1. **Введение**

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

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

Рецепторы играют важную роль для обеспечения функций цитокинов, поэтому в настоящее время исследователями ведется активная работа по изучению их роли в норме и при различных патологиях [5, 10, 26]. Рецепторы и медиаторы являются равноправными участниками обеспечения биологических эффектов на таргетные клетки, и регуляция этих эффектов может модулироваться различными механизмами. Одними из таких механизмов являются плотность экспрессии рецепторов на поверхности клеток [5, 26], а в частности – пороговый уровень экспрессии рецепторов, при достижении которого может изменяться тип и интенсивность реагирования. В исследованиях последних лет показано, что от изменения количества экспрессируемых рецепторов может изменяться функциональный ответ клеток на медиатор, или даже принципиально отличаться при достижении определенного количества рецепторов. [10]. Кроме того, при различных соотношениях количества экспрессируемых рецепторов разных типов возможна перекрестная активация их сигнальных путей с модуляцией действия цитокина [12].

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

1. **Плотность экспрессии рецепторов как регулятор функций и свойств клетки: интерлейкины, интерфероны и факторы роста**

### *Интерлейкины*

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

Было показано, что Th17 экспрессировали более высокие уровни IL-12Rβ1 и IL-23r по сравнению с γδ T клетками. Также оценивался уровень фосфорилирования STAT3 в ответ на введение IL-23. Наличие высокой плотности экспрессия IL-12Rβ1 способствовала более высокому уровню фосфорилирования STAT3. Таким образом, данное исследование показало различия в функциональной способности клетки в зависимости от плотности рецептора на субпопуляциях иммунных клеток [54].

Говоря об интерлейкинах, нельзя не упомянуть их роль в развитии воспаления. Однако иногда эта роль принадлежит не столько самим цитокинам, сколько их рецепторам, а точнее – количественному изменению их на поверхности клеток. Chang с соавт. трансфецировали линию клеток HUC-1 вектором, кодирующим рецептор второго типа к IL-1, и показали роль его эктопической экспрессии: произошло изменение морфологических характеристик этих клеток, повышение их миграционной способности и увеличение секреции ими IL-6, IL-8 и коллагена. Однако чрезмерная экспрессия IL-1R2 приводила к снижению экспрессии ко-рецептора IL-1RAcP и, в результате, к подавлению ответа клетки при действии IL-1 через IL-1R1 [8]. Последний эффект был описан в более ранних работах с использованием мышиных кератиноцитов с высокой и низкой плотностью экспрессии IL-1R2 [38].

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

Изменение уровня экспрессии рецептора к IL-10 также имеет значение в развитии и прогрессировании аутоиммунных патологий. Имеются данные о более благоприятном течении СКВ у пациентов, мононуклеарные клетки которых имели более высокие показатели экспрессии IL-10R на мембране (а именно CD4+ и CD8+ Т-клетки). Проведение сигнала IL-10/IL-10R в данном случае тормозило развитие волчаночного нефрита [11]. При изучении роли IL-26 у больных воспалительными заболеваниями кишечника, исследовали экспрессию рецепторов IL-20R1 и IL-10R2 на клетках нормальной слизистой оболочки и у больных с активным и неактивным воспалением, а так же на культуре клеток субэпителиальных миофибробластов толстого кишечника. В результате было выявлено, что IL-20R1 экспрессировался на эпителиальных клетках и в некоторых других клетках подслизистой оболочки, а экспрессия IL-10R2 была обнаружена в различных клетках, включая эпителиальные клетки и лейкоциты. Уровни экспрессии IL-20R1 и IL-10R2 не различались в нормальной и воспаленной слизистой оболочке. Экспрессия рецепторов IL-20R1 и IL-10R2 на культуре клеток субэпителиальных миофибробластов толстого кишечника была выше. Имеются данные о роли изменения экспрессии рецептора к IL-4 в развитии атопического дерматита на ранних этапах постнатального онтогенеза. На момент рождения ребёнка моноциты и Т-хелперы, полученные из пуповинной крови новорожденного, имеют высокий уровень экспрессии IL-4R на своей мембране. Через год количество IL-4R на моноцитах снижается. Однако в случае, когда плотность рецепторов на моноцитах не снижалась или происходило незначительное её уменьшение, развивалось IL-4/IL-4R-опосредованное подавление секреции IL-12 моноцитами, который, воздействуя на Т-хелперы 1 типа, стимулировал секрецию ими IFNγ. Угнетение секреции IL-12 изменяет Th1/Th2- баланс в сторону Th2-ответа. Поэтому у детей с такой картиной экспрессии IL-4R на моноцитах в течение первого года жизни развивался тяжёлый атопический дерматит [14]. При этом in vivo было обнаружено, что IL-4 имеет различную регуляторную роль в экспрессии IL-7Ra в зависимости от типа клетки; IL-4 уменьшает экспрессию IL-7Ra на CD4 T-клетках, и напротив, активирует экспрессию на DC [21].

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

Участие в патогенезе атопического дерматита было также показано для рецепторного антагониста IL-31 и рецепторов к IL-1. Плотность экспрессии IL-31RA в кератиноцитах пораженной кожи у пациентов с атопическим дерматитом, значительно выше, чем у здоровых доноров. Уровень экспрессии IL-31RA значительно возрастает при псориазе, но в меньшей степени, по сравнению с атопическим дерматитом [13]. Исследование клеток периферической крови больных атопическим дерматитом [1] продемонстрировало, что Т-клетки и В-клетки характеризуются снижением плотности экспрессии рецепторов первого типа к IL-1 при более высоком, по сравнению со здоровыми донорами, проценте позитивных клеток с рецепторами 2 типа. Кроме того, на примере моноцитов и В-клеток показано, что изменение плотности экспрессии и процента клеток, экспрессирующих данный рецептор в субпопуляции, может быть разнонаправленным. Также было продемонстрировано, что наибольшей предсказательной силой для индекса тяжести заболевания SCORAD обладают модели множественной линейной регрессии, учитывающие все три пула компонентов системы рецептор-цитокин: содержание растворимых рецепторов и цитокина, процент позитивных клеток и количество рецепторов. Схожие тенденции были продемонстрированы и для экспрессии рецепторов к IL-1 при ревматоидном артрите на основных иммунокомпетентных клетках периферической крови (Т-лимфоцитах, В-лимфоцитах и моноцитах) [2].

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

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

### *Интерфероны*

В настоящее время выделяют 12 (у человека — 9) видов интерферонов, которые по способности взаимодействовать с тремя типами рецепторов объединяют в 3 семейства: интерфероны I типа – IFNα, IFNβ, IFNδ, IFNε, IFNκ, IFNτ, IFNω, а также лимитин (у человека IFNδ, IFNτ и лимитин не обнаружены), интерфероны II типа – IFNγ и описанные недавно интерфероны III типа – λ1, λ2 и λ3, называемые также IL-29, IL-28А и IL-28В соответственно.

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

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

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

Роль экспрессии IFNAR1 показана при колоректальном раке у человека и на мышиных моделях. Было обнаружено, что низкий уровень плотности экспрессии IFNAR1 наблюдался при колоректальном раке у человека и мышиных моделях, по сравнению с нормальными клетками эпителия слизистой [20].

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

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

### *Факторы роста*

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

Одним из наиболее мощных индукторов опухолевого роста является эпидермальный фактор роста (EGF). Тем не менее, ответ клетки на действие EGF не всегда зависит только от самого цитокина: важным является и уровень экспрессии рецептора EGFR на мембране клетки. EGFR экспрессируется при раке желудка, молочной железы, предстательной железы, мочевого пузыря, колоректальном раке и многих других эпителиальных опухолях. Определённое значение имеет различная экспрессия EGFR на клетках перикоронарных фолликулов, оставшихся после удаления зубов, поскольку фолликул и его одонтогенные остатки могут играть важную роль в гистогенезе различных одонтогенных кист, гематом и опухолей [31].

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

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

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

Для развития направления терапевтического использования экспрессии рецепторов на клетках необходимо глубже понимать процессы, запускаемые внутри клеток после изменения экспрессии. В настоящее время в ряде исследований представлены данные о том, что происходит внутри клетки при действии цитокина в условиях изменённой экспрессии его рецептора. Tini с соавт. в своих исследованиях показали, что у клеток, экспрессирующих высокий уровень EGFR, экспрессия белка Beclin-1, участвующего в аутофагии клеток, снижается. В свою очередь, это способствует ингибированию апоптоза опухолевых клеток и повышению их пролиферативной активности. Пациенты с глиобластомой и высокой экспрессией EGFR на опухолевых клетках в этом случае имели наихудший клинический прогноз. У пациентов, чьи опухолевые клетки имели низкую плотность рецептора на мембране, прогноз выживаемости был более благоприятен [46].

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

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

ARCON-терапия – модификация лучевой терапии, которая заключается в ингаляционном введении пациентам карбогена и приёме ими растворимого витамина РР (никотинамида) во время проведения лучевой терапии. Nijkamp с коллегами показали, что пациенты с низким уровнем экспрессии EGFR лучше отвечали на ARCON-терапию и имели более длительную выживаемость [34]. Считается, что гипоксия опухолевых клеток обеспечивает их устойчивость к лучевой терапии, в то время как максимальное повреждение ДНК клеток наблюдается в присутствии кислорода. Связывание EGF со своим рецептором индуцирует активацию и стабилизирует один из ключевых белков гипоксической реакции – фактор, индуцированный гипоксией 1а (HIF-1a). Поэтому авторы полагают, что хороший эффект ARCON-терапии на низко-экспрессирующие опухоли связан с отсутствием такого потенциала из-за низкого количества EGFR.

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

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

Рецептор эпидермального фактора роста относится к семейству «человеческих» эпидермальных рецепторов, которое кроме EGFR (или HER-1) включает рецепторы HER-2, HER-3 и HER-4. Эти рецепторы, по литературным данным, также могут экспрессироваться некоторыми опухолями, однако не всегда изменение уровня их экспрессии влияет на жизнедеятельность самой клетки и на прогноз заболевания в целом [19, 47]. Но есть также данные, показывающие, что высокая экспрессия определённого рецептора из семейства HER определяет гистологический тип опухоли, например, при раке желудка [4], а также влияет на выживаемость пациентов, в особенности отмечается, что гиперэкспрессия HER-3 при раке желудка приводит к ухудшению состояния больных и снижает их выживаемость [4, 16]. Высокая экспрессия HER-2 при аденокарциноме простаты коррелирует с уровнем сывороточного простатического специфического антигена и может играть важную роль в прогрессировании заболевания [55]. Долгое время считалось, что НЕР3 не обладает киназной активностью, однако недавно обнаружили, что эти рецепторы проявляют активность тирозинкиназы и образуют гомодимеры и гетеродимеры с другими НЕР рецепторами. Такое гетеродимерное образование между молекулами НЕР может быть важной особенностью некоторых раковых клеток. В частности, гетеродимер НЕР2 / НЕР3, по-видимому, имеет большое значение для пролиферации опухолевых клеток при определенных раках молочной железы. Высокие уровни НЕР3 связаны с развитием резистентности при лечении рака, которые нацелены на блокаду НЕР1 или НЕР2 [24].

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

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

Изменение экспрессии рецептора к VEGF может влиять и на диагностику патологических процессов, например опухолей. Hervey-Jumper с соавт. показали, что высокая экспрессия VEGFR-1/2 на клетках медуллобластомы усиливает контраст гадолиния при проведении МРТ-исследования. Такие опухоли имели на снимках более яркое цветение. У пациентов с низкоэкспрессирующими раковыми клетками опухоль была менее яркой [17]. Данный факт следует учитывать при диагностике онкологических заболеваний.

Роль изменённой экспрессии рецепторов других факторов роста также описывается в литературе. Повышение уровня экспрессии c-Met (рецептор фактора роста гепатоцитов) на эпителиальных клетках при карциноме носоглотки повышает двигательную активность раковых клетках, способствуя их метастазированию в шейные лимфатические узлы [23]. Van Caam с соавт. рассматривают изменение плотности первого типа рецептора к TGFβ на клетках хряща как фактор риска развития остеоартрита: с возрастом экспрессия TGFβ-R1 может снижаться, в результате уменьшается активирующее влияние цитокина на клетки хряща [48]. Также было показано, что у младенцев с низкой плотностью экспрессии рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) снижается миграционная способность мезенхимальных стволовых клеток в нужном направлении и дифференцировка их в эластин- и актин-продуцирующие фибробласты, а также ангиогенез. Перечисленные процессы важны для развития зрелых альвеол, и поэтому, по словам авторов, у детей с низкоэкспрессирующими клетками развивалась бронхо-лёгочная дисплазия [37].

Изменение экспрессии рецепторов факторов роста может влиять на течение не только патологических процессов, но и физиологических. Так, было показано, что моноциты крови различаются по уровню экспрессии α-субъединицы рецептора GM-CSF. Моноциты с высоким уровнем экспрессии при действии цитокина дифференцируются в CD14-CD1a+ клетки (дендритные клетки), а моноциты с низкой экспрессией рецептора – в C14+CD71+ клетки (макрофаги) [10].

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

***Работа поддержана грантом Сеченовского Университета 2018***