

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ-МУСОРЩИКОВ У ЧЕЛОВЕКА

Гусев Е.Ю.¹, Зотова Н.В.^{1,2}, Журавлева Ю.А.¹, Черешнев В.А.¹

¹ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук,
г. Екатеринбург, Россия

² ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»,
г. Екатеринбург, Россия

Резюме. Рецепторы мусорщики — SR (scavenger receptor) включают более 30 отдельных представителей, разделенных по структурному принципу на 11 классов (A-L). Они экспрессируются преимущественно на стромальных макрофагах, их экспрессия на клетках может увеличиваться в прямой зависимости от концентрации их лигандов. По своему строению SR гетерогенны, но их объединяет общая функциональная направленность. Так, различные классы SR могут участвовать в поглощении модифицированных липопротеинов низкой плотности, гликированных белков, апоптотных, стареющих и поврежденных клеток, измененных эритроцитов и тромбоцитов, а также большого числа других эндогенных лигандов из разряда метаболического и клеточного «мусора». Также общим свойством SR является их участие в удалении из кровотока и других тканей относительно небольших количеств патогенов, регулирование процессов клеточного и тканевого стресса, способность образовывать сложные рецепторные комплексы с другими типами рецепторов, включая интегрины и Toll-подобные рецепторы. В отличие от классических паттерн-распознающих рецепторов (ППР), задействование SR не всегда приводит к выраженной активации клеток и развитию провоспалительного клеточного стресса. Функциональные эффекты SR обеспечивают взаимосвязь различных физиологических процессов с иммунной системой, включая процессы нейроэндокринной и метаболической регуляции. Эти механизмы не только обеспечивают стабильность гомеостаза, но также лежат на границе нормы и патологии, участвуя в патогенезе переходных состояний, а также в процессах физиологического старения. Одновременно с этим связанные с SR процессы являются одними из ключевых факторов патогенеза различных соматических заболеваний, в том числе ассоциированных с хроническим воспалением низкой интенсивности, включая ожирение, диабет 2-го типа, атеросклероз, гипертонию, различные варианты нейродегенерации. Также SR вовлечены в процессы опухолевой трансформации и противоопухолевого иммунитета, в различные процессы классического воспаления, начиная с презентации антигенов и заканчивая процессами морфофункциональной поляризации макрофагов и Т-клеток в очаге воспаления и иммунокомпетентных органов. SR играют противоречивую роль в развитии острого системного воспаления — главную причину летальных исходов в палатах интенсивной терапии. Целенаправленное воздействие на SR является перспективным направлением терапии очень широкого круга заболеваний, а определение мембранных и растворимых форм SR — методами диагностики и мониторинга многих патологий человека.

Ключевые слова: рецепторы-мусорщики, тканевой стресс, поляризация макрофагов, хроническое воспаление низкой интенсивности, атеросклероз, опухолевые заболевания, нейродегенерация, системное воспаление

Адрес для переписки:

Зотова Наталья Владимировна
ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет
имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
620049, Россия, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106.
Тел.: 8 (343) 374-00-70.
E-mail: zotovanat@mail.ru

Address for correspondence:

Zotova Natalia V.
B. Eltsin Ural Federal University
620049, Russian Federation, Ekaterinburg,
Pervomayskaya str., 106.
Phone: 7 (343) 374-00-70.
E-mail: zotovanat@mail.ru

Образец цитирования:

Е.Ю. Гусев, Н.В. Зотова, Ю.А. Журавлева,
В.А. Черешнев «Физиологическая и патогенетическая
роль рецепторов-мусорщиков у человека»
// Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 1.
С. 7-48. doi: 10.15789/1563-0625-PAP-1893
© Гусев Е.Ю. и соавт., 2020

For citation:

E. Yu. Gusev, N. V. Zotova, Yu. A. Zhuravleva, V. A. Chereshnev
“Physiological and pathogenic role of scavenger receptors
in humans”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya*, 2020, Vol. 22, no. 1, pp. 7-48.
doi: 10.15789/1563-0625-PAP-1893
DOI: 10.15789/1563-0625-PAP-1893

PHYSIOLOGICAL AND PATHOGENIC ROLE OF SCAVENGER RECEPTORS IN HUMANS

Gusev E.Yu.^a, Zotova N.V.^{a, b}, Zhuravleva Yu.A.^a, Chereshev V.A.^a

^a Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

^b B. Eltsin Ural Federal University, Ekaterinburg, Russian Federation

Abstract. The scavenger receptors (SRs) include > 30 different molecules structurally classified into 11 classes (A to L). They are expressed mostly on stromal macrophages, and their expression may be augmented in direct dependence with concentrations of their ligands. The SRs are heterogenous by their structure, however, being common in their functional potential. E.g., different SR classes may participate in absorption of modified low-density lipoproteins and glycated proteins, apoptotic and ageing cells, altered erythrocytes and platelets, like as a big variety of other endogenous ligands from metabolic and cellular “trash”. A common property of SRs is their participation in removal of small pathogen amounts from blood circulation, regulation of cell and tissue stress responses, ability to form complicated receptor complexes with other receptor types including integrins and toll-like receptors. Opposite to classic pattern-recognizing receptors, the SR involvement does not always elicit a pronounced cellular activation and development of pro-inflammatory cellular stress. The SR functional effects provide interactions between different physiological events and immune system, including the processes of neuroendocrine and metabolic regulation. These mechanisms provide both homeostatic stability and, likewise, act at the border of normal and pathological conditions, i.e., participating in pathogenesis of transitional processes, e.g., physiological ageing. Moreover, the SR-associated processes represent a key pathogenetic factor in different somatic diseases, e.g., those associated with low-intensity chronic inflammation, including obesity, type 2 diabetes, atherosclerosis, arterial hypertension, various neurodegenerative disorders. Similarly, the SRs are involved into the processes of cancer transformation and antitumor response, different processes of classical inflammation, from antigen presentation to the morphofunctional T cell and macrophage polarization in the inflammation foci and immunocompetent organs. SR are playing a controversial role in development of acute systemic inflammation, the main reason for lethal outcomes in the intensive care wards. Targeted effects upon the SRs represent a promising approach when treating a broad variety of diseases, whereas detection of membrane-bound and soluble SR forms could be performed by means of diagnostic and monitoring techniques in many human disorders.

Keywords: scavenger receptors, tissue stress, polarization of macrophages, low-grade chronic inflammation, atherosclerosis, tumor diseases, neurodegeneration, systemic inflammation

Работа выполнена в рамках госзадания ИИФ УрО РАН (регистрационный номер НИОКТР № АААА-А18-118020590108-7).

Рецепторы-мусорщики — SR (scavenger receptor) — были открыты четыре десятилетия назад в качестве структур, ответственных за поглощение макрофагами модифицированных липопротеинов низкой плотности — LDL (low-density lipoproteins) — и превращение макрофагов в пенные клетки атеросклеротических бляшек. Затем было выявлено, что эти рецепторы выполняют очень широкий спектр общих и специфических функций, которые реализуются как в физиологических условиях, так и при патологии.

Так, в 1979 г. впервые была описана функция макрофагальных рецепторов, участвующих в поглощении ацетилированных липопротеинов низкой плотности (acLDL) [24, 75]. Позднее стало очевидно, что SR могут участвовать в поглощении и окисленных LDL (oxLDL), а также

большого числа других эндогенных лигандов из разряда метаболического мусора, а кроме того, апоптотных, стареющих и поврежденных клеток, измененных эритроцитов и тромбоцитов [28, 174, 205, 212]. Различные типы SR активно вовлекаются в ключевые иммунные процессы, включая процессы презентации антигенов наивным и воспалительным Т-лимфоцитам, классической и альтернативной дифференцировки макрофагов (M) и Т-хелперов (Th), а также в процессы созревания, миграции и реализации эффекторных функций иммунокомпетентных клеток [28, 174]. Дисфункция SR является важным звеном патогенеза острых и хронических соматических заболеваний, включая атеросклероз [21, 205], болезнь Альцгеймера [52], гипертоническую болезнь [109, 176], сахарный диабет [134], злокачественные опухоли [245]. Моделирование активности SR является важной задачей патогенетической терапии опухолевых, аутоиммунных,

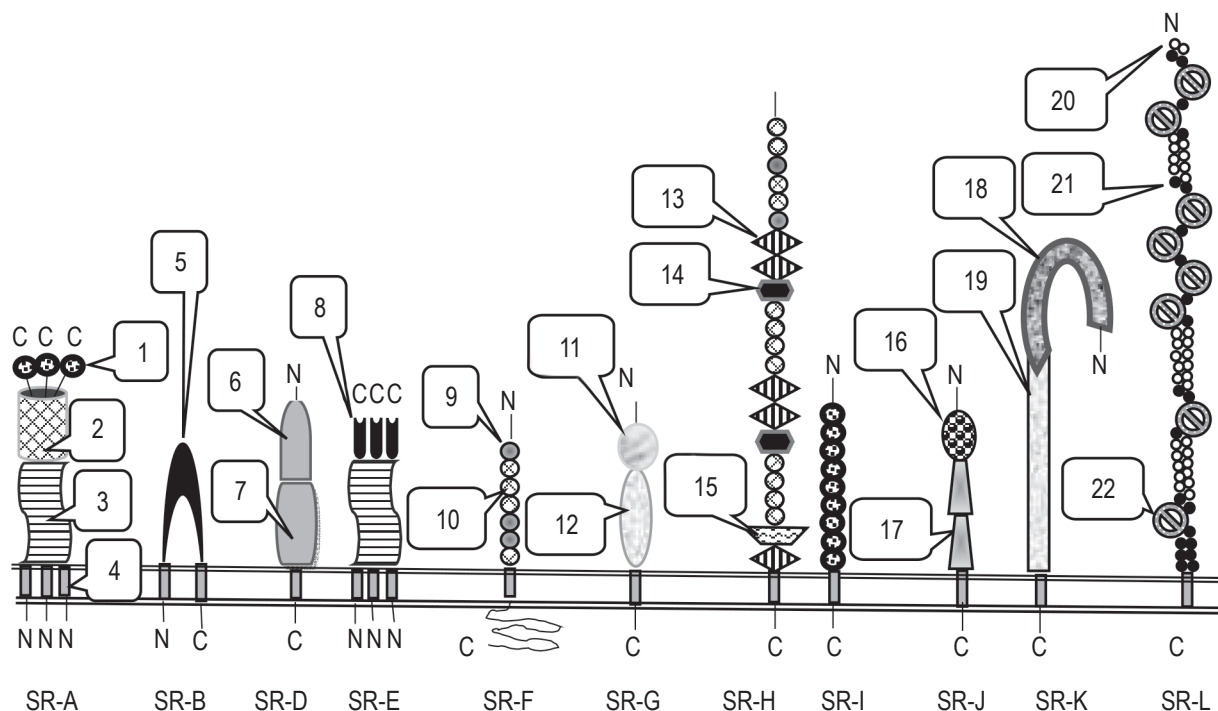


Рисунок 1. Характерная структура основных классов рецепторов-мусорщиков

Примечание. 1. Scavenger receptor cysteine-rich (SRCR) – богатый цистеином домен SR. 2. Collagenous – коллагеновый домен. 3. Helical coiled-coil – домен в виде спиральной катушки. 4. Transmembrane – трансмембранный домен. 5. CD36-домен. 6. Mucin – муциновый домен. 7. LAMP (lysosome-associated membrane protein) – домен мембранного белка лизосом. 8. C-type lectin – лектиноподобный домен C-типа. 9. EGF-like – EGF-подобный домен. 10. EGF – домен эпидермального фактора роста. 11. CXC-chemokine – CXC-хемокиновый домен. 12. Mucin-like – муциноподобный домен. 13. Fasciclin 1 (FAS1) – фасцилин 1 интегральный домен. 14. Laminin-type – домен, характерный для экстраклеточного белка ламинина. 15. Link – шарнирный домен, подобный доменам C-лектинов, связывающих гиалуроновую кислоту. 16. Variable – домен V-типа суперсемейства иммуноглобулинов. 17. Spacer – домены-прокладки C-типа суперсемейства иммуноглобулинов. 18. Hyaluronan binding – домен (не Link), связывающий гиалуроновую кислоту. 19. Membrane proximal – проксимальный по отношению к мембране домен. 20. Ligand-binding repeat – домены с лиганд-связывающими повторами. 21. EGF-repeat – домены с EGF-образными тандемными повторами. 22. β -propeller – домен с винтообразной бета-складчатостью.

Figure 1. Characteristic structure of the main classes of scavenger receptors

Note. 1. Scavenger receptor cysteine-rich (SRCR). 2. Collagenous, collagen domain. 3. Helical coiled-coil. 4. Transmembrane domain. 5. CD36 domain. 6. Mucin domain. 7. LAMP (lysosome-associated membrane protein). 8. C-type lectin domain. 9. EGF-like domain. 10. EGF, epidermal growth factor domain. 11. CXC-chemokine domain. 12. Mucin-like domain. 13. Fasciclin 1 (FAS1) domain. 14. Laminin-type domain. 15. Link, hinge domain similar to C-lectins domains binding the hyaluronic acid. 16. Variable, V-type domain of immunoglobulin super family. 17. Spacer, C-domain spacers of the immunoglobulin superfamily. 18. Hyaluronan binding domain (do not Link). 19. Membrane proximal domain. 20. Ligand-binding repeat domain. 21. EGF-repeat domain. 22. β -propeller domain.

инфекционных, нейродегенеративных, метаболических и многих других заболеваний человека. Учитывая очень широкий диапазон функций SR, установление протективной и негативной роли этих рецепторов в патогенезе различных соматических заболеваний является актуальной проблемой современной медицины.

Глава 1. Общая характеристика рецепторов-мусорщиков

Молекулярное семейство SR включает более 30 представителей (табл. 1). Все они объединены общими функциональными свойствами, а не структурной гомологией и генетическим происхождением [174, 242]. Рецепторы, гомологичные

по структуре, формируют отдельные классы SR в рамках этого семейства (рис. 1).

Наиболее выражено экспрессируют SR клетки Купфера (макрофаги синусовых капилляров печени), другие стромальные макрофаги, различные миелоидные клетки, эндотелиоциты, а также некоторые эпителиальные, стромальные и паренхиматозные клетки [28, 245].

Большинство SR связывают многие лиганды, общие для них и классических паттерн-распознающих рецепторов – PRR (pattern recognition receptors). При этом задействование классических PRR вызывает сильную стрессорную реакцию клеток врожденного иммунитета. Ли-

гандами PRR являются типовые, эволюционно консервативные микробные антигены – PAMP (pathogen-associated molecular pattern), включая липополисахарид грамотрицательных бактерий (LPS), а также эндогенные, связанные с повреждением молекулярные паттерны – DAMP (damage-associated molecular pattern) [209]. По-видимому, наиболее известными семействами PRR являются Toll-подобные рецепторы – TLR (Toll-like receptors) и NOD-подобные рецепторы (NLR) [35]. Однако большинство SR, несмотря на способность связывать многие общие с TLR лиганды и отдельные лиганды NLR, не являются классическими PRR, поскольку задействование SR, как правило, не вызывает выраженную активацию клеток.

Различные типы SR вовлекаются в процессы эндоцитоза, фагоцитоза, адгезии и межклеточной сигнализации, способствуют уничтожению деградированных и вредных веществ, а также задействуются в процессе поглощения и представления антигенов дендритными клетками (ДК) [28]. Поглощение инородных и собственных модифицированных веществ осуществляется простым эндоцитозом, а также макропиноцитозом и фагоцитозом, которые требуют сложной трансдукции сигнала внутрь клетки. Информация от SR способна активировать универсальные внутриклеточные сигнальные пути клеточного стресса, связанные с семейством митоген-активируемых протеинкиназ – MAPK (mitogen-activated protein kinases) и транскрипционными факторами семейства NF-κB [245]. Однако связывание SR с лигандами, в отличие от классических PRR, рецепторов комплемента и антителозависимых механизмов фагоцитоза, как уже отмечалось, далеко не всегда приводит к выраженной активации клеток. Более того, задействование SR в ряде случаев (при относительно умеренных концентрациях их лигандов) предотвращает формирование провоспалительного фенотипа клеток [28, 174, 245]. Последнее особенно важно для сохранения гомеостаза при удалении из системного кровотока вредных веществ и aberrантных клеток макрофагами ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС), а также при выполнении своих нормальных функций стромальными макрофагами внутренних органов. Это обстоятельство определяет значение SR для клеточного и метаболического оборота в физиологических условиях. Кроме того, SR участвуют в процессах иммуногенеза и иммунного ответа (в основном в качестве корецепторов) [28, 174].

Широкий диапазон функциональных возможностей SR определяется их разнообразием, способностью связывать рецептором одного типа несколько лигандов, возможностью SR вступить

в кооперативные отношения с рецепторами других семейств (прежде всего, TLR и интегринами), которые связывают одинаковые с SR лиганды или же лиганды, не связываемые SR. При этом на клеточной мембране формируются сложные рецепторные комплексы, в которых SR могут разнонаправленно регулировать функцию других рецепторов, включая их сигнальные пути [28, 223]. Таким образом, SR выполняют функцию корецепторов и/или альтернативных рецепторов. Многие SR могут функционально кооперироваться и с внутриклеточными видами PRR. Так, SR участвуют в интернализации лигандов (в виде комплексов SR-лиганд), а также в их внутриклеточной переработке и в передаче своих лигандов внутриклеточным рецепторам, включая NLR и внутриклеточные виды TLR [28, 174, 245].

Другим общим свойством SR является увеличение их экспрессии при возрастании концентрации их лигандов в окружающей клетку среде. Это может иметь как положительное значение – усиление поглотительной функции макрофагов, так и отрицательное – хронизация тканевого стресса и консервация измененного гомеостаза (аллостаза) на фоне устойчивых нарушений обменных процессов [176, 245].

Удивительно, но, имея большой спектр общих лигандов, различные классы SR имеют совершенно разную структуру – набор доменов различного эволюционного происхождения (рис. 1). Так, одними из самых древних рецепторных доменов, связанных с врожденным иммунитетом, являются структуры суперсемейства молекул, богатых лейцин-повторами, в частности формирующие лиганд-распознающие структуры у TLR и NLR [187]. Однако рецепторная функция этих молекулярных структур для SR пока не описана. Зато в нескольких классах SR выявляются лектин-подобные домены С-типа (характеризуют суперсемейство С-лектинов, основная функция которых – связывание отрицательно заряженных гликанов через кальциевый мостик) [96]. Также у представителей нескольких классов SR выявляются домены, богатые цистеином, – CR (cysteine-rich), которые у SR обозначаются как SRCR [141]. Эти домены широко распространены среди различных рецепторов эукариот [194]. Многие SR имеют углеводные группы с муциноподобной функцией взаимодействия с лектинами, включая селектины, которые, в частности, ответственны за роллинг – начальный этап миграции лейкоцитов через эндотелиальную выстилку [174]. Кроме того, у отдельных классов SR выявляются домены суперсемейства иммуноглобулинов V- и С-типа, а также структуры, гомологичные молекулам семейства фактора роста эпидермиса – EGF (epidermal growth factor) [210] и ряда

ТАБЛИЦА 1. НОМЕНКЛАТУРА, КЛЕТочНАЯ ЭКСПРЕССИЯ И ЛИГАНДЫ РЕЦЕПТОРОВ-МУСОРЩИКОВ ЧЕЛОВЕКА
TABLE 1. NOMENCLATURE, CELL EXPRESSION, AND LIGANDS OF HUMAN SCAVENGER RECEPTORS

Ген NCBI Gene in NCBI	№ гена NCBI Gene No. in NCBI	Хромосома № Chromosome No.	Основное название Main name	Другие названия Other names	Основные клетки, экспрессирующие SR Main cells expressing SR	Основные лиганды Ligands
MSR1	4481	8	SR-A1	SR-AI, CD204, SCARA1		β-амилоид [63], БТШ [17], AGE [162], РАМР грамположи- тельных [47] и грамо- трицательных бакте- рий [86], dsRNA [157, 172], ДНК [13] и моди- фицированные LDL (acLDL, oxLDL) [116, 189], полианионы [5, 174], кальципротеи- ны [157, 174]
SR-AI*	4481	8	SR-A1.1	SA-AII	Макрофаги, моноциты, M2, ДК, фибробласты, эндотелиоциты, МС, мастоциты [100, 110, 157, 174] Macrophages, monocytes, M2, DC, fibroblasts, endotheliocytes, VM, mast cells [100, 110, 157, 174]	β-амилоид [63], HSP [17], AGE [162], PAMPs of gram-positive [47] and gram-negative bacteria [86], dsRNA [157, 172], DNA [13] and modified LDL (acLDL, oxLDL) [116, 189], polyanions [5, 174], calciproteins [157, 174]
SCARA3	51435	8	SR-A3	MSRL1	Эпителиоциты, фи- бробласты [87, 227] Epithelial cells, fibroblasts [87, 227]	Модифицированные ROS эндогенные белки, включая oxLDL [87] ROS-modified endogenous proteins, including oxLDL [87]
COLEC12	81035	18	SR-A4	SCARA4, SRCLI/II, CL-P1	Эпителиоциты, фи- бробласты [103, 156] Epithelial cells, fibroblasts [103, 156]	Модифицированные эндогенные белки, включая гликопро- теины, РАМР [100, 174, 227] Modified endogenous proteins, including glycoproteins, PAMPs [100, 174, 227]
SCARA5	286133	8	SR-A5	TESR, NET33	Эндотелиоциты, эпителиоциты [103] Endotheliocytes, epithelial cells [103]	РАМР, модифициро- ванные LDL, поли- анионы [28, 103, 227] PAMPs, modified LDL, polyanions [28, 103, 227]
MARCO	8685	2	SR-A6	SCARA2	Макрофаги, фибро- бласты [117, 226] Macrophages, fibroblasts [117, 226]	РАМР, модифициро- ванные LDL, поли- анионы [28, 118, 157, 227], асбест [154] PAMPs, modified LDL, polyanions [28, 118, 157, 227], asbestos [154]

Ген NCBI Gene in NCBI	№ гена NCBI Gene No. in NCBI	Хромосома № Chromosome No.	Основное название Main name	Другие названия Other names	Основные клетки, экспрессирующие SR Main cells expressing SR	Основные лиганды Ligands
SCARB1	949	12	SR-B1	SR-BI, CD36L1	Гепатоциты, макрофаги, надпочечники, раковые клетки [6, 149] Hepatocytes, macrophages, adrenal glands, cancer cells [6, 149]	HDL, модифициро- ванные HDL, oxLDL, PAMP, микобакте- рии, вирус гепатита С (входные ворота для вируса), полианионы, каротиноиды [6, 149] HDL, modified HDL, oxLDL, PAMPs, mycobacteria, hepatitis C virus (entry gate for the virus), polyanions, carotenoids [6, 149]
CD36	948	7	SR-B2	SCARB3, FAT, GPIV, PAS4	Макрофаги, тромбоциты, гепатоциты, МС, эндотелиоциты, эпителий, эритроциты, адипоциты [28, 202, 238] Macrophages, platelets, hepatocytes, VM, endotheliocytes, epithelium, erythrocytes, adipocytes [28, 202, 238]	Окисленные аце- тилхолин и фосфа- тидилсерин, oxLDL, AGE, β-амилоиды, тромбоспондин, PAMP, полианионы, высшие жирные кис- лоты, коллаген I и IV типа, фибронектин, αvβ3-интегрин [28, 40, 202, 238] Oxidized acetylcholine and phosphatidylserine, oxLDL, AGE, β-amyloids, thrombospondin, PAMPs, polyanions, higher fatty acids, type I and IV collagen, fibronectin, αvβ3 integrin [28, 40, 202, 238]
CD68	968	17	SR-D1	SCARD1, Macrosialin, LAMP4, gp110,	Макрофаги, моноциты, ДК [32, 97] Macrophages, monocytes, DC [32, 97]	oxLDL, E-селектины (на эндотелии), апоптотные клетки (фосфатидилсерин), модифицированные LDL [32, 97, 127, 174] oxLDL, E-selectins (on the endothelium), apoptotic cells (phosphatidylserine), modified LDL [32, 97, 127, 174]
OLR1	4973	12	SR-E1	LOX-1, SCARE1, CLEC8A	Эндотелиоциты, МС, макрофаги, тромбоциты, фибробласты [14, 174, 205] Endotheliocytes, VM, macrophages, platelets, fibroblasts [14, 174, 205]	oxLDL, AGE, CRP, продукты апоптоза, БТШ, активирован- ные тромбоциты [14, 25, 127, 174, 205] oxLDL, AGE, CRP, apoptosis products, HSP, activated platelets [14, 25, 127, 174, 205]
SRE-1*	4973	12	SR-E1.1	LOXIN		

Таблица 1 (продолжение)
Table 1 (continued)

Ген NCBI Gene in NCBI	№ гена NCBI Gene No. in NCBI	Хромосома № Chromosome No.	Основное название Main name	Другие названия Other names	Основные клетки, экспрессирующие SR Main cells expressing SR	Основные лиганды Ligands
CLEC7A	64581	12	SR-E2	Dectin-1, BGR, SCARE2, CD369	Макрофаги, ДК, нейтрофилы [77] Macrophages, DC, neutrophils [77]	РАМР (β-1,3 и / или β1-6 гликаны бактерий и особенно патогенных грибов) [77, 190] PAMPs (β-1,3 and / or β1-6 bacterial glycans and especially pathogenic fungi) [77, 190]
CD206, MRC1	4360	10	SR-E3	Mannose receptor 1	Макрофаги 2-го типа (M2), ДК [142, 188] M2, DC [142, 188]	Микробные гликаны, измененные глико- протеины плазмы крови, коллаген, HSP70 [142, 190, 237] Microbial glycans, altered blood plasma glycoproteins, collagen, HSP70 [142, 190, 237]
ASGPR	432	17	SR-E4	HL-1, CLEC4H1, AMR	Гепатоциты, клетки Купфера [33, 94] Hepatocytes, Kupffer's cells [33, 94]	Лишенные сиаловой кислоты гликопротеи- ны и гликолипиды, измененные тромбо- циты [33, 94] Sialic acid-free glycoproteins and glycolipids, altered platelets [33, 94]
SCARF1	8578	17	SR-F1	SREC-I	Эндотелиоциты, ДК, макрофаги, нейроны, фибробласты, эпителиальные клетки [167, 174, 201] Endotheliocytes, DC, macrophages, neurons, fibroblasts, epithelial cells [167, 174, 201]	Модифицированные LDL, кальций-свя- зывающие белки (адвиллин, кальре- тикулин), грибковые β-гликаны, LPS, dsRNA, липотейхое- вые кислоты, БТШ, C1q, CD4 ⁺ T-клетки (неизвестный лиганд) [127, 167, 201, 229] Modified LDL, calcium- binding proteins (Advillin, Calreticulin), fungal β-glycans, LPS, dsRNA, lipoteichoic acids, HSP, C1q, CD4 ⁺ T cells (unknown ligand) [127, 167, 201, 229]
SCARF2	91179	22	SR-F2	SREC-II	Эндотелиоциты, макрофаги [102] Endotheliocytes, macrophages [102]	SR-F1, acLDL, C1q, кальретикулин [102, 229] SR-F1, acLDL, C1q, Calreticulin [102, 229]

Ген NCBI Gene in NCBI	№ гена NCBI Gene No. in NCBI	Хромосома № Chromosome No.	Основное название Main name	Другие названия Other names	Основные клетки, экспрессирующие SR Main cells expressing SR	Основные лиганды Ligands
MEGF10	84466	5	SR-F3	EMARDD, Megf10	Микроглия, астроциты, миосателлитные клетки Microglia, astrocytes, myosatellite cells	Фосфатидилсерин апоптотических кле- ток, β-амилоид, C1q- комплемент [101] Apoptotic cell phosphatidylserine, β-amyloid, C1q complement [101]
CXCL16	58191	17	SR-G1	SR-PSOX	Макрофаги, миоциты артерий [28, 224] Macrophages, artery myocytes [28, 224]	Фосфатидилсерин, oxLDL, PAMP, продук- ты апоптоза и клеточ- ного некроза, CXCR6 [28, 48, 127] Phosphatidylserine, oxLDL, PAMPs, products of apoptosis and cell necrosis, CXCR6 [28, 48, 127]
STAB1	608560	3	SR-H1	FEEL-1, stabilin-1	Макрофаги РЭС [7, 68], M2 [122] Macrophages of RES [7, 68], M2 [122]	PAMP грамположи- тельных и грамтри- цательных бактерий, модифицированные LDL, гепарин, гиалу- ронат, фосфатидил- серин [7, 68, 122] PAMPs of gram-positive and gram-negative bacteria, modified LDL, heparin, hyaluronate, phosphatidylserine [7, 68, 122]
STAB2	55576	12	SR-H2	FEEL-2, HARE, stabilin-2	Макрофаги РЭС, эндотелиоциты [68, 166] Macrophages of RES, endotheliocytes [68, 166]	PAMP, модифициро- ванные LDL, гепарин, гиалуронат и некото- рые другие кислые гликаны, нуклеино- вые кислоты, фосфа- тидилсерин [68, 166] PAMPs, modified LDL, heparin, hyaluronate and some other acidic glycans, nucleic acids, phosphatidylserine [68, 166]
CD163	9332	12	SR-I1	M130, CD163A	Макрофаги: РЭС, тимуса, М-(Hb), M2, микроглии, моноци- ты [51, 84, 195] Macrophages: RES, thymus, M-(Hb), M2, microglia, monocytes [51, 84, 195]	Комплексы гемогло- бин-гаптоглобин, низкоаффинно с ге- моглобином, фибро- нектин, PAMP – виру- сов и бактерий [51, 84, 195, 220] Hemoglobin-haptoglobin complexes, low affinity with hemoglobin, fibronectin, viral and bacterial PAMPs [51, 84, 195, 220]

Таблица 1 (продолжение)
Table 1 (continued)

Ген NCBI Gene in NCBI	№ гена NCBI Gene No. in NCBI	Хромосома № Chromosome No.	Основное название Main name	Другие названия Other names	Основные клетки, экспрессирующие SR Main cells expressing SR	Основные лиганды Ligands
CD163L1	283316	12	SR-I2	CD163B, M160	Макрофаги, но мало на клетках Купфера [78, 147] Macrophages, but few on Kupffer's cells [78, 147]	Способствует разре- шению воспаления, но не за счет связы- вания лигандов SR-I1 [148] Contributes to the resolution of inflammation, but not due to the binding of SR-I1 ligands [148]
SCART1	619207	10	SR-I3	CD163c	CD4⁺ и CD8⁺Т-клетки CD4 ⁺ and CD8 ⁺ T cells	Корецептор на αβ и γδ Т-клетках [95] Co-receptor on αβ and γδ T cells [95]
RAGE m	177	6	SR-J1	AGER	Макрофаги, ДК, нейроны, гепатоциты, эндотелиоциты, Th1, эпителиоциты, МС, кардиомиоциты [128, 203] Macrophages, DC, neurons, hepatocytes, endotheliocytes, Th1, epithelial cells, VM, cardiomyocytes [128, 203]	AGE, фосфатидил- серин, модифициро- ванные ROS эндо- генные белки, DAMP (S-100, HMGB1), β-амилоиды, амило- идные фибриллы, HSP70, Mac-1 (CD11b/ CD18), коллаген I и IV [67, 127, 128, 162, 203] AGE, phosphatidylserine, ROS-modified endogenous proteins, DAMPs (S-100, HMGB1), β-amyloids, amyloid fibrils, HSP70, Mac-1 (CD11b / CD18), collagen I and IV [67, 127, 128, 162, 203]
RAGE s *	177	6	SR-J1.1	AGER		
CD44	960	11	SR-K1	Pgp-1, HCAM, Ly-24	Хондроциты, раковые клетки, лимфоциты, М, эпителиоциты [115, 192] Chondrocytes, cancer cells, lymphocytes, M, epithelial cells [115, 192]	Гиалуронат, коллаген- ны, матриксные коллагеназы, фибронектин, лами- нин, Е-селектины, фибрин остеопонтин, металлопротеиназы [115, 192, 198] Hyaluronate, collagens, matrix collagenases, fibronectin, laminin, E-selectins, osteopontin fibrin, metalloproteinases [115, 192, 198]

Ген NCBI Gene in NCBI	№ гена NCBI Gene No. in NCBI	Хромосома № Chromosome No.	Основное название Main name	Другие названия Other names	Основные клетки, экспрессирующие SR Main cells expressing SR	Основные лиганды Ligands
LRP1	4035	12	SR-L1	A2MR, CD91	Клетки Купфера, ДК, гепатоциты, адипоциты, МС, перициты, нейроны, астроциты, фибробласты [59, 129] Kupffer's cells, DC, hepatocytes, adipocytes, VM, pericytes, neurons, astrocytes, fibroblasts [59, 129]	Аполипопротеин Е, oxLDL, комплексы протеиназ с анти- протеиназами, БТШ, некоторые протеина- зы, С1q, интегрины, тромбоспондины, фибронектин, лакто- феррин, амилоидные белки, фрагменты миелина, PDGF, TGF-β, гемопексин- гем [59, 129] Apolipoprotein E, oxLDL, proteinase complexes with antiproteinases, HSP, some proteinases, C1q, integrins, thrombospondins, fibronectin, lactoferrin, amyloid proteins, myelin fragments, PDGF, TGF-β, hemopexin- heme [59, 129]
LRP2	4036	2	SR-L2	Megalin, gp330	Эпителиоциты, нейроны, эмбриоциты [57] Epithelial cells, neurons, embryocytes [57]	Нативные LDL, гепа- рансульфат, регули- рующий морфогенез белок – Shh [57] Native LDL, heparan sulfate, morphogenesis regulating protein – Shh [57]
SRCRB4D	136853	7	нет по	нет по	Эпителиоциты [141, 164] Epithelial cells [141, 164]	РАМР, модифициро- ванные LDL [141, 164] PAMPs, modified LDL [141, 164]
SSC5D	284297	19	нет по	нет по	Макрофаги, Т-лимфоциты [131] Macrophages, T lymphocytes [131]	РАМР грамположи- тельных и грамтри- цательных бактерий [131] PAMPs of gram-positive and gram-negative bacteria [131]
CD14	929	5	нет по	нет по	Макрофаги [124] Macrophages [124]	LPS + LPS- связывающий белок [124], БТШ [12]
Ly75, CD205	4065	2	нет по	нет по	Зрелые ДК, В-лимфоциты [26, 107] Mature DC, B lymphocytes [26, 107]	РАМР (манозосодер- жащие гликаны): HIV, Yersinia pestis, E. coli, апоптотные клетки [26, 107] PAMPs (manose- containing glycans): HIV, Yersinia pestis, E. coli, apoptotic cells [26, 107]

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

Ген NCBI Gene in NCBI	№ гена NCBI Gene No. in NCBI	Хромосома № Chromosome No.	Основное название Main name	Другие названия Other names	Основные клетки, экспрессирующие SR Main cells expressing SR	Основные лиганды Ligands
CD207, Langerin	50489	2	нет no	нет no	Клетки Лангерган- са, ДК, эпителио- циты [58] Langerhans' cells, DC, epithelial cells [58]	РАМР (сульфатиро- ванными и манози- лированными гликана- ми), кератан-сульфат, β-гликаны, вирусы HIV-1 и Кори [58, 204, 232] PAMPs (sulfated and manosylated glycans), keratan sulfate, β-glycans, HIV-1 and measles viruses [58, 204, 232]
CD209, DC-SIGN	30835	19	нет no	CLEC4L	Макрофаги, ДК [43, 112] Macrophages, DC [43, 112]	РАМР (маннозосодер- жащие гликаны), ви- русы HIV-1 и гепатита С, гликопротеины [43, 112] PAMPs (mannose- containing glycans), HIV-1 and hepatitis C viruses, glycoproteins [43, 112]

Примечание. NCBI (National Center for Biotechnology Information) – национальный центр биотехнологической информации; Хр. – хромосома; * – наличие альтернативного сплайсинга мРНК; «нет» – рецептор отнесен к категории SR, но его класс не определен. RAGE m и RAGE s – мембранная и растворимая форма рецептора, ДК – дендритные клетки, М-(Hb) – связанные с гемоглобином макрофаги, М2 – макрофаги 2-го типа, МС – миоциты сосудов (VM – vascular myocytes), Th1 – Т-хелперы 1-го типа. Лиганды: AGE – аномальные продукты гликирования, БТШ – белки теплового шока (из семейств: HSP70, HSP90, HSP110), dsRNA – двуцепочечные вирусные РНК, acLDL – ацетилированные липопротеины низкой плотности (LDL), oxLDL – окисленные LDL, HDL – липопротеины высокой плотности, CRP – С-реактивный протеин, HMGB1 – ядерный негистоновый белок с функцией DAMP, S-100 – кальций-связывающие белки с функцией DAMP.

Note. NCBI, National Center for Biotechnology Information; *, availability of alternative mRNA; "no", the receptor is classified as SR, but its class is not defined. RAGE m and RAGE s, membrane and soluble receptor form; DC, dendritic cells; M-(Hb), hemoglobin-related macrophages; M2, type 2 macrophages; VM, vascular myocytes; Th1, T-helper type 1. Ligands: AGE, abnormal glycation products; HSP, heat stroke proteins (family: HSP70, HSP90, HSP110); dsRNA, double-stranded viral RNA; acLDL, acetylated low density lipoproteins (LDL); oxLDL, oxidized LDL; HDL, high density lipoproteins; CRP, C-reactive protein; HMGB1, nuclear non-histone protein with function of DAMP; S-100, calcium binding proteins with DAMP function.

других белковых семейств (рис. 1). При этом большинство SR имеют неоднородный по происхождению состав доменов, включая и их лиганд-распознающие структуры. Несмотря на структурную неоднородность, SR различных классов способны выполнять перекрывающиеся функции распознавания поврежденных клеток и эндогенных белков, а также однотипных структур различных патогенов. Это связано с тем, что различные по своей природе SR могут иметь схожие физико-химические свойства. К этим свойствам можно, в частности, отнести [28, 174, 245]:

– повторяющиеся положительно или отрицательно заряженные участки, способные связывать разноименные заряды у рецепторов и их

лигандов или одноименные – отрицательно заряженные группы через кальциевый мостик;

– полярные или, напротив, гидрофобные структуры, способные к взаимодействию с окисленными и аномально гликированными белками, денатурированными белками, многими РАМР и высокомолекулярными (≥ 70 kD) белками теплового шока (БТШ).

Это определяет способности SR [28, 174, 245]:

– связывать общие РАМР, включая липотейхоевые кислоты клеточной стенки грамположительных бактерий, LPS, вирусные двуцепочечные РНК (dsRNA);

– связывать эндогенные ДНК и многие кальций-связывающие белки;

— распознавать на поверхности апоптотических клеток С1q-компонент комплемента и фосфатидилсерин (этот фосфолипид у нормальных клеток локализуется во внутреннем слое мембраны, но переходит в наружный слой у апоптотических и поврежденных клеток), а также ряд других типовых молекулярных признаков повреждения и чужеродности (табл. 1).

Посредством связывания общих лигандов различные SR могут иметь и общую функциональную направленность (принцип избыточности важных функций), например удаление из кровотока продуктов апоптоза, измененных клеток и высокомолекулярных метаболитов (прежде всего, белков), а также ограниченного количества микробных патогенов. Одновременно с этим индивидуальные SR имеют функциональные особенности на уровне запускаемых ими сигнальных путей, иных внутриклеточных функций, способности к кооперации с другими типами рецепторов, а также особенности экспрессии на тех или иных клеточных популяциях и субпопуляциях, наличия не только общих, но и специфических лигандов. Как и многие другие рецепторы, SR могут образовывать растворимые формы, которые выполняют самостоятельные функции.

Таким образом, общими свойствами и функциями SR являются [28, 174, 245]:

- преимущественная экспрессия на макрофагах;
- утилизация эндогенных измененных клеточных и белковых структур;
- участие в поддержании гомеостаза в физиологических условиях;
- удаление из кровотока и внутренних органов относительно небольших количеств патогенов и продуктов их деградации до развития воспаления;
- вспомогательное участие в антимикробной активности воспалительных макрофагов;
- участие в процессах клеточной миграции, адгезии и дифференцировки;
- обеспечение и регуляция процессов презентации антигенов ДК;
- наличие растворимых форм при активации этих рецепторов;
- увеличение клеточной экспрессии в прямой зависимости от концентрации их лигандов;
- SR, как правило, могут эффективно функционировать только в условиях образования олигомерных структур с однотипными рецепторами или при формировании гетеромультимерных комплексов с рецепторами других семейств.

Имея широкий спектр функций, SR вовлекаются не только в физиологические, но и в различные дисфункциональные системы, опреде-

ляющие патогенез различных инфекционных, аллергических, аутоиммунных и опухолевых заболеваний. Эти патологии связаны с иммунной дисфункцией и неадекватностью воспалительного процесса. Так, в настоящее время очевидно, что дисфункция SR связана с развитием хронического воспаления низкой интенсивности (chronic low-grade inflammation), лежащего в основе патогенеза ожирения и сахарного диабета 2-го типа, атеросклероза, гипертонической болезни, различных нейродегенеративных заболеваний, неалкогольной жировой болезни печени и ряда других хронических соматических болезней [62, 171].

Глава 2. Характеристика отдельных классов рецепторов-мусорщиков

В 2017 г. была принята новая система стандартизации SR [174]. У человека были стандартизированы более тридцати рецепторов этого семейства (табл. 1). При этом SR были разделены на 11 классов (A-L), исходя из особенностей их строения (рис. 1), а именно: SR-A (1, 3, 4, 5, 6 + A1.1 — альтернативный сплайсинг SR-A1); SR-B(1-2); SR-D (1); SR-E (1-4 + SR-E1.1); SR-F (1-3); SR-G1; SR-H (1-2); SR-I (1-3); SR-J (1 + SR-J1.1); SR-K (1); SR-L (1-2), в скобках даны диапазоны номеров отдельных рецепторов или обозначается подкласс (буквами и цифрами) при наличии альтернативного сплайсинга мРНК. Шесть SR человека в настоящее время не классифицированы: SRCRB4D, SSC5D, CD14, Ly75 (CD205), Langerin (CD207) и DC-SIGN (CD209) [174] (табл. 1). Каждый класс SR характеризуется относительной однотипностью химической структуры входящих в него рецепторов (рис. 1) [100]. Однако функция и клеточная локализация отдельных SR внутри классов могут существенно отличаться. Одновременно с этим ряд типовых для большинства SR функций может иметь зоны перекрытия у представителей разных классов.

2.1. Класс SR-A

Рецепторы этого класса имеют широкий спектр лигандной специфичности (табл. 1), что вовлекает SR-A в реализацию различных функций в норме и при патологии [174]. В то время как SR-A1 и SR-A6 в основном обнаруживаются на стромальных макрофагах [116, 227], экспрессия других SR-A (3-5) больше выражена на других типах клеток, включая эпителиальные клетки (табл. 1) [103, 156]. При этом рецептор SR-A2 у человека отсутствует.

Типичное для SR-A расположение доменов (рис. 1) имеют только SR-A1, SR-A5 и SR-A6 (у SR-A1.1 нет одного SRCR домена из трех) [227]. Между тем у SR-A3 отсутствуют все 3 домена SRCR, а у SR-A4 все они заменены лектиноподобными доменами C-типа [227]. Домены SRCR,

наряду с коллагеновыми доменами, отвечают за связывание PAMP, включая липотейхоевые кислоты [47] и LPS [86], а также эндогенных лигандов (табл. 1). Коллагеновые домены, как и SRCR, могут связывать модифицированные LDL и некоторые полианионы, например мембранных структур поврежденных и апоптозных клеток [227].

Рецепторы SR-A участвуют в адгезии макрофагов к модифицированному коллагену и протеогликанам экстраклеточного матрикса в очаге воспаления [117]; могут связывать и интернализировать посредством пиноцитоза dsRNA ретровирусов, включая вирус гепатита С и вирус иммунодефицита человека (HIV), после чего обеспечивают во внутриклеточной среде взаимодействие dsRNA с TLR3, необходимое для последующего развития противовирусного ответа клетки [157, 211]. При этом за связывание чужеродных и аутогенных нуклеиновых кислот отвечают коллагеновые домены SR-A, а не SRCR [13].

Рецептор SR-A1 (CD204) распознает различные эндогенные и экзогенные лиганды (табл. 1), включая инородные тела (кремнезем) [110]. Он участвует в распознавании и поглощении макрофагами метаболического мусора и апоптотических клеток или их фрагментов, активируя сигнальные пути тирозинкиназы MERTK [214]. Кроме того, SR-A1 может взаимодействовать с TLR4 в присутствии их общего лиганда – LPS – и активировать в этом случае провоспалительный транскрипционный фактор NF-κB [241]. Этот механизм может иметь отрицательное значение при экспериментальном сепсисе (каловом перитоните у мышей), способствуя системному воспалительному ответу и гибели экспериментальных животных [45, 163]. Однако, по другим данным, у макрофагов SR-A1 может конкурентно блокировать связывание LPS с TLR4 [159], а также, вне зависимости от связывания LPS, блокировать активацию NF-κB в ДК, вызванную TLR4 [243]. Вероятно, направленность этих противоречивых эффектов SR-A1 зависит от концентрации лиганда, особенностей рецепторного комплекса и стадии инфекционного процесса.

На клетках микроглии SR-A1 опосредует связывание β-амилоидных фибрилл и отвечает за предотвращение накопления амилоида в мозге при нейродегенеративных процессах, а у альвеолярных макрофагов снижает выраженность оксидантного стресса, что уменьшает вероятность вторичного повреждения при травме легкого [110]. В целом SR-A1, в зависимости от вида и концентрации лиганда, а также взаимодействия с другими типами PRR, может способствовать как провоспалительному, так и противовоспалительному эффекту [28, 110]. Однако SR-A1

отвечает, главным образом, за гомеостатические функции и только как кофактор в распознавании патогенов [168].

Рецептор SR-A3 особенно активно участвует в клиренсе модифицированных активными формами кислорода (ROS, reactive oxygen species) аутогенных молекул и клеток [87].

Рецепторы SR-A4 и SR-A5, помимо удаления метаболического и клеточного мусора, в принципе способны также связывать некоторые PAMP в системе *in vitro*, но их участие в фагоцитозе микробов в системе *in vivo* не доказано [103, 156].

Рецептор SR-A6 (MARCO), прежде всего, участвует в фагоцитозе патогенов и стимуляции продукции провоспалительных цитокинов [11]. Кроме того, SR-A6 альвеолярных макрофагов может связывать асбест, способствуя фиброзу легкого и поляризации этих макрофагов в направлении функционального полюса M2 [154].

В целом рецепторы SR-A (прежде всего, SR-A1) вносят определяющий вклад в процесс интернализации модифицированных LDL. В то время как функция поглощения апоптотических и aberrантных клеток, а также патогенов распределена между классами SR более равномерно [174, 245].

2.2. Класс SR-B

Задействование этих рецепторов на поверхности клеток может привести к различным последствиям в зависимости от лиганда, типа клетки (табл. 1) и его взаимодействия с другими рецепторами.

Так, SR-B1 отвечает за следующие функции [5, 149, 152]:

- обеспечивает поглощение гепатоцитами, эндокриноцитами коры надпочечников и пролиферирующими клетками липопротеинов высокой плотности HDL (high density lipoproteins), которые являются донорами фосфолипидов, а также участвуют в обмене холестерина;
- способствует пролиферации эпителиоцитов и росту опухолевых клеток;
- участвует в поглощении гепатоцитами oxLDL и oxHDL;
- вовлекается в фагоцитоз макрофагами микобактерий и некоторых других патогенов;
- у гепатоцитов является «входными воротами» для вируса гепатита С.

Рецептор SR-B1 препятствует формированию провоспалительного фенотипа у макрофагов, обработанных LPS, а также снижает выраженность системного воспалительного ответа и способствует выживанию экспериментальных мышей при сепсисе [110]. Кроме того, у мышей с дефицитом SR-B1 в коре надпочечников нарушалась секреция глюкокортикоидов и при воздействии LPS у этих мышей наблюдается более выражен-

ный системный воспалительный ответ [72]. Еще одним протективным механизмом SR-B1 при сепсисе (у мышей) является зависимое от этого рецептора поглощение LPS печеночными макрофагами без существенного повышения провоспалительной активности РЭС [81].

SR-B2 (CD36) могут образовывать рецепторные комплексы с β 1-, β 2-, β 5-интегринами, с наружными видами TLR (TLR2, TLR4, TLR6), Fc-рецепторами к антителам – IgG (Fc γ R), тетраспанинами CD9 и CD81 [28, 90, 207], а также формировать гомодимеры из двух CD36 [184]. Эти взаимодействия реализуются после связывания SR-B2 с PAMP, фосфатидилсеринном и окисленным ацетилхолином мембран, oxLDL и другими лигандами (табл. 1). Наличие как специфичных, так и общих лигандов всех этих рецепторов определяет характер сформированного рецепторного комплекса.

В большинстве случаев участие CD36 вызывает активацию тирозиновых киназ, таких как FYN и/или LYN, способствуя развитию оксидантного стресса (через активацию NADPH-оксидазы) и перестройке цитоскелета (полимеризацию актина). Также, в ответ на свои лиганды, включая β -амилоид и тромбоспондин-1, CD36 способствует развитию клеточного стресса посредством активации нескольких представителей киназ семейства MAPK из всех трех их основных подсемейств: p38, JNK (Jun N-терминальные киназы) и ERK (extracellular signal-regulated kinases) [78, 203, 238]. В совокупности это индуцирует перестройку актина и стимулирует выработку провоспалительных цитокинов и проапоптотических сигналов. Образование гетеромультимерного рецепторного комплекса CD36 (в качестве корецептора) с TLR способствует формированию провоспалительного фенотипа клеток через активацию зависимых от NF- κ B и других сигнальных путей, запускаемых MyD88 (адаптерный белок, связанный со всеми наружными видами TLR) и отдельными протеинкиназами семейства Src (особенно Lyn) и тирозинкиназой Syk [78, 202, 238]. В частности, было установлено, что CD36 инициирует сборку гетеродимера TLR4-TLR6 [207]. При этом формируется комплекс CD36-TLR4-TLR6 и сигнальный путь, с помощью которого атерогенные липопротеины и β -амилоиды вызывают асептическую провоспалительную реакцию макрофагов (β -амилоиды в клетках микроглии при нейродегенерации).

Модифицированные LDL захватываются CD36 на поверхности макрофагов, инициируя сигнальные каскады, включая активацию киназ (ERK5, MEKK2, JNK1/2) и NF- κ B, которые опосредуют поглощение oxLDL, индуцируют синтез провоспалительных цитокинов и регулируют экс-

прессию других связанных с атеросклерозом белков [78].

У тромбоцитов сигнал с CD36 через ERK5 способствует их прокоагулянтной активности, агрегации и отложению фибрина в микрососудах *in vivo* [238]. При развитии шока эритроциты, за счет индуцированной экспрессии SR-B2 (выход CD36 из внутриклеточного депо), адгезируются на эндотелиоцитах посредством взаимодействия CD36 с эндотелиальными рецепторами: интегрином – α v β 3 и VCAM-1 [40]. Этот дополнительный механизм сладж-феномена также может способствовать нарушению микроциркуляции крови и полиорганной дисфункции. Кроме того, SR-B2 (CD36), совместно с цитокинами, участвует в формировании многоядерных гигантских клеток [91]. Эти клетки выявляются при гранулематозных заболеваниях, таких как туберкулез, а также при инкапсулировании инородных тел. Хотя детальный механизм, ответственный за эти явления, остается неясным, было высказано предположение, что многоядерные макрофаги возникают в результате взаимодействия CD36 с фосфатидилсеринном на поверхности соседних клеток [91].

В почках CD36 в основном экспрессируется в эпителиальных клетках канальцев, подоцитах и мезангиальных клетках (макрофагах) почечных клубочков, и уровень его заметно повышается при хронических заболеваниях почек. В экспериментальных моделях блокада антагонистов или генетический нокаут CD36 предотвращает повреждение почек, что указывает на то, что CD36 может стать мишенью для терапии этих заболеваний [238].

Таким образом, SR-B2 в кооперации с другими рецепторами может вызывать сильную провоспалительную реакцию клеток, активацию тромбоцитов и системы гемостаза в целом. В частности, при формировании пенных клеток SR-A1 в большей степени способствуют поглощению атерогенных липопротеинов, а SR-B2 – формированию провоспалительного фенотипа этих макрофагов [184, 205, 245].

2.3. Класс D представлен единственным рецептором SR-D1 (CD68), который является характерным маркером моноцитов и стромальных макрофагов. Он содержит терминальный муциновый домен, гомологичный доменам лейкосиалина (CD43) лейкоцитов и антигену стволовых клеток (CD34), а также содержит проксимальный домен мембранных белков лизосом – LAMP (lysosome-associated membrane protein). Считается, что быстрая рециркуляция CD68 из эндосом и лизосом на плазматическую мембрану позволяет макрофагам переползать по несущим селектины субстратам или другим клеткам [32, 97].

Также CD68 участвует в поглощении макрофагами апоптотных и поврежденных клеток посредством взаимодействия с фосфатидилсерином [32, 127, 174].

Таким образом, CD68 играет роль в фагоцитарной активности тканевых макрофагов: как во внутриклеточном лизосомальном метаболизме, так и во внеклеточных взаимодействиях «клетка – клетка» и менее существенно – при взаимодействии «клетка – микроорганизм». Он связывается с лектинами и селектинами, что позволяет макрофагу «заякориваться» в определенном участке ткани и передвигаться по поверхности других клеток или мигрировать посредством взаимодействия со структурами экстраклеточного матрикса. При этом CD68 заметно не участвует в фагоцитозе патогенов, но он очень важен в остеокластах, так как его удаление приводит к снижению резорбционной способности кости [32, 127]. В то же время CD68 служит «входными воротами» для *Plasmodium falciparum* (возбудитель малярии) при инфицировании печени [32, 127]. Поглощение oxLDL усиливает в макрофагах экспрессию CD68, наряду и с другими SR [240]. Однако патогенетическая роль CD68 при атеросклерозе пока не доказана [240].

2.4. Класс E (1-4) объединяет наличие близких по происхождению лектиноподобных доменов С-типа, взаимодействующих с некоторыми микробными гликанами, с поврежденным гликокаликсом клеток и тромбоцитов, аномально гликированными белками, БТШ и некоторыми другими лигандами (табл. 1).

SR-E1 (LOX-1) является ключевым рецептором для oxLDL на эндотелиоцитах и сосудистых миоцитах. Высокая концентрация oxLDL, а также ROS и некоторых цитокинов (TNF α , TGF- β) провоцирует повышенную экспрессию LOX-1 на этих клетках [38]. В свою очередь, задействование LOX-1 запускает генерацию ROS за счет активации NADPH-зависимых оксидаз с последующей стимуляцией редокс-зависимых белков, таких как MAPK (p38, ERK1/2, JNK) и NF- κ B, а также способствует биосинтезу многих белков, участвующих в атерогенезе [145]. Кроме того, взаимодействие LOX-1 с oxLDL может запустить в клетках процесс апоптоза и повреждение эндотелиальной выстилки [38, 145]. В свою очередь, секреция эндотелием ROS способствует образованию в крови oxLDL, что в совокупности приводит к формированию порочного патогенетического круга и прогрессированию атеросклероза. Таким образом, если образованию пенных клеток в атеросклеротических бляшках способствуют SR-A1 и SR-B2 (см. выше), то SR-E1 способствует нарушению барьерной функции эндотелия и проникновению oxLDL и моноцитов (пред-

шественников пенных клеток) в интиму магистральных артерий. Зависимая от SR-E1 активация эндотелиоцитов и миоцитов сократительных сосудов может включаться в патогенез гипертонической болезни и многих других сосудистых заболеваний [28, 78, 176, 245].

Также было обнаружено, что мыши с отсутствием экспрессии LOX-1 имели лучшую выживаемость в модели сепсиса (лигирование и пункция слепой кишки). У этих мышей были снижены показатели системного воспалительного ответа (например, TNF α) в сыворотке крови и степень повреждения внутренних органов [8]. По крайней мере отчасти, патологическая роль SR-E1 при сепсисе связана с высоким уровнем в крови oxLDL [8].

SR-E2 (дектин-1) экспрессируется преимущественно на миелоидных клетках: моноцитах-макрофагах, ДК и нейтрофилах (табл. 1). Его экспрессия может регулироваться цитокинами и микробными стимулами. Этот рецептор распознает различные бактериальные, грибковые и растительные углеводы (β -1,3 и/или β 1-6 глюкозаны), в кооперации с TLR2 опосредует продукцию провоспалительных цитокинов в ответ на микробные β -глюкозаны [77, 217]. В этих случаях SR-E2 может функционировать в качестве фагоцитарного рецептора, действуя как через Syk-тирозинкиназные, так и Syk-независимые сигнальные пути для инициации процесса фагоцитоза. Также SR-E2 выступает в роли ко-стимулирующей молекулы для активации CD4 и CD8 Т-клеток [77, 217]. Более того, дектин-1 экспрессируется на макрофагах и ДК в мозговых областях тимуса, что указывает на его роль в развитии тимоцитов [185].

SR-E3 (CD206, маннозный рецептор 1) экспрессируется на ДК и стромальных макрофагах различных органов, включая сердце, кожу, плаценту, кишечник, жировую ткань, является маркером альтернативно активированных макрофагов – макрофагов 2-го типа (M2) [70, 190]. Кроме того, SR-E3 является маркером дифференцировки незрелых ДК, образованных из моноцитов, а также активированных антигенами ДК [70, 174].

Рецептор CD206 участвует в распознавании сложных углеводных структур на гликопротеинах, включая различные коллагены экстраклеточного матрикса (табл. 1). Он является важной частью нескольких биологических процессов, включая распознавание измененных клеток, гликопротеинов и нейтрализацию патогенов [142]. Так, было показано, что этот рецептор связывает высокоманнозные структуры на поверхности потенциально патогенных вирусов, бактерий и грибов, так что они могут быть нейтрализованы фагоцитарным поглощением. При сепсисе и других

критических состояниях в крови может накапливаться растворимая форма CD206 – sCD206 [188].

Рецептор CD206 способствует синтезу противовоспалительных (включая IL-10), но не провоспалительных цитокинов, и высоко экспрессируется (но менее активно, чем CD163, см. ниже) на связанных с гемоглобином (Hb) макрофагах – M-(Hb), которые играют протективную роль при атеросклерозе [84]. Эти макрофаги характеризуются низким уровнем оксидантного стресса и провоспалительной активности, а также наличием механизмов обратного транспорта атерогенных липидов из клетки [54].

SR-E4 (AMR) экспрессируется на клетках печени, включая клетки Купфера (табл. 1). Его основными лигандами являются обедненные сиаловыми кислотами участки гликокаликса на aberrantных клетках, особенно тромбоцитах [33, 94]. Поэтому он является ключевым рецептором при утилизации стареющих тромбоцитов, микротромбов и тромбоцитарных агрегатов. Интересно, что каскад сигнализации SR-E4 имеет сходство с сигналом IL-6, поскольку он включает фосфорилирование тирозина у киназы JAK2, обеспечивающей транслокацию транскрипционного фактора STAT3 в ядро клетки. Таким образом, как десиализированные тромбоциты, так и IL-6 приводят к экспрессии мРНК тромбопоэтина, опосредованной STAT3, после сигнальных каскадов AMR-JAK2 и IL-6R-JAK1 соответственно. При этом десиализированные тромбоциты и SR-E4 (AMR) инициируют секрецию гепатоцитами тромбопоэтина, который стимулирует тромбоцитопоз в костном мозге [33, 94].

2.5. Класс F у человека формируется тремя рецепторами, включающими различные сочетания двух типов EGF-подобных доменов (рис. 1). Кроме того, они имеют протяженный цитоплазматический фрагмент, взаимодействующий с сигнальными ферментами и актиновыми структурами цитоскелета [101, 174].

Рецепторы SR-F1 и SR-F2 выражены экспрессируются на эндотелиоцитах и стромальных макрофагах, а SR-F1 еще и на антигенпрезентирующих ДК (табл. 1). Они распознают поврежденные клетки, продукты апоптоза и широкий спектр PAMP.

Нокаут гена SR-F1 у мышей характеризуется тяжелым аутоиммунным фенотипом, напоминающим системную красную волчанку у человека [167]. Этот фенотип аутоиммунной болезни является следствием значительного ухудшения клиренса апоптотических клеток в органах иммунной системы. Таким образом, эта функция SR-F1 не может быть полностью компенсирована другими видами SR. Когда апоптотические клетки своевременно не очищаются, процесс прогресси-

рует до феномена «позднего апоптоза». Он характеризуется частичным разрушением клеточной мембраны образовавшихся вакуолей, что не характерно для течения классического апоптоза. Этот аутолиз был назван «вторичным некрозом» [232]. Он может быть связан с недостаточной активностью стромальных макрофагов в тканях на фоне большого числа апоптоза клеток [65, 136] или дефицитом функции SR-F1 [167]. Вторичный некроз приводит к образованию DAMP и вовлекается в патогенез многих заболеваний, включая системную красную волчанку и болезнь Альцгеймера [191].

Кроме того, SR-F1 при связывании PAMP может образовывать комплексы с наружными видами TLR, ограничивая провоспалительные эффекты этих TLR [167].

Рецептор SR-F3 преимущественно локализуется в клетках макро и микроглии, а также миосателлитных клетках и может участвовать в захвате апоптотических нейронов и β -амилоидов при развитии различных нейродегенеративных заболеваний, регенерации мышечной ткани [101, 174].

2.6. Класс G у человека представлен одним рецептором – SR-G1. Этот рецептор имеет два надмембранных домена (рис. 1), а именно: дистальный или хемокиновый домен – CXCL16, который может связываться с рецептором хемокинов – CXCR6, а кроме того, муциноподобный домен [28, 224]. Рецептор преимущественно экспрессируется на стромальных макрофагах и сосудистых миоцитах, связывает, кроме CXCR6, фосфатидилсерин, oxLDL, некоторые PAMP и, кроме фагоцитоза продуктов апоптоза и клеточного некроза, может участвовать в обеспечении контакта клеток друг с другом и структурами экстраклеточного матрикса [28, 48, 127].

При атеросклерозе повышенная экспрессия SR-G1 обнаруживается в макрофагах и миоцитах зоны поражения. В этих случаях сильным индуктором SR-G1 является TNF α и IFN γ , а источником IFN γ могут являться мигрирующие в очаг Т-клетки и нормальные киллеры (NK) [224]. Кроме того, экспрессия SR-G1 стимулируется по принципу обратной положительной связи поглощением oxLDL [224]. В свою очередь, SR-G1 способствует поглощению oxLDL и миграции в очаг Т-клеток, NK и ДК через действие растворимой формы SR-G1 (хемокина – CXCL16) на рецепторы CXCR6 этих клеток [48].

2.7. Класс H у человека представлен двумя рецепторами – SR-H1 (рис. 1) и SR-H2. Эти рецепторы имеют сложный состав надмембранных доменов различного происхождения (рис. 1), включая оба варианта доменов гомологичных EGF (как и у SR-F), домен фасцилин 1 (FAS1), глобулиновый (G) домен ламинина (Laminin-

type) и шарнирный лектиноподобный домен С-типа (домен типа Link), связывающий гиалуроновую кислоту. Интегральный FAS1 представляет собой древний домен клеточной адгезии, общий для растений и животных [98]. Его внеклеточная структура состоит из двух доменов фибронектина типа III и пяти Ig-подобных доменов С2-типа, гомологичных доменам рецептора молекулярной адгезии нервных клеток (NCAM) позвоночных [119]. G-домен ламинина отвечает за связывание гепарина и за контакт клеток с экстраклеточным матриксом [213].

Оба представителя SR-H имеют похожий репертуар лигандов, включая фосфатидилсерин, гепарин, гиалуроновую кислоту и некоторые кислые гетерополисахара экстраклеточного матрикса, бактериальные PAMP, модифицированные LDL (табл. 1). Всего эти рецепторы связывают не менее 14 лигандов, а гепарин только с массой от 40 до 400 кДа может эффективно активировать SR-H2 [165].

Экспрессия SR-H1 в основном выявляется на макрофагах PЭС и M2, а SR-H2 — дополнительно и на эндотелиоцитах. Общими свойствами этих рецепторов является участие в поглощении продуктов апоптоза, oxLDL, продуктов коагуляции крови, обеспечение контакта клеток с экстраклеточным матриксом и, вероятно, кофакторное связывание отдельных бактерий и продуктов их деградации [7, 68, 122, 166]. При этом гепарин плазмы крови связывается с несколькими факторами роста, включая FGF-2, PDGF и HGF и их рецепторами [247], всего 22% белков плазмы связываются с гепарином [193]. Через гепарин SR-H могут потенциально контактировать со многими белками, которые не являются их прямыми лигандами. Через связывания фосфатидилсерина SR-H участвуют в утилизации апоптотических клеток. При этом SR-H2 может образовывать на мембране макрофага комплекс с интегриновым рецептором — $\alpha\text{v}\beta\text{5}$, также связывающим фосфатидилсерин на поврежденных клетках [168].

Контакт SR-H, в частности SR-H2, с лигандом запускает сигнальный путь MFPK-ERK1/2 и активацию NF- κB , но это, как правило, не приводит к выраженному клеточному стрессу и даже способствует продукции противовоспалительного цитокина — TGF- β [165, 166]. Поэтому эти рецепторы могут активно функционировать в физиологических условиях. Так, макрофагальные и эндотелиальные SR-H участвуют в ангиогенезе в норме и при воспалении, в заживлении ран, но также и в онкогенезе (васкуляризации опухолевой ткани) [126, 166, 216]. Подавление у мышей экспрессии SR-H1 на макрофагах приводит к увеличению продукции TNF α , а также

опосредованному цитокинами усилению продукции IgG и IgM [46]. Кроме того, дефицит SR-H1 на печеночных макрофагах в эксперименте (мыши) и у человека при повреждении печени замедляет процесс регенерации и способствует фиброзу, а также снижает поглощение в печени модифицированных LDL [181].

Таким образом, SR-H, прежде всего, отвечают за распознавание эндогенных лигандов, очистку крови от aberrантных клеток и метаболитов и обеспечение контакта клеток с экстраклеточным матриксом. Это приводит к развитию умеренного клеточного стресса, но и ограничению провоспалительной активности макрофагов и, возможно, эндотелиоцитов, в совокупности обеспечивающих процессы регенерации (включая ангиогенез) в норме и при разрешении воспаления, но одновременно SR-H могут способствовать опухолевому росту.

2.8. Класс I представлен тремя отдельными рецепторами (табл. 1), из которых относительно хорошо изучен SR-I1. Надмембранная часть SR-I формируется последовательно расположенными доменами SRCR-типа: девятью у SR-I1, двенадцатью у SR-I2 и восьмью у SR-I3 [177, 248].

SR-I1 (CD163) высоко экспрессируется на M-(Hb) [84], макрофагах PЭС и многих типах стромальных макрофагов внутренних органов, включая тимус, костный мозг (преимущественно эритробластические островки), головной мозг (микроглия), жировую ткань, кишечник, плаценту, а также на M2-макрофагах [51, 84, 96, 190].

Макрофаги M-(Hb) образуются из нагруженных гемоглобином (Hb) клеток. SR-I1 ответственен у M-(Hb) за поглощение внеклеточного гемоглобина, что особенно важно при гемолизе. Гемоглобин в комплексе с острофазным белком гаптоглобином является основным лигандом и стимулятором экспрессии SR-I1 (CD163). Низкоаффинно рецептор может связывать и свободный Hb. Как уже отмечалось выше, M-(Hb) обладают противовоспалительными и выраженными антиатерогенными свойствами.

Наиболее эффективными стимуляторами экспрессии CD163 являются глюкокортикоиды, IL-6, IL-10, гем/Hb, тогда как IL-4, GM-CSF, IFN γ , TNF α , CXCL4 и LPS снижают экспрессию CD163 [30]. Также рецептор может связывать фибронектин и некоторые PAMP (прямо и через фибронектин). Он участвует в фагоцитозе грамотрицательных и грамположительных бактерий, включая *E. coli* и *Staphylococcus aureus* [53, 114, 195, 220]. Экспрессия CD163 на моноцитах способствует индуцированной бактериями продукции провоспалительных цитокинов [52].

Растворимая форма CD163 (sCD163) обладает опсонизирующей активностью и повышает

ся в плазме крови при широком спектре острых и хронических воспалительных заболеваний, особенно выражено при сепсисе, малярии и гепатитах [51, 114]. Так, уровень sCD163 может иметь не меньшее диагностическое и прогностическое значение при сепсисе, чем прокальцитонин и CRP (по данным ROC-анализа) [55]. Повышенное присутствие в плазме крови sCD163 обусловлено активацией металлопротеиназы ADAM17/TACE, способной высвобождать надмембранные домены SR-11 [50].

Мембранный и sCD163 участвуют, соответственно, в связывании и инактивации растворимой и мембранной формы провоспалительного цитокина TWEAK (связанный с TNF слабый индуктор апоптоза) [51].

Таким образом, SR-11 является рецептором стромальных и M2-макрофагов. Он вовлекается в иммунные и гомеостатические процессы, прежде всего, отвечает за поглощение Hb, ситуационно проявляя как противовоспалительную, так и умеренную провоспалительную активность. В частности, M2-макрофаги, экспрессирующие SR-11 (CD163) и SR-E3 (CD206), могут активно секретировать ключевые противовоспалительные цитокины – IL-10 и рецепторный антагонист IL-1 [190]. В целом увеличение экспрессии SR-11 на макрофагах способствует ограничению продукции провоспалительных цитокинов и их дифференцировки в направлении M2 [108].

2.9. Класс J представлен единственным рецептором – SR-J1 (RAGE), который имеет растворимую форму – SR-J1.1 (sRAGE). RAGE (receptor for advanced glycation end products) – это рецептор для аномальных конечных продуктов гликирования – AGE (advanced glycation end products). Его растворимая форма образуется в результате альтернативного сплайсинга мРНК гена SR-J1, но также при протеолизе мембранной формы [203]. SR-J1 является членом суперсемейства иммуноглобулинов [174]. Его надмембранный фрагмент включает N-концевой домен V-типа, объединенный с доменом C1-типа в единую структуру – дистальный VC1-домен, который связан с проксимальным доменом C2-типа (рис. 1) [162]. Рецептор существенно экспрессируется на многих типах стромальных макрофагов, фибробластах, эндотелиоцитах, перицитах, сосудистых и некоторых других гладкомышечных клетках, эндотелиоцитах, эпителиоцитах покровных тканей, некоторых паренхиматозных клетках, включая нейроны, гепатоциты и кардиомиоциты, выявляется и на Т-хелперов 1-го типа (Th1) [128, 162, 186, 203].

Рецептор SR-J1 представляет собой метаболическую память, лежащую в основе патогенеза хронических диабетических осложнений. Задей-

ствованные RAGE выражено индуцируют активацию сигнальных путей киназы Jak-2 и активацию транскрипционных факторов клеточного стресса NF-κB и AP-1 [128, 162, 186]. Это может сопровождаться высоким уровнем клеточного стресса (в сравнении с большинством других SR) и привести к связанному с окислительным стрессом внутриклеточному повреждению и стрессу эндоплазматического ретикулума, которые являются ключевыми процессами в атерогенезе, нейродегенерации и других проявлениях хронического воспаления низкой интенсивности [162, 223]. Кроме AGE, основными лигандами рецептора являются: окисленные белки, включая oxLDL, фосфатидилсерин, β-амилоиды, которые накапливаются в тканях при нейродегенеративных и некоторых других деструктивных хронических заболеваниях, а также внеклеточная ДНК и классические DAMP (которые выражено активируют TLR) – кальций-связывающие белки S-100 и HMGB1 (high-mobility group protein B1), а также интегриновый рецептор к комплементу (Mac-1, CR3) на лейкоцитах и макрофагах [127, 128, 203]. При этом HMGB1 накапливается в межклеточном пространстве не только как продукт тканевого распада, но может секретироваться активированными моноцитами в качестве цитокиноподобного фактора и позднего медиатора воспаления, взаимодействуя, кроме RAGE, с TLR2 и TLR4 [125]. Наиболее сильную провоспалительную реакцию при действии на SR-J1 вызывают S-100, HMGB1 и некоторые AGE, такие как карбоксиметиллизин [203]. Задействование SR-J1 на эндотелиальных клетках и лейкоцитах крови является неблагоприятным фактором при развитии септического шока, некоторых других критических состояний, сахарном диабете и системных аутоиммунных заболеваний [128, 186].

Растворимая форма SR-J1.1 может проявлять противовоспалительные свойства посредством блокирования взаимодействия лигандов с их рецепторами [203]. Это особенно важно при дисфункциональности клеточного и тканевого стресса, неспособного купировать накопление в межклеточной среде aberrантных метаболитов и продуктов тканевой деградациии. Однако SR-J1.1 может индуцировать продукцию провоспалительных цитокинов у лейкоцитов при действии на Mac-1 [175].

Увеличение экспрессии RAGE во время старения, возможно, связано с накоплением лигандов RAGE, которые, в свою очередь, регулируют экспрессию рецепторов в петле положительной обратной связи [162]. При этом sRAGE в плазме крови может снижаться. Предполагается, что высокий уровень sRAGE в крови положительно влияет на продолжительность жизни человека [162].

Таким образом, SR-J1 имеет важное гомеостатическое значение. Кроме того, он способствует поддержанию целостности покровных тканей, противоопухолевой резистентности [203] и реализации некоторых иммунных процессов. Однако SR-J1 может стать звеном различных дисфункциональных систем при неэффективности тканевого стресса при сепсисе, различных аутоиммунных заболеваниях, нейродегенеративных процессах, сахарном диабете 2-го типа, атеросклерозе и других патологиях, связанных с патологической активацией клеток сосудов, стромальных макрофагов и паренхиматозных клеток внутренних органов, включая нейроны и кардиомиоциты [127, 128, 203]. Учитывая способность SR-J1 связывать не только PAMP, но и ключевые для развития клеточного стресса DAMP (S-100, HMGB1) и относительно выразительно активировать клетки при действии этих лигандов (менее, чем TLR, но более других SR), некоторые авторы рассматривают RAGE как классический PRR [209].

2.10. Класс К представлен единственным рецептором – SR-K1 (CD44), имеющим лектиноподобный домен С-типа, который связывает гиалуроновую кислоту. Домен близок по функции, но не по строению с доменом Link у SR-H. Он содержит и углеводный компонент, позволяющий ему взаимодействовать с некоторыми лектинами, включая селектины. Рецептор имеет большое число изоформ (альтернативная вставка различных экзонов в мРНК, кодирующей его надмембранный фрагмент) и широко представлен на лимфоцитах, макрофагах, хондроцитах, эпителиоцитах, раковых и эмбриональных клетках, эндотелиоцитах, клетках ЦНС, гемопоэтических стволовых клетках, эритроцитах и других гемопоэтических клетках, кроме тромбоцитов [115, 192, 198]. Лигандами SR-K1 являются участки многих белков и гиалуроната экстраклеточного матрикса (табл. 1), что позволяет SR-K1 участвовать в процессах клеточной пролиферации, миграции и адгезии, включая процессы метастазирования раковых клеток [198]. В нормальных тканях функция рецептора CD44 жизненно важна для регуляции обмена гиалуроновой кислоты, клеточного хоминга, активации лимфоцитов и высвобождения цитокинов в лимфоидных органах, а также при ангиогенезе [198].

2.11. Класс L включает два рецептора – SR-L1 (LRP1, CD91) и SR-L2 (LRP2), имеющих три характерных структурных компонента (рис. 1):

1. EGF-repeat – домены с характерными EGF-подобными повторами. Эти повторы является обычным эволюционно консервативным мотивом. Они обнаруживаются во многих секретируемых белках и внеклеточных

доменах (обычно связанных с O-гликанами) трансмембранных рецепторов [210].

2. Ligand-binding repeat – домены с лиганд-связывающими повторами, которые состоят из значительного числа tandemных повторов с небольшими структурными мотивами. Повторяющиеся тендемы представляют собой удлиненные структуры и имеют большую площадь поверхности к объему, чем типичные глобулярные белки. Они особенно хорошо подходят для обеспечения межбелковых взаимодействий и организации белков в функциональные комплексы. Кроме того, модульная структура позволяет использовать разные наборы повторов для связывания с разными видами лигандов [80].

3. β -propeller – домен с винтообразной бета-складчатостью. Белки с β -пропеллерной складчатостью имеют повсеместную природу и широко используются в качестве структурных каркасов для связывания лигандов в белках-рецепторах, ферментах, некоторых транспортных белках, их лигандами являются белковые молекулы [30].

Исходя из обозначенных выше структурных особенностей, основными лигандами SR-L являются высокомолекулярные белки и белковые комплексы.

SR-L1 (LRP1, CD91) выразительно экспрессируется на клетках Купфера, но также на многих других стромальных и паренхиматозных клетках и имеет очень широкий репертуар лигандов (табл. 1). В частности, SR-L1 играет ключевую роль в очистке плазмы крови и межклеточных пространств соединительной ткани от комплексов протеаза/антипротеаза, некоторых активированных протеаз, включая факторы свертывания крови, oxLDL и некоторых других aberrантных метаболитов. Посредством связывания с апопротеином E рецептор CD91 участвует в поглощении (преимущественно в печени) остатков хиломикрон и липопротеинов очень низкой плотности после распада у них нейтрального жира под действием липопротеинлипазы. Ряд лигандов SR-L1, включая LPS, БТШ, кальретикулин, стимулируют клеточную экспрессию SR-L1, в то время как другие, включая α 2-макроглобулин и тканевой активатор плазминогена, не вызвали подобного эффекта [22]. Рецептор может связываться с микробными тельцами после их взаимодействия с C1q и фибронектином или через распознавания некоторых PAMP, а также связывать амилоидные белки и взаимодействовать с интегриновыми рецепторами на сопредельных клетках [59, 129].

Печеночный SR-L1 является существенным механизмом удаления из кровотока различного метаболического мусора [129]. Кроме того, SR-L1 является физиологическим модулятором

(преимущественно отрицательным) сигнального пути фактора роста тромбоцитов (PDGF), поэтому делеция гена SR-L1 в сосудистых миоцитах способствует пролиферации этих гладкомышечных клеток, образованию аневризмы и повышенной восприимчивости к атеросклерозу [20]. Рецептор SR-L1 облегчает представление антигенных пептидов, связанных с БТШ, опосредуя их эндоцитоз ДК [129].

В целом мембранная (CD91), но не растворимая (sCD91) форма рецептора SR-L1 обладает противовоспалительными эффектами [22, 129]. В частности, у мышей после удаления мембранной формы SR-L1 в миелоидных клетках ответ на LPS был значительно более выражен [139]. Аналогичным образом антагонисты рецептора (специфичные к нему антитела и лактоферрин) стимулируют продукцию медиаторов воспаления [139]. Напротив, агонисты рецептора — α 2-макроглобулин и тканевой активатор плазминогена (tPA) — ослабляют продукцию провоспалительных цитокинов даже в присутствии LPS.

Рецептор SR-L1 на шванновских клетках может взаимодействовать с продуктами деградации миелина, активировать путь ERK1/2, тем самым способствуя регенерации миелиновых нервных волокон на раннем этапе их повреждения [59].

Таким образом, SR-L1 отвечает за очистку кровотока от метаболического мусора, последствий внутрисосудистого свертывания крови и внутрисосудистого протеолиза, регулируя при этом процессы тканевого провоспалительного стресса (растворимая и мембранная форма — разнонаправленно) и тканевой регенерации. Особая роль SR-L1 заключается в очистке плазмы крови и других тканей от комплексов протеаза/антипротеаза, в этих случаях в качестве антипротеаз могут выступать следующие факторы: α 2-макроглобулин, α 1-ингибитор протеиназ (α 1-антитрипсин), антитромбин III, гепарин-кофактор II, ингибитор C1q, ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1), ингибитор протеазы протеина C, ингибитор индукции тканевого фактора (TFPI), нексин-1, нейросерпин, апротинин, а также белково-протеазные комплексы зоны беременности. Кроме того, SR-L1 может связывать комплекс — тромбоспондин-1/матриксная металлопротеиназа-2 (MMP-2) и свободные MMP-9, MMP-13 и tPA [129].

Рецептор SR-L2 широко представлен на эмбриональных клетках, на эпителиоцитах и нейронах. Он обеспечивает поглощение клетками нативных LDL, контакт клеток с экстраклеточным матриксом, морфогенетическим белком — Shh, участвует в процессах эмбриогенеза, морфогенеза, созревания и дифференцировки клеток [57].

2.12. Неклассифицированные SR включают шесть видов SR, которые пока не верифицированы в конкретных классах этого семейства.

Рецептор SRCRB4D имеет четыре надмембранных доменов SRCR-типа [164]. Он выявляется в различных тканях, но особенно выражено в эпителии и некоторых видах раковых клеток, основными лигандами рецептора являются PAMP и модифицированные LDL [140, 164]. SRCRBS4D может участвовать в гомеостатических функциях, таких как врожденная защита, рост и поляризация эпителиоцитов.

Рецептор SSC5D состоит из пяти SRCR доменов и одного муциноподобного домена [131]. Он способен связывать некоторые PAMP и преимущественно экспрессируется на макрофагах и Т-клетках. Рецептор имеет и растворимую форму, может распознавать разные виды и штаммы бактерий, включая *E. coli* и *Listeria monocytogenes* [131].

CD14 экспрессируется на различных миелоидных клетках, но в основном на моноцитах и макрофагах [4]. Он действует как ключевой корецептор TLR4 при связывании LPS в комплексе с острофазным LPS-связывающим белком. Взаимодействие TLR4 и CD14 приводит к выраженной активации сигнальных путей клеточного стресса, включая MAPK и NF- κ B, высвобождению цитокинов, включая TNF α и IL-1 β , и формированию воспалительного фенотипа клетки [4, 124]. Кроме того, подобно TLR1 и TLR2, может взаимодействовать с БТШ [12]. Растворимая форма рецептора — sCD14 — связывает триацилированные липопротеины грамположительных бактерий и активирует в таком виде одновременно TLR1 и TLR2 [180]. В последнем случае действие sCD14 на TLR не зависит от LPS-связывающего белка. Повышение в крови sCD14, обозначаемого как пресепсин, характеризует системную активацию макрофагов, прежде всего РЭС. В настоящее время динамика изменения концентрации пресепсина в крови является диагностическим и прогностическим маркером грамотрицательного и грамположительного сепсиса, но sCD14 также может существенно повышаться и при ряде неинфекционных патологий, включая пациентов с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, циррозом печени, сахарным диабетом, почечной недостаточностью и т. д. [252]. В частности, CD14 моноцитов и sCD14 были описаны как маркеры стабильной стенокардии [124].

Ly75 (CD205) представляет собой трансмембранный белок типа I, состоящий из сигнального пептида, домена SRCR-типа, домена фибронектина типа II, десяти лектиноподобных доменов, трансмембранного домена и цитоплаз-

матического хвоста [26, 107]. Рецептор CD205 преимущественно экспрессируется на зрелых ДК и В-лимфоцитах и участвует в фагоцитозе дендритами ряда микроорганизмов, включая HIV (табл. 1).

CD207 (Langerin, лангерин) содержит внеклеточный лектиноподобный домен С-типа, специфичный для маннозы, N-ацетилглюкозамина и фукозы [204]. CD207 экспрессируется на макрофагах, а также ДК лимфоидных органов, кожи и слизистых оболочек [39, 58]. Экспрессия лангерина вызывает образование гранул Бирбека (отличительных органелл клеток Лангерганса). Он участвует в фагоцитозе многих патогенов и презентации антигена Т-лимфоцитам, а также в контактах клеток с гликанами экстраклеточного матрикса [39, 58].

CD209 (DC-SIGN) также относится к С-лектинам, преимущественно экспрессируется на стромальных макрофагах, но особенно на ДК, участвует в фагоцитозе различных патогенов (табл. 1). Рецептор DC-SIGN способен вступать в кооперативные отношения с TLR; его взаимодействие приводит к активации киназы Raf-1 и, в зависимости от лиганда и кооперации с другими рецепторами, нескольких сигнальных путей клеточного стресса ниже Raf-1, включая и активацию транскрипционного фактора NF-κB, важного для реализации многих иммунных процессов [43, 112]. Он может связываться с рецептором ICAM-3 Т-клеток при их взаимодействии с ДК, а экспрессию CD209 на ДК могут усиливать цитокины Th2 (IL-4, IL-10, M-CSF) [190].

Глава 3. Функциональное значение SR в норме и патологии

Для SR характерна высокая степень полифункциональности как при развитии физиологических, так и патологических процессов. Особенно очевидно значение SR при формировании переходных состояний: от нормы к патологии и при трансформации патологических процессов из одного качества в другое. Это связано с взаимодействием SR как в обеспечении метаболического гомеостаза и клеточного оборота, так и в процессах иммунной и воспалительной реактивности при тканевом повреждении различного генеза. При всех разнообразиях этих процессов они включают в себя типовые составляющие, связанные с развитием тканевого стресса, характерного не только для канонического, но и неклассического воспаления (паравоспаления), которое развивается в ответ на повреждения низкой интенсивности без развития характерных местных признаков канонического воспаления [83]. Так, целостный комплекс характерных признаков классического воспаления появился в эволюции только у позвоночных животных, имеющих

прогрессивные системы: микроциркуляции крови, нейроэндокринных и лимфоидных органов и способных к развитию экссудативно-сосудистых реакций [2]. Между тем основные эволюционно консервативные механизмы врожденного иммунитета, отдельные проявления системного воспалительного ответа и особые (неклассические) формы нелимфоцитарного адаптивного иммунитета выявляются и у беспозвоночных [2]. Таким образом, тканевой стресс является очень широким понятием, а процессы, связанные с цитокинами, PRR, SR и другими иммунными факторами, вовлекаются у человека не только в патогенез различных соматических заболеваний, но и в развитие физиологических процессов [83].

3.1. SR в обеспечении пролиферации клеток и тканевого роста

Растущие и регенерирующие ткани, а также ткани с высоким уровнем клеточного оборота характеризуются продукцией различных ростовых и трансформирующих рост факторов, аденозина, адреномедулина, проадреномедулина, метаболических цитокинов (например, FGF-21) и других медиаторов, препятствующих развитию инсулинорезистентности (в факультативно гликолизующих тканях) и выраженной провоспалительной активности клеток [1, 62, 83, 146]. По мере прогрессирования тканевого стресса продукция этих медиаторов может возражать, но уже на фоне доминирующей роли провоспалительных цитокинов [83, 229].

Рассматриваемая стадия тканевого стресса характерна для интенсивных физиологических пролиферативных процессов, включая нормальный иммуногенез, а также для восстановительной стадии воспалительного процесса, но может негативно проявлять себя при опухолевом росте. Более выраженные проявления провоспалительного клеточного стресса, например оксидантный стресс, могут сами способствовать повреждению ДНК и остановке клеточного цикла, ограничению анаболических процессов и развитию инсулинорезистентности, активации процессов аутофагии и убиквитин-протеасомного расщепления эндогенных белков [83].

Функция SR на начальной стадии развития тканевого стресса заключается в обеспечении питания делящихся клеток (холестерином, фосфолипидами, белками — источниками незаменимых аминокислот), в ограничении флогенных механизмов клеточного стресса, а также в реализации адгезивной и миграционной активности клеток. Эти функции связаны со многими SR (глава 2), особенно: SR-B1 [5, 149, 152], SR-F1 [167], SR-F3 [101], SR-H1/2 [165, 181, 193, 247], SR-I1 [9, 51, 190], SR-I2 [148], SR-K1 [198], SR-L1 [59, 129], SR-L2 [57]. Определенный уро-

вень клеточного стресса, прежде всего комплексный ответ клетки на повреждение ДНК, является необходимым условием поддержания клеточного цикла в растущих и регенерирующих тканях [41]. В процессе клеточного цикла противоречиво активируются как антиапоптотические (направленные на выживание клеток), так и проапоптотические (направленные на удаление необратимо поврежденных или дисфункциональных клеток) сигнальные пути клеточного стресса [146]. При этом продукты апоптоза должны своевременно удаляться стромальными макрофагами с помощью многих SR, включая, SR-F1 (раздел 2.5). Нарушение этих функций лежит в основе патогенеза многих иммунозависимых заболеваний. Одновременно SR способствуют выживанию и развитию опухолевой ткани, поскольку опухолевые клетки активно экспрессируют многие виды SR [242].

Обозначенный уровень тканевого стресса также проявляет себя при развитии адаптивных физиологических процессов, связанных с кратковременным действием повреждающих факторов низкой интенсивности [83, 146]. В этих случаях, после достижения протективного эффекта функциональные системы тканевого стресса распадаются, а обменные процессы возвращаются к состоянию гомеостаза. Однако при хронизации и возрастании интенсивности повреждающего фактора и усилении провоспалительных свойств тканевого стресса формируется устойчивое состояние аллостаза (измененного гомеостаза), которое является основой для развития многих хронических соматических заболеваний [144]. При этом для формирования аллостаза имеет значение способность SR повышать уровень своей экспрессии на клетках по мере увеличения их лигандов в околкеклеточной среде [28, 174]. В конечном итоге это приводит к неустойчивому равновесию между изменениями гомеостаза с одной стороны и возрастающей функциональной активностью SR с другой. При этом функции SR могут приобретать не только протективные, но и дезадаптационные свойства, впрочем, как и другие механизмы клеточного и тканевого стресса.

3.2. SR в процессах презентации антигена Т-лимфоцитам

Процессы представления антигена посредством белков главного комплекса гистосовместимости – МНС (major histocompatibility complex) 1-го и 2-го класса (МНС-I/II) – наивным Т-лимфоцитам обеспечивают их селекцию в тимусе и инициацию иммунного ответа на конкретные антигены в периферических лимфоидных органах [4]. В свою очередь, представление антигена зрелым антиген-специфичным Т-клеткам является одним из ключевых событий реализа-

ции адаптивного иммунитета в очаге воспаления [4]. В этих процессах принимает участие большое число антигеннеспецифичных факторов, включая цитокины, TLR и SR. При этом SR участвуют в настройке этого процесса, включая регулирование клеточного стресса, поглощение и предварительную обработку антигенного материала, в определении порога чувствительности к дозам антигена, выраженности и формы иммунного ответа, а также предотвращение аутоиммунной агрессии [28, 174, 245].

Основными антигенпредставляющими клетками (АПК) лимфоидных органах являются различные виды ДК. При этом SR дендроцитов способны распознавать PAMP различных бактерий, вирусов и грибов, а также вступать в кооперативные отношения с TLR и другими рецепторами, регулируя процесс поглощения и представления антигена дендроцитами наивным CD4⁺Т-лимфоцитам посредством белков МНС-II [4, 28, 245]. В этих целях ДК и другие АПК имеют широкий набор SR, в той или иной степени участвующих в фагоцитозе и пиноцитозе антигенов, включая: SR-A1 (CD204), SR-A6 (MARCO), SR-B1, SR-B2 (CD36), SR-D1 (CD68), SR-E1 (LOX-1), SR-E2 (Dectin-1), SR-E3 (CD206), SR-F1, SR-I1 (CD163), SR-L1 (CD91), CD205, CD207, CD209 (глава 1, табл. 1). При этом задействование SR-J1 (RAGE) не влияет на антигенпрезентирующую функцию ДК, но SR-J1 необходимы зрелым ДК для их миграции в фильтрующие очаг воспаления лимфатические узлы [137]. Рецепторы SR-D1 (CD68) и SR-L1 (CD91) также участвуют в миграции ДК и их адгезии на экстраклеточном матриксе [32, 97, 129].

Многие SR (табл. 1) и TLR2/4 на поверхности АПК способны связывать и поглощать индуцибельные формы БТШ (семейств HSP70 и HSP90) в комплексе с чужеродными или аутогенными белками, которые выделяются из некротических клеток, включая опухолевые антигены [12, 200]. В этих случаях ДК приобретают способность представлять поглощенные из внеклеточной среды антигены и CD8⁺Т-клеткам с помощью МНС-I. Так, доказана высокая активность SR-L1 (CD91) и HSP90 (точнее, gp96) в индукции и реализации противоопухолевого иммунитета, а именно в обеспечении взаимодействия противоопухолевых макрофагов (M1) с цитотоксическими CD8⁺Т-лимфоцитами (ЦТЛ) и CD4⁺Th1 [200, 242]. Опухолевые клетки, как правило, не экспрессируют белки МНС-I, поэтому ЦТЛ и M1 действуют на них дистанционно – через выделение цитотоксических факторов после взаимодействия друг с другом. В свою очередь, SR-F1 способствует поглощению дендроцитами комплексов онкоантиген-

HSP70 и развитию противоопухолевого иммунитета, но менее активно, чем SR-L1 и HSP90 [76]. Противоопухолевый иммунитет зависит от дозы комплексов БТШ-онкоантигены. Так, их высокие концентрации при участии TLR формируют иммунную толерантность к этим антигенам [200].

Распознавание БТШ на апоптотных клетках с помощью LOX-1 и других SR позволяет макрофагам в костном мозге фагоцитировать умирающие клетки и способствует высвобождению этими фагоцитами IL-6 и IL-1 β , а также увеличивает экспрессию на ДК лимфоидных органов важных для контакта с Т-лимфоцитами рецепторов CD80 и CD86 [248]. Одновременно SR являются механизмом ограничения функции АПК, например, SR-A1 (CD204) в отношении развития противинфекционного и противоопухолевого иммунитета [239, 242]. По-видимому, эти функции SR делают иммунный ответ более сбалансированным и адекватным, но могут в определенных случаях принимать и дисфункциональный характер.

3.3. SR при функциональной поляризации макрофагов и Т-лимфоцитов

Макрофаг является ключевой клеткой врожденного иммунитета. В процессе развития продуктивного воспаления макрофаги подвергаются морфофункциональной дифференцировке и могут активироваться и поляризоваться в двух основных направлениях: классический тип активации и дифференцировки – в M1 и альтернативный – в M2 [4]. Эти типы макрофагов вступают в кооперативные отношения, соответственно, с Th1 (ключевые продуценты – IFN γ) или Th2 (IL-4, IL-5), а отдельные субпопуляции M2 с Th17 (IL-17), участвующих в ответе иммунной системы на инвазию внеклеточных бактерий и при развитии аутоиммунных процессов, а также с иммуносупрессорными Т-регуляторными клетками – Treg (IL-10, TGF- β) [4, 235].

Современная классификация M, образующихся из моноцитов под действием различных стимулов *in vitro*, включает 10 субпопуляций в диапазоне M1-M2 [153]. Вероятно, *in vivo* эта дифференциация может происходить еще сложнее [69]. Дифференцировка Th также отличается пластичностью. Так, под воздействием определенных спектров цитокинов возможно превращение: Treg – в Th17 или Th2, Th17 – в Th1, а Th2 – в CD4⁺T-клетки, которые могут одновременно продуцировать цитокины конкурентных видов Th, а именно IL-4 и IFN γ [132, 160, 226]. В целом субпопуляции Th1 и Th2, как и M1 и M2, гетерогенны, они могут подразделяться на более частные субпопуляции [93]. Упрощенно воспалительные макрофаги можно подразделить на 4 подмножества, каждое из которых взаимодействует с комплементарными субпопуляциями

CD4⁺ Т-клеток: 1) Th1 \leftrightarrow M1; 2) Th2 \leftrightarrow M2a; 3) Th17 \leftrightarrow M2b; 4) Treg \leftrightarrow M2c [4, 140, 235]. Эти взаимодействия вовлекают в процесс и другие клетки (ЦТЛ, НК, мастоциты и гранулоциты крови) и, соответственно, формируют 4 вектора иммунного ответа (i1, i2, i3, i-reg), каждый из которых придает определенное направление развитию воспаления [235]. При этом различные векторы иммунной реактивности могут иметь зоны функционального перекрытия и взаимодействия, включая и конкурентные i1 и i2, например при бронхиальной астме [130].

В свою очередь, фенотипические особенности стромальных макрофагов более существенно связаны гомеостатическими факторами микроокружения этих клеток. Например, гипоксия может смещать фенотип макрофагов в направлении M2 [177], поэтому некоторые авторы предлагают перейти к нелинейным, более сложным моделям оценки этих клеток [155]. Кроме того, необходимо учитывать то, что отличие в фенотипических маркерах M1 и M2 носит, как правило, не качественный, а количественный характер, с наличием промежуточных вариантов их экспрессии [177, 235]. При одновременном сопоставлении таких признаков, как источники активации, маркерный фенотип, спектр секретируемых цитокинов и функциональная направленность клеток, эти позиции будут не всегда четко коррелироваться друг с другом. В целом, несмотря на то, что процесс дифференцировки моноцитов в макрофаги необратим, поляризация макрофагов представляется обратимой [173, 208]. Фенотип и функция макрофагов зависят от многочисленных стимулов окружающей среды, которые модулируют их активацию и поляризацию [37]. Поэтому в большинстве случаев при оценке субпопуляций M, особенно стромальных макрофагов, правильнее говорить об их морфофункциональном смещении к тому или иному полюсу – M1 или M2. При этом линейная модель диапазона M1-M2 является упрощенным ее вариантом. Вероятно, более адекватной будет плоскостная [235] или даже объемная модель.

Макрофаги M2 являются иммунными клетками с высоким уровнем фенотипической гетерогенности. Они (M2a) управляют функциями на границе иммунитета, тканевого гомеостаза, метаболизма, нейроэндокринной и тканеспецифичной паракринной регуляции [190]. Макрофаги M2 идентифицируют на основе экспрессии характерных для них маркеров [4, 190, 234]. Эти маркеры представляют собой трансмембранные гликопротеины, SR, ферменты, факторы роста, гормоны, цитокины и рецепторы цитокинов. Макрофаги M2a высоко экспрессируют аргиназу-1, противовоспалительные цитокины

(включая, IL-10), а также IL-6, хемокины CCL17 и CCL22 [4, 190, 235]. В целом макрофаги M2a участвуют в процессах поствоспалительной регенерации, фиброзе, формировании гранулем, хронизации воспаления, продуктивного аллергического воспаления и в иммунном ответе на мета-зоиальную инфекцию. Они функционально наиболее близки к стромальным макрофагам и имеют характерный маркерный фенотип, включающий и некоторые SR, прежде всего SR-E3 (CD206), SR-I1 (CD163), а также SR-A1 (CD204) и SR-H1 (табл.1) [4, 28, 190, 234]. Например, SR-A1 при инфекции подавляет транслокацию в ядро клетки транскрипционного фактора IRF5 (Interferon Regulatory Factor 5), а снижение ядерного IRF5 смещает поляризацию макрофагов с M1 в сторону M2, что впоследствии переключает ответы Th1 на Th2 [234]. В целом повышенная экспрессия SR-A1 (CD204) и SR-I1 (CD163) способствует противовоспалительным функциям M2: клиренс умирающих клеток, секвестрация провоспалительного цитокина TWEAK, клиренс комплексов гемоглобин-гаптоглобин в местах повреждения тканей и последующее производство противовоспалительных цитокинов [50, 234]. Рецептор SR-E2, участвующий в фагоцитозе патогенных бактерий и грибов, может высоко экспрессироваться как на M2a, так и M1 [190].

Макрофаги M1 высоко экспрессируют белки MHC-II (особенно HLA-DR) и контактные рецепторы для взаимодействия с T-клетками – CD80 и CD86, а также Fc γ R2/3 (CD32/CD16) [4, 190]. Они способны интенсивно секретировать ключевые провоспалительные цитокины (IL-1 β , IL-12 и TNF α) и хемокины – CXCL9, CXCL10, CXCL11. Макрофаги M1 необходимы для очистки от бактериальных (особенно внутриклеточных), грибковых и вирусных инфектов, но могут вызвать повреждение собственных тканей, также участвуют в отторжении аллотрансплантата, аутоиммунных процессах и в противоопухолевом иммунитете [4]. В целом фенотип M1 характеризуется более выраженной экспрессией TLR, Fc γ R, Mac-1 (CR3), но не SR. Однако некоторые SR могут в значительном количестве экспрессироваться не только на M2, но и на M1, в силу их многофункциональности, способности образовывать рецепторные комплексы с TLR и Fc R и взаимодействовать с Mac-1. К этим SR, прежде всего, относятся SR-B2 (CD36), SR-A6 (MARCO) и SR-J1 (RAGE) [28, 234, 245], а также SR-E2 [190]. Так, действие DAMP на SR-J1 как у CD4⁺Th, так и у M1 способствует дифференцировке и пролиферации Th1 [88, 128, 203]. Одновременно SR-J1 может активировать ключевой транскрипционный фактор Th17, а именно STAT3 [186] и в определенных случаях сти-

мулировать образование Th17 из наивных CD4⁺ T-клеток [88]. В свою очередь, SR-B2 (CD36) на макрофагах M1 способствует формированию их характерного фенотипа путем образования мембранного кластера – CD36-TLR для последующего производства воспалительных цитокинов. Так, взаимодействие с лигандами рецепторных комплексов CD36-TLR4-TLR6 в макрофагах M1 (включая микроглию) приводит к стерильному воспалению и последующему повреждению тканей в местах накопления β -амилоида [28]. Прежде всего, провоспалительная функция CD36 у M1 связана с выраженной экспрессией на этих клетках TLR4 [138].

Таким образом, хотя SR более заметно выражены на макрофагах M2, они не являются исключительными для этой популяции и могут способствовать и провоспалительным реакциям макрофагов M1 в определенных контекстах. При смещении фенотипа макрофагов в сторону M1 может отмечаться снижение экспрессии SR-A1 и реципрокное повышение SR-A6 (MARCO), который позитивно регулирует продукцию провоспалительных цитокинов, в то время как SR-A1 вызывает противоположный эффект [105], в том случае, если SR-A1 не вступает в кооперацию с TLR4 под воздействием высоких концентраций LPS [241]. При этом не стоит переоценивать противовоспалительный потенциал поляризации макрофагов в направлении M2. Так, сверхэкспрессия CD163, CD204 и CD206 на альвеолярных макрофагах может быть одним из важных патогенетических механизмов хронической обструктивной болезни легких [106]. Следовательно, при изучении роли SR в иммунопатогенезе конкретных заболеваний необходимо учитывать общие закономерности поляризации иммунокомпетентных клеток, нечеткости этих закономерностей и особенности реализации их функций в каждом конкретном случае.

3.4. SR при злокачественных опухолевых заболеваниях

По отношению к организму опухолевая ткань является антисистемой, ядром которой выступают сами опухолевые клетки, с формировавшейся у них программой паразитизма. Эта программа формируется в результате накопления спонтанных мутаций и действия онковирусов на ядерную ДНК, а также различных нарушений эпигенетической регуляции [23]. Функциональными подсистемами опухолевой ткани являются микрососуды и связанные с опухолью макрофаги, имеющие ряд характеристик M2, а именно макрофаги TAM (tumor associated macrophages) [242]. Эти макрофаги обладают иммуносупрессорной функцией в отношении противоопухолевого иммунитета и одновременно гомеостатической функцией

для обеспечения роста опухоли. Они образуются из проникающих в опухолевую ткань моноцитов и имеют высокую экспрессию маркеров CD204 (SR-A1) и CD163 (SR-I1) [242]. В целом TAM гетерогенны и являются основными иммунными, или с учетом их иммуносупрессорной функции, псевдоиммунными клетками опухолевой ткани. В частности, высокая экспрессия на клетках TAM CD204 и CD163 в первичной опухоли, а не общее количество TAM, связана с плохим клиническим исходом при светлоклеточном раке почки [151]. Экспрессия рецептора CD204 на клетках TAM способствует развитию глиомы [78] и многих других опухолевых заболеваний [242]. В целом CD163⁺CD204⁺TAM более существенно секретируют противовоспалительные цитокины – IL-10 и запрограммированной смерти лиганд 1 – PD-L1 (programmed death ligand 1), в сравнении с CD163⁺CD204⁻ и CD163⁻CD204⁺TAM [120]. При этом PD-L1, секретируемый макрофагами в очаге воспаления, может протективно блокировать T-клеточный иммунитет и усиливать образование Treg при аутоиммунных процессах, отторжении аллотрансплантата и плацентарных патологиях, но при опухолевом росте PD-L1 и IL-10 блокируют развитие противоопухолевого иммунитета, способствуя тем самым опухолевому росту [120].

Между тем экспрессия CD204 и CD163 на TAM снижается в метастазах при светлоклеточном раке почки [151]. Правда, не ясно, насколько связан этот феномен с действием на метастазы противоопухолевого иммунитета. Аналогичным образом при раке молочной железы клетки с признаками M1 (высокая продукция провоспалительных цитокинов), с учетом смешанного фенотипа TAM при этом заболевании, связаны с агрессивностью опухолевого роста [31]. Однако, напротив, экспрессия и активация SR-A6 (MARCO) на TAM индуцируют противоопухолевую активность при раке молочной железы и раке толстой кишки, а также в моделях меланомы путем перепрограммирования популяций TAM в клетки с провоспалительным фенотипом M1, способствующих цитолизу опухолевых клеток и повышению их иммуногенности [78]. Также была показана возможность SR-G1 (CXCL16) усиливать провоспалительный фенотип макрофагов и их противоопухолевую активность в отношении колоректального рака [109]. Однако растворимая форма SR-G1, а именно хемокин CXCL16, продуцируемый раковыми клетками, способствует их пролиферации и миграции [44]. Эти противоречия определяют необходимость учета не только общих закономерностей, но и частных особенностей взаимодействия опухо-

ли и иммунной системы при рассмотрении каждой конкретной нозологической формы и стадии опухолевого роста.

Как уже отмечалось выше, некоторые SR, особенно SR-L1 и SR-F1, на ДК участвуют в развитии и регуляции противоопухолевого иммунитета (раздел 3.2). Дополнительно связывание с лигандами SR-E2 может активировать макрофаги, ДК и другие миелоидные клетки и выступать в качестве адъювантов при формировании противоопухолевого иммунитета, а также прямо активировать цитотоксическую функцию NK [242].

Экспрессия на самих опухолевых клетках SR-A5, как правило, способствует противоопухолевому эффекту иммунной системы, а экспрессия рецепторов SR-A3, SR-B2 (CD36), SR-G1 и SR-J1 (RAGE) оказывает неоднозначный эффект [186, 203, 242]. Напротив, эндотелиальный рецептор SR-H2 (stabilin-2) участвует в васкуляризации и способствует росту опухолевой ткани [165, 214]. В свою очередь, рецептор SR-B1 на опухолевых клетках способствует их росту, во-первых, посредством поглощения этими клетками липидов и белков [222]. Второй механизм основан на способности SR-B1 инициировать внутриклеточный сигнальный каскад, который приводит к увеличению пролиферации опухолевых клеток и усилению анаболических процессов посредством активации пути PI3K/Akt [222]. Третий механизм SR-B1 связан с подавлением провоспалительной реакции эндотелиоцитов и острого воспаления, что способствует васкуляризации опухолевой ткани [222]. Экспрессия на опухолевых клетках SR-E1 (LOX-1) также способствует полезному для их выживания питанию и уровню клеточного стресса [111]. Кроме того, экспрессия SR-H1 и SR-H2 на макрофагах и эндотелиоцитах (SR-H2) опухолевой ткани, как правило, способствует опухолевому росту, а их блокада вызывает противоположный эффект [242]. Также способствует пролиферации и миграции опухолевых клеток SR-K1 (CD44) [198]. При этом повышенные уровни растворимого CD44 в сыворотке пациентов являются маркером опухолевого роста при нескольких раковых заболеваниях, включая рак толстой кишки и желудка [198].

Таким образом, значение SR при опухолевых заболеваниях весьма разнообразно и зависит от вида SR, типа и стадии развития самой опухоли, характера противоопухолевой реактивности макроорганизма. В целом это позволяет рассматривать препараты, действующие на SR, как перспективный класс лекарственных средств для противоопухолевой терапии, а некоторые растворимые формы SR – в качестве диагностических маркеров опухолевого роста [222, 242].

3.5. SR при развитии метаболического синдрома и диабета 2-го типа

Патогенез метаболического синдрома связан с развитием хронического воспаления низкой интенсивности (системного паравоспаления), преимущественно развивающегося в факультативно гликолизирующих тканях, прежде всего в печени и жировом депо. Этот процесс характеризуется умеренными проявлениями системной воспалительной реакции, включая острофазный ответ печени, а также инсулинорезистентностью, гапатозом, эндотелиозом, саркопенией, ожирением [38, 62, 171]. При прогрессировании инсулинорезистентности метаболический синдром трансформируется в сахарный диабет 2-го типа. В свою очередь, типичными спутниками этих патологий являются гипертония, выраженный атеросклероз, клинически значимые или латентные проявления нейродегенерации, хронические патологии печени [62, 83, 147, 171]. Ведущую патогенетическую роль здесь играют стромальные макрофаги, но также паренхиматозные, а в некоторых случаях и лимфоидные клетки. Основными типовыми причинами этих патологий являются старение клеток, снижение их пролиферативного потенциала, накопление в постмитотических клетках повреждений генома и протеома, развитие митохондриального, оксидантного стресса [62, 83], что приводит к атрофии паренхимы внутренних органов, их фиброзу и астроглиозу (в ЦНС). В качестве повреждающих факторов низкой интенсивности могут выступать продукты измененного метаболизма, прежде всего избыток высших жирных кислот (ВЖК) и их производных, способных повреждать митохондрии (феномен липотоксичности) и провоцировать развитие оксидантного стресса [196, 218, 244]. Кроме того, высокие концентрации ВЖК могут прямо активировать SR-B2 (табл. 1) и TLR2 [199], а патологической активации клеток могут способствовать и более типичные для SR лиганды, например AGE и oxLDL.

Наиболее высокая экспрессия и репертуар SR выявляются на клетках печени, а их дисфункция способствует инсулинорезистентности, гепатозу и фиброзу печени, а при дальнейшем прогрессировании процесса — неалкогольной жировой болезни печени, неинфекционному гепатиту, циррозу, развитию гепатоцеллюлярной карциномы [10, 178]. При этом растворимые и мембранные формы многих SR могут использоваться как биомаркеры прогрессирующих заболеваний печени, включая цирроз и рак [10]. Особую патогенетическую роль в SR-зависимых процессах играют клетки Купфера, M1-M2 поляризация которых в этом случае носит нечеткий, эклектичный характер [178].

Развитие инсулинорезистентности жировой ткани связано с регуляторными эффектами ВЖК [179], с изменениями продукции адипокинов [85] и действием на адипоциты медиаторов воспаления со стороны стромальных макрофагов жировой ткани [62, 147, 171]. В норме эти макрофаги экспрессируют ряд типичных для M2-маркеров, включая SR-E3 (CD206) [70, 190].

Ожирение характеризуется активацией и увеличением числа макрофагов в жировой ткани, а при прогрессировании процесса и миграцией в жировую ткань определенного количества Т-лимфоцитов, включая рециркулирующие Th1 и Th17 иммунной памяти, а также поляризацией макрофагов в направлении M1 [216, 236]. При этом провоспалительные процессы в жировой ткани дополнительно потенцируются высокими концентрациями в крови атерогенных липопротеинов [108]. Действие этих и других лигандов SR на макрофаги жировой ткани через SR-B2 (CD36) и SR-E1 (LOX-1), а также прямо на адипоциты, через CD36, способствует активации этих клеток и развитию инсулинорезистентности [27, 54, 182]. В то время как данные о влиянии на эти процессы SR-A противоречивы [182, 249]. При этом LOX-1 дополнительно участвует в активации эндотелиоцитов и миоцитов сосудов, а его растворимая форма повышается в крови у больных с ожирением и метаболическим синдромом и может использоваться для мониторинга их лечения [158]. При трансформации процесса до диабета 2-го типа и выраженной гипергликемии в тканях накапливаются лиганды SR-J1 (RAGE) — AGE, что также приводит к патологической активации клеток сосудов, а также гепатоцитов и кардиомиоцитов [162, 203, 223].

3.6. SR при атеросклерозе

Атеросклероз можно рассматривать как самостоятельный вид общепатологического процесса, который занимает промежуточное положение между паравоспалением и каноническим воспалением продуктивного типа [83]. С продуктивным типом воспаления атеросклероз сближает наличие макрофагальной инфильтрации, образованной из мигрирующих в интиму артерий моноцитов, но преимущественно через эндотелиальную выстилку артерий, а не из системы микроциркуляции крови. На различных стадиях атеросклероза в процесс могут вовлекаться CD8⁺ и CD4⁺T-клетки, а также NK [121], а их миграции может способствовать выделяемая макрофагами растворимая форма SR-G1 (хемокин CXCL16) [48]. Однако очевидно то, что при атеросклерозе активация макрофагов прямо связана с изменениями метаболического гомеостаза и факторами тканевого старения сосудистой стенки [16, 78, 205]. Вероятно, лимфоидные клет-

ки оказывают дополнительное влияние на процессы активации макрофагов, но его характер нуждается в уточнении.

Таким образом, процесс атеросклероза пожилого возраста, прежде всего, связан с накоплением атерогенных липопротеинов в крови, нарушением барьерной функции эндотелия артерий, миграцией в интиму сосудов моноцитов и атерогенных липопротеинов, их поглощением моноцитами с помощью SR, с последующим превращением моноцитов в насыщенные холестерином пенистые клетки и другие виды макрофагов с признаками M1 или M2, развитием фибриновых изменений, а в менее благоприятных вариантах течения заболевания — его переходом в стадии атероматоза и кальциноза с окклюзией просвета артерий и риском развития тромбеморрагических осложнений [16, 37, 208]. В эти процессы так или иначе вовлекаются большинство SR, но прежде всего SR-E1 — активация эндотелиоцитов и нарушение барьерной функции эндотелия, SR-A1 — наиболее значительная роль при поглощении макрофагами oxLDL и SR-B2 — липопротеинзависимая активация макрофагов [78, 205]. Также может участвовать в негативной активации эндотелиоцитов и макрофагов рецептор SR-J1 (RAGE) [128, 186], распознающий AGE, некоторые DAMP и модифицированные ROS эндогенные белки (табл. 1). Противоположным образом на развитие атеросклероза действуют SR-A1, SR-L1 и многие другие SR печеночных клеток, которые поглощают модифицированные LDL и тем самым препятствуют их накоплению в кровотоке. В частности, уменьшение печеночного SR-L1 приводит к увеличению уровней в плазме крови метаболического мусора и ускоряет развитие атеросклероза [129].

При этом характер течения атеросклероза существенно зависит от морфофункциональных особенностей образовавшихся макрофагов и их соотношения. Так, макрофаги с характерными признаками M2 (CD206^{high}), включая антиатерогенные CD163^{high}M-(Hb), располагаются преимущественно на периферии атеросклеротической бляшки в зоне фиброзного кольца [208]. Напротив, высокоэкспрессирующие SR-B2, HLADR, TLR и другие маркеры M1, но не CD206 (SR-E3) и CD163 (SR-I1) макрофаги с высоким провоспалительным и прокоагулянтным потенциалом, в большей степени локализуются в центральной области и плече бляшки, направленной в просвет сосуда [208]. Именно с последними типами макрофагов, по мнению ряда авторов, связано усиление провоспалительных механизмов, задействование системы свертывания крови, образования атером и других осложнений атеросклероза [37, 208]. Кроме того, клетки ядра бляшки

более насыщены холестерином, чем периферийные макрофаги, сохраняя относительно высокий уровень экспрессии основного поглотителя oxLDL — SR-A1 (CD204) [208]. При этом развитие оксидантного стресса в эндотелии и M1 способствует дополнительной модификации LDL, превращению их в лиганды SR. Напротив, преобладание CD163^{high}M-(Hb) способствует рубцеванию очага атеросклероза и восстановлению эндотелиальной выстилки сосуда [84, 195, 208]. Кроме того, экспрессия SR-L1 (CD91) на миоцитах ограничивает их пролиферацию, образование аневризмы и понижает восприимчивость к атеросклерозу [20].

Таким образом, вовлечение SR в патогенез атеросклероза носит комплексный, противоречивый и многогранный характер. Направленное действие на конкретные типы SR является перспективным методом терапии многочисленных соматических заболеваний, связанных с атеросклерозом [36, 78, 205, 208].

3.7. SR при развитии эссенциальной гипертонической болезни

Патогенез гипертонии включает три основных блока [42, 83]: 1) дисфункция нейроэндокринной системы — нарушение взаимосвязи лимбико-ретикулярного комплекса и гипоталамуса, приводящее к повышению симпатической иннервации сосудов и продукции катехоламинов в надпочечниках; 2) дисфункция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; 3) местные нарушения регуляции тонуса миоцитов сосудов. Кроме того, может способствовать дисфункции сосудистого тонуса диссонанс продукции адипокинов, связанный с клеточным стрессом адипоцитов при ожирении [135]. Все эти составляющие патогенеза гипертонии включают типовые проявления паравоспаления, характерные также для метаболического синдрома и нейродегенерации [42].

Центральные механизмы гипертонической болезни связаны со многими патогенетическими факторами, включая провоспалительный стресс микроглии, активацию нейронов и астроцитов в различных отделах ЦНС [29]. Взаимосвязь нейронов и клеток микроглии регулируется многими факторами. Например, адреномедуллин может ограничивать активацию микроглии и оксидантный стресс нейронов, в то время как гипоксия и провоспалительные цитокины оказывают противоположное действие [29]. В целом снижение провоспалительной активности и степени поляризации микроглии в направлении M1 протективно для купирования гипертензии [89].

Развитие тканевого стресса приводит к эндотелиозу и активации гладкомышечных клеток сократительных сосудов с участием SR (глава 2, раздел 3.5), прежде всего: SR-E1 (LOX-1), SR-B2

(CD36), SR-J1 (RAGE) и SR-G1 (CXCL16). В частности, патологическая роль LOX-1 при активации эндотелиоцитов и миоцитов, а также атерогенных липопротеинов показана в модели экспериментальной гипертензии [150]. Так, высокие концентрации oxLDL способствуют стрессу этих клеток [150]. При этом вазоконстрикторные пептиды – эндотелин-1 и ангиотензин-2 – могут включаться в порочный патогенетический круг, связывающий гипертензию и стресс клеток сократительных сосудов, опосредованный LOX-1, в то время как адrenomедуллин и окись азота (NO) ему препятствуют [89].

3.8. SR при нейродегенеративных заболеваниях

Нейродегенерацию можно рассматривать как самостоятельный типовой патологический процесс, связанный со старением организма, который может приобретать специфические признаки конкретных нозологий при наличии дополнительных генетических и средовых факторов риска их возникновения [83]. К типовым проявлениям нейродегенерации можно отнести развитие клеточного стресса у нейронов и клеток глии, а также общие морфофункциональные признаки атрофии головного мозга и ряд синдромов, характерных для многих нозологий [15].

Головной мозг является облигатно гликолизующей тканью, что позволяет этому органу уклониться от липотоксичности. Однако другой особенностью мозга является необходимость поддерживать на постоянном высоком уровне биосинтез многих специализированных белков, а также образование АТФ за счет процессов аэробного распада глюкозы, что определяет высокую уязвимость нервной ткани от гипоксии и накопления aberrантных протеинов [15]. В свою очередь, эти нарушения определяют развитие митохондриального и оксидантного стресса, а также стресса эндоплазматического ретикула (реакция клетки на повреждение протеома), активацию процессов аутофагии и образование инфламмосом – белковых комплексов, которые способствуют продукции IL-1 β и могут инициировать пироптоз нейронов (вариант программного некроза с провоспалительной направленностью) [19, 104, 113, 123]. Эти процессы связаны с развитием сигнальных путей апоптоза или пироптоза, ускоренным старением постмитотических клеток нервной ткани и дополнительно потенцируются гипоксией, медленными вирусными инфекциями, интоксикациями и другими причинами повреждения нейронов [18, 49].

Особое значение в патогенезе нейродегенеративных заболеваний имеет отложение в нервной ткани амилоидных белков, прежде всего прионов, прионоподобных амилоидов и β -амилоидов. Амилоидные белки накаплива-

ются внутри нейронов, но при их гибели, особенно в результате пироптоза и aberrантного апоптоза – вторичного некроза (раздел 2.5), нерастворимые амилоиды могут накапливаться в межклеточном пространстве и патологически активировать микроглию [15, 18, 191]. Так, у человека выраженные проявления энцефалопатии отмечаются при развитии относительно редких генетических или инфекционных прионных заболеваний [15]. Эти заболевания связаны с конформационными изменениями нормального белка мембран нейронов – PrP^C – и его превращением в изоформу PrP^{Sc}, которая чрезвычайно устойчива к протеолизу и деградации и вызывает дальнейшее превращение белка PrP^C в PrP^{Sc}, прямо действуя на PrP^C [99]. При этом развитие процесса приобретает лавинообразный характер. Кроме этого, вероятность отложения в нейронах и межклеточном веществе прионоподобных белков и β -амилоидов возрастает при старении организма, наследственной предрасположенности и негативных факторах образа жизни человека, например при возникновении болезни Альцгеймера (отложение фосфорилированного тау-протеина и β -амилоида) и болезни Паркинсона (α -синуклеина и тау-протеина) [74].

Внеклеточные комплексы амилоидных белков связываются посредством SR с клетками микроглии и астроцитами, которые могут поглощать и утилизировать определенное количество растворимых амилоидных белков, но при накоплении их нерастворимых комплексов способствуют развитию паравоспаления, оксидантному стрессу и дальнейшему повреждению нервной ткани. При этом SR-A1 (CD204), SR-L1 (CD91) и SR-F3 участвуют в клиренсе растворимых амилоидных белков без выраженной активации микроглии [34, 110, 129, 230]. Растворимая форма рецептора SR-L1 (sCD91) способствует нейровоспалению и продукции провоспалительных цитокинов, вероятно, посредством конкуренции с мембранной формой этого рецептора [22]. Рецептор SR-B1 при болезни Альцгеймера способствует поглощению и утилизации астроцитами растворимых β -амилоидов без их существенной активации [34, 230]. При гипоксии мозга на астроцитах может снижаться экспрессия SR-B1 и SR-A6 (MARCO), что замедляет клиренс растворимых β -амилоидов и усиливает отложения внеклеточного амилоида [34, 52]. В свою очередь, SR-F3 участвует в поглощении апоптотных нейронов астроцитами и тем самым препятствует вторичному некрозу этих клеток [101].

Напротив, задействование SR-B2 (CD36), и SR-J1 (RAGE) приводит к патологической активации микроглии, а SR-J1 – непосредственно нейронов [28, 129, 230]. Кроме того, при нейро-

дегенерации атерогенные LDL могут проникать через гематоэнцефалический барьер и действовать на нейроны через SR-E1 (LOX-1), который активирует сигнальные пути транскрипционного фактора p53, способствующие выживанию или апоптозу нейронов в зависимости от ситуации [225].

Возможно и острое развитие нейродегенерации. Так, в восстановительный период экспериментального сепсиса у крыс фиксируется в гиппокампе гибель нейронов, отложение таупротейна и β -амилоида, а также развитие когнитивных расстройств [67]. При этом блокада SR-J1 (RAGE) антителами существенно снижала проявления нейродегенерации, а накоплению в мозге лигандов SR-J1, наоборот, способствовала.

Таким образом, SR играют существенную, но и противоречивую роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Целенаправленное действие на активность SR является перспективным направлением терапии этих заболеваний [28, 174].

3.9. Роль SR при развитии системного воспаления

Системное воспаление (СВ) целесообразно рассматривать с позиции самостоятельной формы общепатологического процесса, отличающегося по ряду своих атрибутов как от системной воспалительной реакции при классическом воспалении, так и от хронического системного паравоспаления [3, 83, 251]. Скорее, СВ можно определить как метавоспаление [83], суть которого заключается в системной воспалительной трансформации микроциркуляции крови, микроциркуляторных расстройствах (шокогенных состояниях) при системном действии повреждающих факторов микробной и асептической природы. При этом интенсивность действия факторов системного повреждения и гиперактивации клеток должна быть сопоставимой с их локальным действием в очаге классического воспаления. При прогрессировании СВ возникает феномен вторичного системного повреждения, делающего процесс СВ необратимым даже в условиях проведения интенсивной терапии [83, 251]. Факторами вторичного системного повреждения являются изменения многих параметров гомеостаза, связанных с полиорганной недостаточностью, накоплением в крови PAMP, DAMP, ROS, гидролаз, катионных белков, высоких концентрации IL-1 β и TNF α , продуктов внутрисосудистой активации системы комплемента и гемостаза [83]. Для предотвращения системной активации макрофагов РЭС, эндотелиоцитов и миоцитов микрососудов, приводящей к критическим для жизни шоковым состояниям, в организме существуют многочисленные факторы противовоспалительной резистент-

ности, которые могут усиливаться при развитии острофазного ответа печени и некоторых других протективных механизмов системного воспалительного ответа классического воспаления [83]. Среди этих факторов особую роль играют SR, преимущественно локализованные на клетках РЭС и эндотелии сосудов. В настоящее время данных о значении SR в развитии СВ относительно немного. Это связано как с многофункциональностью каждого отдельного SR, их взаимодействием между собой и другими рецепторами, высокой степенью избыточности и дублированием их основных функций, так и с относительно ограниченным количеством работ в этом направлении. Однако изложенные выше данные о биологии SR позволяют в целом оценить возможное протективное и негативное значение SR при СВ (табл. 2). Оно заключается в следующем:

1. Реализация фагоцитоза проникшего в системный кровоток ограниченного числа микробов из очага воспаления или при нарушении барьерной функции кишечника, без существенной провоспалительной активации РЭС [28, 83, 174, 245]. В этом случае SR могут непосредственно распознавать PAMP на патогенах или связывать их опосредованно, через молекулы адгезии плазмы крови. Например, при задействовании фибронектина SR могут участвовать в поглощении микробов и их токсинов в кооперации с интегринами – $\alpha 5\beta 1$ и $\alpha v\beta 3$ [60, 91]. Такими посредниками могут быть и тромбоциты. Они не обладают достаточной бактерицидностью для завершения фагоцитоза патогенов, но способны их фиксировать и вакуолизировать [228]. После чего тромбоциты могут поглощаться макрофагами РЭС, прежде всего с помощью SR-E4 [33, 93].

2. Удаление из кровотока продуктов окисления макромолекул (большинство SR, глава 2, табл. 1), протеаз и их комплексов с антипротеазами (SL-L1) [129], продуктов гликирования – AGE (SR-A1, SR-B2, SR-E1, SR-J1 – табл. 1), тромбоцитарных агрегатов (SR-E4) [33, 94], свободного гемоглобина (SR-I1) [51, 195], нуклеиновых кислот – SR-A1 и других SR, распознающих полианионы (табл. 1) других макромолекул, включая DAMP, поддерживающих системное повреждение. Распознавание этих факторов осуществляется SR непосредственно или при участии вспомогательных молекул, гаптоглобина, других острофазных белков, фибронектина, гепарина, продуктов деградации гликокаликса эндотелиоцитов – гепарансульфата (глава 1, табл. 1). В частности, подобно гепарину, гепарансульфат связывает катионные белки – дефенсины и катепсины фагоцитов, ядерный DAMP – HMGB1 [161]. Затем образовавшиеся комплексы могут поглощаться РЭС, после фиксации на SR-H1/2 [68, 122, 166,

ТАБЛИЦА 2. ВОЗМОЖНОЕ ПРОТЕКТИВНОЕ И НЕГАТИВНОЕ ЗНАЧЕНИЕ SR ПРИ РАЗВИТИИ СИСТЕМОГО ВОСПАЛЕНИЯ (ОБОБЩЕННЫЕ ДАННЫЕ ГЛАВЫ 2, РАЗДЕЛОВ 3.1. И 3.9, ТАБЛИЦЫ 1)

TABLE 2. POSSIBLE PROTECTIVE AND NEGATIVE SIGNIFICANCE OF SR IN THE DEVELOPMENT OF SYSTEMIC INFLAMMATION (SUMMARIZED DATA OF CHAPTER 2, SECTIONS 3.1, 3.9, AND TABLE 1)

Протективное значение SR при СВ Protective value of SR under SI	
Механизм Mechanisms	SR
Распознавание PAMP, участие в фагоцитозе патогенов PAMPs recognition, phagocytosis of pathogens	A1, A6, B1, B2, E2, E3, E4 ¹ , F1, F2, G1, H1, H2, I1, J1, SSC5D, CD209
Удаление из кровотока метаболического «мусора» Elimination of metabolic “debris” from the bloodstream	A1, A5, A6, B1, B2, D1, E1, E3, G1, J1, L1
Удаление продуктов апоптоза, поврежденных клеток Removal of apoptotic products, damaged cells	A1, A5, A6, B2, D1, E1, E3, F1, F2, G1, H1, H2, J1, L1
Удаление aberrантных тромбоцитов Elimination of aberrant platelets	E4 (основной рецептор) E4 (the main receptor)
Удаление продуктов коагуляции крови Removal of products of the blood coagulation	B2, E4, H1, H2, L1
Ограничение развития клеточного стресса Limitation of the development of cell stress	A1 ² , B1, E3, F1, H1, H2, I1, I2, L1
Удаление из кровотока свободного гемоглобина Removal of free hemoglobin from the bloodstream	I1 (преимущественно в комплексе с гаптоглобином) I1 (mainly in combination with haptoglobin)
Удаление из кровотока комплексов протеаза-антипротеаза Removal of protease-antiprotease complexes from the bloodstream	L1 (основной рецептор) L1 (the main receptor)
Удаление растворимых PAMP и DAMP Elimination of soluble PAMPs and DAMPs	A1², B1, H1³, H2³, при содействии HSP70 – (A1, E3, F1, L1)? A1 ² , B1, H1 ³ , H2 ³ , assisted by HSP70 – (A1, E3, F1, L1)?
Обеспечение продукции надпочечниками глюкокортикоидов Procurement of glucocorticoids realizing by the adrenal glands	B1
Растворимые формы SR как маркеры СВ Soluble forms of SR as markers of SI	E3 (sCD206), I1 (sCD163), sCD14 (пресепсин) E3 (sCD206), I1 (sCD163), sCD14 (presepsin)
Регенерация поврежденных органов Regeneration of damaged organs	B1, E4, F3, H1, H2, I2, K1, L1, L2
Негативная роль SR при СВ Negative role of SR under SI	
Механизм Mechanisms	SR
Патологическая активация эндотелия микрососудов Pathological activation of the microvascular endothelium	B2, E1, J1
Патологическая активация макрофагов Pathological activation of macrophages	(A1², B2, CD14) – при взаимодействии с TLR4, J1 (A1 ² , B2, CD14) – when interacting with TLR4, J1
Участие в активации тромбоцитов Participation in platelet activation	B2
Развитие сладж-феномена The development of the sludge phenomenon	B2
Септическая пролонгированная нейродегенерация Septic prolonged neurodegeneration	J1

Примечание. ¹ – после связывания микробов с тромбоцитами; ² – в определенных случаях; ³ – после связывания с гепарином и гепарансульфатом катионных DAMP.

Note. ¹, after binding of microbes with platelets; ², in certain cases; ³, after binding of DAMPs with heparin and heparan sulfate.

193]. Гаптоглобин связывает свободный гемоглобин, а затем этот комплекс распознается с помощью SR-11 (CD163) макрофагами РЭС [51, 195]. В качестве других посредников могут выступать БТШ, особенно HSP70 [73, 143, 183]. Индуцибельные БТШ являются ключевыми шаперонами клеточного стресса при различных патологиях человека [206]. Они связываются с поврежденными белками и нормализуют их пространственную структуру или участвуют в утилизации необратимо поврежденных белков, а также выполняют широкий спектр регуляторных функций внутри клетки [40, 104, 113, 206]. Кроме того, некоторые БТШ могут секретироваться клетками иммунной системы при их активации или в больших количествах высвобождаться из некротических клеток [73]. Во внешней среде HSP70 способны связывать различные DAMP и PAMP, включая LPS, а также связываться со многими рецепторами, включая ряд SR (табл. 1) и TLR2/4 [73]. При этом показана протективная роль HSP70 при развитии СВ асептической и инфекционной природы [143, 183], но эти эффекты, по-видимому, связаны с относительно небольшими концентрациями HSP70 в крови [72]. В свою очередь, эти протективные эффекты могут быть опосредованы SR, связывающими HSP70, другие БТШ и ограничивающими развитие клеточного стресса макрофагов (глава 1, табл. 1). Однако высказанное предположение, для своего подтверждения нуждается в дополнительных экспериментальных исследованиях. Также стромальные макрофаги удаляют из крови и лимфоидных органов апоптозные и поврежденные клетки, при участии многих SR, посредством распознавания на их поверхности полианионов, фосфатидилсерина, С1q, поврежденных структур гликокаликса, БТШ и других лигандов (глава 2, табл. 1) [28, 167, 174, 245, 248].

3. Протективные эффекты SR также связаны с ограничением развития системного провоспалительного тканевого стресса [83], а также с регенерацией поврежденных тканей в восстановительный период СВ (раздел 3.1). Среди SR в этом случае можно особо выделить SR-B1, протективная функция которого при развитии СВ носит многоплановый характер. Однако преимущественно исследована роль SR-B1 только при сепсисе – инфекционном варианте СВ (раздел 2.2) [72, 81, 82]. В целом контролируемые SR проявления тканевого стресса, адекватные повреждающему фактору и состоянию организма, являются благоприятным условием купирования последствий тяжелой травмы или инфекции, предотвращения и разрешения СВ.

4. Если действия факторов системного повреждения превышают адаптационные возможности

SR и других защитных механизмов, некоторые из них, включая TLR и отдельные SR, приобретают дисфункциональный характер и вовлекаются в порочный патогенетический круг развития СВ (табл. 2). Так, SR-A1 совершает функциональный переворот от противовоспалительных свойств к провоспалительными, усугубляя течения СВ, а именно, подобно SR-B2 (CD36) и CD14, он становится корецептором для TLR4 макрофагов, ухудшая течение экспериментального сепсиса [45, 110, 162]. В свою очередь, SR-J1 (RAGE) способствует патологической активации эндотелия сосудов и других клеток в качестве неблагоприятного фактора развития сепсиса и других критических состояний [128, 186]. Кроме того, SR-J1 может способствовать вторичному развитию нейродегенерации в восстановительный период сепсиса, реагируя на образование амилоидных белков в головном мозге [67]. Также в экспериментальных моделях сепсиса доказана негативная роль для выживания животных и развития микроциркуляторных расстройств SR-E1 (LOX-1) и их лиганда – oxLDL [8]. В свою очередь, SR-B2 участвует в патологической активации не только макрофагов, но также эндотелиоцитов и тромбоцитов, способствует внутрисосудистому свертыванию крови [90, 207, 238], а также экспрессируется на поврежденных эритроцитах, способствуя развитию сладж-феномена [41].

Таким образом, SR обладают протективными свойствами при развитии СВ, а именно предотвращают трансформацию классического воспаления в системное, оптимизируют проявления системной воспалительной реакции, системного тканевого стресса, являются механизмами удаления факторов повреждения из кровотока и участвуют в восстановлении поврежденных органов. Растворимые формы некоторых SR уже используются (sCD14 – пресепсин) [124, 252] или могут эффективно использоваться (sCD163 [55], sCD206 [18]) для диагностики и мониторинга сепсиса и других критических состояний человека. Однако некоторые SR способствуют необратимости процесса СВ при его эскалации и развитию вторичных осложнений посредством участия в патологической активации эндотелия сосудов, тромбоцитов, макрофагов РЭС и паренхиматозных клеток печени и головного мозга. В целом влияние SR на процессы СВ весьма многообразно и их механизмы пока еще далеко не до конца изучены.

Заключение

Биологические механизмы SR обеспечивают взаимосвязь различных физиологических процессов, включая процессы нейроэндокринной и метаболической регуляции, с иммунной си-

стемой. Эти механизмы лежат на границе нормы и патологии, а именно при переходе физиологического тканевого стресса в дисфункциональный. Они являются одними из ключевых факторов патогенеза различных соматических заболеваний, связанных с хроническим воспалением низкой интенсивности. Также они вовлечены в процессы опухолевой трансформации и противоопухолевого иммунитета, в различные процессы классического воспаления — начиная с презентации антигенов дендроцитами и заканчивая процессами морфофункциональной поляризации макрофа-

гов и Т-клеток в очаге воспаления. Важную про-тективную, а в некоторых случаях и негативную роль играют SR в предотвращении развития и в разрешении системного воспаления — главной причины летальных исходов в палатах интенсивной терапии. Целенаправленное действие на SR является перспективным направлением терапии очень широкого круга заболеваний, а определение мембранных и растворимых форм SR уже в настоящее время используется в качестве метода диагностики и мониторинга многих патологий человека.

Список литературы / References

1. Головкин А.С., Асадуллина И.А., Кудрявцев И.В. Пуринергическая регуляция основных физиологических и патологических процессов // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 4. С. 463-476. [Golovkin A.S., Asadullina I.A., Kudryavtsev I.V. Purinergic regulation of basic physiological and pathological processes. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2018, Vol. 20, no. 4, pp. 463-476. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2018-4-463-476.
2. Гусев Е.Ю., Журавлева Ю.А., Зотова Н.В. Взаимосвязь эволюции иммунитета и воспаления у позвоночных // Успехи современной биологии, 2019. Т. 139, № 1. С. 59-74. [Gusev E.Yu., Zhuravleva Yu.A., Zotova N.V. Correlation of immunity evolution and inflammation in vertebrates. *Uspekhi sovremennoy biologii = Biology Bulletin Reviews*, 2019, Vol. 139, no. 1, pp. 59-74 (In Russ.)]
3. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления // Медицинская иммунология, 2012. Т. 14, № 1-2. С. 9-20. [Chereshnev V.A., Gusev E.Yu. Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2012, Vol. 14, no. 1-2, pp. 9-20. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2012-1-2-9-20.
4. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. Cellular and molecular immunology. Philadelphia: Elsevier, 2018. 579 p.
5. Acton S., Resnick D., Freeman M., Ekkel Y., Ashkenas J., Krieger M. The collagenous domains of macrophage scavenger receptors and complement component C1q mediate their similar, but not identical, binding specificities for polyanionic ligands. *J. Biol. Chem.*, 1993, Vol. 268, no. 5, pp. 3530-3537.
6. Acton S., Rigotti A., Landschulz K.T., Xu S., Hobbs H.H., Krieger M. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science*, 1996, Vol. 271, no. 5248, pp. 518-520.
7. Adachi H., Tsujimoto M. FEEL-1, a novel scavenger receptor with *in vitro* bacteria-binding and angiogenesis-modulating activities. *J. Biol. Chem.*, 2002, Vol. 277, no. 37, pp. 34264-34270.
8. Al-Banna N., Lehmann C. Oxidized LDL and LOX-1 in experimental sepsis. *Mediators Inflamm.*, 2013, Vol. 2013, 761789. doi: 10.1155/2013/761789.
9. Alvarado-Vazquez P.A., Bernal L., Paige C.A., Grosick R.L., Moracho Vilrriales C., Ferreira D.W., Ulecia-Morón C., Romero-Sandoval E.A. Macrophage-specific nanotechnology-driven CD163 overexpression in human macrophages results in an M2 phenotype under inflammatory conditions. *Immunobiology*, 2017, Vol. 222, no. 8-9, pp. 900-912.
10. Armengol C., Bartolí R., Sanjurjo L., Serra I., Amézaga N., Sala M., Sarrias M.R. Role of scavenger receptors in the pathophysiology of chronic liver diseases. *Crit. Rev. Immunol.*, 2013, Vol. 33, no. 1, pp. 57-96.
11. Arredouani M., Yang Z., Ning Y., Qin G., Soininen R., Tryggvason K., Kobzik L. The scavenger receptor MARCO is required for lung defense against pneumococcal pneumonia and inhaled particles. *J. Exp. Med.*, 2004, Vol. 200, no. 2, pp. 267-272.
12. Asea A., Rehli M., Kabingu E., Boch J.A., Bare O., Auron P.E., Stevenson M.A., Calderwood S.K. Novel signal transduction pathway utilized by extracellular HSP70: role of toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4. *J. Biol. Chem.*, 2002, Vol. 277, no. 17, pp. 15028-15034.
13. Baid K., Nellimarla S., Huynh A., Boulton S., Guarné A., Melacini G., Collins S.E., Mossman K.L. Direct binding and internalization of diverse extracellular nucleic acid species through the collagenous domain of class A scavenger receptors. *Immunol. Cell Biol.*, 2018, Vol. 96, no. 9, pp. 922-934.
14. Balzan S., Lubrano V. LOX-1 receptor: A potential link in atherosclerosis and cancer. *Life Sci.*, 2018, Vol. 198, pp. 79-86.
15. Baquero M., Martin N. Depressive symptoms in neurodegenerative diseases. *World J. Clin. Cases*, 2015, Vol. 3, no. 8, pp. 682-693.
16. Bergheanu S.C., Bodde M.C., Jukema J.W. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Neth. Heart J.*, 2017, Vol. 25, no. 4, pp. 231-242.

17. Berwin B., Hart J.P., Rice S., Gass C., Pizzo S.V., Post S.R., Nicchitta C.V. Scavenger receptor-A mediates gp96/GRP94 and calreticulin internalization by antigen-presenting cells. *EMBO J.*, 2003, Vol. 22, pp. 6127-6136.
18. Bisht K., Sharma K., Tremblay M.È. Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease: Roles of microglia-mediated synaptic remodeling, inflammation, and oxidative stress. *Neurobiol. Stress*, 2018, Vol. 9, pp. 9-21.
19. Biswas S.K. Does the interdependence between oxidative stress and inflammation explain the antioxidant paradox? *Oxid. Med. Cell Longev.*, 2016, Vol. 2016, 5698931. doi: 10.1155/2016/5698931.
20. Boucher P., Gotthardt M., Li W.P., Anderson R.G., Herz J. Science. LRP: role in vascular wall integrity and protection from atherosclerosis. *Science*, 2003, Vol. 300, no. 5617, pp. 329-332.
21. Boullier A., Bird D.A., Chang M.K., Dennis E.A., Friedman P., Gillotre-Taylor K., Hörkkö S., Palinski W., Quehenberger O., Shaw P., Steinberg D., Terpstra V., Witztum J.L. Scavenger receptors, oxidized LDL, and atherosclerosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2001, Vol. 947, pp. 214-223.
22. Brifault C., Gilder A.S., Laudati E., Banki M., Gonias S.L. Shedding of membrane-associated LDL receptor-related protein-1 from microglia amplifies and sustains neuroinflammation. *J. Biol. Chem.*, 2017, Vol. 292, no. 45, pp. 18699-18712.
23. Broders-Bondon F., Nguyen Ho-Bouloires T.H., Fernandez-Sanchez M.E., Farge E. Mechanotransduction in tumor progression: The dark side of the force. *J. Cell Biol.*, 2018, Vol. 217, no. 5, pp. 1571-1587.
24. Brown M.S., Goldstein J.L. Receptor-mediated endocytosis: insights from the lipoprotein receptor system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1979, Vol. 76, no. 7, pp. 3330-3337.
25. Bruneau N., Richard S., Silvy F., Verine A., Lombardo D. Lectin-like Ox-LDL receptor is expressed in human INT-407 intestinal cells: involvement in the transcytosis of pancreatic bile salt-dependent lipase. *Mol. Biol. Cell*, 2003, Vol. 14, no. 7, pp. 2861-2875.
26. Butler M., Morel A.S., Jordan W.J., Eren E., Hue S., Shrimpton R.E., Ritter M.A. Altered expression and endocytic function of CD205 in human dendritic cells, and detection of a CD205-DCL-1 fusion protein upon dendritic cell maturation. *Immunology*, 2007, Vol. 120, no. 3, pp. 362-371.
27. Cai L., Wang Z., Ji A., Meyer J.M., van der Westhuyzen D.R. Scavenger receptor CD36 expression contributes to adipose tissue inflammation and cell death in diet-induced obesity. *PLoS ONE*, 2012, Vol. 7, no. 5, e36785. doi: 10.1371/journal.pone.0036785.
28. Canton J., Neculai D., Grinstein S. Scavenger receptors in homeostasis and immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013, Vol. 13, no. 9, pp. 621-634.
29. Carniglia L., Ramírez D., Durand D., Saba J., Turati J., Caruso C., Scimonelli T.N., Lasaga M. Neuropeptides and microglial activation in inflammation, pain, and neurodegenerative diseases. *Mediators Inflamm.*, 2017, Vol. 2017, 5048616. doi: 10.1155/2017/5048616.
30. Chen C.K., Chan N.L., Wang A.H. The many blades of the β -propeller proteins: conserved but versatile. *Trends Biochem. Sci.*, 2011, Vol. 36, no. 10, pp. 553-561.
31. Chimal-Ramírez G.K., Espinoza-Sánchez N.A., Chávez-Sánchez L., Arriaga-Pizano L., Fuentes-Pananá E.M. Monocyte differentiation towards protumor activity does not correlate with M1 or M2 phenotypes. *J. Immunol. Res.*, 2016, Vol. 2016, 6031486. doi: 10.1155/2016/6031486.
32. Chistiakov D.A., Killingsworth M.C., Myasoedova V.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V. CD68/macrosialin: not just a histochemical marker. *Lab. Invest.*, 2017, Vol. 97, no. 1, pp. 4-13.
33. Cho J., Kim H., Song J., Cheong J.W., Shin J.W., Yang W.I., Kim H.O. Platelet storage induces accelerated desialylation of platelets and increases hepatic thrombopoietin production. *J. Transl. Med.*, 2018, Vol. 16, no. 1, 199. doi: 10.1186/s12967-018-1576-6.
34. Cornejo F., von Bernhardi R. Role of scavenger receptors in glia-mediated neuroinflammatory response associated with Alzheimer's disease. *Mediators Inflamm.*, 2013, Vol. 2013, 895651. doi: 10.1155/2013/895651.
35. Creagh E.M., O'Neill L.A. TLRs, NLRs and RLRs: a trinity of pathogen sensors that co-operate in innate immunity. *Trends Immunol.*, 2006, Vol. 27, no. 8, pp. 352-357.
36. Dai Y., Condorelli G., Mehta J.L. Scavenger receptors and non-coding RNAs: relevance in atherogenesis. *Cardiovasc. Res.*, 2016, Vol. 109, no. 1, pp. 24-33.
37. de Paoli F., Staels B., Chinetti-Gbaguidi G. Macrophage phenotypes and their modulation in atherosclerosis. *Circ. J.*, 2014, Vol. 78, no. 8, pp. 1775-1781.
38. de Siqueira J., Abdul Zani I., Russell D.A., Wheatcroft S.B., Ponnambalam S., Homer-Vanniasinkam S. Clinical and preclinical use of LOX-1-specific antibodies in diagnostics and therapeutics. *J. Cardiovasc. Transl. Res.*, 2015, Vol. 8, no. 8, pp. 458-465.
39. de Witte L., Nabatov A., Pion M., Fluitsma D., de Jong M.A., de Gruijl T., Piguët V., van Kooyk Y., Geijtenbeek T.B. Langerin is a natural barrier to HIV-1 transmission by Langerhans cells. *Nat. Med.*, 2007, Vol. 13, no. 3, pp. 367-371.
40. Deitch E.A., Condon M., Feketeova E., Machiedo G.W., Mason L., Vinluan G.M., Alli V.A., Neal M.D., Tomaiò J.N., Fishman J.E., Durán W.N., Spolarics Z. Trauma-hemorrhagic shock induces a CD36-dependent RBC endothelial-adhesive phenotype. *Crit. Care Med.*, 2014, Vol. 42, no. 3, pp. e200-e210.
41. Delia D., Mizutani S. The DNA damage response pathway in normal hematopoiesis and malignancies. *Int. J. Hematol.*, 2017, Vol. 106, no. 3, pp. 328-334.
42. DeMarco V.G., Aroor A.R., Sowers J.R. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2014, Vol. 10, no. 6, pp. 364-376.

43. den Dunnen J., Gringhuis S.I., Geijtenbeek T.B.H. Innate signaling by the C-type lectin DC-SIGN dictates immune responses. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2009, Vol. 58, no. 7, pp. 1149-1157.
44. Deng L., Chen N., Li Y., Zheng H., Lei Q. CXCR6/CXCL16 functions as a regulator in metastasis and progression of cancer. *Biochim. Biophys. Acta*, 2010, Vol. 1806, no. 1, pp. 42-49.
45. Drummond R., Cauvi D.M., Hawisher D., Song D., Niño D.F., Coimbra R., Bickler S., De Maio A. Deletion of scavenger receptor A gene in mice resulted in protection from septic shock and modulation of TLR4 signaling in isolated peritoneal macrophages. *Innate Immun.*, 2013, Vol. 19, no. 1, pp. 30-41.
46. Dunkel J., Viitala M., Karikoski M., Rantakari P., Virtakoivu R., Elima K., Hollmén M., Jalkanen S., Salmi M. Enhanced Antibody Production in Clever-1/Stabilin-1-Deficient Mice. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 2257. doi: 10.3389/fimmu.2018.02257.
47. Dunne D.W., Resnick D., Greenberg J., Krieger M., Joiner K.A. The type I macrophage scavenger receptor binds to gram-positive bacteria and recognizes lipoteichoic acid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, Vol. 91, no. 5, pp. 1863-1867.
48. Elewa U., Sanchez-Niño M.D., Mahillo-Fernández I., Martin-Cleary C., Belen Sanz A., Perez-Gomez M.V., Fernandez-Fernandez B., Ortiz A. Circulating CXCL16 in Diabetic Kidney Disease. *Kidney Blood Press. Res.*, 2016, Vol. 41, no. 5, pp. 663-671.
49. Emond J.F., Thouez J.P., Gauvreau D. Neurodegenerative diseases and risk factors: a literature review. *Soc. Sci. Med.*, 1995, Vol. 40, no. 6, pp. 847-858.
50. Etzerodt A., Maniecki M.B., Graversen J.H., Møller H.J., Torchilin V.P., Moestrup S.K. Efficient intracellular drug-targeting of macrophages using stealth liposomes directed to the hemoglobin scavenger receptor CD163. *J. Control Release*, 2012, Vol. 160, no. 1, pp. 72-80.
51. Etzerodt A., Moestrup S.K. CD163 and inflammation: biological, diagnostic, and therapeutic aspects. *Antioxid. Redox Signal*, 2013, Vol. 18, no. 17, pp. 2352-2363.
52. Eugenín J., Vecchiola A., Murgas P., Arroyo P., Cornejo F., von Bernhardi R. Expression pattern of scavenger receptors and amyloid- β phagocytosis of astrocytes and microglia in culture are modified by acidosis: implications for alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.*, 2016, Vol. 53, no. 3, pp. 857-873.
53. Fabriek B.O., van Bruggen R., Deng D.M., Ligtenberg A.J., Nazmi K., Schornagel K., Vloet R.P., Dijkstra C.D., van den Berg T.K. The macrophage scavenger receptor CD163 functions as an innate immune sensor for bacteria. *Blood*, 2009, Vol. 113, no. 4, pp. 887-892.
54. Febbraio M., Hajjar D.P., Silverstein R.L. CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism. *J. Clin. Invest.*, 2001, Vol. 108, no. 6, pp. 785-791.
55. Feng L., Zhou X., Su L.X., Feng D., Jia Y.H., Xie L.X. Clinical significance of soluble hemoglobin scavenger receptor CD163 (sCD163) in sepsis, a prospective study. *PLoS ONE*, 2012, Vol. 7, no. 7, e38400. doi: 10.1371/journal.pone.0038400.
56. Finn A.V., Nakano M., Polavarapu R., Karmali V., Saeed O., Zhao X., Yazdani S., Otsuka F., Davis T., Habib A., Narula J., Kolodgie F.D., Virmani R. Hemoglobin directs macrophage differentiation and prevents foam cell formation in human atherosclerotic plaques. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012, Vol. 59, no. 2, pp. 166-177.
57. Fisher C.E., Howie S.E. The role of megalin (LRP-2/Gp330) during development. *Dev. Biol.*, 2006, Vol. 296, no. 2, pp. 279-297.
58. Flacher V., Douillard P., Ait-Yahia S., Stoitzner P., Clair-Moninot V., Romani N., Saeland S. Expression of langerin/CD207 reveals dendritic cell heterogeneity between inbred mouse strains. *Immunology*, 2008, Vol. 123, no. 3, pp. 339-347.
59. Flütsch A., Henry K., Mantuano E., Lam M.S., Shibayama M., Takahashi K., Gonias S.L., Campana W.M. Evidence that LDL receptor-related protein 1 acts as an early injury detection receptor and activates c-Jun in Schwann cells. *Neuroreport*, 2016, Vol. 27, no. 18, pp. 1305-1311.
60. Foster T.J. The remarkably multifunctional fibronectin binding proteins of Staphylococcus aureus. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2016, Vol. 35, no. 12, pp. 1923-1931.
61. Fowler D.E., Yang S., Zhou M., Chaudry I.H., Simms H.H., Wang P.J. Adrenomedullin and adrenomedullin binding protein-1: their role in the septic response. *Surg. Res.*, 2003, Vol. 109, no. 2, pp. 175-181.
62. Franceschi C., Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2014, Vol. 69, Suppl. 1, pp. S4-S9.
63. Frenkel D., Wilkinson K., Zhao L., Hickman S.E., Means T.K., Puckett L., Farfara D., Kingery N.D., Weiner H.L., El Khoury J. Scara1 deficiency impairs clearance of soluble amyloid- β by mononuclear phagocytes and accelerates Alzheimer's-like disease progression. *Nat. Commun.*, 2013, Vol. 4, p. 2030.
64. Gaertner F., Ahmad Z., Rosenberger G., Fan S., Nicolai L., Busch B., Yavuz G., Luckner M., Ishikawa-Ankerhold H., Hennel R., Benechet A., Lorenz M., Chandraratne S., Schubert I., Helmer S., Striednig B., Stark K., Janko M., Böttcher R.T., Verschoor A., Leon C., Gachet C., Gudermann T., Mederos Y., Schnitzler M., Pincus Z., Iannacone M., Haas R., Wanner G., Lauber K., Sixt M., Massberg S. Migrating platelets are mechano-scavengers that collect and bundle bacteria. *Cell*, 2017, Vol. 171, no. 6, pp. 1368-1382.
65. Garg A.D., Romano E., Rufo N., Agostinis P. Immunogenic versus tolerogenic phagocytosis during anticancer therapy: mechanisms and clinical translation. *Cell Death Differ.*, 2016, Vol. 23, no. 6, pp. 938-951.
66. Garton T., Keep R.F., Hua Y., Xi G. CD163, a hemoglobin/haptoglobin scavenger receptor, after intracerebral hemorrhage: functions in microglia/macrophages versus neurons. *Transl. Stroke Res.*, 2017, Vol. 8, no. 6, pp. 612-616.

67. Gasparotto J., Girardi C.S., Somensi N., Ribeiro C.T., Moreira J.C.F., Michels M., Sonai B., Rocha M., Steckert A.V., Barichello T., Quevedo J., Dal-Pizzol F., Gelain D.P. Receptor for advanced glycation end products mediates sepsis-triggered amyloid- β accumulation, Tau phosphorylation, and cognitive impairment. *J. Biol. Chem.*, 2018, Vol. 293, no. 1, pp. 226-244.
68. Gaus H., Miller C.M., Seth P.P., Harris E.N. Structural determinants for the interactions of chemically modified nucleic acids with the Stabilin-2 clearance receptor. *Biochemistry*, 2018, Vol. 57, no. 14, pp. 2061-2064.
69. Geissmann F., Manz M.G., Jung S., Sieweke M.H., Merad M., Ley K. Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Science*, 2010, Vol. 327, no. 5966, pp. 656-661.
70. Gensel J.C., Zhang B. Macrophage activation and its role in repair and pathology after spinal cord injury. *Brain Res.*, 2015, no. 1619, pp. 1-11.
71. Georgoudaki A.M., Prokopec K.E., Boura V.F., Hellqvist E., Sohn S., Östling J., Dahan R., Harris R.A., Rantalainen M., Klevebring D., Sund M., Brage S.E., Fuxe J., Rolny C., Li F., Ravetch J.V., Karlsson M.C. Reprogramming tumor-associated macrophages by antibody targeting inhibits cancer progression and metastasis. *Cell. Rep.*, 2016, Vol. 15, no. 9, pp. 2000-2011.
72. Gilbert S., Galle-Treger L., Moreau M., Saint-Charles F., Costa S., Ballaire R., Couvert P., Carrié A., Lesnik P., Huby T. Adrenocortical scavenger receptor class B type I deficiency exacerbates endotoxic shock and precipitates sepsis-induced mortality in mice. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 193, no. 2, pp. 817-826.
73. Giuliano J.S. Jr., Lahni P.M., Wong H.R., Wheeler D.S. Pediatric Sepsis – Part V: Extracellular heat shock proteins: alarmins for the host immune system. *Open Inflamm. J.*, 2011, Vol. 4, pp. 49-60.
74. Goedert M. Alzheimer's and Parkinson's diseases: the prion concept in relation to assembled A β , tau, and α -synuclein. *Science*, 2015, Vol. 349, no. 6248, 1255555. doi: 10.1126/science.1255555.
75. Goldstein J.L., Ho Y.K., Basu S.K., Brown M.S. Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1979, Vol. 76, no. 1, pp. 333-337.
76. Gong J., Zhu B., Murshid A., Adachi H., Song B., Lee A., Liu C., Calderwood S.K. T cell activation by heat shock protein 70 vaccine requires TLR signaling and scavenger receptor expressed by endothelial cells-1. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 183, no. 5, pp. 3092-3098.
77. Goodridge H.S., Reyes C.N., Becker C.A., Katsumoto T.R., Ma J., Wolf A.J., Bose N., Chan A.S., Magee A.S., Danielson M.E., Weiss A., Vasilakos J.P., Underhill D.M. Activation of the innate immune receptor Dectin-1 upon formation of a 'phagocytic synapse'. *Nature*, 2011, Vol. 472, no. 7344, pp. 471-475.
78. Goyal T., Mitra S., Khaidakov M., Wang X., Singla S., Ding Z., Liu S., Mehta J.L. Current concepts of the role of oxidized LDL receptors in atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2012, Vol. 14, pp. 150-159.
79. Gronlund J., Vitved L., Lausen M., Skjodt K., Holmskov U. Cloning of a novel scavenger receptor cysteine-rich type I transmembrane molecule (M160) expressed by human macrophages. *J. Immunol.*, 2000, Vol. 165, no. 11, pp. 6406-6415.
80. Grove T.Z., Cortajarena A.L., Regan L. Ligand binding by repeat proteins: natural and designed. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 2008, Vol. 18, no. 4, pp. 507-515.
81. Guo L., Song Z., Li M., Wu Q., Wang D., Feng H., Bernard P., Daugherty A., Huang B., Li X.A. Scavenger receptor BI protects against septic death through its role in modulating inflammatory response. *J. Biol. Chem.*, 2009, Vol. 284, no. 30, pp. 19826-19834.
82. Guo L., Zheng Z., Ai J., Huang B., Li X.A. Hepatic scavenger receptor BI protects against polymicrobial-induced sepsis through promoting LPS clearance in mice. *J. Biol. Chem.*, 2014, Vol. 289, no. 21, pp. 14666-14673.
83. Gusev E.Yu., Zotova N.V. Cellular stress and general pathological processes. *Curr. Pharmac. Design*, 2019, Vol. 25, pp. 251-297.
84. Habib A., Finn A.V. The role of iron metabolism as a mediator of macrophage inflammation and lipid handling in atherosclerosis. *Front. Pharmacol.*, 2014, Vol. 5, p. 195.
85. Hajer G.R., van Haeften T.W., Visseren F.L. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur. Heart. J.*, 2008, Vol. 29, no. 24, pp. 2959-2971.
86. Hampton R.Y., Golenbock D.T., Penman M., Krieger M., Raetz C.R. Recognition and plasma clearance of endotoxin by scavenger receptors. *Nature*, 1991, Vol. 352, pp. 342-344.
87. Han H.J., Tokino T., Nakamura Y. CSR, a scavenger receptor-like protein with a protective role against cellular damage caused by UV irradiation and oxidative stress. *Human Mol. Genet.*, 1998, Vol. 7, no. 6, pp. 1039-1046.
88. Han X.Q., Gong Z.J., Xu S.Q., Li X., Wang L.K., Wu S.M., Wu J.H., Yang H.F. Advanced glycation end products promote differentiation of CD4(+) T helper cells toward pro-inflammatory response. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.*, 2014, Vol. 34, no. 1, pp. 10-17.
89. Harwani S.C. Macrophages under pressure: the role of macrophage polarization in hypertension. *Transl. Res.*, 2018, Vol. 191, pp. 45-63.
90. Heit B., Kim H., Cosío G., Castaño D., Collins R., Lowell C.A., Kain K.C., Trimble W.S., Grinstein S. Multimolecular signaling complexes enable Syk-mediated signaling of CD36 internalization. *Dev. Cell.*, 2013, Vol. 24, no. 4, pp. 372-383.
91. Helming L., Winter J., Gordon S. The scavenger receptor CD36 plays a role in cytokine-induced macrophage fusion. *J. Cell Sci.*, 2009, Vol. 122, Pt 4, pp. 453-459.

92. Henderson B., Nair S., Pallas J., Williams M.A. Fibronectin: a multidomain host adhesin targeted by bacterial fibronectin: a multidomain host adhesin targeted by bacterial fibronectin-binding proteins. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2011, Vol. 35, no. 1, pp. 147-200.
93. Hirahara K., Nakayama T. CD4⁺ T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm. *Int. Immunol.*, 2016, Vol. 28, no. 4, pp. 163-171.
94. Hoffmeister K.M., Falet H. Platelet clearance by the hepatic Ashwell-Morrell receptor: mechanisms and biological significance. *Thromb Res.*, 2016, Vol. 141, Suppl. 2, pp. S68-S72.
95. Holm D., Fink D.R., Steffensen M.A., Schlosser A., Nielsen O., Moeller J.B., Holmskov U. Characterization of a novel human scavenger receptor cysteine-rich molecule SCART1 expressed by lymphocytes. *Immunobiology*, 2013, Vol. 218, no. 3, pp. 408-417.
96. Holmskov U., Malhotra R., Sim R.B., Jensenius J.C. Collectins: collagenous C-type lectins of the innate immune defense system. *Immunol. Today*, 1994, Vol. 15, no. 2, pp. 67-74.
97. Holness C.L., Simmons D.L. Molecular cloning of CD68, a human macrophage marker related to lysosomal glycoproteins. *Blood*, 1993, Vol. 81, no. 6, pp. 1607-1613.
98. Huber O., Sumper M. Algal-CAMs: isoforms of a cell adhesion molecule in embryos of the alga *Volvox* with homology to *Drosophila* fasciclin I. *EMBO J.*, 1994, Vol. 13, no. 18, pp. 4212-4222.
99. Imran M., Mahmood S. An overview of human prion diseases. *Virology*, 2011, Vol. 8, 559. doi: 10.1186/1743-422X-8-559.
100. Ingersoll M.A., Spanbroek R., Lottaz C., Gautier E.L., Frankenberger M., Hoffmann R., Lang R., Haniffa M., Collin M., Tacke F., Habenicht A.J., Ziegler-Heitbrock L., Randolph G.J. Comparison of gene expression profiles between human and mouse monocyte subsets. *Blood*, 2010, Vol. 115, pp. e10-e19.
101. Iram T., Ramirez-Ortiz Z., Byrne M.H., Coleman U.A., Kingery N.D., Means T.K., Frenkel D., El Khoury J. Megf10 is a receptor for C1Q that mediates clearance of apoptotic cells by astrocytes. *J. Neurosci.*, 2016, Vol. 36, no. 19, pp. 5185-5192.
102. Ishii J., Adachi H., Aoki J., Koizumi H., Tomita S., Suzuki T., Tsujimoto M., Inoue K., Arai H. SREC-II, a new member of the scavenger receptor type F family, trans-interacts with SREC-I through its extracellular domain. *J. Biol. Chem.*, 2002, Vol. 277, no. 42, pp. 39696-39702.
103. Jiang Y., Oliver P., Davies K., Platt N. Identification and characterization of murine SCARA5, a novel class A scavenger receptor that is expressed by populations of epithelial cells. *J. Biol. Chem.*, 2006, Vol. 281, no. 17, pp. 11834-11845.
104. Jones D.P., Go Y-M. Redox compartmentalization and cellular stress. *Diabetes Obes. Metab.*, 2010, Vol. 12, no. 2, pp. 116-125.
105. Józefowski S., Arredouani M., Sulahian T., Kobzik L. Disparate regulation and function of the class A scavenger receptors SR-AI/II and MARCO. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 175, no. 12, pp. 8032-8041.
106. Kaku Y., Imaoka H., Morimatsu Y., Komohara Y., Ohnishi K., Oda H., Takenaka S., Matsuoka M., Kawayama T., Takeya M., Hoshino T. Overexpression of CD163, CD204 and CD206 on alveolar macrophages in the lungs of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS ONE*, 2014, Vol. 9, no. 1, e87400. doi: 10.1371/journal.pone.0087400.
107. Kato M., Neil T.K., Clark G.J., Morris C.M., Sorg R.V., Hart D.N. cDNA cloning of human DEC-205, a putative antigen-uptake receptor on dendritic cells. *Immunogenetics*, 1998, Vol. 47, no. 6, pp. 442-450.
108. Ke L.Y., Chan H.C., Chan H.C., Kalu F.C.U., Lee H.C., Lin I.L., Jhuo S.J., Lai W.T., Tsao C.R., Sawamura T., Dixon R.A., Chen C.H., Chu C.S., Shin S.J. Electronegative low-density lipoprotein L5 induces adipose tissue inflammation associated with metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2017, Vol. 102, no. 12, pp. 4615-4625.
109. Kee J.Y., Ito A., Hojo S., Hashimoto I., Igarashi Y., Tsuneyama K., Tsukada K., Irimura T., Shibahara N., Takasaki I., Inujima A., Nakayama T., Yoshie O., Sakurai H., Saiki I., Koizumi K. CXCL16 suppresses liver metastasis of colorectal cancer by promoting TNF- α -induced apoptosis by tumor-associated macrophages. *BMC Cancer*, 2014, Vol. 14, 949. doi: 10.1186/1471-2407-14-949.
110. Kelley J.L., Ozment T.R., Li C., Schweitzer J.B., Williams D.L. Scavenger receptor-A (CD204): a two-edged sword in health and disease. *Crit. Rev. Immunol.*, 2014, Vol. 34, no. 3, pp. 241-261.
111. Khaidakov M., Mitra S., Kang B.Y., Wang X., Kadlubar S., Novelli G., Raj V., Winters M., Carter W.C., Mehta J.L. Oxidized LDL receptor 1 (OLR1) as a possible link between obesity, dyslipidemia and cancer. *PLoS ONE*, 2011, Vol. 6, no. 5, e20277. doi: 10.1371/journal.pone.0020277.
112. Khoo U.S., Chan K.Y., Chan V.S., Lin C.L. DC-SIGN and L-SIGN: the SIGNS for infection. *J. Mol. Med. (Berl.)*, 2008, Vol. 86, no. 8, pp. 861-874.
113. Klionsky D.J., Baehrecke E.H., Brumell J.H., Chu C.T., Codogno P., Cuervo A.M., Debnath J., Deretic V., Elazar Z., Eskelinen E.L., Finkbeiner S., Fueyo-Margareto J., Gewirtz D., Jäättelä M., Kroemer G., Levine B., Melia T.J., Mizushima N., Rubinsztein D.C., Simonsen A., Thorburn A., Thumm M., Tooze S.A. A comprehensive glossary of autophagy-related molecules and processes (2nd edition). *Autophagy*, 2011, Vol. 7, no. 11, pp. 1273-1294.
114. Kneidl J., Löffler B., Erat M.C., Kalinka J., Peters G., Roth J., Barczyk K. Soluble CD163 promotes recognition, phagocytosis and killing of *Staphylococcus aureus* via binding of specific fibronectin peptides. *Cell Microbiol.*, 2012, Vol. 14, no. 6, pp. 914-936.
115. Knudson C.B. Hyaluronan and CD44: strategic players for cell-matrix interactions during chondrogenesis and matrix assembly. *Birth Defects Res. C. Embryo Today*, 2003, Vol. 69, no. 2, pp. 174-196.

116. Kodama T., Freeman M., Rohrer L., Zabrecky J., Matsudaira P., Krieger M. Type I macrophage scavenger receptor contains α -helical and collagen-like coiled coils. *Nature*, 1990, Vol. 343, pp. 531-535.
117. Kosswig N., Rice S., Daugherty A., Post S.R. Class A scavenger receptor-mediated adhesion and internalization require distinct cytoplasmic domains. *JBC*, 2003, Vol. 278, pp. 34219-34225.
118. Kraal G., van der Laan L., Elomaa O., Tryggvason K. The macrophage receptor MARCO. *Microbes Infect.*, 2000, Vol. 2, no. 3, pp. 313-316.
119. Kristiansen L.V., Hortsch M. Fasciclin II: the NCAM ortholog in *Drosophila melanogaster*. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2010, Vol. 663, pp. 387-401.
120. Kubota K., Moriyama M., Furukawa S., Rafiul H.A.S.M., Maruse Y., Jinno T., Tanaka A., Ohta M., Ishiguro N., Yamauchi M., Sakamoto M., Maehara T., Hayashida J.N., Kawano S., Kiyoshima T., Nakamura S. CD163⁺CD204⁺ tumor-associated macrophages contribute to T cell regulation via interleukin-10 and PD-L1 production in oral squamous cell carcinoma. *Sci. Rep.*, 2017, Vol. 7, no. 1, 1755. doi:10.1038/s41598-017-01661-z.
121. Kyaw T., Peter K., Li Y., Tipping P., Toh B.H., Bobik A. Cytotoxic lymphocytes and atherosclerosis: significance, mechanisms and therapeutic challenges. *Br. J. Pharmacol.*, 2017, Vol. 174, no. 22, pp. 3956-3972.
122. Kzhyshkowska J., Gratchev A., Goerdts S. Stabilin-1, a homeostatic scavenger receptor with multiple functions. *J. Cell Mol. Med.*, 2006, Vol. 10, no. 3, pp. 635-649.
123. Lamkanfi M., Dixit V.M. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell*, 2014, Vol. 157, pp. 1013-1022.
124. Lee M.Y., Huang C.H., Kuo C.J., Lin C.L., Lai W.T., Chiou S.H. Clinical proteomics identifies urinary CD14 as a potential biomarker for diagnosis of stable coronary artery disease. *PLoS ONE*, 2015, Vol. 10, no. 2, e0117169. doi: 10.1371/journal.pone.0117169.
125. Lee S.A., Kwak M.S., Kim S., Shin J.S. The role of high mobility group box 1 in innate immunity. *Yonsei Med. J.*, 2014, Vol. 55, no. 5, pp. 1165-1176.
126. Lee W., Park S.Y., Yoo Y., Kim S.Y., Kim J.E., Kim S.W., Seo Y.K., Park E.K., Kim I.S., Bae J.S. Macrophagic Stabilin-1 restored disruption of vascular integrity caused by sepsis. *Thromb. Haemost.*, 2018, Vol. 118, no. 10, pp. 1776-1789.
127. Ley K., Pramod A.B., Croft M., Ravichandran K.S., Ting J.P. How mouse macrophages sense what is going on. *Front. Immunol.*, 2016, Vol. 7, 204. doi: 10.3389/fimmu.2016.00204.
128. Liliensiek B., Weigand M.A., Bierhaus A., Nicklas W., Kasper M., Hofer S., Plachky J., Gröne H.J., Kurschus F.C., Schmidt A.M., Yan S.D., Martin E., Schleicher E., Stern D.M., Hämmerling G. Gü, Nawroth P.P., Arnold B. Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) regulates sepsis but not the adaptive immune response. *J. Clin. Invest.*, 2004, Vol. 113, no. 11, pp. 1641-1650.
129. Lillis A.P., van Duyn L.B., Murphy-Ullrich J.E., Strickland D.K. LDL receptor-related protein 1: unique tissue-specific functions revealed by selective gene knockout studies. *Physiol Rev.*, 2008, Vol. 88, no. 3, pp. 887-918.
130. Lloyd C.M., Hessel E.M. Functions of T cells in asthma: more than just T(H)2 cells. *Nat. Rev. Immunol.*, 2010, Vol. 10, no. 12, pp. 838-848.
131. Lozano F, Martínez-Florensa M. Commentary: The scavenger receptor SSc5D physically interacts with bacteria through the SRCR-containing N-terminal domain. *Front. Immunol.*, 2017, Vol. 8, 366. doi: 10.3389/fimmu.2017.00366.
132. Luckheeram R.V., Zhou R. Verma A.D., Xia B. CD4⁺T cells: differentiation and functions. *Clin. Dev. Immunol.*, 2012, Vol. 2012, 925135. doi: 10.1155/2012/925135.
133. Lupas A.N., Gruber M. The structure of alpha-helical coiled coils. *Adv. Protein Chem.*, 2005, Vol. 70, pp. 37-78.
134. Ma K., Xu Y., Wang C., Li N., Li K., Zhang Y., Li X., Yang Q., Zhang H., Zhu X., Bai H., Ben J., Ding Q., Li K., Jiang Q., Xu Y., Chen Q. A cross talk between class A scavenger receptor and receptor for advanced glycation end-products contributes to diabetic retinopathy. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2014, Vol. 307, no. 12, pp. E1153-E1165.
135. Maenhaut N., van de Voorde J. Regulation of vascular tone by adipocytes. *BMC Med.*, 2011, Vol. 9, 25. doi: 10.1186/1741-7015-9-25.
136. Mahajan A., Herrmann M., Muñoz L.E. Clearance deficiency and cell death pathways: a model for the pathogenesis of SLE. *Front. Immunol.*, 2016, Vol. 7, 35. doi: 10.3389/fimmu.2016.00035.
137. Manfredi A.A., Capobianco A., Esposito A., de Cobelli F., Canu T., Monno A., Raucci A., Sanvito F., Doglioni C., Nawroth P.P., Bierhaus A., Bianchi M.E., Rovere-Querini P., del Maschio A. Maturing dendritic cells depend on RAGE for *in vivo* homing to lymph nodes. *J. Immunol.*, 2008, Vol. 180, no. 4, pp. 2270-2275.
138. Mantovani A., Sozzani S., Locati M., Allavena P., Sica A. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol.*, 2002, Vol. 23, no. 11, pp. 549-555.
139. Mantuano E., Brifault C., Lam M.S., Azmoon P., Gilder A.S., Gonias S.L. LDL receptor-related protein-1 regulates NF κ B and microRNA-155 in macrophages to control the inflammatory response. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2016, Vol. 113, no. 5, pp. 1369-1374.
140. Martinez F.O., Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000 Prime Rep.*, 2014, Vol. 6, 13. doi: 10.12703/P6-13.
141. Martínez V.G., Moestrup S.K., Holmskov U., Mollenhauer J., Lozano F. The conserved scavenger receptor cysteine-rich superfamily in therapy and diagnosis. *Pharmacol. Rev.*, 2011, Vol. 63, no. 4, pp. 967-1000.

142. Martinez-Pomares L. The mannose receptor. *J. Leukoc. Biol.*, 2012, Vol. 92, no. 6, pp. 1177-1186.
143. McConnell K.W., Fox A.C., Clark A.T., Chang N.Y., Dominguez J.A., Farris A.B., Buchman T.G., Hunt C.R., Coopersmith C.M. The role of heat shock protein 70 in mediating age-dependent mortality in sepsis. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 186, no. 6, pp. 3718-3725.
144. McEwen B.S., Wingfield J.C. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm. Behav.*, 2003, Vol. 43, no. 1, pp. 2-15.
145. Mehta J.L., Li D. Identification, regulation and function of a novel lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, Vol. 39, no. 9, pp. 1429-1435.
146. Milisav I., Poljšak B., Ribarič S. Reduced risk of apoptosis: mechanisms of stress responses. *Apoptosis*, 2017, Vol. 22, no. 2, pp. 265-283.
147. Minihane A.M., Vinoy S., Russell W.R., Baka A., Roche H.M., Tuohy K.M., Teeling J.L., Blaak E.E., Fenech M., Vauzour D., McArdle H.J., Kremer B.H., Sterkman L., Vafeiadou K., Benedetti M.M., Williams C.M., Calder P.C. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br. J. Nutr.*, 2015, Vol. 114, no. 7, pp. 999-1012.
148. Moeller J.B., Nielsen M.J., Reichhardt M.P., Schlosser A., Sorensen G.L., Nielsen O., Tornøe I., Grønlund J., Nielsen M.E., Jørgensen J.S., Jensen O.N., Mollenhauer J., Moestrup S.K., Holmskov U. CD163-L1 is an endocytic macrophage protein strongly regulated by mediators in the inflammatory response. *J. Immunol.*, 2012, Vol. 188, no. 5, pp. 2399-2409.
149. Mooberry L.K., Sabnis N.A., Panchoo M., Nagarajan B., Lacko A.G. Targeting the SR-B1 receptor as a gateway for cancer therapy and imaging. *Front. Pharmacol.*, 2016, Vol. 7, 466. doi: 10.3389/fphar.2016.00466.
150. Morawietz H., Duerschmidt N., Niemann B., Galle J., Sawamura T., Holtz J. Induction of the oxLDL receptor LOX-1 by endothelin-1 in human endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001, Vol. 284, no. 4, pp. 961-965.
151. Motoshima T., Miura Y., Wakigami N., Kusada N., Takano T., Inoshita N., Okaneya T., Sugiyama Y., Kamba T., Takeya M., Komohara Y. Phenotypical change of tumor-associated macrophages in metastatic lesions of clear cell renal cell carcinoma. *Med. Mol. Morphol.*, 2018, Vol. 51, no. 1, pp. 57-63.
152. Muresan X.M., Sticozzi C., Belmonte G., Cervellati F., Ferrara F., Lila M.A., Valacchi G. SR-B1 involvement in keratinocytes *in vitro* wound closure. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2018, Vol. 658, pp. 1-6.
153. Murray P.J., Allen J.E., Biswas S.K., Fisher E.A., Gilroy D.W., Goerdt S., Gordon S., Hamilton J.A., Ivashkiv L.B., Lawrence T., Locati M., Mantovani A., Martinez F.O., Mege J.L., Mosser D.M., Natoli G., Saeij J.P., Schultze J.L., Shirey K.A., Sica A., Suttles J., Udalova I., van Ginderachter J.A., Vogel S.N., Wynn T.A. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity*, 2014, Vol. 41, no. 1, pp. 14-20.
154. Murthy S., Larson-Casey J.L., Ryan A.J., He C., Kobzik L., Carter A.B. Alternative activation of macrophages and pulmonary fibrosis are modulated by scavenger receptor, macrophage receptor with collagenous structure. *FASEB J.*, 2015, Vol. 29, no. 8, pp. 3527-3536.
155. Nahrendorf M., Swirski F.K. Abandoning M1/M2 for a network model of macrophage function. *Circ. Res.*, 2016, Vol. 119, no. 3, pp. 414-417.
156. Nakamura K., Funakoshi H., Miyamoto K., Tokunaga F., Nakamura T. Molecular cloning and functional characterization of a human Scavenger Receptor with C-Type Lectin (SRCL), a novel member of a scavenger receptor family. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001, Vol. 280, no. 4, pp. 1028-1035.
157. Nellimarla S., Baid K., Loo Y.M., Gale M., Bowdish D.M., Mossman K.L. Class A Scavenger receptor-mediated double-stranded RNA internalization is independent of innate antiviral signaling and does not require phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J. Immunol.*, 2015, Vol. 195, no. 8, pp. 3858-3865.
158. Nomata Y., Kume N., Sasai H., Katayama Y., Nakata Y., Okura T., Tanaka K. Weight reduction can decrease circulating soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels in overweight middle-aged men. *Metabolism*, 2009, Vol. 58, no. 9, pp. 1209-1214.
159. Ohnishi K., Komohara Y., Fujiwara Y., Takemura K., Lei X., Nakagawa T., Sakashita N., Takeya M. Suppression of TLR4-mediated inflammatory response by macrophage class A scavenger receptor (CD204). *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2011, Vol. 411, no. 3, pp. 516-522.
160. Olson N.C., Sallam R., Doyle M.F., Tracy R.P., Huber S.A., Olson N.C., Sallam R., Doyle M.F., et al. T helper cell polarization in healthy people: implications for cardiovascular disease. *J. Cardiovasc. Transl. Res.*, 2013, Vol. 6, no. 5, pp. 772-786.
161. Oshima K., Haeger S.M., Hippensteel J.A., Herson P.S., Schmidt E.P. More than a biomarker: the systemic consequences of heparan sulfate fragments released during endothelial surface layer degradation (2017 Grover Conference Series). *Pulm. Circ.*, 2018, Vol. 8, no. 1, 2045893217745786. doi: 10.1177/2045893217745786.
162. Ott C., Jacobs K., Haucke E., Navarrete Santos A., Grune T., Simm A. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox Biol.*, 2014, Vol. 2, pp. 411-429.
163. Ozment T.R., Ha T., Breuel K.F., Ford T.R., Ferguson D.A., Kalbfleisch J., Schweitzer J.B., Kelley J.L., Li C., Williams D.L. Scavenger receptor class A plays a central role in mediating mortality and the development of the pro-inflammatory phenotype in polymicrobial sepsis. *PLoS Pathog.*, 2012, Vol. 8, no. 10, e1002967. doi: 10.1371/journal.ppat.1002967.

164. Padilla O., Pujana M.A., López-de la Iglesia A., Gimferrer I., Arman M., Vilà J.M., Places L., Vives J., Estivill X., Lozano F. Cloning of S4D-SRCRB, a new soluble member of the group B scavenger receptor cysteine-rich family (SRCR-SF) mapping to human chromosome 7q11.23. *Immunogenetics*, 2002, Vol. 54, no. 9, pp. 621-634.
165. Pandey M.S., Baggenstoss B.A., Washburn J., Harris E.N., Weigel P.H. The hyaluronan receptor for endocytosis (HARE) activates NF- κ B-mediated gene expression in response to 40-400-kDa, but not smaller or larger, hyaluronans. *J. Biol. Chem.*, 2013, Vol. 288, no. 20, pp. 14068-14079.
166. Pandey M.S., Miller C.M., Harris E.N., Weigel P.H. Activation of ERK and NF- κ B during HARE-mediated heparin uptake require only one of the four endocytic motifs. *PLoS ONE*, 2016, Vol. 11, no. 4, e0154124. doi: 10.1371/journal.pone.0154124.
167. Patten D.A. SCARF1: a multifaceted, yet largely understudied, scavenger receptor. *Inflamm. Res.*, 2018, Vol. 67, no. 8, pp. 627-632.
168. Pearson A.M. Scavenger receptors in innate immunity. *Curr. Opin. Immunol.*, 1996, Vol. 8, pp. 20-28.
169. Pedersen B.K., Febbraio M.A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol. Rev.*, 2008, Vol. 88, no. 4, pp. 1379-1406.
170. Penberthy K.K., Ravichandran K.S. Apoptotic cell recognition receptors and scavenger receptors. *Immunol. Rev.*, 2016, Vol. 269, no. 1, pp. 44-59.
171. Pietzner M., Kaul A., Henning A.K., Kastenmüller G., Artati A., Lerch M.M., Adamski J., Nauck M., Friedrich N. Comprehensive metabolic profiling of chronic low-grade inflammation among generally healthy individuals. *BMC Medicine*, 2017, Vol. 15, no. 1, 210. doi: 10.1186/s12916-017-0974-6.
172. Plüddemann A., Neyen C., Gordon S. Macrophage scavenger receptors and host-derived ligands. *Methods*, 2007, Vol. 43, no. 3, pp. 207-217.
173. Porcheray F., Viaud S., Rimaniol A.C., Léone C., Samah B., Dereuddre-Bosquet N., Dormont D., Gras G. Macrophage activation switching: an asset for the resolution of inflammation. *Clin. Exp. Immunol.*, 2005, Vol. 142, no. 2, pp. 481-489.
174. PrabhuDas M.R., Baldwin C.L., Bollyky P.L., Bowdish D.M.E., Drickamer K., Febbraio M., Herz J., Kobzik L., Krieger M., Loike J., McVicker B., Means T.K., Moestrup S.K., Post S.R., Sawamura T., Silverstein S., Speth R.C., Telfer J.C., Thiele G.M., Wang X.Y., Wright S.D., El Khoury J. A consensus definitive classification of scavenger receptors and their roles in health and disease. *J. Immunol.*, 2017, Vol. 198, no. 10, pp. 3775-3789.
175. Pullerits R., Brisslert M., Jonsson I.M., Tarkowski A. Soluble receptor for advanced glycation end products triggers a proinflammatory cytokine cascade via beta2 integrin Mac-1. *Arthritis Rheum.*, 2006, Vol. 54, no. 12, pp. 3898-3907.
176. Qian L., Li X., Fang R., Wang Z., Xu Y., Zhang H., Bai H., Yang Q., Zhu X., Ben J., Xu Y., Chen Q. Class A scavenger receptor deficiency augments angiotensin II-induced vascular remodeling. *Biochem. Pharmacol.*, 2014, Vol. 90, no. 3, pp. 254-264.
177. Raggi F., Pelassa S., Pierobon D., Penco F., Gattorno M., Novelli F., Eva A., Varesio L., Giovarelli M., Bosco M.C. Regulation of human macrophage M1-M2 polarization balance by hypoxia and the triggering receptor expressed on myeloid cells-1. *Front. Immunol.*, 2017, Vol. 8, 1097. doi: 10.3389/fimmu.2017.01097.
178. Rahman N., Pervin M., Kuramochi M., Karim M.R., Izawa T., Kuwamura M., Yamate J. M1/M2-macrophage polarization-based hepatotoxicity in d-galactosamine-induced acute liver injury in rats. *Toxicol. Pathol.*, 2018, Vol. 46, no. 7, pp. 764-776.
179. Randle P.J., Garland P.B., Hales C.N., Newsholme E.A. The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*, 1963, Vol. 281, no. 7285, pp. 785-789.
180. Ranoa D.R., Kelley S.L., Tapping R.I. Human lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and CD14 independently deliver triacylated lipoproteins to Toll-like receptor 1 (TLR1) and TLR2 and enhance formation of the ternary signaling complex. *J. Biol. Chem.*, 2013, Vol. 288, no. 14, pp. 9729-9741.
181. Rantakari P., Patten D.A., Valtonen J., Karikoski M., Gerke H., Dawes H., Laurila J., Ohlmeier S., Elima K., Hübscher S.G., Weston C.J., Jalkanen S., Adams D.H., Salmi M., Shetty S. Stabilin-1 expression defines a subset of macrophages that mediate tissue homeostasis and prevent fibrosis in chronic liver injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2016, Vol. 113, no. 33, pp. 9298-9303.
182. Rasouli N., Yao-Borengasser A., Varma V., Spencer H.J., McGehee R.E. Jr, Peterson C.A., Mehta J.L., Kern A. Association of scavenger receptors in adipose tissue with insulin resistance in nondiabetic humans. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2009, Vol. 29, no. 9, pp. 1328-1335.
183. Raymond S.L., Holden D.C., Mira J.C., Stortz J.A., Loftus T.J., Mohr A.M., Moldawer L.L., Moore F.A., Larson S.D., Efron P.A. Microbial recognition and danger signals in sepsis and trauma. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis. Dis.*, 2017, Vol. 1863, no. 10, Pt. B, pp. 2564-2573.
184. Reaven E., Cortez Y., Leers-Sucheta S., Nomoto A., Azhar S. Dimerization of the scavenger receptor class B type I: formation, function, and localization in diverse cells and tissues. *J. Lipid. Res.*, 2004, Vol. 45, no. 3, pp. 513-528.
185. Reid D.M., Montoya M., Taylor P.R., Borrow P., Gordon S., Brown G.D., Wong S.Y. Expression of the beta-glucan receptor, Dectin-1, on murine leukocytes in situ correlates with its function in pathogen recognition and reveals potential roles in leukocyte interactions. *J. Leukoc. Biol.*, 2004, Vol. 76, pp. 86-94.
186. Riehl A., Németh J., Angel P., Hess J. The receptor RAGE: bridging inflammation and cancer. *Cell Commun. Signal.*, 2009, Vol. 7, 12. doi: 10.1186/1478-811X-7-12.

187. Roach J., Glusman G., Rowen L., Kaur A., Purcell M., Smith K., Hood L., Aderem A. The evolution of vertebrate toll-like receptors. *Proc. National Acad. Sci. USA*, 2005, Vol. 102, no. 27, pp. 9577-9582.
188. Rødgaard-Hansen S., Rafique A., Christensen P.A., Maniecki M.B., Sandahl T.D., Nexø E., Møller H.J. A soluble form of the macrophage-related mannose receptor (MR/CD206) is present in human serum and elevated in critical illness. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2014, Vol. 52, no. 3, pp. 453-461.
189. Rohrer L., Freeman M., Kodama T., Penman M., Krieger M. Coiled-coil fibrous domains mediate ligand binding by macrophage scavenger receptor type II. *Nature*, 1990, Vol. 343, pp. 570-572.
190. Röszer T. Understanding the mysterious M2 macrophage through activation markers and effector mechanisms. *Mediators Inflamm.*, 2015, Vol. 2015, 816460. doi: 10.1155/2015/816460.
191. Sachet M., Liang Y.Y., Oehler R. The immune response to secondary necrotic cells. *Apoptosis*, 2017, Vol. 22, pp. 1189-1204.
192. Sackstein R. Glycoengineering of HCELL, the human bone marrow homing receptor: sweetly programming cell migration. *Ann. Biomed. Eng.*, 2012, Vol. 40, no. 4, pp. 766-776.
193. Saito A., Munakata H. Analysis of plasma proteins that bind to glycosaminoglycans. *Biochim. Biophys. Acta*, 2007, Vol. 1770, no. 2, pp. 241-246.
194. Sarrias M.R., Grønlund J., Padilla O., Madsen J., Holmskov U., Lozano F. The scavenger receptor cysteine-rich (SRCR) domain: an ancient and highly conserved protein module of the innate immune system. *Crit. Rev. Immunol.*, 2004, Vol. 24, no. 1, pp. 1-37.
195. Schaer D.J., Alayash A.I., Buehler P.W. Gating the radical hemoglobin to macrophages: the anti-inflammatory role of CD163, a scavenger receptor. *Antioxid. Redox Signal.*, 2007, Vol. 9, no. 7, pp. 991-999.
196. Schaffer J.E. Lipotoxicity: when tissues overeat. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2003, Vol. 14, no. 3, pp. 281-287.
197. Semple J.W., Freedman J. Platelets and innate immunity. *Cell Mol. Life Sci.*, 2010, Vol. 67, no. 4, pp. 499-511.
198. Senbanjo L.T., Chellaiah M.A. CD44: a multifunctional cell surface adhesion receptor is a regulator of progression and metastasis of cancer cells. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2017, Vol. 5, 18. doi: 10.3389/fcell.2017.00018.
199. Senn J.J. Toll-like receptor-2 is essential for the development of palmitate-induced insulin resistance in myotubes. *J. Biol. Chem.*, 2006, Vol. 281, no. 37, pp. 26865-26875.
200. Shevtsov M., Multhoff G. Heat shock protein-peptide and HSP-based immunotherapies for the treatment of cancer. *Front. Immunol.*, 2016, Vol. 7, 171. doi: 10.3389/fimmu.2016.00171.
201. Shibata M., Ishii J., Koizumi H., Shibata N., Dohmae N., Takio K., Adachi H., Tsujimoto M., Arai H. Type F scavenger receptor SREC-I interacts with advillin, a member of the gelsolin/villin family, and induces neurite-like outgrowth. *J. Biol. Chem.*, 2004, Vol. 279, no. 38, pp. 40084-40090.
202. Silverstein R.L., Febbraio M. CD36, a scavenger receptor involved in immunity, metabolism, angiogenesis, and behavior. *Sci. Signal.*, 2009, Vol. 2, no. 72, re3. doi: 10.1126/scisignal.272re3.
203. Sparvero L.J., Asafu-Adjei D., Kang R., Tang D., Amin N., Im J., Rutledge R., Lin B, Amoscato A.A., Zeh H.J., Lotze M.T. RAGE (Receptor for advanced glycation endproducts), RAGE ligands, and their role in cancer and inflammation. *J. Transl. Med.*, 2009, Vol. 17, no. 7, 17. doi: 10.1186/1479-5876-7-17.
204. Stambach N.S., Taylor M.E. Characterization of carbohydrate recognition by langerin, a C-type lectin of Langerhans cells. *Glycobiology*, 2003, Vol. 13, no. 5, pp. 401-410.
205. Stephen S.L., Freestone K., Dunn S., Twigg M.W., Homer-Vanniasinkam S., Walker J.H., Wheatcroft S.B., Ponnambalam S. Scavenger receptors and their potential as therapeutic targets in the treatment of cardiovascular disease. *Int. J. Hypertens.*, 2010, Vol. 2010, 646929. doi: 10.4061/2010/646929.
206. Stetler R.A., Gan Y., Zhang W., Liou AK, Gao Y, Cao G, Chen J. Heat shock proteins: cellular and molecular mechanisms in the CNS. *Prog. Neurobiol.*, 2010, Vol. 92, no. 2, pp. 184-211.
207. Stewart C.R., Stuart L.M., Wilkinson K., van Gils J.M., Deng J., Halle A., Rayner K.J., Boyer L., Zhong R., Frazier W.A., Lacy-Hulbert A, El Khoury J., Golenbock D.T., Moore K.J. CD36 ligands promote sterile inflammation through assembly of a Toll-like receptor 4 and 6 heterodimer. *Nat. Immunol.*, 2010, Vol. 11, pp. 155-161.
208. Tabas I., Bornfeldt K.E. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis. *Circ. Res.*, 2016, Vol. 118, no. 4, pp. 653-667.
209. Tang D., Kang R., Coyne C.B., Zeh H.J., Lotze M.T. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunol. Rev.*, 2012, Vol. 249, no. 1, pp. 158-175.
210. Tashima Y., Okajima T. Congenital diseases caused by defective O-glycosylation of Notch receptors. *Nagoya J. Med. Sci.*, 2018, Vol. 80, no. 3, pp. 299-307.
211. Terpstra V., van Amersfoort E.S., van Velzen A.G., Kuiper J., van Berkel T.J. Hepatic and extrahepatic scavenger receptors: function in relation to disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2000, Vol. 20, no. 8, pp. 1860-1872.
212. Terpstra V., van Berkel T.J. Scavenger receptors on liver Kupffer cells mediate the *in vivo* uptake of oxidatively damaged red blood cells in mice. *Blood*, 2000, Vol. 95, no. 6, pp. 2157-2163.
213. Tisi D., Talts J.F., Timpl R., Hohenester E. Structure of the C-terminal laminin G-like domain pair of the laminin alpha2 chain harbouring binding sites for alpha-dystroglycan and heparin. *EMBO J.*, 2000, Vol. 19, no. 7, pp. 1432-1440.
214. Todt, J.C., Hu B., Curtis, J.L. The scavenger receptor SR-A I/II (CD204) signals via the receptor tyrosine kinase Mertk during apoptotic cell uptake by murine macrophages. *J. Leukoc. Biol.*, 2008, Vol. 84, no. 2, pp. 510-518.

215. Toole B.P. Hyaluronan: from extracellular glue to pericellular cue. *Nat. Rev. Cancer*, 2004, Vol. 4, no. 7, pp. 528-539.
216. Tsai S., Clemente-Casares X., Revelo X.S., Winer S., Winer D.A. Are obesity-related insulin resistance and type 2 diabetes autoimmune diseases? *Diabetes*, 2015, Vol. 64, no. 6, pp. 1886-1897.
217. Tsoni S.V., Brown G.D. Beta-Glucans and dectin-1. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2008, Vol. 1143, pp. 45-60.
218. Tumova J., Andel M., Trnka J. Excess of free fatty acids as a cause of metabolic dysfunction in skeletal muscle. *Physiol. Res.*, 2016, Vol. 65, pp. 193-207.
219. Valenzuela-Sánchez F., Valenzuela-Méndez B., Rodríguez-Gutiérrez J.F., Estella-García Á., González-García M.Á. New role of biomarkers: mid-regional pro-adrenomedullin, the biomarker of organ failure. *Ann. Transl. Med.*, 2016, Vol. 4, no. 17, p. 329.
220. van Gorp H., Delputte P.L., Nauwynck H.J. Scavenger receptor CD163, a Jack-of-all-trades and potential target for cell-directed therapy. *Mol. Immunol.*, 2010, Vol. 47, no. 7-8, pp. 1650-1660.
221. van Tits L.J., Stienstra R., van Lent P.L., Netea M.G., Joosten L.A., Stalenhoef A.F. Oxidized LDL enhances pro-inflammatory responses of alternatively activated M2 macrophages: a crucial role for Krüppel-like factor 2. *Atherosclerosis*, 2011, Vol. 214, no. 2, pp. 345-349.
222. Vasquez M., Simões I., Consuegra-Fernández M., Aranda F., Lozano F., Berraondo P. Exploiting scavenger receptors in cancer immunotherapy: Lessons from CD5 and SR-B1. *Eur. J. Immunol.*, 2017, Vol. 47, no. 7, pp. 1108-1118.
223. Vlassara H. The AGE-receptor in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2001, Vol. 17, no. 6, pp. 436-443.
224. Wågsäter D., Olofsson PS, Norgren L, Stenberg B, Sirsjö A. The chemokine and scavenger receptor CXCL16/SR-PSOX is expressed in human vascularsmooth muscle cells and is induced by interferon gamma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004, Vol. 325, no. 4, pp. 1187-1193.
225. Wang J.Y., Lai C.L., Lee C.T., Lin C.Y. Electronegative low-density lipoprotein L5 impairs viability and NGF-induced neuronal differentiation of PC12 cells via LOX-1. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017, Vol. 18, no. 8, E1744. doi: 10.3390/ijms18081744.
226. Wang Y., Souabni A., Flavell R.A., Wan Y.Y. An intrinsic mechanism predisposes Foxp3-expressing regulatory T cells to Th2 conversion *in vivo*. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 185, no. 10, pp. 5983-5992.
227. Whelan F.J., Meehan C.J., Golding G.B., McConkey B.J., Bowdish D.M. The evolution of the class A scavenger receptors. *BMC Evol. Biol.*, 2012, Vol. 12, 227. doi: 10.1186/1471-2148-12-227.
228. White J.G. Why human platelets fail to kill bacteria. *Platelets*, 2006, Vol. 17, no. 3, pp. 191-200.
229. Wicker-Planquart C., Bally I., Fracher Ph., Delneste Y., Housset D., Thielens N.M. Scavenger receptors expressed by endothelial cells SREC-I/SR-F1 and SREC-II both interact with C1q and calreticulin. *Molecul. Immunol.*, 2018, Vol. 102, p. 220.
230. Wilkinson K., El Khoury J. Microglial scavenger receptors and their roles in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Int. J. Alzheimers Dis.*, 2012, Vol. 2012, 489456. doi: org/10.1155/2012/489456.
231. Wlodarska M., Thaïss C.A., Nowarski R., Henao-Mejia J., Zhang J.P., Brown E.M., Frankel G., Levy M., Katz M.N., Philbrick W.M., Elinav E., Finlay B.B., Flavell R.A. NLRP6 inflammasome orchestrates the colonic host-microbial interface by regulating goblet cell mucus secretion. *Cell*, 2014, Vol. 156, no. 5, pp. 1045-1059.
232. Wyllie A.H., Kerr J.F., Currie A.R. Cell death: the significance of apoptosis. *Int. Rev. Cytol.*, 1980, Vol. 68, pp. 251-306.
233. Xia C., Rao X., Zhong J. Role of T lymphocytes in type 2 diabetes and diabetes-associated inflammation. *J. Diabetes Res.*, 2017, Vol. 2017, 6494795. doi: 10.1155/2017/6494795.
234. Xu Z., Xu L., Li W., Jin X., Song X., Chen X., Zhu J., Zhou S., Li Y., Zhang W., Dong X., Yang X., Liu F., Bai H., Chen Q., Su C. Innate scavenger receptor-A regulates adaptive T helper cell responses to pathogen infection. *Nat. Commun.*, 2017, Vol. 8, 16035. doi: 10.1038/ncomms16035.
235. Yamaguchi T., Takizawa F., Fisher U., Dijkstra J.M. Along the axis between Type 1 and Type 2 immunity; principles conserved in evolution from fish to mammals. *Biology (Basel)*, 2015, Vol. 4, no. 4, pp. 814-859.
236. Yang M., Kholmukhamedov A., Schulte M.L., Cooley B.C., Scoggins N.O., Wood J.P., Cameron S.J., Morrell C.N., Jobe S.M., Silverstein R.L. Platelet CD36 signaling through ERK5 promotes caspase-dependent procoagulant activity and fibrin deposition *in vivo*. *Blood Adv.*, 2018, Vol. 2, no. 21, pp. 2848-2861.
237. Yang S., Vigerust D.J., Shepherd V.L. Interaction of members of the heat shock protein-70 family with the macrophage mannose receptor. *J. Leukoc. Biol.*, 2013, Vol. 93, no. 4, pp. 529-536.
238. Yang X., Okamura D.M., Lu X., Chen Y., Moorhead J., Varghese Z., Ruan X.Z. CD36 in chronic kidney disease: novel insights and therapeutic opportunities. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2017, Vol. 13, no. 12, pp. 769-781.
239. Yi H., Zuo D., Yu X., Hu F., Manjili M.H., Chen Z., Subjeck J.R., Wang X.Y. Suppression of antigen-specific CD4⁺ T cell activation by SRA/CD204 through reducing the immunostimulatory capability of antigen-presenting cell. *J. Mol. Med. (Berl.)*, 2012, Vol. 90, no. 4, pp. 413-426.
240. Yoshida H., Quehenberger O., Kondratenko N., Green S., Steinberg D. Minimally oxidized low-density lipoprotein increases expression of scavenger receptor A, CD36, and macrosialin in resident mouse peritoneal macrophages. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1998, Vol. 18, no. 5, pp. 794-802.

241. Yu H., Ha T., Liu L., Wang X., Gao M., Kelley J., Kao R., Williams D., Li C. Scavenger receptor A (SR-A) is required for LPS-induced TLR4 mediated NF- κ B activation in macrophages. *Biochim. Biophys. Acta*, 2012, Vol. 1823, no. 7, pp. 1192-1198.
242. Yu X., Guo C., Fisher P.B., Subjeck J.R., Wang X.Y. Scavenger receptors: emerging roles in cancer biology and immunology. *Adv. Cancer Res.*, 2015, Vol. 128, pp. 309-364.
243. Yu X., Yi H., Guo C., Zuo D., Wang Y., Kim H.L., Subjeck J.R., Wang X.Y. Pattern recognition scavenger receptor CD204 attenuates Toll-like receptor 4-induced NF-kappaB activation by directly inhibiting ubiquitination of tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated factor 6. *J. Biol. Chem.*, 2011, Vol. 286, no. 21, pp. 18795-18806.
244. Yuzefovych L.V., Solodushko V.A., Wilson G.L., Rachek L.I. Protection from palmitate-induced mitochondrial DNA damage prevents from mitochondrial oxidative stress, mitochondrial dysfunction, apoptosis, and impaired insulin signaling in rat l6 skeletal muscle cells. *Endocrinology*, 2012, Vol. 153, pp. 92-100.
245. Zani I.A., Stephen S.L., Mughal N.A., Russell D., Homer-Vanniasinkam S., Wheatcroft S.B., Ponnambalam S. Scavenger receptor structure and function in health and disease. *Cells*, 2015, Vol. 4, no. 2, pp. 178-201.
246. Zhang H., Zhang W., Sun X., Dang R., Zhou R., Bai H., Ben J., Zhu X, Zhang Y., Yang Q., Xu Y., Chen Q. Class A1 scavenger receptor modulates glioma progression by regulating M2-like tumor-associated macrophage polarization. *Oncotarget*, 2016, Vol. 7, no. 31, pp. 50099-50116.
247. Zhang L. Glycosaminoglycan (GAG) biosynthesis and GAG-binding proteins. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, 2010, Vol. 93, pp. 1-17.
248. Zhu H., Fang X., Zhang D., Wu W., Shao M., Wang L., Gu J. Membrane-bound heat shock proteins facilitate the uptake of dying cells and cross-presentation of cellular antigen. *Apoptosis*, 2016, Vol. 21, no. 1, pp. 96-109.
249. Zhu X., Zong G., Zhu L., Jiang Y., Ma K., Zhang H., Zhang Y., Bai H., Yang Q., Ben J., Li X., Xu Y., Chen Q. Deletion of class A scavenger receptor deteriorates obesity-induced insulin resistance in adipose tissue. *Diabetes*, 2014, Vol. 63, no. 2, pp. 562-577.
250. Zmora N., Levy M., Pevsner-Fishcer M., Elinav E. Inflammasomes and intestinal inflammation. *Mucosal Immunol.*, 2017, Vol. 10, no. 4, pp. 865-883.
251. Zotova N.V., Chereshevnev V.A., Gusev E.Y. Systemic inflammation: methodological approaches to identification of the common pathological process. *PLoS ONE*, 2016, Vol. 11, no. 5, e0155138. doi:10.1371/journal.pone.0155138.
252. Zou Q., Wen W., Zhang X.C. Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World J. Emerg. Med.*, 2014, Vol. 5, no. 1, pp. 16-19.

Авторы:

Гусев Е.Ю. — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Зотова Н.В. — к.б.н., старший научный сотрудник, ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; доцент кафедры медицинской биохимии и биофизики ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, Россия

Журавлева Ю.А. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Черешнев В.А. — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Authors:

Gusev E. Yu., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

Zotova N.V., PhD (Biology), Senior Research Associate, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Department of Medical Biochemistry and Biophysics, B. Eltsin Ural Federal University, Ekaterinburg, Russian Federation

Zhuravleva Yu.A., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

Chereshevnev V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Research Director, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

Поступила 04.11.2019
Отправлена на доработку 20.11.2019
Принята к печати 03.12.2019

Received 04.11.2019
Revision received 20.11.2019
Accepted 03.12.2019