

## Мономерный С-реактивный белок и локальная воспалительная реакция в стенке коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца

Мельников И. С.<sup>1,2</sup>, Козлов С. Г.<sup>1</sup>, Чумаченко П. В.<sup>1</sup>, Сабурова О. С.<sup>1</sup>, Гусева О. А.<sup>1</sup>, Прокофьева Л. В.<sup>1</sup>, Габбасов З. А.<sup>1</sup>

**Цель.** Изучение фенотипа микровезикул, циркулирующих в плазме крови пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), несущих на своей поверхности мономерный С-реактивный белок (мСРБ), а также выявление тканевых отложений мСРБ в образцах коронарных артерий больных ИБС.

**Материал и методы.** Были исследованы образцы крови, полученные от 20 пациентов со стабильной ИБС и от 7 практически здоровых добровольцев. Фенотип микровезикул клеточного происхождения изучался методом проточной цитометрии. Микрочастицы были идентифицированы по уровню их связывания с аннексином-V, а экзосомы — по связыванию с моноклональными антителами к CD63. Отложение мСРБ в стенках коронарных артерий исследовали методом иммуногистохимического анализа фрагментов коронарных артерий, полученных у 7 мужчин во время операции коронарной эндартерэктомии. Образцы окрашивали с помощью моноклональных антител к нативному СРБ (нСРБ) и мСРБ.

**Результаты.** Более половины мСРБ-положительных микрочастиц крови были CD45-положительными, т.е. несли на своей поверхности общий лейкоцитарный антиген. Одновременно с этим микрочастицы мСРБ+/CD45+ были CD63-положительными и аннексин-V-отрицательными, что позволяет охарактеризовать их как экзосомы, выделяемые в межклеточное пространство активированными лейкоцитами. Микрочастицы тромбоцитарного и эритроцитарного происхождения были в основном аннексин-V-положительными и очень слабо связанными или вовсе не связанными с антителами к мСРБ. Количество в крови мСРБ+/CD45+ экзосом было значительно выше у пациентов с ИБС (8749±2683 частиц на мкл, n=20), чем у здоровых людей (1454±350 частиц на мкл, n=7, p<0,001). Анализ материала коронарных артерий показал, что мСРБ обнаруживается в атеросклеротических бляшках, в то время как неповрежденные образцы стенок артерий были мСРБ отрицательными.

**Заключение.** Повышение в крови пациентов с ИБС уровня циркулирующих экзосом, несущих на своей поверхности мСРБ и характерные маркеры лейкоцитов, а также появление мСРБ в зонах атеросклеротического поражения стенок артерий может указывать на участие провоспалительных молекул мСРБ в патогенезе коронарного атеросклероза. Поскольку экзосомы являются специфическими транспортерами сигнальных молекул родительских клеток, можно полагать, что мСРБ транспортируется в зоны повреждения активированными лейкоцитами.

**Ключевые слова:** атеросклероз, С-реактивный белок, ишемическая болезнь сердца.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 16-15-10098-П).

<sup>1</sup>ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ГНЦ РФ-ИМБП РАН, Москва, Россия.

Мельников И. С. — м.н.с. лаборатории стволовых клеток человека Института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-5241-3091, Козлов С. Г. — д.м.н., с.н.с. отдела проблем атеросклероза Института клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-8800-1670, Чумаченко П. В. — с.н.с. лаборатории патоморфологии сердечно-сосудистых заболеваний Института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-1162-6055, Сабурова О. С. — к.б.н., с.н.с. лаборатории стволовых клеток человека Института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-5702-9037, Гусева О. А. — к.б.н., н.с. лаборатории клеточной иммунологии Института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0003-0353-8482, Прокофьева Л. В. — м.н.с. лаборатории стволовых клеток человека Института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-4045-2402, Габбасов З. А.\* — д.б.н., в.н.с. лаборатории стволовых клеток человека Института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0003-3878-2573.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
zulfargabbasov@yandex.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, СРБ — С-реактивный белок, вСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, мСРБ — мономерный С-реактивный белок, нСРБ — нативный С-реактивный белок.

Рукопись получена 19.04.2019

Рецензия получена 24.04.2019

Принята к публикации 06.05.2019



Российский кардиологический журнал. 2019;24 (5):56–61

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-56-61>

## Monomeric C-reactive protein and local inflammatory reaction in the wall of the coronary arteries in patients with stable coronary artery disease

Melnikov I. S.<sup>1,2</sup>, Kozlov S. G.<sup>1</sup>, Chumachenko P. V.<sup>1</sup>, Saburova O. S.<sup>1</sup>, Guseva O. A.<sup>1</sup>, Prokofyeva L. V.<sup>1</sup>, Gabbasov Z. A.<sup>1</sup>

**Aim.** To study the phenotype of microvesicles circulating in the blood plasma of patients with stable coronary artery disease (CAD), carrying monomeric C-reactive protein (mCRP) on their surface, and to detect tissue accretions of mCRP in coronary artery of patients with CAD.

**Material and methods.** Blood samples obtained from 20 patients with stable CAD and from 7 healthy volunteers were examined. The phenotype of microvesicles of cell origin was studied by flow cytometry. Microparticles were identified by their level of binding to annexin-V, and exosomes by binding to the monoclonal antibodies to CD63. The accretion of mCRP in the coronary arteries' walls was investigated by immunohistochemical analysis of their fragments obtained from 7 men during coronary endarterectomy surgery. Samples were stained with monoclonal antibodies to native CRP (nCRP) and mCRP.

**Results.** More than half of the mCRP-positive blood microparticles were CD45-positive. At the same time, the mCRP+/CD45+ microparticles were CD63 positive and annexin-V negative, which makes it possible to characterize them as exosomes secreted into the extracellular space by activated leukocytes. Microparticles

of platelet and erythrocyte origin were mainly annexin-V positive. It was very weakly or not at all associated with antibodies to mCRP. The amount of blood mCRP+/CD45+ exosomes was significantly higher in patients with CAD (8749±2683 particles per  $\mu$ L, n=20) than in healthy people (1454±350 particles per  $\mu$ L, n=7, p=0,00). An analysis of coronary arteries' material has shown that mCRP is found in atherosclerotic plaques, while intact arterial wall samples were mCRP negative.

**Conclusion.** An increase of exosomes carrying on their surface mCRP and characteristic leukocyte markers, as well as the appearance of mCRP in areas of atherosclerotic arterial wall lesions, in patients with CAD, may indicate the involvement of proinflammatory mCRP molecules in the pathogenesis of coronary atherosclerosis. Since exosomes are specific transporters of signaling molecules of the parent cells, it can be assumed that mCRP is transported to damaged areas by activated leukocytes.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24 (5):56–61

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-56-61>

**Key words:** atherosclerosis, C-reactive protein, coronary artery disease.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

**Funding.** This work was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project № 16-15-10098-P).

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; <sup>2</sup>Federation State Research Center Institute of Biomedical Problems, Moscow, Russia.

Melnikov I. S. ORCID: 0000-0001-5241-3091, Kozlov S. G. ORCID: 0000-0001-8800-1670, Chumachenko P. V. ORCID: 0000-0002-1162-6055, Saburova O. S. ORCID: 0000-0002-5702-9037, Guseva O. A. ORCID: 0000-0003-0353-8482, Prokofyeva L. V. ORCID: 0000-0002-4045-2402, Gabbasov Z. A. ORCID: 0000-0003-3878-2573.

**Received:** 19.04.2019 **Revision Received:** 24.04.2019 **Accepted:** 06.05.2019

В настоящее время показано, что нативный С-реактивный белок (нСРБ), не имеющий выраженной провоспалительной активности, в зоне локального воспаления подвергается процессу диссоциации с образованием отдельных мономерных субъединиц, имеющих отличные от нСРБ антигенные свойства [1]. Мономерный С-реактивный белок (мСРБ) может быть вовлечен в местную воспалительную реакцию, вызванную атеросклеротическим повреждением тканей стенки артерии. В настоящее время показано, что мСРБ способен активировать моноциты, нейтрофилы и тромбоциты, тем самым стимулируя их провоспалительную активность [2]. Также в ряде исследований продемонстрировано, что тканевые макрофаги способны синтезировать мСРБ [3]. Таким образом, в настоящее время провоспалительную активность С-реактивного белка (СРБ) связывают именно с мСРБ. С другой стороны, нСРБ находит признание как биомаркер сердечно-сосудистого риска. В итоге нСРБ и мСРБ могут рассматриваться как разные по своим биологическим свойствам молекулы, имеющие разное патогенетическое значение. Если мСРБ является активным участником патологического локального воспалительного процесса в стенке сосудов, то нСРБ — показателем системной воспалительной реакции организма и биомаркером сердечно-сосудистого риска при ишемической болезни сердца (ИБС). Целью настоящего исследования было изучение фенотипа микровезикул клеточного происхождения, циркулирующих в плазме крови пациентов со стабильной ИБС и несущих на своей поверхности нативный и мономерный СРБ, а также, выявление тканевых отложений этих форм СРБ во фрагментах коронарных артерий, полученных у пациентов с ИБС во время операции эндартерэктомии.

### Материал и методы

**Пациенты.** В исследование было включено 20 пациентов мужского и женского пола в возрасте от 45 до 75 (в среднем  $62,5 \pm 11,7$ ) лет, страдающих хронической ИБС. Критериями исключения являлись возраст ( $>75$  лет), нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, перенесенный в течение 60 дней до включения пациента в исследование, операция шунтирования коронарных артерий в анамнезе, ранее выпол-

нявшиеся баллонная ангиопластика или стентирование коронарных артерий, сердечная недостаточность со снижением фракции выброса менее 40%, уровень креатинина сыворотки крови более 150 мкмоль/л, тяжёлая коморбидность. Все пациенты получали ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут. и клопидогрел 75 мг/сут. Всем пациентам назначалась липидоснижающая терапия статинами. Антиангинальные и гипотензивные препараты назначались по решению лечащего врача. Группу контроля составили 7 практически здоровых добровольцев в возрасте от 30 до 55 лет.

Материалом для иммуногистологического исследования послужили фрагменты коронарных артерий, извлеченные у семи мужчин во время операции коронарной эндартерэктомии.

**Информация и соблюдение этических норм при проведении исследования.** Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципам Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты были ознакомлены с целями и основными положениями исследования, дали информированное согласие на участие в исследовании.

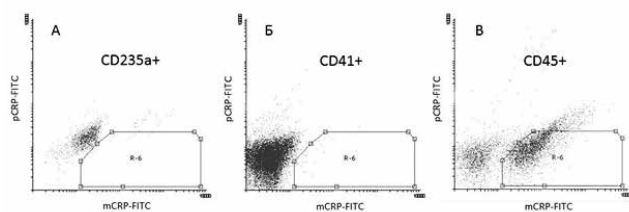
**Исследование фенотипа циркулирующих клеточных элементов.** Для лабораторных исследований кровь отбирали из локтевой вены в пробирки с цитратом натрия. Для последующих исследований кровь центрифугировали при 2000 g в течение 20 мин, полученный супернатант отбирали в отдельные пробирки и хранили при  $-40^{\circ}$  C. Уровень высокочувствительного СРБ (вчСРБ) в образцах плазмы крови определяли иммуноферментным методом на анализаторе “Immulite-1000”<sup>TM</sup> (Siemens, Германия). Определение уровней экспрессии форм СРБ и анализ фенотипа циркулирующих клеточных элементов (микрочастиц и экзосом) проводили в образцах плазмы крови с помощью проточного цитофлуориметра “FACSCanto II”<sup>TM</sup> (Becton Dickinson, США). Для идентификации различных популяций клеточных микровезикул применяли следующие панели моноклональных антител, конъюгированных с различными флуорохромами: CD45-PerCP-Cy5.5, CD235a-PE-Cy7, CD41-APC, аннексин-V-BV425 (Becton Dickinson, США). В исследовании использовались конъюгированные с флуоресцеинизотиоцианатом

(FITC) моноклональные антитела к нСРБ анти-рСРБ-FITC (МОН CRP клон 372) и конъюгированные с фикоэритрином (PE) моноклональные антитела к мСРБ анти-мСРБ-PE (МОН CRP клон 328) производства фирмы “ИМТЕК” (Россия). В качестве контроля использовали неиммуногенные иммуноглобулины мыши (IgG1), конъюгированные с аналогичными флуорохромами (IgG1- FITC и IgG1- PE). В каждой пробе анализировали не менее 100 тыс. событий. Обработку данных проводили при помощи программного пакета “FACSDiva”<sup>TM</sup> (Becton Dickinson, США).

**Иммуногистологическое исследование фрагментов коронарных артерий.** Фрагменты коронарных артерий немедленно замораживали и готовили срезы на криостате. Толщина срезов была 5 мкм. Срезы фиксировали в ацетоне в течение 30 сек. При использовании пероксидазы для визуализации антигенов в срезах блокировали эндогенную пероксидазу 0,3% раствором перекиси водорода в метаноле. Кроме пероксидазы для визуализации антигенов использовали щелочную фосфатазу. Полученные срезы инкубировали с антителами. Для иммуногистохимического исследования материала нами использованы моноклональные антитела к мСРБ (МОН CRP клон 328), моноклональные антитела к нСРБ (МОН CRP клон 372), полученные у фирмы “ИМТЕК” (Россия). В качестве контроля использовали неиммунный мышинный иммуноглобулин IgG в концентрации равной содержанию его в антителах “первого этажа”. Иммуногистохимическая реакция и окраска ядер клеток гематоксилином проводилась в иммуногистостейнере “BenchMark XT”<sup>TM</sup> (Roche Ventana, США).

**Статистический анализ.** Значения нормального распределения были выражены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение (Mean $\pm$ SD), а значения с асимметричным распределением были выражены через медиану (верхний квартиль, нижний квартиль). Для проверки гипотез, связанных с видом распределения, был применён критерий Шапиро-Уилка W. Сравнение пациентов проводилось непараметрическим точным критерием Фишера или U-критерием Манна-Уитни для сравнения двух групп и критерием Краскела-Уоллиса ANOVA для сравнения трёх и более групп пациентов. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Статистический анализ выполнялся с помощью программного пакета “SPSS Statistics”<sup>TM</sup> версии 23.0 (SPSS Inc., USA).

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 16-15-10098). Антитела и расходные материалы для проточного цитофлуориметра, реактивы для иммуноферментного анализа и иммуногистологического исследования приобретались за счет средств гранта.

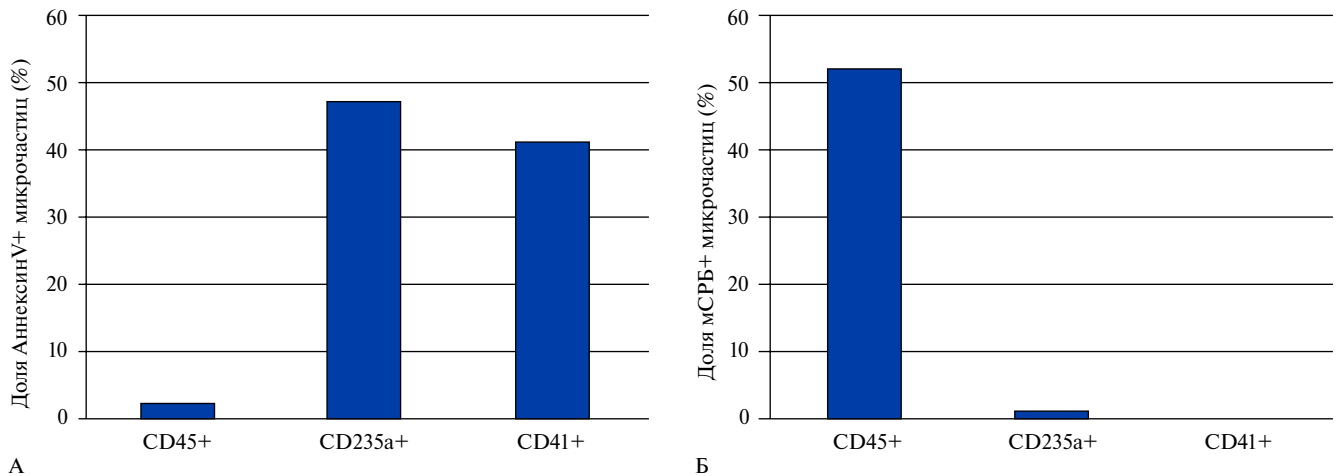


**Рис. 1 (А, Б, В).** Экспрессия нативного (pCRP-FITC) и мономерного (mCRP-PE) С-реактивного белка на поверхности микрочастиц клеточного происхождения различного генеза в крови пациента с ИБС. **А** — (CD235a+) микрочастицы эритроцитарного происхождения, **Б** — (CD41+) микрочастицы тромбоцитарного и **В** — (CD45+) микрочастицы лейкоцитарного происхождения.

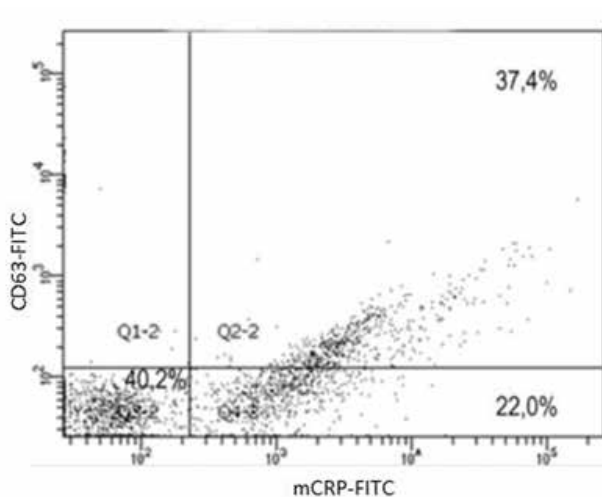
## Результаты

**Экспрессия СРБ на поверхности эритроцитарных, тромбоцитарных и лейкоцитарных микрочастиц у пациентов с ИБС.** Было проведено исследование уровней нСРБ и мСРБ на циркулирующих микрочастицах эритроцитарного, тромбоцитарного и лейкоцитарного происхождения у пациентов с ИБС и здоровых добровольцев. Для определения уровня экспрессии форм СРБ на мембранах клеточных элементов крови мы одновременно использовали два разных моноклональных антитела к СРБ с разной реактивностью к нСРБ и мСРБ. Для определения клеточного источника происхождения микрочастиц использовали антитела к CD235a для выявления микрочастиц эритроцитарного происхождения, антитела к CD41 для выявления микрочастиц тромбоцитарного происхождения и антитела к CD45 для выявления микрочастиц лейкоцитарного происхождения. Было обнаружено, что практически все CD235a-положительные эритроцитарные микрочастицы экспрессируют на своей поверхности нСРБ с фенотипом мСРБ+/нСРБ+ (рис. 1А). Только небольшая часть CD41-положительных тромбоцитарных микрочастиц экспрессирует нативную форму СРБ с фенотипом мСРБ+/нСРБ+, тогда как основная масса этих микрочастиц не проявляет никакой иммуногенности к двум разным формам СРБ (рис. 1Б). МСРБ с фенотипом мСРБ+/нСРБ- в значительных количествах был обнаружен только на CD45-положительных микрочастицах лейкоцитарного происхождения (рис. 1В).

Анализ связывания микрочастиц эритроцитарного, тромбоцитарного и лейкоцитарного происхождения с аннексином V показал, что только микрочастицы эритроцитарного и тромбоцитарного происхождения несут на своей поверхности отрицательно заряженные фосфолипиды (рис. 2А). CD45-положительные микрочастицы лейкоцитарного происхождения являются аннексин V-отрицательными. При этом CD45-положительные микрочастицы лейкоцитарного происхождения несли на своей поверхности более 50% мСРБ (рис. 2Б). Одновременно, мы обнаружили, что большой процент CD45-положительных



**Рис. 2 (А, Б).** Доля аннексин-V-положительных микрочастиц и доля клеточных микрочастиц, несущих на своей поверхности мСРБ в популяциях микрочастиц различного генеза. **А** — доля аннексин-V-положительных микрочастиц, **Б** — доля клеточных микрочастиц, несущих на своей поверхности мСРБ. CD45+ популяция микрочастиц лейкоцитарного происхождения, CD235a+ эритроцитарного происхождения и CD41+ тромбоцитарного происхождения.



**Рис. 3.** Гистограмма связывания CD45-положительных микрочастиц с CD63 в зависимости от уровня связывания с антителами к мСРБ.

микрочастиц являются CD63-положительными, т.е. несут на своей поверхности характерные для внутриклеточных экзосом гликопротеины из семейства тетраспанинов (рис. 3).

Исследование этих микрочастиц (экзосом) лейкоцитарного происхождения в крови пациентов с ИБС и здоровых добровольцев показало, что уровень циркулирующих микрочастиц, которые несут на своей поверхности мономерный, но не нСРБ, с фенотипом CD45+/мСРБ+/нСРБ- значительно выше у пациентов с ИБС, чем у здоровых добровольцев. Количество в крови пациентов с ИБС циркулирующих экзосом, несущих на своей поверхности мСРБ было  $8749 \pm 2683$  частиц на мкл ( $n=20$ ), в то время как в крови у здоровых добровольцев составляло  $1454 \pm 350$  частиц на мкл ( $n=7$ ,  $p<0,0001$ ). Уровень циркулирующих экзосом с фенотипом CD45+/мСРБ+/нСРБ- не коррелиро-



**Рис. 4 (А, Б, В).** Результат иммуногистохимического исследования атеросклеротической бляшки коронарной артерии человека антителами к СРБ. **А** — окрашивание моноклональными антителами к мСРБ (МОН CRP 328), **Б** — окрашивание моноклональными антителами к нСРБ (МОН CRP 372), **В** — окрашивание с помощью неспецифических IgG мыши.

вал с уровнем в крови вчСРБ, который определяли стандартным иммуноферментным методом. Уровни эритроцитарных микрочастиц с фенотипом CD235a+/мСРБ+/нСРБ- и CD235a+/мСРБ+/нСРБ+, а также тромбоцитарных микрочастиц с фенотипом CD41+/мСРБ+/нСРБ- и CD41+/мСРБ+/нСРБ+ в группах пациентов с ИБС и здоровых добровольцев статистически значимо не различались.

**Экспрессия мономера СРБ в атеросклеротических бляшках коронарных артерий.** Было проведено гистологическое исследование срезов атеросклеротических бляшек коронарных артерий человека. С помощью метода флуоресцентной микроскопии были выявлены отложения мСРБ в клетках и клеточных структурах исследуемых бляшек. Мы обнаружили мСРБ в фибролипидных бляшках пораженных сосудов, но не в атеросклеротически измененных сосудах (рис. 4А). Отложения мСРБ обнаруживались в образцах атеросклеротических бляшек с преобладающей локализацией в нестабильных бляшках. При окрашивании атеросклеротической бляшки моноклональными антителами к нСРБ (МОН CRP 372) наблюдалось очень слабое окрашивание интимы пораженного сосуда (рис. 4Б). То есть нСРБ в образ-

цах интимы пораженных сосудов практически не обнаруживался. Окрашивания интимы пораженного сосуда неиммунными мышиными иммуноглобулинами не наблюдалось (рис. 4В).

### Обсуждение

Для определения уровня экспрессии СРБ на мембранах клеточных элементов крови мы использовали разработанный нами оригинальный протокол, который включал одновременное использование двух разных моноклональных антител к СРБ с разной реактивностью к нСРБ и мСРБ. Для выявления нСРБ использовались конъюгированные с FITC моноклональные антитела МОН CRP 372, а мСРБ — антитела МОН CRP 328, которые были конъюгированы с PE. Одновременное использование в экспериментах двух антител к СРБ позволило выявлять 3 разных мембранных фенотипа клеточных элементов, которые несут на своей поверхности СРБ: мСРБ+/нСРБ-, мСРБ+/нСРБ+ и мСРБ-/нСРБ+. мСРБ мы определяли по фенотипу мСРБ+/нСРБ-. Фенотипы мСРБ+/нСРБ+ и мСРБ-/нСРБ+ интерпретировали как нСРБ. Фенотип мСРБ-/нСРБ- говорил об отсутствии СРБ на поверхности клеточных элементов. Для определения клеточного источника происхождения микрочастиц использовали антитела к CD235a, конъюгированные с PE-Cy7, для выявления микрочастиц эритроцитарного происхождения, антитела к CD41, конъюгированные с APC, для выявления микрочастиц тромбоцитарного происхождения и антитела к CD45, конъюгированные с PerCP-Cy5.5, для выявления микрочастиц лейкоцитарного происхождения. Уровень экспрессии фосфатидилсерина определяли с помощью аннексина-V, конъюгированного с флуоресцентным зондом BV425. Было обнаружено, что практически все CD235a-положительные эритроцитарные микрочастицы экспрессируют на своей поверхности в основном нСРБ с фенотипом мСРБ+/нСРБ+. Было обнаружено, что только небольшая часть CD41-положительных тромбоцитарных микрочастиц экспрессирует нСРБ с фенотипом мСРБ+/нСРБ+, тогда как основная масса этих микрочастиц не проявляет никакой иммуногенности к двум разным формам СРБ. Мономерный СРБ с фенотипом мСРБ+/нСРБ- в значительных количествах, более 50%, был обнаружен только на CD45-положительных микрочастицах лейкоцитарного происхождения. Выяснилось, что эти микрочастицы не несут на своей поверхности отрицательно заряженных фосфолипидов, т.е. являются аннексин-V отрицательными. Для поверхности микрочастиц характерно присутствие отрицательно заряженных фосфолипидов, в том числе фосфатидилсерина, с которым связывается аннексин-V [4]. Более того,

они связываются с антителами к CD63, что является признаком того, что эти микрочастицы являются носителями гликопротеинов из семейства тетраспанинов, характерным для экзосом. В совокупности эти данные позволяют утверждать, что обнаруженные нами носители мСРБ являются экзосомами лейкоцитарного происхождения. Ранее мСРБ был обнаружен на циркулирующих в крови микрочастицах у пациентов в остром периоде инфаркта миокарда [5]. Необходимо отметить, что диссоциация нСРБ до мСРБ происходит на фосфатидилхолине, негативно заряженном фосфолипиде, присутствующим на мембранах микрочастиц [6]. Возможно, передача провоспалительной стимуляции мСРБ может происходить путем слияния мембран микрочастиц и клеток, фагоцитоза, связывания лигандов несущих мСРБ микрочастиц с клетками [7].

Мы исследовали срезы атеросклеротических бляшек, полученных от пациентов, которым выполнялась эндартерэктомия коронарных артерий. Отложения мСРБ были выявлены в интима и субинтима пораженных сосудов, тогда как отложений нСРБ выявлено не было. Ранее Eisenhardt SU, et al. (2009) опубликовал данные исследования, при котором были выявлены отложения мСРБ, но не нСРБ, в атеросклеротических бляшках восходящей аорты и сонных артерий человека [8]. Также были получены данные о локализации мСРБ в местах скопления макрофагов и неоваскуляризации [9]. Эти данные могут свидетельствовать о том, что мСРБ вовлечен в развитие воспалительного ответа в стенке сосудов. Кроме того, отложения мСРБ выявляли в зоне некроза у пациентов с ишемическим инсультом [2] и в остром периоде инфаркта миокарда [10], что может свидетельствовать о вовлечении мСРБ в развитие тканевого воспаления.

### Заключение

Результаты нашего исследования позволяют предположить, что СРБ является не только маркером воспаления, но и активным участником развития воспалительных реакций в стенке сосудов, осуществляя значительный вклад в формирование атеросклеротической бляшки. Микрочастицы и экзосомы могут переносить мСРБ на поверхность циркулирующих клеток крови активно участвуя в преобразовании и транспортировке мСРБ в зоны локального патологического воспалительного процесса в стенке сосудов. Стандартные измерения СРБ (например, определение вчСРБ) не отражают полную картину той роли, которую играет СРБ при хронических воспалительных и сердечно-сосудистых заболеваниях. Это говорит о том, что необходимо расширять исследования роли различных форм СРБ в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 16-15-10098-П).

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

1. Thiele JR, Zeller J, Bannasch H, et al. Targeting C-Reactive Protein in Inflammatory Disease by Preventing Conformational Changes. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:372432. doi:10.1155/2015/372432.
2. Slevin M, Matou-Nasri S, Turu M, et al. Modified C-reactive protein is expressed by stroke neovessels and is a potent activator of angiogenesis in vitro. *Brain Pathology.* 2010;20 (1):151-65. doi:10.1111/j.1750-3639.2008.00256.x.
3. Ciubotaru I, Potempa LA, Wander RC. Production of modified C-reactive protein in U937-derived macrophages. *Exp Biol Med (Maywood).* 2005 Nov;230 (10):762-70. doi:10.1177/153537020523001010.
4. Owens AP 3rd, Mackman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis. *Circ Res.* 2011 May 13;108 (10):1284-97. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.233056.
5. Habersberger J, Strang F, Scheichl A, et al. Circulating microparticles generate and transport monomeric C-reactive protein in patients with myocardial infarction. *Cardiovascular Research.* 2012;96 (1):64-72. doi:10.1093/cvr/cvs237.
6. Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, et al. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. *Nature.* 2006 Apr 27;440 (7088):1217-21. doi:10.1155/2015/372432.
7. Owens A P 3rd, Mackman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis. *Circulation Research.* 2011;108 (10):1284-1297. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.233056.
8. Eisenhardt SU, Habersberger J, Murphy A, et al. Dissociation of pentameric to monomeric C-reactive protein on activated platelets localizes inflammation to atherosclerotic plaques. *Circulation Research.* 2009;105 (2):128-37. doi:10.1161/CIRCRESAHA.108.190611.
9. Krupinski J, Turu MM, Martinez-Gonzalez J. Endogenous expression of C-reactive protein is increased in active (ulcerated noncomplicated) human carotid artery plaques. *Stroke.* 2006 May;37 (5):1200-4. Epub 2006 Apr 6. doi:10.1161/01.STR.0000217386.37107.be.
10. Thiele JR, Habersberger J, Braig D, et al. The dissociation of pentameric to monomeric c-reactive protein localizes and aggravates inflammation: in vivo proof of a powerful pro-inflammatory mechanism and a new anti-inflammatory strategy. *Circulation.* 2014;130 (1):35-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007124.