structure, expression, and evolution of guinea pig serum amyloid P component and C-reactive protein // *J. Biochem.* 1993. Vol. 113. P. 277–284.
151. Rusnati M., Camozzi M., Moroni E. et al. Selective recognition of fibroblast growth factor-2 by the long pentraxin PTX3 inhibits angiogenesis // *Blood.* 2004. Vol. 104. P. 92–99.
152. Russell A.I., Cunninghame Graham D.S., Shepherd C. et al. Polymorphism at the C-reactive protein locus influences gene expression and predisposes to systemic lupus erythematosus // *Hum. Mol. Genet.* Vol. 13. 2004. P. 137–147.
153. Saeland E., van Royen A., Hendriksen K. et al. Human C-reactive protein does not bind to Fc γ RIIIa on phagocytic cells // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 107. P. 641–643.
154. Salustri A., Garlanda C., Hirsch E. et al. PTX3 plays a key role in the organization of the cumulus oophorus extracellular matrix and in in vivo fertilization // *Development.* 2004. Vol. 131. P. 1577–1586.
155. Schwartz Y.B., Boykova T., Belyaeva E.S. et al. Molecular characterization of the singed wings locus of *Drosophila melanogaster* // *BMC Genet.* 2004. Vol. 5. P. 15.
156. Seery L.T., Schoenberg D.R., Barbaux S. et al. Identification of a novel member of the pentraxin family in *Xenopus laevis* // *Proc. Biol. Sci.* 1993. Vol. 253. P. 263–270.
157. Shrive A.K., Cheetham G.M., Holden D. et al. Three dimensional structure of human C-reactive protein // *Nat. Struct. Biol.* 1996. Vol. 3. P. 346–354.
158. Shrive A.K., Metcalfe A.M., Cartwright J.R., Greenhough T.J. C-reactive protein and SAP-like pentraxin are both present in *Limulus polyphemus* haemolymph: crystal structure of *Limulus* SAP // *J. Mol. Biol.* 1999. Vol. 290. P. 997–1008.
159. Shrive A.K., Cheetham G.M., Holden D. et al. Three dimensional structure of human C-reactive protein // *Nat. Struct. Biol.* 1996. Vol. 3. P. 346–354.
160. Srinivasan N., White H. E., Emsley J. et al. Comparative analyses of pentraxins: implications for protomer assembly and ligand binding // *Structure.* 1994. Vol. 2. P. 1017–1027.
161. Stein M.P., Edberg J.C., Kimberly R.P. et al. C-reactive protein binding to Fc γ RIIIa on human monocytes and neutrophils is allele-specific // *J. Clin. Invest.* 2000. Vol. 105. P. 369–376.
162. Swanson J.A., Hoppe A.D. The coordination of signaling during Fc receptor-mediated phagocytosis // *J. Leuk. Biol.* 2004. Vol. 76. P. 1093–1103.
163. Szalai A.J. The antimicrobial activity of C-reactive protein // *Microbes Infect.* 2002. Vol. 4. P. 201–205.
164. Szalai A.J., Alarcon G.S., Calvo-Alen J. et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US Cohort. LUMINA. : XXX. Association between C-reactive protein. CRP. gene polymorphisms and vascular events // *Rheumatology. Oxford.* 2005. Vol. 44. P. 864–868.
165. Szalai A.J., Briles D.E., Volanakis E. Human C-reactive protein is protective against fatal *Streptococcus pneumoniae* infection in transgenic mice // *J. Immunol.* 1995. Vol. 155. P. 2557–2563.
166. Szalai A.J., Nataf S., Hu X.Z., Barnum S.R. Experimental allergic encephalomyelitis is inhibited in trans-

- genic mice expressing human C-reactive protein // *J. Immunol.* 2002. Vol. 168. P. 5792–5797.
167. Szalai A.J., VanCott J.L., McGhee J.R. et al. Human C-reactive protein is protective against fatal *Salmonella enterica* serovar typhimurium infection in transgenic mice // *Infect. Immunol.* 2000. Vol. 68. P. 5652–5656.
 168. Szalai A.J., Wu J., Lange E.M., McCrory M.A. et al. Single-nucleotide polymorphisms in the C-reactive protein. CRP. gene promoter that affect transcription factor binding, alter transcriptional activity, and associate with differences in baseline serum CRP level // *J. Mol. Med.* 2005. Vol. 83. P. 440–447.
 169. Szalai A.J., Weaver C.T., McCrory M.A. et al. Delayed lupus onset in NZB Ч NZW. F1 mice expressing a human C-reactive protein transgene // *Arthritis Rheum.* 2003. Vol. 48. P. 1602–1611.
 170. Tebo J.M., Mortensen R.F. Characterization and isolation of a C-reactive protein receptor from the human monocytic cell line U-937 // *J. Immunol.* 1990. Vol. 144. P. 231–238.
 171. Tennent G.A., Lovat L.B., Pepys M.B. Serum amyloid P component prevents proteolysis of the amyloid fibrils of Alzheimer disease and systemic amyloidosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995. Vol. 92. P. 4299–4303.
 172. Tilg H., Vannier E., Vachino G., Dinarello C.A. et al. Antiinflammatory properties of hepatic acute phase proteins: preferential induction of Interleukin 1. IL-1 receptor antagonist over IL-1b synthesis by human peripheral blood mononuclear cells // *J. Exp. Med.* 1993. Vol. 178. P. 1629–1636.
 173. Tillett W.S., Francis T.J. Serological reactions in pneumonia with a non protein somatic fraction of pneumococcus // *J. Exp. Med.* 1930. Vol. 52. P. 561–585.
 174. Toniatti C., Demartis A., Monaci P. et al. Synergistic transactivation of the human C-reactive protein promoter by transcription factor HNF-1 binding at two distinct sites // *EMBO J.* 1990. Vol. 9. P. 4467–4475.
 175. Tsui C.C., Copeland N.G., Gilbert D.J. et al. Narp, a novel member of the pentraxin family, promotes neurite outgrowth and is dynamically regulated by neuronal activity // *J. Neurosci.* 1996. Vol. 16. P. 2463–2478.
 176. Varani S., Elvin J.A., Yan C.N. et al. Knockout of pentraxin 3, a downstream target of growth differentiation factor-9, causes female subfertility // *Mol. Endocrinol.* 2002. Vol. 16. P. 1154–1167.
 177. Volanakis J.E., Kaplan M.H. Specificity of C-reactive protein for choline phosphate residues of pneumococcal C-polysaccharide // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1971. Vol. 136. P. 612–614.
 178. Vouret-Craviari V., Matteucci C., Peri G. et al. Expression of a long pentraxin, PTX3, by monocytes exposed to the mycobacterial cell wall component lipoarabinomannan // *Infect. Immunol.* 1997. Vol. 65. P. 1345–1350.
 179. Wang Q., Zhu X., Xu Q. et al. Effect of C-reactive protein on gene expression in vascular endothelial cells // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005. Vol. 288. P. 1539–1545.
 180. Weiser J.N., Pan J. Adaptation of *Haemophilus influenzae* to acquired and innate immunity based on phase variation of lipopolysaccharide // *Mol. Microbiol.* 1998. Vol. 30. P. 767–775.
 181. Weiser J.N., Pan N., McGowan K.L. et al. Phosphorylcholine on the lipopolysaccharide of *Haemophilus influenzae* contributes to persistence in the respiratory tract and sensitivity to serum killing mediated by C-reactive protein // *J. Exp. Med.* 1998. Vol. 187. P. 631–640.
 182. Williams T.N., Zhang C.X., Game B.A. et al. C-reactive protein stimulates MMP-1 expression in U937 histocytes through FcγRII and extracellular signal-regulated kinase pathway: an implication of CRP involvement in plaque destabilization // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24. P. 61–66.
 183. Wisniewski H.G., Vilcek J. Cytokine-induced gene expression at the crossroads of innate immunity, inflammation and fertility: TSG-6 and PTX3/TSG-14 // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004. Vol. 15. P. 129–146.
 184. Wolbink G.J., Brouwer M.V., Buysmann S. et al. CRP-mediated activation of complement in vivo // *J. Immunol.* 1996. Vol. 157. P. 473–479.
 185. Xia D., Samols D. Transgenic mice expressing rabbit C-reactive protein are resistant to endotoxemia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997. Vol. 94. P. 2575–2580.
 186. Xu D.S., Hopf C., Reddy R. et al. Narp and NP1 form heterocomplexes that function in developmental and activity-dependent synaptic plasticity // *Neuron.* 2003. Vol. 39. P. 513–528.
 187. Ying S.C., Gewurz A.T., Jiang H., Gewurz H. Human serum amyloid P component oligomers bind and activate the classical complement pathway via residues 14–26 and 76–92 of the A chain collagenlike region of C1q // *J. Immunol.* 1993. Vol. 150. P. 169–176.
 188. Yother J., Volanakis J.E., Briles D.E. Human C-reactive protein is protective against fatal *Streptococcus pneumoniae* infection in mice // *J. Immunol.* 1982. Vol. 128. P. 2374–2376.
 189. Zahedi K. Characterization of the binding of serum amyloid P to laminin // *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272. P. 2143–2148.
 190. Zhang D., Jiang S.L., Rzewnicki D., Samols D., Kushner I. The effect of interleukin-1 on C-reactive protein expression in Hep3B cells is exerted at the transcriptional level // *Biochem. J.* 1995. Vol. 310. Pt. 1. P. 143–148.
 191. Zhang D., Sun M., Samols D., Kushner I. STAT3 participates in transcriptional activation of the C-reactive protein gene by interleukin-6 // *J. Biol. Chem.* 1996. Vol. 271. P. 9503–9509.
 192. Zhong S., Zen Q., Tebo J. et al. Effect of human C-reactive protein on chemokine and chemotactic factor-induced neutrophil chemotaxis and signaling // *J. Immunol.* Vol. 161. 1998. P. 2533–2540.