

# ПЕНТРАКСИНЫ В ПРОЦЕССАХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ

Назаров П.Г., Полевщиков А.В., Галкина Е.В., Бутюгов А.А., Исаков Д.В.

*Институт экспериментальной медицины РАМН,  
Санкт-Петербург*

40 лет назад, в 1958 году, вышла в свет работа В.И. Иоффе и Л.М. Хай [18], ознаменовавшая новый взгляд на механизмы регуляции острой фазы воспаления и иммуногенеза. Исследование, проведенное на кроликах, показало, что иммунная реакция и реакция острой фазы воспаления (которую оценивали по появлению в крови С-реактивного белка) взаимосвязаны лишь в том случае, когда обе вызваны антигенными раздражителями, но могут протекать независимо друг от друга, если индуктором острой фазы является неиммуногенное вещество. С современных позиций это означает, что системный острофазовый ответ может быть запущен двумя независимыми путями, один из которых связан с иммуногенезом, другой нет. Позже к этому выводу пришли и другие исследователи [111].

В этой работе [18] был затронут еще один важный вопрос биологии СРБ – о наличии у СРБ полиморфизма, подобного идиотипическому полиморфизму антител. Вызывают ли разные острофазовые индукторы образование антигенно различающихся С-реактивных белков, т. е. свойственно ли этому белку антигенное (идиотипическое) разнообразие? Исследование дало четкий ответ: СРБ не обладает таким полиморфизмом. Острофазовую реакцию инду-

цировали у кроликов тремя способами: стрептококковой инфекцией, введением коклюшной вакцины или воспроизведением феномена Шварцмана. Острофазовыми сыворотками кроликов иммунизировали крыс. Проверка крысиных сывороток показала, что каждая из них реагировала не только с гомологичным антигеном (т. е. сывороткой, применявшейся для иммунизации), но и с сыворотками любых других кроликов, в которых содержался СРБ. Истощение крысиных антисывороток кроличьими острофазовыми сыворотками подтвердило антигенную идентичность СРБ: всякая крысиная иммунсыворотка против СРБ истощалась любой кроличьей острофазовой сывороткой [18]. В настоящее время отсутствие гетерогенности (вариабельности, идиотипического разнообразия) у СРБ подтверждено секвенационными данными и данными о структуре гена этого белка.

Спустя 25 лет изучение свойств С-реактивного белка было возобновлено в лаборатории общей иммунологии отдела иммунологии ИЭМ. Ниже изложены результаты исследований, проводимых в этом направлении в течение последних 15 лет.

## Современные представления о С-реактивном белке и семействе пентраксинов

С-реактивный белок относится к семейству пентраксинов-лектинов животного происхождения, молекулы которых гомологичны и имеют форму одиночных или двойных циклических пентамеров. СРБ (главный представитель семейства) состоит из пяти нековалентно соединенных идентичных субъединиц с мол. массой 21,5 кДа [124]. В семейство входят также: сывороточный амилоид Р (SAP), белок РТХЗ, синтезируемый эндотелиальными клетками, макрофагами и лейкоцитами и считающийся местным

### Адрес для переписки:

Назаров Петр Григорьевич –  
д. м. н., профессор, руководитель лаборатории  
общей иммунологии Отдела иммунологии НИИ  
экспериментальной медицины РАМН,  
197376, Санкт-Петербург, ул. академика Павлова, 12,  
НИИ экспериментальной медицины РАМН,  
отдел иммунологии.  
Тел.: (812) 234-16-69  
Факс: (812) 234-94-89  
e-mail: pnazarov@PN4093.spb.edu

регулятором реакций неспецифической резистентности в тканях [113], сывороточный острофазовый белок TSG-14 [115], нейрональный пентраксин (NP) — белок нейронов мозжечка, гиппокампа и коры мозга, связывающий нейротоксин (тайпоксин) змеиного яда [122], белок Narp (neuronal activity-regulated pentraxin) [126], апексин — акросомальный белок сперматозоидов [118], женский белок хомячков (FP) [125], пентраксин XL-PXN1 из *Xenopus laevis* [123]. Столпами семейства остаются СРБ и SAP, открытые первыми. Синтезируются СРБ и SAP, в основном, печенью под влиянием IL-1 и IL-6.

Во время воспаления СРБ циркулирует обычно в форме пентамера, но при некоторых патологических состояниях (ревматоидный артрит, отравление тяжелыми металлами) встречается и в виде свободных мономеров [110].

Эволюционно древние молекулы пентраксинов относят к факторам неспецифической защиты. Одной из основных функций пентраксинов в организме считают удаление некоторых микроорганизмов и клеточного детрита. Мажорными лигандами СРБ являются фосфорилхолин (ФХ) и ФХ-содержащие вещества (С-полисахарид клеточной стенки пневмококков, липопроотеины низкой и очень низкой плотности), а также поликатионы и полианионы, галактаны, нуклеопротеины. SAP связывает агарозу, зимозан и С4b-связывающий белок. Общим лигандом СРБ и SAP является фибронектин, один из основных компонентов внеклеточного вещества соединительной ткани [121].

Благодаря сродству к фосфолипидам мембран, пентраксины участвуют в элиминации поврежденных клеток организма и считаются молекулами-мусорщиками. Они похожи на антитела, т. к. их лектиновая активность сопровождается активацией комплемента. СРБ имеет идиотип, сходный с идиотипом моноклональных антител к ФХ [128]; подобно таким антителам, он специфически регулирует иммунный ответ на ФХ-содержащие антигены [117].

В острой фазе воспаления концентрация пентраксинов в крови быстро возрастает от 2 – 4 раз (SAP) до 100-1000 раз (СРБ). При хроническом воспалении пентраксины откладываются в стенках сосудов и амилоидных депозитах, обнаруживаются в составе циркулирующих иммунных комплексов [114, 120].

Пентраксины участвуют в регуляции воспалительных реакций. СРБ, SAP и другие белки семейства влияют на функциональную активность лейкоцитов разных типов. Описаны высокоаффинные рецепторы для СРБ и SAP на моноцитах и нейтрофилах. СРБ стимулирует туморицидность макрофагов, а его мембранная форма экспрессируется НК-клетками и имеет непосредственное отношение к их цитотоксической функции [129].

## Новые данные о роли пентраксинов в регуляции функциональной активности лейкоцитов

Изучение функций СРБ и SAP, проведенное нами, выявило ряд новых фактов, освещающих роль этих острофазовых белков в неспецифической резистентности. По нашим данным, спектр их цитотропной активности весьма широк и касается многих типов клеток, участвующих как в ранних реакциях защиты (нейтрофилы, моноциты), так и в более поздних событиях, определяющих собственно иммунный ответ (лимфоциты) (табл. 1).

*Нейтрофилы и моноциты.* Для нейтрофилов и моноцитов СРБ и SAP являются активаторами многих процессов: синтеза РНК и белка, синтеза и секреции цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ ). Оба белка — хемоаттрактанты. В то же время влияние СРБ на адгезию этих клеток и продукцию ими супероксид-аниона (табл. 2) [13, 14, 43, 49, 57] может быть определено как модуляция: исходно высокую адгезию и высокий кислородный метаболизм клеток СРБ снижает, исходно низкие показатели, наоборот, стимулирует [13].

*Лимфоциты.* На лимфоциты СРБ оказывает митогенное действие, в основе которого лежит взаимодействие пентраксина по крайней мере с двумя типами мембранных структур: 1)  $\alpha$ -цепью рецептора IL-2 [41, 59, 64, 65, 67] и 2) ФХ-содержащими фосфолипидами [48, 66]. Углевод-связывающие сайты СРБ непричастны к митогенной активности [69, 76]. Возможно, СРБ способен к контакту и с другими цепями рецептора IL-2 ( $\beta$  и  $\gamma$ ). Их экспрессию он мог бы активировать, взаимодействуя с ФХ-содержащими структурами мембраны. Вещества, богатые ФХ (С-полисахарид, липопроотеины низкой и очень низкой плотности, свободный ФХ), действительно отменяют пролиферацию, вызванную СРБ [48, 69]. Митогенен только пентамерный СРБ, мономеры не только немитогенны, но конкурируют с пентамером и избирательно отменяют пролиферативный ответ лимфоцитов на пентамерный СРБ (и на IL-2), но не на ФГА или Кон А [41, 69].

В покоящихся лимфоцитах высокие концентрации СРБ (100 мкг/мл) активируют, а в стимулированных ФГА — подавляют синтез и секрецию IL-4 [77]. СРБ не активирует в лимфоцитах синтез IL-2 и IFN $\alpha$ , но подавляет синтез этих цитокинов в клетках, стимулированных митогеном [77].

В отличие от СРБ, его структурный гомолог SAP не обладает митогенной активностью. Однако, подобно СРБ, ингибирует в активированных лимфоцитах синтез и секрецию IL-2 и IFN $\alpha$  [77].

*Фосфолипазы A2 и C.* Одновременно с другими авторами [116, 127] мы нашли, что СРБ является ингибитором фосфолипазы [5]. Инкубация СРБ с очищенной фосфолипазой C из *Clostridium perfringens* и

Таблица 1. ВЛИЯНИЕ СРБ НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

Тип клеток и вид иммунологической активности	Влияние СРБ	Ссылки
<b>Нейтрофилы:</b>		
эндоцитоз частиц красителя	не влияет	90, 76, 77
фагоцитоз Е, ЕА, ЕАС	не влияет	77
адгезия к пластику	стимулирует	17, 76, 77, 100
адгезия к фибронектину	не влияет	12, 15, 17
адгезия к эндотелиальным клеткам	не влияет	12
адгезия к фибробластам линии L929	не влияет	77
миграция по пластику	повышает	12, 17, 96, 79, 76, 77
миграция по фибронектину	повышает	12, 15, 17
экспрессия рецепторов фибронектина	снижает	12
экспрессия CD11b	не влияет	12, 17
экспрессия CD18	повышает	12, 17
экспрессия рецепторов IL-8, тип I	снижает	12, 17
продукция супероксид-аниона	модулирует (повышает при низком уровне спонтанной продукции; снижает при высоком)	63, 23, 84, 103, 81, 104, 80, 85, 77
содержание катионных белков в лизосомах	снижает	77
активность миелопероксидазы	не влияет	76, 77, 84, 100,
синтез РНК	снижает	85, 99
выход цитокинов:		
IL-1 $\beta$	повышает	77
IL-6	повышает	77
IL-8	повышает	12, 16
TNF $\alpha$	повышает	77
IFN $\alpha$	снижает	77
<b>Моноциты:</b>		
эндоцитоз частиц красителя	повышает	77
фагоцитоз Е, ЕА, ЕАС	не влияет	77
адгезия к пластику	повышает	76
миграция	повышает	76
продукция супероксид-аниона	повышает	77, 81, 105
активность экто-5'-нуклеотидазы	снижает (конкуренция за субстрат – 5'-АМФ)	74
продукция цитокинов: IL-1 $\beta$	повышает <sup>спонт</sup> повышает <sup>ФГА</sup>	77
IL-6	повышает <sup>спонт</sup> повышает <sup>ФГА</sup>	77
TNF $\alpha$	повышает <sup>спонт</sup> снижает <sup>ФГА</sup>	77
<b>Лимфоциты:</b>		
синтез ДНК (без других митогенов)	индуцирует	68, 66, 48, 69, 93, 76, 77, 70
пролиферативный ответ на ФГА	не влияет	93, 76, 77

Продолжение таблицы 1

Тип клеток и вид иммунологической активности	Влияние СРБ	Ссылки
пролиферативный ответ на Кон А	не влияет	93, 76
пролиферативный ответ на митоген лаконоса	не влияет	77
активация супрессорной активности	повышает	707
активность естественных киллеров	не влияет	77
продукция цитокинов мононуклеарами: IL-1 $\beta$	повышает <sup>ИНТ</sup> ; повышает <sup>АКТ</sup>	97, 101, 76, 77
IL-2	не влияет <sup>ИНТ</sup> ; понижает <sup>ФГА</sup>	101, 77
IL-4	повышает <sup>ИНТ</sup> ; не влияет <sup>ФГА</sup> снижает <sup>РWM</sup>	101, 77
IL-6	повышает <sup>ИНТ</sup> ; повышает <sup>АКТ</sup>	101, 77
IFN $\alpha$	не влияет <sup>ИНТ</sup> ; не влияет <sup>РWM</sup> снижает <sup>ФГА</sup>	101, 109, 77
TNF $\alpha$	повышает <sup>ИНТ</sup> ; снижает <sup>АКТ</sup>	101, 77
<b>Влияние СРБ на иммунологические функции <i>in vivo</i>:</b>		
Иммунный ответ мышей на эритроциты барана: уровень IgM-антител	слабо повышает	77, 95, 78
уровень IgG-антител	не влияет	77, 95, 78
количество IgM-АОК	слабо повышает	77, 95, 78
количество IgG-АОК	не влияет	77, 95, 78
Иммунный ответ на <i>Leishmania major</i> : интенсивность местной реакции		
у мышей BALB/c (ответ Тх2-типа)	повышает	19-22
интенсивность местной реакции		
у мышей С57Bl/6 (ответ Тх1-типа)	не влияет	19-22

фосфолипазой А2 из яда *Apis mellifera* снижала гемолитическую активность обоих ферментов. В отличие от [116], мы не нашли признаков блокирования активного центра ферментов; кинетика реакции указывала на конкуренцию СРБ за субстрат [50]. К тому же, субстраты фосфолипаз — фосфатидилхолин клеточных мембран и лизолецитин — давно известны как лиганды СРБ. Учитывая значение клеточных фосфолипаз в образовании вторичных мессенджеров и проведении сигналов в клетку, изучение роли СРБ в регуляции активности фосфолипаз представляется перспективным.

**Апоптоз.** СРБ ингибирует пролиферацию фибробластов линии L929 и вызывает фрагментацию их ДНК [55, 56]. Фрагментация ДНК считается одним из признаков гибели клеток путем апоптоза. Способ-

ность СРБ индуцировать апоптоз указывает на то, что этот пентраксин принимает участие не только в клиренсе гибнущих клеток, но, вероятно, и в процессах гомеостатического контроля. Механизм индукции апоптоза не изучен.

**Сравнение свойств нативного пентамерного СРБ и его свободных субъединиц.** Сравнительное изучение цитотропных свойств пентамерного СРБ и его мономерных субъединиц показало, что из 13 изученных видов активности СРБ совпадение свойств пентамера СРБ и мономеров найдено в 10. Расхождение обнаружено в трех случаях и касалось:

1) влияния на активность миелопероксидазы нейтрофилов (пентамер СРБ не оказывал влияния на фермент, мономеры СРБ ингибировали его; механизм действия мономеров не изучен) [77, 76, 84, 100],

2) влияния на пролиферацию лимфоцитов (пентамер митогенен, мономеры — нет) [48, 66, 67, 68, 69, 70, 76, 93] и

3) влияния на пролиферацию фибробластов L929 (пентамер ингибировал пролиферацию и вызывал фрагментацию ДНК, мономеры — нет) [4, 55]. Различия в биологической активности между пентамером СРБ и его мономерами связаны, вероятно, с особенностями их третичной и четвертичной структуры и условиями контакта с мембранными структурами клеток.

Приведенные выше данные об иммуноцитотропных свойствах пентраксинов достаточно показывают, что пентраксины тесно интегрированы в неспецифическую резистентность и в систему иммунорегуляции и принимают участие в ее ключевых событиях.

### Участие пентраксинов в антиген-специфической регуляции иммуногенеза

Как сказано выше, СРБ может выступать и в качестве антиген-специфического регулятора иммуногенеза в тех случаях, когда иммунный ответ направлен на вещества, являющиеся его лигандами. Это показано для ФХ-содержащего антигена [117]. При введении СРБ мышам, зараженным *Streptococcus pneumoniae*, СРБ защищал их от гибели (связываясь с богатой ФХ клеточной стенкой микробов, лизируя их с помощью комплемента и ускоряя клиренс возбудителя) и тем самым снижал потребность в выработке протективных антител к ФХ. При поступлении в организм антигена, являющегося лигандом СРБ, пентраксин ведет себя подобно готовому антителу; механизм его антиген-специфического иммунорегуляторного эффекта, по-видимому, сходен с механизмом действия пассивно введенных антител к данному антигену.

Вводя животным очищенный СРБ, мы обнаружили появление антител не только к СРБ, но и к липопротеины (ЛП) низкой и очень низкой плотности, а также антиидиотипических антител, реагирующих с кроличьими анти-ЛП антисыворотками [60, 61, 75, 62]. Антител к другим антигенам (эритроцитам, иммуноглобулинам, альбумину) не было. Проверка СРБ позволила исключить роль примеси липопротеинов в этом эффекте. Было установлено, что СРБ реагирует с кроличьей антиидиотипической сывороткой, полученной против антител к ЛП [62, 75].

Полученные данные привели к следующему предположению. СРБ имитирует иммуногенные свойства ЛП вследствие того, что является ЛП-связывающим белком и несет идиотип, делающий его похожим на антитела к ЛП. Этот идиотип распознается клоном

иммунокомпетентных клеток, которые имеют соответствующие антиген-распознающие рецепторы, что ведет к их активации и развитию антиидиотипического иммунного ответа. Клон может перекрестно активироваться как СРБ, так и антителами к ЛП. Продуктом этого клона являются антитела к общему идиотипу. Эти антитела, в свою очередь, активируют другой клон клеток и вызывают продукцию антител второго порядка, которые реагируют с детерминантами апо В-содержащих ЛП и выявляются как антитела к ЛП. Таким образом, продукция антитела к ЛП под влиянием СРБ является результатом двухступенчатого иммунного ответа, регулируемого через идиотип-антиидиотиповые взаимодействия. Нельзя исключить и модификации плазменных ЛП животных в результате их взаимодействия с вводимым СРБ; роль модификации ЛП считают существенным фактором, придающим ЛП аутоантигенность.

Инфекционные агенты, содержащие ФХ, вполне могут формировать иммунный фон, представленный, по крайней мере, двумя клеточными популяциями: ФХ-специфичной (идиотип-позитивной) и соответствующей антиидиотипической. Последняя будет активироваться СРБ во время острофазовых эпизодов, что, благодаря сетевым реакциям, будет приводить к продукции антител против ЛП. Изучению СРБ-зависимых иммунологических реакций в патогенезе атеросклероза посвящены работы [26–28].

### Новые лиганды СРБ и последствия связывания СРБ с ними

В ходе исследований мы обнаружили ряд новых лигандов СРБ, к которым относятся бактериальные токсины и цитокины (табл. 2).

*СРБ и поробразующие экзотоксины грамположительных бактерий.* Инкубация СРБ с такими токсинами, как стрептолизин О (СЛО) или тетанолизин (ТЛ), приводит к инактивации токсинов и отменяет их цитолитическое действие [29, 40, 45, 46, 47]. Влияние комплексообразования с токсинами на активность самого СРБ было изучено на модели фрагментации ДНК фибробластов L929 под влиянием СРБ [55, 56].

По отдельности как СРБ, так и СЛО, повышали выход из клеток фрагментированной меченой 3Н-тимидином ДНК. Даже малые количества СЛО, не вызывавшие апоптоз *per se*, полностью нейтрализовали СРБ и отменяли его способность вызывать апоптоз в клетках L929 [2, 3]. Т. о., при комплексообразовании СРБ с токсином происходит инактивация не только токсина, но и самого СРБ.

*СРБ и ЛПС.* При совместном воздействии на клетки двух веществ — СРБ и ЛПС — также наблюдалось снижение биологической активности обоих.

Таблица 2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ НОВЫХ ВИДОВ ЛИГАНДНОЙ АКТИВНОСТИ СРБ

Вещества, изученные на способность взаимодействовать с СРБ	Наличие взаимодействия с СРБ	Ссылки
<b>Бактериальные токсины:</b>		
порообразующие экзотоксины грамположительных микробов (стрептолизин О, тетанолизин)	+	29, 40, 45, 46, 47
эндотоксин грамотрицательных микробов (ЛПС <i>E. coli</i> , <i>S. typhimurium</i> )	+	29, 37, 38, 40, 45
<b>Пентраксины:</b>		
сывороточный амилоид Р (SAP)	+	12, 13, 14
<b>Цитокины и их рецепторы:</b>		
IL-1 $\alpha$	+	1, 43, 49
IL-1 $\beta$	+	1, 43, 49
IL-2	–	1, 43, 49
IFN $\beta$	–	1, 43, 49
IFN $\gamma$	–	1, 43, 49
IL-4	+	1, 43, 49
IL-8	+	1, 12, 43, 49, 57
IFN $\alpha$	+	1, 43, 49
TGF $\beta$	+	1, 43, 49
Рецептор IL-2, $\alpha$ -цепь (CD25)	+	31, 41, 59, 97
Рецептор IFN $\gamma$	–	1, 43, 49

Так, СРБ и ЛПС нивелировали хемотактическую активность друг друга в отношении нейтрофилов человека [77] и митогенную активность в отношении лимфоцитов [1, 38, 45].

*СРБ и сывороточный амилоид Р (SAP).* Способность двух пентраксинов (СРБ и SAP) физически взаимодействовать друг с другом показана Mortensen et al. Мы уточнили параметры их взаимодействия. Оказалось, что только агрегированная форма СРБ (СРБ, иммобилизованный на пластике) связывает SAP; участвуют кальций-связывающие сайты СРБ и не участвуют сайты, связывающие ФХ, полианионы и галактаны; свободный СРБ (в растворе) не взаимодействует с SAP [12 – 14].

Изучение влияния пентраксинов на биологическую активность друг друга показало, что СРБ и SAP – оба хемоаттрактанты, стимуляторы адгезии нейтрофилов к пластику и активаторы выброса IL-8 из этих клеток – в комбинации также инактивируют друг друга [12, 13, 15, 17]. СРБ нейтрализовал стимулирующий эффект SAP и в отношении экспрессии CD11b/CD18 на нейтрофилах [12]. Т. о., комплексообразование СРБ с SAP лишает оба белка способности стимулировать адгезию и миграцию нейтрофилов. Возможная причина – конформационные изменения в молекулах и исчезновение функционально значимых эпитопов.

Способность СРБ и SAP нейтрализовать друг друга проливает некоторый свет на роль этой пары пентраксинов в регуляции экстравазации нейтрофилов в острой фазе воспалительной реакции. Баланс между относительно постоянным уровнем SAP в крови человека и быстро изменяющимся в острой фазе воспаления уровнями СРБ можно рассматривать как динамический фактор, способный регулировать выход нейтрофилов из сосудистого русла и соотношение белых клеток крови в очаге воспаления.

*СРБ и цитокины.* Лигандная активность СРБ по отношению к цитокинам выявлена впервые. Первичный скрининг цитокинов был проведен с помощью метода, основанного на ингибции С-реактивным белком гемолитической активности стрептолизина О (СЛО). С-реактивный белок весьма эффективный ингибитор этого бактериального токсина [46, 47]. Вместе с тем, антитоксическая активность самого СРБ, в свою очередь, очень чувствительна к присутствию некоторых лигандов (в частности поликатионов), и быстро падает при комплексообразовании с ними [47]. Этот подход был использован для выявления лигандной активности СРБ к цитокинам. Из 11 изученных цитокинов (10 рекомбинантных цитокинов человека и один нативный, очищенный – TGF $\beta$ 1 свиньи) сродство к СРБ обнаружено у четырех: IL-4,

IL-8, TGF $\beta$  и IFN $\alpha$  [1, 12, 43, 49, 57]. Все четыре цитокина отменяли анти-СЛО эффект СРБ дозозависимым образом. Об их сродстве к СРБ дает представление величина  $C_{50}$ , т. е. концентрация, при которой цитокин снижал антитоксический эффект СРБ на 50 %. Для IL-4  $C_{50}$  составила около 12 пг/мл, для TGF-beta1 — 25 — 375 нг/мл, для IFN $\alpha$ A — 1,6 — 3,3 мкг/мл, для IL-8 — около 3 мкг/мл. Взаимодействие СРБ с двумя из этих цитокинов (IL-4 и IL-8) было подтверждено иммуноферментным методом с использованием реагентов «Quantikine» (R&D Systems) и ГНЦ НИИОЧБ [1, 12].

Обращает на себя внимание, что среди цитокинов, связываемых СРБ, присутствуют IL-4 — один из ключевых медиаторов Th1-клеток, ответственных за выбор типа иммунного ответа, IL-8 — один из мажорных хемокинов, и TGF $\beta$  — цитокин с широким спектром противовоспалительных эффектов. Связываемая указанными цитокинами, СРБ мог бы существенно влиять на ход иммунологических реакций в организме. Такая возможность подтверждается данными о функциональных последствиях взаимодействия между СРБ и IL-8.

Как и при взаимодействии с SAP, взаимодействие СРБ с IL-8 в ряде случаев сопровождалось блокированием сайтов, ответственных за биологическую активность обеих молекул. Наиболее ярко это проявилось при исследовании хемотаксиса нейтрофилов человека. Хотя СРБ и IL-8 — хорошие хемоаттрактанты по отдельности, их смесь не проявляла хемоаттрактивных свойств [12, 15, 16, 57]. Взаимная нейтрализация СРБ и IL-8 выявлена и при их совместном влиянии на экспрессию интегрина CD18 на нейтрофилах (по отдельности оба повышали экспрессию маркера) [12]. Однако взаимная нейтрализация наблюдалась не всегда. При совместном действии СРБ и IL-8 на экспрессию рецепторов фибронектина и рецепторов IL-8 на поверхности нейтрофилов (по отдельности белки понижали экспрессию обоих рецепторов) нейтрализации отмечено не было, вместо этого наблюдалась кумуляция их эффекта [12].

Среди немногих известных лигандов IL-8 лишь у гепарансульфата описана способность изменять хемоаттрактантную активность интерлейкина-8. Наши данные расширяют список лигандов IL-8, вводя в этот круг один из белков острой фазы воспаления, и показывают, что СРБ регулирует активность IL-8. «Твердой фазой» для комплексов СРБ с IL-8 в крови и тканях могут служить другие лиганды СРБ, такие как апо В-содержащие липопroteины, погибшие клетки, бактериальные продукты, фибронектин, — на которых СРБ может сорбироваться. СРБ можно считать антагонистом IL-8 как хемокина, т. к. хемоаттрактантная активность IL-8 нейтрализовалась им наиболее отчетливо.

На примере СРБ и IL-8 обнаружены два типа изменения биологической активности СРБ и цито-

кинов при комплексировании: взаимная нейтрализация — в случае хемоаттракции, и взаимное потенцирование — при индукции экспрессии некоторых рецепторов на нейтрофилах. Это означает, что сывороточные лектины пентраксинового типа (по крайней мере, СРБ) могут служить носителями, шаперонами или блокаторами определенных цитокинов.

Дальнейшее изучение взаимовлияний между пентраксинами и цитокинами позволит уточнить место этих острофазовых белков в неспецифических защитных реакциях и оценить роль обнаруженных взаимодействий в регуляции воспаления и иммуногенеза.

*SAP и лиганды СРБ.* В отличие от СРБ, его структурный гомолог SAP не обладает способностью связывать токсины (СЛО, ТЛ и ЛПС). Сродство SAP к цитокинам пока не изучено.

## Экспериментальный дефицит СРБ и его влияние на иммуногенез

С целью уточнить взаимосвязи СРБ с иммуногенезом, мы попытались подавить продукцию пентраксина в организме животных и оценить влияние его недостатка на иммунологический статус. Для создания искусственного дефицита СРБ мышам вводили антитела к СРБ с неонатального возраста [30, 36, 39, 42]. Такая модель широко использовалась за рубежом для супрессии тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов. Последствия подавления синтеза СРБ приведены в табл. 3.

Неонатальный период оказался чувствителен к отсутствию СРБ. Недостаток циркулирующего СРБ имел глубокие последствия для иммунной системы, проявившиеся в нарушении механизмов индукции иммунного ответа. Мыши, получавшие инъекции антител к СРБ с неонатального возраста, не отвечали на иммунизацию тимус-зависимым антигеном (эритроцитами барана) повышением сывороточного СРБ и практически не развивали иммунный ответ на эритроциты. В их селезенках не обнаруживались антиген-специфические хелперы (опыты переноса клеток нормальным сингенным реципиентами). Ответ на тимус-независимый антиген (Vi-полисахарид) был также снижен, но в значительно меньшей степени, а уровень иммуноглобулинов в сыворотке практически не отличался от нормы, что говорило об относительно сохранной функциональной активности В-клеток.

Спленоциты СРБ-дефицитных мышей не проявляли неспецифической супрессорной активности, а после иммунизации эритроцитами — и антиген-специфической супрессорной активностью, которая была налицо у контрольных животных. Т. о., дефицит СРБ приводил и к иммунодефициту (нарушению первичного иммунного ответа), причем один из

Таблица 3. ВЛИЯНИЕ АНТИТЕЛ К СРБ НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ IN VITRO И IN VIVO

	Эффект антител к СРБ	Ссылки
<b>Эффекты антител к СРБ in vitro:</b>		
Функциональная активность мононуклеаров:		
спонтанный синтез ДНК	ингибирован	71
пролиферативный ответ лимфоцитов на ФГА, Кон А, ЛПС	ингибирован	31, 71, 33, 44
супрессорная активность	повышена	71, 33, 58, 44
<b>Эффекты антител к СРБ in vivo при однократном введении взрослым мышам:</b>		
Иммунный ответ на эритроциты барана	повышен	31, 33
Иммунный ответ на Vi-антиген	повышен	31, 33
<b>Эффекты антител к СРБ in vivo при многократном введении мышам с неонатального возраста:</b>		
Иммунный ответ на эритроциты барана	подавлен	30, 36, 39, 42
Иммунный ответ на Vi-антиген	снижен	30, 36, 39, 42
Антиген-специфическая хелперная активность спленоцитов примированных мышей при адоптивном переносе сингенным реципиентам	отсутствует	30, 36, 39, 42
Супрессорная активность спленоцитов примированных мышей при адоптивном переносе сингенным реципиентам	отсутствует	30, 36, 39, 42
Уровень IgM в сыворотке	повышен	30, 36, 39, 42
Уровень IgG в сыворотке	нормален	30, 36, 39, 42
Масса печени	снижена	30, 36, 39, 42
Масса селезенки	увеличена	30, 36, 39, 42
Масса тимуса	увеличена	30, 36, 39, 42
Повышение уровня СРБ в сыворотке при стимуляции	отсутствует	30, 36, 39, 42
Синтез СРБ клетками селезенки	снижен	30, 36, 39, 42

механизмов иммунодефицита явно связан с дефектом индукции неспецифических и антиген-специфических супрессорных клеток.

Кроме отсутствия продукции сывороточного СРБ, в селезенке и тимусе неонатально супрессированных животных резко снижалось число клеток, экспрессирующих мембранную форму СРБ. Изучение функциональных свойств лимфоцитов, синтезирующих СРБ, показало следующее [11, 54, 52]. Их число падает после тимэктомии [25, 53, 109]; они не обеспечивают развитие первичного иммунного ответа на тимус-зависимый антиген при введении сингенным летально облученным реципиентам (этой способностью обладают СРБ-негативные спленоциты), но при введении вместе с СРБ-негативными клетками снижают ответ последних, если их больше 50 %; т. о., они не принимают непосредственного участия в иммунном ответе, но причастны к феномену супрессии. Опыты с СРБ-позитивными и СРБ-негативными лимфоцитами мышей и человека показали, что СРБ<sup>+</sup>-клетки участвуют в активации супрессоров в качестве вспомогательных.

Вопрос о функциях СРБ<sup>+</sup>-клеток требует дальнейшего изучения. По нашим данным, это клетки вспомогательные, необходимые при активации супрессоров, по данным литературы — естественные киллеры [112]. Мы не исследовали киллерную активность СРБ<sup>+</sup>-клеток, зарубежные авторы [112] не исследовали иной активности, кроме киллерной. Возможно, клетки с СРБ<sup>+</sup>-фенотипом совмещают несколько функций, проявляя те или иные свойства в зависимости от условий. Их роль в разные периоды онтогенеза, по-видимому, не одинакова. В неонатальном периоде она, похоже, шире, и эти клетки, возможно, способствуют дифференцировке клеток других типов. Рецепторы для СРБ экспрессируют макрофаги и их костномозговые предшественники, Т-лимфоциты, нейтрофилы и тромбоциты [85, 94], поэтому дефицит СРБ должен отражаться на дифференцировке и функциональной активности всех этих клеток. Роль СРБ в процессах дифференцировки может быть связана с его митогенностью, опсонической активностью, способностью вызывать

апоптоз и многими другими цитотропными свойствами (см. табл.1).

Врожденный дефицит СРБ у человека не описан. Однако некая недостаточность СРБ характерна для больных системной красной волчанкой (СКВ) даже при высокой активности процесса и наличии инфекций [119]. С дефицитом СРБ при волчанке согласуется продукция антинуклеарных антител при этом заболевании: их роль может состоять в компенсации недостаточной функции СРБ как скэвенджер-фактора, ответственного за элиминацию поврежденных клеток путем взаимодействия с ДНК и гистонами, активации комплемента и усиления фагоцитоза.

## Биологически активные пептиды СРБ

Структурной основой биологической активности СРБ могут служить определенные участки его молекулы, ответственные за те или иные свойства этого белка. В пептидной структуре СРБ нами, одновременно с зарубежными авторами, описаны три тафтсиноподобных пептида (табл. 4) [72, 73, 88]. Опыты с этими пептидами, синтезированными по нашему заказу, показали, что они модулируют ответ лимфоцитов на митогены [68], индуцируют продукцию супероксид-аниона в нейтрофилах и моноцитах [98], обладают хемоаттрактантной активностью [44, 96] – т. е. воспроизводят некоторые биологические эффекты молекулы СРБ. Кроме того, наше внимание привлекли четыре участка молекулы СРБ (44 – 48, 56 – 66, 76 – 84 и 119 – 135), в той или иной степени противоречащие мотив участка молекулы IL-2, ответственного за индукцию пролиферативного сигнала (табл. 4). Изучение СРБ с этой точки зрения позволило выявить у пентраксина IL-2-подобные свойства [41, 59, 64, 65, 67]. Наконец, участок СРБ 106 – 116, заканчивающийся одним из тафтсиноподобных пептидов, обнаружил некоторую гомологию с субстанцией Р – известным иммуномодулирующим веществом (табл. 4).

Таблица 4. ПЕПТИДЫ СРБ, ГОМОЛОГИЧНЫЕ ДРУГИМ БЕЛКАМ

Пептид СРБ	Гомологичный пептид, его источник	Ссылки
TKPL (27-30)	TKPR (тафтсин из молекулы IgG человека)	73, 72, 88
GKPR (113-116)		73, 72, 88
TKPQ (200-203)		73, 72, 88
ATGIVEFWWDGKPR (106-116)	MLGFFQQPKPR (субстанция Р)	35
YLGPFSPNVLNWR (175-186)	то же	35
SSTRG (44-48)	SSTKKTQLQLEHLLL (участок IL-2)	34
TKRQDNEILF (56-66)	то же	34
TVGGSEILF (76-84)	то же	34
KSLKKGTVGAESIIL (119-135)	то же	34

## Заключение

Наличие у неспецифического фактора воспаления (С-реактивного белка) сродства к ряду цитокинов (к IL-8, IL-4, TGF $\beta$ , IFN- $\alpha$ ) выдвигает задачу дальнейшего изучения роли пентраксинов в иммунорегуляции. Связывание определенных цитокинов ранними молекулами «неспецифической резистентности» показывает, каким путем может осуществляться влияние ранних реакций защиты на процессы иммуногенеза.

Связывание С-реактивным белком IL-4, продукта Т-хелперов 2 типа и одного из ключевых цитокинов иммунного ответа, указывает на то, что СРБ может влиять на баланс субпопуляций Т-хелперов. Связывая IL-4 и изменяя соотношение активностей Th1- и Th2-популяций, СРБ тем самым должен влиять и на выбор формы иммунного ответа (по клеточному или гуморальному пути). Эта тема близка к проблеме атопий и к проблеме влияния на их развитие жаропонижающих средств, подавляющих острофазовую реакцию. Дальнейшее изучение последствий взаимодействия СРБ с этим цитокином определяет новый подход к решению одной из проблем иммунопатологии. Возможно уточнение модели регуляции иммунного ответа: Th1/Th2-зависимый механизм может получить более адекватное освещение, если будет согласован с действием более ранних и эволюционно древних факторов внутренней среды организма, таких как пентраксины.

Косвенным подтверждением возможной роли пентраксинов в определении типа иммунологической реактивности может служить известная закономерность: для IgE-зависимых атопических состояний, не осложненных инфекцией, нехарактерно повышение уровня СРБ в крови больных. С учетом наших данных, этот клинический пример может означать, что склонность к развитию атопических реакций ассоциирована с каким-то пока не идентифицированным

дефектом экспрессии острофазовых белков, в частности С-реактивного белка.

TGF $\beta$  известен как мощный противовоспалительный фактор, ограничивающий интенсивность и распространенность воспалительных реакций. Лигирование TGF $\beta$  С-реактивным белком, бурно экспрессирующимся с самого начала воспаления, должно устранять сдерживающее влияние TGF $\beta$  и способствовать нормальному развитию защитных реакций воспаления. С-реактивный белок, по-видимому, может выступать в роли антагониста TGF $\beta$ , ограничивающего его иммуносупрессивную активность. С этим согласуются наблюдения над мышами, у которых экспрессию СРБ ингибировали введением антител к СРБ с неонатального возраста. По достижении зрелости у таких животных обнаруживалось нарушение дифференцировки Т-клеток и значительное снижение их функций в иммунном ответе (табл. 3).

Характер влияния С-реактивного белка и IL-8 на функции нейтрофилов в литературе описан (в том числе и нами, см. табл. 2), однако эти сведения касались их отдельных эффектов. Данных о совместном влиянии пентраксина и этого цитокина на клетки в литературе нет. По существу, нами описан новый антагонист IL-8 (а возможно и IL-4, TGF $\beta$ ), механизм действия которого принял определенные очертания в ходе наших исследований. Поскольку С-реактивный белок является лишь одним представителем семейства пентраксинов, полученные данные открывают перспективы более глубокой характеристики взаимоотношений этого семейства с цитокинами. Вместе с тем, уже сейчас может быть высказано предположение о новой важной роли сывороточных лектинов пентраксинового типа. Эти белки, экспрессирующиеся на самых ранних этапах воспалительной реакции (и потому названные реактантами острой фазы воспаления), весьма вероятно, выполняют роль акцепторов определенных цитокинов, служат их носителями, шаперонами или блокаторами. Очевидна относительность разграничения факторов на категории «про- и противовоспалительных». Как показано выше, и СРБ, и IL-8, обладая по отдельности свойствами явных «провоспалительных» агентов, становятся при комплексовании агентами «противовоспалительными», блокирующими друг друга.

Полученные данные позволяют сформулировать положение о роли С-реактивного белка в механизмах регуляции воспалительной реакции, суть которого состоит в следующем. С-реактивный белок является антагонистом интерлейкина-8, действующим путем связывания и инактивации цитокина. Это согласуется с традиционным взглядом на СРБ как на фактор очищения организма, но впервые вводит в круг лигандов СРБ такие актуальные для иммунорегуляции молекулы, как цитокины. Таким образом,

одна из важнейших биологических функций СРБ может состоять в ограничении активности IL-8, одного из мощных провоспалительных цитокинов, ответственных за развитие нейтрофильного гранулоцитоза и выход лейкоцитов из сосудистого русла в ткани. На основании полученных данных СРБ может быть квалифицирован как противовоспалительный фактор, ограничивающий экспансию воспалительной реакции.

Дальнейшее изучение взаимовлияний между такими компонентами воспалительного ответа, как пентраксины и цитокины, позволит уточнить место острофазовых белков в неспецифических защитных реакциях, а также оценить роль обнаруженных взаимодействий в регуляции воспаления и иммуногенеза.

Исследование поддержано грантами РФФИ 98-04-49695 и 97-04-48012.

## Список литературы

1. Бутюгов А.А. Взаимодействие реактантов острой фазы воспаления и цитокинов с бактериальными токсинами. Автореф. дисс. канд. мед. наук. СПб, 1998.
2. Бутюгов А.А., Назаров П.Г. // «Факторы гуморальн. и клеточн. иммунитета при различн. физиол. и патол. состояниях.» Тез. XII науч. конф. — Челябинск. — 1997.
3. Бутюгов А.А., Назаров П.Г. // Immunol. Let. — 1997. — Vol. 56, № 13. — 71.
4. Бутюгов А.А., Назаров П.Г. // Цитология. — 1996. — Т. 38, № 2. — 187.
5. Бутюгов А.А., Назаров П.Г., Протасова С.Ф. // Иммунология. — 1998. — № 6.
6. Бутюгов А.А., Назаров П.Г., Исаков Д.В. // Abstr. 8<sup>th</sup> Europ. Students Conf. of the Charité. — Berlin, 1997. — p. 140.
7. Бутюгов А.А., Назаров П.Г., Исаков Д.В. // Cytokine. — 1997. — Vol. 9, N 11. — 950.
8. Бутюгов А.А., Назаров П.Г., Исаков Д.В., Полевщиков А.В. // Abstr. XXXII Int. Congr. Physiol. Sci. — St. Petersburg. — 1997. — L095.10.
9. Бутюгов А.А., Назаров П.Г., Протасова С.Ф. // «Фундаментальные науки и прогресс клинич. медицины». Конф. мол. уч. России с междунар. участием, посв. 240-летию ММА им. И.М. Сеченова. — М., 1998. — С. 130 — 131.
10. Бутюгов А.А., Назаров П.Г., Протасова С.Ф. // Abstr. 4<sup>th</sup> John Humphrey Advanced Summer Programme in Immunology. — Pushchino, 1998. — P. 7.
11. Васильевых Л.А., Назаров П.Г. // Тез. 1 Всес. иммунол. съезда. — 1989.

12. Галкина Е.В. Взаимодействия между С-реактивным белком, сывороточным амилоидом Р и интерлейкином-8 и их роль в регуляции функций нейтрофилов. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб, 1998.
13. Галкина Е.В., Галкин В.Е., Полевщиков А.В., Назаров П.Г. // Abstr. 8<sup>th</sup> Europ. Students Conf. of the Charité. Berlin. – 1997. – P. 141.
14. Галкина Е.В., Галкин В.Э., Полевщиков А.В., Назаров П.Г. // «Факторы гуморальн. и клеточн. иммунитета при разл. физиол. и патол. состояниях.» Тез XII науч. конф. – Челябинск. – 1997.
15. Галкина Е.В., Назаров П.Г., Полевщиков А.В. // «Фундаментальные науки и прогресс клинич. медицины». Конф. мол. уч. России с междунар. участием, посв. 240 летию ММА им. И.М. Сеченова. – М., 1998. – С.130.
16. Галкина Е.В., Назаров П.Г., Полевщиков А.В. и др. // Иммунология. – 1998. – № 6.
17. Галкина Е.В., Назаров П.Г., Полевщиков А.В. и др. // Тез. докл. междунар. конф. «Рецепция и внутриклеточн. сигнализация». – Пущино, 1998. – С. 12 – 15.
18. Иоффе В.И., Хай Л.М. // Ежегодник Института экспериментальной медицины АМН СССР. – Л., 1959. – С. 238 – 252.
19. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Назаров П.Г. и др. // «Соврем. проблемы аллергологии, клинич. иммунологии и иммунофармакологии». Сб. Трудов. 2 й Нац. конгресса РААКИ. – М., 1998. – С. 284.
20. Исаков Д.В., Назаров П.Г. // «Фундаментальные науки и прогресс клинич. медицины». Конф. мол. уч. России с междунар. участием, посв. 240-летию ММА им. И.М. Сеченова. – М., 1998. – С. 131 – 132.
21. Исаков Д.В., Назаров П.Г. // Abstr. 4<sup>th</sup> John Humphrey Advanced Summer Programme in Immunology. – Pushchino., 1998. – P. 28.
22. Исаков Д.В., Назаров П.Г. // Иммунология. – 1998. – № 6.
23. Киселева Е.П., Берестовая Л.К., Полевщиков А.В., Назаров П.Г. // «Факторы гуморальн. и клеточн. иммунитета при разл. физиол. и патол. состояниях». Тез. XI науч. конф. – Челябинск, 1992. – С. 46 – 47.
24. Кучевская Е.В., Полевщиков А.В., Назаров П.Г. // «Акт. вопр. ветеринарии». Мат. науч. конф. проф. преп. сотр. асп. СПВИ. – СПб, 1993. – С. 40 – 41.
25. Лобзин В.С., Назаров П.Г., Чухловина М.Л., Руденко Д.И. // Иммунология. – 1992. – 2. – С. 41 – 43.
26. Нагорнев В.А., Косицкая Л.С., Рабинович В.С., Назаров П.Г. и др. // Бюл. exper. биол. – 1998. – Т. 125, 4. – С. 460 – 464.
27. Нагорнев В.А., Назаров П.Г., Полевщиков А.В. и др. // Арх. патол. – 1998. – 6. – С. 67 – 74.
28. Нагорнев В.А., Рабинович В.С., Назаров П.Г. // Abstr. 9<sup>th</sup> Internat. Dresden Symposium on Lipoproteins and Atherosclerosis. – Dresden, 1997. – P. 51.
29. Назаров П.Г. // «Inflammatory Cytokine Antagonists». – Philadelphia, 1994.
30. Назаров П.Г. // «Иммунодефициты и аллергия». – М., 1986. – С. 62 – 63.
31. Назаров П.Г. // «Коррекция нарушений иммунол. реактивности». – Киев; Ивано-Франковск, 1983. – С. 153 – 154.
32. Назаров П.Г. // «Нейро-гумор. регуляция иммунного гомеостаза». – Л., 1986. – С. 251 – 252.
33. Назаров П.Г. // «Факторы клет. и гуморальн. иммунитета при различн. физиол. и патол. состояниях». – Челябинск, 1984. – С. 89.
34. Назаров П.Г. // 10th Meet. Eur. Fed. Immunol. Soc. – Edinburgh, 1990. – P. 36 – 17.
35. Назаров П.Г. // 1st Int. Congr. ISNIM. – Florence, 1990. – 375 (19).
36. Назаров П.Г. // Abstr. 7th Int. Congr. Immunol. – Berlin, 1989. Stuttgart New York: Fisher, 1989. – 194 (36 – 37).
37. Назаров П.Г. // Abstr. IBC's 4th An. Conf. «Endotoxemia and Sepsis». – Philadelphia, 1994.
38. Назаров П.Г. // Abstr. IBC's 5th An. Conf. «Endotoxemia and Sepsis». – Philadelphia, 1995. – P. 169.
39. Назаров П.Г. // Cell Differentiation. – 1989, Suppl.
40. Назаров П.Г. // Cytokine. – 1994. – Vol. 6, № 5. – P. 547.
41. Назаров П.Г. // Бюл. exper. биол. – 1998. – Т. 125, № 6. – С. 657 – 660.
42. Назаров П.Г. // Иммунология. – 1996. – 3. – С. 33 – 37.
43. Назаров П.Г. // Иммунология. – 1998. – 6.
44. Назаров П.Г. // Тез. 1 съезда иммунологов России. – Новосибирск, 1992. – С. 321 – 322.
45. Назаров П.Г., Берестовая Л.К. // Abstr. 9th Int. Congr. Immunol. – San Francisco, 1995. – 122 (718).
46. Назаров П.Г., Берестовая Л.К. // Бюл. experим. биол. мед. – 1995. – т. 119, № 5. – С. 506 – 509.
47. Назаров П.Г., Берестовая Л.К. // Доклады РАН. – 1995. – Т. 343, № 1. – С. 123 – 126.
48. Назаров П.Г., Берестовая Л.К., Полевщиков А.В. // Иммунология. – 1994. – 4. – С. 15 – 17.

49. Назаров П.Г., Бутюгов А.А. // *Immunol. Let.* — 1997. — Vol. 56, № 1 — 3. — P. 169.
50. Назаров П.Г., Бутюгов А.А., Любимов Ю.А. и др. // «Antibiotic Discovery». — Philadelphia, 1995. — P. 208.
51. Назаров П.Г., Бутюгов А.А., Полевщиков А.В. // *Int. Cytokine Netw.* — 1996. — Vol.7, №3. — P. 502 (187).
52. Назаров П.Г., Васильевых Л.А. // «Совр. вопр. иммунопатологии и методологии изучения заболеваемости детей». Сб. научн. тр. Под ред. В.В. Юрьева и В.И. Пурия. Изд. отд. ПМИ. — СПб, 1991. — С. 12 — 19.
53. Назаров П.Г., Васильевых Л.А., Руденко Д.И., Лобзин В.С. // 1st Int. Congr. ISNIM. — Florence, 1990. — 448 (25).
54. Назаров П.Г., Васильевых Л.А., Софронов Б.Н. и др. // *Allergologie.* — 1989. *Sondernum. Abstr.* — P. 159 — 160.
55. Назаров П.Г., Виташенкова Н.В., Берестовая Л.К. // *Цитология.* — 1996. — Т. 38, № 2. — С. 227 — 228.
56. Назаров П.Г., Виташенкова Н.В., Киселева Е.П. и др. // *Цитология.* — 1996. — Т. 38, № 7. — С. 742 — 750.
57. Назаров П.Г., Галкина Е.В., Симбирцев А.С., Берестовая Л.К. // *Cytokine.* — 1997. — Vol. 9, № 11. — 935.
58. Назаров П.Г., Зиборов Ю.И. // «Редкие болезни легких». Рязань. — 1985. — Т. 86, С. 61 — 63.
59. Назаров П.Г., Огурцов Р.П., Полевщиков А.В., Денисенко А.Д. // *Abstr. Int. Conf. «Regulation of Cytokine Activity for Therapeutic Development».* — Washington, 1994.
60. Назаров П.Г., Петров И.В., Косицкая Л.С. // *Abstr. 62nd EAS Congr.* — Jerusalem, 1993. — P. 90.
61. Назаров П.Г., Петров И.В., Косицкая Л.С. // *Abstr. XV Int. Congr. Clin. Chem.* — Melbourne, 1993. — P. 545.
62. Назаров П.Г., Петров И.В., Косицкая Л.С. и др. // *Бюл. экспер. биол.* — 1998. — Т. 126, № 7. — С. 76 — 79.
63. Назаров П.Г., Полевщиков А.В. // *Abstr. 1st Int. Congr. Immunorehabilitation.* — Tshaltubo, 1992. — P. 52 — 53.
64. Назаров П.Г., Полевщиков А.В. // *Lymphokine and Cytokine Res.* — 1993. — Vol. 12, № 5. — P. 400.
65. Назаров П.Г., Полевщиков А.В. // *Вестник РАМН.* — 1993. — 9. — С. 13 — 17.
66. Назаров П.Г., Полевщиков А.В. // Тез. междунар. симп. по аллергологии и клин. иммунологии. — Алма-Ата, 1992. — P. 218.
67. Назаров П.Г., Полевщиков А.В. // «Клин. эксперим. асп. клет. сигнализации». — М., 1993. — С. 53 — 54.
68. Назаров П.Г., Полевщиков А.В. // «Пептидные биорегуляторы цитомедины». — СПб, 1992. — С. 107.
69. Назаров П.Г., Полевщиков А.В., Берестовая Л.К. // *Abstr. 8th Int. Congr. Immunol.* — Budapest, 1992, 518.
70. Назаров П.Г., Полевщиков А.В., Берестовая Л.К. и др. // *Бюл. эксперим. биол. мед.*, 1993. — Т. 116, № 12. — С. 609 — 611.
71. Назаров П.Г., Софронов Б.Н. // «Медиаторы иммун. ответа в эксперименте и клинике». — М., 1983. — С. 112 — 113.
72. Назаров П.Г., Софронов Б.Н. // *Иммунология.* — 1986. — 4. — С. 12 — 18.
73. Назаров П.Г., Софронов Б.Н. // *Мат. VII Всес. симп. по химии белков и пептидов.* — Таллин, 1987. — С. 218 — 219.
74. Назаров П.Г., Киселева Е.П., Берестовая Л.К. // *Abstr. 12th Eur. Immunol. Meet.* — Barcelona, 1994. — 367 (W41:12).
75. Петров И.В. Иммунологические последствия взаимодействия С реактивного белка с липопротеинами плазмы. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб, 1994.
76. Полевщиков А.В. Иммуноцитотропные эффекты С реактивного белка. Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. СПб, 1992.
77. Полевщиков А.В. С реактивный белок и сывороточный амилоид Р в системе иммунорегуляции. Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. СПб, 1997.
78. Полевщиков А.В., Галкина Е.В., Назаров П.Г. и др. *Иммунология.* — 1998. — № 6.
79. Полевщиков А.В., Галкина Е.В., Романович А.Э. и др. // «Факторы гуморальн. и клеточн. иммунитета при разл. физиол. и патол. состояниях». — Тез XII науч. конф. — Челябинск, 1997.
80. Полевщиков А.В., Галкина Е.В., Романович А.Э., Назаров П.Г. // «Факторы гуморальн. и клеточн. иммунитета при разл. физиол. и патол. состояниях». Тез. XII науч. конф. — Челябинск, 1997.
81. Полевщиков А.В., Киселева Е.П., Берестовая Л.К., Назаров П.Г. // *Физиология человека.* — 1995. — Т. 21, № 2. — С. 122 — 128.
82. Полевщиков А.В., Козлов С.В., Назаров П.Г. // *Abstr. 9th Int. Congr. Immunol. San Francisco.* — 1995. — 122 (719).
83. Полевщиков А.В., Кучевская Е.В., Зайкова Я.С. и др., // *Ветеринария.* — 1993. — 9. — С. 47 — 51.

84. Полевщиков А.В., Назаров П.Г. // «Акт. вопр. ветеринарии». Тез. науч. конф. СПВИ. – СПб, 1992. – С. 36.
85. Полевщиков А.В., Назаров П.Г. // «Актуальн. пробл. ветеринарии». – Л., 1991. – С. 75 – 76.
86. Полевщиков А.В., Назаров П.Г. // «Клин. эксперим. аспекты клеточной сигнализации». – М., 1993. – С. 58 – 59.
87. Полевщиков А.В., Назаров П.Г. // «Критерии и методы оценки жизнеспособности тканей в раневом процессе». Мат. конф. ВМА, посв. 125 л. каф. гистол. эмбриол. – СПб, 1993. – С. 61.
88. Полевщиков А.В., Назаров П.Г. // «Новые фарм. средства в ветеринарии». Тез. 5 межгос., межвузовск. н. практ. конф. СПВИ. – СПб, 1993. – С. 45 – 46.
89. Полевщиков А.В., Назаров П.Г. // Abstr. 12th Eur. Immunol. Meet. – Barcelona, 1994. – 28 (W09:9).
90. Полевщиков А.В., Назаров П.Г. // Abstr. 1st Int. Congr. Immunorehabilitation. – Tshaltubo, 1992. – С. 57.
91. Полевщиков А.В., Назаров П.Г. // Бюл. эксперим. биол. мед. – 1993. – Т. 115, № 1. – С. 55 – 56.
92. Полевщиков А.В., Назаров П.Г. // Вопр. мед. химии. – 1994. – Т. 40, № 1. – С. 4 – 7.
93. Полевщиков А.В., Назаров П.Г. // Иммунология. – 1992. – 6. – С. 37 – 39.
94. Полевщиков А.В., Назаров П.Г. // Иммунология. – 1993. – 4. – С. 6 – 10.
95. Полевщиков А.В., Назаров П.Г. // Иммунология. – 1998. – 4. – С. 4 – 11.
96. Полевщиков А.В., Назаров П.Г. // Тез. 1 съезда иммунологов России. – Новосибирск, 1992. – С. 370.
97. Полевщиков А.В., Назаров П.Г. // «Акт. вопр. ветеринарии». Тез. науч. конф. СПВИ. – СПб, 1992. – С. 35 – 36.
98. Полевщиков А.В., Назаров П.Г. // «Пептидные биорегуляторы цитомедины». – СПб, 1992. – С. 117 – 118.
99. Полевщиков А.В., Назаров П.Г., Берестовая Л.К. // Вопр. мед. химии. – 1993. – Т. 39, № 1. – С. 43 – 45.
100. Полевщиков А.В., Назаров П.Г., Берестовая Л.К. // ЖМЭИ. – 1994. – 1. – С. 69 – 72.
101. Полевщиков А.В., Назаров П.Г., Галкина Е.В. // Immunol. Let. – 1997. – Vol. 56. – № 1 – 3. – P. 383.
102. Полевщиков А.В., Назаров П.Г., Галкина Е.В. // Immunol. Let. – 1997. – Vol. 56. – № 1 – 3. – P. 352.
103. Полевщиков А.В., Назаров П.Г., Киселева Е.П., Берестовая Л.К. // Eur. J. Allergy Clin. Immunol. – 1993. – Vol. 48, № 16. – P. 55.
104. Полевщиков А.В., Назаров П.Г., Козлов С.В. // Физиол. журнал им. И. М. Сеченова. – 1996. – Т. 82, № 8 – 9. – С. 67 – 72.
105. Полевщиков А.В., Назаров П.Г., Кучевская Е.В. // «Акт. вопр. ветеринарии». Мат. науч. конф. проф. преп. сотр. асп. СПВИ. – СПб, 1993. – С. 61 – 62.
106. Полевщиков А.В., Назаров П.Г., Любимов Ю.А. // Allergologie. – 1989. Sondernum. Abstr. – P. 65 – 66.
107. Полевщиков А.П., Галкина Е.В., Назаров П.Г. // Морфология. – 1996. – 2. – С. 80.
108. Полевщиков А.П., Назаров П.Г. // Тр. докл. I (XI) междунар. совещ. по эволюционной физиологии. НИИФ им. Сеченова. – СПб, 1996. – С. 182 – 183.
109. Протасова С.Ф., Щеканова С.М., Назаров П.Г. // Вестник РАМН. – 1996. – 1. – С. 54 – 58.
110. Agrawal, A., Bhattacharya S. // Indian J. Exp. Biol. – 1990. – Vol. 28. – P. 638 – 641.
111. Baltz M.L., Simons D., Simpson W. Et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1982. – Vol. 389. – P. 427 – 428.
112. Baum L.L., Johnson B., Berman S., Graham D., Mold C. // Immunology. – 1987. – Vol. 61. – P. 93 – 99.
113. Bottazzi B., Vouret Craviari V., Bastone A. // J. Biol. Chem. – 1997. – Vol. 272, 52. – P. 32817 – 23.
114. Gupta R., Badhwar A.K., Bisno A.L. et al. // J. Immunol. – 1986. – Vol. 137, № 7. – P. 2173 – 2179, Parish W.E. // Clin. Allergy. – 1976. – Vol. 6. – P. 432 – 550.
115. Lee G.W., Goodman A.R., Lee T.H., Vilcek J. J. Immunol. – 1994. – Vol. 153, 8. – P. 3700 – 3707.
116. Mori S., Nakata Y., Endo H. // Life Sci. 1993. – Vol. 53, № 5. – P. 425 – 429.
117. Nakayama S., duClos T.W., Gewurz H., Mold C. // J. Immunol. – 1984. – Vol. 132. – P. 1336 – 1340.
118. Noland T.D., Friday B.B., Maulit M.T., Gerton G.L. // J. Biol. Chem. – 1994. – Vol. 269, 51. – P. 32607 – 32614.
119. Pereira da Silva J.A., Elkon K.B., Hughes G.R.V. et al. // Arthritis and Rheum. – 1980. – Vol. 23. – P. 770 – 771.
120. Reynolds G.D., Vance R.P. // Arch. Pathol. Lab. Meth. – 1987. – Vol. 111. – P. 265 – 269.

121. Rostagno A., Frangione B., Pearlstein E. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1986. — Vol. 140, № 1. — P. 12 – 40, Tseng J., Mortensen R.F. // *Mol. Immunol.* — 1988. — Vol. 25, № 8. — P. 679 – 686.
122. Schlimgen A.K., Helms JA, Vogel H, Perin MS. // *Neuron.* — 1995. — Vol. 4, 3. — P. 519 – 26.
123. Seery L.T., Schoenberg D.R., Barbaux S. et al. // *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* — 1993. — Vol. 253, 1338. — P. 263 – 70.
124. Stell M.D., Whitehead A. S. // *Immunology Today.* — 1994. — Vol. 15, № 2. — P. 81 – 85.
125. Tennent G.A., Baltz M.L., Osborn G.D., Butler P.J., Noble G.E., Hawkins P.N., Pepys M.B. *Immunology*, 1993, 80(4): 645 – 51.
126. Tsui C.C., Copeland N.G., Gilbert D.J. et al. // *Neurosci.* — 1996. — Vol. 16, 8. — P. 2463 – 78.
127. Vadas P., Stefanski E., Grouix B. et al. // *J. Lipid Mediators and Cell Signalling.* — 1995. — Vol. 11, № 2. — P. 187 – 200.
128. Volanakis J.E., Kearney J.F. // *J. Exp. Med.* — 1981. — Vol. 153. — P. 1604 – 1614.
129. Zahedi K., Mortensen R.F. // *Cancer Res.* — 1986. — Vol. 46, № 10. — P. 5077 – 5083.