Медицинская иммунология
2019, Т. 21, № 3,
стр. 379-396
© 2019, СПб РО РААКИ

Обзоры
Reviews

Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya
2019, Vol. 21, № 3, pp. 379-396
© 2019, SPb RAACI

ПЛОТНОСТЬ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ К ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫМ МЕДИАТОРАМ КАК МОДУЛИРУЮЩИЙ КОМПОНЕНТ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ МЕДИАТОРОВ НА КЛЕТКУ (ЧАСТЬ 2)

Сенников С.В.[1, 3], Альшевская А.А.[1], Жукова Ю.В.[1], Беломестнова И.А.[1], Караулов А.В.[2], Лопатникова Ю.А.[1]

[1] ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия
[2] ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия
[3] ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск, Россия

Резюме. В обзоре обобщены последние мировые научные данные о роли рецепторов к иммуномедиаторам 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 иммуноопосредованных 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 2) // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 3.
С. 379-396. doi: 10.15789/1563-0625-2019-3-379-396
© 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 2), Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya, 2019, Vol. 21, no. 3, pp. 379-396.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-3-379-396
DOI: 10.15789/1563-0625-2019-3-379-396

EXPRESSION DENSITY OF RECEPTORS FOR IMMUNOREGULATORY MEDIATORS AS A MODULATORY COMPONENT OF BIOLOGICAL EFFECTS OF MEDIATORS UPON CELLS (PART 2)

Sennikov S.V.[a, c], Alshevskaya A.A.[a], Zhukova Yu.V.[a], Belomestnova I.A.[a], Karaulov A.V.[b], Lopatnikova Yu.A.[a]

[a] *Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation*
[b] *First Moscow I. Sechenov State Medical University, Moscow, Russian Federation*
[c] *Novosibirsk State University, Novosibirsk, 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.

Данная работа является продолжением обзора о рецепторах к иммунорегуляторам, который был опубликован ранее [1].

Хемокиновые рецепторы

Хемокиновые рецепторы вместе со своими лигандами цитокиновой природы – хемокинами – играют важную роль в жизни клеток и всего организма: это хемотаксис и миграция клеток, определяющие развитие организма в целом и процессы, возникающие во время нарастания воспаления, влияя на подвижность, прикрепление и инвазию лейкоцитов через стенку сосуда в паренхиму тканей [6].

Рецепторы хемокинов, как правило, экспрессируются на иммунных клетках, однако злокачественные клетки при многих онкологических заболеваниях также экспрессируют некоторые рецепторы хемокинов, которые обычно не обнаруживают на их нормальных аналогах. Было замечено, что увеличение экспрессии некоторых хемокиновых рецепторов (CXCR7, CCR7, CCR8, CXCR4) на опухолевых клетках способствует повышению их подвижности за счет повышения синтеза внутриклеточного актина, его полимеризации и перераспределения в клетке. В результате образуются псевдоподии, способствующие продвижению и инвазии опухолевых клеток. С помощью такого механизма метастазируют в лимфоидные органы клетки меланомы кожи [61], цервикальной интраэпителиальной неоплазии (предраковое состояние плоскоклеточного рака шейки матки) [62], рака молочной железы [45], плоскоклеточного рака пищевода [16], желудка [40]. Помимо влияния на морфологию опухолевых клеток, хемокиновые рецепторы, экспрессирующиеся на мембране раковых клеток и взаимодействующие со своими лигандами, способствуют повышению их функциональной активности. Клетки в ответ секретируют факторы роста, в частности VEGF [60], в результате чего происходит увеличение плотности лимфатических сосудов в опухоли и тем самым увеличивается лимфогенное распространение рака. Общей тенденцией, обозначаемой авторами при исследовании изменения экспрессии хемокиновых рецепторов на поверхности клеток клиниче-

ских образцов, было то, что высокая экспрессия хемокиновых рецепторов коррелирует с тяжестью онкологической патологии, увеличением риска развития рецидива, а также смерти. Пациенты, чьи образцы имели высокую плотность этих рецепторов, имели более неблагоприятный прогноз заболевания, в отличие от пациентов, образцы ткани которых имели низкую экспрессию рецепторов либо не имели ее вообще.

Однако в отношении экспрессии CX3CR1 хемокинового рецептора на клетках колоректального рака были получены обратные результаты [18]. Низкая экспрессия этого рецептора приводила к уменьшению общей выживаемости и увеличению частоты прогрессирования. Также в исследовании было отмечено, что сигнализация через CX3CR1 приводит к достаточно сильному адгезивному взаимодействию между раковыми клетками, предотвращая, таким образом, их распространение по организму.

Хемокиновые рецепторы не только определяют характер и тип развития онкологической патологии, но и играют роль в развитии инфекционных заболеваний. Было показано [24], что высокая экспрессия корецепторов CCR5 и CXCR4 способствует проникновению и репликации макрофаготропного и Т-клеточнотропного ВИЧ-1, соответственно, в CD4-позитивные клетки организма. В частности, были определены возможные механизмы сокращения уровня экспрессии CCR5 на лимфоцитах – гетерозиготность по мутации Δ32 гена CCR5 [49], полиморфизм гена хемокиновых рецепторов CCR5-2459 A/G и CCR2-64I [26].

Высокая плотность экспрессии CX3CR1 в атеросклеротических бляшках сонных артерий приводила к развитию в них воспалительного процесса, что увеличивало риск разрыва и образования тромбоза. При этом низкая экспрессия CX3CR1 характеризовалась наличием фиброза, как показателя стабильности бляшки. Эти данные свидетельствуют о том, что оценка уровня экспрессии CX3CR1 может являться предиктором нестабильности атеросклеротической бляшки [41].

Таким образом, изменение плотности экспрессии хемокиновых рецепторов на клетках может определять морфологические и функциональные изменения в клетках, что приводит к развитию патологического процесса.

Рецепторы семейства TNF и рецепторы смерти (death receptors)

Члены семейства факторов некроза опухолей (TNF), включая лиганды и соответствующие рецепторы, регулируют рост нормальных клеток, индуцируя апоптоз или повышая выживаемость и пролиферацию клеток. Между сигналами, которые вызывают эти противоположные эффекты, существует баланс, позволяющий сохранять гомеостаз нормальных клеток. В настоящее время идентифицировано по меньшей мере около 26 рецепторов семейства TNF и около 18 лигандов семейства TNF.

Надсемейство TNF-рецепторов можно разделить на две группы – содержащие и не содержащие домен смерти. В первую группу входят TNFR1 и FasR. Во вторую – TNFR2, CD40, CD30, DR4, DR5 и др. Все рецепторы широко распространены на клетках различных типов тканей и играют ключевые роли во многих физиологических процессах, включая развитие лимфоидной и нервной тканей, врожденный и приобретенный иммунитет, поддержание гомеостаза.

Известно два типа рецепторов, взаимодействующих с TNFα. Взаимодействие цитокина с TNFR1 может обеспечивать, помимо воспалительных эффектов, выживаемость клетки и апоптоз. Связываясь со вторым типом рецептора, TNFα стимулирует пролиферацию, выживаемость клеток и продукцию ими провоспалительных медиаторов, в том числе цитокинов [8]. Важно, однако, учитывать не только тип рецептора, с которым связывается TNFα, но и плотность этого рецептора на поверхности клетки-мишени, так как даже внутрипопуляционный состав клеток может отличаться по уровню экспрессии рецепторов. Основные субпопуляции иммунокомпетентных клеток (Т-лимфоциты, В-лимфоциты и моноциты) отличаются по экспрессии рецепторов 1 и 2 типа как в норме [34], так и при патологии [58], при этом изменение процента клеток, экспрессирующих соответствующий рецептор в субпопуляции, не ассоциировано с изменением плотности экспрессии рецепторов на данных клетках. При этом было установлено, что для различных заболеваний (в частности, для ревматоидного артрита) может быть характерно преобладание определенных вариантов аллельного полиморфизма рецепторов к TNFα, что также может иметь значение в развитии заболевания [59].

Hijdra D. и соавт. в своей работе показали, что три основные субпопуляции моноцитов крови отличаются по степени экспрессии рецепторов 1 и 2 типа к TNFα. Классические моноциты ($CD14^{++}CD16^{-}$) экспрессируют небольшое количество как TNFR1, так и TNFR2. Неклассические моноциты ($CD14^{+}CD16^{++}$) имеют высокий уровень экспрессии 2 типа рецептора и низкий 1 типа. Промежуточные моноциты

($CD14^{++}CD16^{+}$) в большей степени экспрессируют TNFR1, в отличие от двух других популяций, и занимают переходное по уровню экспрессии TNFR2. Такое распределение экспрессии рецепторов к TNFα среди моноцитов наблюдалось на клетках как здоровых доноров, так и пациентов с саркоидозом [25].

Высокая экспрессия одного из типов рецепторов к TNFα на одних и тех же клетках приводит к развитию различных эффектов при действии цитокина. Было показано, что после трансплантации клеток костного мозга LDLR-мышам с нокаутом гена рецептора липопротеинов низкой плотности от двух групп мышей (дефицитных по гену TNFR1 и мышей дикого типа, несущих TNFR1 на клеточной мембране) не наблюдалось различий между полученными группами в уровне холестерина и триглицеридов в крови, а также в общей площади атеросклеротической бляшки (количество Т-лимфоцитов, нейтрофилов, апоптотических ядер и коллагена сходно в обеих группах). Однако у химерных мышей с нокаутом гена TNFR1 отмечалось уменьшение макрофагальной площади бляшки, снизилась способность макрофагов поглощать модифицированные ЛПНП, а также уменьшилась экспрессия данными клетками моноцитарного хемотаксического протеина 1 (MCP-1), способствующего привлечению новых моноцитов крови в очаг воспаления [69].

Роль TNFα и его рецепторов в контроле жизнеспособности клеток в физиологических и патологических состояниях до сих пор остается предметом дискуссий. Condorelli и соавт. [13] обнаружили, что недифференцированные клетки нейробластомы человека (линия клеток SK-N-BE) экспрессируют и TNFR1, и TNFR2 в сравнимых количествах и при действии TNFα повышают свою пролиферативную активность. Дифференцировка этих клеток, индуцируемая ретиноевой кислотой (РК), резко повышала экспрессию 1 типа рецептора при том же уровне экспрессии TNFR2. При дальнейшем культивировании клеток с TNFα происходило ингибирование их роста, что обнаруживалось с помощью оценки повышенного уровня каспазы-3. Блокада 2 типа рецептора на недифференцированных клетках приводила к снижению клеточной пролиферации, а на дифференцированных – к усилению ингибирующего эффекта. Блокада TNFR1 сопровождалась повышением пролиферации недифференцированных клеток и снижением ингибирующего эффекта на дифференцированных клетках. По мнению авторов, митогенный эффект, индуцированный TNFα в недифференцированных клетках, может быть результатом сбалансированной активации обоих типов рецепторов, в то время как преобладающая активность TNFR1 может опосредовать уменьшение числа клеток и апоптоз, наблюдаемый в РК-дифференцированных нейронах.

TNFα-индуцированное увеличение пролиферации было обнаружено при культивировании человеческих миофибробластов, несущих оба типа рецептора к TNFα, с цитокином в различных дозах (0,1-10 нг/мл), с максимальным эффектом при 1 нг/мл [51]. Кроме того, культивирование миофибробластов в присутствии TNFα повышало инвазивную способность клеток и секрецию ими матричной металлопротеиназы 9 (MMP-9), необходимой для процессов ремоделирования миокарда. В этом случае максимальный эффект наблюдался при 10 нг/мл цитокина в культуре. Однако TNFα вызывал увеличение пролиферативного ответа только в половине исследованных клеточных популяций, что, по мнению авторов, может быть связано с различным уровнем экспрессии обоих типов рецептора на клетках. Обнаруженные эффекты авторы связывают с сигнализацией цитокина через 1 тип рецептора, поскольку его блокирование ингибировало клеточную пролиферацию и секрецию клетками MMP-9, а также значительно снижало инвазивную способность миофибробластов.

Изменение экспрессии рецепторов к TNFα существенно влияет и на приживаемость тканей при их трансплантации. По мнению Niederkorn J.Y., пересадка роговицы – старейшая, наиболее распространенная и, как правило, наиболее удачная форма аллотрансплантации твердой ткани. Несмотря на то, что HLA-соответствие не всегда выполняется, не используются системные иммунодепрессанты, в 90% случаев первичная аллотрансплантация роговицы имеет успех. В исследовании проведена трансплантация роговицы от двух групп дефицитных мышей (нокаутированных по гену либо TNFR1, либо TNFR2) в переднюю камеру глаза нормальных мышей. Отторжение трансплантатов от TNFR1-нокаутированных мышей наблюдалось в 53% случаев. В противоположность этому, все роговичные трансплантаты от TNFR2-нокаутировванных мышей были отторгнуты (100%). Таким образом, отсутствие 2 типа рецептора к TNFα повышает риск отторжения трансплантата роговицы. Это также свидетельствует, что передача сигналов через TNFR2 на донорских клетках способствует развитию различных иммунорегуляторных событий, которые предотвращают индукцию аллоиммунитета [47].

Экспрессия рецепторов семейства TNF может меняться в ходе неопластических процессов. Так, повышение экспрессии DR4 и TNFR2 на опухолевых клетках у пациентов с карциномой яични-

ка или раком молочной железы ухудшает течение заболевания и способствует прогрессированию болезни, в результате чего снижается общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования заболевания у пациентов. Увеличение количества DR5 и FasR на мембране раковых клеток повышает резистентность опухоли к химиотерапии при рецидиве болезни (но не влияет на лечение первичного заболевания) [17]. Повышение экспрессии BCMA (рецептор для BAFF) на клетках хронического лимфолейкоза снижает длительность периода выживаемости без прогрессирования заболевания и увеличивает риск развития рецидива болезни [19].

Сигнализация через Fas-рецептор (CD95, Apo-1) является одним из ключевых механизмов подавления опухолевого роста. Как отмечается в литературных источниках, восприимчивость к CD95-опосредованному апоптозу в значительной степени снижается во многих злокачественных опухолях, что может играть важную роль в опухолевой прогрессии, иммунном уклонении опухолевых клеток, а также устойчивости к химиотерапии. Даже клетки, по всем показателям принадлежащие к одному типу опухоли, но полученные от разных пациентов, различаются по степени экспрессии FasR. Поэтому от плотности рецепторов на клетке и будет зависеть ее ответ при действии FasL.

Zoi-Toli O. и соавт. в своих исследованиях показали, что высокая экспрессия FasR на опухолевых клетках кожной В-клеточной [72] и кожной Т-клеточной [73] лимфом была связана с уменьшением прогрессии опухоли, со снижением риска развития рецидивов заболевания и смерти, а пациенты в этом случае имели более благоприятный исход болезни. Исследование различной плотности экспрессии FasR на опухолевых клетках человеческого рака почки показало, что степень дифференцировки опухоли была обратно пропорциональна экспрессии FasR: чем выше плотность рецептора на клетках, тем менее, дифференцирована опухоль [52]. Противоположный результат был получен на образцах немелкоклеточного рака легких (НМРЛ): в бронхо-альвеолярной карциноме, являющейся наиболее дифференцированной из всех типов НМРЛ, наблюдалась наиболее высокая степень экспрессии FasR [31]. Авторы отмечают также, что пациенты с низкоэкспрессирующими типами НМРЛ имели более короткий период выживаемости и более высокую стадию заболевания (по TMN-классификации).

Говоря о роли рецепторов семейства TNF, следует затронуть еще одну группу патологических процессов, таких как аутоиммунные заболевания. Sellam J. и соавт. показывают, что снижение уровня экспрессии рецептора BAFF на В-лимфоцитах способствует повышению активности заболевания у больных СКВ (по оценке SLEDAI) и развитию внежелезистых поражений у пациентов с первичным синдромом Шегрена [57]. Изменение экспрессии BAFF-R может играть роль в развитии заболеваний щитовидной железы. В частности, высокая экспрессия рецептора на мононуклеарных клетках крови (в основном на В-лимфоцитах, имеющих более высокую плотность рецептора) способствует еще большей инфильтрации железы этими клетками при тиреоидите Хашимото (фолликулярная инфильтрация) и болезни Грейвса (диффузная инфильтрация) [10].

При исследовании плотности экспрессии рецепторов TNFα в норме, у больных ревматоидным артритом [3, 34], больных атопическим дерматитом [33] и больных активных туберкулезом легких [2] было показано, что интактные клетки субпопуляций МНК ПК различаются как по относительному проценту клеток, экспрессирующих рецепторы 1 и 2 типа к TNFα, так и по абсолютному числу рецепторов на них. При этом увеличение или уменьшение плотности экспрессии рецепторов на клетках при патологии по сравнению с нормой не всегда происходит с изменением процента клеток, несущих данные рецепторы. В частности, как у здоровых, так и у больных РА вне зависимости от активности воспалительного процесса для субпопуляции Т-лимфоцитов характерен наибольший процент клеток, экспрессирующих рецептор 2 типа, при наименьшей плотности экспрессии рецепторов обоих типов на них. Это может свидетельствовать о том, что для клеток данной субпопуляции предельно допустимая плотность рецепторов низкая, но при этом данная популяция клеток является более чувствительной к действию медиатора и имеющаяся плотность является достаточной для связывания рецепторов с цитокинами и реализации эффектов TNFα на них. Также во всех исследованных группах выявляется ряд четких закономерностей по субпопуляциям с наибольшим процентом клеток, экспрессирующих рецепторы 2 типа, и по субпопуляциям с минимальной и максимальной плотностью экспрессии рецепторов обоих типов на клетках. Выявленные особенности распределения рецепторов по субпопуляциям позволяют говорить о наличии популяционно-зависимой экспрессии, характеризующей рецепторный аппарат TNFα, и о том, что изменение процента клеток в субпопуляции, экспрессирующих соответствующий рецептор,

и плотность экспрессии рецепторов на клетке регулируются различными механизмами.

Таким образом, изменение уровня экспрессии рецепторов семейства TNF приводит к различным ответам клеток при воздействии соответствующего цитокина: изменение интенсивности пролиферации клеток, секреции ими различных медиаторов, индукция апоптоза и др. Если это происходит в условиях патологии, то эффект цитокина на клетки с измененным уровнем экспрессии рецепторов будет определять исход заболевания, а в некоторых случаях повышенная или пониженная экспрессия рецептора может стать дополнительным диагностическим критерием активности заболевания.

Заключение

При связывании различных цитокинов с рецепторами эффекты, оказываемые на клетку, моделируются несколькими вариантами взаимодействий. При этом конечный эффект на клетку может определяться изменениями на различных этапах взаимодействия медиатора и клетки (рис. 1). В то же время стандартно определяемый уровень растворимых факторов является лишь одним из многих параметров, регулирующих данные взаимодействия.

Благодаря этому запуск разных сигнальных путей и, как следствие, достижение определенного эффекта в клетке зависят, в том числе, и от компонентов, формирующих цитокин-рецепторный комплекс.

При обобщении литературных данных о влиянии плотности экспрессии рецепторов к различным интерлейкинам было выявлено, что изменение уровня экспрессии рецепторов имеет большое значение в оценке функционального ответа клетки на медиатор и в развитии патологических состояний (табл. 1). 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.

Поскольку уровень плотности экспрессии рецепторов к факторам роста имеет наибольшее значение в развитии онкологических процессов, этот механизм важно учитывать, так как он влияет на трансформацию клетки, а также течение

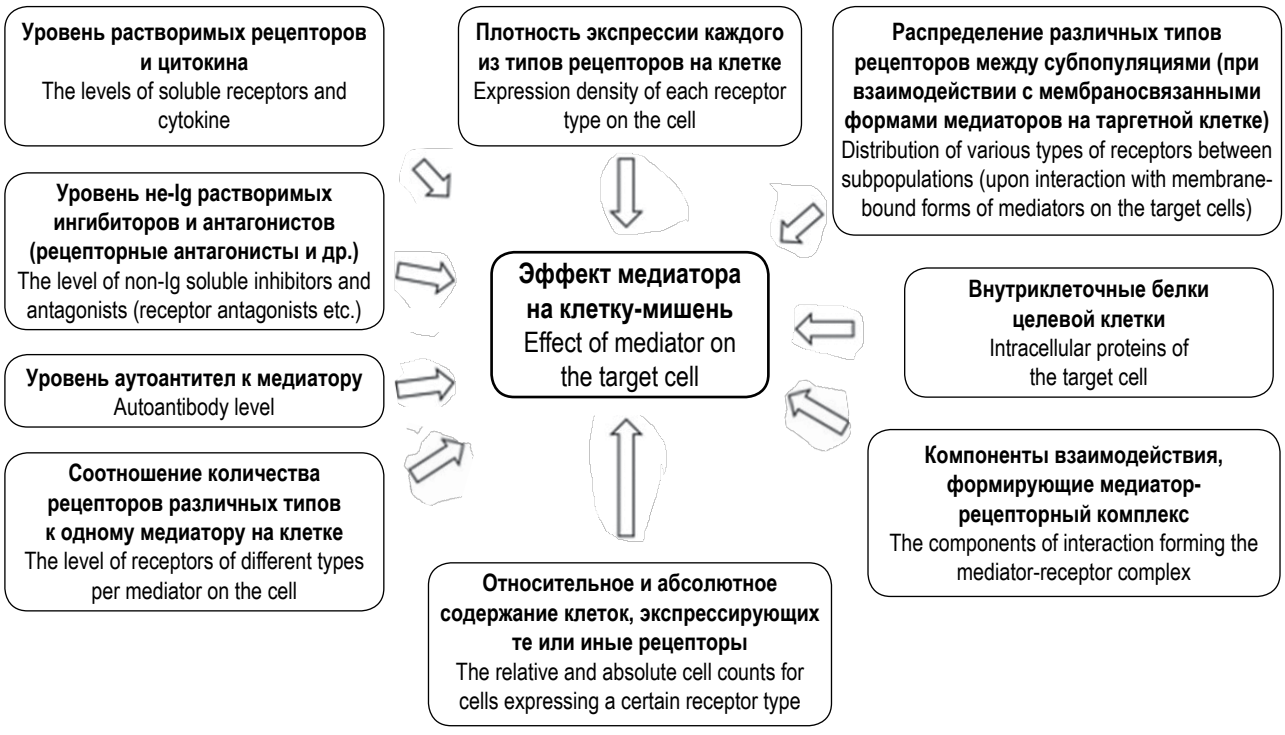

Рисунок 1. Факторы, определяющие тип и выраженность эффектов медиатора на клетку-мишень

Figure 1. Factors determining the type and intensity of effects of a mediator on the target cell

ТАБЛИЦА 1. ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ИЗМЕНЕНИЯМ В ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ К ОСНОВНЫМ КЛАССАМ РЕГУЛЯТОРНЫХ МЕДИАТОРОВ И ЭФФЕКТАМИ НА ТАРГЕТНЫЕ КЛЕТКИ

TABLE 1. RELATIONSHIP BETWEEN CHANGES IN THE EXPRESSION OF RECEPTORS TO THE MAIN CLASSES OF REGULATORY MEDIATORS AND EFFECTS ON TARGET CELLS

Иммуно-регуляторные молекулы Immunoregulatory molecules	**Рецептор** Receptor	**Клетки** Cells	**Ассоциация изменения экспрессии с эффектом/патологией** Association between change in expression and effect or pathology
Интерлейкины Interleukins	IL-20R	**Кератиноциты** Keratinocytes	**Повышение плотности – нарушение пролиферации и дифференцировки [67]** Increased expression – altered proliferation and differentiation [67]
	IL-20R	**Остеокласты** Osteoclasts	**Снижение экспрессии – более высокая минеральная плотность костной ткани, больший объем костной ткани и толщина губчатой кости [27]** Decreased expression – higher bone mineral density, greater volume of bone tissue and thicker cancellous bone [27]
	IL-31ra	**Кератиноциты** Keratinocytes	**Повышение плотности – атопический дерматит, псориаз [20]** Increased expression – atopic dermatitis, psoriasis [20]
	IL-1R1, IL-1R2	**МНК периферической крови** Peripheral blood mononuclear cells	**Изменение плотности и процента – атопический дерматит, ревматоидный артрит; изменения плотности и процента – индексы активности заболеваний [4, 5]** Changed expression – atopic dermatitis, rheumatoid arthritis; association between the changes and disease activity score [4, 5]
	IL-4R	**Моноциты и Т-хелперы** Monocytes and T helper cells from newborn umbilical cord blood and peripheral blood one year later	**Отсутствие снижения плотности в течение первого года жизни – развитие атопического дерматита [21]** Absence of decrease of expression during first year after birth – associated with the development of atopic dermatitis [21]
	IL-1R2	**Эпителиальные клетки толстой кишки** Colonic epithelial cells	**Повышение экспрессии – злокачественная трансформация клеток и более тяжелые формы колоректального рака [38]** Increased expression – malignant cell transformation and the more severe forms of colorectal cancer [38]
	IL-4R	**Наивные В-клетки** Naïve B cells	**Высокая экспрессия α-субъединицы – улучшение выживаемости и снижение апоптоза [65]** Increased expression – better survival and reduced apoptosis [65]
	IL-6R	**Клетки рака поджелудочной железы** Pancreatic cancer cells	**Высокий уровень экспрессии – повышение инвазивной способности клеток [11]** Increased expression – enhanced invasiveness of the cells [11]

Иммуно-регуляторные молекулы Immunoregulatory molecules	**Рецептор** Receptor	**Клетки** Cells	**Ассоциация изменения экспрессии с эффектом/патологией** Association between change in expression and effect or pathology
Интерлейкины Interleukins	IL-6R	**CD14$^+$ клетки перитонеальной жидкости больных эндометриозом** CD14$^+$ cells in peritoneal fluid of patients with endometriosis	**Повышенная экспрессия – степень и тяжесть патологии [30]** Increased expression – severity of the pathology [30]
	IL-21R	**Теноциты** Tenocytes	**Высокая экспрессия – запуск провоспалительных механизмов [9]** Increased expression – induction of proinflammatory mechanisms [9]
	IL-21R	**Регуляторные Т-клетки в модели человеческого рассеянного склероза – экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (ЭАЭ)** Regulatory T cells in the model of human multiple sclerosis: experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)	**Снижение экспрессии – более раннее начало и более тяжелые признаки заболевания, однако более быстрое выздоровление [32]** Decreased expression – earlier onset and more severe disease signs but contributes to earlier recovery [32]
	IL-10R	**CD4$^+$ и CD8$^+$ Т-клетки** CD4$^+$ and CD8$^+$ T cells	**Повышенная экспрессия – более благоприятное течение СКВ [15]** Increased expression is associated with a more favorable course of systemic lupus erythematosus (SLE) [15]
	IL-1R2	**Линия HUC-1** HUC-1 cell line	**Повышенная экспрессия – снижение экспрессии корецептора IL-1RAcP и в результате подавление ответа клетки при действии IL-1 через IL-1R1 [12]** Increased expression – reduces expression of IL-1RAcP coreceptor, thus suppressing cell response to IL-1 through IL-1R1 [12]
	IL-33R	**Эндотелиальные клетки сосудов** Vascular endothelial cells	**Повышенная экспрессия – прогрессирование атеросклеротических поражений сосудов [39]** Increased expression – progression of atherosclerotic vascular lesions [39]
Интерфероны Interferons	IFNAR-2	**Клетки фибросаркомы; рак поджелудочной железы** Fibrosarcoma cells; pancreatic cancer cells	**Пониженная экспрессия – повышение чувствительности к действию IFNβ, снижение антипролиферативного эффекта, при сохранении антивирусного эффекта вплоть до снижения уровня экспрессии рецепторов на 50% от исходного. Повышенная экспрессия – более выраженный ответ на действие IFNα [44, 56]** Decreased expression – increased sensitivity to IFNβ, while cells with high expression respond more readily to IFNα. A decreased expression – reduced antiproliferative effect but the antiviral effect was maintained at a high level until the level of receptor expression decreased to 50% of the initial level [44, 56]

Иммуно-регуляторные молекулы Immunoregulatory molecules	**Рецептор** Receptor	**Клетки** Cells	**Ассоциация изменения экспрессии с эффектом/патологией** Association between change in expression and effect or pathology
Интерфероны Interferons	IFNGR	**$CD4^+$ Т-лимфоциты** $CD4^+$T cells	**Пол-ассоциированные изменения уровня экспрессии – тяжесть протекания бронхиальной астмы [28]** Sex-related alterations in the expression level – severity of the course of asthma [28]
	IFNAR-1	**Колоректальный рак** Colorectal cancer cells	**Снижение плотности экспрессии по сравнению с нормальными клетками эпителия слизистой [29]** Reduced expression density compared to that in normal mucosal epithelial cells [29]
Факторы роста Growth factors	EGFR	**Эпителиальные клетки** Epithelial cells	**Высокая плотность – снижение безрецидивной выживаемости и повышение риска смерти при раке мочевого пузыря, молочной железы, при плоскоклеточном раке пищевода, плоскоклеточном раке головы и шеи, глиоме, при раке желудка, оральном плоскоклеточном в отличие от пациентов с низким уровнем экспрессии рецептора на клетках. Уровень экспрессии EGFR прямо пропорционален инвазивной способности клеток при плоскоклеточном раке гортани и первичном раке эндометрия [37, 42, 43, 46, 48, 53, 54, 55, 71]** Increased expression – decreased recurrence-free survival and increased mortality risk in patients with bladder cancer, breast cancer, esophageal squamous cell cancer, head and neck squamous cell carcinoma, glioma, stomach cancer, oral squamous cell carcinoma as opposed to those with a low level of receptor expression on cells. Cell invasiveness was directly proportional to the EGFR expression level (laryngeal squamous cell carcinoma, primary endometrial carcinoma) [37, 42, 43, 46, 48, 53, 54, 55, 71]
	HER-3	**Клетки рака желудка** Gastric cancer cells	**Гиперэкспрессия – ухудшение состояния больных и снижение выживаемости [7, 23]** Increased expression – deterioration of patient's condition and reduced survival [7, 23]
	HER-2	**Клетки аденокарциномы простаты** Prostate adenocarcinoma cells	**Высокая экспрессия – уровень сывороточного простатического специфического антигена [70]** Increased expression – serum level of prostate-specific antigen [70]
	HEP2/HEP3	**Клетки рака молочной железы** Breast cancer cells	**Наличие гетеродимеров – усиление пролиферации опухолевых клеток [36]** The presence of heterodimers – enhanced tumor cell proliferation [36]
	VEFGR-2, VEGFR-3 VEGF-2, VEGF-3	**Клетки эндометрия** Endometrial cells	**Повышение экспрессии – опухолевая трансформация клеток, повышение ангиогенеза и опухолевой прогрессии; высокая экспрессия VEGFR-3 – повышение миграционной активности клеток и инвазии в миометрий [66]** Increased expression – tumor transformation of cells, increased angiogenesis and tumor progression; high level of VEGFR-3 expression is associated with enhanced migration activity of the cells and their myometrial invasion [66]

Иммуно-регуляторные молекулы Immunoregulatory molecules	**Рецептор** Receptor	**Клетки** Cells	**Ассоциация изменения экспрессии с эффектом/патологией** Association between change in expression and effect or pathology
Факторы роста Growth factors	VEGF-1	**Клетки первичного рака яичников** Primary ovarian cancer cells	**Повышение экспрессии – повышение риска рецидива заболевания после удаления опухоли [68]** Increased expression – increased risk of disease recurrence after tumor resection [68]
	VEGF-1, VEGF-2 VEGF-1, VEGF-2	**Макрофаги, эндотелиальные клетки** Macrophages, endothelial cells	**Повышение экспрессии – рекрутирование макрофагов в атеросклеротические бляшки; стимулирование англиогенеза сосудов с повышенной проницаемостью, что способствует появлению кровоизлияний и экстравазации воспалительных клеток [63]** Increased expression – recruitment of macrophages into atherosclerotic plaques; stimulation of angiogenesis of vessels with enhanced permeability, which leads to hemorrhage and inflammatory cell extravasation [63]
	VEGF-1, VEGF-2 VEGF-1, VEGF-2	**Нейроны, эндотелиальные клетки и астроциты** Neurons, endothelial cells, and astrocytes	**Изменение экспрессии – болезнь Альцгеймера [22]** Altered expression – Alzheimer's disease [22]
	c-Met (рецептор фактора роста гепатоцитов) c-Met (hepatocyte growth factor receptor)	**Эпителиальные клетки при карциноме носоглотки** Epithelial cells in nasopharyngeal carcinoma	**Повышение уровня экспрессии – повышение двигательной активности раковых клеток, способствует их метастазированию в шейные лимфатические узлы [35]** Increased expression – increases motility of cancer cells, thus leading to their metastases into cervical lymph nodes [35]
	TGF-β-R1	**Клетки хрящевой ткани** Cartilage tissue cells	**Возрастное снижение экспрессии – риск развития остеоартрита [64]** Age-associated decrease of expression is a risk factor for development of osteoarthritis [64]
	Рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) Platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)	**Мезенхимальные стволовые клеток** Mesenchymal stem cells	**Низкая плотность экспрессии – снижение миграционной способности, дифференцировки в эластин- и актин-продуцирующие фибробласты, нарушение ангиогенеза [50]** Decreased expression – reduction of migration ability, differentiation of the cells into elastin- and actin-producing fibroblasts; disruption of angiogenesis [50]
	α-субъединица рецептора GM-CSF α-subunit of receptor to GM-CSF	**Моноциты** Monocytes	**Пороговый уровень экспрессии – направление дифференцировки (в ДК или макрофаги) [14]** Threshold level of expression determines the direction of differentiation (into dendritic cells or macrophages) [14]

Иммуно-регуляторные молекулы Immunoregulatory molecules	**Рецептор** Receptor	**Клетки** Cells	**Ассоциация изменения экспрессии с эффектом/патологией** Association between change in expression and effect or pathology
Хемокиновые рецепторы Chemokine receptors	CXCR7, CCR7, CCR8, CXCR4	**Опухолевые клетки различного генеза** Different-genesis tumor cells	**Увеличение экспрессии – образование псевдоподий, увеличение подвижности, как следствие – инвазия и метастазирование в лимфоидные органы клеток меланомы кожи, цервикальная интраэпителиальная неоплазия (предраковое состояние плоскоклеточного рака шейки матки), рак молочной железы, плоскоклеточный рак пищевода, желудка [16, 40, 45, 61, 62]** Increased expression – leads to formation of pseudopods, higher motility and, therefore, invasion and metastases of skin melanoma cells into the lymphoid organs, cervical intraepithelial neoplasia (precancerous lesion of cervical squamous cell carcinoma), breast cancer, esophageal squamous cell carcinoma, and squamous cell carcinoma of the stomach [16, 40, 45, 61, 62]
	CX3CR1	**Клетки колоректального рака** Colorectal cancer cells	**Снижение экспрессии – уменьшение общей выживаемости и увеличение частоты прогрессирования [18]** Decreased expression – reduced overall survival and increased progression rate [18]
	Корецепторы CCR5 и CXCR4 Co-receptors CCR5 and CXCR4	**CD4-позитивные клетки организма** CD4-positive cells of the body	**Высокая экспрессия – способствует проникновению и репликации макрофаготропного и Т-клеточнотропного ВИЧ-1 [24]** Increased expression – entry and replication of macrophage-tropic and T cell-tropic HIV-1 [24]
	CX3CR1	**Клетки атеросклеротической бляшки (сонные артерии)** Cells derived from atherosclerotic plaques (carotid arteries)	**Изменение экспрессии предиктор нестабильности атеросклеротической бляшки [41]** Altered expression – predict atherosclerotic plaque instability [41]
Рецепторы семейства TNF и рецепторы смерти TNF family receptors and death receptors	**TNFR1, TNFR2** TNFR1, TNFR2	**МНК ПК** Peripheral blood mononuclear cells	**Изменение экспрессии – интегральные показатели активности заболевания при РА (DAS-28) и АД (SCORAD), тяжесть туберкулезного процесса [2, 3, 25, 33, 34, 58]** Changed expression – integral disease activity score in rheumatoid arthritis (DAS-28) and atopic dermatitis (SCORAD) and with severity of tuberculosis [2, 3, 25, 33, 34, 58]
	TNFR1, TNFR2 TNFR1, TNFR2	**Недифференцированные клетки нейробластомы человека (линия клеток SK-N-BE)** Undifferentiated human neuroblastoma cells (SK-N-BE cell line)	**Изменение соотношения на клетках – влияние на пролиферацию и дифференцировку [13]** The changes in TNFR1/TNFR2 proportion in cells – affected proliferation and differentiation [13]

Иммуно-регуляторные молекулы Immunoregulatory molecules	**Рецептор** Receptor	**Клетки** Cells	**Ассоциация изменения экспрессии с эффектом/патологией** Association between change in expression and effect or pathology
Рецепторы семейства TNF и рецепторы смерти TNF family receptors and death receptors	TNFR2	**Роговица TNFR2-нокаутированных мышей** Cornea in TNFR2-knockout mice	**Отсутствие – повышенный риск отторжения трансплантата роговицы [47]** Absence – increases the risk of corneal graft rejection [47]
	DR4, TNFR2 DR4, TNFR2	**Опухолевые клетки карциномы яичника или рака молочной железы** Ovarian carcinoma cells or breast cancer cells	**Повышение экспрессии – ухудшение течения заболевания, прогрессирование болезни, повышение резистентности опухоли к химиотерапии при рецидиве болезни [17]** Increased expression – aggravates the course and leads to disease progression, thus reducing the overall and progression-free survival in patients; increases tumor resistance to chemotherapy in disease relapse but does not affect treatment of the primary disease [17]
	BCMA	**Клетки хронического лимфолейкоза** Chronic lymphocytic leukemia cells	**Повышение экспрессии – снижение длительности периода выживаемости без прогрессирования заболевания и увеличение риска развития рецидива болезни [19]** Increased expression – shortens the progression-free survival period and increases the risk of disease recurrence [19]
	FasR	**Опухолевые клетки кожной В-клеточной и кожной Т-клеточной лимфом** Cutaneous B-cell and cutaneous T-cell lymphoma cells	**Высокая экспрессия – уменьшение прогрессии опухоли, снижение риска развития рецидивов заболевания и смерти [72, 73]** Increased expression – reduced tumor progression, reduced risks of disease recurrence and death. Patients had a more favorable outcome in this case [72,73]
	FasR	**Рак почки** Kidney cancer	**Степень экспрессии FasR – обратно пропорциональная степени дифференцировки опухоли [52]** The degree of tumor differentiation was inversely proportional to FasR expression: the higher receptor density on the cells – the more poorly differentiated tumor [52]
	FasR	**Немелкоклеточный рак легких (НМРЛ)** Non-small cell lung cancer (NSCLC) cells	**Высокая экспрессия – наиболее дифференцированные формы НМРЛ. Низкая экспрессия – более короткий период выживаемости и более высокая стадия заболевания (по TMN-классификации) [31]** The highest FasR expression level was observed in bronchoalveolar carcinoma, which is the most well-differentiated type of NSCLC. Patients with low-expressing types of NSCLC had a shorter survival period and a higher grade (according to the TMN system) [31]
	Рецептор BAFF BAFF receptor	**В-лимфоциты** B cells	**Снижение экспрессии – повышение активности заболевания у больных СКВ (по оценке SLEDAI) и развитие внежелезистых поражений у пациентов с первичным синдромом Шегрена [57]** Reduced expression increases of SLEDAI score for disease activity in SLE patients and leads to development of extraglandular lesions in patients with primary Sjögren syndrome [57]

и исход заболеваний, диагностику и их лечение. Изменение плотности экспрессии хемокиновых рецепторов на клетках может определять морфологические и функциональные изменения в клетках и, как следствие, развитие патологического процесса.

Изменение уровня экспрессии рецепторов семейства TNF приводит к различным ответам клеток при воздействии соответствующего цитокина: изменение интенсивности пролиферации клеток, секреции ими различных медиаторов, индукция апоптоза и др. В некоторых случаях повышенная или пониженная экспрессия рецептора может стать дополнительным диагностическим критерием активности заболевания или определять его исход.

Рецепторы на клетках и сам медиатор являются равноценными участниками взаимодействия. Поскольку для ряда растворимых форм регуляторов показано, что существуют пороговые уровни для ответа клетки на действие цитокина и/или для изменения эффекта на клетку, логично предположить, что аналогичные пороговые уровни существуют и для экспрессии рецепторов на клетках (рис. 2). Тогда отношение плотности экспрессии и уровень растворимого цитокина являются фактором, определяющим тип и выраженность эффектов на клетку.

Таким образом, одним из важных механизмов регуляции эффективности действия цитокинов и вариабельности их биологических эффектов является плотность экспрессии рецепторов на поверхности клеток и количество рецепторов, равноправно участвующих во взаимодействии лиганда с клеткой. Поэтому при исследовании изменений в системе мембраносвязанных форм рецепторов и самого цитокина необходимо оценивать не только процентное содержание клеток, несущих рецепторы, но и количество самих экспрессируемых рецепторов.

Изучение плотности экспрессии рецепторов к медиаторам имеет важное практическое значение для понимания механизмов ответа клетки при изменении уровня экспрессии рецепторов в норме и при различных патологиях. Все это может служить терапевтической мишенью для лечения и профилактики различных заболеваний.

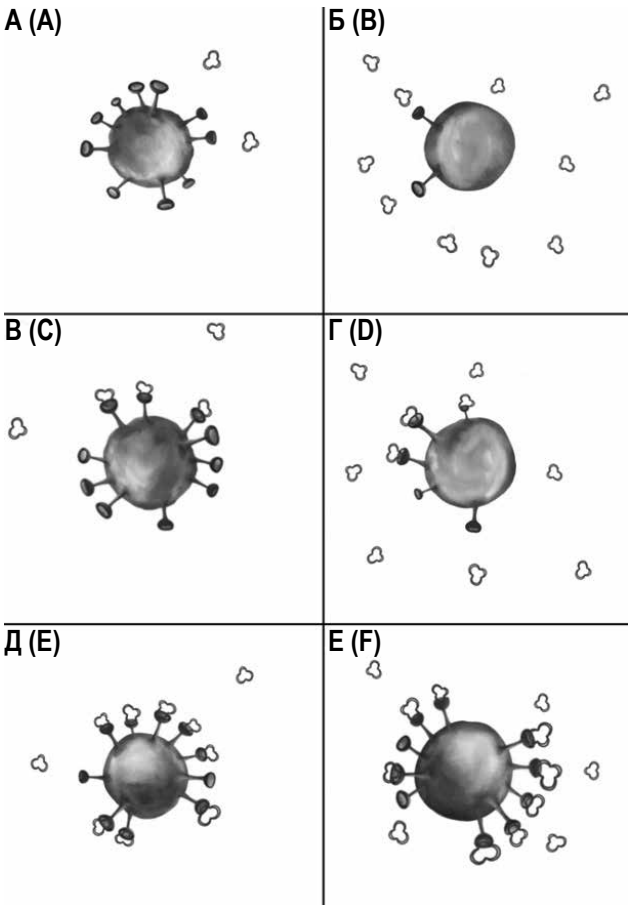

Рисунок 2. Варианты регуляции эффектов на клетку в зависимости от порогового уровня рецепторов и медиатора

Примечание. А, Б – отсутствие эффекта в связи с выраженным дефицитом одного из компонентов взаимодействия; В, Г – слабый сигнал / первый тип сигналинга; Д, Е – более сильный сигнал / второй тип сигналинга из-за достижения порогового уровня связывания для определенного рецептора.

Figure 2. The regulation of cellular effects depends on the relationship between the soluble cytokine and the density of receptors expressed on cells

Note. A, B, no effect on the cell or week signaling because one of the interaction components is missing; C, D, typical signaling; E, F, forced signaling/another type of signaling achieves the threshold binding level for a certain receptor.

Список литературы / References

1. Сенников С.В., Альшевская А.А., Жукова Ю.В., Беломестнова И.А., Караулов А.В., Лопатникова Ю.А. 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.* [Sennikov S.V., Alshevskaya A.A., Zhukova Yu.V., Belomestnova I.A., Karaulov A.V., Lopatnikova Yu.A. Expression Density of receptors for immunoregulatory mediators as a modulatory component of biological effects of mediators upon cells (part 1). *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia), 2019, Vol. 21, no. 2, pp. 209-220.* (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2019-2-209-220.

2. Alshevskaya A.A., Kireev F.D., Laushkina Z.A., Lopatnikova J.A., Gladkikh V.S., Sennikova J.A., Karaulov A.V., Sennikov S.V. Enhanced expression of TNF-α type-1 receptors by immune cells in active pulmonary tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis., 2018, Vol. 22, no. 2, pp. 212-220.*

3. Alshevskaya A.A., Lopatnikova J., Shkaruba N., Chumasova O., Sizikov A., Lukinov V., Moskalev A., Sennikov S. AB0027 Expression density of receptors to TNF-ALPHA is associated with DAS-28 score in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis, 2017, Vol. 76, p. 1056.*

4. 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-1β in atopic dermatitis. *Mol. Immunol., 2016, Vol. 75, pp. 92-100.*

5. 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-1β receptors expression by immunocompetent cells subsets in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm., 2015, Vol. 2015, 948393.* doi: 10.1155/2015/948393.

6. Arimont M., Sun S.L., Leurs R., Smit M., de Esch I.J.P., de Graaf C. Structural analysis of chemokine receptor-ligand interactions. *J. Med. Chem., 2017, Vol. 60, no. 12, pp. 4735-4779.*

7. 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.*

8. Cabal-Hierro L., Lazo P.S. Signal transduction by tumor necrosis factor receptors. *Cell Signal., 2012, Vol. 24, no. 6, pp. 1297-1305.*

9. Campbell A.L., Smith N.C., Reilly J.H., Kerr S.C., Leach W.J., Fazzi U.G., Rooney B.P., Murrell G.A., Millar N.L. IL-21 receptor expression in human tendinopathy. *Mediators Inflamm., 2014, Vol. 2014, 481206.* doi: 10.1155/2014/481206.

10. Campi I., Tosi D., Rossi S., Vannucchi G., Covelli D., Colombo F., Trombetta E., Porretti L., Vicentini L., Cantoni G., Currò N., Beck-Peccoz P., Bulfamante G., Salvi M. B cell activating factor (BAFF) and BAFF receptor expression in autoimmune and nonautoimmune thyroid diseases. *Thyroid, 2015, Vol. 25, no. 9, pp. 1043-1049.*

11. 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.*

12. 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.*

13. Condorelli F., Sortino M.A., Stella A.M., Canonico P.L. Relative contribution of different receptor subtypes in the response of neuroblastoma cells to tumor necrosis factor-alpha. *J. Neurochem., 2000, Vol. 75, no. 3, pp. 1172-1179.*

14. 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.*

15. 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.*

16. Ding Y., Shimada Y., Maeda M., Kawabe A., Kaganoi J., Komoto I., Hashimoto Y., Miyake M., Hashida H., Imamura M. Association of CC chemokine receptor 7 with lymph node metastasis of esophageal squamous cell carcinoma. *Clin. Cancer Res., 2003, Vol. 9, no. 9, pp. 3406-3412.*

17. Dong H.P., Kleinberg L., Silins I., Flørenes V.A., Tropé C.G., Risberg B., Nesland J.M., Davidson B. Death receptor expression is associated with poor response to chemotherapy and shorter survival in metastatic ovarian carcinoma. *Cancer, 2008, Vol. 112, no. 1, pp. 84-93.*

18. Erreni M., Siddiqui I., Marelli G., Grizzi F., Bianchi P., Morone D., Marchesi F., Celesti G., Pesce S., Doni A., Rumio C., Roncalli M.G., Laghi L., Mantovani A., Allavena P. The fractalkine receptor axis improves human colorectal cancer prognosis by limiting tumor metastatic dissemination. *J. Immunol., 2016, Vol. 196, no. 2, pp. 902-914.*

19. Ferrer G., Bosch R., Hodgson K., Tejero R., Roué G., Colomer D., Montserrat E., Moreno C. B cell activation through CD40 and IL4R ligation modulates the response of chronic lymphocytic leukaemia cells to BAFF and APRIL. *Br. J. Haematol., 2014, Vol. 164, no. 4, pp. 570-578.*

20. 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.*

21. 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.*

22. Harris R., Miners J.S., Allen S., Love S. VEGFR1 and VEGFR2 in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis., 2018, Vol. 61, no. 2, pp. 741-752.*

23. 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.*

24. Heredia A., Gilliam B., deVico A., Le N., Bamba D., Flinko R., Lewis G., Gallo R.C., Redfield R.R. CCR5 density levels on primary CD4 T cells impact the replication and Enfuvirtide susceptibility of R5 HIV1. *AIDS, 2007, Vol. 21, no. 10, pp. 1317-1322.*

25. Hijdra D., Vorselaars A.D., Grutters J.C., Claessen A.M., Rijkers G.T. Differential expression of TNFR1 (CD120a) and TNFR2 (CD120b) on subpopulations of human monocytes. *J. Inflamm. (Lond.), 2012, Vol. 9, no. 1, p. 38.*

26. Hladik F., Liu H., Speelmon E., Livingston-Rosanoff D., Wilson S., Sakchalathorn P., Hwangbo Y., Greene B., Zhu T., McElrath M.J. Combined effect of CCR5-Delta32 heterozygosity and the CCR5 promoter polymorphism -2459 A/G on CCR5 expression and resistance to human immunodeficiency virus type 1 transmission. *J. Virol., 2005, Vol. 79, no. 18, pp. 11677-11843.*

27. Hsu Y.H., Chen W.Y., Chan C.H., Wu C.H., Sun Z.J., Chang M.S. Anti-IL-20 monoclonal antibody inhibits the differentiation of osteoclasts and protects against osteoporotic bone loss. *J. Exp. Med., 2011, Vol. 208, no. 9, pp. 1849-1861.*

28. 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.

29. Katlinski K.V., Gui J., Katlinskaya Y.V., Ortiz A., Chakraborty R., Bhattacharya S., Carbone C.J., Beiting D.P., Girondo 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.*

30. Li S., Fu X., Wu T., Yang L., Hu C., Wu R. Role of interleukin-6 and its receptor in endometriosis. *Med. Sci. Monit., 2017, Vol. 23, pp. 3801-3807.*

31. Li Y., Xu K.P., Jiang D., Zhao J., Ge J.F., Zheng S.Y. Relationship of Fas, FasL, p53 and bcl2 expression in human non-small cell lung carcinomas. *Int. J. Clin. Exp. Pathol., 2015, Vol. 8, no. 11, pp. 13978-13986.*

32. Liu R., Bai Y., Vollmer T.L., Bai X.F., Jee Y., Tang Y.Y., Campagnolo D.I., Collins M., Young D.A., la Cava A., Shi F.D. IL-21 receptor expression determines the temporal phases of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Exp. Neurol., 2008, Vol. 211, no. 1, pp. 14-24.*

33. Lopatnikova J.A., Alshevskaya A.A., Krugleeva O.L., Nepomnyschih V.M., Gladkikh V.S., Lukinov V.L., Karaulov A.V., Sennikov S.V. Expression of TNFα Receptors on immunocompetent cells is increased in atopic dermatitis. *Int. Arch. Allergy Immunol., 2017, Vol. 174, no. 3-4, pp. 151-160.*

34. Lopatnikova J.A., Vasilyev F.F., Alshevskaya A.A., Sennikov S.V. Quantitative flow cytometric analysis of expression of tumor necrosis factor receptor types I and II on mononuclear cells. *J. Recept. Signal Transduct. Res., 2013, Vol. 33, no. 1, pp. 49-55.*

35. 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.*

36. 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.*

37. 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.*

38. 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 interleukin6 and vascular endothelial growth factor a in colon cancer cells and induce angiogenesis. *J. Biol. Chem., 2015, Vol. 290, no. 36, pp. 22212-22224.*

39. Marzullo A., Ambrosi F., Inchingolo M., Manca F., Devito F., Angiletta D., Zito A., Scicchitano P., Ciccone M.M. ST2L transmembrane receptor expression: an immunochemical study on endarterectomy samples. *PLoS ONE, 2016, Vol. 11, no. 5, e0156315.* doi: 10.1371/journal.pone.0156315.

40. Mashino K., Sadanaga N., Yamaguchi H., Tanaka F., Ohta M., Shibuta K., Inoue H., Mori M. Expression of chemokine receptor CCR7 is associated with lymph node metastasis of gastric carcinoma. *Cancer Res., 2002, Vol. 62, no. 10, pp. 2937-2941.*

41. Masztalewicz M., Nowacki P., Szydłowski Ł., Żukowski M., Gutowski P. High expression of CX3C chemokine receptor 1 (CX3CR1) in human carotid plaques is associated with vulnerability of the lesions. *Folia Neuropathol., 2017, Vol. 55, no. 2, pp. 174-181.*

42. 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.*

43. 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.*

44. 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.*

45. Müller A., Homey B., Soto H., Ge N., Catron D., Buchanan M.E., McClanahan T., Murphy E., Yuan W., Wagner S.N., Barrera J.L., Mohar A., Verástegui E., Zlotnik A. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature, 2001, Vol. 410, no. 6824, pp. 50-56.*

46. 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.*

47. Niederkorn J.Y., Mayhew E., Mellon J., Hegde S. Role of tumor necrosis factor receptor expression in anterior chamber-associated immune deviation (ACAID) and corneal allograft survival. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2004, Vol. 45, no. 8, pp. 2674-2681.*

48. 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.*

49. Platt E.J., Wehrly K., Kuhmann S.E., Chesebro B., Kabat D. Effects of CCR5 and CD4 cell surface concentrations on infections by macrophagetropic isolates of human immunodeficiency virus type 1. *J. Virol., 1998, Vol. 72, no. 4, pp. 2855-2864.*

50. 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, L231-9.* doi: 10.1152/ajplung.00342.2013.

51. Porter K.E., Turner N.A., O'Regan D.J., Ball S.G. Tumor necrosis factor alpha induces human atrial myofibroblast proliferation, invasion and MMP-9 secretion: inhibition by simvastatin. *Cardiovasc. Res., 2004, Vol. 64, no. 3, pp. 507-515.*

52. Ramp U., Bretschneider U., Ebert T., Karagiannidis C., Willers R., Gabbert H.E., Gerharz C.D. Prognostic implications of CD95 receptor expression in clear cell renal carcinomas. *Hum. Pathol., 2003, Vol. 34, no. 2, pp. 174-179.*

53. Rubin Grandis J., Melhem M.F., Gooding W.E., Day R., Holst V.A., Wagener M.M., Drenning SD, Tweardy 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.*

54. Sainsbury J.R., Farndon 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.*

55. 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.*

56. Schreiber G. The molecular basis for differential type I interferon signaling. *J. Biol. Chem., 2017, Vol. 292, no. 18, pp. 7285-7294.*

57. Sellam J., Proulle V., Jüngel A., Ittah M., Miceli Richard C., Gottenberg J.E., Toti F., Benessiano J., Gay S., Freyssinet J.M., Mariette X. Increased levels of circulating microparticles in primary Sjögren's syndrome, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis and relation with disease activity. *Arthritis Res. Ther., 2009, Vol. 11, no. 5, R156.* doi: 10.1186/ar2833.

58. Sennikov S.V., Alshevskaya A.A., Shkaruba N.S., Chumasova O.A., Sizikov A.E., Lopatnikova J.A. Expression of TNFα membrane-bound receptors in the peripheral blood mononuclear cells (PMBC) in rheumatoid arthritis patients. *Cytokine, 2015, Vol. 73, no. 2, pp. 288-294.*

59. Sennikov S.V., Vasilyev F.F., Lopatnikova J.A., Shkaruba N.S., Silkov A.N. Polymorphisms in the tumor necrosis factor receptor genes affect the expression levels of membrane-bound type I and type II receptors. *Mediators Inflamm., 2014, Vol. 2014, 745909.* doi: 10.1155/2014/745909.

60. Sun L., Zhang Q., Li Y., Tang N., Qiu X. CCL21/CCR7 up-regulate vascular endothelial growth factor-D expression *via* ERK pathway in human non-small cell lung cancer cells. *Int. J. Clin. Exp. Pathol., 2015, Vol. 8, no. 12, pp. 15729-15738.*

61. Takeuchi H., Fujimoto A., Tanaka M., Yamano T., Hsueh E., Hoon D.S. CCL21 chemokine regulates chemokine receptor CCR7 bearing malignant melanoma cells. *Clin. Cancer Res., 2004, Vol. 10, no. 7, pp. 2351-2358.*

62. Tang T., Xia Q., Xi M. CXC chemokine receptor 7 expression in cervical intraepithelial neoplasia. *Biomed. Rep., 2016, Vol. 4, no. 1, pp. 63-67.*

63. 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.*

64. 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.*

65. Wagner E.F., Hanna N., Fast L.D., Kouttab N., Shank P.R., Vazquez A., Sharma S. Novel diversity in IL-4-mediated responses in resting human naive B cells versus germinal center/memory B cells. *J. Immunol., 2000, Vol. 165, no. 10, pp. 5573-5579.*

66. 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.*

67. 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.*

68. 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.*

69. Xanthoulea S., Gijbels M.J., van der Made I., Mujcic H., Thelen M., Vergouwe M.N., Ambagts M.H., Hofker M.H., de Winther M.P. P55 tumour necrosis factor receptor in bone marrow-derived cells promotes atherosclerosis development in low-density lipoprotein receptor knock-out mice. *Cardiovasc. Res., 2008, Vol. 80, no. 2, pp. 309-318.*

70. 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.*

71. 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.*

72. Zoi-Toli O., Meijer C.J., Oudejans J.J., de Vries E., van Beek P., Willemze R. Expression of Fas and Fas ligand in cutaneous B-cell lymphomas. *J. Pathol., 1999, Vol. 189, no. 4, pp. 533-538.*

73. Zoi-Toli O., Vermeer M.H., de Vries E., van Beek P., Meijer C.J., Willemze R. Expression of Fas and Fas-ligand in primary cutaneous T-cell lymphoma (CTCL): association between lack of Fas expression and aggressive types of CTCL. *Br. J. Dermatol., 2000, Vol. 143, no. 2, pp. 313-319.*

Авторы:

Сенников С.В. *— д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»; ФГАОУ ВО «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*

Жукова Ю.В. *— аспирант 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*

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

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, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «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*

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, 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 05.03.2019
Отправлена на доработку 05.04.2019
Принята к печати 15.05.2019

Received 05.03.2019
Revision received 05.04.2019
Accepted 15.05.2019