**Физиологическая и патогенетическая роль рецепторов-мусорщиков у человека**

Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Журавлева Ю.А., Черешнев В.А.

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 превращения макрофагов в пенистые клетки атеросклеротических бляшек. Затем было выявлено, что эти рецепторы выполняют очень широкий спектр общих и специфических функций, которые реализуется 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, 72]. 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, апоптозных, стареющих и повреждённых клеток, изменённых эритроцитов и тромбоцитов [28, 172, 204, 211]. Различные типы SR активно вовлекаются в ключевые иммунные процессы, включая процессы презентации антигенов наивным и воспалительным Т-лимфоцитам, классической и альтернативной дифференцировки макрофагов (М) и Т-хелперов (Th), а также в процессы созревания, миграции и реализации эффекторных функций иммунокомпетентных клеток [28, 172]. Дисфункция SR является важным звеном патогенеза острых и хронических соматических заболеваний, включая атеросклероз [21, 204], болезнь Альцгеймера [49], гипертоническую болезнь [174, 106], сахарный диабет [131], злокачественные опухоли [245]. Моделирование активности SR является важной задачей патогенетической терапии опухолевых, аутоиммунных, 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 [172, 242]. Рецепторы, гомологичные по структуре, формируют отдельные классы SR в рамках этого семейства, (рис. 1).

Наиболее выраженно 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].

N

20

N

21

184

132

5

14

194

164

8

N

N

111

1

C

C

C

N

C

C

N

N

9

C

6

N

2

22

15

10

12

7

3

174

4

N

C

C

N

N

N

N

N

C

C

C

C

C

C

C

N

 SR-A SR-B SR-D SR-E SR-F SR-G SR-H SR-I SR-J SR-K SL-L

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 С-типа
9. EGF-like - EGF-подобный домен
10. EGF – домен эпидермального фактора роста
11. CXC-chemokine - CXC-хемокиновый домен
12. Mucin-like - муцин-подобный домен
13. Fasciclin 1 (FAS1) – фасциклин 1 интегральный домен
14. Laminin-type – домен, характерный для экстраклеточного белка ламинина
15. Link – шарнирный домен, подобный доменам С-лектинов, связывающих гиалуроновую кислоту
16. Variable – домен V-типа суперсемейства иммуноглобулинов
17. Spacer – домены-прокладки С-типа суперсемейства иммуноглобулинов
18. Hyaluronan binding – домен (не Link), связывающий гиалоурановую кислоту
19. Membrane proximal – проксимальный по отношению мембране домен
20. Ligand-binding repeat – домены с лиганд-связывающими повторами
21. EGF-repeat – домены с EGF-образными тандемными повторами
22. β –propeller – домен в винтообразной бета-складчатостью

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. Лигандами 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) [208]. По-видимому, наиболее известными семействами PRR являются толл-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, 172, 245]. Последнее особенно важно для сохранения гомеостаза при удалении из системного кровотока вредных веществ и аберрантных 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, 172].

Широкий диапазон функциональных возможностей SR определяется их разнообразием, способностью связывать рецептором одного типа несколько лигандов, возможностью SR вступать 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, 222]. 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, 172, 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 [174, 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 [185]. 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) [93]. Также у представителей нескольких классов SR выявляются домены богатые цистеином - CR (cysteine-rich), которые у SR обозначаются как SRCR [138]. Эти домены широко распространены среди различных рецепторов эукариот [192]. Многие SR имеют углеводные группы с муцин-подобной функцией взаимодействия с лектинами, включая селектины, которые, в частности, ответственны за роллинг – начальный этап миграции лейкоцитов через эндотелиальную выстилку [172]. 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) [209] и ряда 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 повреждённых 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 отнести, в частности [28, 172, 245]:

* повторяющиеся положительно или отрицательно заряженные участки, способные связывать разноименные заряды у рецепторов и их лигандов или одноимённые - отрицательно заряженные группы через кальциевый мостик;
* полярные или, напротив, гидрофобные структуры, способные ко взаимодействию с окисленными и аномально гликированными белками, денатурированными белками, многими PAMP и высокомолекулярными (≥70 kD) белками теплового шока (БТШ).

Это определяет способности SR [28, 172, 245]:

* связывать общие PAMP, включая липотейхоевые кислоты клеточной стенки грамположительных бактерий, LPS, вирусные двуцепочечные РНК (dsRNA);
* связывать эндогенные ДНК и многие кальций-связывающие белки;
* распознавать на поверхности апоптозных клеток C1q-компонент комплемента и фосфатидилсерин (этот фосфолипид у нормальных клеток локализуется во внутреннем слое мембраны, но переходит в наружный слой у апоптотических и повреждённых 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, изменённых 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 особенностей экспрессии на тех или иных клеточных популяциях и субпопуляциях, наличия не только общих, но и специфичных лигандов. Как и многие другие рецепторы, SR могут образовывать растворимые формы, которые выполняют самостоятельные функции.

Таким образом, *общими свойствами и функциями SR являются* [28, 172, 245]:

* преимущественная экспрессия на макрофагах;
* утилизация эндогенных изменённых 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.
* Таблица 1.
* **Номенклатура, клеточная экспрессия и лиганды рецепторов-мусорщиков человека**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ген NCBI** | **№ гена NCBI** | **Хр** | **Основное****название** | **Другие****названия** | **Основные клетки, экспрессирующие SR** | **Основные лиганды** |
| MSR1 | 4481 | 8 | SR-A1 | SR-AI, CD204, SCARA1 | Макрофаги, моноциты, М2, ДК, фибробласты, эндотелиоциты, МС, мастоциты [97, 107, 154, 172] | β-амилоид [60], БТШ [17], AGE [159], PAMP грамположительных [44] и грамотрицательных бактерий [83], dsRNA [154, 170], ДНК [13] и модифицированные LDL (acLDL, oxLDL) [113, 187], полианионы [5, 172], кальципротеины [154, 172].  |
| SR-AI\* | 4481 | 8 | SR-A1.1 | SA-AII |
| SCARA3 | 51435 | 8 | SR-A3 | MSRL1 | Эпителиоциты, фибробласты [84, 226] | Модифицированные ROS эндогенные белки, включая oxLDL [84] |
| COLEC12 | 81035 | 18 | SR-A4 | SCARA4, SRCLI/II, CL-P1 | Эпителиоциты, фибробласты [100, 153] | Модифицированные эндогенные белки, включая гликопротеины, PAMP [97,172, 226] |
| SCARA5 | 286133 | 8 | SR-A5 | TESR, NET33 | Эндотелиоциты, эпителиоциты [100] | PAMP, модифицированные LDL, полианионы, [28, 100, 226] |
| MARCO | 8685 | 2 | SR-A6 | SCARA2 | Макрофаги, фибробласты [115, 226] | PAMP, модифицированные LDL, полианионы, [28, 115, 154, 226], асбест [151] |
| SCARB1 | 949 | 12 | SR-B1 | SR-BI, CD36L1  | Гепатоциты, макрофаги, надпочечники, раковые клетки [6, 146] | HDL, модифицированные HDL, oxLDL, PAMP, микобактерии, вирус гепатита С (входные ворота для вируса), полианионы, каротиноиды [6, 146] |
| CD36 | 948 | 7 | SR-B2 | SCARB3, FAT, GPIV, PAS4 | Макрофаги, тромбоциты, гепатоциты, МС, эндотелиоциты, эпителий, эритроциты, адипоциты [28, 201, 238] | Окисленные ацетилхолин и фосфатидилсерин, oxLDL, AGE, β-амилоиды, тромбоспондин, PAMP, полианионы, высшие жирные кислоты, коллаген I и IV типа, фибронектин, αvβ3-интегрин [28, 37, 201, 238]  |
| CD68 | 968 | 17 | SR-D1 | SCARD1, Macrosialin, LAMP4, gp110, | Макрофаги, моноциты, ДК [32,94] | oxLDL, E-селектины (на эндотелии), апоптозные клетки (фосфатидилсерин), модифицированные LDL [32, 94, 124, 172] |
| OLR1 | 4973 | 12 | SR-E1 | LOX-1, SCARE1, CLEC8A | Эндотелиоциты, МС, макрофаги, тромбоциты, фибробласты [14, 172, 204] | oxLDL, AGE, CRP, продукты апоптоза, БТШ, активированные тромбоциты [14, 25, 124, 204, 172]  |
| SRE-1\* | 4973 | 12 | SR-E1.1 | LOXIN |
| CLEC7A | 64581 | 12 | SR-E2 | Dectin-1, BGR, SCARE2, CD369 | Макрофаги, ДК, нейтрофилы [74] | PAMP (β-1,3 и / или β1-6 гликаны бактерий и особенно патогенных грибов) [74, 188] |
| CD206, MRC1 | 4360 | 10 | SR-E3 | Mannose receptor 1 | Макрофаги 2-го типа (М2), ДК [139, 186] | Микробные гликаны, измененные гликопротеины плазмы крови, коллаген, HSP70 [139, 188, 237] |
| ASGPR | 432 | 17 | SR-E4 | HL-1, CLEC4H1, AMR | Гепатоциты, клетки Купфера [33, 91] | лишенные сиаловой кислоты гликопротеины и гликолипиды, изменённые тромбоциты [33, 91] |
| SCARF1 | 8578 | 17 | SR-F1 | SREC-I | Эндотелиоциты, ДК, макрофаги, нейроны, фибробласты, эпителиальные клетки [165, 172, 200] | Модифицированные LDL, кальций-связывающие белки (адвиллин, кальретинулин), грибковые β-гликаны, LPS, dsRNA, липотейхоевые кислоты, БТШ, C1q, CD4+ Т-клетки (неизвестный лиганд) [124, 165, 200, 228] |
| SCARF2 | 91179 | 22 | SR-F2 | SREC-II | Эндотелиоциты, макрофаги [99] | SR-F1, acLDL, C1q, кальретикулин [99, 228] |
| MEGF10 | 84466 | 5 | SR-F3 | EMARDD,Megf10 | Микроглия, астроциты, миосателлитныe клетки | Фосфатидилсерин апоптотических клеток, β-амилоид, C1q-комплемента [98] |
| CXCL16 | 58191 | 17 | SR-G1 | SR-PSOX | Макрофаги, миоциты артерий [28, 223] | Фосфатидилсерин, oxLDL, PAMP, продукты апоптоза и клеточного некроза, CXCR6 [28, 45, 124] |
| STAB1 | 608560 | 3 | SR-H1 | FEEL-1,stabilin-1 | Макрофаги РЭС [7, 65], М2 [119]  | PAMP грамположительных и грамотрицательных бактерий, модифицированные LDL, гепарин, гиалоуронат, фосфатидилсерин [7, 65, 119] |
| STAB2 | 55576 | 12 | SR-H2 | FEEL-2, HARE,stabilin-2 | Макрофаги РЭС, эндотелиоциты [65, 163] | PAMP, модифицированные LDL, гепарин, гиалоуронат и некоторые другие кислые гликаны, нуклеиновые кислоты, фосфатидилсерин [65, 163] |
| CD163 | 9332 | 12 | SR-I1 | M130, CD163A | Макрофаги: РЭС, тимуса, M-(Hb), М2, микроглии, моноциты [48, 81, 193] | Комплексы гемоглобин-гаптоглобин, низкоаффинно с гемоглобином, фибронектин, PAMP – вирусов и бактерий [48, 81, 193, 219] |
| CD163L1 | 283316 | 12 | SR-I2 | CD163B, M160 | Макрофаги, но мало на клетках Купфера [76, 145] | Способствует разрешению воспаления, но не за счёт связывания лигандов SR-I1 [145] |
| SCART1 | 619207 | 10 | SR-I3 | CD163с | CD4+ и CD8+ Т-клетки  | Ко-рецептор на αβ и γδ Т-клетках [92] |
| RAGE m | 177 | 6 | SR-J1 | AGER | Макрофаги, ДК, нейроны, гепатоциты, эндотелиоциты, Th1, эпителиоциты, МС, кардиомиоциты [125, 202] | AGE, фосфатидилсерин, модифицированные ROS эндогенные белки, DAMP (S-100, HMGB1), β-амилоиды, амилоидные фибриллы, HSP70, Mac-1 (CD11b/CD18), коллаген I и IV[64, 124, 125, 159, 202] |
| RAGE s \* | 177 | 6 | SR-J1.1 | AGER |
| CD44 | 960 | 11 | SR-K1 | Pgp-1, HCAM, Ly-24 | Хондроциты, раковые клетки, лимфоциты, М, эпителиоциты [112, 190]  | Гиалуронат, коллагены, матриксные коллагеназы, фибронектин, ламинин, E-cелектины, фибрин остеопонтин, металлопротеиназы [112, 190, 196] |
| LRP1 | 4035 | 12 | SR-L1 | A2MR, CD91 | Клетки Купфера, ДК, гепатоциты, адипоциты, МС, перициты, нейроны, астроциты, фибробласты [56, 126] | Аполипопротеин Е,oxLDL, комплексы протеиназ с антипротеиназами, БТШ, некоторые протеиназы, C1q, интегрины, тромбоспондины, фибронектин, лактоферрин, амилоидные белки, фрагменты миелина, PDGF, TGF-β, гемопексин-гем [56, 126]  |
| LRP2 | 4036 | 2 | SR-L2 | Megalin, gp330 | Эпителиоциты, нейроны, эмбриоциты [54] | Нативные LDL, гепарансульфат, регулирующий морфогенез белок – Shh [54] |
| SRCRB4D | 136853 | 7 | нет | нет | Эпителиоциты [138, 161] | PAMP, модифицированные LDL [138, 161] |
| SSC5D | 284297 | 19 | нет | нет | Макрофаги, Т-лимфоциты [128] | PAMP грамположительных и грамотрицательных бактерий [128]  |
| CD14 | 929 | 5 | нет | нет | Макрофаги [121] | LPS + LPS-связывающий белок [121], БТШ [12] |
| Ly75, CD205 | 4065 | 2 | нет | нет | Зрелые ДК, В-лимфоциты [26, 104] | PAMP (манозосодержащие гликаны): HIV, Yersinia pestis, E. Coli, апоптозные клетки [26, 104] |
| CD207, Langerin | 50489 | 2 | нет | нет | Клетки Лангерганса, ДК, эпителиоциты [55]  | PAMP (сульфатированными и маннозилироваными гликанами), кератан-сульфат, β-гликаны, вирусы HIV-1 и Кори [55, 203, 232] |
| CD209, DC-SIGN | 30835 | 19 | нет | CLEC4L | Макрофаги, ДК [40, 109] | PAMP (маннозосодержащие гликаны), вирусы HIV-1 и гепатита С, гликопротеины [40, 109]  |

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 определён. RAGE m и RAGE s – мембранная и растворимая форма рецептора, ДК – дендритные клетки, M-(Hb) –связанные с гемоглобином макрофаги, М2 – макрофаги 2-го типа, МС – миоциты сосудов, 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.

Имея широкий спектр функций, SR вовлекаются не только в физиологические, но и в различные дисфункциональные системы, определяющие 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 [59, 169].

**Глава 2. Характеристика отдельных классов рецепторов-мусорщиков**

В 2017 г. была принята новая система стандартизации SR [172]. 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-А (1, 3, 4, 5, 6 + А1.1 – альтернативный сплайсинг SR-А1); SR-B(1-2); SR-D (1); SR-Е (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-К (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) [172] (табл. 1). Каждый класс SR характеризуется относительной однотипностью химической структуры входящих в него рецепторов (рис. 1) [97]. 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 [172]. В то время как SR-A1 и SR-A6 в основном обнаруживаются на стромальных макрофагах [113, 226], экспрессия других SR-A (3-5) больше выражена на других типах клеток, включая эпителиальные клетки (табл. 1) [100, 153]. 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 трёх) [226]. Между тем, у SR-A3 отсутствуют все 3 домена SRCR, а у SR-A4 все они заменены лектиноподобными доменами С-типа [226]. Домены SRCR, наряду с коллагеновыми доменами отвечают за связывание PAMP, включая липотейхоевые кислоты [44] и LPS [83], а также эндогенных лигандов (табл. 1). Коллагеновые домены, как и SRCR, могут связывать модифицированные LDL и некоторые полианионы, например мембранных структур повреждённых и апоптозных клеток [226].

Рецепторы SR-A участвуют в адгезии макрофагов к модифицированному коллагену и протеогликанам экстраклеточного матрикса в очаге воспаления [114]; 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 [154, 210]. При этом за связывание чужеродных и аутогенных нуклеиновых кислот отвечают коллагеновые домены SR-A, а не SRCR [13].

*Рецептор* *SR-А1 (CD204*) распознаёт различные эндогенные и экзогенные лиганды (табл. 1), включая инородные тела (кремнезём) [107]. Он участвует в распознавании и поглощении макрофагами метаболического мусора и апоптотических клеток или их фрагментов, активируя сигнальные пути тирозинкиназы MERTK [213]. Кроме того, SR-А1 может взаимодействовать с TLR4 в присутствии их общего лиганда – LPS и активировать в этом случае NF-κB [241]. Этот механизм может иметь отрицательное значение при экспериментальном сепсисе (каловом перитоните у мышей), способствуя системному воспалительному ответу и гибели экспериментальных животных [42, 160]. Однако, по другим данным, у макрофагов SR-А1 может конкурентно блокировать связывание LPS c TLR4 [156], а также, вне зависимости от связывания LPS, блокировать активацию NF-κB в ДК, вызванную TLR4 [243]. Вероятно, направленность этих противоречивых эффектов SR-А1 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 лёгкого [107]. В целом, SR-А1, в зависимости от вида и концентрации лиганда, а также взаимодействия с другими типами PRR, может способствовать как провоспалительному, так и противовоспалительному эффекту [28, 107]. Однако SR-A1 отвечает, главным образом, за гомеостатические функции, и только как кофактор в распознавании патогенов [166].

*Рецептор SR-A3* особенно активно участвует в клиренсе модифицированных активными формами кислорода (ROS, reactive oxygen species) аутогенных молекул и клеток [84].

*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 [100, 153].

*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 лёгкого и поляризации этих макрофагов в направлении функционального полюса М2 [151].

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 аберрантных клеток, а также патогенов распределена между классами SR более равномерно [172, 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, 146, 149]:

* 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;
* способствуют пролиферации эпителиоцитов и росту опухолевых клеток;
* участвуют в поглощении гепатоцитами oxLDL и oxHDL;
* вовлекаются в фагоцитоз макрофагами микобактерий и некоторых других патогенов;
* у гепатоцитов являются «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 [107]. Кроме того, у мышей с дефицитом SR-B1 в коре надпочечников нарушалась секреция глюкокортикоидов и при воздействии LPS у этих мышей наблюдается более выраженный системный воспалительный ответ [69]. Ещё одним протективным механизмом SR-B1 при сепсисе (у мышей) является зависимое от этого рецептора поглощение LPS печёночными макрофагами без существенного повышения провоспалительной активности РЭС [78].

*SR-B2* *(CD36)* могут образовывать рецепторные комплексы с β1, β2, β5 интегринами, с наружными видами TLR (TLR2, TLR4, TLR6), Fc-рецепторами к антителам - IgG (FcγR), тетраспанинами CD9 и CD81 [28, 87, 206], а также формировать гомодимеры из двух CD36 [182]. Эти взаимодействия реализуются после связывания SR-B2 с PAMP, фосфатидилсерином и окисленным ацетилхолином мембран, oxLDL и другими лигандами (табл. 1). Наличие как специфичных, так и общих лигандов всех этих рецепторов определяет характер сформировавшегося 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 трёх их основных подсемейств: p38, JNK (Jun N-терминальные киназы) и ERK (extracellular signal–regulated kinases) [75, 201, 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-kB и других сигнальных путей, запускаемых MyD88 (адаптерный белок, связанный со всеми наружными видами TLR) и отдельными протеинкиназами семейства Src (особенно, Lyn) и тирозинкиназой Syk [75, 201, 238]. В частности, было установлено, что CD36 инициирует сборку гетеродимера TLR4-TLR6 [206]. 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-κB, которые опосредуют поглощение oxLDL, индуцируют синтез провоспалительных цитокинов и регулируют экспрессию других связанных с атеросклерозом белков [75].

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 счёт индуцированной экспрессии SR-B2 (выход CD36 из внутриклеточного депо), адгезируются на эндотелиоцитах посредством взаимодействия CD36 с эндотелиальными рецепторами: интегрином - αvβ3 и VCAM-1 [37]. 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 [88]. 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 фосфатидилсерином на поверхности соседних клеток [88].

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 пенистых клеток SR-A1 в большей степени способствуют поглощению атерогенных липопротеинов, а SR-B2 - формированию провоспалительного фенотипа этих макрофагов [182, 204, 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, 94]. Также CD68 участвует в поглощении макрофагами апоптозных и повреждённых клеток посредством взаимодействия с фосфатидилсерином [32, 124, 172].

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 определённом 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, 124]. В то же время, CD68 служит «входными воротами» для *Plasmodium falciparum* (возбудитель малярии) при инфицировании печени [32, 124]. 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 повреждённым 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 [198]. 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-κB, а также способствует биосинтезу многих белков, участвующих в атерогенезе [142]. Кроме того, взаимодействие LOX-1 с oxLDL может запустить в клетках процесс апоптоза и повреждение эндотелиальной выстилки [142, 198]. 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 пенистых клеток в атеросклеротических бляшках способствуют SR-А1 и SR-B2 (см. выше), то SR-E1 способствует нарушению барьерной функции эндотелия и проникновению oxLDL и моноцитов (предшественников пенистых 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, 75, 174, 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 β1-6 глюканы), в кооперации с TLR2 опосредует продукцию провоспалительных цитокинов в ответ на микробные β-глюканы [74, 216]. 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 [74, 216]. Более того, дектин-1 экспрессируется на макрофагах и ДК в мозговых областях тимуса, что указывает на его роль в развитии тимоцитов [183].

*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 макрофагах – макрофагах 2-го типа (М2) [67, 188]. Кроме того, SR-E3 является маркером дифференцировки незрелых ДК, образованных из моноцитов, а также активированных антигенами ДК [67, 172].

Рецептор CD206участвует в распознавании сложных углеводных структур на гликопротеинах, включая различные коллагены экстраклеточного матрикса (табл. 1). Он является важной частью нескольких биологических процессов, включая распознавание изменённых клеток, гликопротеинов и нейтрализацию патогенов [139]. 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 накаливаться растворимая форма CD206 – sCD206 [186].

Рецептор CD206 способствует синтезу противовоспалительных (включая IL-10), но не провоспалительных цитокинов, и высоко экспрессируются (но менее активно, чем CD163, см. ниже) на связанных с гемоглобином (Hb) макрофагах - M-(Hb), которые играют протективную роль при атеросклерозе [81]. Эти макрофаги характеризуются низким уровнем оксидантного стресса и провоспалительной активности, а также наличием механизмов обратного транспорта атерогенных липидов из клетки [53].

*SR-E4* *(AMR)* - экспрессируется на клетках печени, включая клетки Купфера (табл. 1). Его основными лигандами являются обеднённые сиаловыми кислотами участки гликокаликса на аберрантных клетках, особенно, тромбоцитах [33, 91]. 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 тромбоцитопоэз в костном мозге [33, 91].

**2.5. Класс F** у человека формируется тремя рецепторами включающих различные сочетания двух типов EGF-подобных доменов (рис. 1). Кроме того, они имеют протяжённый цитоплазматический фрагмент, взаимодействующий с сигнальными ферментами и актиновыми структурами цитоскелета [98,172].

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

Нокаут гена SR-F1 у мышей характеризуется тяжёлым аутоиммунным фенотипом, напоминающим системную красную волчанку у человека [165]. Этот фенотип аутоиммунной болезни является следствием значительного ухудшения клиренса апоптозных 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 прогрессирует 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 [62, 133] или дефицитом функции SR-F1 [165]. Вторичный некроз приводит к образованию DAMP и вовлекается в патогенез многих заболеваний, включая системную красную волчанку и болезнь Альцгеймера [189].

Кроме того, SR-F1 при связывании PAMP может образовывать комплексы с наружными видами TLR, ограничивая провоспалительные эффекты этих TLR [165].

*Рецептор SR-F3* преимущественно локализуется в клетках макро и микроглии, а также миосателлитных клетках и может участвовать в захвате апоптозных нейронов и β-амилоидов при развитии различных нейродегенеративных заболеваний, регенерации мышечной ткани [98, 172].

**2.6. Класс G** учеловекапредставлен 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, муцин-подобный домен [28, 223]. 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 обеспечении контакта клеток друг с другом и структурами экстраклеточного матрикса [28, 45, 124].

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) [223]. Кроме того, экспрессия SR-G1 стимулируется по принципу обратной положительной связи поглощением oxLDL [223]. 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 [45].

**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 – фасциклин 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 [95]. 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 [116]. G – домен ламинина отвечает за связывание гепарина и за контакт клеток с экстраклеточным матриксом [212].

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 [162].

Экспрессия SR-H1 в основном выявляется на макрофагах РЭС 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, 65, 119, 163]. 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 [191]. Через гепарин SR-H могут потенциально контактировать со многими белками, которые не являются их прямыми лигандами. Через связывания фосфатидилсерина SR-H участвуют в утилизации апоптозных клеток. При этом SR-H2 может образовывать на мембране макрофага комплекс с интегриновым рецептором – αvβ5, также связывающим фосфатидилсерин на повреждённых 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 антивоспалительного цитокина – TGF-β [162, 163]. 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) [123, 163, 215]. Подавление у мышей экспрессии SR-H1 на макрофагах приводит к увеличению продукции TNF-α, а также опосредованному цитокинами усилению продукции IgG и IgM [43]. 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 [179].

Таким образом, SR-H, прежде всего, отвечают за распознавание эндогенных лигандов, очистку крови от аберрантных 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 3 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 [175, 248].

*SR-I1* *(CD163)* высоко экспрессируется на M-(Hb) [81], макрофагах РЭС и многих типах стромальных макрофагах внутренних органов, включая тимус, костный мозг (преимущественно эритробластические островки), головной мозг (микроглия), жировую ткань, кишечник, плацента а также на М2 макрофагах [48, 81, 93, 188].

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 антивоспалительными 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, снижает 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* [50, 111, 193, 219]. Экспрессия CD163 на моноцитах способствует индуцированной бактериями продукции провоспалительных цитокинов [49].

Растворимая форма CD163 (sCD163) обладает опсонизирующей активностью и повышается в плазме крови при широком спектре острых и хронических воспалительных заболеваний, особенно выражено при сепсисе, малярии и гепатитах [48, 111]. Так уровень sCD163 может иметь не меньшее диагностическое и прогностическое значение при сепсисе, чем прокальцитонин и CRP (по данным ROC-анализа) [52]. Повышенное присутствие в плазме крови sCD163 обусловлено активацией металлопротеиназы ADAM17/TACE, способной высвобождать надмембранные домены SR-I1 [47].

Мембранный и sCD163 участвуют, соответственно, в связывании и инактивации растворимой и мембранной формы провоспалительного цитокина TWEAK (связанный с TNF слабый индуктор апоптоза) [48].

Таким образом, SR-I1 является рецептором стромальных и М2 макрофагов. Он вовлекается в иммунные и гомеостатические процессы, прежде всего, отвечает за поглощение Hb, ситуационно проявляя как антивоспалительную, так и умеренную провоспалительную активность. В частности М2-макрофаги, экспрессирующие SR-I1 (CD163) и SR-E3 (CD206), могут активно секретировать ключевые антивоспалительные цитокины – IL-10 и рецепторный антагонист IL-1 [188]. В целом, увеличение экспрессии SR-I1 на макрофагах способствует ограничению продукции провоспалительных цитокинов и их дифференцировки их в направлении М2 [105].

**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 [202]. SR-J1 является членом суперсемейства иммуноглобулинов [172]. Его надмембранный фрагмент включает N-концевой домен V-типа, объединённый с доменом С1-типа в единую структуру - дистальный VC1-домен, который связан с проксимальным доменом С2-типа (рис. 1) [159]. Рецептор существенно экспрессируется на многих типах стромальных макрофагах, фибробластах, эндотелиоцитах, перицитах, сосудистых и некоторых других гладкомышечных клетках, эндотелиоцитах, эпителиоцитах покровных тканей, некоторых паренхиматозных клетках, включая нейроны, гепатоциты и кардиомиоциты, выявляется и на Th 1-го типа (Th1) [125, 159, 184,202].

Рецептор SR-J1 представляет собой метаболическую память, лежащую в основе патогенеза хронических диабетических осложнений. Задействование RAGE выраженно индуцируют активацию сигнальных путей киназы Jak-2 и активацию транскрипционных факторов клеточного стресса NF-κB и AP-1 [125, 159, 184]. Это может сопровождаться высоким уровнем клеточного стресса (в сравнении с большинством других SR) и привести к связанному с оксидантным стрессом внутриклеточному повреждению и стрессу эндоплазматического ретикулума, которые являются ключевыми процессами в атерогенезе, нейродегенерации и других проявлениях хронического воспаления низкой интенсивности [159, 222]. 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 выраженно 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 [125, 124, 202]. 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 [122]. Наиболее сильную провоспалительную реакцию при действии на SR-J1 вызывают S-100, HMGB1 и некоторые AGE, такие как карбоксиметиллизин [202]. Задействование SR-J1 на эндотелиальных клетках и лейкоцитов крови является неблагоприятным фактором при развитии септического шока, некоторых других критических состояний, сахарном диабете и системных аутоиммунных заболеваний [125, 184].

Растворимая форма - SR-J1.1 может проявлять антивоспалительные свойства, посредством блокирования взаимодействия лигандов с их рецепторами [202]. Это особенно важно при дисфункциональности клеточного и тканевого стресса, неспособного купировать накопление в межклеточной среде аберрантных метаболитов и продуктов тканевой деградации. Однако SR-J1.1 может индуцировать продукцию провоспалительных цитокинов у лейкоцитов при действии на Mac-1 [173].

Увеличение экспрессии RAGE во время старения, возможно, связано с накоплением лигандов RAGE, которые, в свою очередь, регулируют экспрессию рецепторов в петле положительной обратной связи [159]. При этом sRAGE в плазме крови может снижаться. Предполагается, что высокий уровень sRAGE в крови положительно влияет на продолжительность жизни человека [159].

Таким образом, SR-J1 имеет важное гомеостатическое значение. Кроме того, он способствует поддержанию целостности покровных тканей, противоопухолевой резистентности [202] 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 активации клеток сосудов, стромальных макрофагов и паренхиматозных клеток внутренних органов, включая нейроны и кардиомиоциты [125, 125, 202]. Учитывая способность SR-J1 связывать не только PAMP, но и ключевые для развития клеточного стресса DAMP (S-100, HMGB1) и относительно выраженно активировать клетки при действии этих лигандов (менее чем TLR, но более других SR), некоторые авторы рассматривают RAGE как классический PRR [208].

**2.10. Класс K** 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 [112, 190, 196]. 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 [196]. 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 [196].

**2.11. Класс L** включает 2 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 [209].
2. Ligand-binding repeat – домены с лиганд связывающими повторами, которые состоят из значительного числа тандемных 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 [77].
3. β–propeller – домен c винтообразной бета-складчатостью. Белки c 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)* - выраженно 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 свёртывания крови, oxLDL и некоторых других аберрантных метаболитов. Посредством связывания с апопротеином Е рецептор CD91 участвует в поглощении (преимущественно в печени) остатков хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности, после распада у них нейтрального жира под действием липопротеинлипазы. Ряд лигандов SR-L1, включая LPS, БТШ, кальретинулин стимулируют клеточную экспрессию SR-L1, в то время, как другие, включая α2-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 [56, 126].

Печеночный SR-L1 является существенным механизмом удаления из кровотока различного метаболического мусора [126]. Кроме того, SR-L1 -является физиологическим модулятором (преимущественно отрицательным) сигнального пути фактора роста тромбоцитов (PDGF), поэтому делеция гена SR-L1в 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 [126].

В целом мембранная (CD91), но не растворимая (sCD91) форма рецептора SR-L1, обладает противовоспалительными эффектами [22, 126]. В частности, у мышей, после удаления мембранной формы SR-L1 в миелоидных клетках, ответ на LPS был значительно более выражен [136]. Аналогичным образом, антагонисты рецептора (специфичные к нему антитела и лактоферрин) стимулируют продукцию медиаторов воспаления [136]. Напротив, агонисты рецептора - α2-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 [56].

Таким образом, SR-L1 отвечает за очистку кровотока от метаболического мусора, последствий внутрисосудистого свёртывания крови и внутрисосудистого протеолиза, регулируя при этом процессы тканевого провоспалительного стресса (растворимая и мембранная форма – разнонаправлено) 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: α2-макроглобулин, α1-ингибитор протеиназ (α1-антитрипсин), антитромбин III, гепарин-кофактор II, ингибитор C1q, ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1), ингибитор протеазы протеина С, 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 [126].

*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 [54].

**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 [161]. Он выявляется в различных тканях, но особенно выраженно в эпителии и некоторых видах раковых клеток, основными лигандами рецептора являются PAMP и модифицированные LDL [137, 161]. S4D-SRCRB может участвовать в гомеостатических функциях, таких как врожденная защита, рост и поляризация эпителиоцитов.

Рецептор *SSC5D* состоит из пяти SRCR доменов и одного муцин-подобного домена [128]. 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* [128].

*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-κB, высвобождению цитокинов, включая TNF-α и IL-1β, и формированию воспалительного фенотипа клетки [4, 121]. 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 [178]. 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 патологиях, включая пациентов с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, циррозом печени, сахарным диабетом, почечной недостаточностью и так далее [252]. В частности, CD14 моноцитов и sCD14 были описаны как маркеры стабильной стенокардии [121].

*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 цитоплазматического хвоста [26, 104]. Рецептор CD205преимущественно экспрессируется на зрелых ДК и В-лимфоцитах и участвует в фагоцитозе дендроцитами ряда микроорганизмов, включая HIV (табл. 1).

*CD207* (*Langerin, лангерин*) - содержит внеклеточный лектиноподобный домен С-типа, специфичный для маннозы, N-ацетилглюкозамина и фукозы [203]. CD207 экспрессируется на макрофагах, а также ДК лимфоидных органов, кожи и слизистых оболочек [55, 230]. 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 [55, 230].

*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 задействование 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 [40, 109]. 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) [188].

**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 задействованием 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 [80]. Так, целостный комплекс характерных признаков классического воспаления появились 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 врождённого 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 [80].

**3.1. SR в обеспечении пролиферации клеток и тканевого роста**

Растущие и регенерирующие ткани, а также ткани с высоким уровнем клеточного оборота, характеризуется продукцией различных ростовых и трансформирующих рост факторов, аденозина, адреномедуллина, проадреномедуллина, метаболических цитокинов (например, FGF-21) и других медиаторов, препятствующих развитию инсулинорезистентности (в факультативно гликолизирующих тканях) и выраженной провоспалительной активности клеток [1, 58, 80, 143]. По мере прогрессирования тканевого стресса продукция этих медиаторов может возрастать, но уже на фоне доминирующей роли провоспалительных цитокинов [80, 228].

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 [80].

Функция SR на начальной стадии развития тканевого стресса заключается в обеспечении питания делящихся клеток (холестерином, фосфолипидами, белками – источниками незаменимых аминокислот), в ограничении флогогенных механизмов клеточного стресса, а также в реализации адгезивной и миграционной активности клеток. Эти функции связаны со многими SR (Глава 2), особенно: SR-B1 [5, 146, 149], SR-F1 [165], SR-F3 [98], SR-H1/2 [162, 179, 191, 247], SR-I1 [9, 48, 188], SR-I2 [145], SR-K1 [196], SR-L1 [56, 126], SR-L2 [54]*.* Определённый уровень клеточного стресса, прежде всего, комплексный ответ клетки на повреждение ДНК, является необходимым условием поддержания клеточного цикла в растущих и регенерирующих тканях [38]. 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 [143]. При этом продукты апоптоза должны своевременно удаляться стромальными макрофагами с помощью многих SR, включая, SR-F1 (раздел – 2.5). Нарушение этих функций лежат 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 [80, 143]. В этих случаях, после достижения протективного эффекта функциональные системы тканевого стресса распадаются, а обменные процессы возвращаются к состоянию гомеостаза. Однако при хронизации и возрастания интенсивности повреждающего фактора и усилении провоспалительных свойств тканевого стресса формируется устойчивое состояние аллостаза (изменённого гомеостаза) которое является основой для развития многих хронических соматических заболеваний [141]. При этом для формирования аллостаза имеет значение способность SR повышать уровень своей экспрессии на клетках по мере увеличения их лигандов в околоклеточной среде [28, 172]. 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 – MHC (major histocompatibility complex) 1-го и 2-го класса (MHC-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 антигенспецифичным Т-клеткам является одним из ключевых событий реализации адаптивного иммунитета в очаге воспаления [4]. В этих процессах принимают 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 иммунной ответа, а также предотвращение аутоиммунной агрессии [28, 172, 245].

Основными антиген-представляющими 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 MHC-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 [134]. Рецепторы SR-D1 (CD68), и SR-L1 (CD91) также участвует в миграции ДК и их адгезии на экстраклеточном матриксе [32, 94, 126].

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, 199]. В этих случаях, ДК приобретают способность представлять поглощённые из внеклеточной среды антигены и CD8+ Т-клеткам с помощью MHC-I. Так, доказана высокая активность SR-L1 (CD91) и HSP90 (точнее, gp96) в индукции и реализации противоопухолевого иммунитета, а именно, в обеспечении взаимодействия с противоопухолевых макрофагов (М1) с цитотоксическими CD8+ T-лимфоцитами (ЦТЛ) и CD4+ Th1 [199, 242]. Опухолевые клетки, как правило, не экспрессируют белки MHC-I, поэтому ЦТЛ и М1 действуют на них дистанционно – через выделение цитотоксических факторов после взаимодействия друг с другом. В свою очередь, SR-F1 способствует поглощению дендроцитами комплексов – онкоантиген-HSP-70 и развитию противоопухолевого иммунитета, но менее активно, чем SR-L1 и HSP90 [73]. Противоопухолевый иммунитет зависит от дозы комплексов БТШ-онкоантигены. Так, их высокие концентрации при участии TLR формируют иммунную толерантность к этим антигенам [199].

Распознавание БТШ на апоптозных 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-1β, 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 противоинфекционного и противоопухолевого иммунитета [239, 242]. По-видимому, эти функции SR делают иммунный ответ более сбалансированным и адекватным, но могут, в определённых случаях, принимать и дисфункциональный характер.

**3.3. SR при функциональной поляризации макрофагов и Т-лимфоцитов**

Макрофаг является ключевой клеткой врождённого иммунитета. В процессе развития продуктивного воспаления макрофаги подвергаются морфофункциональной дифференцировки и могут активироваться и поляризоваться в двух основных направлениях: классический тип активации и дифференцировки – в М1 и альтернативный - в М2 [4]. Эти типы макрофагов вступают в кооперативные отношения, соответственно, с Th1 (ключевые продуценты - IFNγ) 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, TGFβ) [4, 235].

Современная классификация М, образующихся из моноцитов под действием различных стимулов in vitro, включает 10 субпопуляций в диапазоне М1-М2 [150]. Вероятно, in vivo эта дифференциация может происходить ещё сложнее [66]. Дифференцировка Th также отличается пластичностью. Так, под воздействием определённых 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 [129, 157, 225]. В целом, субпопуляции Th1 и Th2, как и M1 и M2, гетерогенны, они могут подразделяться на более частные субпопуляции [90]. Упрощённо воспалительные макрофаги можно подразделить на 4 подмножества, каждая из которых взаимодействует с комплементарными субпопуляциями CD4+ T-клеток: 1) Th1↔M1; 2) Th2↔M2a; 3) Th17↔M2b; 4) Treg↔M2c [4, 137, 235]. Эти взаимодействия вовлекают в процесс и другие клетки (ЦТЛ, NK, мастоциты и гранулоциты крови) и соответственно формируют 4 вектора иммунного ответа (i1, i2, i3, i-reg), каждый из которых придаёт определённое направление развитию воспаления [235]. При этом различные вектора иммунной реактивности, могут иметь зоны функционального перекрытия и взаимодействия, включая и конкурентные i1 и i2, например, при бронхиальной астме [127].

В свою очередь, фенотипические особенности стромальных макрофагов более существенно связаны гомеостатическими факторами микроокружения этих клеток. Например, гипоксия может смещать фенотип макрофагов в направлении М2 [175], поэтому некоторые авторы предлагают перейти к нелинейным, более сложным моделям оценки этих клеток [152]. Кроме того, необходимо учитывать то, что отличие в фенотипических маркерах М1 и М2 носит как правило не качественный, а количественный характер, с наличием промежуточных вариантах их экспрессии [175, 235]. При одновременном сопоставлении таких признаков как источники активации, маркерный фенотип, спектр секретируемых цитокинов и функциональная направленность клеток эти позиции будут не всегда чётко коррелироваться друг с другом. В целом, несмотря на то, что процесс дифференцировки моноцитов в макрофаги необратим, поляризация макрофагов представляется обратимой [171, 207]. Фенотип и функция макрофагов зависят от многочисленных стимулов окружающей среды, которые модулируют их активацию и поляризацию [164]. Поэтому в большинстве случаев при оценке субпопуляций М, особенно стромальных макрофагов, правильнее говорить об их морфофункциональном смещении к тому или иному полюсу – М1 или М2. При этом линейная модель диапазона М1-М2 является упрощенным её вариантом. Вероятно, более адекватной будет плоскостная [235] или даже объемная модель.

*Макрофаги M2* являются иммунными клетками с высоким уровнем фенотипической гетерогенности. Они (М2а) управляют функциями на границе иммунитета, тканевого гомеостаза, метаболизма, нейроэндокринной и тканеспецифичной паракринной регуляции [188]. Макрофаги М2 идентифицируют на основе экспрессии характерных для них маркеров [4, 188, 234]. Эти маркеры представляют собой трансмембранные гликопротеины, SR, ферменты, факторы роста, гормоны, цитокины и рецепторы цитокинов. Макрофаги M2а высоко экспрессируют аргиназу-1, противовоспалительные цитокины (включая, IL-10), а также IL-6, хемокины CCL17 и CCL22 [4, 188, 235]. В целом, макрофаги M2a, участвуют в процессах поствоспалительной регенерации, фиброзе, формировании гранулём, хронизации воспаления, продуктивного аллергического воспаления и в иммунном ответе на метазойную 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), также SR-A1 (CD204) и SR-H1 (табл.1) [4, 28, 188, 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 М1 в сторону М2, что впоследствии переключает ответы Th1 на Th2 [234]. В целом, повышенная экспрессия SR-A1 (CD204) и SR-I1 (CD163) способствует антивоспалительным функциям M2: клиренс умирающих клеток, секвестрация провоспалительного цитокина TWEAK, клиренс комплексов гемоглобин-гаптоглобин в местах повреждения тканей и последующее производство противовоспалительных цитокинов [48, 234]. Рецептор SR-E2, участвующий в фагоцитозе патогенных бактерий и грибов, может высоко экспрессироваться как на М2а, так и М1 [188].

*Макрофаги M1* высоко экспрессируют белки MHC-II (особенно HLA-DR) и контактные рецепторы для взаимодействия с Т-клетками - CD80 и CD86, а также FcγR2/3 (CD32/CD16) [4, 188]. Они способны интенсивно секретировать ключевые провоспалительные цитокины (IL-1β, 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 М1, характеризуется более выраженной экспрессией TLR, FcγR, Mac-1 (CR3), но не SR. Однако, некоторые SR, в силу их многофункциональности, способности образовывать рецепторные комплексы с TLR и FcγR и взаимодействовать с Mac-1 и в значительном количестве экспрессироваться не только на М2, но и на М1. К этим SR, прежде всего, относятся SR-B2 (CD36), SR-A6 (MARCO) и SR-J1 (RAGE) [28, 234, 245], а также SR-E2 [188]. Так, действие DAMP на SR-J1 как у CD4+ Th, так и у М1 способствует дифференцировки и пролиферации Th1 [85, 125, 202]. Одновременно SR-J1 может активировать ключевой транскрипционный фактор Th17, а именно, STAT3 [184] и в определённых случаях стимулировать образование Th17 из наивных CD4+ Т-клеток [85]. В свою очередь, экспрессия CD36 на макрофагах M1 способствует формированию их характерного фенотипа путем образования мембранного кластера - SR-B2 и 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 М1 связана с выраженной экспрессией на этих клетках TLR4 [135].

Таким образом, хотя SR более заметно выражены на макрофагах M2, они не являются исключительными для этой популяции и могут способствовать и провоспалительным реакциям макрофагов М1 в определенных контекстах. При смещении фенотипа макрофагов в сторону М1 может отмечаться снижение экспрессии SR-A1 и реципрокное повышение SR-A6 (МARCO), который позитивно регулирует продукцию провоспалительных цитокинов, в то время как SR-А1 вызывает противоположный эффект [102], в том случае, если SR-А1 не вступает в кооперацию c TLR4 под воздействием высоких концентраций LPS [241]. При этом не стоит переоценивать противовоспалительный потенциал поляризации макрофагов в направлении М2. Так, сверхэкспрессия CD163, CD204 и CD206 на альвеолярных макрофагах может быть одним из важных патогенетических механизмов хронической обструктивной болезни лёгких [103]. Следовательно, при изучении роли SR в иммунопатогенезе конкретных заболеваний необходимо учитывать общие закономерности поляризации иммунокомпетентных клеток, нечёткости 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 М2, а именно, макрофаги - ТАМ (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, ТАМ гетерогенны и являются основными иммунными или с учетом их иммуносупрессорной функции - псевдоиммунными клетками микроокружения опухоли. В частности, высокая экспрессия на клетках ТАМ CD204 и CD163 в первичной опухоли, а не общее количество ТАМ связаны с плохим клиническим исходом при светлоклеточном раке почки [148]. Экспрессия рецептора CD204 на клетках ТАМ способствует развитию глиомы [75] и многих других опухолевых заболеваний [242]. В целом, CD163+CD204+ ТАМ более существенно секретируют антивоспалительные цитокины – IL-10 и запрограммированной смерти лиганд 1 - PD-L1 (programmed death ligand 1), в сравнении с CD163+CD204− и CD163−CD204+ ТАМ [117]. При этом PD-L1, секретируемый макрофагами в очаге воспаления, может протективно блокировать Т-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 [117].

Между тем, экспрессия CD204 и CD163 на ТАМ снижается в метастазах при светлоклеточном раке почки [148]. Правда, не ясно насколько связан этот феномен с действием на метастазы противоопухолевого иммунитета. Аналогичным образом, при раке молочной железы клетки с признаками М1 (высокая продукция провоспалительных цитокинов), с учётом смешанного фенотипа ТАМ при этом заболевании, связаны с агрессивностью опухолевого роста [31]. Однако, напротив, экспрессия и активация SR-A6 (MARCO) на ТАМ индуцирует противоопухолевую активность при раке молочной железы и раке толстой кишки, а также в моделях меланомы путем перепрограммирования популяций ТАМ в клетки с провоспалительным фенотипом, способствующих цитолизу опухолевых клеток и повышению их иммуногенности [75]. Также было показано возможность SR-G1 (CXCL16) усиливать провоспалительный фенотип макрофагов и их противоопухолевую активность в отношении колоректального рака [106]. Однако растворимая форма SR-G1, а именно, хемокин - CXCL16, продуцируемый раковыми клетками, способствует их пролиферации и миграции [41]. Эти противоречия определяют необходимость учета не только общих закономерностей, но и частных особенностей взаимодействия опухоли 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. 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 [184, 202, 242]. Напротив, эндотелиальный рецептор SR-H2 (stabilin-2) участвуют в васкуляризации и способствуют росту опухолевой ткани [162, 214]. В свою очередь, рецептор SR-B1 на опухолевых клетках способствует их росту, во-первых, посредством поглощения этими клетками липидов и белков [221]. 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 [221]. Третий механизм SR‐B1 связан с подавлением провоспалительной реакции эндотелиоцитов и острого воспаления, что способствует васкуляризации опухолевой ткани [221]. Экспрессия на опухолевых клетках SR-E1 (LOX-1) также способствует полезному для их выживания питанию и уровню клеточного стресса [108]. Кроме того, экспрессия SR-H1 и SR-H2 на макрофагах и эндотелиоцитах (SR-H2) опухолевой ткани, как правило, способствует опухолевому росту, а их блокада - противоположный эффект [242]. Также способствует пролиферации и миграции опухолевых клеток SR-K1 (CD44) [196]. При этом повышенные уровни растворимого CD44 в сыворотке пациентов являются маркером опухолевого роста при нескольких раковых заболеваниях, включая рак толстой кишки и желудка [196].

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 лекарственные средства для противоопухолевой терапии, а некоторые растворимы формы SR в качестве диагностических маркеров опухолевого роста [221, 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 [59, 169, 198]. 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 [59, 80, 144, 169]. 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 [59, 80], 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 [194, 217, 244]. Кроме того, высокие концентрации ВЖК могут прямо активировать SR-B2, (табл. 1) и TLR2 [197], а патологической активации клеток могут способствовать и более типичные для SR лиганды, например, AGE и oxLDL.

Наиболее высокая экспрессия и репертуар SR выявляется на клетках печени, а их дисфункция способствует инсулинорезистентности, гепатозу и фиброзу печени, а при дальнейшем прогрессировании процесса - неалкогольной жировой болезни печени, гепатиту, циррозу, развитию гепатоцеллюлярной карциномы [10, 176]. 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, М1-М2 поляризация которых, в этом случае, носит нечёткий, эклектичный характер [176].

Развитие инсулинорезистентности жировой ткани связано с регуляторными эффектами ВЖК [177], с изменениями продукции адипокинов [82] и действием на адипоциты медиаторов воспаления со стороны стромальных макрофагов жировой ткани [59, 144, 169]. В норме эти макрофаги экспрессируют ряд типичных для М2 маркеров, включая SR-E3 (CD206) [67, 188].

Ожирение характеризуется активацией и увеличением числа макрофагов в жировой ткани, а при прогрессировании процесса и миграцией в жировую ткань определённого количества Т-лимфоцитов, включая рециркулирующие Th1 и Th17 иммунной памяти, а также поляризацией макрофагов в направлении - М1 [215, 236]. При этом провоспалительные процессы в жировой ткани, дополнительно потенцируются высокими концентрациями в крови атерогенных липопротеинов [105]. 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, способствуют активации этих клеток и развитию инсулинорезистентности [27, 51, 180]. В то время как данные о влияние на эти процессы SR-A противоречивы [180, 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 [155]. При трансформации процесса до диабета 2-го типа и выраженной гипергликемии в тканях накапливается лиганды SR-J1 (RAGE) – AGE, что также приводит к патологической активации клеток сосудов, а также гепатоцитов и кардиомиоцитов [159, 202, 222].

**3.6. SR при атеросклерозе**

Атеросклероз можно рассматривать как самостоятельный вид общепатологического процесса, который занимает промежуточное положение между паравоспалением и каноническим воспалением продуктивного типа [80]. 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+ Т-клетки, а также NK [118], а их миграции может способствовать выделяемый макрофагами растворимая форма SR-G1 (хемокин - CXCL16) [45]. Однако, очевидно то, что при атеросклерозе активация макрофагов прямо связана с изменениями метаболического гомеостаза и факторами тканевого старения сосудистой стенки [16, 75, 204]. Вероятно, лимфоидные клетки 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 М1 или М2, развитием фибринозных изменений, а в менее благоприятных вариантах течения заболевания его переход в стадии атероматоза и кальциноза с окклюзией просвета артерий и риском развития тромбогеморрагических осложнений [16, 164, 207]. 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 [75, 204]. Также может участвовать в негативной активации эндотелиоцитов и макрофагов рецептор SR-J1 (RAGE) [125, 184], 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 печёночных клеток, которые поглощают модифицированные LDL и тем самым препятствующие их накоплению в кровотоке. В частности, уменьшение печеночного SR-L1 приводит к увеличению уровней в плазме крови метаболического мусора и ускоряет развитие атеросклероза [126].

При этом характер течения атеросклероза существенно зависит от морфофункциональных особенностей образовавшихся макрофагов и их соотношения. Так макрофаги с характерными признаками М2 (CD206high), включая антиатерогенные CD163high M-(Hb) располагаются преимущественно на периферии атеросклеротической бляшки в зоне фиброзного кольца [207]. Напротив, высоко экспрессирующие SR-B2, HLA-DR и TLR, но не CD206 (SR-E3) и CD163 (SR-I1) макрофаги, c высоким провоспалительным и прокоагулянтным потенциалом, в больней степени локализуются в центральной области и плече бляшки, направленной в просвет сосуда [207]. Именно с последними типами макрофагов, по мнению ряда авторов, связано усиление провоспалительных механизмов, задействование системы свёртывания крови образования атером и других осложнений атеросклероза [164, 207]. Кроме того, клетки ядра бляшки более насыщены холестерином, чем периферийные макрофаги, сохраняя относительно высокий уровень экспрессии основного поглотителя oxLDL – SR-A1 (CD204) [207]. При этом развитие оксидантного стресса в эндотелии и М1 способствует дополнительной модификации LDL, превращению их в лиганды SR. В свою очередь, преобладание CD163high M-(Hb) способствует рубцевание очага атеросклероза и восстановлению эндотелиальной выстилки сосуда [81, 193, 207]. 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, 75, 204, 207].

**3.7. SR при развитии эссенциальной гипертонической болезни**

Патогенез гипертонии включает три основных блока [39, 80]: 1) дисфункция нейроэндокринной системы - нарушение взаимосвязи лимбико-ретикулярного комплекса и гипоталамуса, приводящей 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 [132]. Все эти составляющие патогенеза гипертонии включают типовые проявления паравоспаления, характерные также для метаболического синдрома и нейродегенерации [39].

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, регулируются 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 - М1 протективно для купирования гипертензии [86].

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 гипертонии [147]. Так, высокие концентрации oxLDL, способствуя стрессу этих клеток [147]. 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 адреномедуллин и окись азота (NO) ему препятствуют [86].

**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 [80]. 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 гликолизирующей тканью, что позволяют 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 чёт процессов аэробного распада глюкозы, что определяет высокую уязвимость нервной ткани от гипоксии и накопления аберрантных протеинов [15]. В свою очередь, эти нарушения предопределяют развитие митохондриального и оксидантного стресса, а также стресса эндоплазматического ретикулума (реакция клетки на повреждение протеома), активацию процессов аутофагии и образование инфламмасом – белковых комплексов, которые способствуют продукции IL-1β и могу инициировать пироптоз нейронов (вариант программного некроза с провоспалительной направленностью) [19, 101, 110, 120]. 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, 46].

Особую значение в патогенезе нейродегенеративных имеет отложение в нервной ткани амилоидных белков, прежде всего: прионов, прионоподобных амилоидов и β-амилоидов. Амилоидные белки накапливаются внутри нейронов, но при их гибели, особенно в результате пироптоза и аберрантного апоптоза – вторичного некроза (раздел -2.5.), нерастворимые амилоиды могут накапливаться в межклеточном пространстве и патологически активировать микроглию [15, 18, 189]. 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 - PrPС и его превращением в изоформу PrPSс, которая чрезвычайно устойчивая к протеолизу и деградации и вызывает дальнейшее превращение белка PrPС в PrPSс, прямо действуя на PrPС [96]. 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) [71].

Внеклеточные комплексы амилоидных белков связываются посредством SR с клетками микроглии и астроцитов, которые могут поглощать и утилизировать определенное количество растворимых амилоидных белков, но при накоплении их нерастворимых образований способствуют развитию паравоспаления, оксидантному стрессу и дальнейшему повреждению нервной ткани. При этом SR-A1 (CD204), SR-L1 (CD91) и SR-F3 участвует в клиренсе растворимых амилоидных белков без выраженной активации микроглии [34, 107, 126, 229]. 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, 229]. 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, 49]. В свою очередь, SR-F3 участвует в поглощении апоптозных нейронов астроцитами и тем самым препятствует вторичному некрозу этих клеток [98].

Напротив, задействование SR-B2 (CD36), и SR-J1 (RAGE) приводит к патологической активации микроглии, а SR-J1 - непосредственно нейронов [28, 126,229]. Кроме того, при нейродегенерации атерогенные LDL могут проникать через гематоэнцефалический барьер и действовать на нейроны через SR-E1 (LOX-1), который активирует сигнальные пути транскрипционного фактора р53, способствующие выживанию или апоптозу нейронов в зависимости от ситуации [224].

Возможно и острое развитие нейродегенерации. Так в восстановительный период экспериментального сепсиса у крыс фиксируется в гиппокампе гибель нейронов, отложение тау-протеина и β-амилоида, а также развитие когнитивных расстройств [64]. При этом блокада SR-J1 (RAGE) антителами существенно снижала проявления нейродегенерации, а накопление 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 направление терапии этих заболеваний [28, 172].

**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 хронического системного паравоспаления [3, 80, 251]. Скорее, СВ можно определить, как метавоспаление [80], 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 [80, 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-1β и TNF-α, продуктов внутрисосудистой активации системы комплемента и гемостаза [80]. Для предотвращения системной активации макрофагов РЭС, эндотелиоцитов и миоцитов микрососудов, приводящей к критическим для жизни шоковым состояниям, в организме существуют многочисленные факторы антивоспалительной резистентности, которые могут усиливаться при развитии острофазного ответа печени и некоторых других протективных механизмов системного воспалительного ответа классического воспаления [80]. Среди этих факторов особую роль играют SR, преимущественно локализованные на клетках РЭС и эндотелии сосудов. В настоящее время, количество 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 проникших в системный кровоток ограниченного числа микробов из очага воспаления или при нарушении барьерной функции кишечника, без существенной провоспалительной

Таблица 2

**Возможное протективное и негативное значение SR при развитии системного воспаления**

(обобщённые данные Главы 2, разделов - 3.1. и 3.9., таблицы 1)

|  |
| --- |
| **Протективное значение SR при СВ** |
| ***Механизм*** | ***SR*** |
| Распознавание PAMP, участие в фагоцитозе патогенов | A1, A6, B1, B2, E2, E3, E41, F1, F2, G1, H1, H2, I1, J1, SSC5D, CD209 |
| Удаление из кровотока метаболического “мусора” | A1, A5, A6, B1, B2, D1, E1, E3, G1, J1, L1 |
| Удаление продуктов апоптоза, повреждённых клеток  | A1, A5, A6, B2, D1, E1, E3, F1, F2, G1, H1, H2, J1, L1 |
| Удаление аберрантных тромбоцитов | E4 (основной рецептор) |
| Удаление продуктов коагуляции крови | B2, E4, H1, H2, L1  |
| Ограничение развития клеточного стресса | A12, B1, E3, F1, H1, H2, I1, I2, L1 |
| Удаление из кровотока свободного гемоглобина | I1 (преимущественно в комплексе с гаптоглобином) |
| Удаление и кровотока комплексов протеаза-антипротеаза | L1 (основной рецептор) |
| Удаление растворимых PAMP и DAMP | A12, B1, H13, H23, при содействии HSP70 – (А1, E3, F1, L1)? |
| Обеспечение продукции надпочечниками глюкокортикоидов | В1 |
| Растворимые формы SR как маркеры СВ | E3 (sCD206), I1 (sCD163), sCD14 (пресепсин) |
| Регенерация повреждённых органов | B1, E4, F3, H1, H2, I2, K1, L1, L2 |
| **Негативная роль SR при СВ** |
| ***Механизм*** | ***SR*** |
| Патологическая активация эндотелия микрососудов | B2, E1, J1 |
| Патологическая активация макрофагов | (A12, B2, CD14) - при взаимодействии с TLR4, J1 |
| Участие в активации тромбоцитов | В2 |
| Развитие сладж-феномена | B2 |
| Септическая пролонгированная нейродегенерация | J1 |

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

активации РЭС [28, 80, 172, 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 - α5β1 и αvβ3 [57, 89]. Такими посредниками могут быть и тромбоциты. Они не обладают достаточной бактерицидностью для завершения фагоцитоза патогенов, но способны их фиксировать и вакуолизировать [227]. После чего, тромбоциты могут поглощаться макрофагами РЭС, прежде всего, с помощью SR-E4 [33, 91].

1. Удаление из кровотока продуктов окисления макромолекул (большинство SR, Глава 2, табл. 1), протеаз и их комплексов с антипротеазами (SL-L1) [126], продуктов гликирования - AGE (SR-A1, SR-B2, SR-E1, SR-J1 – табл. 1), тромбоцитарных агрегатов (SR-E4) [33, 91], свободного гемоглобина (SR-I1) [48, 193], нуклеиновых кислот – SR-A1 и другими 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 [158]. Затем образовавшиеся комплексы могут поглощаться РЭС, после фиксации на SR-H1/2 [65, 119, 163, 191]. Гаптоглобин связывает свободный гемоглобин, а затем этот комплекс распознаётся с помощью SR-I1 (CD163) макрофагами РЭС [48, 193]. В качестве других посредников могут выступать БТШ, особенно HSP70 [70, 140, 181]. Индуцибельные БТШ являются ключевыми шаперонами клеточного стресса при различных патологиях человека [205]. Они связываются с повреждёнными белками и нормализуют их пространственную структуру или участвуют в утилизации необратимо повреждённых белков, а также выполняют широкий спектр регуляторных функций внутри клетки [38, 101, 110, 205]. Кроме того, некоторые БТШ могут секретироваться клетками иммунной системы при их активации или в больших количествах высвобождаться из некротических клеток [70]. 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 [70]. При этом показана протективная роль HSP70 при развитии СВ асептической и инфекционной природы [140, 181], но эти эффекты, по-видимому, связаны с относительно небольшими концентрациями HSP70 в крови [69]. В свою очередь, эти протективные эффекты могут быть опосредованы SR, связывающие HSP70, другие БТШ и ограничивающие 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 повреждённые клети, при участии многих SR, посредством распознавания на их поверхности полианионов, фосфатидилсерина, C1q, повреждённых структур гликокаликса, БТШ и других лигандов (Глава 2, табл. 1) [28, 165, 172, 245, 248].
2. Протективные эффекты SR также связаны с ограничением развития системного провоспалительного тканевого стресса [80], а также с регенерацией повреждённых 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) [69, 78, 79]. В целом, контролируемые SR проявления тканевого стресса, адекватные повреждающему фактору и состоянию организма, являются благоприятным условием купирования последствий тяжёлой травмы или инфекции, предотвращения и разрешения СВ.
3. 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 антивоспалительных свойств к провоспалительными, усугубляя течения СВ, а именно, подобно SR-B2 (CD36) и CD14, он становится корецептором для TLR4 макрофагов, ухудшая течение экспериментального сепсиса [42, 107, 160]. В свою очередь, SR-J1 (RAGE) способствует патологической активации эндотелия сосудов и других клеток в качестве неблагоприятного фактора развития сепсиса и других критических состояний [125, 184]. Кроме того, SR-J1, может способствовать вторичному развитию нейродегенерации в восстановительный период сепсиса, реагируя на образование амилоидных белков в головном мозге [64]. 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 не только участвует в патологической активации макрофагов, но также эндотелиоцитов и тромбоцитов, способствует внутрисосудистому свёртыванию крови [87, 206, 238], а также экспрессируется на повреждённых эритроцитах, способствуя развитию сладж-феномена [38].

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 повреждённых органов. Растворимы формы некоторых SR, уже используются (sCD14 - пресепсин) [121, 254] или могу эффективно использоваться (sCD163 [52], 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 многообразны и их механизмы пока ещё далеко не до конца изучены.

**Заключение**

Биологические механизмы SR обеспечивают взаимосвязь различных физиологических процессов, включая процессы нейроэндокринной и метаболической регуляции, с иммунной системой. 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 макрофагов и Т-клеток в очаге воспаления. Важную протективную, а в некоторых случаях и негативную, роль играют SR в предотвращении развития и в разрешении системного воспаления – главную причину летальных исходов в палатах интенсивной терапии. Целенаправленное действие на SR является перспективным направлением терапии очень широкого круга заболеваний, а определения мембранных и растворимых форм SR уже в настоящее время используется в качестве методов диагностики и мониторинга многих патологи человека.

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