

ПЛОТНОСТЬ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ К ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫМ МЕДИАТОРАМ КАК МОДУЛИРУЮЩИЙ КОМПОНЕНТ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ МЕДИАТОРОВ НА КЛЕТКУ (ЧАСТЬ 1)

Сенников С.В.^{1,2}, Альшевская А.А.¹, Жукова Ю.В.¹,
Беломестнова И.А.¹, Караулов А.В.³, Лопатникова Ю.А.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,
г. Новосибирск, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский
национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск, Россия

³ ФGAOU ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Резюме. В обзоре обобщены последние мировые научные данные о роли рецепторов к иммуно-медиаторам в регуляции биологических эффектов, оказываемых на клетки. Для основных классов регуляторов иммунной системы (интерлейкинов, интерферонов, факторов роста и факторов некроза опухоли) представлены варианты участия рецепторов как компонентов взаимодействия цитокин/клетка на примере *in vitro* и *in vivo* исследований. Показана способность показателей экспрессии рецепторов менять характер и тип данного взаимодействия. Проанализированы данные об участии рецепторов к регуляторным молекулам в развитии иммунопосредованных заболеваний различного генеза. Продемонстрировано, что изменение уровня экспрессии рецепторов имеет большое значение в оценке функционального ответа клетки на медиатор и в развитии патологических состояний. В исследованиях подтверждены данные о влиянии плотности рецепторов на процессы пролиферации и апоптоза, а также обменные процессы, что является триггером в развитии аутоиммунных, онкологических и дистрофических заболеваний. Для всех рассмотренных классов регуляторных молекул характерным является изменение плотности экспрессии рецепторов как одного из ключевых моментов регулирования функциональной активности клеток. Таким образом, изучение уровня экспрессии рецепторов на мембране клеток является важным в понимании патогенеза, а изменение уровня экспрессии может рассматриваться как терапевтическая мишень в лечении различных заболеваний.

Ключевые слова: цитокины, рецепторы, иммунорегуляция, иммунопатология, иммунотерапия, факторы роста, интерлейкины, интерфероны, фактор некроза опухоли

Адрес для переписки:

Сенников Сергей Витальевич
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии»
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел.: 8 (383) 222-19-10.
E-mail: sennikovsv@gmail.com

Address for correspondence:

Sennikov Sergey V.
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
630099, Russian Federation, Novosibirsk,
Yadrintsevskaya str., 14.
Phone: 7 (383) 222-19-10.
E-mail: sennikovsv@gmail.com

Образец цитирования:

С.В. Сенников, А.А. Альшевская,
Ю.В. Жукова, И.А. Беломестнова, А.В. Караулов,
Ю.А. Лопатникова «Плотность экспрессии рецепторов
к иммунорегуляторным медиаторам как модулирующий
компонент биологических эффектов медиаторов
на клетку» (часть 1) // Медицинская иммунология,
2019. Т. 21, № 2. С. 209-220.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-2-209-220

© Сенников С.В. и соавт., 2019

For citation:

S.V. Sennikov, A.A. Alshevskaya, Yu.V. Zhukova,
I.A. Belomestnova, A.V. Karaulov, Yu.A. Lopatnikova
“Expression density of receptors for immunoregulatory
mediators as a modulatory component of biological effects of
mediators upon cells” (part 1), *Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya*, 2019, Vol. 21, no. 2,
pp. 209-220. doi: 10.15789/1563-0625-2019-2-209-220

DOI: 10.15789/1563-0625-2019-2-209-220

EXPRESSION DENSITY OF RECEPTORS FOR IMMUNOREGULATORY MEDIATORS AS A MODULATORY COMPONENT OF BIOLOGICAL EFFECTS OF MEDIATORS UPON CELLS (PART 1)

Sennikov S.V.^{a, b}, Alshevskaya A.A.^a, Zhukova Yu.V.^a, Belomestnova I.A.^a, Karaulov A.V.^c, Lopatnikova Yu.A.^a

^a Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

^b Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

^c First Moscow I. Sechenov State Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract. The present review article summarizes the latest world scientific data on the role of receptors for immune mediators in regulating biological effects on the cells. For the main classes of immune regulators (interleukins, interferons, growth factors and tumor necrosis factors), the variants are presented for participation of receptors as components of cytokine/cell interaction, as proven by *in vitro* and *in vivo* studies. Ability of the receptors expression to modify characteristics and type of these interactions is shown. The data on participation of receptors for regulatory molecules in development of immune-mediated diseases of various genesis have been analyzed. It was demonstrated that the changes in the receptor expression are of great importance when evaluating functional response of the cells to the mediators and in development of pathological conditions. Current studies confirmed the data suggesting effects of receptor density upon the processes of proliferation and apoptosis, as well as metabolic processes that trigger development of autoimmune, oncological and dystrophic diseases. For all the considered classes of regulatory molecules, the change in the density of receptor expression is one of the key aspects in regulating functional activity of the cells. Thus, studying expression levels of receptors on the cell membrane is important in understanding pathogenesis, whereas changing expression level may be considered as a therapeutic target in the treatment of various diseases.

Keywords: cytokines, receptors, immunoregulation, immunopathology, immunotherapy, growth factors, interleukins, interferons, tumor necrosis factor

Работа поддержана грантом Сеченовского университета 2018.

Введение

Система регуляторов представляет собой универсальную полиморфную сеть, предназначенную для контроля процессов пролиферации, дифференцировки, апоптоза и функциональной активности клеточных элементов в кровяной, иммунной и в других гомеостатических системах организма. Основным классом данных медиаторов являются цитокины, для которых характерны такие общие свойства, как плеiotропность, синергизм и антагонизм в действии, каскадность и избыточность эффектов.

Действие цитокинов на клетки-мишени осуществляется путем связывания с рецепторами. Экспрессия цитокиновых рецепторов играет решающую роль во многих клеточных процессах. Именно через их активацию происходит инициирование сигнальных каскадов, которые регулируют широкий спектр жизненно важных физиологических функций, включая контроль обмена веществ, воспалительные реакции, остеогенез,

а также развитие и рост клеток крови и иммунных клеток.

Рецепторы играют важную роль в обеспечении функций цитокинов, поэтому в настоящее время исследователями ведется активная работа по изучению их роли в норме и при различных патологиях [5, 10, 26]. Рецепторы и медиаторы являются равноправными участниками обеспечения биологических эффектов на таргетные клетки, и регуляция этих эффектов может модулироваться различными механизмами. Одним из таких механизмов является плотность экспрессии рецепторов на поверхности клеток [5, 26], а в частности – пороговый уровень экспрессии рецепторов, при достижении которого может изменяться тип и интенсивность реагирования. В исследованиях последних лет показано, что от изменения количества экспрессируемых рецепторов может изменяться функциональный ответ клеток на медиатор или даже принципиально отличаться при достижении определенного количества рецепторов [10]. Кроме того, при различных соотношениях количества экспрессируемых рецепторов разных типов возможна перекрестная активация

их сигнальных путей с модуляцией действия цитокина [12].

В настоящий момент имеется множество разрозненных данных о том, что количество рецепторов на клетках может быть ассоциировано с изменениями в процессах пролиферации и дифференцировки, формирования противоопухолевого иммунитета, реакциями отторжения трансплантата, выраженности воспалительного процесса и многих других. Поскольку данные изменения обладают значимым терапевтическим потенциалом, представляется весьма актуальным и важным обобщение данных по влиянию плотности экспрессии рецепторов к различным классам иммунорегуляторных медиаторов на функциональные особенности и свойства клеток в норме и при различной патологии. Мы собрали данные о влиянии параметров экспрессии рецепторов к основным классам регуляторных молекул на регуляцию функционирования клеток.

Плотность экспрессии рецепторов как регулятор функций и свойств клетки

Интерлейкины

Интерлейкины являются одними из основных регуляторов и медиаторов иммунной системы. Рецепторы к интерлейкинам экспрессируются на многих типах клеток, благодаря чему они обеспечивают связь иммунной системы с другими системами организма. Действие интерлейкинов на клетки зависит не только от количества медиатора, типа клеток, аффинности субъединиц рецептора, но и от изменения уровня экспрессии самого мембраносвязанного рецептора на поверхности клетки.

Было показано, что Th17 экспрессировали более высокие уровни IL-12R β 1 и IL-23r по сравнению с $\gamma\delta$ T-клетками. Также оценивался уровень фосфорилирования STAT3 в ответ на введение IL-23. Наличие высокой плотности экспрессии IL-12R β 1 способствовало более высокому уровню фосфорилирования STAT3. Таким образом, данное исследование показало различия в функциональной способности клетки в зависимости от плотности рецептора на субпопуляциях иммунных клеток [54].

Говоря об интерлейкинах, нельзя не упомянуть их роль в развитии воспаления. Однако иногда эта роль принадлежит не столько самим цитокинам, сколько их рецепторам, а точнее — количественному изменению их на поверхности клеток. Chang S.Y. и соавт. трансфицировали линию клеток HUC-1 вектором, кодирующим рецептор второго типа к IL-1, и показали роль его эктопической экспрессии: произошло изменение морфологических характеристик этих клеток, повышение их миграционной способности и увели-

чение секреции ими IL-6, IL-8 и коллагена. Однако чрезмерная экспрессия IL-1R2 приводила к снижению экспрессии корцептора IL-1RAcP и в результате к подавлению ответа клетки при действии IL-1 через IL-1R1 [8]. Последний эффект был описан в более ранних работах с использованием мышинных кератиноцитов с высокой и низкой плотностью экспрессии IL-1R2 [38].

Цитокины и их рецепторы принимают участие в обменных процессах, при этом данная регуляция также связана с уровнем плотности экспрессии рецепторов. От плотности экспрессии рецепторов зависит действие IL-18, участвующего в регуляции метаболизма липидов и глюкозы. У пациентов с ВИЧ-ассоциированной липодистрофией было выявлено, что экспрессия рецепторов IL-18 в скелетных мышцах снижается по сравнению со здоровыми донорами. Кроме того, низкая плотность экспрессии рецептора коррелирует с высокими уровнями керамидов в скелетных мышцах и повышенным уровнем циркулирующих триглицеридов и липопротеидов высокой плотности, что приводит к развитию липодистрофии [22].

Изменение уровня экспрессии рецептора к IL-10 также имеет значение в развитии и прогрессировании аутоиммунных патологий. Имеются данные о более благоприятном течении СКВ у пациентов, мононуклеарные клетки которых имели более высокие показатели экспрессии IL-10R на мембране (а именно CD4⁺ и CD8⁺T-клетки). Проведение сигнала IL-10/IL-10R в данном случае тормозило развитие волчаночного нефрита [11]. При изучении роли IL-26 у больных воспалительными заболеваниями кишечника исследовали экспрессию рецепторов IL-20R1 и IL-10R2 на клетках нормальной слизистой оболочки и у больных с активным и неактивным воспалением, а также на культуре клеток субэпителиальных миофибробластов толстого кишечника. В результате было выявлено, что IL-20R1 экспрессировался на эпителиальных клетках и в некоторых других клетках подслизистой оболочки, а экспрессия IL-10R2 была обнаружена в различных клетках, включая эпителиальные клетки и лейкоциты. Уровни экспрессии IL-20R1 и IL-10R2 не различались в нормальной и воспаленной слизистой оболочке. Экспрессия рецепторов IL-20R1 и IL-10R2 на культуре клеток субэпителиальных миофибробластов толстого кишечника была выше. Имеются данные о роли изменения экспрессии рецептора к IL-4 в развитии атопического дерматита на ранних этапах постнатального онтогенеза. На момент рождения ребенка моноциты и T-хелперы, полученные из пуповинной кро-

ви новорожденного, имеют высокий уровень экспрессии IL-4R на своей мембране. Через год количество IL-4R на моноцитах снижается. Однако в случае, когда плотность рецепторов на моноцитах не снижалась или происходило незначительное ее уменьшение, развивалось IL-4/IL-4R-опосредованное подавление секреции IL-12 моноцитами, который, воздействуя на Т-хелперы 1 типа, стимулировал секрецию ими IFN γ . Угнетение секреции IL-12 изменяет Th1/Th2-баланс в сторону Th2-ответа. Поэтому у детей с такой картиной экспрессии IL-4R на моноцитах в течение первого года жизни развивался тяжелый атопический дерматит [14]. При этом *in vivo* было обнаружено, что IL-4 играет различную регуляторную роль в экспрессии IL-7 α в зависимости от типа клетки; IL-4 уменьшает экспрессию IL-7 α на CD4 Т-клетках и, напротив, активирует экспрессию на DC [21].

Weu С.С. и соавт. в своей работе установили, что повышение плотности рецепторов к IL-20 на кератиноцитах кожи приводит к нарушению взаимодействия между эндотелиальными клетками, клетками иммунной системы и самими кератиноцитами, в результате чего происходит нарушение пролиферации и дифференцировки последних. Данные события являются причиной уязвимости кожи и развития хронических воспалительных процессов, в том числе псориаза и спонгиозного дерматита [51]. Это объясняется тем, что происходит связывание большого количества рецепторов IL-20 в местах поражения, при этом концентрация медиатора в крови у больных псориазом снижается относительно нормальных количеств, что способствует развитию воспаления.

Участие в патогенезе атопического дерматита было также показано для рецепторного антагониста IL-31 и рецепторов к IL-1. Плотность экспрессии IL-31 α в кератиноцитах пораженной кожи у пациентов с атопическим дерматитом значительно выше, чем у здоровых доноров. Уровень экспрессии IL-31 α значительно возрастает при псориазе, но в меньшей степени по сравнению с атопическим дерматитом [13]. Исследование клеток периферической крови больных атопическим дерматитом [1] продемонстрировало, что Т-клетки и В-клетки характеризуются снижением плотности экспрессии рецепторов первого типа к IL-1 при более высоком по сравнению со здоровыми донорами проценте позитивных клеток с рецепторами 2 типа. Кроме того, на примере моноцитов и В-клеток показано, что изменение плотности экспрессии и процента клеток, экспрессирующих данный рецептор в субпопуляции, может быть разнонаправленным. Так-

же было продемонстрировано, что наибольшей предсказательной силой для индекса тяжести заболевания SCORAD обладают модели множественной линейной регрессии, учитывающие все три пула компонентов системы рецептор–цитокин: содержание растворимых рецепторов и цитокина, процент позитивных клеток и количество рецепторов. Схожие тенденции были продемонстрированы и для экспрессии рецепторов к IL-1 при ревматоидном артрите на основных иммунокомпетентных клетках периферической крови (Т-лимфоцитах, В-лимфоцитах и моноцитах) [2].

Злокачественная трансформация клеток сопровождается изменением паттерна экспрессируемых рецепторов, в том числе и рецепторов к интерлейкинам. Показано, что чрезмерная экспрессия рецепторов IL-1R2 на эпителиальных клетках толстой кишки может приводить к развитию онкологических процессов. При этом если высокая экспрессия рецептора сохраняется на клетках колоректального рака и дальше, происходит увеличение синтеза ими IL-6 и VEGF и, как следствие, пролиферация опухолевых клеток, рост сосудов и метастазирование рака [27]. Клетки рака поджелудочной железы способны экспрессировать на своей мембране рецепторы к IL-6. При добавлении IL-6 в среду к опухолевым клеткам рака поджелудочной железы с высоким уровнем экспрессии рецептора к цитокину наблюдалось повышение инвазивной способности клеток, причем степень инвазивности коррелировала с концентрацией добавляемого IL-6 [6].

Таким образом, изменение уровня экспрессии рецепторов к интерлейкинам имеет большое значение в оценке функционального ответа клетки на цитокин и в развитии патологических состояний. В исследованиях подтверждены данные о влиянии плотности рецепторов на процессы пролиферации и апоптоза, что является триггером в развитии аутоиммунных, онкологических и дистрофических заболеваний. Изучение уровня экспрессии рецепторов на мембране клеток является важным в понимании патогенеза, а изменение уровня экспрессии может рассматриваться как терапевтическая мишень в лечении различных заболеваний.

Интерфероны

В настоящее время выделяют 12 (у человека – 9) видов интерферонов, которые по способности взаимодействовать с тремя типами рецепторов объединяют в 3 семейства: интерфероны I типа – IFN α , IFN β , IFN δ , IFN ϵ , IFN κ , IFN τ , IFN ω , а также лимитин (у человека IFN δ , IFN τ и лимитин не обнаружены), интерфероны II типа – IFN γ и описанные недавно интерфероны III типа – $\lambda 1$,

$\lambda 2$ и $\lambda 3$, называемые также IL-29, IL-28A и IL-28B соответственно.

Каждый тип интерферонов связывается с определенным типом рецепторов: для интерферонов I типа – это IFNAR, состоящий из двух субъединиц (IFNAR-1 и IFNAR-2); интерфероны II типа связываются с IFNGR, который также имеет две субъединицы (IFNGR-1 и IFNGR-2); интерфероны III типа передают сигнал через рецепторный комплекс, состоящий из IL-10R2 и IFNLR-1. Изменения в плотности экспрессии рецепторов к интерферонам преимущественно продемонстрированы для интерферонов I типа.

Одной из функций интерферонов I типа является подавление пролиферации опухолевых клеток. Интерфероны I типа, связываясь со своим рецептором, запускают каскад внутриклеточных реакций, приводящий к активации апоптоза. Однако, поскольку каждый член семейства I интерферонов обладает различной аффинностью к субъединицам рецептора, изменение уровня экспрессии компонентов рецептора будет обуславливать ответ на тот или иной член семейства I интерферонов.

Было показано, что клетки фибросаркомы [32] и клетки линий рака поджелудочной железы [5], экспрессирующие малые количества IFNAR-2, более чувствительны к действию IFN β , а клетки с высокой экспрессией этого рецептора лучше отвечают на действие IFN α . При этом снижение уровня экспрессии рецепторов приводило к снижению антипролиферативного эффекта, но антивирусный эффект сохранялся на высоком уровне до снижения уровня экспрессии рецепторов на 50% от исходного [42]. Объясняется это тем, что IFN β , действуя на клетки с низкой экспрессией IFNAR-2, оказывает свои сигналы только через IFNAR-1, тогда как максимальный эффект IFN α зависит не только от экспрессии первого типа рецептора, но и от второго, в особенности его с-субъединицы – IFNAR-2с [5]. Это может иметь значение и при применении препаратов интерферона в терапии: препараты IFN β можно применять в более низких дозах, в отличие от препаратов IFN α , при желании воздействовать на рецепторы первого типа для получения желаемого эффекта. В более ранних работах также говорилось, что высокая экспрессия IFNAR-1 на опухолевых клетках линии K-562 способствует угнетению пролиферации опухолевых клеток и уменьшает их плотность до величин, при которых рост опухоли прекращается [9].

Роль экспрессии IFNAR1 показана при колоректальном раке у человека и на мышинных моделях. Было обнаружено, что низкий уровень плотности экспрессии IFNAR1 наблюдался при

колоректальном раке у человека и мышинных моделях, по сравнению с нормальными клетками эпителия слизистой [20].

Имеются также данные, которые свидетельствуют о гендерных различиях в экспрессии рецепторов к интерферонам. В частности [18], одной из причин того, что аллерген-специфическая бронхиальная астма у мужчин протекает легче, чем у женщин, является различие в уровне экспрессии рецепторов к IFN γ на CD4-позитивных T-лимфоцитах. «Мужские» CD4⁺T-лимфоциты экспрессируют более высокие уровни IFNGR, поэтому лучше отвечают на действие IFN γ , в результате чего происходит подавление Th2-ответа и продукции цитокинов T-хелперами 2 типа. «Женские» CD4⁺T-лимфоциты за счет пониженной экспрессии IFNGR хуже отвечают на цитокин, подавления воспалительной реакции не происходит, и астма протекает тяжелее.

Таким образом, изученные литературные данные свидетельствуют, что изменение уровня экспрессии рецепторов к интерферонам является одним из ключевых моментов регулирования функциональной активности клеток. Эта способность может быть использована для использования рецепторов интерферонов в качестве терапевтических мишеней при разработке новых классов препаратов.

Факторы роста

Факторы роста входят в систему цитокинов и, подобно гормонам, обладают широким спектром биологического действия на многие клетки – стимулируют или ингибируют митогенез, хемотаксис, дифференцировку клеток. Связывание факторов роста с их рецепторами на поверхности клетки приводит к активации рецептора, что инициирует и модифицирует пути передачи сигнала и индуцирует развитие названных выше процессов. Однако факторы роста, их рецепторы, участники передачи сигнала внутри клетки и транскрипционные факторы нередко являются продуктами экспрессии протоонкогенов, что приводит к неконтролируемой пролиферации клеток и образованию опухоли.

Одним из наиболее мощных индукторов опухолевого роста является эпидермальный фактор роста (EGF). Тем не менее ответ клетки на действие EGF не всегда зависит только от самого цитокина: важным является и уровень экспрессии рецептора EGFR на мембране клетки. EGFR экспрессируется при раке желудка, молочной железы, предстательной железы, мочевого пузыря, колоректальном раке и многих других эпителиальных опухолях. Определенное значение имеет различная экспрессия EGFR на клетках перикоронарных фолликулов, оставшихся после

удаления зубов, поскольку фолликул и его одонтогенные остатки могут играть важную роль в гистогенезе различных одонтогенных кист, гематом и опухолей [31].

Наиболее ранние исследования экспрессии рецептора эпидермального фактора роста при онкологических заболеваниях показывают, что у пациентов, имевших высокую плотность экспрессии рецептора на эпителиальных клетках, снижалась безрецидивная выживаемость и повышался риск смерти при раке мочевого пузыря [33], молочной железы [40], при плоскоклеточном раке пищевода [35], плоскоклеточном раке головы и шеи [39], глиоме [25], при раке желудка [56], оральном плоскоклеточном раке [30] в отличие от пациентов с низким уровнем экспрессии рецептора на клетках. При этом отмечалось также, что инвазивная способность клеток была прямо пропорциональна уровню экспрессии EGFR. Аналогичные результаты были получены для пациентов с плоскоклеточным раком гортани [29], первичным раком эндометрия [41], раком гортани [28]. В случае первичного рака эндометрия авторами было установлено, что более дифференцированные опухоли экспрессируют меньшее количество рецепторов, чем умеренно или слабо дифференцированные [41].

В недавних исследованиях было установлено, что высокая плотность экспрессии рецепторов фактора роста фибробластов у мышей и доноров, страдающих ожирением, была связана с ростом в агаре неопухолевых эпителиальных клеток. При этом наблюдалась корреляция с уровнем EGFR-1, а клетки дефицитные по FGFR-1 не давали усиленного роста в агаре. По мнению авторов, это может являться провоцирующим фактором развития раковых процессов [7].

При изучении плотности экспрессии EGFR при колоректальной аденоме и раке было показано, что плотность экспрессии рецепторов была значительно выше у пациентов с аденомой и колоректальным раком по сравнению с клетками нормальной слизистой толстой кишки. При этом уровень плотности EGFR коррелировал с размером аденомы и достигал максимальных значений на раковых клетках [52].

Для развития направления терапевтического использования экспрессии рецепторов на клетках необходимо глубже понимать процессы, запускаемые внутри клеток после изменения экспрессии. В настоящее время в ряде исследований представлены данные о том, что происходит внутри клетки при действии цитокина в условиях измененной экспрессии его рецептора. Tini P. и соавт. в своих исследованиях показали, что у клеток, экспрессирующих высокий уровень EGFR, экс-

прессия белка Beclin-1, участвующего в аутофагии клеток, снижается. В свою очередь, это способствует ингибированию апоптоза опухолевых клеток и повышению их пролиферативной активности. Пациенты с глиобластомой и высокой экспрессией EGFR на опухолевых клетках в этом случае имели наихудший клинический прогноз. У пациентов, чьи опухолевые клетки имели низкую плотность рецептора на мембране, прогноз выживаемости был более благоприятен [46].

По причине своего участия в онкогенезе EGFR является особым объектом противораковой терапии. В литературе имеются данные, показывающие, как эффект различных видов проводимой терапии зависит от плотности экспрессии рецептора EGF. Так, высокая экспрессия EGFR увеличивает резистентность опухоли к лучевой терапии. Это было показано на примере рака шейки матки: пациенты с высокой плотностью рецепторов на клетках после проведения лучевой терапии имели либо остаточное заболевание, либо развитие рецидива заболевания. Пациенты с низкой экспрессией рецептора имели более длительную выживаемость без признаков прогрессирования болезни [36]. Подобные результаты были получены позже и для пациентов с глиобластомой [3].

Однако изменение экспрессии рецептора эпидермального фактора роста не всегда является значимым маркером, что и было показано для веретенчатого рака головы и шеи, являющегося одним из разновидностей плоскоклеточного рака головы и шеи [50]. В своей работе авторы не отмечают каких-либо явных различий между пациентами с высокой и низкой плотностью экспрессии рецептора на раковых клетках по показателям локализации и стадии опухоли, по выживаемости, метастазированию клеток и развитию рецидивов. Таким образом, уровни EGFR не всегда могут являться прогностическими.

ARCON-терапия – модификация лучевой терапии, которая заключается в ингаляционном введении пациентам карбогена и приеме ими растворимого витамина PP (никотинамида) во время проведения лучевой терапии. Nijkamp и соавт. показали, что пациенты с низким уровнем экспрессии EGFR лучше отвечали на ARCON-терапию и имели более длительную выживаемость [34]. Считается, что гипоксия опухолевых клеток обеспечивает их устойчивость к лучевой терапии, в то время как максимальное повреждение ДНК клеток наблюдается в присутствии кислорода. Связывание EGF со своим рецептором индуцирует активацию и стабилизирует один из ключевых белков гипоксической реакции –

фактор, индуцированный гипоксией 1a (HIF-1a). Поэтому авторы полагают, что хороший эффект ARCON-терапии на низкоэкспрессирующие опухоли связан с отсутствием такого потенциала из-за низкого количества EGFR.

Другим видом терапии рака является применение моноклональных антител к EGFR — цетуксимаба и панитумумаба, блокирующих данный рецептор. В литературе имеются противоречивые данные о влиянии уровня экспрессии рецептора к EGF на терапию названными выше препаратами. Shigeta и соавт., исследуя влияние цетуксимаба на клетки колоректального рака нескольких клеточных линий, показали, что цетуксимаб оказывает наиболее выраженное ингибирование роста клеток с высокой экспрессией EGFR. Клетки с низкой плотностью рецептора не отвечали на терапию цетуксимабом [43]. Противоположный эффект был обнаружен при действии цетуксимаба и панитумумаба на плоскоклеточный рак головы и шеи. Наибольшее подавление роста опухолевых клеток наблюдалось в том случае, если эти клетки имели более низкий уровень экспрессии рецептора на мембране [15]. По мнению авторов, полученные результаты могут быть связаны с большим размером молекул моноклональных антител: плотная оккупация рецептора на поверхности клетки может препятствовать связыванию антител из-за пространственных ограничений.

Поскольку опухолевая трансформация клетки связана с изменениями ее генома, многие исследования направлены на изучение механизмов, с помощью которых изменяется уровень экспрессии рецептора EGF. В литературе приводятся такие механизмы, как амплификация гена рецептора в опухолевой клетке [35, 44], наличие специфических мутаций [43] и др.

Рецептор эпидермального фактора роста относится к семейству «человеческих» эпидермальных рецепторов, которое, кроме EGFR (или HER-1), включает рецепторы HER-2, HER-3 и HER-4. Эти рецепторы, по литературным данным, также могут экспрессироваться некоторыми опухолями, однако не всегда изменение уровня их экспрессии влияет на жизнедеятельность самой клетки и на прогноз заболевания в целом [19, 47]. Но есть также данные, показывающие, что высокая экспрессия определенного рецептора из семейства HER определяет гистологический тип опухоли, например при раке желудка [4], а также влияет на выживаемость пациентов, в особенности отмечается, что гиперэкспрессия HER-3 при раке желудка приводит к ухудшению состояния больных и снижает их выживаемость [4, 16]. Высокая экспрессия HER-2 при аденокарциноме

простаты коррелирует с уровнем сывороточного простатического специфического антигена и может играть важную роль в прогрессировании заболевания [55]. Долгое время считалось, что HER3 не обладает киназной активностью, однако недавно обнаружили, что эти рецепторы проявляют активность тирозинкиназы и образуют гомодимеры и гетеродимеры с другими HER рецепторами. Такое гетеродимерное образование между молекулами HER может быть важной особенностью некоторых раковых клеток. В частности, гетеродимер HER2 / HER3, по-видимому, имеет большое значение для пролиферации опухолевых клеток при определенных раках молочной железы. Высокие уровни HER3 связаны с развитием резистентности при лечении рака, которые нацелены на блокаду HER1 или HER2 [24].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста — другой, не менее важный цитокин, необходимый для ангиогенеза. Экспрессия рецептора VEGF (VEGFR) в основном наблюдается на эндотелиальных клетках сосудов. При определенных условиях рецептор начинает экспрессироваться и на других клетках, приводя к развитию определенных эффектов. Так, повышение экспрессии VEGFR-2 и VEGFR-3 на клетках нормально эндометрия способствует опухолевой трансформации клеток, повышению ангиогенеза и, как следствие, опухолевой прогрессии, а высокая экспрессия третьего типа рецептора повышает также миграционную активность клеток и инвазию их в миометрий [49]. В других проведенных исследованиях указывается также, что повышение экспрессии первого типа рецептора VEGF на клетках первичного рака яичников повышает риск рецидива заболевания после удаления опухоли [53].

VEGFR может играть роль в прогрессировании атеросклероза. Было показано на диабетических мышцах, что у животных, чьи эндотелиальные клетки атеросклеротических бляшек экспрессируют большое количество рецептора второго типа к VEGF, стимулировался ангиогенез в бляшке, а новые сосуды имели повышенную проницаемость, что способствовало появлению кровоизлияний и экстравазации воспалительных клеток [45]. Авторы отмечают также, что в мышечной модели атеросклероза наблюдалось изменение экспрессии VEGFR-1 на внутрибляшковых макрофагах: высокая плотность рецепторов на макрофагах способствовала их рекрутированию в атеросклеротические бляшки.

Изменение экспрессии рецептора к VEGF может влиять и на диагностику патологических процессов, например опухолей. Hervey-Jumper и соавт. показали, что высокая экспрессия VEGFR-1/2

на клетках медуллобластомы усиливает контраст гадолиния при проведении МРТ-исследования. Такие опухоли имели на снимках более яркое цветение. У пациентов с низкоэкспрессирующими раковыми клетками опухоль была менее яркой [17]. Данный факт следует учитывать при диагностике онкологических заболеваний.

Роль измененной экспрессии рецепторов других факторов роста также описывается в литературе. Повышение уровня экспрессии с-Met (рецептор фактора роста гепатоцитов) на эпителиальных клетках при карциноме носоглотки повышает двигательную активность раковых клеток, способствуя их метастазированию в шейные лимфатические узлы [23]. Van Saam A. и соавт. рассматривают изменение плотности первого типа рецептора к TGF- β на клетках хряща как фактор риска развития остеоартрита: с возрастом экспрессия TGF- β -R1 может снижаться, в результате уменьшается активирующее влияние цитокина на клетки хряща [48]. Также было показано, что у младенцев с низкой плотностью экспрессии рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) снижается миграционная способность мезенхимальных стволовых кле-

ток в нужном направлении и дифференцировка их в эластин- и актин-продуцирующие фибробласты, а также ангиогенез. Перечисленные процессы важны для развития зрелых альвеол, и поэтому, по словам авторов, у детей с низкоэкспрессирующими клетками развивалась бронхо-легочная дисплазия [37].

Изменение экспрессии рецепторов факторов роста может влиять на течение не только патологических процессов, но и физиологических. Так, было показано, что моноциты крови различаются по уровню экспрессии α -субъединицы рецептора GM-CSF. Моноциты с высоким уровнем экспрессии при действии цитокина дифференцируются в CD14⁺CD1a⁺ клетки (дендритные клетки), а моноциты с низкой экспрессией рецептора – в CD14⁺CD71⁺ клетки (макрофаги) [10].

Данные исследования свидетельствуют, что плотность экспрессии рецепторов к факторам роста важно учитывать, так как ее изменение влияет на трансформацию клеток, а также на течение, исход заболеваний, диагностику и их лечение.

Список литературы / References

1. Alshevskaya A.A., Lopatnikova J.A., Krugleeva O.L., Nepomnyschih V.M., Lukinov V.L., Karaulov A.V., Sennikov S.V. Expression density of receptors to IL-1 β in atopic dermatitis. *Mol. Immunol.*, 2016, Vol. 75, pp. 92-100.
2. Alshevskaya A.A., Lopatnikova J.A., Shkaruba N.S., Chumasova O.A., Sizikov A.E., Karaulov A.V., Kozlov V.A., Sennikov S.V. Differences of IL-1 β receptors expression by immunocompetent cells subsets in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.*, 2015, Vol. 2015, 948393. doi: 10.1155/2015/948393.
3. Barker F.G. 2nd, Simmons M.L., Chang S.M., Prados M.D., Larson D.A., Sneed P.K., Wara W.M., Berger M.S., Chen P., Israel M.A., Aldape K.D. EGFR overexpression and radiation response in glioblastoma multiforme. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2001, Vol. 51, no. 2, pp. 410-418.
4. Begnami M.D., Fukuda E., Fregnani J.H., Nonogaki S., Montagnini A.L., da Costa W.L. Jr. Prognostic implications of altered human epidermal growth factor receptors (HERs) in gastric carcinomas: HER2 and HER3 are predictors of poor outcome. *J. Clin. Oncol.*, 2011, Vol. 29, no. 22, pp. 3030-3036.
5. Booy S., van Eijck C.H., Dogan F., van Koetsveld P.M., Hofland L.J. Influence of type-I Interferon receptor expression level on the response to type-I Interferons in human pancreatic cancer cells. *J. Cell Mol. Med.*, 2014, Vol. 18, no. 3, pp. 492-502.
6. Catanzaro R., Celep G., Zerbinati N., Papacharalambous M., Nagpal R., Marotta F., Rastmanesh R., Milazzo M., Lorenzetti A., Bertuccelli G., Sollano J. *In vitro* protective effect of Celergen, a bioactive marine compound, on interleukin-6-related invasiveness of pancreatic cancer. *Acta Biomed.*, 2014, Vol. 85, no. 1, pp. 44-51.
7. Chakraborty D., Benham V., Bullard B., Kearney T., Hsia H.C., Gibbon D., Demireva E.Y., Lunt S.Y., Bernard J.J. Fibroblast growth factor receptor is a mechanistic link between visceral adiposity and cancer. *Oncogene*, 2017, Vol. 36, no. 48, pp. 6668-6679.
8. Chang S.Y., Su P.F., Lee T.C. Ectopic expression of interleukin-1 receptor type II enhances cell migration through activation of the pre-interleukin 1alpha pathway. *Cytokine*, 2009, Vol. 45, no. 1, pp. 32-38.
9. Colamonici O.R., Porterfield B., Domanski P., Handa R.K., Flex S., Samuel C.E., Pine R., Diaz M.O. Ligand-independent anti-oncogenic activity of the alpha subunit of the type I interferon receptor. *J. Biol. Chem.*, 1994, Vol. 269, no. 44, pp. 27275-27933.
10. Conti L., Cardone M., Varano B., Puddu P., Belardelli F., Gessani S. Role of the cytokine environment and cytokine receptor expression on the generation of functionally distinct dendritic cells from human monocytes. *Eur. J. Immunol.*, 2008, Vol. 38, no. 3, pp. 750-762.

11. Cui H.D., Qi Z.M., Yang L.L., Qi L., Zhang N., Zhang X.L., Du S.Y., Jiang Y. Interleukin-10 receptor expression and signalling were down-regulated in CD4⁺ T cells of lupus nephritis patients. *Clin. Exp. Immunol.*, 2011, Vol. 165, no. 2, pp. 163-171.
12. Fotin-Mleczek M., Henkler F., Samel D., Reichwein M., Hausser A., Parmryd I., Scheurich P., Schmid J.A., Wajant H. Apoptotic crosstalk of TNF receptors: TNF-R2-induces depletion of TRAF2 and IAP proteins and accelerates TNF-R1-dependent activation of caspase-8. *J. Cell Sci.*, 2002, Vol. 115, Pt 13, pp. 2757-2770.
13. Furue M., Yamamura K., Kido-Nakahara M., Nakahara T., Fukui Y. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis. *Allergy*, 2018, Vol. 73, no. 1, pp. 29-36.
14. Grzela K., Grzela T., Korczak-Kowalska G., Bocian K., Sonczyk W., Jedrasiak U., NiderlaBielińska J., Lazarczyk M., Zagórska W., Zawadzka-Krajewska A., Feleszko W., Kulus M. Risk of allergy development correlates with IL-4 receptor expression on newborns' monocytes and Th lymphocytes. *Med. Sci. Monit.*, 2007, Vol. 13, no. 10, CR445-8.
15. Hartmann S., Seher A., Brands R.C., Linz C., Lessner G., Böhm H., Kübler A.C., Müller-Richter U.D. Influence of epidermal growth factor receptor expression on the cetuximab and panitumumab response rates of head and neck carcinoma cells. *J. Craniomaxillofac. Surg.*, 2014, Vol. 42, no. 7, pp. 1322-1328.
16. He X.X., Ding L., Lin Y., Shu M., Wen J.M., Xue L. Protein expression of HER2, 3, 4 in gastric cancer: correlation with clinical features and survival. *J. Clin. Pathol.*, 2015, Vol. 68, no. 5, pp. 374-380.
17. Hervey-Jumper S.L., Garton H.J., Lau D., Altshuler D., Quint D.J., Robertson P.L., Muraszko K.M., Maher C.O. Differences in vascular endothelial growth factor receptor expression and correlation with the degree of enhancement in medulloblastoma. *J. Neurosurg. Pediatr.*, 2014, Vol. 14, no. 2, pp. 121-128.
18. Ito C., Okuyama-Dobashi K., Miyasaka T., Masuda C., Sato M., Kawano T., Ohkawara Y., Kikuchi T., Takayanagi M., Ohno I. CD8⁺ T cells mediate female-dominant IL-4 production and airway inflammation in allergic asthma. *PLoS ONE*, 2015, Vol. 10, no. 10, e0140808. doi: 10.1371/journal.pone.0140808.
19. Jácome A.A., Wohnrath D.R., Scapulatempo Neto C., Carnesecca E.C., Serrano S.V., Viana L.S., Nunes J.S., Martinez E.Z., Santos J.S. Prognostic value of epidermal growth factor receptors in gastric cancer: a survival analysis by Weibull model incorporating long-term survivors. *Gastric Cancer*, 2014, Vol. 17, no. 1, pp. 76-86.
20. Katlinski K.V., Gui J., Katlinskaya Y.V., Ortiz A., Chakraborty R., Bhattacharya S., Carbone C.J., Beiting D.P., Gironde M.A., Peck A.R., Puré E., Chatterji P., Rustgi A.K., Diehl J.A., Koumenis C., Rui H., Fuchs S.Y. Inactivation of interferon receptor promotes the establishment of immune privileged tumor microenvironment. *Cancer Cell*. 2017, Vol. 31, no. 2, pp. 194-207.
21. Kummola L., Ortutay Z., Chen X., Caucheteux S., Hämäläinen S., Aittomäki S., Yagi R., Zhu J., Pesu M., Paul W.E., Junttila I.S. IL-7R α expression regulates murine dendritic cell sensitivity to thymic stromal lymphopoietin. *J. Immunol.*, 2017, Vol. 198, no. 10, pp. 3909-3918.
22. Lindegaard B., Hvid T., Wolsk Mygind H., Hartvig-Mortensen O., Grøndal T., Abildgaard J., Gerstoft J., Pedersen B.K., Baranowski M. Low expression of IL-18 and IL-18 receptor in human skeletal muscle is associated with systemic and intramuscular lipid metabolism-Role of HIV lipodystrophy. *PLoS ONE*, 2018, Vol. 13, no. 1, e0186755. doi: 10.1371/journal.pone.0186755.
23. Luan T., Yu Y. Increased hepatocyte growth factor and c-Met receptor expression in nasopharyngeal carcinoma. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2014, Vol. 7, no. 12, pp. 5583-5587.
24. Lukeš T., Pospíšil J., Fliegel K., Lasser T., Hagen G.M. Quantitative super-resolution single molecule microscopy dataset of YFP-tagged growth factor receptors. *Gigascience*, 2018, Vol. 7, no. 3, pp. 1-10.
25. Lund-Johansen M., Bjerkvig R., Humphrey P.A., Bigner S.H., Bigner D.D., Laerum O.D. Effect of epidermal growth factor on glioma cell growth, migration, and invasion *in vitro*. *Cancer Res.*, 1990, Vol. 50, no. 18, pp. 6039-6044.
26. Lutz M.B., Schnare M., Menges M., Rössner S., Röllinghoff M., Schuler G., Gessner A. Differential functions of IL-4 receptor types I and II for dendritic cell maturation and IL12 production and their dependency on GM-CSF. *J. Immunol.*, 2002, Vol. 169, no. 7, pp. 3574-3580.
27. Mar A.C., Chu C.H., Lee H.J., Chien C.W., Cheng J.J., Yang S.H., Jiang J.K., Lee T.C. Interleukin-1 receptor type 2 acts with c-Fos to enhance the expression of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor A in Colon cancer cells and induce angiogenesis. *J. Biol. Chem.*, 2015, Vol. 290, no. 36, pp. 22212-22224.
28. Maurizi M., Almadori G., Ferrandina G., Distefano M., Romanini M.E., Cadoni G., Benedetti-Panici P., Paludetti G., Scambia G., Mancuso S. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor in laryngeal squamous cell carcinoma. *Br. J. Cancer*, 1996, Vol. 74, no. 8, pp. 1253-1257.
29. Maurizi M., Scambia G., Benedetti Panici P., Ferrandina G., Almadori G., Paludetti G., de Vincenzo R., Distefano M., Brinchi D., Cadoni G., Mancuso S. EGF receptor expression in primary laryngeal cancer: correlation with clinicopathological features and prognostic significance. *Int. J. Cancer*, 1992, Vol. 52, no. 6, pp. 862-866.
30. Mehta A., Chowdhary M., Sinha R. Immunoscoring of epidermal growth factor receptor expression in recurrent cases of oral squamous cell carcinoma. *J. Oral Pathol. Med.*, 2015, Vol. 44, no. 10, pp. 818-822.
31. Mohan B.C., Angadi P.V. Quantitative and qualitative analysis of epidermal growth factor receptor expression in pericoronal follicles in predicting proliferative potential. *Acta Odontol. Scand.*, 2014, Vol. 72, no. 8, pp. 770-775.

32. Moraga I., Harari D., Schreiber G., Uzé G., Pellegrini S. Receptor density is key to the alpha2/beta interferon differential activities. *Mol. Cell. Biol.*, 2009, Vol. 29, no. 17, pp. 4778-4787.
33. Neal D.E., Marsh C., Bennett M.K., Abel P.D., Hall R.R., Sainsbury J.R., Harris A.L. Epidermal growth-factor receptors in human bladder cancer: comparison of invasive and superficial tumours. *Lancet*, 1985, Vol. 1, no. 8425, pp. 366-368.
34. Nijkamp M.M., Span P.N., Terhaard C.H., Doornaert P.A., Langendijk J.A., van den Ende P.L., de Jong M., van der Kogel A.J., Bussink J., Kaanders J.H. Epidermal growth factor receptor expression in laryngeal cancer predicts the effect of hypoxia modification as an additive to accelerated radiotherapy in a randomized controlled trial. *Eur. J. Cancer*, 2013, Vol. 49, no. 15, pp. 3202-3209.
35. Ozawa S., Ueda M., Ando N., Shimizu N., Abe O. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor in esophageal squamous cell carcinomas. *Cancer*, 1989, Vol. 63, no. 11, pp. 2169-2173.
36. Pillai M.R., Jayaprakash P.G., Nair M.K. Tumour-proliferative fraction and growth factor expression as markers of tumour response to radiotherapy in cancer of the uterine cervix. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 1998, Vol. 124, no. 8, pp. 456-461.
37. Popova A.P., Bentley J.K., Cui T.X., Richardson M.N., Linn M.J., Lei J., Chen Q., Goldsmith A.M., Pryhuber G.S., Hershenson M.B. Reduced platelet-derived growth factor receptor expression is a primary feature of human bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2014, Vol. 307, no. 3, L231-239.
38. Rauschmayr T., Groves R.W., Kupper T.S. Keratinocyte expression of the type 2 interleukin 1 receptor mediates local and specific inhibition of interleukin 1-mediated inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, Vol. 94, no. 11, pp. 5814-5819.
39. Rubin Grandis J., Melhem M.F., Gooding W.E., Day R., Holst V.A., Wagener M.M., Drenning S.D., Twardy D.J. Levels of TGF-alpha and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1998, Vol. 90, no. 11, pp. 824-832.
40. Sainsbury J.R., Farnon J.R., Needham G.K., Malcolm A.J., Harris A.L. Epidermal-growthfactor receptor status as predictor of early recurrence of and death from breast cancer. *Lancet*, 1987, Vol. 1, no. 8547, pp. 1398-1402.
41. Scambia G., Benedetti Panici P., Ferrandina G., Battaglia F., Distefano M., d'Andrea G., de Vincenzo R., Maneschi F., Ranelletti F.O., Mancuso S. Significance of epidermal growth factor receptor expression in primary human endometrial cancer. *Int. J. Cancer*, 1994, Vol. 56, no. 1, pp. 26-30.
42. Schreiber G. The molecular basis for differential type I interferon signaling. *J. Biol. Chem.*, 2017, Vol. 292, no. 18, pp. 7285-7294.
43. Shigeta K., Hayashida T., Hoshino Y., Okabayashi K., Endo T., Ishii Y., Hasegawa H., Kitagawa Y. Expression of Epidermal growth factor receptor detected by cetuximab indicates its efficacy to inhibit *in vitro* and *in vivo* proliferation of colorectal cancer cells. *PLoS ONE*, 2013, Vol. 8, no. 6, e66302. doi: 10.1371/journal.pone.0066302.
44. Shinojima N., Tada K., Shiraishi S., Kamiryo T., Kochi M., Nakamura H., Makino K., Saya H., Hirano H., Kuratsu J., Oka K., Ishimaru Y., Ushio Y. Prognostic value of epidermal growth factor receptor in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer Res.*, 2003, Vol. 63, no. 20, pp. 6962-6970.
45. Tekabe Y., Kollaros M., Zerihoun A., Zhang G., Backer M.V., Backer J.M., Johnson L.L. Imaging VEGF receptor expression to identify accelerated atherosclerosis. *EJNMMI Res.*, 2014, Vol. 4, no. 1, p. 41.
46. Tini P., Belmonte G., Toscano M., Miracco C., Palumbo S., Pastina P., Battaglia G., Nardone V., Butorano M.A., Masucci A., Cerase A., Pirtoli L. Combined epidermal growth factor receptor and Beclin1 autophagic protein expression analysis identifies different clinical presentations, responses to chemo- and radiotherapy, and prognosis in glioblastoma. *Biomed. Res. Int.*, 2015, Vol. 2015, 208076. doi: 10.1155/2015/208076.
47. Torabizadeh Z., Nosrati A., Tahvildari S. Human epidermal growth factor receptor expression in colorectal cancer and its relationship with clinicopathological characteristics. *Middle East J. Dig. Dis.*, 2016, Vol. 8, no. 1, pp. 24-30.
48. van Caam A., Madej W., Thijssen E., Garcia de Vinuesa A., van den Berg W., Goumans M.J., Ten Dijke P., Blaney Davidson E., van der Kraan P.M. Expression of TGFβ-family signalling components in ageing cartilage: age-related loss of TGFβ and BMP receptors. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, Vol. 24, no. 7, pp. 1235-1245.
49. Wang J., Taylor A., Showeil R., Trivedi P., Horimoto Y., Bagwan I., Ewington L., Lam E.W., El-Bahrawy M.A. Expression profiling and significance of VEGF-A, VEGFR2, VEGFR3 and related proteins in endometrial carcinoma. *Cytokine*, 2014, Vol. 68, no. 2, pp. 94-100.
50. Watson R.F., Chernock R.D., Zhang K.H., Michel L.S., Adkins D.R., El-Mofty S.K., Lewis J.S. Jr. Epidermal growth factor receptor expression in spindle cell carcinomas of the head and neck. *Head Neck Pathol.*, 2015, Vol. 9, no. 3, pp. 360-368.
51. Wei C.C., Chen W.Y., Wang Y.C., Chen P.J., Lee J.Y., Wong T.W., Chen W.C., Wu J.C., Chen G.Y., Chang M.S., Lin Y.C. Detection of IL-20 and its receptors on psoriatic skin. *Clin. Immunol.*, 2005, Vol. 117, no. 1, pp. 65-72.
52. Williet N., Petcu C.A., Rinaldi L., Cottier M., del Tedesco E., Clavel L., Dumas O., Jarlot C., Bouarioua N., Roblin X., Peoc'h M., Phelip J.M. The level of epidermal growth factor receptors expression is correlated with the advancement of colorectal adenoma: validation of a surface biomarker. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, no. 10, pp. 16507-16517.

53. Wimberger P., Chebouti I., Kasimir-Bauer S., Lachmann R., Kuhlisch E., Kimmig R., Süleyman E., Kuhlmann J.D. Explorative investigation of vascular endothelial growth factor receptor expression in primary ovarian cancer and its clinical relevance. *Gynecol. Oncol.*, 2014, Vol. 133, no. 3, pp. 467-472.
54. Wines B.D., Yap M.L., Powell M.S., Tan P.S., Ko K.K., Orłowski E., Hogarth P.M. Distinctive expression of interleukin-23 receptor subunits on human Th17 and $\gamma\delta$ T cells. *Immunol. Cell Biol.*, 2017, Vol. 95, no. 3, pp. 272-279.
55. Zahir S.T., Tafti H.F., Rahmani K. Overexpression of HER-2/neu in patients with prostatic adenocarcinoma. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2014, Vol. 15, no. 15, pp. 6425-6428.
56. Zhang F., Yang X., Li L., Sun L., Wang B.O., Yu X. Epidermal growth factor receptor expression and gene copy number analysis in gastric carcinoma samples from Chinese patients. *Oncol. Lett.*, 2016, Vol. 11, no. 1, pp. 173-181.

Авторы:

Сенников С.В. — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск, Россия

Альшевская А.А. — к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Authors:

Sennikov S.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Molecular Immunology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology; Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

Alshevskaya A.A., PhD (Medicine), Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Жукова Ю.В. — аспирант лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Беломестнова И.А. — студентка лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Караулов А.В. — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФGAOY BO «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Лопатникова Ю.А. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Zhukova Yu.V., Postgraduate Student, Laboratory of Molecular Immunology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Belomestnova I.A., Student, Laboratory of Molecular Immunology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Karaulov A.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Head, Department of Clinical Immunology and Allergology, First Moscow I. Sechenov State Medical University, Moscow, Russian Federation

Lopatnikova Yu.A., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 28.06.2018

Отправлена на доработку 02.07.2018

Принята к печати 19.09.2018

Received 28.06.2018

Revision received 02.07.2018

Accepted 19.09.2018